

## Adaptógenos: naturaleza, función y principales representantes

### Adaptogens: nature, function, and main representatives

Jorge Alejandro Sosa Gutiérrez<sup>1\*</sup>, Cristo Omar Puente Valenzuela<sup>2</sup>, Rolando Adair Facio Campos<sup>1</sup>,  
Edgar Héctor Olivas Calderón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio, Universidad Juárez del Estado de Durango, CP. 35010, Gómez Palacio, Durango, México.

Tel. (871) 715 8810

[jorgealejandrososa@ujed.mx](mailto:jorgealejandrososa@ujed.mx)

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Biológicas Gómez Palacio, Universidad Juárez del Estado de Durango.

\*Autor de correspondencia

## Resumen

### Palabras clave:

Adaptógenos;  
Ashwagandha;  
Ginseng; *Rhodiola*  
*rosea*.

Los adaptógenos son compuestos naturales, principalmente de origen vegetal, que han sido objeto de creciente interés científico por su capacidad para mejorar la resistencia inespecífica del organismo frente al estrés físico, mental y ambiental. Actúan modulando el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y otros sistemas neuroendocrinos, promoviendo la homeostasis sin alterar las funciones fisiológicas normales. Investigaciones recientes han documentado efectos beneficiosos de adaptógenos como *Panax ginseng*, *Rhodiola rosea* y *Withania somnifera* en la reducción del estrés, la fatiga y los trastornos del estado de ánimo, así como en la mejora del rendimiento físico y cognitivo. A pesar del respaldo empírico en estudios preclínicos y clínicos, persisten desafíos en cuanto a la estandarización de extractos, mecanismos moleculares específicos y validación clínica a gran escala. Este trabajo revisa la evidencia más reciente sobre los principales adaptógenos, sus mecanismos de acción, aplicaciones terapéuticas y perspectivas futuras.

## Abstract

### Keywords:

Adaptogens;  
Ashwagandha;  
Ginseng; *Rhodiola*  
*rosea*.

Adaptogens are natural compounds, primarily of plant origin, that have attracted growing scientific interest due to their ability to enhance the body's nonspecific resistance to physical, mental, and environmental stress. They act by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and other neuroendocrine systems, promoting homeostasis without altering normal physiological functions. Recent research has documented beneficial effects of adaptogens such as *Panax ginseng*, *Rhodiola rosea*, and *Withania somnifera* in reducing stress, fatigue, and mood disorders, as well as in improving physical and cognitive performance. Despite empirical support from preclinical and clinical studies, challenges remain regarding the standardization of extracts, specific molecular mechanisms, and large-scale clinical validation. This paper reviews the most recent evidence on major adaptogens, their mechanisms of action, therapeutic applications, and future perspectives.

Recibido: 04 de agosto de 2025

Aceptado: 09 de diciembre de 2025

Publicado: 25 de marzo de 2026

**Cómo citar:** Sosa, J. A.; Puente, C. O.; Facio, R. A.; & Olivas, E. H. (2026). Adaptógenos: naturaleza, función y principales representantes. *Acta Universitaria*, 36, e4743. doi: <https://doi.org/10.15174/au.2026.4743>

## Introducción

El concepto de adaptógeno fue desarrollado en la Unión Soviética durante la década de 1940 por Nikolai Lazarev, quien buscaba una sustancia que pudiera incrementar el rendimiento de los soldados sin generar efectos secundarios adictivos o perjudiciales (Marciniak *et al.*, 2023; Todorova *et al.*, 2021). Posteriormente, Israel Brekhman, uno de sus discípulos, consolidó la definición y estableció los criterios fundamentales para que una sustancia sea considerada adaptógena: a) debe ser inocua, b) debe ejercer efectos normalizadores sobre el organismo y c) debe incrementar la resistencia general al estrés sin afectar las funciones normales (Geǳalski *et al.*, 2023; Sutopo *et al.*, 2025). En los últimos años, la investigación sobre adaptógenos ha crecido de manera notable, especialmente en relación con su interacción con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), la expresión génica relacionada con el estrés y la regulación de neurotransmisores como la dopamina, serotonina y norepinefrina en modelos animales y estudios clínicos (Esmaealzadeh *et al.*, 2022; Tóth-Mészáros *et al.*, 2023). Estos efectos explican su capacidad para mejorar la homeostasis frente a una amplia variedad de estresores, tanto físicos como psicosociales.

Desde la farmacología moderna, se ha demostrado que los adaptógenos ejercen su acción a través de diversos mecanismos moleculares. Por ejemplo, se ha observado que sustancias como los ginsenósidos presentes en el *Panax ginseng* modulan la producción de cortisol y estimulan la expresión de proteínas de choque térmico (HSP70), fundamentales en la protección celular frente al estrés, en modelos de ratón y en células neurogliales aisladas (Lee & Rhee, 2017; Razgonova *et al.*, 2019; Yusuf *et al.*, 2015). Asimismo, compuestos como la rosavina y el salidroside presentes en *Rhodiola rosea* han demostrado que mejoran el rendimiento cognitivo y reducen los niveles de fatiga en estudios clínicos controlados (Anghelescu *et al.*, 2018; Jurcău *et al.*, 2025; Limanaqi *et al.*, 2020; Ross, 2023). Además, estudios clínicos recientes han vinculado el uso de adaptógenos con el aumento en la función inmunológica, disminución de marcadores inflamatorios, mejora del metabolismo energético celular, y efectos protectores sobre el sistema cardiovascular y nervioso (Panossian & Brendler, 2020; Panossian, 2013; Ratan & Haidere *et al.*, 2020; Tinsley *et al.*, 2024; Todorova *et al.*, 2021; Wróbel-Biedrawa & Podolak, 2024). Estas propiedades han llevado a la inclusión de los adaptógenos en protocolos de medicina integrativa y a su uso creciente como suplementos en poblaciones sometidas a alto desgaste físico o mental.

A pesar del creciente cuerpo de evidencia, aún existen desafíos en cuanto a la estandarización de extractos, dosificación y evaluación clínica a gran escala. Muchos de los estudios han sido realizados con metodologías heterogéneas o con muestras reducidas, lo que ha limitado su inclusión en guías clínicas oficiales. No obstante, el reconocimiento de sus efectos por parte de la comunidad científica es cada vez mayor, especialmente en el contexto de una medicina preventiva y personalizada (Gerontakos *et al.*, 2020; Liao *et al.*, 2018; Panossian & Efferth, 2022; Panossian & Lemerond, 2025; Sánchez *et al.*, 2023). En las siguientes secciones, se explorarán en profundidad los principales adaptógenos utilizados en la actualidad, incluyendo el *Panax ginseng*, *Withania somnifera* y *Rhodiola rosea*. Se abordará su historia de uso tradicional, compuestos bioactivos, mecanismos de acción y aplicaciones clínicas.

## Ginseng (*Panax ginseng*)

El *Panax ginseng*, comúnmente conocido como ginseng asiático o coreano, es una de las plantas medicinales más valoradas en la medicina tradicional asiática y ha sido empleado durante más de 2000 años como un tónico general para fortalecer el cuerpo, aumentar la longevidad y combatir el estrés físico y mental. El nombre *Panax* deriva del griego "panacea", que significa "cura para todo", lo que refleja la histórica creencia en sus propiedades curativas universales (Fan *et al.*, 2020; J. H. Kim, 2017; Ratan & Haidere *et al.*, 2020). Esta planta pertenece a la familia Araliaceae, y su raíz —la parte más utilizada— contiene una amplia gama de compuestos bioactivos, entre los cuales destacan los ginsenósidos, responsables de sus efectos farmacológicos más reconocidos (Chopra *et al.*, 2023; Fan *et al.*, 2024; Kim *et al.*, 2018). A diferencia de otros fitoterapéuticos que ejercen acciones específicas sobre ciertos órganos o sistemas, el ginseng se ha clasificado como un adaptógeno, pues, aunque no tiene una acción farmacológica específica, ayuda al organismo a adaptarse a situaciones de estrés. Esta propiedad ha sido reconocida tanto en la medicina tradicional como en investigaciones clínicas actuales, posicionando al ginseng como un recurso valioso en el manejo del estrés crónico y la fatiga (Dormal *et al.*, 2025; Lee & Rhee, 2017; Shim *et al.*, 2025), la disfunción inmune (Kang & Min, 2012; Shin *et al.*, 2018; You *et al.*, 2022), las alteraciones cardiovasculares (Irfan *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2023) y el deterioro cognitivo (Hou *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2024; Park *et al.*, 2019; Wróbel-Biedrawa & Podolak, 2024), aunque con efectos adversos muy leves observados en la regulación del sueño y la presión arterial de algunos sujetos de estudio (Lee *et al.*, 2012; Liang *et al.*, 2025; Mohsin *et al.*, 2023).

En las últimas décadas, el interés por el ginseng ha crecido sustancialmente en el ámbito científico debido al auge en el estudio de la validación clínica de sus propiedades beneficiosas. Estudios preclínicos y ensayos clínicos han demostrado que *Panax ginseng* puede modular el eje HHA, reducir los niveles de cortisol, mejorar la actividad del sistema inmune, proteger al sistema nervioso central del daño oxidativo, e incluso influir positivamente sobre el metabolismo glucídico y la salud cardiovascular (Aminifard *et al.*, 2021; Hyun *et al.*, 2022; Mariage *et al.*, 2020; Morshed *et al.*, 2023; Park *et al.*, 2022; Ramona *et al.*, 2024; Shin *et al.*, 2024). La globalización de su uso ha llevado a una expansión en la producción y comercialización de productos derivados, desde extractos estandarizados hasta suplementos alimenticios y bebidas funcionales (Bilia & Bergonzi, 2019; Liang *et al.*, 2025). Sin embargo, esta popularización también ha evidenciado la necesidad de establecer criterios de calidad, estandarización y seguridad para su uso terapéutico. Los ginsenósidos, por ejemplo, presentan una variabilidad importante dependiendo de factores como la edad de la raíz, el método de extracción y el procesamiento, lo cual puede influir en la eficacia clínica del producto (Dai *et al.*, 2017; Fang *et al.*, 2024; Jeong *et al.*, 2025; Kim *et al.*, 2024; J. K. Kim *et al.*, 2023; Xiu *et al.*, 2019).

Actualmente, la investigación sobre el ginseng se orienta no solo a confirmar sus efectos tradicionales, sino también a descubrir nuevas aplicaciones terapéuticas, como su posible uso coadyuvante en el tratamiento del cáncer, enfermedades neurodegenerativas y trastornos metabólicos. Gracias al desarrollo de tecnologías avanzadas en farmacognosia, biotecnología vegetal y análisis molecular, se han identificado rutas metabólicas específicas por las que los ginsenósidos y otros compuestos pueden interactuar con receptores celulares, enzimas y mecanismos epigenéticos (De Oliveira *et al.*, 2022; Y. J. Kim *et al.*, 2015; Sadeghian *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2023).

## Ginsenósidos y sus mecanismos de acción

Los ginsenósidos constituyen el grupo más importante de metabolitos secundarios del *Panax ginseng*, y son considerados los principales responsables de sus efectos farmacológicos. Estas moléculas son saponinas triterpénicas que presentan estructuras químicas complejas derivadas del dammarano o, en menor medida, del oleanano, donde la molécula más abundante es la conocida como Rb1 (Figura 1) (Gong *et al.*, 2022; Ye *et al.*, 2023). Desde su descubrimiento en la década de 1960, los ginsenósidos han sido objeto de intensas investigaciones que han revelado su potencial terapéutico en una amplia gama de condiciones, desde la inflamación y el estrés oxidativo hasta enfermedades neurodegenerativas y cáncer (An *et al.*, 2024; Song *et al.*, 2024; Tang *et al.*, 2024; Zhou *et al.*, 2025; Zhou *et al.*, 2019; Zhuang *et al.*, 2025).

