

JĘDRUSZCZAK, Przemysław, ZDUN, Sylwia, WALCZAK, Klaudia, WESOŁOWSKA, Zuzanna & GAWEL, Weronika. Ashwagandha (*Withania somnifera*) - influence on sleep: review. *Quality in Sport*. 2023;9(1):40-45. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.09.01.005> <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/41868>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przypisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 13.01.2023. Revised: 15.01.2023. Accepted: 20.01.2023.

Ashwagandha (*Withania somnifera*) - wpływ na sen: przegląd Ashwagandha (*Withania somnifera*) - influence on sleep: review

Przemysław Jędruszcak

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-9248-4908> | jeremskij@gmail.com

Sylwia Zdun

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5359-3618> | sylwiazdun15@gmail.com

Klaudia Walczak

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5156-2260> | klaudia.walczak100@gmail.com

Zuzanna Wesołowska

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-2344-1696> | wesolowska.zuzanna99@gmail.com

Weronika Gawel

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-4451-3193> | weronikam.gawel@gmail.com

Abstrakt:

Wstęp: Ashwagandha (*Withania somnifera*) jest rośliną występującą na subkontynencie indyjskim. Przypisywane jej prozdrowotne właściwości zostały w dużej części zweryfikowane w licznych badaniach na przestrzeni ostatnich 20 lat. W niniejszym artykule dokonano przeglądu badań dotyczących wpływu suplementacji ashwagandhy na sen, jego deprywację oraz badań analizujących mechanizmy warunkujące takie działanie.

Materiały i metody: Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używając słów kluczowych: "ashwagandha"; "sleep"; "insomnia"; "withania"; "somnifera"; "withanolide"; "withaferin"

Wyniki: Ashwagandha pozytywnie wpływa na jakość i długość snu. Wskazuje się, że poprawia ona parametry snu zarówno wśród osób chorujących na bezsenność, jak i osób zdrowych. Dodatkowo udowodniono, że

zmniejsza ona stres oksydacyjny w warunkach deprywacji snu. Wykazano, że pozytywne działanie ashwagandhy na sen jest związane z wpływem na przekąźnictwo GABA-nergiczne, a związkiem chemicznym odpowiedzialnym za indukowanie snu przez tę roślinę jest glikol trietylenowy. Jej regularne stosowanie zwiększa poziom dopaminy w mózgowiu i może być potencjalnie użyteczne w leczeniu zaburzenia związanego ze snem jakim jest zespół niespokojnych nóg.

Podsumowanie: Zastosowanie ashwagandhy stanowi potencjalny kierunek w leczeniu zaburzeń snu oraz poprawie jakości snu u osób zdrowych. Istnieje potrzeba dalszego rozwoju oraz badań na większych grupach pacjentów w celu wykorzystania jej możliwości.

Słowa kluczowe: ashwagandha; sen; bezsenność; withania somnifera; witanolidy

Abstract:

Introduction: Ashwagandha (*Withania somnifera*) is a plant found on the Indian subcontinent. The health-promoting properties attributed to it have been largely verified in numerous studies over the past 20 years. This article reviews studies on the effects of ashwagandha supplementation on sleep, its deprivation, and studies analyzing the mechanisms determining such effects.

Materials and methods: A review of the literature available in the PubMed database was carried out, using the key words: "ashwagandha" ; "sleep" ; "insomnia", "withania", "somnifera", "withanolide", "withaferin".

Results: Ashwagandha has a positive effect on the quality and length of sleep. It is indicated that it improves sleep parameters among both insomniacs and healthy people. In addition, it has been proven to reduce oxidative stress under conditions of sleep deprivation. Ashwagandha's positive effects on sleep have been shown to be related to its effects on GABA-nergic transmission, and the chemical responsible for the plant's sleep induction is triethylene glycol. Its regular use increases dopamine levels in the brain and could potentially be useful in treating the sleep-related disorder restless legs syndrome.

