



مروری بر خواص ضد اضطرابی گیاه آشواگاندا (*Withania somnifera*)

شیددا احمدی کولایی[#]: گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 آزاده اشراقی[#]: گروه داروسازی بالینی و اقتصاد دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
 حمیدرضا اصلانی[#]: گروه داروسازی بالینی و اقتصاد دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
 زهرا سالاری[#]: گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
 @Abdollahi.e@iums.ac.ir (نویسنده مسئول اول) *
 @Shariatpanahi.m@iums.ac.ir (نویسنده مسئول دوم) *
 # هر دو نویسنده همکاری یکسانی دارند.

چکیده

کلیدواژه‌ها

خواص ضد اضطرابی،
 آشواگاندا،
 مکانیسم اثر

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۰۶

تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۲/۲۳

از بین مشکلات روانی، اختلالات اضطرابی یکی از شایع‌ترین آن‌ها به شمار می‌رود و یک هشتم از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. افزایش نرخ ابتلا به اختلالات اضطرابی از یک سو و افزایش بار مالی تحمیل شده به نظام سلامت کشور از سوی دیگر، موجب شده که درمان این اختلالات بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد. در این بین، استفاده از گیاهان دارویی به عنوان منبعی شگرف از ترکیبات زیست فعال ضد اضطرابی حائز اهمیت است. گیاه دارویی آشواگاندا (*Withania somnifera* L.) که در طب آیورودا به نام پادشاه گیاهان دارویی شهرت دارد، به استناد منابع معتبر، کاربرد گسترده‌ای در کاهش اضطراب دارد. از این رو، این پژوهش به بررسی اثربخشی در مطالعات پیش بالینی و بالینی، مروری بر ترکیبات فیتوشیمیایی، مکانیسم‌های احتمالی و ایمنی مصرف گیاه آشواگاندا اختصاص یافته است. این مقاله به مرور یافته‌ها و داده‌های موجود در مقالات سال‌های ۱۹۹۰ تا ژانویه ۲۰۲۳ در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Google Scholar می‌پردازد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Ahmadi Koulaei S, Eshraghi A, Aslani H, Salari Z, Abdollahi E, Shariatpanahi M. The Anti-Anxiety Properties of Ashwagandha (*Withania somnifera*): A Review. Razi J Med Sci. 2024(12 May);31.27.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

The Anti-Anxiety Properties of Ashwagandha (*Withania somnifera*): A Review

Sheyda Ahmadi Koulaei[#]: Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Azadeh Eshraghi[#]: Department of Clinical Pharmacy and Pharmacoeconomics, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Hamidreza Aslani: Department of Clinical Pharmacy and Pharmacoeconomics, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Zahra Salari: Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Elahesh Abdollahi: Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Main Corresponding Author) Abdollahi.e@iums.ac.ir

Marjan Shariatpanahi: Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Co-corresponding Author) Shariatpanahi.m@iums.ac.ir

[#] The Authors contributed equally

Abstract

Background & Aims: Among psychological problems, anxiety disorders are one of the most common complications and affect one eighth of the world's population. The increase in both rate of anxiety disorders and financial burden imposed on the country's health system led to more attention in treatment of these disorders. Unfortunately, despite the good efficacy of common drug treatments, these treatments also have high unwanted side effects. For this reason, researchers are trying to find drugs with better effectiveness and fewer side effects. In the meantime, medicinal plants, as a great source of natural compounds, have a high popularity among the general public. On the other hand, it is important to use medicinal plants as a great source of anti-anxiety bioactive compounds. Ashwagandha medicinal plant (*Withania somnifera* L. Dunal), which is known as the king of medicinal plants in Ayurvedic medicine, is widely used in reducing anxiety, according to reliable sources. Therefore, this research is dedicated to the efficacy of this plant in preclinical and clinical studies, a review of phytochemical compounds, possible mechanisms and safety of Ashwagandha consumption. This article reviews the findings and data available in articles from 1990 to January 2023 in PubMed, Scopus and Google Scholar databases. So far, several studies have confirmed the effects of Ashwagandha in reducing anxiety-like behaviors in various animal models such as stress, sleep deprivation, social isolation and neuroinflammation. In many animal models, anti-anxiety effects have been reported from a variety of extracts (aqueous, methanolic, ethanolic and hydroalcoholic) derived from the root and leaves of Ashwagandha plant with different extraction methods, and these results suggest the possibility of the presence of multiple bioactive compounds. Ashwagandha plant has also been investigated in human studies and numerous results confirm that this plant can play a role in improving anxiety disorders. In these studies, dried plant root powder, aqueous, alcoholic and hydroalcoholic extracts were used. In most of these clinical trials, the patented and available Ashwagandha extracts (KSM-66®, Sensoril®, Essentra® and Shoden®) were used in daily doses between 125 and 1000 mg in tablet and capsule form, for 6 to 12 weeks. Some human studies also used dried plant root granules up to a daily dose of 12 grams. The anti-stress activity of Ashwagandha is most commonly attributed to its effects on the GABA receptor system, antioxidant and anti-inflammatory activities, although other possible mechanisms have been proposed. GABA is the most important inhibitory neurotransmitter in the central nervous system, and the GABAergic neurotransmitter system plays a key role in the regulation of anxiety. GABA agonist drugs exert their inhibitory effects by activating GABA type A receptors. There is significant pre-clinical evidence that shows that the effective

Keywords

Anti-Anxiety Properties,
Ashwagandha,
The mechanism of the
effect

Received: 28/10/2023

Published: 12/05/2024

compounds of Ashwagandha also have anti-anxiety effects by stimulating GABA_A receptors. However, attempts to identify which compound in Ashwagandha are responsible for GABA_A receptor activity have been difficult. Therefore, further research is needed to identify the interactions of withanolides with GABA_A receptors, the possible sites of interaction in the GABA_A receptor complex, and whether specific subunits of GABA_A receptors are more sensitive to the compounds of this plant. The brain is particularly sensitive to oxidative stress. Studies conducted over the past few years suggested that anxiety disorders are associated with decreased antioxidant defense capacity and increased oxidative damage. Oxidative stress has been implicated in the pathophysiology of anxiety disorders by causing inflammation. Peripheral inflammation is also thought to directly contribute to neuroinflammation and oxidative stress in the brain. While oxidative stress and inflammation have both been implicated in the pathogenesis of anxiety, a definitive cause-and-effect relationship for both has yet to be found. Although mainly the effects of the glucocorticoids cortisol and corticosterone (the main stress hormones in humans and rodents, respectively) are attributed to determining the level of stress and not anxiety, there are studies in this field that show that cortisol can be important in the pathogenesis of anxiety disorders. In two randomized, double-blind clinical trials that investigated the anti-anxiety effects of Ashwagandha plant, the level of cortisol serum was examined approximately 4 and 8 weeks after consuming the extract of this plant and it was determined that Ashwagandha plant extract can significantly reduce serum cortisol level especially after 8 weeks. In traditional Ayurveda and Unani systems of medicine, the roots of Ashwagandha have a long history of use as an adaptogen. Adaptogens help the body adapt to stress by normalizing physiological processes. In addition, adaptogens can deal with the consequences of stress by preventing and reducing abnormalities and diseases caused by stress on the endocrine glands and the immune system. Assuming that anxiety is a chronically present stress, Ashwagandha has been shown to be effective by affecting the hypothalamic pituitary-adrenal (HPA) axis, as well as by controlling key mediators of the stress response, such as heat shock proteins (Hsp70), cortisol, and nitric oxide. Most studies have identified withanolides as the main compounds with neurological activity in Ashwagandha. However, only a few of the withanolides in Ashwagandha have been evaluated for their neuroprotective effects, and the results are conflicting. Finally, there are limited studies linking withanolides to the neuropsychological effects of Ashwagandha, and other classes of natural compounds may also play a role in these effects. Further studies aimed at investigating the compounds or groups of compounds purified from different types of Ashwagandha plant extracts can help to clarify this issue. However, the possibility of synergistic or additive effects between the components should also be considered. In the review of clinical trials that were done on Ashwagandha, no serious side effects or changes in vital signs, blood and biochemical parameters such as hemoglobin, neutrophil percentage, platelet count, alkaline phosphatase (ALP) enzymes, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were observed. In some cases, confusion, dizziness, and drowsiness have been reported as mild to moderate transient side effects. Analysis of data from a comprehensive study on all age groups and both sexes showed that consuming the permitted amounts of Ashwagandha does not result in any serious side effects.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Ahmadi Koulaei S, Eshraghi A, Aslani H, Salari Z, Abdollahi E, Shariatpanahi M. The Anti-Anxiety Properties of Ashwagandha (*Withania somnifera*): A Review. Razi J Med Sci. 2024(12 May);31.27.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