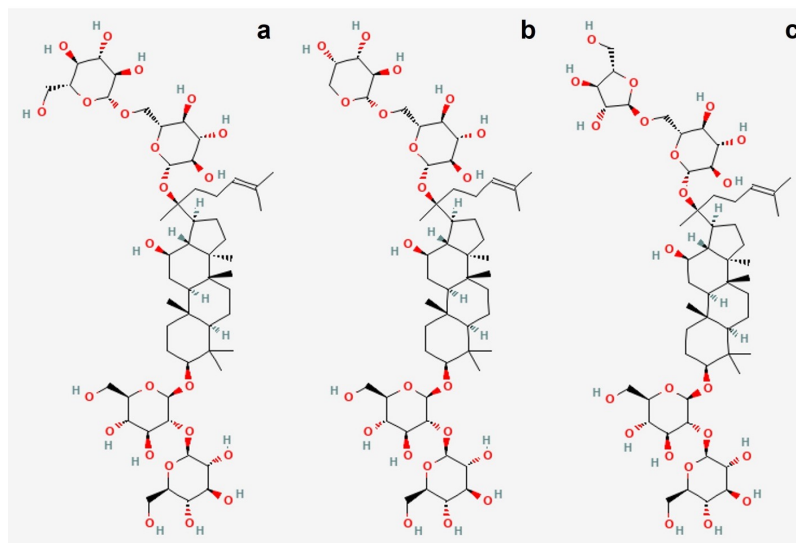
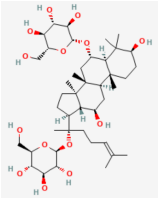
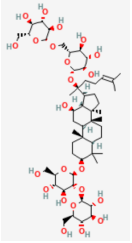
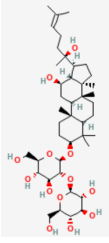
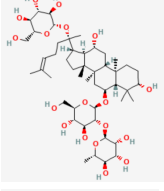
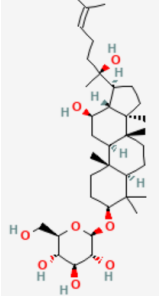


Figura 1. Estructura de los principales ginsenósidos triterpénicos: (a) Rb1, (b) Rb2, (c) Rc.

Fuente: Elaboración propia.

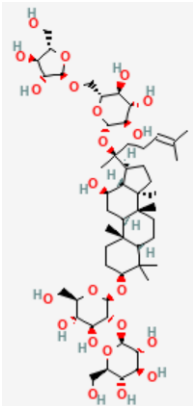
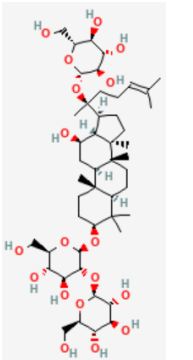
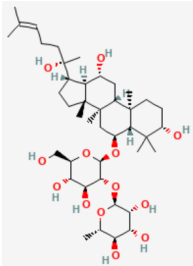
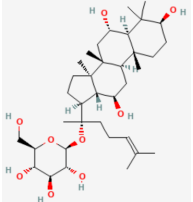
Hasta la fecha, se han identificado más de 150 ginsenósidos diferentes en el género *Panax*, cada uno con propiedades y potencias distintas. Estas diferencias radican principalmente en las modificaciones estructurales de sus agliconas, es decir, en la parte no glucosídica de la molécula y en la posición y número de grupos glucosídicos unidos a ellas (De Oliveira *et al.*, 2022; Hou *et al.*, 2021; Razgonova *et al.*, 2019). La estructura base de los ginsenósidos tipo dammarano puede dividirse en dos grupos principales: los protopanaxadiolos (PPD) y los protopanaxatrioles (PPT), aunque también existen ginsenósidos tipo oleanano, cuya presencia es menor pero relevante en términos farmacológicos. Los ginsenósidos tipo PPD, como Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rg3 y Rh2, poseen grupos de azúcares unidos en las posiciones C-3 y/o C-20 del esqueleto triterpénico. Se les asocia con efectos neuroprotectores, anticancerígenos y antiinflamatorios (Gong *et al.*, 2022; Jo *et al.*, 2021; Paik *et al.*, 2023; Pu *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2009; Yao & Guan, 2022; Zhai & Gao, 2025; Zhao *et al.*, 2024). Por otro lado, los ginsenósidos tipo PPT, como Rg1, Rg2, Re y Rh1, tienen sus grupos glucosídicos unidos en C-6 y/o C-20, y están más relacionados con mejoras en la memoria, el rendimiento físico y la modulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Tabla 1) (Cai *et al.*, 2022; Hu *et al.*, 2025; Kim *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2021).

Tabla 1. Ginsenosídeos más estudiados y sus principales acciones farmacológicas.

Ginsenosídeo	Tipo	Estructura	Acción farmacológica principal	Tipo de modelo	Referencia
Rg1	PPT		Estimula la neurogénesis y mejora la memoria	Ratones mAPP; B103-APP	Fang <i>et al.</i> (2011); Han <i>et al.</i> (2024); Wu <i>et al.</i> (2022); Zhu <i>et al.</i> (2015)
Rb1	PPD		Neuroprotector, reduce apoptosis inducida por estrés oxidativo	Ratones SAMP8, STZ; SH-SY5Y	Gong <i>et al.</i> (2022); Nan <i>et al.</i> (2019)
Rg3	Transformado (calor)		Anticancerígeno, sensibilizador a quimioterapia	Ratón BALB/c nude + A549; líneas tumorales	Karimi <i>et al.</i> (2025); Peng <i>et al.</i> (2021); Xiao <i>et al.</i> (2025)
Re	PPT		Mejora circulación y función cardiovascular	Ratones / Líneas celulares cardíacas	P. Chen <i>et al.</i> (2025); Rodthongdee <i>et al.</i> (2025)
Rh2	PPD		Induce apoptosis en células tumorales y modula inmunidad	Líneas T-ALL	Bian <i>et al.</i> (2021); Geng <i>et al.</i> (2024); Liang <i>et al.</i> (2023); Xiaodan & Ying (2022)

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1. Ginsenosídeos más estudiados y sus principales acciones farmacológicas. [Continuación].

Ginsenosido	Tipo	Estructura	Acción farmacológica principal	Tipo de modelo	Referencia
Rc	PPD		Efecto antiinflamatorio	C57BL/6, FXR-/-; hepatocitos primarios	Jang <i>et al.</i> (2023); Kim <i>et al.</i> (2023); Lu <i>et al.</i> (2023); Zhong <i>et al.</i> (2022)
Rd	PPD		Regula metabolismo de la glucosa y protege hígado	Ratas diabéticas con HFD + STZ	Li <i>et al.</i> (2022); Tang <i>et al.</i> (2022); Wang <i>et al.</i> (2023)
Rg2	PPT		Neuroprotector	Ratas AD inducidas por A $\beta$ 25-35 y Células PC12 expuestas a A $\beta$	Cui <i>et al.</i> (2021); Liu <i>et al.</i> (2023); Sala <i>et al.</i> (2002)
F1	PPT		Retarda envejecimiento celular	el Astrocitos senescentes inducidos por D-galactosa. Y Líneas glioblastoma: U373-MG, U251-MG y U87-MG.	Cong <i>et al.</i> (2023); Hou <i>et al.</i> (2018, 2023)

Fuente: Elaboración propia.

El contenido y perfil de ginsenósidos en la planta de *Panax ginseng* puede variar significativamente dependiendo de múltiples factores. Entre ellos se encuentran la edad, las condiciones de cultivo, el procesamiento y la parte de la planta analizada (Dai *et al.*, 2020; Kang & Kim, 2016; Xu *et al.*, 2021; Yuan *et al.*, 2024; Yun *et al.*, 2024). La distribución y concentración de los ginsenósidos varían significativamente según la parte de la planta (Figura 2), lo que determina sus propiedades farmacológicas y aplicaciones terapéuticas. La raíz, tradicionalmente la fracción más utilizada, concentra principalmente ginsenósidos del tipo PPD, entre los que destacan Rb1, Rb2, Rc, Rd y Rg3, asociados con efectos antitumorales, antidiabéticos y hepatoprotectores (Huang *et al.*, 2025; Ratan & Youn *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2023). En contraste, las hojas y flores presentan una mayor proporción de ginsenósidos del tipo PPT, como Re, Rg1, Rf, Rh1 y Rg2, responsables de acciones antioxidantes, neuroprotectoras e inmunomoduladoras (F. Li *et al.*, 2017; Ryu *et al.*, 2020; Searels *et al.*, 2013). El tallo, aunque con menor contenido total, contiene una mezcla equilibrada de ambos tipos (Chen *et al.*, 2020; Le *et al.*, 2024). La biosíntesis de ginsenósidos ha sido ampliamente investigada con el fin de mejorar la producción mediante técnicas biotecnológicas. Este proceso inicia con la ciclación del 2,3-oxidoescualeno en dammarenediol-II, que luego es modificado por enzimas específicas como citocromo P450 monooxigenasas (CYPs) y UDP-glicosiltransferasas (UGTs) (Han *et al.*, 2011; Huang *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2021; Mohanan *et al.*, 2023; Seki *et al.*, 2015; Q. Yang *et al.*, 2024; Yu, Yu, Liu *et al.*, 2024). La identificación y caracterización de genes implicados en estas rutas biosintéticas ha permitido avances notables en la producción heteróloga de ginsenósidos en sistemas como *Saccharomyces cerevisiae* y *Escherichia coli* (Chu *et al.*, 2020; Xue *et al.*, 2025; Yu, Yu, Wang *et al.*, 2024).

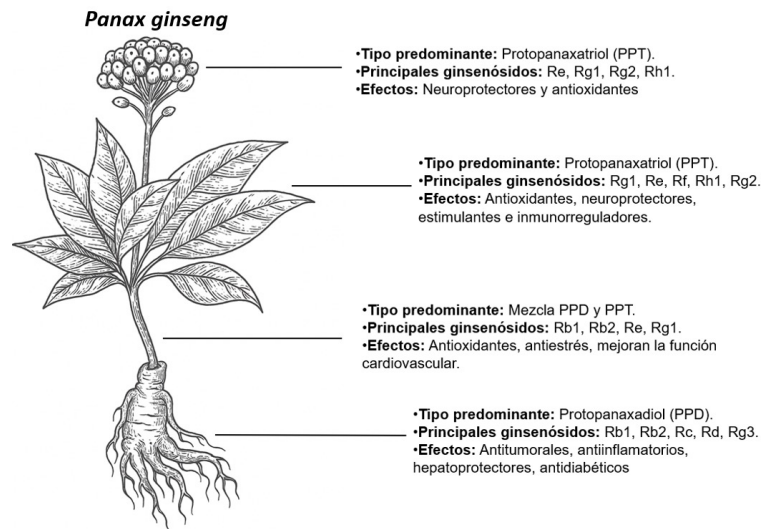


Figura 2. *Panax ginseng*, principales partes de la planta utilizadas y los ginsenósidos más abundantes.

Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a sus propiedades farmacológicas, los ginsenósidos exhiben una actividad pleiotrópica sobre diversos sistemas fisiológicos. Por ejemplo, varios estudios han demostrado que el Rg1 y Rb1 poseen efectos neuroprotectores, promoviendo la neurogénesis, modulando neurotransmisores como la dopamina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y reduciendo el daño inducido por especies reactivas de oxígeno en modelos de enfermedad de Alzheimer y Parkinson (Feng *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2019; Mohanan *et al.*, 2018; Obulesu, 2022; Radad *et al.*, 2010; Shin *et al.*, 2024; Q. Wang *et al.*, 2025). Estos compuestos estimulan la actividad de enzimas antioxidantes clave, entre ellas la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx), lo que mejora la capacidad endógena del organismo para eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS), reduciendo la peroxidación lipídica y la apoptosis. Además de esta vía enzimática, los ginsenósidos son capaces de disminuir directamente la generación de ROS, inhibiendo la actividad de enzimas prooxidantes como la NADPH oxidasa (Bai *et al.*, 2025; Lee *et al.*, 2017; Morshed *et al.*, 2023; Park *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2025). Por su parte, el ginsenósido Rg3 ha sido ampliamente investigado por su capacidad para inducir apoptosis en células tumorales, inhibir la angiogénesis y potenciar la sensibilidad de células cancerígenas a agentes quimioterapéuticos como la doxorubicina o el cisplatino (Liu *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2017; Y. Wang *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2024; Y. Yang *et al.*, 2024).