Conclusions: The use of ashwagandha is a potential direction for treating sleep disorders and improving sleep quality in healthy individuals. There is a need for further development and studies on larger groups of patients to exploit its potential.

Keywords: ashwagandha; sleep; insomnia; withania somnifera; vitanolides

Wprowadzenie: Ashwagandha (*Withania somnifera/Witania ospala*) jest rośliną występującą na subkontynencie indyjskim. Jej korzeń jest stosowany w tradycyjnej indyjskiej medycynie zwanej Ajuwerdą, która przypisuje mu wiele prozdrowotnych właściwości. Liczne badania z ostatnich lat wykazują, że posiada ona działanie przeciwzapalne, przeciwłękowe, neuroprotektcyjne czy przeciw cukrzycowe [21][22][23].

Swoje właściwości zawdzięcza obecności licznych związków chemicznych, z których najlepiej poznano witanolidy, będące strukturalnie podobne do ginsenozydów obecnych we wszechleku żeń-szeniu, przez co witania bywa nazywana "indyjskim żeń-szeniem" [20].

Badacze wykazują duże zainteresowanie zastosowaniem ashwagandy w kontekście snu, zarówno w leczeniu jego zaburzeń i nakładających się na niego objawów innych chorób, jak i poprawie jego jakości u osób zdrowych.

Bezsenność jest powszechnie występującym zaburzeniem snu, którego farmakoterapia często niesie ze sobą działania niepożądane. Dzięki swojemu udowodnionemu działaniu neuroprotektywnemu i anksjolitycznemu, witania stała się w ostatnich latach przedmiotem badań nad wykorzystaniem jej jako bezpiecznego, roślinnego suplementu w terapii snu.

I. Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest przegląd poznanych do tej pory zastosowań ashwagandhy w terapii snu oraz przeglądu ustaleń dotyczących mechanizmu determinującego jej właściwości indukujące sen.

II. Materiał i metody

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używając słów kluczy: "ashwagandha"; "sleep"; "insomnia"; "withania"; "somniafer"; "withanolide"; "withaferin"

III. Wyniki

1. Oddziaływanie ashwagandhy na sen

1.1 Badania na modelach zwierzęcych

Ashwagandha prewencyjnie podawana narażonym na deprivację snu gryzoniom zmniejsza wykładniki fizyczne i biochemiczne stresu oksydacyjnego. W badaniu Kumar. A et al. (2007) porównano zmiany wagi ciała, poziom lęku, aktywność motoryczną oraz poziomy markerów określonych procesów biochemicznych w mózgu u myszy poddanych 48-godzinnej deprivacji snu bez zabezpieczenia farmakologicznego do tych samych parametrów u myszy poddanych wcześniej 3-dniowej suplementacji ekstraktem z ashwagandhy lub ekstraktem z ashwagandhy i diazepamem. Myszy w grupach w których podawano ashwagandhę lub diazepam miały poprawioną aktywność motoryczną oraz mniejszy poziom lęku w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej, a spadek ich wagi był mniejszy. Badania biochemiczne wykazały również, że podawanie W. somnifera lub diazepamowi znacznie zmniejszyło peroksydację lipidów, zmniejszyło poziomy azotynów, poprawiło aktywność katalazy, a jednocześnie podawanie W. somnifera z diazepamem synergistycznie poprawiło wszystkie parametry biochemiczne w porównaniu z wybieranymi przez nich indywidualnie efektami [13].

Działanie neuroprotektoryjne ashwagandhy przy zaburzeniach snu u gryzoni zostało potwierdzone również badaniami Manchanda S et al. (2016). Szczury poddane deprivacji snu z poprzedzającym przyjmowaniem ashwagandhy (określane w badaniu jako WSD) wykazywały lepsze wyniki w testach behawioralnych niż te które poddano deprivacji snu bez przyjmowania preparatu (określane jako VSD). Na poziomie biochemicznym wykazano mniejszą ekspresję białek związanych z stresem oksydacyjnym oraz słabiej nasilone procesy apoptozy w regionie hipokampa u szczurów WSD w stosunku do szczurów VSD [14].