شیوع همه انواع اختلالات روانی در سراسر جهان به صورت فزاینده‌ای رو به گسترش است. از بین مشکلات روانی، اختلالات اضطرابی یکی از شایع‌ترین آن‌ها به شمار می‌رود؛ به طوری که در فاصله زمانی بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۹، شیوع این اختلالات تا ۵۰ درصد افزایش یافته است (۱). اختلالات اضطرابی چهار درصد از جمعیت جهان معادل ۳۰۱ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد که آمارها در کشورهای مختلف بین دو و نیم تا هفت درصد متفاوت است (۲). در این بین، ۵۸ میلیون کودک و نوجوان نیز با اختلالات اضطرابی زندگی می‌کنند (۳). اختلالات اضطرابی انواع مختلفی دارد که مهمترین آن‌ها عبارتند از:

- **اختلال هراس (Panic Disorder)** که با حملات اضطرابی ناگهانی مشخص می‌شود. این حملات بسیار اتفاقی رخ می‌دهد و به طور معمول چند دقیقه (حدود ۱۰ دقیقه) رخ می‌دهد و می‌تواند مدت زمان طولانی‌تری (حدود ۳۰ تا ۴۵ دقیقه) به طول بیانجامد.

- **ترس اختصاصی (Specific Phobia)** از طریق ترس بیش از حدی که توسط شی یا موقعیتی خاص (حمله قلبی و سکت) ایجاد شده است، مشخص می‌گردد.

- **اختلال اضطراب اجتماعی (Social Anxiety Disorder)** از طریق ترس مداوم و مشخص از موقعیت‌های اجتماعی و یا عملکردی ناشی از مشاهدات و ارزیابی‌های منفی توسط افراد دیگر، شرمساری و یا احساس حقارت بروز می‌یابد.

- **اختلال اضطراب جدایی (Separation Anxiety Disorder)** به وسیله ترس یا اضطراب در مورد جدایی از وابستگی‌ها (جدایی از خانه و یا حوادث نامطلوبی که ممکن است منجر به جدایی شود) آشکار می‌گردد.

- **اختلال اضطراب فراگیر یا منتشر (Generalized Anxiety Disorder - GAD)** به وسیله نگرانی و اضطراب بیش از حد و مداوم در زمینه‌های مختلف (نگرانی از بیمار شدن) مشخص می‌گردد که به شرایط خاصی محدود نمی‌شود.

- **اختلال استرس پس از سانحه (Post-Traumatic Stress Disorder)** به طور معمول چند

ماه پس از قرار گرفتن در معرض حوادثی (آسیب‌های جدی، مرگ یا شرایط تهدیدکننده برای سلامت جسمانی) که طی آن فرد احساس درماندگی شدید یا وحشت کند، مشخص می‌شود.

- **اختلال وسواس اجباری (Obsessive-Compulsive Disorder)** به وسیله تکرار غیرارادی و غیرمنطقی (وسواسی) افکار و یا اعمال مشخص می‌شود (۴ و ۵).

در ایران، مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از این است که اختلالات روانی پس از آسیب‌های غیرعمد، رتبه دوم بار بیماری‌ها را دارا می‌باشد. آمارها نشان می‌دهد که در این بین، اختلالات اضطرابی با ۸/۴٪ شیوع، بیشترین آمار مبتلایان به اختلالات روانی را به خود اختصاص می‌دهد (۶).

افزایش نرخ ابتلا به اختلالات اضطرابی از یک سو و افزایش بار مالی تحمیل شده به نظام سلامت کشور از سوی دیگر، موجب شده که درمان این اختلالات بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد. متأسفانه، علی‌رغم کارایی مناسب درمان‌های دارویی رایج، این درمان‌ها عوارض ناخواسته بالایی نیز دارند. به همین علت محققان در تلاش برای یافتن داروهایی با اثربخشی بهتر و عوارض جانبی کمتر هستند. در این بین، گیاهان دارویی به عنوان منبع شگرفی از ترکیبات طبیعی، از اقبال عمومی عمدتاً بالایی برخوردارند (۷).

گیاه دارویی آشواگاندا (*Withania somnifera* L. Dunal) با نام‌های جینسینگ هندی، بوزیدان یا گیلان زمستانی از گیاهان دارویی ارزشمند است که در طب سنتی هند (آیورودا) به نام پادشاه گیاهان دارویی شهرت دارد. ریشه این گیاه عمدتاً به عنوان اندام دارویی استفاده می‌گردد. از ریشه گیاه خواص ضد میکروبی، ضد سرطانی، ضد آلزایمر، ضد افسردگی و ضد اضطراب گزارش شده است. افزون بر این، ریشه آشواگاندا در بهبود کیفیت خواب، افزایش تمرکز، حفظ تراکم استخوان و تقویت قوای جنسی مردان و زنان موثر است (۸). از سوی دیگر، آشواگاندا به عنوان یک آداپتوژن جهت افزایش انرژی و مقابله با خستگی‌های جسمی و روحی مرتبط با استرس‌های محیطی مطرح است (۹).

در سراسر جهان، محصولات متنوعی از این گیاه

سمیت عصبی القا شده با بنزو(آ)پیرن (Benzo[a]pyrene) در زبرا فیش و آزمون غواصی در مخزن جدید (Novel Tank Diving -NTD) در زبرا فیش اشاره نمود (۲۷).

در مدل‌های حیوانی عدیده‌ای، از انواع عصاره‌های (آبی، متانولی، اتانولی و هیدروالکلی) برگرفته از ریشه و برگ گیاه آشواگاندا با روش‌های استخراج مختلف، اثرات ضد اضطرابی گزارش شده است که این نتایج احتمال وجود ترکیبات متعدد فعال زیستی را مطرح می‌کند (۱۲، ۲۱، ۲۲ و ۲۸).

در پژوهشی، موش‌های صحرایی به مدت ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب به همراه ۱ میلی گرم/کیلوگرم پودر برگ خشک گیاه آشواگاندا دریافت کردند. سپس به منظور ارزیابی رفتارهای شبه اضطرابی از آزمون پلاس میز مرتفع استفاده گردید. نتایج حاکی از آن بود که مصرف گیاه آشواگاندا توانست رفتارهای شبه اضطرابی را در موش‌های چاق سرکوب کند (۲۹). مضاف بر این، مشخص شده است که عصاره گیاه آشواگاندا می‌تواند اثرات داروهای ضد اضطراب را تقویت کند. در مدل حیوانی انزوای اجتماعی، دوز پایین‌تر از دوز موثر (Sub-effective) گیاه آشواگاندا (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم خوراکی) توانست اثرات ضد اضطرابی داروی دیازپام (۰/۵، ۱ و ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تزریق صفاقی) را در موش صحرایی تقویت کند (۱۵). در این راستا، در مدل موشی اختلال وسواس فکری-اجباری (OCD)، دوزهای پایین‌تر از دوز درمانی (Sub-therapeutic) عصاره ریشه آبی و متانولی آشواگاندا، اثر ضد OCD فلوکستین را در دوزهای پایین‌تر از دوز درمانی تقویت کرد (۳۰). در مطالعه‌ای که اخیراً به چاپ رسیده است به موش‌هایی صحرایی که تحت استرس مزمن بودند روزانه ۱۰۰ میلی گرم عصاره آشواگاندا یا داروی اس-سیتالوپرام ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت خوراکی داده شد و نتایج نشان داد که این گیاه مشابه با اس-سیتالوپرام می‌تواند رفتارهای شبه اضطرابی را کاهش دهد (۳۱).