A nivel inmunológico, los ginsenósidos pueden estimular tanto la inmunidad innata como la adaptativa, modulando la producción de citoquinas como IL-6, TNF- $\alpha$  y IFN- $\gamma$  (Tang *et al.*, 2024; Zhao *et al.*, 2024; Zheng *et al.*, 2022). Esta propiedad es particularmente relevante en contextos de inmunosupresión inducida por estrés crónico o tratamientos farmacológicos, como la quimioterapia. Asimismo, existe evidencia de que ciertos ginsenósidos pueden ejercer efectos cardioprotectores, hepatoprotectores, y mejorar la sensibilidad a la insulina, lo que abre la posibilidad de su aplicación en enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2 (Bian *et al.*, 2023; Kim, 2024; Liu *et al.*, 2025; Shao *et al.*, 2020; Tian *et al.*, 2024; Yi, 2024).

Un aspecto adicional de interés es la transformación térmica de ginsenósidos durante el procesamiento del ginseng, especialmente en la producción del llamado "ginseng rojo". Mediante técnicas de vaporización o tratamiento con calor, los ginsenósidos polares se transforman en compuestos menos polares, como Rg3, Rk1 y Rh2, que han demostrado tener mayor biodisponibilidad y efectos biológicos más potentes en algunos casos (Ji *et al.*, 2023; Kim *et al.*, 2023; Lee *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2021). Esta transformación no solo altera el perfil químico del producto final, sino que también puede influir en su indicación terapéutica.

En resumen, los ginsenósidos del *Panax ginseng* ejercen su efecto adaptógeno a través de una compleja interacción con diversos sistemas fisiológicos, incluyendo la modulación del eje HHA, la interacción con receptores de neurotransmisores, actividades antioxidantes y antiinflamatorias, la modulación del sistema inmunológico y la regulación de la función cardiovascular (Figura 3).



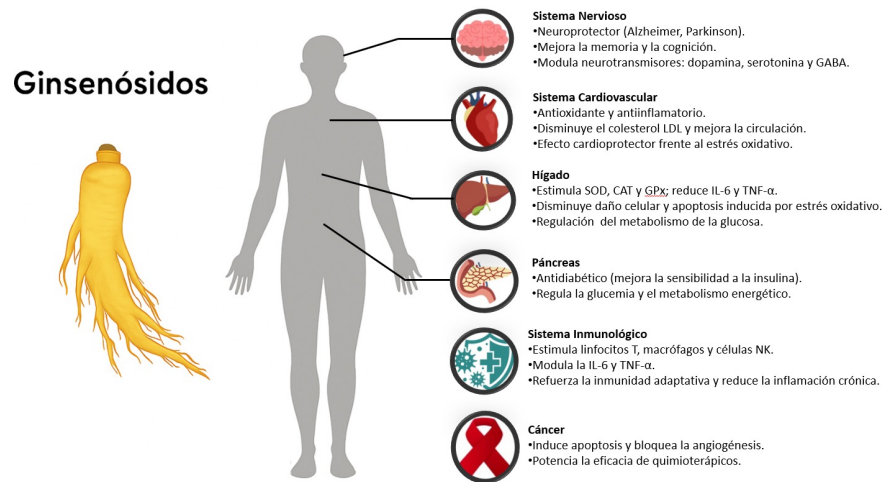


Figura 3. Principales efectos farmacológicos de los ginsenósidos.

Fuente: Elaboración propia.

### Efectos adversos y contraindicaciones

Aunque es considerado seguro en la mayoría de los estudios clínicos, su consumo puede ocasionar efectos adversos leves como insomnio, nerviosismo, cefalea o alteraciones gastrointestinales, especialmente con dosis altas o uso prolongado. Se han descrito incrementos modestos en la presión arterial en individuos sensibles y posibles interacciones con anticoagulantes, hipoglucemiantes y algunos antidepresivos. Por ello, no se recomienda su uso en personas con hipertensión no controlada, trastornos de insomnio, pacientes en tratamiento con warfarina o con patologías metabólicas que requieren control estricto de glucosa. Asimismo, se aconseja evitar su consumo durante el embarazo, la lactancia y en menores de edad debido a la insuficiencia de datos que respalden su seguridad en estos grupos (Fan *et al.*, 2020; Y. S. Kim *et al.*, 2015; Paik & Lee, 2015; Ran *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022).

### Ashwagandha (*Withania somnifera*)

También conocida como ginseng indio, Ashwagandha es una planta adaptógena originaria del subcontinente indio y del norte de África, perteneciente a la familia Solanaceae. Su nombre deriva del sánscrito y hace alusión al olor del caballo ("ashwa") y a la fuerza que proporciona, tradicionalmente asociada con el vigor y la vitalidad (Mikulska *et al.*, 2023; Sprengel *et al.*, 2025). Desde la antigüedad, ha ocupado un lugar central en la medicina ayurvédica, en donde se le atribuyen propiedades rejuvenecedoras, afrodisíacas, neurotróficas e inmunoestimulantes (Ferreira *et al.*, 2025; Guo & Rezaei, 2024; Mukherjee *et al.*, 2021). Esta planta ha sido históricamente clasificada como un "Rasayana", término ayurvédico que describe a las sustancias que promueven la longevidad, la claridad mental y la resistencia al estrés, el deterioro cognitivo y las enfermedades crónicas (Gurav *et al.*, 2023; Mukherjee *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2011). A nivel botánico, es un arbusto leñoso perenne que produce raíces gruesas y hojas ovaladas, y se cultiva principalmente por sus raíces, aunque las hojas y bayas también contienen compuestos bioactivos. Las raíces son la parte más utilizada en la fitoterapia moderna, tanto en forma de extractos como en polvos estandarizados. Su fitocomposición incluye withanólidos (Figura 4), sitoindósidos, alcaloides —como la anaferina y somniferina—, así como flavonoides, entre otros (Abdelwahed *et al.*, 2023; Ozeer *et al.*, 2024; Saleem *et al.*, 2020; Tallon *et al.*, 2025). Estos metabolitos secundarios le confieren una actividad farmacológica polivalente que ha sido objeto de creciente interés científico, especialmente por sus efectos neuroprotectores, ansiolíticos, antiestrés, antiinflamatorios y citotóxicos (Arumugam *et al.*, 2024; Bashir *et al.*, 2023; Cheah *et al.*, 2021; Jayawardena *et al.*, 2025; Wiciński *et al.*, 2025).

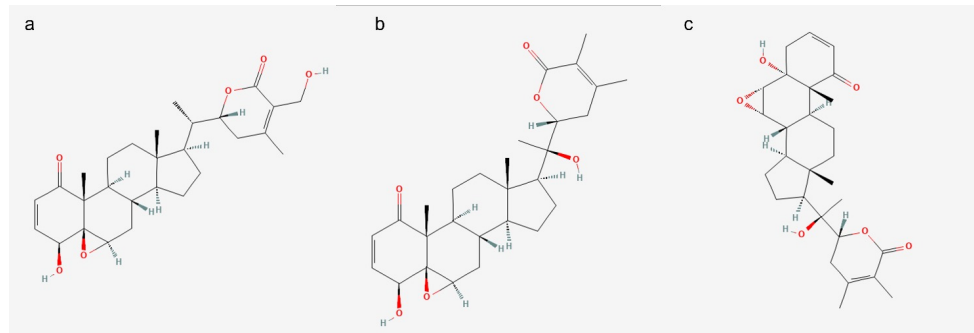


Figura 4. Estructura de los principales withanólidos: (a) Withaferina A, (b) Withanólido D, (c) Withanólido A.

Fuente: Elaboración propia.

En la actualidad, es reconocida como una de las plantas adaptógenas más completas desde el punto de vista terapéutico. En ese sentido, los efectos de *W. somnifera* han sido evaluados en múltiples modelos clínicos y experimentales tanto *in vitro* como *in vivo*, mostrando beneficios significativos en la reducción del cortisol, la mejora de la calidad del sueño, el equilibrio de neurotransmisores como el GABA y la serotonina, la mejora del rendimiento físico, el combate al estrés oxidativo y la modulación del sistema inmunológico (Cheah *et al.*, 2021; Fanibunda *et al.*, 2025; Gómez *et al.*, 2023; Kanyaiya *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2019; Langade *et al.*, 2019; Mikulska *et al.*, 2023; Pratte *et al.*, 2014; Salve *et al.*, 2019). Además de su aplicación tradicional, el auge de la medicina integrativa y la búsqueda de alternativas naturales a los fármacos convencionales han llevado a un incremento en la investigación científica sobre esta planta. Ensayos clínicos recientes han documentado su eficacia y seguridad en el manejo del estrés crónico, la ansiedad generalizada, el insomnio, la disfunción sexual, el deterioro cognitivo leve y el síndrome metabólico (Cheah *et al.*, 2021; Dipankar *et al.*, 2025; Dongre *et al.*, 2015; Rakha *et al.*, 2023; Sengupta *et al.*, 2018; Vittal & Vinciguerra, 2025).

Pese a sus múltiples efectos beneficiosos, la evidencia sobre la Ashwagandha sigue en desarrollo. Aún existen desafíos relacionados con la estandarización de sus extractos, la caracterización precisa de sus principios activos y la determinación de protocolos clínicos específicos. Sin embargo, la calidad de los datos preclínicos y clínicos existentes permite considerarla como una alternativa terapéutica prometedora dentro del arsenal de la fitoterapia moderna (Arshad *et al.*, 2025; Mukherjee *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2024).

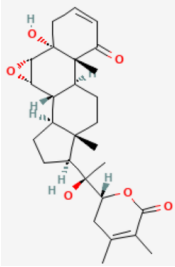
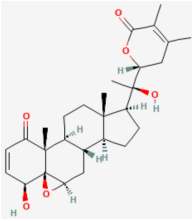
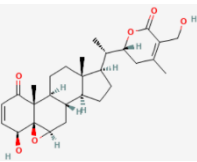
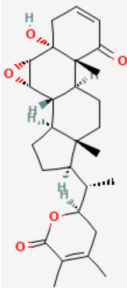
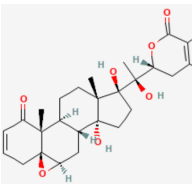
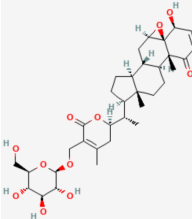
### Modulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA)

Uno de los mecanismos más estudiados y relevantes que explican el efecto adaptógeno de la *Withania somnifera* es su capacidad para modular el eje HHA, el sistema neuroendocrino responsable de regular la respuesta fisiológica al estrés. Este eje se activa en presencia de estresores físicos o psicológicos, comenzando en el hipotálamo con la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que estimula a la hipófisis a secretar hormona adrenocorticotropa (ACTH), la cual, a su vez, promueve la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal (Basarrate *et al.*, 2024; Haber *et al.*, 2024; Mikulska *et al.*, 2023; Sprengel *et al.*, 2025). Aunque esta respuesta es esencial para la supervivencia, una activación prolongada del HHA, común en condiciones de estrés crónico, puede conducir a desregulación hormonal, inmunosupresión, alteraciones cognitivas, fatiga, ansiedad y depresión (McEwen, 2017; Noushad *et al.*, 2021; Yaribeygi *et al.*, 2017).

Diversos estudios tanto en modelos animales como en ensayos clínicos han mostrado que los extractos de *Withania somnifera* tienen la capacidad de normalizar los niveles de cortisol y reducir los efectos adversos derivados de la activación crónica del eje HHA, ayudando a mantener el equilibrio fisiológico ante situaciones de estrés. Su acción adaptógena favorece la regulación de la liberación de cortisol, reduciendo su exceso cuando se presenta una activación prolongada del eje. De esta manera, contribuye a restablecer la comunicación entre el sistema nervioso central y las glándulas endocrinas implicadas en la respuesta al estrés, lo que se traduce en una disminución de los efectos negativos asociados al desequilibrio del HHA, como la fatiga, la ansiedad y las alteraciones del sueño (Cheah *et al.*, 2021; Della Porta *et al.*, 2023; Deshpande *et al.*, 2020; Er *et al.*, 2025; Mishra & Kumar, 2024).

