

УДК 615.322

DOI 10.29039/2413-1725-2023-9-1-93-101

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ *WITHANIA SOMNIFERA*

Запорожченко А. А.¹, Суботьялов М. А.^{1,2}

¹Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Новосибирск, Россия

E-mail: subotyalov@yandex.ru

В обзоре представлен анализ публикаций, посвященных выявлению биологической активности, компонентного состава, фармакологических свойств и терапевтического потенциала различных компонентов растения *Withania somnifera*. При подготовке настоящей публикации использовались статьи в изданиях, включенных в PubMed, Scopus. Проведенный анализ показал, что в составе *Withania somnifera* присутствует широкий спектр биологически активных веществ: алкалоиды, стероидные соединения (витанолиды), сапонины, аминокислоты и другие. В исследованиях были продемонстрированы противовоспалительный, антиоксидантный, антибиотический, противоопухолевый, антидепрессантный, антидиабетический, адаптогенный, гепатопротекторный эффекты. Обзор показал, что *Withania somnifera* обладает терапевтическим потенциалом и может быть перспективным видом сырья для разработки средств, эффективных при различных заболеваниях.

Ключевые слова: *Withania somnifera*, фармакогнозия, биологическая активность, растительные ресурсы, компонентный состав, фармакологические свойства, витанолиды, терапевтический потенциал.

ВВЕДЕНИЕ

Частота применения растительных ресурсов в качестве терапевтических средств при различных отклонениях в состоянии здоровья повышается с каждым годом.

Современные фармацевтические препараты должны быть экономически выгодны, безопасны, эффективны и обладать широким спектром действия. Поэтому большое внимание уделяется поиску и введению в фармацевтику новых источников биологически активных веществ.

В результате изучения и систематизации данных отечественных и зарубежных источников литературы по состоянию развития рынка растительных препаратов, выявлена тенденция роста потребности населения в лекарственном растительном сырье в среднем ежегодно на 17,8 %.

Частота применения лекарств растительного происхождения в России по группам заболеваний (в убывающей последовательности) следующая: заболевания дыхательных путей, ЦНС, ЖКТ, печени, желчного пузыря, сердечно-сосудистые заболевания, неспецифическое повышение иммунитета, гинекологические заболевания, ревматические заболевания (средства для внутреннего применения) [1].

Одним из перспективных растительных ресурсов, с богатым набором биологически активных веществ, обладающих высоким терапевтическим потенциалом, является *Withania somnifera*.

В связи с вышесказанным **цель** данного обзора: проанализировать компонентный состав, биологическую активность и терапевтический потенциал *Withania somnifera*.

При подготовке настоящей публикации использовались статьи в изданиях, включенных в PubMed, Scopus. Глубина поиска публикаций составила 15 лет, также в обзор был включен ряд более ранних работ, соответствующих теме исследования. Для отбора публикаций были выбраны статьи, отвечающие требованиям рандомизированных клинических исследований.

Withania somnifera L. (синонимы: ашваганда, суранджан, зимняя вишня, индийский женьшень) – лекарственное растение семейства *Solanaceae*, в изобилии встречающееся в субтропических регионах мира: Африке, Средиземноморье, Шри-Ланке, Пакистане и Индии. В традиционной аюрведической медицине корни и листья данного растения считаются незаменимыми из-за высокого терапевтического и нутрицевтического потенциала для лечения различных заболеваний [2]. Клинические и доклинические испытания показали потенциал растения в лечении гепатотоксичности, неврологических расстройств, тревожности, болезни Паркинсона, иммунологических заболеваний и гиперлипидемии. Плоды содержат значительное количество сапонинов, а листья обладают свойствами, отпугивающими насекомых.

1. КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ WITHANIA SOMNIFERA

Фитохимический анализ *Withania somnifera* выявил наличие фармакологически активных стероидных лактонов, названных витанолидами [3]. Витанин, группа алкалоидов, выделенных из корней растения, составляет 38 % от общего веса алкалоидов. Основными витанолидами, выделенными из *Withania somnifera* в Индии, были витанолид D и витаферин А, которые проявляли противоопухолевые и цитотоксические свойства [4–6]. В дополнение к алкалоидам растение также содержит стероиды, сапонины, фенольные соединения, флавоноиды, фитофенолы и гликозиды:

- Алкалоиды – ашвагандин, анагигрин, анаферин, кускогигрин, тропин, изопеллеттиерин, псевдотропин, 3-тиглоилокстропин, 3-тропилтиглоат, длизопеллеттиерин, гигрин, мезоанаферин, холин, сомниферин, витанин, витананин, хентриаконтан, визамин, витасомнин и др.