کار و همکاران پژوهشی را در سال ۲۰۲۲ با هدف بررسی اثرات آداپتوژنی و ضد استرس و ضد اضطراب عصاره ریشه آشواگاندا در سگ‌ها انجام دادند. در این مطالعه ۴ هفته‌ای، ۲۴ سگی که استرس و اضطراب

دارویی به صورت قرص، کپسول، پودر، شربت، نوشیدنی، شامپو، کرم و غیره یافت می‌شود. در حال حاضر، کشور هند مهم‌ترین تولیدکننده این گیاه در دنیاست و ایران نیز همانند سایر کشورها، آشواگاندا را به عنوان ماده اولیه صنایع داروسازی، پزشکی و محصولات سلامت محور را در مقیاس تجاری از این کشور وارد می‌کند (۱۰). با توجه به قدمت استفاده از این گیاه دارویی در درمان اختلالات نورولوژیک، مطالعه حاضر به بررسی اثر ضد اضطرابی گیاه آشواگاندا در مطالعات حیوانی و انسانی و مکانیسم‌های پیشنهادی مرتبط با آن می‌پردازد.

اثرات ضد اضطرابی گیاه آشواگاندا در مطالعات حیوانی

تاکنون، مطالعات متعددی اثرات گیاه آشواگاندا را در کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در مدل‌های حیوانی مختلفی از قبیل استرس (۸ و ۱۱)، محرومیت از خواب (۱۲-۱۴)، انزوای اجتماعی (۱۵) و التهاب عصبی (۱۶) تایید کرده است.

رفتار شبه اضطرابی اغلب با استفاده از دستگاه سنجش اضطراب پلاس میز مرتفع (Elevated Plus-Maze) ارزیابی شده است (۱۲، ۱۴ و ۱۹-۱۷). در این دستگاه چهار راهرو (بازو) به شکل علامت مثبت وجود دارد که دو راهرو باز در مقابل هم قرار داشته و دو راهروی دیگر با دیواره‌هایی بلند بسته شده است. گذراندن زمان بیشتر و وارد شدن به راهروهای باز نشان دهنده رفتارهای ضد اضطرابی است (۲۰). این آزمون برای بررسی اثرات ضد اضطراب ترکیبات دارویی در جوندگان تایید شده است (۲۰). آزمون دفن تیله (Marble burying test) که در آن مدفون کردن تیله نشان دهنده رفتار اضطرابی است، یکی دیگر از آزمون‌های رایج مورد استفاده است (۲۳-۲۱). هر چند که اعتبار این آزمون به عنوان معیاری برای سنجش اضطراب، سوال برانگیز به نظر می‌رسد (۲۴ و ۲۵).

از دیگر آزمون‌های ارزیابی رفتارهای شبه اضطرابی، می‌توان به آزمون میدان باز (Open field) (۱۲)، آزمون تعامل اجتماعی (Social interaction test) (۱۹)، آزمون خودآراستگی (Self-grooming) (۲۶)، آزمون ادرار و اجابت مزاج ناشی از پنتیلین تترازول، آزمون

اضطراب همیلتون) - (Hamilton Anxiety Rating Scale-HAM-A) را کاهش دهد (نه Depression Anxiety Stress Scales -DASS) (۲۵). لازم به ذکر است که HAM-A یکی از آزمون‌های رایج برای ارزیابی اضطراب در مطالعات بالینی است که از سال ۱۹۹۰ به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۵).

در این راستا، در مطالعه‌ای دیگر که توسط سالو و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام شد، در افراد مضطرب سالم از فرآورده KSM-66[®] با دوز ۱۲۵ و ۳۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز استفاده گردید. در تهیه KSM-66[®] از عصاره آبی ریشه گیاه آشواگاندا حاوی ۵٪ ویتانولید و همچنین ترکیب افزایش‌دهنده فراهمی زیستی BioPerine استفاده شده است. در مطالعه مذکور نیز از مقیاس HAM-A برای بررسی میزان اضطراب استفاده گردید و همچنین کیفیت خواب افراد شرکت‌کننده مورد ارزیابی قرار گرفت. بعد از گذشت چهار هفته از شروع مطالعه، اگر چه معیارهای مرتبط با اضطراب کاهش داشت، اما این تغییرات به سطح معناداری نرسید. بعد از هشت هفته، دوز روزانه ۲۵۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم توانست سبب کاهش میزان معیارهای استرس HAM-A گردد؛ هر چند این تغییرات تنها در دوز ۶۰۰ میلی‌گرم از لحاظ آماری معنادار بود ($p < 0.001$). جالب اینکه کیفیت خواب با هر دو دوز به کار رفته در این مطالعه به طرز معناداری افزایش یافت (۲۷). پس از حصول این نتایج، کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور طراحی گردید و در آن اثر کپسول‌های KSM-66[®] در کیفیت خواب مورد بررسی قرار گرفت. به این صورت که افراد بزرگسال به دو گروه سالم و مبتلا به بی‌خوابی تقسیم شدند و به مدت ۸ هفته، ۳۰۰ میلی‌گرم عصاره گیاه را با دوز دو بار در روز دریافت کردند. تمامی پارامترهای مرتبط با خواب مانند تاخیر در شروع خواب، بیدار شدن طی خواب شبانه، کل مدت زمان خواب، کیفیت خواب و هوشیاری روز بعد در هر دو گروه بهبود پیدا کرد. هر چند که میزان بهبود در افراد مبتلا به بی‌خوابی بیش از افراد سالم نمود یافت (۳۱).

یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده با هدف سنجش میزان اثربخشی استفاده از عصاره گیاه آشواگاندا در بهبود اختلال اضطراب فراگیر (GAD) در سال ۲۰۲۱ انجام شده است. برای ورود به این مطالعه، ۴۰ بیمار

داشتند، روزانه دارونما یا ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره ریشه آشواگاندا دریافت کردند. بر اساس داده‌های جمع‌آوری شده، مصرف مکمل عصاره ریشه آشواگاندا با بهبود قابل توجهی در علائم مرتبط با استرس همراه بود و همچنین نسبت کورتیزول ادرار به کراتینین را به طور قابل توجهی کاهش داد (۳۲). اثر محافظتی مکمل آشواگاندا نه تنها در اختلالات عصبی-روانی بلکه در سکنه مغزی ایسکمیک نشان داده شده است. در مطالعه سود و همکاران، به حیوانات دچار انسداد شریان مغزی میانی (Middle cerebral artery occlusion) روزانه (۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه به مدت ۳۰ روز داده شد. نتایج حاکی از آن بود که علاوه بر بهبود عملکرد شناختی-حرکتی در گروه درمانی، رفتارهای شبه اضطرابی نیز به طور قابل توجهی کاهش یافته است (۳۳).

اثرات ضد اضطرابی گیاه آشواگاندا در مطالعات انسانی

گیاه آشواگاندا در مطالعات انسانی نیز بررسی شده است و نتایج متعدد تایید می‌کند که این گیاه می‌تواند در بهبود اختلالات اضطرابی نقش داشته باشد. در این پژوهش‌ها از پودر ریشه خشک شده گیاه (۳۵)، عصاره‌های آبی، الکلی (۲۹) و هیدروالکلی (۳۴) استفاده شده است. در اکثر این کارآزمایی‌های بالینی، از عصاره‌های پتنت شده و در دسترس آشواگاندا (KSM-66[®], Sensoril[®], Essentra[®] و Shoden[®]) دوزهای روزانه بین ۱۲۵ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم به صورت قرص و کپسول، به مدت ۶ تا ۱۲ هفته استفاده شده است. برخی مطالعات نیز به استفاده از گرانول‌های ریشه خشک شده گیاه تا دوز روزانه ۱۲ گرم اشاره دارد (۳۷-۳۴).