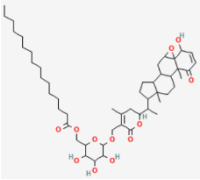
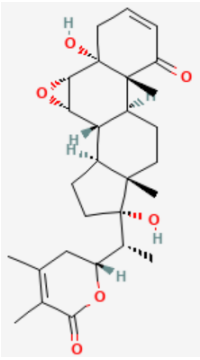
De acuerdo con lo anterior, la modulación del HHA ha sido atribuida principalmente a los withanólidos (Tabla 2), metabolitos esteroidales de la planta que presentan una estructura química similar a la de los corticosteroides, lo que les permitiría ejercer un efecto mimético o modulador sobre los receptores de glucocorticoides. Estos compuestos podrían actuar como moduladores alostéricos, promoviendo una respuesta hormonal más eficiente y reduciendo la necesidad de producción excesiva de cortisol (Che *et al.*, 2024; Maher *et al.*, 2020; Speers *et al.*, 2024; Yang *et al.*, 2022). El papel de la Ashwagandha como modulador del HHA no solo es relevante para el tratamiento del estrés crónico, también tiene implicaciones en otras condiciones relacionadas con la disfunción de este eje, como el insomnio, la fatiga adrenal, la ansiedad generalizada, el síndrome de agotamiento profesional (*burnout*), e incluso ciertos trastornos inmunológicos y metabólicos (Alanazi & Elfaki, 2023; Arumugam *et al.*, 2024; Basudkar *et al.*, 2024; Lee *et al.*, 2020; Smith *et al.*, 2023; Speers *et al.*, 2021; Tharakan *et al.*, 2021).

Tabla 2. Principales withanólidos, parte de la planta donde predominan y sus acciones biológicas.

Withanólido / Derivado	Tipo de compuesto / estructura	Estructura	Principales acciones biológicas	Tipo de modelo	Referencias
Withanólido A	Lactona esteroide (esqueleto ergostano con doble enlace C-2/C-3)		Neuroprotector, antiinflamatorio, promueve la plasticidad neuronal y la regeneración axonal.	In vitro: SH-SY5Y, RAW 264.7, HepG2 In vivo: Ratones Wistar	Afewerky et al. (2021); Singh et al. (2023)
Withanólido D	Lactona esteroide con grupo epóxido en C-5/C-6		Antitumoral, citotóxico selectivo, inmunomodulador.	In vitro: A549, HeLa, HepG2, RAW 264.7 In vivo: Modelos murinos de inflamación	Gaurav et al. (2023); Narayanan & Nagegowda (2024).
Withaferina A	Lactona esteroide con anillo lactónico insaturado		Antiinflamatorio, antioxidante, anticancerígeno, modulador del eje HHA, antiangiogénico.	In vitro: MCF-7, MDA-MB-231, HeLa, PC3, A549, RAW 264.7, HepG2, HUVEC In vivo: Ratones nude, ratones BALB/c	Atteeq (2022); Dutta et al. (2019); Kumar et al. (2023)
Withanólido B	Derivado de ergostano con doble enlace C-24/C-25		Sedante, ansiolítico, restaurador del equilibrio neuroendocrino.	In vitro: HepG2, RAW 264.7, Caco-2	Girme et al. (2020); Mikulska et al. (2023)
Withanólido E	Lactona esteroide oxigenada en C-22/C-26		Antioxidante, protector celular frente a estrés oxidativo.	In vitro: SH-SY5Y, PC12, HeLa, HepG2, RAW 264.7 In vivo: Ratones (MPTP – neurotoxicidad)	Xia et al. (2022); Zhang et al. (2023)
Sitoindósido IX	Glucósido de withanólido		Adaptógeno, antiestrés, mejora la resistencia física y mental.	In vitro: EA.hy926 (endoteliales), SH-SY5Y, RAW 264.7 In vivo: Ratas (isquemia/reperfusión), ratones (estrés oxidante)	Al-Eisa (2025); Er et al. (2025)

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Principales withanólidos, parte de la planta donde predominan y sus acciones biológicas. [Continuación].

Withanólido / Derivado	Tipo de compuesto / estructura	Estructura	Principales acciones biológicas	Tipo de modelo	Referencias
Sitoindósido X	Glucósido de withanólido		Antiestrés, ansiolítico, mejora del rendimiento cognitivo y reducción de cortisol.	In vitro: BACE1, HepG2, RAW 264.7, neuronas corticales primarias In vivo: Ratones C57BL/6 (modelo de Alzheimer), ratas (estrés oxidante)	Ozeer et al. (2024); Patnaik & Patnaik, (2015)
Withanona	Derivado oxigenado del withanólido con grupo enol-lactónico		Antitumoral, antioxidante, modulador de la apoptosis celular.	In vitro: Neuro2a (modelo de excitotoxicidad inducida por NMDA) In silico: p53, MDM2, ARF, VEGFR1/2	Dar et al. (2017); Stephen et al. (2025).

Fuente: Elaboración propia.

### Acción sobre el sistema GABAérgico

Uno de los efectos más ampliamente estudiados y clínicamente relevantes de la Ashwagandha es su capacidad para actuar como un ansiolítico natural, es decir, para reducir la ansiedad y estabilizar las emociones sin inducir sedación ni dependencia. Esta propiedad se debe a su acción sobre distintos sistemas neurotransmisores, en particular el sistema GABAérgico, considerado el principal sistema inhibitorio del sistema nervioso central (SNC), el cual está estrechamente involucrado en la regulación de la ansiedad, el sueño y el equilibrio emocional (Leonard *et al.*, 2024; Murthy *et al.*, 2022; Speers *et al.*, 2021; Sprengel *et al.*, 2025).

Estudios preclínicos han demostrado que los extractos de raíz de *Withania somnifera* presentan efectos comparables a los de ansiolíticos farmacológicos convencionales, como las benzodiacepinas, pero sin los efectos adversos típicos de estos fármacos, tales como sedación, dependencia o deterioro cognitivo (Gopukumar *et al.*, 2021; Maccioni *et al.*, 2021; Ramapalaniappan *et al.*, 2025; Speers *et al.*, 2021; Wiciński *et al.*, 2025). En modelos animales, la administración de Ashwagandha ha resultado en una disminución significativa de la ansiedad inducida por estrés crónico, evidenciado por una reducción en los comportamientos de evitación y una mejora en la exploración en laberintos en cruz elevados, una prueba clásica de evaluación de la ansiedad (Er *et al.*, 2025; Hasanyin *et al.*, 2025; Kaur *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2025; Priyanka *et al.*, 2020). Además, se ha observado que la Ashwagandha puede reducir la expresión de genes proinflamatorios en el hipocampo, como el TNF- $\alpha$  y IL-1 $\beta$ , y aumentar la expresión de genes involucrados en el neurodesarrollo como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), dos procesos fuertemente comprometidos en los trastornos de ansiedad crónica (Gokdemir *et al.*, 2026; Krishnaraju *et al.*, 2023; Lee *et al.*, 2025; Mehta *et al.*, 2025).

En estudios con extractos estandarizados de Ashwagandha en adultos sanos con niveles moderados de ansiedad, los participantes que recibieron el extracto mostraron una reducción significativa en los niveles de ansiedad en comparación con el grupo placebo. También se reportaron mejoras en el sueño y en los niveles de cortisol matutino, lo que sugiere una interacción beneficiosa con el eje HHA y los sistemas neuroendocrinos relacionados con el estrés (Deshpande *et al.*, 2020; Lopresti *et al.*, 2019; Mishra & Kumar, 2024). Estos hallazgos sugieren que la Ashwagandha puede ser utilizada como un ansiolítico natural particularmente útil en contextos de ansiedad leve a moderada, estrés laboral o académico, y en programas integrativos de salud mental donde se desea evitar el uso crónico de fármacos psicotrópicos. No obstante, se requiere seguir fortaleciendo la evidencia con ensayos clínicos de mayor escala y duración, así como con estudios que evalúen los efectos sobre biomarcadores neuroquímicos.

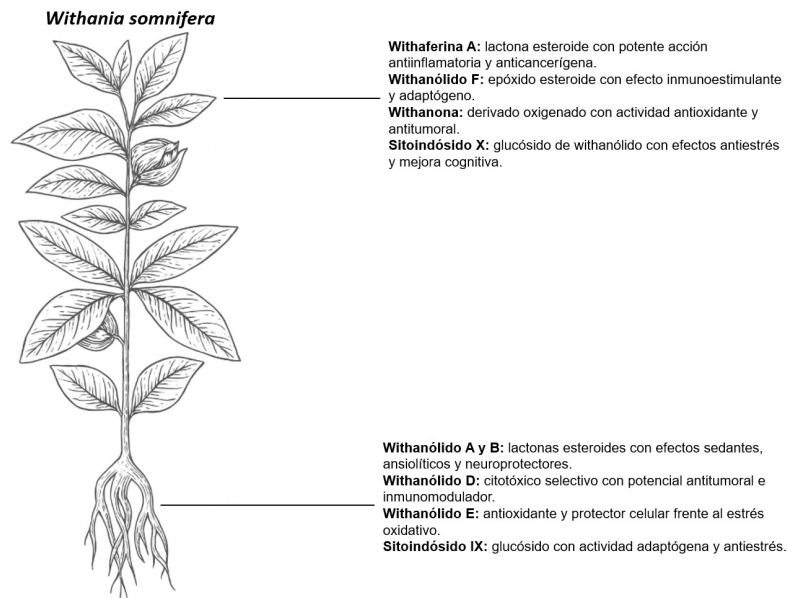


Figura 5. *Withania somnifera*, principales partes de la planta utilizadas y los compuestos más abundantes.  
Fuente: Elaboración propia.

## Estabilización del sistema inmune

Uno de los efectos más notables de los adaptógenos verdaderos es su capacidad para modular la respuesta inmunológica, adaptándola según las necesidades fisiológicas del organismo. En condiciones normales, el sistema inmune mantiene un equilibrio dinámico entre activación y supresión; sin embargo, durante estados de estrés crónico, este equilibrio se altera, lo que puede traducirse tanto en inmunosupresión —que incrementa la susceptibilidad a infecciones y enfermedades— como en hiperactivación inmunitaria, lo cual puede desencadenar inflamación crónica o enfermedades autoinmunes (Liao *et al.*, 2018; Panossian, 2013; Panossian & Efferth, 2022; Ratan & Youn *et al.*, 2020). En este contexto, la Ashwagandha ha demostrado una notable capacidad para restaurar la homeostasis inmunológica. Esta planta no actúa simplemente como un inmunoestimulante o inmunosupresor, sino como un inmunorregulador, modulando selectivamente componentes del sistema inmune según el estado funcional del organismo (Alanazi & Elfaki, 2023; Sajida & Prabhu, 2022; Tariq *et al.*, 2025; Tharakan *et al.*, 2021).

Estudios *in vitro* y en modelos animales han mostrado que extractos de raíz de *Withania somnifera* aumentan la proliferación de linfocitos T y B, así como la actividad fagocítica de macrófagos y neutrófilos (Alanazi & Elfaki, 2023; Piecuch *et al.*, 2024; Pushpakaran *et al.*, 2025). Además, se ha observado un incremento en la producción de citoquinas como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y la interleucina-2 (IL-2), que son esenciales para la respuesta inmune celular. Por otro lado, también se ha registrado una reducción de citoquinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$  e IL-6, en modelos experimentales con inflamación sistémica, lo que sugiere que la Ashwagandha puede prevenir una respuesta inmunitaria exacerbada, característica de procesos inflamatorios crónicos o enfermedades autoinmunes (Gupta & Kaur, 2016; Sharma *et al.*, 2023; Speers *et al.*, 2021; Tiwari *et al.*, 2014). La actividad inmunorreguladora de la Ashwagandha se ha atribuido en gran parte a sus compuestos bioactivos, principalmente los withanólidos y sitoindósidos, que parecen interactuar con receptores del sistema inmunitario y con factores de transcripción involucrados en la expresión génica de citoquinas. Se ha propuesto que estos compuestos modulan las vías de señalización NF- $\kappa$ B y STAT, regulando así la producción de mediadores inflamatorios (Basudkar *et al.*, 2024; Khalil *et al.*, 2021; Kumar *et al.*, 2022; Lerose *et al.*, 2024; Piecuch *et al.*, 2024).