- Стероидные соединения – эргостановые стероидные лактоны: витаферин А, витанолиды А-У, витасомниферин-А, витасомидиенон, витасомниферолы А-С, витанон и др.

- Сапонины – ситоиндозид VII и VIII.

- Витанолиды – ситоиндозид IX и X.

- Витанолидные гликозиды – витанозиды I, II, III, IV, V, VI и VII.

- Аминокислоты, витаниол, ацилстерилгликозиды, крахмал, редуцирующий сахар, хантреакотан, дукитол, железо.

Медицинские свойства алкалоидов хорошо известны; они являются сильнодействующими основой для создания многих, если не большинства,

фармацевтических препаратов за последние 100 лет. Многие анальгетики, такие как морфин и кодеин, были получены из растений, и на их основе были разработаны менее вызывающие привыкание вещества, которые используют при сердечных и дыхательных нарушениях. Одним из наиболее распространенных алкалоидов является никотин, получаемый из табачного растения и содержащийся в сигаретах и сигарах.

Основными витанолидами, которые были выделены химическим путем, являются витаферин А и витаферин D. Эти два изолята являются стероидными; они представляют собой жирорастворимые органические соединения, которые легко синтезируются в организме и могут функционировать как сигнальные молекулы, воздействующие на клеточные мембраны. Эти характеристики помогают объяснить многие противовоспалительные и обезболивающие свойства, связанные с *Withania somnifera*, как и те, которые содержатся в других алкалоидных растительных соединениях.

2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *WITHANIA SOMNIFERA*

Различные части растения, такие как листья, корни, цветы, кора и стебель, традиционно используются для лечения проблем с сердцем, разных видов боли, заболеваний печени, лихорадки, респираторных инфекций, ран, язв и заболеваний, связанных с нарушениями в работе иммунной системы. Лечебный потенциал растений, используемых в традиционных системах медицины (Унани и Аюрведе), был во многом обусловлен биологически активными веществами, такими как алкалоиды, стероиды, фенолы, флавоноиды и т.д.

2.1 Противовоспалительная активность

Противовоспалительный потенциал спиртового экстракта цельного растения был изучен и оказался более значительным, чем даже у стандартного препарата гидрокортизона, в основном из-за присутствия стероидов. Другое исследование показало, что растение вызывало дозозависимое подавление макроглобулина в сыворотке крови крыс, что считается показателем противовоспалительной активности [7]. Аналогичным образом водно-спиртовой растительный экстракт обладал значительной противовоспалительной активностью благодаря витанолидам и алкалоидам против денатурации белка *in vitro*.

Многообещающий противовоспалительный потенциал был исследован путем стабилизации активности лизосомальных ферментов. Введение порошка корня в дозе 600 мг/кг массы тела крысам с артритом, индуцированным коллагеном, значительно уменьшало тяжесть артрита с улучшением функционального восстановления двигательной активности и рентгенологического показателя. Витаферин А, экстрагированный и очищенный из корней *Withania somnifera* проявлял противовоспалительную активность, воздействуя на цистеин-179 IKK β и ингибируя активацию NF- κ B. Результаты были сопоставимы с действием стандартного препарата, сукцината натрия гидрокортизона. Противовоспалительный потенциал растения также может быть обусловлен пролиферацией лимфоцитов и замедленной гиперчувствительностью в зависимости

от модели воспаления, такой как артрит, индуцированный адьювантом, вызванный каррагинаном, и модель воспаления гранулемы хлопковых гранул [8].