در سال ۲۰۱۹ توسط لوپرستی و همکاران، پژوهشی با هدف ارزیابی اثرات ضد اضطرابی گیاه آشواگاندا با استفاده از عصاره تجاری Shoden[®] صورت گرفته است. فرآورده مذکور حاوی عصاره هیدروالکلی برگ و ریشه گیاه آشواگاندا با حداقل ۳۵٪ گلیکوویتانولید (Glycowithanolides) است. تجویز روزانه ۲۴۰ میلی‌گرم فرآورده Shoden[®] به مدت ۶۰ روز توانست به طور معناداری امتیازهای آزمون مقیاس درجه بندی

عصبی مرکزی است و سیستم انتقال عصبی گابا آرژیک نقش کلیدی در تنظیم اضطراب ایفا می‌کند (۴۰). داروهای آگونیست گابا با فعال‌سازی گیرنده‌های گابا نوع A، با وارد کردن یون کلر و منفی کردن پتانسیل داخل سلولی، اثرات مهارى خود را اعمال می‌کنند (۴۱) و (۴۲). شواهد پیش‌بالینی قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد ترکیبات موثره گیاه آشواگاندا نیز با تحریک گیرنده‌های گابا A اثرات ضد اضطرابی از خود بروز می‌دهند. برای اولین بار، مهتا و همکاران دریافتند که عصاره ریشه متانولی این گیاه نفوذ یون کلر را در نورون‌های نخاع پستانداران در غیاب خود گابا افزایش می‌دهد و حتی اتصال گابا را به شیوه‌ای مشابه با آگونیست‌های گیرنده گابا مهار می‌کند (۴۳). در ادامه، مطالعات اتصال گیرنده - لیگاند نشان داد که اجزای موجود در عصاره ریشه متانولی گیاه آشواگاندا میل ترکیبی بالایی برای گیرنده‌های گابا A دارد و بالعکس تمایل برای اتصال آن‌ها برای اتصال به گیرنده‌های گابا B، سیستم گلوتاماترژیک (Glutamatergic system) و اپیوئیدی پایین است (۴۴ و ۴۵). به علاوه، فعالیت اختصاصی آشواگاندا بر گیرنده GABA_A در چندین مطالعه حیوانی تایید شده است. به طور مثال، در مطالعه باسرو و همکاران، عصاره ریشه متانولی آشواگاندا با مهار GABA_A و نه GABA_B، توانست اثرات تحریکی مورفین و اتانول روی نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی (Ventral Tegmental Area -VTA) را در موش‌های صحرایی مهار کند. مطالعات الکتروفیزیولوژیک با عصاره آشواگاندا با غلظت‌های ۲۰۰ تا ۴۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر نیز نتایج مشابهی را نشان داد (۴۶).

در مدل تشنجی ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ)-Pentylentetrazol، تزریق دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره گیاه آشواگاندا در موش‌های سفید نر نژاد Albino توانست آستانه تشنج را افزایش دهد. همچنین تجویز همزمان دوزهای پایین‌تر به همراه دوزهای کمتر از مقادیر درمانی گابا یا دیازپام سبب افزایش آستانه تشنج گردید (۴۷). به علاوه در پژوهشی دیگر، ترکیب دوز پایین‌تر از مقدار محافظتی این گیاه با گابا، اثرات محافظتی عصاره را تقویت کرد. در مدلی از اختلال خواب در موش صحرایی، آگونیست انتخابی گابا

مبتلا به GAD که از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (Selective Serotonin -SSRIs Reuptake Inhibitors) استفاده می‌کرده‌اند، انتخاب شدند. شرکت‌کنندگان در این مطالعه، روزانه از یک گرم عصاره استاندارد به مدت شش هفته استفاده نموده‌اند. بررسی افراد حاضر در مطالعه، در مقاطع زمانی نقطه صفر، هفته دوم و هفته ششم انجام گرفت. نتایج حاکی از این است که عصاره آشواگاندا در موارد خفیف بیش از سایر انواع موثر بوده است و آثار مطلوب آن در مقایسه با دارونما، پس از ۶ هفته کاملاً مشهود است ($P=0/04$). در این پژوهش، کمترین اثربخشی مربوط به گروه مبتلایان به GAD با درجه شدید بود که به دلیل حجم کم نمونه، نتایج حاصل برای این گروه قابل استناد نیست و به مطالعات تکمیلی در این خصوص نیاز است (۳۸).

مطالعه‌ای بر ۶۴ فرد ۱۸ تا ۵۴ ساله مبتلا به استرس مزمن با استفاده از عصاره KSM-66[®] استاندارد شده با ۵٪ ویتانولید انجام گرفت. در این پژوهش ۶۰ روزه، افراد دو بار در روز و هر مرتبه یک کپسول حاوی ۳۰۰ میلی‌گرم عصاره گیاه را دریافت کردند. بیماران در بازه زمانی ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ روز مورد ارزیابی قرار گرفتند. یافته‌های این مطالعه نشان داد که عصاره ریشه آشواگاندا، به طور موثر مقاومت فرد را در برابر استرس و اضطراب بهبود بخشید. به علاوه، پس از پایان این دوره، سطح سرمی کورتیزول شرکت‌کنندگان به طور معناداری کاهش یافت و عارضه جانبی خاصی از مصرف آن گزارش نگردید (۳۹).

مکانسیم‌های پیشنهادی برای اثرات ضد اضطرابی آشواگاندا

پژوهش‌هایی که به بررسی مکانسیم‌های اثرات ضد اضطرابی گیاه آشواگاندا پرداخته‌اند اغلب بر تقلید اثرات گابا، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی متمرکز شده‌اند. هر چند که مکانسیم‌های محتمل دیگری نیز پیشنهاد شده است.

مکانسیم مربوط به گیرنده گابا (GABA - Gamma-Aminobutyric Acid)

گابا مهم‌ترین انتقال دهنده عصبی مهارى در سیستم

ویتانولید B (Withanolide B) و دوکوزانیل فرولات (Docosanyl ferulate) مشابه با عصاره متانولی، عملکرد گیرنده $GABA_A$ را با افزایش جریان‌های پس سیناپسی مهاری تعدیل کردند. جالب توجه است که برخی ترکیبات، از جمله ویتانولید A، اثر معکوس بر عملکرد گیرنده گابا A داشتند و فعالیت آن را کاهش دادند (۴۱). تحقیقات بیشتری برای شناسایی برهمکنش‌های ویتانولیدها با گیرنده‌های گابا A، مکان‌های احتمالی برهمکنش در مجموعه گیرنده گابا A و اینکه آیا زیرواحدهای خاص گیرنده‌های گابا A نسبت به ترکیبات این گیاه حساس‌تر هستند، مورد نیاز است.

فعالیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی

مغز به طور ویژه‌ای به استرس اکسیداتیو حساس است (۵۳) و تحقیقات نشان می‌دهد که اختلالات اضطرابی کاهش قابلیت دفاعی آنتی‌اکسیدانی و افزایش آسیب اکسیداتیو همراه است. گفته می‌شود استرس اکسیداتیو با ایجاد التهاب به اختلالات اضطرابی منجر می‌گردد. همچنین تصور می‌شود که التهاب محیطی به طور مستقیم به التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو در مغز کمک می‌کند (۵۴). در حالی که استرس اکسیداتیو و التهاب هر دو در ایجاد اضطراب دخیل بوده‌اند، اما هنوز یک رابطه علت و معلولی قطعی برای هر دو یافت نشده است (۵۷-۵۵).

مطالعات حیوانی که اثرات ضد اضطرابی گیاه را بررسی کردند، ارتباط بین رفتار شبه اضطرابی و اختلال در تنظیم استرس اکسیداتیو و نشانگرهای التهابی را نشان داده‌اند که پس از تجویز عصاره ریشه آشواگاندا بهبود می‌یابند. عصاره آبی برگ این گیاه باعث افزایش فعالیت کاتالاز و سطوح گلوپروتئین احیا (Glutathione) (GSH) در مغز می‌شود. از طرفی موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در مدل محرومیت خواب حاد در موش و سمیت عصبی ناشی از بنزو(آ)پیرن در زبرا فیش گردد. علاوه بر این، آشواگاندا فعالیت نیتريت را در موش‌ها و کربونیل‌سیون پروتئین را در مدل زبرا فیش کاهش داده است (۵۸ و ۵۹).

در یک مدل سکنه مغزی ایسکمیک ایجاد شده در موش صحرایی، عصاره ریشه هیدروآلکلی استاندارد شده

A (موسیمول) اثر خواب آوری عصاره ریشه آشواگاندا را تقویت کرد، در حالی که آنتاگونیست گیرنده گابا A (پیکروتوکسین) این اثر را معکوس کرد (۴۸).