En ensayos clínicos con adultos sanos, la suplementación con extractos de *Withania somnifera* ha mostrado aumentos en los niveles de inmunoglobulinas (IgA, IgM) y en la actividad de células NK (natural killer), lo que indica un fortalecimiento de la inmunovigilancia sin inducir una respuesta inmunitaria exagerada (Alanazi & Elfaki, 2023; Basudkar *et al.*, 2024; Tharakan *et al.*, 2021). Asimismo, en pacientes con estrés crónico o con ansiedad moderada, se ha observado que los efectos inmunomoduladores se acompañan de una reducción en los marcadores inflamatorios sistémicos, lo que sugiere un mecanismo interdependiente entre la regulación emocional y la inmunológica (Al-Eisa, 2025; Arshad *et al.*, 2025; Lopresti *et al.*, 2019; Wiciński *et al.*, 2025).

## Efectos adversos y contraindicaciones

La Ashwagandha presenta un perfil de seguridad favorable; sin embargo, pueden presentarse efectos adversos como malestar estomacal, diarrea, somnolencia o cefalea. Algunos reportes sugieren la posibilidad, poco frecuente, de toxicidad hepática idiosincrática, por lo que debe evitarse en personas con enfermedades hepáticas preexistentes o con uso concomitante de fármacos hepatotóxicos. Tampoco se recomienda su consumo en mujeres embarazadas debido a su potencial efecto uterotónico, ni en individuos con enfermedades tiroideas no controladas, ya que extractos concentrados pueden modular la función tiroidea. En pacientes que utilizan sedantes, ansiolíticos, barbitúricos o medicamentos que afectan el sistema nervioso central, se aconseja precaución por posibles efectos aditivos (Cheah *et al.*, 2021; Mikulska *et al.*, 2023; Mishra *et al.*, 2017; Salve *et al.*, 2025; Tandon & Yadav, 2020; Verma *et al.*, 2021).

## Rhodiola rosea

*Rhodiola rosea* L., también conocida como "raíz dorada" o "raíz ártica", es una planta perenne que crece en zonas frías y de alta altitud del hemisferio norte, especialmente en Siberia, Escandinavia y algunas regiones de Asia central. Desde tiempos antiguos ha sido utilizada por culturas tradicionales por sus efectos positivos sobre la vitalidad, la longevidad y la resistencia al estrés. Su uso ha sido documentado en textos médicos tradicionales tibetanos y chinos, así como en la medicina popular rusa. En las últimas décadas, se ha convertido en uno de los adaptógenos más estudiados por la ciencia moderna debido a su amplia gama de beneficios fisiológicos y su potencial terapéutico en el manejo del estrés físico, mental y emocional (Anghelescu *et al.*, 2018; Masi *et al.*, 2023; Tinsley *et al.*, 2024).

Los efectos farmacológicos de *Rhodiola rosea* se atribuyen principalmente a la presencia de dos tipos de compuestos fenólicos: las rosavinas (rosavina, rosarina y rosina) y el salidrósido (Figura 6); ambos componentes son considerados esenciales para la estandarización de extractos farmacológicamente activos. Además, la planta contiene flavonoides, procianidinas, ácidos fenólicos y aceites esenciales que pueden contribuir sinérgicamente a sus efectos bioactivos (Bernatoniene *et al.*, 2023; Michels *et al.*, 2020; Stojcheva & Quintela, 2022; S. Wang *et al.*, 2023; Zakharenko *et al.*, 2021).

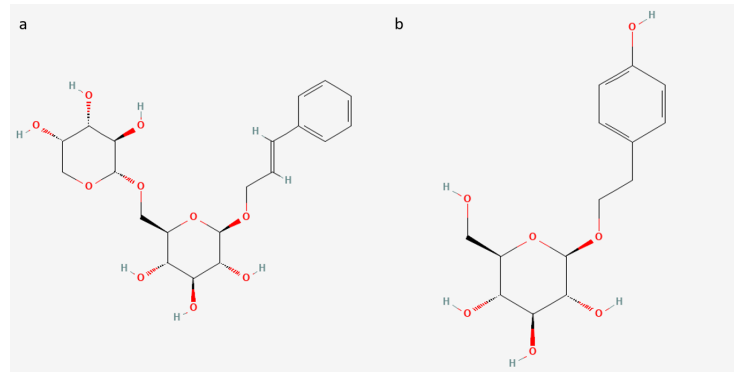


Figura 6. Principales principios activos presentes en *Rhodiola rosea*, (a) rosavina y (b) salidrósido.

Fuente: Elaboración propia.

### Mecanismos de acción

Uno de los mecanismos centrales de acción de la *Rhodiola rosea* es la modulación del eje HHA. Este eje se activa en condiciones de amenaza, lo que induce la producción de cortisol en la corteza suprarrenal. De manera fisiológica, el cortisol cumple funciones esenciales como la movilización de reservas energéticas, la modulación de la inflamación, el mantenimiento de la presión arterial y la regulación del metabolismo. No obstante, su producción excesiva y sostenida, típica del estrés crónico, puede generar efectos adversos como inmunosupresión, alteraciones del estado de ánimo, deterioro de la memoria, resistencia a la insulina y acumulación de grasa visceral (Lopresti *et al.*, 2022; Sharan & Vellapandian, 2024; Stojcheva & Quintela, 2022; Xia *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2024). Actúa como un modulador del eje HHA al reducir los niveles plasmáticos de cortisol sin suprimir completamente su secreción basal, promoviendo así la homeostasis. Esta acción fue observada en modelos animales y estudios clínicos controlados en los que sujetos recibieron extractos de raíces. Los resultados mostraron una disminución significativa en los niveles de cortisol y una mejora en la capacidad cognitiva y la reducción de la fatiga mental (Agapouda *et al.*, 2022; Dinel *et al.*, 2019; Ross, 2014, 2023). Estos efectos indican que *Rhodiola rosea* puede reducir la hiperactividad del eje HHA, evitando así los efectos fisiopatológicos del exceso de glucocorticoides.



Desde el punto de vista molecular, se ha propuesto que esta planta ejerce su acción mediante la regulación de las proteínas del choque térmico, especialmente la HSP70, las cuales intervienen en la estabilización de funciones celulares y en la retroalimentación negativa del eje HHA. Estudios demostraron que la *Rhodiola rosea* incrementa la expresión de HSP70, lo que mejora la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides, reduciendo la sobreestimulación del eje. Esta regulación fina permite que el organismo conserve su capacidad de responder al estrés de forma eficiente, al tiempo que se limita la exposición prolongada a niveles elevados de cortisol (Chen *et al.*, 2022; Hernández-Santana *et al.*, 2014; Y. Li *et al.*, 2017; I. L. Wang *et al.*, 2025). De esta forma, *Rhodiola rosea* actúa como un modulador fisiológico del sistema de respuesta al estrés. No inhibe la activación del eje HHA como lo harían algunos fármacos, sino que regula su actividad para prevenir disfunciones endocrinas asociadas al estrés crónico, contribuyendo a mejorar la capacidad adaptativa del organismo y a reducir las consecuencias negativas de un estrés prolongado o mal manejado, posicionándola como un recurso valioso dentro de la fitoterapia moderna con efectos clínicamente relevantes (Agapouda *et al.*, 2022; Anghelescu *et al.*, 2018; Jurcău *et al.*, 2019; Jurcău *et al.*, 2025).

Por otra parte, sus componentes ejercen efectos significativos sobre los niveles y la actividad de varios neurotransmisores cerebrales, incluyendo serotonina, dopamina y norepinefrina. Estos neurotransmisores están directamente involucrados en el control del estado de ánimo, la motivación, la concentración y la respuesta emocional al estrés (Bernatoniene *et al.*, 2023; Concerto *et al.*, 2018; Stojcheva & Quintela, 2022; Zhuang *et al.*, 2019). Se ha propuesto que los compuestos activos de la planta inhiben la enzima monoaminoxidasa (MAO), lo que reduce la degradación de estos neurotransmisores y favorece su disponibilidad sinérgica en las sinapsis neuronales (Dimpfel *et al.*, 2018; Kasprzyk *et al.*, 2023; Limanaqi *et al.*, 2020; Ma *et al.*, 2018; van Diermen *et al.*, 2009). Además, se ha documentado que promueve la expresión de proteínas relacionadas con la neuroplasticidad, como el BDNF, lo que podría explicar su potencial efecto neuroprotector en condiciones de estrés crónico y envejecimiento cerebral (Bernatoniene *et al.*, 2023; Q. Chen *et al.*, 2025; Gao *et al.*, 2021; Sangiovanni *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2025; Wegener *et al.*, 2023). Asimismo, el estrés fisiológico y emocional se asocia con un incremento en la producción de ROS, las cuales provocan daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN celular. *Rhodiola rosea* posee una alta capacidad antioxidante —tanto directa como indirectamente— en modelos animales, y ha demostrado aumentar la actividad de enzimas antioxidantes como la SOD y la GPx (Awang *et al.*, 2025; Fu *et al.*, 2022; Jówko *et al.*, 2018; Syed *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2025; Zhang *et al.*, 2024). Esta propiedad no solo protege las células del daño inducido por el estrés, sino que también favorece una recuperación más rápida de la homeostasis celular.

### Efectos adversos y contraindicaciones

*Rhodiola rosea* es en general bien tolerada, aunque su uso puede asociarse a irritabilidad, sequedad bucal, cefalea o alteraciones del sueño, principalmente cuando se administra a dosis elevadas o en personas sensibles a estimulantes vegetales. Debido a su capacidad moduladora sobre neurotransmisores, debe emplearse con cautela en pacientes que utilizan antidepresivos, ansiolíticos o inhibidores de la monoaminoxidasa, por riesgo de interacciones farmacológicas. No se recomienda en individuos con trastornos bipolares o antecedentes de episodios maníacos, ya que podría exacerbar síntomas. De igual manera, su seguridad no está establecida en embarazo, lactancia y población pediátrica, por lo que se aconseja evitar su uso en estos grupos (Edwards *et al.*, 2012; Hung *et al.*, 2011; Jurcău *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2020).

## Conclusiones

Los adaptógenos constituyen una categoría singular de compuestos bioactivos que vinculan la sabiduría médica tradicional con los avances de la ciencia moderna. Su principal valor radica en la capacidad de optimizar la respuesta del organismo frente al estrés físico, mental y ambiental mediante la modulación del eje HHA, el control del estrés oxidativo, la regulación de neurotransmisores y la estabilización del sistema inmunológico. Estas acciones combinadas favorecen la restauración de la homeostasis y explican su efecto protector sobre sistemas clave como el nervioso, endocrino, inmune y cardiovascular.

Entre los adaptógenos más estudiados, *Panax ginseng*, *Rhodiola rosea* y *Withania somnifera* destacan por la evidencia preclínica y clínica que respalda sus beneficios. Los ginsenósidos withanólidos y rosavinas actúan de manera sinérgica en procesos de defensa celular, neuroprotección y regulación hormonal, confirmando el potencial terapéutico de estas plantas como herramientas coadyuvantes en el manejo del estrés crónico y sus comorbilidades.

Sin embargo, el aprovechamiento clínico de los adaptógenos aún enfrenta retos: la estandarización en los extractos, la variabilidad fitoquímica entre lotes y la necesidad de ensayos clínicos más amplios y controlados que validen su eficacia y seguridad a largo plazo. La integración de estos compuestos en la medicina contemporánea requerirá un enfoque regulatorio riguroso, el desarrollo de metodologías analíticas precisas y una mayor comprensión de sus mecanismos moleculares.

## Conflicto de interés

Los autores no tienen conflicto de interés con la investigación realizada.