Podobne wyniki uzyskano również w badaniu przeprowadzonym przez Kaur T et al. (2016) [15].

Działanie ashwagandhy podczas deprivacji snu polega nie tylko na zmniejszeniu poziomu wykładników stanu zapalnego, ale również zwiększeniu koncentracji neuroprzekazników. W badaniach Suganya K et al. (2020) szczury poddane deprivacji snu z poprzedzającym przyjmowaniem ashwagandhy cechowały się wyższym poziomem serotoniny i dopaminy zarówno względem szczurów poddanych deprivacji bez przyjmowania ashwagandhy, jak i szczurów jej niepoddanych [16].

Badania na muszkach *Drosophila* autorstwa Wang YY. et al (2020). wykazały wydłużenie całkowitego czasu snu oraz skrócenie czasu potrzebnego do zaśnięcia bez negatywnego wpływu na aktywność motoryczną podczas okresu czuwania owadów poddanych działaniu witamin ospanej [11]. Pozytywny wpływ na sen muszek *Drosophila* potwierdzono również w badaniu przeprowadzonym przez Holvoet H et al. (2022) [19].

1.2 Badania na ludziach

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Langade D et al. (2019) oceniono skuteczność i efektywność ekstraktu z witamin na bezsenność. Pacjenci przyjmujący ashwagandhę uzyskali skrócenie czasu potrzebnego do zaśnięcia (sleep onset latency, SOL) oraz czasu czuwania po zaśnięciu (wake after sleep onset, WASO) przy jednoczesnym wydłużeniu całkowitego czasu snu (total sleep time, TST) oraz poprawie jego efektywności (sleep efficiency, SE) w stosunku do grupy placebo. Żaden z pacjentów nie zgłosił żadnych działań niepożądanych w okresie objętym badaniem [2]. Podobne wyniki uzyskano również w badaniu przeprowadzonym przez Deshpande A et al. (2020) [3].

Pozytywny wpływ na wykładniki jakości snu (SOL, WASO, TST, SE) nie tylko wśród pacjentów z bezsennością, ale również wśród osób zdrowych wykazało badanie Langade D et al. (2021) [1].

Subiektywną poprawę jakości snu wśród osób zdrowych odnotowano w badaniu nad wpływem W. somnifera na funkcje kognitywne u zdrowych, zestresowanych ludzi [17]. Proporcjonalność poprawy subiektywnej oceny jakości snu wraz z zwiększającą się dawką preparatu została opisana w jednym

randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu porównawczym przeprowadzonym przez Salve J et al. (2019) [18].

Wyniki badania przeprowadzonego przez Kelgane SB. et al. (2020) pozwalają stwierdzić, że witania ospała jest suplementem dobrze tolerowanym przez pacjentów geriatrycznych w wieku 65-80 lat. W grupie osób otrzymujących ashwagandhę zaobserwowano poprawę oceny jakości życia (na podstawie kwestionariusza WHOQOL-BREF), jakości snu oraz czujności umysłowej. W opinii osób badanych ashwaganda wydaje się być bezpiecznym i efektywnym preparatem [12].

Chaudhari KS et al. (2021) opisuje przypadek 72-letniej kobiety cierpiącej z powodu choroby Parkinsona poddanej 2-miesięcznej suplementacji ashwagandą w celu terapii bezsenności. Oprócz częściowego ustąpienia zaburzeń snu, nieznaczniejszego zmniejszenia się drżenia mięśniowego oraz sztywności, u pacjentki zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów zespołu niespokojnych nóg [8].

Pozytywne działanie na objawy ch. Parkinsona i zespół niespokojnych nóg prawdopodobnie jest związane z pozytywnym wpływem ashwagandhy na układ dopaminergiczny, co zostało udowodnione w przez RajaSankar S et al. (2009), który przeprowadził badanie na myszach prezentujących biochemiczne i fizjologiczne objawy choroby Parkinsona. Oceniono w nim wpływ ashwagandhy na funkcje motoryczne oraz poziomy katechilamin, antyoksydantów i markerów oksydacji lipidów. Wykazano poprawę funkcji motorycznych oraz zwiększenie się poziomu badanych substancji w prążkowiu myszy z grupy eksperymentalnej w stosunku do myszy z grupy kontrolnej [9].