آنتاگونیست‌های گیرنده $GABA_A$ (پیکروتوکسین، بیوکولین)، توانایی القای دپلاریزاسیون در نورون‌های آزادکننده هورمون گنادوتروپین موش و افزایش جریان‌های یونی به سمت داخل در کانال‌های گابا A مغز موش‌های صحرایی که این مسیرها توسط عصاره‌های ریشه متانولی و آبی آشواگاندا فعال شده بودند، را مسدود می‌کنند (۴۲، ۴۹ و ۵۰). همچنین در مطالعه‌ای که اخیراً در سال ۲۰۲۲ روی سلول‌های گلیوبلاستوما به چاپ رسیده است، عصاره آشواگاندا با غلظت ۳۰ میکروگرم بر میلی لیتر توانسته میزان بیان ژن گیرنده $GABA_A$ و هیستامین را به ترتیب ۱/۹۴ و ۱/۲۹ برابر افزایش دهد (۵۱).

تلاش برای شناسایی اینکه کدام ترکیب یا ترکیبات یافت شده در آشواگاندا مسئول فعالیت گیرنده گابا A هستند، دشوار بوده است. در سال ۲۰۱۵، کاندلاریو و همکاران دریافتند که علی‌رغم اثربخشی عصاره آبی ریشه گیاه آشواگاندا بر گیرنده‌های $GABA_A$ و $GABAp1$ ، دو ترکیب اصلی موجود در گیاه آشواگاندا (ویتافرین A و ویتانولید A)، هیچ اثر مستقیمی بر گیرنده‌های گابا A ندارند. گیرنده‌های $GABAp1$ زیرمجموعه‌ای از گیرنده‌های گابا A با خواص دارویی منحصر به فرد از جمله حساسیت بیشتر به گابا، سرعت حساسیت‌زدایی کمتر به گیرنده و عدم حساسیت به بیوکولین (آنتاگونیست گابا A) هستند. جالب اینکه در پژوهش مذکور گیرنده‌های $GABAp1$ ، ۲۷ برابر بیشتر از گیرنده‌های $GABA_A$ به عصاره آبی آشواگاندا حساس بودند (۴۹).

علاوه بر آن، شلبیز و همکاران دریافتند که تزریق داخل صفاقی ترکیبات ویتافرین A و سیتویندوزیدها ۷ تا ۱۰ (Sitoindosides VII-X)، هیچ تاثیری بر گیرنده‌های گابا A در موش صحرایی نداشت (۵۲). سونار و همکاران در سال ۲۰۱۹، نه ترکیب را از عصاره متانولی گیاه آشواگاندا -از جمله ویتانولیدها و استرهای اسید فرولیک- را جدا کردند. با غلظت ۱۰ میکرومولار، هیچ کدام از آن‌ها فعالیت تقلیدی مستقیم $GABA$ را در مدل *ex vivo* نشان نداد. هر چند که دو ترکیب

گیاه، پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش داد و فعالیت آنتی اکسیدانی را در مغز افزایش داد (۳۳). بخشی از خواص گیاه آشواگاندا در کاهش اضطراب به قابلیت آن در تعدیل فعالیت سیستم ایمنی باز می‌گردد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ توسط گوپتا و همکاران انجام شد، مشخص گردید که عصاره آبی برگ آشواگاندا دارای اثرات بهبود دهنده ی اضطراب از طریق تاثیر بر سیتوکین‌های التهاب‌زا مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ و همچنین مسیرهای التهابی مانند NF- κ B (Factor Kappa B Nuclear) و AP-1 (Activator protein-1) می‌باشد (۶۰). به علاوه، در مدل‌های حیوانی التهاب عصبی و محرومیت از خواب، عصاره آبی برگ آشواگاندا باعث کاهش سیتوکین‌های التهاب‌زا مانند $TNF-\alpha$ و $IL-6$ ، هم به صورت محیطی و هم مرکزی شده است. همچنین این عصاره مارکرهای مرتبط با التهاب عصبی (مانند NOX2 (NADPH oxidase 2)، iNOS (Inducible nitric oxide synthase)، COX2 (Cyclooxygenase)) و آپوپتوز را کاهش داده است (۶۱ و ۶۲). به طور مشابه، در مدل چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب در موش صحرائی، پودر برگ خشک آشواگاندا سطوح سیتوکین‌های التهابی محیطی و مرکزی، التهاب عصبی و آپوپتوز را از طریق تعدیل مسیر NF- κ B کاهش داد (۶۳).

سایر مکانیسم‌های محتمل کاهش گلوکوکورتیکوئیدها

اگر چه عمدتاً اثرات گلوکوکورتیکوئیدهای کورتیزول و کورتیکوسترون (به ترتیب هورمون‌های استرس اصلی در انسان و جوندگان) به تعیین میزان استرس نه اضطراب نسبت داده می‌شود (۶۴)، پژوهش‌هایی در این زمینه وجود دارد که نشان می‌دهد که کورتیزول می‌تواند در ایجاد اختلالات اضطرابی اهمیت داشته باشد (۶۵-۶۷).

در دو کار آزمایشی بالینی تصادفی، دوسوکور که به بررسی اثرات ضد اضطرابی گیاه آشواگاندا پرداخته بودند میزان سطح سرمی کورتیزول تقریباً ۴ و ۸ هفته بعد از مصرف عصاره این گیاه بررسی و مشخص گردید عصاره گیاه آشواگاندا به ویژه بعد از ۸ هفته می‌تواند سطح کورتیزول سرم را به مقدار قابل توجهی کاهش دهد

(۶۸).

اثرات آدآپتوژنیک

آدآپتوژن‌ها، گیاهانی هستند که عمدتاً برای بهبود توجه، افزایش استقامت فیزیکی، قدرت و سطوح انرژی و کاهش اختلالات مرتبط با استرس در بدن استفاده می‌شود. به نوعی می‌توان گفت در مواقع افزایش استرس، آدآپتوژن‌ها با نرمال کردن فرآیندهای فیزیولوژیکی به بدن کمک می‌کنند تا خود را با استرس سازگار کنند. مضاف بر این، آدآپتوژن‌ها می‌توانند با پیشگیری و کاهش ناهنجاری‌ها و بیماری‌های ناشی از استرس بر غدد درون ریز و سیستم ایمنی با پیامدهای استرس مقابله کنند (۳۴ و ۶۹). با فرض بر اینکه اضطراب، استرسی است که به طور مزمن وجود دارد (۷۰)، گیاه آشواگاندا با تاثیر بر محور هیپوفیز آدرنال هیپوتالاموس (Hypothalamic Pituitary -HPA) و همچنین با کنترل واسطه‌های کلیدی (Adrenal) پاسخ استرس، مانند پروتئین‌های شوک حرارتی (Heat Shock Proteins-Hsp70)، کورتیزول و نیتریک اکسید (Nitric Oxide -NO) می‌تواند در کاهش اضطراب نقش داشته باشد (۳۴).

شناسایی ترکیبات زیست فعال موجود در آشواگاندا با اثرات ضد اضطرابی

اغلب مطالعات، ویتانولیدها را به عنوان ترکیبات اصلی با فعالیت نورولوژیکی در آشواگاندا معرفی نموده‌اند (۱۱، ۷۱ و ۷۲). با این وجود، تنها تعداد کمی از ویتانولیدها در گیاه آشواگاندا برای اثرات عصبی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند و نتایج در مورد آن‌ها متناقض است؛ به عنوان مثال ویتانون (Withanone) (۷۳)، ویتانولید A (Withanolide A) (۷۴)، سومینون (Sominone) (۷۴) و ویتانوزید IV (Withanoside IV) (۷۴) همگی حافظه را در جوندگان دارای اختلال شناختی بهبود بخشیدند. در حالی که ویتانولیدهایی نظیر ویتافرین A، ویتانولید A و سیتویندوزیدها ۷ تا ۱۰ اثری بر فعالیت گاباآرژیک به عنوان یکی از مهم‌ترین مسیرهای پیشنهادی برای بروز اثرات ضد اضطرابی گیاه آشواگاندا نداشتند (۴۱ و ۴۹). از سوی دیگر، ترکیبات غیر ویتانولیدی اسید چرب با زنجیره بلند فرولیک اسید دارای فعالیت

می‌تواند به روشن شدن این موضوع کمک شایانی کند. هر چند که احتمال اثرات هم‌افزایی یا افزایشی بین اجزا نیز باید در نظر گرفته شود. زیرا آزمایش روی یک ترکیب به تنهایی می‌تواند فاقد اثرات بیولوژیک باشد، اما مجموع ترکیبات موجود در عصاره اثربخش باشند (۸۲).