## Referencias

- Abdelwahed, M. T., Hegazy, M. A., & Mohamed, E. H. (2023). Major biochemical constituents of *Withania somnifera* (ashwagandha) extract: a review of chemical analysis. *Reviews in Analytical Chemistry*, 42(1). <https://doi.org/10.1515/REVAC-2022-0055>
- Afewerky, H. K., Ayodeji, A. E., Tihamiyu, B. B., Orege, J. I., Okeke, E. S., Oyejobi, A. O., Ndip, P., & Adeyemi, S. B. (2021). Critical review of the *Withania somnifera* (L.) Dunal: ethnobotany, pharmacological efficacy, and commercialization significance in Africa. *Bulletin of the National Research Centre*, 45(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/S42269-021-00635-6>
- Agapouda, A., Grimm, A., Lejri, I., & Eckert, A. (2022). *Rhodiola rosea* extract counteracts stress in an adaptogenic response curve manner via elimination of ROS and induction of neurite outgrowth. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 5647599. <https://doi.org/10.1155/2022/5647599>
- Alanazi, H. H., & Elfaki, E. (2023). The immunomodulatory role of *withania somnifera* (L.) dunal in inflammatory diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1084757. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1084757>
- Al-Eisa, R. A. (2025). A review on selected pharmacological and phytochemical activities of Ashwagandha (*Withania somnifera*). *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 0(0), 1–23. <https://doi.org/10.21608/EJVS.2025.311925.2328>
- Aminifard, T., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2021). The effects of ginseng on the metabolic syndrome: an updated review. *Food Science & Nutrition*, 9(9), 5293–5311. <https://doi.org/10.1002/FSN3.2475>
- An, L., Yu, Y., He, L., Xiao, X., & Li, P. (2024). Ginsenoside Rb1 deters cell proliferation, induces apoptosis, alleviates oxidative stress, and antimetastasis in oral squamous carcinoma cells. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 196(11), 7642–7656. <https://doi.org/10.1007/S12010-024-04880-Z>
- Anghelescu, I. G., Edwards, D., Seifritz, E., & Kasper, S. (2018). Stress management and the role of *Rhodiola rosea*: a review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 22(4), 242–252. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1417442>

- Arshad, M. T., Maqsood, S., Ikram, A., & Abdullahi, M. A. (2025). Functional, nutraceutical, and health-endorsing perspectives of Ashwagandha. *EFood*, 6(3), e70061. <https://doi.org/10.1002/EFD2.70061>
- Arumugam, V., Vijayakumar, V., Balakrishnan, A., Bhandari, R. B., Boopalan, D., Ponnuram, R., Sankaralingam, V., & Kuppasamy, M. (2024). Effects of *Ashwagandha* (*Withania Somnifera*) on stress and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *EXPLORE*, 20(6), 103062. <https://doi.org/10.1016/J.EXPLORE.2024.103062>
- Atteeq, M. (2022). Evaluating anticancer properties of Withaferin A—a potent phytochemical. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 975320. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.975320>
- Awang, D., La, Z., Baima, K., Xie, H., Wang, L., Liu, X., Wang, Y., Shi, Y., Zhao, Y., & Gongga, L. (2025). Salidroside from *Rhodiola Rosea* L. attenuates high-altitude hypoxic myocardial injury via modulating oxidative stress and Akt/Gsk-3 $\beta$  signaling. <https://doi.org/10.2139/SSRN.5384513>
- Bai, R., Zhao, Z., Han, X., Shang, M., Liu, G., Xu, F., & Cai, S. (2025). Therapeutic potential of ginsenosides in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Molecules*, 30(12), 2527. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES30122527>
- Basarrate, S., Monzel, A. S., Smith, J. L. M., Marsland, A. L., Trumpff, C., & Picard, M. (2024). Glucocorticoid and adrenergic receptor distribution across human organs and tissues: a map for stress transduction. *Psychosomatic Medicine*, 86(2), 89–98. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000001275>
- Bashir, A., Nabi, M., Tabassum, N., Afzal, S., & Ayoub, M. (2023). An updated review on phytochemistry and molecular targets of *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha). *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1049334. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1049334>
- Basudkar, V., Gujrati, G., Ajgaonkar, S., Gandhi, M., Mehta, D., & Nair, S. (2024). Emerging vistas for the nutraceutical *Withania somnifera* in inflammaging. *Pharmaceuticals*, 17(5), 597. <https://doi.org/10.3390/PH17050597>
- Bernatoniene, J., Jakstas, V., & Kopustinskiene, D. M. (2023). Phenolic compounds of *Rhodiola rosea* L. as the potential alternative therapy in the treatment of chronic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 12293. <https://doi.org/10.3390/IJMS241512293>
- Bian, S., Liu, M., Yang, S., Lu, S., Wang, S., Bai, X., Zhao, D., & Wang, J. (2021). 20(S)-Ginsenoside Rh2-induced apoptosis and protective autophagy in cervical cancer cells by inhibiting AMPK/mTOR pathway. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 86(1), 92–103. <https://doi.org/10.1093/BBB/ZBAB189>
- Bian, X. B., Yu, P. C., Yang, X. H., Han, L., Wang, Q. Y., Zhang, L., Zhang, L. X., & Sun, X. (2023). The effect of ginsenosides on liver injury in preclinical studies: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1184774. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1184774>
- Bilia, A. R., & Bergonzi, M. C. (2019). The G115 standardized ginseng extract: an example for safety, efficacy, and quality of an herbal medicine. *Journal of Ginseng Research*, 44(2), 179–193. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2019.06.003>
- Cai, J., Huang, K., Han, S., Chen, R., Li, Z., Chen, Y., Chen, B., Li, S., Xinhua, L., & Yao, H. (2022). A comprehensive system review of pharmacological effects and relative mechanisms of Ginsenoside Re: recent advances and future perspectives. *Phytomedicine*, 102, 154119. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2022.154119>
- Che, W., Wojitas, L., Shan, C., & Lopchuk, J. M. (2024). Divergent synthesis of complex withanolides enabled by a scalable route and late-stage functionalization. *Science Advances*, 10(26), eadp9375. <https://doi.org/10.1126/SCIADV.ADP9375>
- Cheah, K. L., Norhayati, M. N., Yaacob, L. H., & Rahman, R. A. (2021). Effect of Ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 16(9), e0257843. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0257843>
- Chen, P., Liu, M., Xiao, H., Luo, T., Ling, H., Chen, X., Li, Z., Xu, S., Li, Z., & Deng, J. (2025). Ginsenoside Re ameliorates cardiac hypertrophy by regulating CaSR-mediated signaling pathway. *International Journal of Drug Discovery and Pharmacology*, 4(1), 2504000183. <https://doi.org/10.53941/IJDDP.2025.100006>
- Chen, Q., Yang, C., Wang, D., Luo, S., & Ma, S. (2025). *Rhodiola rosea* stimulates brain microcirculation in rats with hypoxic brain injury at high altitude. *Pakistan Journal of Zoology*, 57(4), 1883–1888. <https://doi.org/10.17582/JOURNAL.PJZ/20240206130209>
- Chen, W., Balan, P., & Popovich, D. G. (2020). Comparison of ginsenoside components of various tissues of New Zealand forest-grown Asian ginseng (*Panax Ginseng*) and American ginseng (*Panax Quinquefolium* L.). *Biomolecules*, 10(3), 372. <https://doi.org/10.3390/BIOM10030372>

- Chen, Y., Tang, M., Yuan, S., Fu, S., Li, Y., Li, Y., Wang, Q., Cao, Y., Liu, L., & Zhang, Q. (2022). *Rhodiola rosea*: a therapeutic candidate on cardiovascular diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 1348795. <https://doi.org/10.1155/2022/1348795>
- Chopra, P., Chhillar, H., Kim, Y. J., Jo, I. H., Kim, S. T., & Gupta, R. (2023). Phytochemistry of ginsenosides: recent advancements and emerging roles. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(5), 613–640. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1952159>
- Chu, L. L., Montecillo, J. A. V., & Bae, H. (2020). Recent advances in the metabolic engineering of yeasts for ginsenoside biosynthesis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 515823. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2020.00139>
- Concerto, C., Infortuna, C., Muscatello, M. R. A., Bruno, A., Zoccali, R., Chusid, E., Aguglia, E., & Battaglia, F. (2018). Exploring the effect of adaptogenic *Rhodiola Rosea* extract on neuroplasticity in humans. *Complementary Therapies in Medicine*, 41, 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.09.013>
- Cong, L., Ma, J., Zhang, Y., Zhou, Y., Cong, X., & Hao, M. (2023). Effect of anti-skin disorders of ginsenosides- A systematic review. *Journal of Ginseng Research*, 47(5), 605–614. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2023.04.005>
- Cui, J., Shan, R., Cao, Y., Zhou, Y., Liu, C., & Fan, Y. (2021). Protective effects of ginsenoside Rg2 against memory impairment and neuronal death induced by A $\beta$ 25–35 in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 266, 113466. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2020.113466>
- Dai, Y. L., Qiao, M. D., Yu, P., Zheng, F., Yue, H., & Liu, S. Y. (2020). Comparing eight types of ginsenosides in ginseng of different plant ages and regions using RRLC-Q-TOF MS/MS. *Journal of Ginseng Research*, 44(2), 205–214. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2017.11.001>
- Dar, N. J., Bhat, J. A., Satti, N. K., Sharma, P. R., Hamid, A., & Ahmad, M. (2017). Withanone, an active constituent from *Withania somnifera*, affords protection against NMDA-induced excitotoxicity in neuron-like cells. *Molecular Neurobiology*, 54(7), 5061–5073. <https://doi.org/10.1007/S12035-016-0044-7>
- De Oliveira, B., de Oliveira, A. R., Miola, V. F. B., Gissoni, L. M., Spilla, C. S. G., & Barbalho, S. M. (2022). *Panax ginseng* and aging related disorders: a systematic review. *Experimental Gerontology*, 161, 111731. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2022.111731>
- Della Porta, M., Maier, J. A., & Cazzola, R. (2023). Effects of *Withania somnifera* on cortisol levels in stressed human subjects: a systematic review. *Nutrients*, 15(24), 5015. <https://doi.org/10.3390/NU15245015>
- Deshpande, A., Irani, N., Balkrishnan, R., & Benny, I. R. (2020). A randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effects of ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep quality in healthy adults. *Sleep Medicine*, 72, 28–36. <https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2020.03.012>
- Dimpfel, W., Schombert, L., & Panossian, A. G. (2018). Assessing the quality and potential efficacy of commercial extracts of *Rhodiola rosea* L. by analyzing the salidroside and rosavin content and the electrophysiological activity in hippocampal long-term potentiation, a synaptic model of memory. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 425. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.00425>
- Dinel, A. L., Guinobert, I., Lucas, C., Blondeau, C., Bardot, V., Ripoche, I., Berthomier, L., Pallet, V., Layé, S., & Joffre, C. (2019). Reduction of acute mild stress corticosterone response and changes in stress-responsive gene expression in male Balb/c mice after repeated administration of a *Rhodiola rosea* L. root extract. *Food Science & Nutrition*, 7(11), 3827–3841. <https://doi.org/10.1002/FSN3.1249>
- Dipankar, S. P., Dani, M. M., Anirudhan, R., Tripathi, D., Mishra, C., & Devi, S. H. (2025). Pharmacological insights into Ashwagandha (*Withania somnifera*): a review of its immunomodulatory and neuroprotective properties. *Cureus*, 17(8), e89856. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.89856>
- Dongre, S., Langade, D., & Bhattacharyya, S. (2015). Efficacy and safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in improving sexual function in women: a pilot study. *BioMed Research International*, 2015(1), 284154. <https://doi.org/10.1155/2015/284154>
- Dormal, V., Jonniaux, L., Buchet, M., Simar, L., Copine, S., & Deldicque, L. (2025). Effect of hydroponically grown red panax ginseng on perceived stress level, emotional processing, and cognitive functions in moderately stressed adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*, 17(6), 955. <https://doi.org/10.3390/NU17060955>