2.2 Адаптогенный эффект

Клинические исследования с экстрактами корней и листьев *Withania somnifera* также показали выраженные антистрессовые и адаптогенные эффекты [9]. Известно, что компоненты *Withania somnifera* поддерживают и оказывают благотворное влияние на функцию надпочечников, повышают устойчивость к стрессу, отчего данное растение часто упоминается как «адаптоген». Растения, считающиеся адаптогенами, исторически использовались следующим образом:

- Для восстановления жизненных сил у ослабленных и слабых людей;
- для увеличения ощущения энергии;
- для улучшения умственной и физической работоспособности;
- для предотвращения негативных последствий стресса и усиления реакции организма на стресс [10].

В двойном слепом исследовании на людях у испытуемых с хроническим стрессом, принимавших запатентованный экстракт *Withania somnifera* (Sensoril), наблюдалось значительное снижение шкалы тревоги Гамильтона, уровня сывороточного кортизола, С-реактивного белка, частоты пульса и артериального давления, а также значительное повышение уровня DHEA-S и гемоглобина в сыворотке по сравнению с группой плацебо. Кроме того, наблюдались дозозависимые реакции в снижении уровня глюкозы в крови натощак и улучшении уровня липидов в сыворотке крови [11].

Адаптогенные растения в основном используются для усиления иммунного ответа человеческого организма, контролируемого уровнем гормонов стресса в крови. Цельный растительный экстракт *Withania somnifera* при введении подверженным стрессу животным снижает уровень трибулина в моче, что стимулирует физическое и психическое здоровье, повышает сопротивляемость организма и увеличивает продолжительность жизни [12]. Была исследована и обнаружена важная роль растения в синергической активации дифференциального рецептора гамма-аминомасляной кислоты как потенциального пути для адаптогенных и неврологических расстройств (тревога, нервное истощение, бессонница и т.д.) у мышей. Стандартизированный очищенный экстракт из корней растения был исследован на антистрессовую активность, лактатдегидрогеназу, сывороточную креатинфосфокиназу, уровень кортикостерона в сыворотке крови и перекисное окисление липидов в сыворотке крови самцов крыс [13]. По результатам исследования были сделаны выводы касательно свойств в отношении хронического стресса, гипергликемии, кортикостерона в плазме и мужской сексуальной дисфункции у самцов крыс линии Вистар. Результаты показали, что экстракт корня (концентрации 25 и 50 мг/кг) проявлял значительную антистрессовую и адаптогенную активность при вызванных стрессом иммунологических нарушениях у экспериментальных животных [14].

2.3 Противоопухолевая активность

Витанолиды, выделенные из *Withania somnifera*, ингибировали рост раковых клеток в центральной нервной системе, лёгких, молочной железе и клеточных

линиях толстой кишки. Было исследовано, что витаферин А значительно снижал рост клеточных линий рака молочной железы и толстой кишки и делал это более эффективно, чем известный противоопухолевый препарат доксорубицин. Блокирование активации NF- κ B может включать индуцируемые или конститутивные механизмы подавления, которые приводят к усилению апоптоза, ингибированию инвазии и остеокластогенеза. Витанолид D, выделенный из листьев *Withania somnifera* проявлял антилейкемическую активность. Антилейкемическая активность витанолида D была опосредована накоплением церамида после активации нейтральной сфингомиелиназы-2, которая, в свою очередь, усиливала апоптотическую активность опухолевых клеток [15].

В одном исследовании была проведена оценка цитотоксичности 50 %-ного этанолового экстракта корня, стебля и листьев *in vitro* в отношении различных линий раковых клеток человека, например простаты, лёгких, толстой кишки и нейроblastомы. Было обнаружено, что этаноловый экстракт листьев проявляет более сильную противоопухолевую активность в отношении рака предстательной железы и толстой кишки, чем экстракты корней и стеблей. Механизм, лежащий в основе противоопухолевой активности, заключается в замедлении ферментов циклооксигеназы, пролиферации опухолевых клеток и перекисного окисления липидов путем ингибирования активации ядерного фактора- κ B (NF- κ B) на генетическом уровне [16]. Витаферин А также проявлял антиангиогенную активность *in vivo*, ингибируя факторы транскрипции для роста эндотелиальных клеток сосудов в очень низких концентрациях [17].

3. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ *WITHANIA SOMNIFERA*

Среди других лекарственных растений семейства *Solanaceae* (Паслёновые) *Withania somnifera* неизменно привлекает интерес исследователей благодаря своей универсальности, традиционному терапевтическому применению и фармацевтическим свойствам. Экстракты данного растения с успехом применяются при терапии различных заболеваний, таких как рак, артрит, диабет, астма, геморрой, язвы, гепатит, различные виды воспалений. Результаты многочисленных доклинических испытаний подтвердили широкий спектр целебных свойств растения, таких как антидепрессивное, антиоксидантное, антибактериальное, противогрибковое, противовоспалительное, кардиопротекторное, гепатопротекторное и гипогликемическое действие. Данные испытания проводились на животных моделях (мыши, крысы и кролики), и в абсолютном большинстве были успешны [18]. Научная литература свидетельствует о противоопухолевом потенциале растения в отношении различных линий раковых клеток, который приписывается группе алкалоидов, называемых витанолидами. Флавоноиды, которые содержатся в этом растении, укрепляют мышцы и замедляют старение. *Withania somnifera* оказывает содействие в сокращении мышечных белков, обеспечивая идеальную естественную анаболическую помощь для спортсменов [19]. Корни растения показали потенциал против обсессивно-компульсивного расстройства, однако активные фитохимические вещества, ответственные за эту активность, до сих пор неизвестны. В статье, опубликованной в журнале *Phytotherapy Research* в 2011 году, было обнаружено, что водный экстракт корня *Withania somnifera* обладает

способностью ингибировать образование зрелых β -амилоидных фибрилл *in vitro*. Амилоидные бляшки участвуют в развитии болезни Альцгеймера. Существует острая необходимость в выделении фитохимических веществ для разработки коммерческих препаратов для лечения обсессивно-компульсивного расстройства и других психических расстройств, и некоторые исследователи выдвигают компоненты *Withania somnifera* как наиболее перспективные в этом направлении. Экстракт *Withania somnifera* изучается также в качестве лекарственного средства для лечения мужского бесплодия, успокоительного, укрепляющего кости и мышцы, гиполипидемического и противодиабетического средства. Необходимы дальнейшие клинические испытания различных экстрактов частей растения *Withania somnifera* для разработки эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обзор результатов исследований компонентного состава и биологической активности *Withania somnifera* показал, что на экспериментальных моделях заболеваний у животных, а также в клинических исследованиях *Withania somnifera* и её активные вещества проявили благотворное воздействие на течение ряда заболеваний.

Витанолиды и другие компоненты *Withania somnifera* являются перспективными биологически активными веществами для лечения широкого спектра заболеваний – в первую очередь воспалительных и нейродегенеративных. Высокая противовоспалительная и адаптогенная активность компонентов *Withania somnifera* доказана как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Эти данные дают основу для аргументации необходимости проведения дальнейших исследований, а также указывают на важность и актуальность изучения мишеней и механизмов действия биологически активных веществ *Withania somnifera* при различных заболеваниях.

Список литературы

1. Григорян Э. Р. Методический подход к оптимизации ассортимента лекарственных растительных препаратов, используемых в условиях санаторно-курортного реабилитационного комплекса Кавказских Минеральных Вод. Автореф. дис ... канд. фарм. наук. – Пятигорск. – 2015. – 24 с.
2. Суботьялов М. А. Традиционная аюрведическая медицина: источники, история и место в современном здравоохранении: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / М. А. Суботьялов. – Москва. – 2014. – 50 с.
3. Alam N. High catechin concentrations detected in *Withania somnifera* (ashwagandha) by high performance liquid chromatography analysis / N. Alam, M. Hossain, M. I. Khalil, M. Moniruzzaman, S. A. Sulaiman, S. H. Gan // *Altr Med.* – 2011. – No 11. – P. 65–69.
4. Das S. Qualitative screening of bioactive secondary metabolites present in *Withania somnifera* and *Rauwolfia serpentina* root and stem extract with pharmacological importance / S. Das, A. Saraf, D. Sharma, J. K. Sohal // *Int J Res Ana Rev.* – 2019. – No 6. – P. 69–74.
5. Divisha R. Quantifying phytophenols in *Andrographis paniculata* and *Withania somnifera* leaf extract / R. Divisha, V. Ranganathan, K. Vijayakaran, A. Elamaran, K. P. Senthil // *J Pharam.* – 2018. – No 7. – P. 477–479.
6. Mirjalili M. H. Steroidal lactones from *Withania somnifera*, an ancient plant for novel medicine / M. H. Mirjalili, E. Moyano, M. Bonfill, R. M. Cusido, J. Palazon // *Mole.* – 2009. – No 14. – P. 2373–2393.