عوارض جانبی مصرف گیاه آشواگاندا

در بررسی کارآزمایی‌های بالینی، عوارض جانبی جدی یا تغییر در علائم حیاتی، پارامترهای خونی و بیوشیمیایی مانند هموگلوبین، درصد نوتروفیل‌ها، تعداد پلاکت‌ها، آنزیم‌های آلکالین فسفاتاز، آسپارات آمینوترانسفراز (Aspartate aminotransferase-AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT - Alanine transaminase) مشاهده نشد. در برخی موارد، گیجی، سرگیجه و خواب‌آلودگی به عنوان عوارض جانبی خفیف تا متوسط و گذرا گزارش شده است (۸۳). تحلیل داده‌های حاصل از یک مطالعه جامع بر تمام گروه‌های سنی و هر دو جنس، حتی در دوران بارداری نشان می‌دهد که مصرف مقادیر مجاز آشواگاندا، هیچ‌گونه عوارض جانبی جدی در پی ندارد (۱۱).

احتیاطات و تداخلات مصرف گیاه آشواگاندا

- توصیه می‌شود مبتلایان به بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس، ام‌اس، آرتریت روماتوئید و ... از گیاه آشواگاندا استفاده نکنند و یا آن را با احتیاط مصرف نمایند.
- به دلیل اثرات تحریکی گیاه آشواگاندا بر مجاری گوارشی، بهتر است افراد مبتلا به زخم معده از آن استفاده نکنند.
- بهتر است مصرف این گیاه حداقل ۱۴ روز قبل از جراحی، متوقف شود.
- علی‌رغم نبود مستندات قطعی دال بر مضر بودن گیاه آشواگاندا در دوران بارداری و شیردهی، با در نظر گرفتن جانب احتیاط، مصرف این گیاه در بانوان باردار و شیرده توصیه نمی‌شود (۸۴).
- مصرف همزمان آشواگاندا با داروهای تضعیف‌کننده سیستم عصبی مرکزی مانند بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای ممکن

آگونستی برای گیرنده $GABA_A$ است (۴۱). جالب توجه است که گابا توسط کشت آزمایشگاهی برگ‌های آشواگاندا تولید شده که این فرضیه را محتمل می‌کند که در گیاه آشواگاندا نیز این ترکیب وجود داشته باشد و احتمالاً در اثرات گاباژیک عصاره نقش داشته باشد (۷۵).

تنها تعدادی پژوهش اثرات عصبی-روانی ترکیبات خالص آشواگاندا را آزمایش کردند. یک ماده مشتق شده از ویتانولید (1-oxo-5 β , 6 β -epoxy-witha-2-ene-) A اثرات ضد استرس نشان داده است (۷۶). ماده ویتافرین A رفتار شبه اضطرابی را در مدل استرس ایجادشده در موش کاهش داد (۱۲). عصاره آشواگاندا غنی شده حاوی ۲۸ تا ۳۰ درصد گلیکوزیدهای ویتانولید، سیتویندوزیدها ۷ تا ۱۰ و ویتافرین، رفتارهای مرتبط با افسردگی و اضطراب را در موش‌ها کاهش داد (۱۹ و ۷۷). جالب توجه است که فرکشن فاقد ویتانولید مقاومت در برابر استرس را بهبود بخشید و چندین تغییر فیزیولوژیکی ناشی از استرس را معکوس کرد (۷۸). همچنین این فرکشن اثرات ضد اضطراب و ضد افسردگی را در موش‌های تحت استرس نشان داده است و نقشی را برای سایر گروه ترکیبات، پیشنهاد می‌کند (۲۱). به عنوان مثال، سیتویندوزیدهای ۷ و ۸ که ویتانولید نیستند، موجب کاهش استرس در جوندگان شدند (۲۸). همچنین گفته می‌شود آلکالوئیدهای موجود در گیاه آشواگاندا مانند ویتانین (Witanin)، سومنیفرین (Somniferin)، سومنین (Somnin)، تروپین (Tropin)، سومنیفرینین (Somniferinin)، سودوتروپین (Pseudotropin) و کولین (Choline) در عملکرد فارماکولوژیکی آشواگاندا موثر هستند (۷۹). الیگوساکاریدهای (Oligosaccharides) آشواگاندا با وجود فراوانی در عصاره‌های آبی ریشه به طور مستقل برای اثرات بیولوژیکی ارزیابی نشده‌اند (۷۵، ۸۰ و ۸۱).

در نهایت می‌توان گفت که مطالعات محدودی وجود دارد که ویتانولیدها را با اثرات عصبی-روانی آشواگاندا مرتبط می‌کند و سایر دسته‌جات ترکیبات طبیعی دیگر نیز ممکن است در ایجاد این اثرات نقش داشته باشند. مطالعات بیشتری با هدف بررسی ترکیبات یا گروه‌های ترکیبات خالص شده از انواع عصاره گیاه آشواگاندا

مطالعات بیشتری نیاز است. در انتها باید گفت با توجه به اثربخشی مطلوب و ایمنی نسبتاً بالای عصاره‌های استاندارد تهیه‌شده از این گیاه دارویی، می‌توان از آن به عنوان یک منبع طبیعی بالقوه با اثرات ضداضطرابی نام برد.

ملاحظات اخلاقی و کد اخلاق: در این تحقیق ملاحظات اخلاقی وجود نداشت.

مشارکت نویسندگان: ایده / مفهوم: ا.ع- ش.ا.ک. تحقیق و بررسی: ا.ع- ش.ا.ک- آ.ا- م.ش- ح.ا. جمع‌آوری/پردازش داده‌ها: ا.ع- ش.ا.ک- آ.ا- م.ش- ح.ا- ز.س. نگارش مقاله: ا.ع- ش.ا.ک. ویرایش و تایید نهایی: ا.ع- ش.ا.ک- آ.ا- م.ش- ح.ا- ز.س.

References

1. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Ahabbi AA. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiat*. 2023;30(1):44.
2. Hartanti RW, Handayani L. Pre-Operative Education To Reduce Anxiety: Literature Review. *Epidemiol Soc Health Rev*. 2021;3(2):23.
3. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). accessed 14 May 2022. (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>).
4. Baghishani F, Sahab Negah S. The Role of Neurogenesis in Anxiety Disorders. *Neurosci J Shefaye Khatam*. 2017;5(2):98-109.
5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
6. Hajebi A, Motevalian SA, Rahimi-Movaghar A, Sharifi V, Amin-Esmaili M, Radgoodarzi R, et al. Major anxiety disorders in Iran: prevalence, sociodemographic correlates and service utilization. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):261.
7. Zhang W, Yan Y, Wu Y, Yang H, Zhu P, Yan F, et al. Medicinal herbs for the treatment of anxiety: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022;179:106204.
8. Dar NJ, Hamid A, Ahmad M. Pharmacologic overview of *Withania somnifera*, the Indian Ginseng. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72:4445-60.
9. Bonilla DA, Moreno Y, Gho C, Petro JL, Odriozola-Martínez A, Kreider RB. Effects of *Ashwagandha* (*Withania somnifera*) on Physical

است سبب تشدید اثرات این داروها گردد (۸۶-۸۴).
 • شواهد اولیه حاکی از این است که آشواگاندا ممکن است سنتز ترشح هورمون‌های تیروئیدی را افزایش دهد. از این رو به افراد مبتلا به اختلالات تیروئیدی و یا مصرف‌کنندگان داروهای تیروئیدی توصیه می‌شود پیش از مصرف این گیاه با پزشک و یا داروساز مشورت نمایند (۸۴).