Inne badanie przeprowadzone na myszach prezentujących biochemiczne i fizjologiczne objawy choroby Parkinsona, autorstwa Prakash J. et al (2014), wykazało, że etanolowy ekstrakt z korzenia WS wywołuje poprawę funkcji motorycznych chorych myszy, zwiększenie się poziomu dopaminy w istocie czarnej, zmniejszenie ekspresji iNOS oraz GFAP, będącego markerem uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego [10].

2. Mechanizm warunkujący właściwości indukujące sen ashwagandhy

W 2008 roku Kumar A et al. opublikował badanie, którego wyniki sugerowały udział mechanizmu GABAergicznego w indukującym sen działaniu Withania somnifera. Przeprowadzono je na szczurach Vistar poddanych deprywacji snu. Szczury z grup eksperymentalnych, które poddano działaniu ashwagandhy, ashwagandhy z diazepamem lub ashwagandhy z muscymolem charakteryzowały się lepszymi parametrami mierzonymi w EEG i EMG niż szczury z grupy kontrolnej. Gorszymi parametrami cechowały się szczury z grupy w której podano witanie razem z niekompetytywnym antagonistą receptora GABA, pikrotoksyną. Zastosowanie flumenazilu nie wpływało istotnie na parametry snu [7].

Potwierdzenie tej hipotezy znalazło się w badaniu Candelario M et al. (2015) w którym zbadano wpływ wodnego ekstraktu W. somnifera (aqWS) na receptory GABA_A1 występujące na oocytach płazów z rodzaju *Xenopus* oraz przeszczepionych na te komórki receptorów GABA_A pochodzących z komórek mózgu szczura. AqWS aktywował inotropowe kanały GABA, ale z niższą skutecznością w porównaniu z endogennym agonistą, GABA. Wykazano również, że aqWS jest silnym agonistą receptorów GABA_A1, które były 27-krotnie bardziej wrażliwe na aqWS niż receptory GABA_A. Dodatkowo, badanie potwierdziło, że za działanie indukujące sen nie odpowiada witaferyna A ani witanolid A *per se* jak do tej pory podejrzewano [5].

Kaushik MK et al. (2017) stwierdził, że alkoholowy ekstrakt W. somnifera o wysokiej zawartości witanolidów wywiera mniejszy wpływ na indukcję snu u myszy niż ekstrakt wodny (aqWS) o niższej zawartości witanolidów, lecz wysokiej zawartości glikolu trietylenowego. Glikol trietylenowy obecny na rynku komercyjnym po zastosowaniu na zwierzętach uczestniczących w badaniu wykazywał podobne działanie do aqWS. Wyniki te wyraźnie pokazały, że glikol trietylenowy jest aktywnym składnikiem liści ashwagandhy wywołującym sen i sam w sobie jako substancja chemiczna może być potencjalnie przydatny w leczeniu bezsenności [4].

Przeprowadzone przez Murthy SV et al. (2022) badania na liniach komórkowych glejaka szczura *rattus norvegicus* wykazały, że działanie na nie aqWS powoduje wzrost ekspresji genów dla receptorów (GABA) A $\rho 1$ i receptorów histaminy H3 [6].

IV. Podsumowanie

Zastosowanie ashwagandhy stanowi potencjalny kierunek w leczeniu zaburzeń snu oraz poprawie jakości snu u osób zdrowych. W ogólnodostępnej literaturze opisano szereg pozytywnych działań witanii na sen i towarzyszące jemu zaburzenia. Jej pozytywny wpływ na neuroprzebieżność i brak dotychczasowo

zgłaszanych działań niepożądanych sugeruje, że ma ona potencjał stać się roślinną, bezpieczną alternatywą dla leków nasennych. Istnieje potrzeba dalszego rozwoju oraz badań na większych grupach pacjentów w celu wykorzystania jej możliwości.