7. Sumantran V. N. The relationship between chondroprotective and anti-inflammatory effects of *Withania somnifera* root and glucosamine sulphate on human osteoarthritic cartilage in vitro / V. N. Sumantran, R. Chandwaskar, S. Boddul, B. Patwardhan, A. Chopra, U. V. Wagh // *Phytother Res.* – 2008. – No 22. – P. 1342–1348.
8. Rasool M. Immunomodulatory role of *Withania somnifera* root powder on experimental induced inflammation: An in vivo and in vitro study / M. Rasool, P. Varalakshmi // *Vas Pharma.* – 2006. – No 44. – P. 406–410.
9. Yeniseti S. C. Neuropharmacological properties of *Withania somnifera* – Indian ginseng: an overview on experimental evidence with emphasis on clinical trials and patents / S. C. Yeniseti, M. J. Manjunath, C. Muralidhara // *Recent Pat CNS Drug Discov.* – 2016. – Vol. 10, No 2. – P. 204–215.
10. Raut A. A. Exploratory study to evaluate tolerability, safety, and activity of *Ashwagandha* (*Withania somnifera*) in healthy volunteers / A. A. Raut, N. N. Rege, F. M. Tadvi [et al.] // *J Ayurveda Integr Med.* – 2012. – Vol. 3, No 3. – P. 111–114.
11. Auddy B. A standardized *Withania somnifera* extract significantly reduces stress-related parameters in chronically stressed humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / B. Auddy, J. Hazra, A. Mitra [et al.] // *JANA.* – 2008. – No 11. – P. 50–56.
12. Mishra L. C. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (*Ashwagandha*): A review / L. C. Mishra, B. B. Singh, S. Dagenais // *Alter Med Rev.* – 2000. – No 5. – P. 334–346.
13. Misra L. Withanolides from *Withania somnifera* roots / L. Misra, P. Mishra, A. Pandey, R. S. Sangwan, N. S. Sangwan, R. Tuli // *Phytochem.* – 2008. – No 69. – P. 1000–1004.
14. Mahdi A. A. *Withania somnifera* improves semen quality in stress-related male fertility / A. A. Mahdi, K. K. Shukla, M. K. Ahmad, S. Rajendar, S. N. Shankhwar, V. Singh [et al.] // *Evi Based Compl Alter Med.* – 2009. – Vol. 2011. – P. 1–9.
15. Mondal S. Withanolide D. Carrying the baton of Indian rasayana herb as a lead candidate of antileukemic agent in modern medicine / S. Mondal, S. Roy, R. Maity, A. Mallick, R. Sangwan, S. Misra-Bhattacharya, C. Mandal // *Biochem Roles Eukar Cell Surf Macromol.* – 2012. – No 749. – P. 295–312.
16. Khan M. A. In vivo extract of *Withania somnifera* roots ameliorates arthritis via regulation of key immune mediator of inflammation in experimental model of arthritis / M. A. Khan, R. S. Ahmad, N. Chandra, V. K. Arora, A. Ali // *Anti Inflamm Anti All Agents in Med Chem.* – 2019. – No 18. – P. 55–70.
17. Ichikawa H. Withanolides potentiate apoptosis, inhibit invasion, and abolish osteoclastogenesis through suppression of nuclear factor- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) activation and NF- $\kappa\beta$ -regulated gene expression / H. Ichikawa, Y. Takada, S. Shishodia, B. Jayaprakasam, M. G. Nair, B. B. Aggarwal // *Mole Can Ther.* – 2006. – No 5. – P. 1434–1445.
18. Lim D. W. Antihyperalgesic effect of *ashwagandha* (*W. somnifera* root extract) in rat model of post operative and neuropathic pain / D. W. Lim, J. G. Kim, E. Y. Lim, Y. T. Kim // *Inflammopharm.* – 2018. – No 26. – P. 207–215.
19. Tiwari P. Diuretic activity of *ashwagandharishta* prepared by traditional and modern methods in experimental rats / P. Tiwari, R. K. Patel // *Pharmacology online.* – 2011. – No 1. – P. 740–747.

BIOLOGICAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF *WITHANIA SOMNIFERA*

Zaporozhchenko A. A.¹, Subotyalov M. A.^{1,2}

¹*Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia*

²*Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia*

E-mail: subotyalov@yandex.ru

Withania somnifera is one of the perspective plants resources with a rich set of biologically active substances with a high therapeutic potential. The purpose of this review: to analyze the composition, biological activity and therapeutic potential of *Withania somnifera*.

When writing this work, articles in publications included in PubMed, Scopus were used. The depth of the search for publications was 15 years, and a number of earlier works corresponding to the research topic were also included in the review. For the selection of publications, articles that meet the requirements of randomized clinical trials were selected.

Withania somnifera L. (synonyms: ashwagandha, suranjan, winter cherry, Indian ginseng) is a medicinal plant of the Solanaceae family, found in abundance in the subtropical regions of the world: Africa, the Mediterranean, Sri Lanka, Pakistan and India. In traditional Ayurvedic medicine, the roots and leaves of this plant are considered indispensable due to their high therapeutic and nutraceutical potential for the treatment of various diseases. Clinical and preclinical studies have shown the potential of the plant in the treatment of hepatotoxicity, neurological disorders, anxiety, Parkinson's disease, immunological diseases and hyperlipidemia. The fruits contain a significant amount of saponins, and the leaves have properties that repel insects.

Phytochemical analysis of *Withania somnifera* revealed the presence of pharmacologically active steroidal lactones called withanolides. Vitanin, a group of alkaloids isolated from the roots of the plant, makes up 38 % of the total alkaloid weight. The main withanolides isolated from *Withania somnifera* in India were withanolide D and withaferin A, which exhibited antitumor and cytotoxic properties. In addition to alkaloids, the plant also contains steroids, saponins, phenolic compounds, flavonoids, phytophenols, and glycosides.

A review of the results of studies on the composition and biological activity of *Withania somnifera* demonstrated that in experimental animal models of diseases, as well as in clinical studies, *Withania somnifera* and its active substances showed a beneficial effect on the course of a number of diseases.

The analysis showed that *Withania somnifera* contains a wide range of biologically active substances: alkaloids, steroid compounds (withanolides), saponins, amino acids, and others. Studies have demonstrated anti-inflammatory, antioxidant, antibiotic, antitumor, antidepressant, antidiabetic, adaptogenic, hepatoprotective effects.

Withanolides and other components of *Withania somnifera* are perspective biologically active substances for the treatment of a wide range of diseases, primarily inflammatory and neurodegenerative ones. The high anti-inflammatory and adaptogenic activity of *Withania somnifera* components has been proven both in vitro and in vivo. These data provide a basis for arguing the need for further research, and also indicate the importance and relevance of studying the targets and mechanisms of action of *Withania somnifera* biologically active substances in various diseases.

Keywords: *Withania somnifera*, pharmacognosy, biological activity, plant resources, component composition, pharmacological properties, withanolides, therapeutic potential.

References

1. Grigoryan E. R. *A methodical approach to optimizing the range of medicinal herbal preparations used in the conditions of the sanatorium-resort rehabilitation complex of the Caucasian Mineral Waters*. Abstract of thesis... cand. pharmaceut. sciences. 24 p. (Pyatigorsk, 2015). [In Russian].
2. Subotyalov M. A. *Traditional Ayurvedic Medicine: Sources, History and Place in Modern Healthcare*: Abstract of thesis... d. med. sciences. 50 p. (Moscow, 2014). [In Russian].