نتیجه‌گیری

اختلالات اضطرابی یکی از شایع‌ترین مشکلات روانی در جهان است. به گواه آمارهای منتشره، نرخ مبتلایان به اختلالات اضطرابی در ایران، بالاتر از متوسط جهانی است. تلاش‌ها برای یافتن ترکیبات جدید ضد اضطرابی با اثربخشی مطلوب و عوارض جانبی کمتر، سبب توجه ویژه به منابع گیاهی شده است. با توجه به قدمت گیاهان دارویی و سابقه درخشان استفاده از این گونه‌ها در درمان اختلالات اضطرابی، بهره‌جستن از این منابع ارزشمند منطقی به نظر می‌رسد. گیاه دارویی آشواگاندا، یکی از برجسته‌ترین گیاهان دارویی در طب آیورودیک است که به طور گسترده‌ای در کاهش این اختلالات کاربرد دارد. تحلیل داده‌های حاصل از مدل‌های حیوانی و مطالعات بالینی بر اثربخشی قابل توجه عصاره‌های تهیه‌شده از این گیاه در کاهش اضطراب تأکید دارند. پژوهش‌هایی که به بررسی مکانیسم‌های اثرات ضداضطرابی گیاه آشواگاندا پرداخته‌اند، اغلب بر تقلید اثرات گابا، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی متمرکز شده‌اند. با این وجود، کاهش میزان گلوکوکورتیکوئیدها و اثرات آداپتوژنیک از سایر مکانیسم‌های احتمالی ضد اضطرابی این گیاه به شمار می‌رود. ترکیبات زیست‌فعال متعددی همچون ویتانولیدها، آلکالوئیدها، فلاونوئیدها و الیگوساکاریدها از آشواگاندا جداسازی شده‌اند. در حالی که مشتقات ویتانولیدی به طور گسترده‌ای به عنوان ترکیبات فعال آشواگاندا معرفی شده، تنها تعداد کمی از آنها از نظر خواص ضداضطرابی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. سایر مشتقات غیرویتانولیدی استخراج شده از این گیاه نیز دارای پتانسیل ضداضطرابی هستند. هر چند، جهت شفاف‌سازی بهتر فعالیت ضداضطرابی ترکیبات گیاه آشواگاندا و اثرات احتمالی هم‌افزایی بین آنها به

Performance: Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *J Func Morphol Kinesiol*. 2021;6(1).

10. Khabiya R, Choudhary GP, Jnanesha AC, Kumar A, Lal RK. An insight into the potential varieties of Ashwagandha (Indian ginseng) for better therapeutic efficacy. *Acta Ecol Sinica*. 2023.

11. Alam N, Hossain M, Khalil MI, Moniruzzaman M, Sulaiman SA, Gan SH. Recent advances in elucidating the biological properties of *Withania somnifera* and its potential role in health benefits. *Phytochem Rev*. 2012;11:97-112.

12. Khan ZA, Ghosh AR. Possible nitric oxide modulation in protective effects of withaferin A against stress induced neurobehavioural changes. *J Med Plants Res*. 2010;4(6):490-5.

13. Kaur T, Singh H, Mishra R, Manchanda S, Gupta M, Saini V, et al. *Withania somnifera* as a potential anxiolytic and immunomodulatory agent in acute sleep deprived female Wistar rats. *Mol Cell Biochem*. 2017;427:91-101.

14. 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). 2007.

15. Gupta GL, Rana AC. Protective effect of *Withania somnifera* dunal root extract against protracted social isolation induced behavior in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2007;51(4):345-53.

16. Gupta M, Kaur G. *Withania somnifera* as a potential anxiolytic and anti-inflammatory candidate against systemic lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Neuromol Med*. 2018;20:343-62.

17. Jain H, Parial S, Jarald E, Daud AS, Ahmad S. Extraction of Ashwagandha by conventional extraction methods and evaluation of its anti-stress activity. *Int J Green Pharmacy*. 2010;4(3).

18. Gupta GL, Rana AC. Effect of *Withania somnifera* Dunal in ethanol-induced anxiolysis and withdrawal anxiety in rats. *Indian J Exp Biol*. 2008;4(6):470-5.

19. Bhattacharya S, Bhattacharya A, Sairam K, Ghosal S. Anxiolytic-antidepressant activity of *Withania somnifera* glycowithanolides: an experimental study. *Phytomedicine*. 2000;7(6):463-9.

20. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*. 2007;2(2):322-8.

21. Dey A, Chatterjee SS, Kumar V. Triethylene glycol-like effects of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) root extract devoid of withanolides in stressed mice. *Ayu*. 2018;39(4):230.

22. Dey A, Chatterjee SS, Kumar V. Low dose

effects of a *Withania somnifera* extract on altered marble burying behavior in stressed mice. *J Intercultur Ethnopharmacol*. 2016;5(3):274.

23. Kaurav BP, Wanjari MM, Chandekar A, Chauhan NS, Upmanyu N. Influence of *Withania somnifera* on obsessive compulsive disorder in mice. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5(5):380-4.

24. De Brouwer G, Fick A, Harvey BH, Wolmarans DW. A critical inquiry into marble-burying as a preclinical screening paradigm of relevance for anxiety and obsessive-compulsive disorder: Mapping the way forward. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2019;19:1-39.

25. Thomas A, Burant A, Bui N, Graham D, Yuva-Paylor LA, Paylor R. Marble burying reflects a repetitive and perseverative behavior more than novelty-induced anxiety. *Psychopharmacology*. 2009;204:361-73.

26. 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;54(4):3050-61.

27. Mohanty R, Das SK, Singh NR, Patri M. *Withania somnifera* leaf extract ameliorates benzo [a] pyrene-induced behavioral and neuromorphological alterations by improving brain antioxidant status in zebrafish (*Danio rerio*). *Zebrafish*. 2016;13(3):188-96.

28. Bhattacharya SK, Goel RK, Kaur R, Ghosal S. Anti-stress activity of sitoindosides VII and VIII, new acylsterylglucosides from *Withania somnifera*. *Phytother Res*. 1987;1(1):32-7.

29. Kaur T, Kaur G. *Withania somnifera* as a potential candidate to ameliorate high fat diet-induced anxiety and neuroinflammation. *J Neuroinflamm*. 2017;14(1):1-18.

30. Kaurav BP, Wanjari MM, Chandekar A, Chauhan NS, Upmanyu N. Influence of *Withania somnifera* on obsessive compulsive disorder in mice. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5(5):380-4.

31. KrishnaRaju AV, Somepalli V, Thanawala S, Shah R. Efficacy and Anti-Inflammatory Activity of Ashwagandha Sustained-Release Formulation on Depression and Anxiety Induced by Chronic Unpredictable Stress: in vivo and in vitro Studies. *J Experim Pharmacol*. 2023:291-305.

32. Kaur J, Seshadri S, Golla KH, Sampara P. Efficacy and safety of standardized Ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract on reducing stress and anxiety in domestic dogs: A randomized controlled trial. *J Vet Behav*. 2022;51:8-15.

33. Sood A, Kumar A, Dhawan DK, Sandhir R. Propensity of *Withania somnifera* to Attenuate Behavioural, Biochemical, and Histological Alterations in Experimental Model of Stroke. *Cell*

Mol Neurobiol. 2016;36(7):1123-38.

34. 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;11(12).

35. Abedon B, Auddy B, Hazra J, Mitra A, Ghosal S. A standardized *Withania Somnifera* extract significantly reduces stress-related parameters in chronically stressed humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Jana*. 2008;11.

36. Speers AB, Cabey KA, Soumyanath A, Wright KM. Effects of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on Stress and the Stress-Related Neuropsychiatric Disorders Anxiety, Depression, and Insomnia. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(9):1468-95.

37. Priyanka G, Anil Kumar B, Lakshman M, Manvitha V, Kala Kumar B. Adaptogenic and Immunomodulatory Activity of Ashwagandha Root Extract: An Experimental Study in an Equine Model. *Front Vet Sci*. 2020;7:541112.

38. Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of the efficacy of *Withania somnifera* root extract in patients with generalized anxiety disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology Formerly Curr Clin Pharmacol*. 2021;16(2):191-6.

39. Chandrasekhar K, Kapoor J, Anishetty S. A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. *Indian J Psychol Med*. 2012;34(3):255-62.

40. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric disease and treatment. Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 165–175.

41. Sonar VP, Fois B, Distinto S, Maccioni E, Meleddu R, Cottiglia F, et al. Ferulic acid esters and withanolides: in search of *Withania somnifera* GABAA receptor modulators. *J Natural Prod*. 2019;82(5):1250-7.

42. Bhattarai JP, Ah Park S, Han SK. The methanolic extract of *Withania somnifera* ACTS on GABAA receptors in gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons in mice. *Phytother Res*. 2010;24(8):1147-50.

43. Mehta A, Binkley P, Gandhi S, Ticku M. Pharmacological effects of *Withania somnifera* root extract on GABAA receptor complex. *The Indian J Med Res*. 1991;94:312-5.