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliography:

1. Langade D, Thakare V, Kanchi S, Kelgane S. Clinical evaluation of the pharmacological impact of ashwagandha root extract on sleep in healthy volunteers and insomnia patients: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *J Ethnopharmacol.* 2021 Jan 10;264:113276. doi: 10.1016/j.jep.2020.113276. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32818573.
2. 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 Sep 28;11(9):e5797. doi: 10.7759/cureus.5797. PMID: 31728244; PMCID: PMC6827862.
3. Deshpande A, Irani N, Balkrishnan R, Benny IR. A randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effects of ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep quality in healthy adults. *Sleep Med.* 2020 Aug;72:28-36. doi: 10.1016/j.sleep.2020.03.012. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32540634.
4. Kaushik MK, Kaul SC, Wadhwa R, Yanagisawa M, Urade Y. Triethylene glycol, an active component of Ashwagandha (*Withania somnifera*) leaves, is responsible for sleep induction. *PLoS One.* 2017 Feb 16;12(2):e0172508. doi: 10.1371/journal.pone.0172508. PMID: 28207892; PMCID: PMC5313221.
5. Candelario M, Cuellar E, Reyes-Ruiz JM, Darabedian N, Feimeng Z, Miledi R, Russo-Neustadt A, Limon A. Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic GABAA and GABA ρ receptors. *J Ethnopharmacol.* 2015 Aug 2;171:264-72. doi: 10.1016/j.jep.2015.05.058. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26068424.
6. Murthy SV, Fathima SN, Mote R. Hydroalcoholic Extract of Ashwagandha Improves Sleep by Modulating GABA/Histamine Receptors and EEG Slow-Wave Pattern in *In Vitro* - *In Vivo* Experimental Models. *Prev Nutr Food Sci.* 2022 Mar 31;27(1):108-120. doi: 10.3746/pnf.2022.27.1.108. PMID: 35465115; PMCID: PMC9007714.
7. Kumar A, Kalonia H. Effect of *Withania somnifera* on Sleep-Wake Cycle in Sleep-Disturbed Rats: Possible GABAergic Mechanism. *Indian J Pharm Sci.* 2008 Nov;70(6):806-10. doi: 10.4103/0250-474X.49130. PMID: 21369449; PMCID: PMC3040882.
8. Chaudhari KS, Tiwari RR, Chaudhari SS, Joshi SV, Singh HB. *Withania somnifera* as an Adjunctive Treatment for Refractory Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease: A Case Report. *Cureus.* 2021 Dec 28;13(12):e20775. doi: 10.7759/cureus.20775. PMID: 35111460; PMCID: PMC8793665.
9. RajaSankar S, Manivasagam T, Sankar V, Prakash S, Muthusamy R, Krishnamurti A, Surendran S. *Withania somnifera* root extract improves catecholamines and physiological abnormalities seen in a Parkinson's disease model mouse. *J Ethnopharmacol.* 2009 Sep 25;125(3):369-73. doi: 10.1016/j.jep.2009.08.003. Epub 2009 Aug 8. PMID: 19666100.
10. Prakash J, Chouhan S, Yadav SK, Westfall S, Rai SN, Singh SP. *Withania somnifera* alleviates parkinsonian phenotypes by inhibiting apoptotic pathways in dopaminergic neurons. *Neurochem Res.* 2014 Dec;39(12):2527-36. doi: 10.1007/s11064-014-1443-7. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25403619.
11. Wang YY, Ma WW, Peng IF. Screening of sleep assisting drug candidates with a *Drosophila* model. *PLoS One.* 2020 Jul 29;15(7):e0236318. doi: 10.1371/journal.pone.0236318. PMID: 32726319; PMCID: PMC7390450.
12. Kelgane SB, Salve J, Sampara P, Debnath K. Efficacy and Tolerability of Ashwagandha Root Extract in the Elderly for Improvement of General Well-being and Sleep: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Cureus.* 2020 Feb 23;12(2):e7083. doi: 10.7759/cureus.7083. PMID: 32226684; PMCID: PMC7096075.
13. Kumar A, Kalonia H. Protective effect of *Withania somnifera* Dunal on the behavioral and biochemical alterations in sleep-disturbed mice (Grid over water suspended method). *Indian J Exp Biol.* 2007 Jun;45(6):524-8. PMID: 17585686.
14. Manchanda S, Mishra R, Singh R, Kaur T, Kaur G. Aqueous Leaf Extract of *Withania somnifera* as a Potential Neuroprotective Agent in Sleep-deprived Rats: a Mechanistic Study. *Mol Neurobiol.* 2017 May;54(4):3050-3061. doi: 10.1007/s12035-016-9883-5. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27037574.