- Dutta, R., Khalil, R., Green, R., Mohapatra, S. S., & Mohapatra, S. (2019). *Withania Somnifera* (Ashwagandha) and Withaferin A: potential in integrative oncology. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5310. <https://doi.org/10.3390/IJMS20215310>
- Edwards, D., Heufelder, A., & Zimmermann, A. (2012). Therapeutic effects and safety of *Rhodiola rosea* extract WS® 1375 in subjects with life-stress symptoms--results of an open-label study. *Phytotherapy Research*, 26(8), 1220–1225. <https://doi.org/10.1002/PTR.3712>
- Er, B., Ozmen, B., Sahin, E., Orhan, C., Sahin, N., Morde, A. A., Padigaru, M., & Sahin, K. (2025). A novel Ashwagandha (*Withania somnifera*) formulation mitigates sleep deprivation-induced cognitive impairment and oxidative stress in a rat model. *Biomolecules*, 15(5), 710. <https://doi.org/10.3390/BIOM15050710>
- Esmaealzadeh, N., Iranpanah, A., Sarris, J., & Rahimi, R. (2022). A literature review of the studies concerning selected plant-derived adaptogens and their general function in body with a focus on animal studies. *Phytomedicine*, 105, 154354. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154354>
- Fan, S., Zhang, Z., Su, H., Xu, P., Qi, H., Zhao, D., & Li, X. (2020). Panax ginseng clinical trials: current status and future perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 132, 110832. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2020.110832>
- Fan, W., Fan, L., Wang, Z., Mei, Y., Liu, L., Li, L., Yang, L., & Wang, Z. (2024). Rare ginsenosides: a unique perspective of ginseng research. *Journal of Advanced Research*, 66, 303–328. <https://doi.org/10.1016/J.JARE.2024.01.003>
- Fang, F., Chen, X., Huang, T., Lue, L. F., Luddy, J. S., & Yan, S. S. (2011). Multi-faced neuroprotective effects of Ginsenoside Rg1 in an Alzheimer mouse model. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(2), 286. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2011.10.004>
- Fang, X., Zhou, X., Wang, Y., Zhang, W., Wu, H., Xu, L., Sun, M., & Xiao, H. (2024). Determining the genetic basis of ginsenosides variation during ginseng domestication by evolutionary transcriptomics. *Industrial Crops and Products*, 212, 118369. <https://doi.org/10.1016/J.IJNCROP.2024.118369>
- Fanibunda, S. E., Kukkemane, K., Ghai, U., Kolthur-Seetharam, U., Hingorani, L., Vaidya, A. D. B., & Vaidya, V. A. (2025). *Withania somnifera* regulates mitochondrial biogenesis and energetics in rat cortical neurons: role of BDNF and SIRT1. *Molecular Neurobiology*, 62(8), 10277–10295. <https://doi.org/10.1007/S12035-025-04920-7>
- Feng, H., Xue, M., Deng, H., Cheng, S., Hu, Y., & Zhou, C. (2022). Ginsenoside and its therapeutic potential for cognitive impairment. *Biomolecules*, 12(9), 1310. <https://doi.org/10.3390/BIOM12091310>
- Ferreira, J. F., Ferreira, R. M., Maia, F., Fernandes, L. G., Leão, C., & Pimenta, N. (2025). Biopsychological effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in athletes and healthy individuals: a systematic review. *Muscles*, 4(3), 24. <https://doi.org/10.3390/MUSCLES4030024>
- Fu, H., Zhang, Y., An, Q., Wang, D., You, S., Zhao, D., Zhang, J., Wang, C., & Li, M. (2022). Anti-photoaging effect of *Rhodiola rosea* fermented by *Lactobacillus plantarum* on UVA-damaged fibroblasts. *Nutrients*, 14(11), 2324. <https://doi.org/10.3390/NU14112324>
- Gao, L., Wu, C., Liao, Y., Zhang, S., & Zhao, J. (2021). Herba Rhodiolae alleviates depression via the BDNF/TrkB-GSK-3β signaling pathway. *Annals of Translational Medicine*, 9(24), 1758–1758. <https://doi.org/10.21037/ATM-21-5849>
- Gaurav, H., Yadav, D., Maurya, A., Yadav, H., Yadav, R., Shukla, A. C., Sharma, M., Gupta, V. K., & Palazon, J. (2023). Biodiversity, biochemical profiling, and pharmaco-commercial applications of *Withania somnifera*: a review. *Molecules*, 28(3), 1208. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28031208>
- Gębalski, J., Małkowska, M., Graczyk, F., Słomka, A., Piskorska, E., Gawenda-Kempczyńska, D., Kondrzycka-Dąda, A., Bogucka-Kocka, A., Strzemiński, M., Sowa, I., Wójcicki, M., Grzyb, S., Krolik, K., Ptaszyńska, A. A., & Zaluski, D. (2023). Phenolic compounds and antioxidant and anti-enzymatic activities of selected adaptogenic plants from South America, Asia, and Africa. *Molecules*, 28(16), 6004. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28166004>
- Geng, B., Zhao, M., Wang, J., Zhong, T., Kang, C., Wang, Z., Ma, X., & Xia, T. (2024). Ginsenoside Rh2 promotes cell apoptosis in T-cell acute lymphocytic leukaemia by MAPK and PI3K/AKT signalling pathways. *Natural Product Research*. <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2440537>
- Gerontakos, S. E., Wardle, J., & Casteleijn, D. (2020). A critical review to identify the domains used to measure the effect and outcome of adaptogenic herbal medicines. *Advances in Integrative Medicine*, 6(1), 133–134. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2019.03.389>

- Girme, A., Saste, G., Pawar, S., Balasubramaniam, A. K., Musande, K., Darji, B., Satti, N. K., Verma, M. K., Anand, R., Singh, R., Vishwakarma, R. A., & Hingorani, L. (2020). Investigating 11 withanosides and withanolides by UHPLC–PDA and mass fragmentation studies from Ashwagandha (*Withania somnifera*). *ACS Omega*, 5(43), 27933–27943. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.0C03266>
- Gokdemir, G. S., Seker, U., Baksi, N., Baylan, M., Demirtaş, B., & Gokdemir, M. T. (2026). Antidepressant-like effects of Ashwagandha (*Withania Somnifera*) on hematological and biochemical markers, hormonal behavior, and oxidant response in healthy adults: a systematic review. *Current Nutrition Reports*, 12(3), 465–477. <https://doi.org/10.1007/S13668-023-00481-0>
- Gómez, A., Fernandez-Lazaro, D., Adams, D. P., Monserdà-Vilaró, A., & Fernandez-Lazaro, C. I. (2023). Effects of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on hematological and biochemical markers, hormonal behavior, and oxidant response in healthy adults: a systematic review. *Current Nutrition Reports*, 12(3), 465–477. <https://doi.org/10.1007/S13668-023-00481-0>
- Gong, L., Yin, J., Zhang, Y., Huang, R., Lou, Y., Jiang, H., Sun, L., Jia, J., & Zeng, X. (2022). Neuroprotective mechanisms of ginsenoside Rb1 in central nervous system diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 914352. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.914352>
- Gopukumar, K., Thanawala, S., Somepalli, V., Rao, T. S. S., Thamatham, V. B., & Chauhan, S. (2021). Efficacy and safety of Ashwagandha root extract on cognitive functions in healthy, stressed adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021(1), 8254344. <https://doi.org/10.1155/2021/8254344>
- Guo, S., & Rezaei, M. J. (2024). The benefits of ashwagandha (*Withania somnifera*) supplements on brain function and sports performance. *Sports and Exercise Nutrition*, 11. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2024.1439294>
- Gupta, M., & Kaur, G. (2016). Aqueous extract from the *Withania somnifera* leaves as a potential anti-neuroinflammatory agent: a mechanistic study. *Journal of Neuroinflammation*, 13(193). <https://doi.org/10.1186/S12974-016-0650-3>
- Gurav, S., Wanjari, M., Bhole, R., Raut, N., Prasad, S., Saoji, S., Chikhale, R., Khanal, P., Pant, A., Ayyanar, M., & Gurav, N. (2023). Ethnological validation of Ashwagandha (*Withania somnifera* L. Dunal) ghrita as 'Vajikarana Rasayana': In-silico, in-vitro and in-vivo approach. *Journal of Ethnopharmacology*, 304, 116064. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2022.116064>
- Haber, M., Czachor, A., Kula, P., Juśkiewicz, A., Grelewicz, O., Kucy, N., Servaas, E., Kotula, A., & Siemiątkowski, R. (2024). Ashwagandha as an adaptogen: its influence on sleep patterns, stress response, and anxiety in modern life. *Journal of Education, Health and Sport*, 68, 55327. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.68.55327>
- Han, D., Zhao, Z., Mao, T., Gao, M., Yang, X., & Gao, Y. (2024). Ginsenoside Rg1: a neuroprotective natural dammarane-type triterpenoid saponin with anti-depressive properties. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 30(12), e70150. <https://doi.org/10.1111/CNS.70150>
- Han, J. Y., Kim, H. J., Kwon, Y. S., & Choi, Y. E. (2011). The Cyt P450 enzyme CYP716A47 catalyzes the formation of protopanaxadiol from dammarenydiol-II during ginsenoside biosynthesis in *Panax ginseng*. *Plant and Cell Physiology*, 52(12), 2062–2073. <https://doi.org/10.1093/PCP/PCR150>
- Hasanyn, R. F., Batawi, A. H., Al-Thepyani, M. A., Tash, R., Almuhammadi, A., Alsabban, A. H., & Alghamdi, B. S. (2025). Ashwagandha root extract mitigates fibromyalgia-like symptoms via neurochemical and histological modulation in mice. *Cells*, 14(18), 1478. <https://doi.org/10.3390/CELLS14181478>
- Hernández-Santana, A., Pérez-López, V., Zubeldia, J. M., & Jiménez-Del-Río, M. (2014). A *Rhodiola rosea* root extract protects skeletal muscle cells against chemically induced oxidative stress by modulating heat shock protein 70 (HSP70) expression. *Phytotherapy Research*, 28(4), 623–628. <https://doi.org/10.1002/PTR.5046>
- Hou, J., Cui, C., Kim, S., Sung, C., & Choi, C. (2018). Ginsenoside F1 suppresses astrocytic senescence-associated secretory phenotype. *Chemico-Biological Interactions*, 283, 75–83. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2018.02.002>
- Hou, J., Yun, Y., Jeon, B., Baek, J., & Kim, S. (2023). Ginsenoside F1-mediated telomere preservation delays cellular senescence. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 14241. <https://doi.org/10.3390/IJMS241814241>
- Hou, M., Wang, R., Zhao, S., & Wang, Z. (2021). Ginsenosides in *Panax* genus and their biosynthesis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(7), 1813–1834. <https://doi.org/10.1016/J.APSB.2020.12.017>