3. Alam N., Hossain M., Khalil M. I., Moniruzzaman M., Sulaiman S. A., Gan S. H. High catechin concentrations detected in *Withania somnifera* (ashwagandha) by high performance liquid chromatography analysis, *Altr Med*, **11**, 65 (2011).
4. Das S., Saraf A., Sharma D., Sohal J. K. Qualitative screening of bioactive secondary metabolites present in *Withania somnifera* and *Rauwolfia serpentina* root and stem extract with pharmacological importance, *Int J Res Ana Rev*, **6**, 69 (2019).
5. Divisha R., Ranganathan V., Vijayakaran K., Elamaran A., Senthil K. P. Quantifying phytophenols in *Andrographis paniculata* and *Withania somnifera* leaf extract, *J Pharam*, **7**, 477 (2018).
6. Mirjalili M. H., Moyano E., Bonfill M., Cusido R. M., Palazon J. Steroidal lactones from *Withania somnifera*, an ancient plant for novel medicine, *Mole*, **14**, 2373 (2009).
7. Sumantran V. N., Chandwaskar R., Boddul S., Patwardhan B., Chopra A., Wagh U. V. The relationship between chondroprotective and anti-inflammatory effects of *Withania somnifera* root and glucosamine sulphate on human osteoarthritic cartilage in vitro. *Phytother Res*, **22**, 1342 (2008).
8. Rasool M., Varalakshmi P. Immunomodulatory role of *Withania somnifera* root powder on experimental induced inflammation: An in vivo and in vitro study, *Vas Pharma*, **44**, 406 (2006).
9. Yeniseti S. C., Manjunath M. J., Muralidhara C. Neuropharmacological properties of *Withania somnifera* – Indian ginseng: an overview on experimental evidence with emphasis on clinical trials and patents, *Recent Pat CNS Drug Discov*, **10(2)**, 204 (2016).
10. Raut A. A., Rege N. N., Tadvi F. M., et al. Exploratory study to evaluate tolerability, safety, and activity of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in healthy volunteers, *J Ayurveda Integr Med*, **3(3)**, 111 (2012).
11. Auddy B., Hazra J., Mitra A., et al. A standardized *Withania somnifera* extract significantly reduces stress-related parameters in chronically stressed humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled study, *JANA*, **11**, 50 (2008).
12. Mishra L. C., Singh B. B., Dagenais S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (Ashwagandha): A review, *Alter Med Rev*, **5**, 334 (2000).
13. Misra L., Mishra P., Pandey A., Sangwan R. S., Sangwan N. S., Tuli R. Withanolides from *Withania somnifera* roots, *Phytochem*, **69**, 1000 (2008).
14. Mahdi A. A., Shukla K. K., Ahmad M. K., Rajendar S., Shankwar S. N., Singh V. et al. *Withania somnifera* improves semen quality in stress-related male fertility, *Evi Based Compl Alter Med*, **2011**, 1 (2009).
15. Mondal S., Roy S., Maity R., Mallick A., Sangwan R., Misra-Bhattacharya S., Mandal C. Withanolide D. Carrying the baton of Indian rasayana herb as a lead candidate of antileukemic agent in modern medicine, *Biochem Roles Eukar Cell Surf Macromol*, **749**, 295 (2012).
16. Khan M. A., Ahmad R. S., Chandra N., Arora V. K., Ali A. In vivo extract of *Withania somnifera* roots ameliorates arthritis via regulation of key immune mediator of inflammation in experimental model of arthritis, *Anti Inflamm Anti All Agents in Med Chem*, **18**, 55 (2019).
17. Ichikawa H., Takada Y., Shishodia S., Jayaprakasam B., Nair M. G., Aggarwal B. B. Withanolides potentiate apoptosis, inhibit invasion, and abolish osteoclastogenesis through suppression of nuclear factor- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) activation and NF- $\kappa\beta$ -regulated gene expression, *Mole Can Ther*, **5**, 1434 (2006).
18. Lim D. W., Kim J. G., Lim E. Y., Kim Y. T. Antihyperalgesic effect of ashwagandha (*W. somnifera* root extract) in rat model of post operative and neuropathic pain, *Inflammopharm*, **26**, 207 (2018).
19. Tiwari P., Patel R. K. Diuretic activity of ashwagandharishta prepared by traditional and modern methods in experimental rats, *Pharmacology online*, **1**, 740 (2011).