15. Kaur T, Singh H, Mishra R, Manchanda S, Gupta M, Saini V, Sharma A, Kaur G. *Withania somnifera* as a potential anxiolytic and immunomodulatory agent in acute sleep deprived female Wistar rats. *Mol Cell Biochem.* 2017 Mar;427(1-2):91-101. doi: 10.1007/s11010-016-2900-1. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28004351.
16. Suganya K, Kayalvizhi E, Yuvaraj R, Chandrasekar M, Kavitha U, Konakanchi Suresh K. Effect of *Withania Somnifera* on the antioxidant and neurotransmitter status in sleep deprivation induced Wistar rats. *Bioinformation.* 2020 Aug 31;16(8):631-637. doi: 10.6026/97320630016631. PMID: 33214752; PMCID: PMC7649022.
17. Gopukumar K, Thanawala S, Somepalli V, Rao TSS, Thamamam VB, Chauhan S. Efficacy and Safety of Ashwagandha Root Extract on Cognitive Functions in Healthy, Stressed Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021 Nov 30;2021:8254344. doi: 10.1155/2021/8254344. PMID: 34858513; PMCID: PMC8632422.
18. Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D. Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study. *Cureus.* 2019 Dec 25;11(12):e6466. doi: 10.7759/cureus.6466. PMID: 32021735; PMCID: PMC6979308.
19. Holvoet H, Long DM, Law A, McClure C, Choi J, Yang L, Marney L, Poeck B, Strauss R, Stevens JF, Maier CS, Soumyanath A, Kretzschmar D. *Withania somnifera* Extracts Promote Resilience against Age-Related and Stress-Induced Behavioral Phenotypes in *Drosophila melanogaster*; a Possible Role of Other Compounds besides Withanolides. *Nutrients.* 2022 Sep 22;14(19):3923. doi: 10.3390/nu14193923. PMID: 36235577; PMCID: PMC9573261.
20. Vijay K, Bharti, Jitendra K, Malik, Ramesh C, Gupta, Chapter 52 - Ashwagandha: Multiple Health Benefits, Nutraceuticals, Academic Press, 2016, Pages 717-733, ISBN 9780128021477, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00052-8>.
21. Gorelick J, Rosenberg R, Smotrich A, Hanuš L, Bernstein N. Hypoglycemic activity of withanolides and elicited *Withania somnifera*. *Phytochemistry.* 2015 Aug;116:283-289. doi: 10.1016/j.phytochem.2015.02.029. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25796090.
22. Sikandan A, Shinomiya T, Nagahara Y. Ashwagandha root extract exerts anti-inflammatory effects in HaCaT cells by inhibiting the MAPK/NF- κ B pathways and by regulating cytokines. *Int J Mol Med.* 2018 Jul;42(1):425-434. doi: 10.3892/ijmm.2018.3608. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29620265.
23. Bhatnagar M, Sharma D, Salvi M. Neuroprotective effects of *Withania somnifera* dunal.: A possible mechanism. *Neurochem Res.* 2009 Nov;34(11):1975-83. doi: 10.1007/s11064-009-9987-7. Epub 2009 May 15. PMID: 19444606.