44. Orrù A, Marchese G, Casu G, Casu MA, Kasture S, Cottiglia F, et al. *Withania somnifera*

root extract prolongs analgesia and suppresses hyperalgesia in mice treated with morphine. *Phytomedicine*. 2014;21(5):745-52.

45. Ruiu S, Longoni R, Spina L, Orrù A, Cottiglia F, Collu M, et al. *Withania somnifera* prevents acquisition and expression of morphine-elicited conditioned place preference. *Behav Pharmacol*. 2013;24(2):133-43.

46. Bassareo V, Talani G, Frau R, Porru S, Rosas M, Kasture SB, et al. Inhibition of morphine-and ethanol-mediated stimulation of mesolimbic dopamine neurons by *Withania somnifera*. *Front Neurosci*. 2019;13:545.

47. Kulkarni S, Akula KK, Dhir A. Effect of *Withania somnifera* Dunal root extract against pentylenetetrazol seizure threshold in mice: possible involvement of GABAergic system. *Indian J Exp Biol*. 2008 Jun;46(6):465-9.

48. Kumar A, Kalonia H. Effect of *Withania somnifera* on sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats: Possible GABAergic mechanism. *Indian j Pharma Sci*. 2008;70(6):806.

49. Candelario M, Cuellar E, Reyes-Ruiz JM, Darabedian N, Feimeng Z, Miledi R, et al. Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic GABAA and GABA_p receptors. *J Ethnopharmacol*. 2015;171:264-72.

50. Yin H, Cho DH, Park SJ, Han SK. GABA-mimetic actions of *Withania somnifera* on substantia gelatinosa neurons of the trigeminal subnucleus caudalis in mice. *Am J Chinese Med*. 2013;41(05):1043-51.

51. 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;27(1):108-20.

52. Schliebs R, Liebmann A, Bhattacharya SK, Kumar A, Ghosal S, Bigl V. Systemic administration of defined extracts from *Withania somnifera* (Indian Ginseng) and *Shilajit* differentially affects cholinergic but not glutamatergic and GABAergic markers in rat brain. *Neurochem Int*. 1997;30(2):181-90.

53. Cogley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol*. 2018;15:490-503.

54. Salim S, Chugh G, Asghar M. Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2012;88:1-25.

55. Salim S, Chugh G, Asghar M. Chapter One - Inflammation in Anxiety. In: Donev R, editor. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 88: Academic Press; 2012. p. 1-25.

56. Fedoce AdG, Ferreira F, Bota RG, Bonet-Costa V, Sun PY, Davies KJ. The role of

oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? *Free Rad Res.* 2018;52(7):737-50.

57. Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2(2):63-7.

58. 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 Experim Biol.* 2007;45(6):524-8.

59. Mohanty R, Das SK, Singh NR, Patri M. *Withania somnifera* Leaf Extract Ameliorates Benzo[a]pyrene-Induced Behavioral and Neuromorphological Alterations by Improving Brain Antioxidant Status in Zebrafish (*Danio rerio*). *Zebrafish.* 2016;13(3):188-96.

60. Gupta M, Kaur G. Aqueous extract from the *Withania somnifera* leaves as a potential anti-neuroinflammatory agent: a mechanistic study. *J Neuroinflamm.* 2016;13(1):193.

61. Kaur T, Singh H, Mishra R, Manchanda S, Gupta M, Saini V, et al. *Withania somnifera* as a potential anxiolytic and immunomodulatory agent in acute sleep deprived female Wistar rats. *Mol Cell Biochem.* 2017;427(1-2):91-101.

62. Gupta M, Kaur G. *Withania somnifera* as a Potential Anxiolytic and Anti-inflammatory Candidate Against Systemic Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation. *Neuromolecular Med.* 2018;20(3):343-62.

63. Kaur T, Kaur G. *Withania somnifera* as a potential candidate to ameliorate high fat diet-induced anxiety and neuroinflammation. *J Neuroinflamm.* 2017;14(1):201.

64. Buckingham JC. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S258-68.

65. Vedhara K, Miles J, Bennett P, Plummer S, Tallon D, Brooks E, et al. An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. *Biol Psychol.* 2003;62(2):89-96.

66. Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, et al. Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med.* 2010;72(4):340-7.

67. Kische H, Ollmann TM, Voss C, Hoyer J, Rückert F, Pieper L, et al. Associations of saliva cortisol and hair cortisol with generalized anxiety, social anxiety, and major depressive disorder: An epidemiological cohort study in adolescents and young adults. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;126:105167.

68. Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha

(*Withania somnifera*) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine.* 2019;98(37).

69. Amir M, Vohra M, Raj RG, Osoro I, Sharma A. Adaptogenic herbs: A natural way to improve athletic performance. *Health Sci Rev.* 2023;100092.

70. Provino R. The role of adaptogens in stress management. *Austral J Med Herbal.* 2010;22(2):41-9.

71. Tetali SD, Acharya S, Ankari AB, Nanakram V, Raghavendra AS. Metabolomics of *Withania somnifera* (L.) Dunal: Advances and applications. *J Ethnopharmacol.* 2021;267:113469.

72. A Khan S, B Khan S, Shah Z, M Asiri A. Withanolides: biologically active constituents in the treatment of Alzheimer's disease. *Med Chem.* 2016;12(3):238-56.

73. Pandey A, Bani S, Dutt P, Satti NK, Suri KA, Qazi GN. Multifunctional neuroprotective effect of Withanone, a compound from *Withania somnifera* roots in alleviating cognitive dysfunction. *Cytokine.* 2018;102:211-21.

74. Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. Withanoside IV and its active metabolite, sominone, attenuate A β (25-35)-induced neurodegeneration. *Eur J Neurosci.* 2006;23(6):1417-26.

75. Thirugnanasambantham P, Senthil K, Oh T, Choi HK. Comparative chemometric profiles between leaf tissues of *Withania somnifera* cultured in vitro and field. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015;7(11):66-71.

76. Kaur P, Sharma M, Mathur S, Tiwari M, Divekar HM, Kumar R, et al. Effect of 1-Oxo-5 β , 6 β -Epoxy-Witha-2-Ene-27-ethoxy-olide isolated from the roots of *withania somnifera* on stress indices in Wistar rats. *J Alter Complementary Med.* 2003;9(6):897-907.

77. Bhattacharya S, Muruganandam A. Adaptogenic activity of *Withania somnifera*: an experimental study using a rat model of chronic stress. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;75(3):547-55.

78. Singh B, Chandan B, Gupta D. Adaptogenic activity of a novel withanolide-free aqueous fraction from the roots of *Withania somnifera* Dun (part II). *Phytother Res.* 2003;17(5):531-6.

79. Mikulska P, Malinowska M, Ignacyk M, Szustowski P, Nowak J, Pesta K, et al. Ashwagandha (*Withania somnifera*)-Current Research on the Health-Promoting Activities: A Narrative Review. *Pharmaceutics.* 2023;15(4).

80. Chengappa KNR, Brar JS, Gannon JM, Schlicht PJ. Adjunctive Use of a Standardized Extract of *Withania somnifera* (Ashwagandha) to Treat Symptom Exacerbation in Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled

Study. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(5).

81. Abedon B, Auddy B, Hazra J, Mitra A, Ghosal S. A standardized *Withania somnifera* extract significantly reduces stress-related parameters in chronically stressed humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Jana*. 2008;11:50-6.

82. Caesar LK, Cech NB. Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1+ 1 does not equal 2. *Natural Prod Rep*. 2019;36(6):869-88.

83. Tandon N, Yadav SS. Safety and clinical effectiveness of *Withania Somnifera* (Linn.) Dunal root in human ailments. *J Ethnopharmacol*. 2020;255:112768.

84. Jellin M, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 13rd ed. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty; 2012: 1339-1341.

85. Borse SP, Singh DP, Nivsarkar M. Understanding the relevance of herb-drug interaction studies with special focus on interplays: a prerequisite for integrative medicine. *Porto Biomed J*. 2019;4(2):e15.

86. Mk J, Prathima CR, Jc H, Dhar SR, Murali. Anti-Depressant Effects Of *Withania Somnifera* Fat (Ashwagandha Ghrutha) Extract In Experimental Mice. *Int J Pharma Bio Sci*. 2012.