- Hou, W., Wang, Y., Zheng, P., & Cui, R. (2020). Effects of ginseng on neurological disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 510085. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2020.00055>
- Hu, Y., Cho, J. Y., & Kim, M. Y. (2025). Pharmacokinetics and pharmacological activities of protopanaxatriol. *Journal of Ginseng Research*, 49(6), 613-621. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2025.07.004>
- Huang, C., Li, P., Yang, X., Niu, T., Zhao, S., Yang, L., Wang, R., & Wang, Z. (2023). Integrated transcriptome and proteome analyses reveal candidate genes for ginsenoside biosynthesis in *Panax japonicus* C. A. Meyer. *Frontiers in Plant Science*, 13, 1106145. <https://doi.org/10.3389/FPLS.2022.1106145>
- Huang, X., Daneshi, M., Falahatzadeh, M., & Rounagh, M. (2025). The effect of ginseng supplementation and health outcomes: a GRADE-assessed systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods*, 129, 106879. <https://doi.org/10.1016/J.JFF.2025.106879>
- Hung, S. K., Perry, R., & Ernst, E. (2011). The effectiveness and efficacy of *Rhodiola rosea* L.: a systematic review of randomized clinical trials. *Phytomedicine*, 18(4), 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.08.014>
- Hyun, S. H., Bhilare, K. D., In, G., Park, C. K., & Kim, J. H. (2021). Effects of *Panax* ginseng and ginsenosides on oxidative stress and cardiovascular diseases: pharmacological and therapeutic roles. *Journal of Ginseng Research*, 46(1), 33-38. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2021.07.007>
- Irfan, M., Kwak, Y. S., Han, C. K., Hyun, S. H., & Rhee, M. H. (2020). Adaptogenic effects of *Panax ginseng* on modulation of cardiovascular functions. *Journal of Ginseng Research*, 44(4), 538-543. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2020.03.001>
- Jang, W. Y., Hwang, J. Y., & Cho, J. Y. (2023). Ginsenosides from *Panax ginseng* as key modulators of NF- $\kappa$ B signaling are powerful anti-inflammatory and anticancer agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6119. <https://doi.org/10.3390/IJMS24076119>
- Jayawardena, R., Weerasinghe, K., & Sooriyaarachchi, P. (2025). The effect of Ashwagandha (*Withania somnifera*) on sports performance: a systematic review and meta-analysis. *Spor Hekimliđi Dergisi*, 60(2), 064-073. <https://doi.org/10.47447/TJSM.0862>
- Jeong, J. S., Kim, J. W., Kim, J. H., Kim, C. Y., Chung, E. H., Boo, S. Y., Giorgi, M., Ko, J. W., & Kim, T. W. (2025). Pharmacokinetic variability of 20(S)-protopanaxadiol-type ginsenosides Rb1, rd, and compound K from Korean red ginseng in experimental rodents. *Scientific Reports*, 15(1), 28072. <https://doi.org/10.1038/S41598-025-13873-9>
- Jo, H., Jang, D., Park, S. K., Lee, M. G., Cha, B., Park, C., Shin, Y. S., Park, H., Baek, J., Heo, H., Brito, S., Hwan, H. G., Chae, S., Yan, S., Lee, C., Min, C. K., & Bin, B. H. (2021). Ginsenoside 20(S)-protopanaxadiol induces cell death in human endometrial cancer cells via apoptosis. *Journal of Ginseng Research*, 45(1), 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.02.002>
- Jówko, E., Sadowski, J., Długołęcka, B., Gierczuk, D., Opaszowski, B., & Cieśliński, I. (2018). Effects of *Rhodiola rosea* supplementation on mental performance, physical capacity, and oxidative stress biomarkers in healthy men. *Journal of Sport and Health Science*, 7(4), 473-480. <https://doi.org/10.1016/J.JSHS.2016.05.005>
- Jurcău, R., Lambinet, M., Jurcău, I., & Rusu, L. D. (2019). A PubMed evaluation of the *Rhodiola rosea* adaptogen. *Health, Sports & Rehabilitation Medicine*, 20(4), 174-178. <https://doi.org/10.26659/PM3.2019.20.4.174>
- Jurcău, R. N., Jurcău, I. M., Lambinet, M., Colceriu, N. A., Trif, F. G., & Kwak, D. H. (2025). Modulatory role of *Rhodiola Rosea* in anxiety and stress: a PubMed approach. *BULETIN ȘTIINȚIFIC SERIA A Fascicula Pedagogie-Psihologie-Metodică*, 25, 211-218. <https://doi.org/10.37193/BS-PPM.25.19>
- Kang, O. J., & Kim, J. S. (2016). Comparison of ginsenoside contents in different parts of Korean ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer). *Preventive Nutrition and Food Science*, 21(4), 389-392. <https://doi.org/10.3746/PNF.2016.21.4.389>
- Kang, S., & Min, H. (2012). Ginseng, the "Immunity Boost": the effects of *Panax ginseng* on immune system. *Journal of Ginseng Research*, 36(4), 354-368. <https://doi.org/10.5142/JGR.2012.36.4.354>
- Kanyaiya, M., Digambar, S. P., Arora, S., Kapila, S., & Singh, R. R. B. (2014). *In vivo*, effect of herb (*Withania somnifera*) on immunomodulatory and antioxidative potential of milk in mice. *Food and Agricultural Immunology*, 25(3), 443-452. <https://doi.org/10.1080/09540105.2013.837032>

- Karimi, M., Barjasteh, A. H., Shariatzadeh, M., Taha, S. R., Fazlollahpour-naghbi, A., Rezaei, P., Aghaei, M., Ghanbari, M., & Pourhanifeh, M. H. (2025). Ginsenosides and gastrointestinal cancers: a novel therapeutic strategy in cancer therapy. *Pathology - Research and Practice*, 272, 156078. <https://doi.org/10.1016/J.PRP.2025.156078>
- Kasprzyk, P. G., Tremaine, L., Fahmi, O. A., & Weng, J. K. (2023). *In Vitro* evaluation of the potential for drug interactions by salidroside. *Nutrients*, 15(17), 3723. <https://doi.org/10.3390/NU15173723>
- Kaur, J., Seshadri, S., Golla, K. H., & Sampara, P. (2022). Efficacy and safety of standardized Ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract on reducing stress and anxiety in domestic dogs: a randomized controlled trial. *Journal of Veterinary Behavior*, 51, 8–15. <https://doi.org/10.1016/J.JVEB.2022.03.002>
- Khalil, H. M. A., Eliwa, H. A., El-Shiekh, R. A., Al-Mokaddem, A. K., Hassan, M., Tawfek, A. M., & El-Maadawy, W. H. (2021). Ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract attenuates hepatic and cognitive deficits in thioacetamide-induced rat model of hepatic encephalopathy via induction of Nrf2/HO-1 and mitigation of NF-κB/MAPK signaling pathways. *Journal of Ethnopharmacology*, 277, 114141. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2021.114141>
- Khan, M. A., Ahmed, R. S., Chandra, N., Arora, V. K., & Ali, A. (2019). In vivo, extract from *Withania somnifera* root ameliorates arthritis via regulation of key immune mediators of inflammation in experimental model of arthritis. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 18(1), 55. <https://doi.org/10.2174/1871523017666181116092934>
- Kim, D., Kim, M., Raña, G. S., & Han, J. (2018). Seasonal variation and possible biosynthetic pathway of ginsenosides in Korean ginseng *Panax ginseng* Meyer. *Molecules*, 23(7), 1824. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES23071824>
- Kim, H., Choi, H. S., Han, K., Sim, W., Suh, H. J., & Ahn, Y. (2025). Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) dunal) root extract containing withanolide alleviates depression-like behavior in mice by enhancing the brain-derived neurotrophic factor pathway under unexpected chronic mild stress. *Journal of Ethnopharmacology*, 340, 119224. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2024.119224>
- Kim, H. W., Kim, D. H., Ryu, B., Chung, Y. J., Lee, K., Kim, Y. C., Lee, J. W., Kim, D. H., Jang, W., Cho, W., Shim, H., Sung, S. H., Yang, T. J., & Kang, K. B. (2024). Mass spectrometry-based ginsenoside profiling: recent applications, limitations, and perspectives. *Journal of Ginseng Research*, 48(2), 149–162. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2024.01.004>
- Kim, J. H., Yi, Y. S., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2017). Role of ginsenosides, the main active components of *Panax ginseng*, in inflammatory responses and diseases. *Journal of Ginseng Research*, 41(4), 435–443. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2016.08.004>
- Kim, J. K., Choi, M. S., Park, H. S., Kee, K. H., Kim, D. H., & Yoo, H. H. (2023). Pharmacokinetic profiling of ginsenosides, Rb1, Rd, and Rg3, in mice with antibiotic-induced gut microbiota alterations: implications for variability in the therapeutic efficacy of red ginseng extracts. *Foods*, 12(23), 43–42. <https://doi.org/10.3390/FOODS12234342>
- Kim, Y. J., Zhang, D., & Yang, D. C. (2015). Biosynthesis and biotechnological production of ginsenosides. *Biotechnology Advances*, 33(6), 717–735. <https://doi.org/10.1016/J.BIOTECHADV.2015.03.001>
- Kim, Y. S., Woo, J. Y., Han, C. K., & Chang, I. M. (2015). Safety analysis of *Panax Ginseng* in randomized clinical trials: a systematic review. *Medicines*, 2(2), 106–126. <https://doi.org/10.3390/MEDICINES2020106>
- Krishnaraju, A. V., Somepalli, V., Thanawala, S., & Shah, R. (2023). 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. *Journal of Experimental Pharmacology*, 15, 291. <https://doi.org/10.2147/JEP.S407906>
- Kumar, P., Sharma, R., & Garg, N. (2022). *Withania somnifera* - a magic plant targeting multiple pathways in cancer related inflammation. *Phytomedicine*, 101, 154137. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154137>
- Kumar, S., Mathew, S. O., Aharwal, R. P., Tulli, H. S., Mohan, C. D., Sethi, G., Ahn, K. S., Webber, K., Sandhu, S. S., & Bishayee, A. (2023). Withaferin A: a pleiotropic anticancer agent from the Indian medicinal plant *Withania somnifera* (L.) Dunal. *Pharmaceuticals*, 16(2), 160. <https://doi.org/10.3390/PH16020160>
- Langade, D., Kanchi, S., Salve, J., Debnath, K., & Ambegaokar, D. (2019). Efficacy and safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in insomnia and anxiety: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cureus*, 11(9). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.5797>



- Lee, M. H., Ahn, Y. H., Lee, H. J., & Kim, Y. J. (2024). Stem-and-leaf of new hydroponically-cultured ginseng cultivar K-1: a sustainable and innovative resource of ginsenosides for anti-inflammatory agents. *Journal of Ginseng Research*, 48(6), 616–626. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2024.07.001>
- Lee, D. H., Ahn, J., Jang, Y. J., Seo, H. D., Ha, T. Y., Kim, M. J., Huh, Y. H., & Jung, C. H. (2020). *Withania somnifera* extract enhances energy expenditure via improving mitochondrial function in adipose tissue and skeletal muscle. *Nutrients*, 12(2), 431. <https://doi.org/10.3390/NU12020431>
- Lee, K., Lee, D., Kim, J. Y., Shim, J. J., Bae, J. W., & Lee, J. H. (2025). Attenuation effect of *Withania somnifera* extract on restraint stress-induced anxiety-like behavior and hippocampal alterations in mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(15), 7317. <https://doi.org/10.3390/IJMS26157317>
- Lee, N. H., Yoo, S. R., Kim, H. G., Cho, J. H., & Son, C. G. (2012). Safety and tolerability of panax ginseng root extract: a randomized, placebo-controlled, clinical trial in healthy Korean volunteers. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 18(11), 1061. <https://doi.org/10.1089/ACM.2011.0591>
- Lee, R., Kim, J. H., Kim, W. W., Hwang, S. H., Choi, S. H., Kim, J. H., Cho, I. H., Kim, M., & Nah, S. Y. (2024). Emerging evidence that ginseng components improve cognition in subjective memory impairment, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease dementia. *Journal of Ginseng Research*, 48(3), 245–252. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2024.02.002>
- Lee, S., & Rhee, D. K. (2017). Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Journal of Ginseng Research*, 41(4), 589–594. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2017.01.010>
- Lee, Y. M., Yoon, H., Park, H. M., Song, B. C., & Yeum, K. J. (2017). Implications of red Panax ginseng in oxidative stress associated chronic diseases. *Journal of Ginseng Research*, 41(2), 113–119. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2016.03.003>
- Leonard, M., Dickerson, B., Estes, L., Gonzalez, D. E., Jenkins, V., Johnson, S., Xing, D., Yoo, C., Ko, J., Purpura, M., Jäger, R., Faries, M., Kephart, W., Sowinski, R., Rasmussen, C. J., & Kreider, R. B. (2024). Acute and repeated ashwagandha supplementation improves markers of cognitive function and mood. *Nutrients*, 16(12), 1813. <https://doi.org/10.3390/NU16121813>
- Lerose, V., Ponticelli, M., Benedetto, N., Carlucci, V., Lela, L., Tzvetkov, N. T., & Milella, L. (2024). *Withania somnifera* (L.) Dunal, a potential source of phytochemicals for treating neurodegenerative diseases: a systematic review. *Plants*, 13(6), 771. <https://doi.org/10.3390/PLANTS13060771>
- Li, F., Lv, C., Li, Q., Wang, J., Song, D., Liu, P., Zhang, D., & Lu, J. (2017). Chemical and bioactive comparison of flowers of Panax ginseng Meyer, Panax quinquefolius L., and Panax notoginseng Burk. *Journal of Ginseng Research*, 41(4), 487–495. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2016.08.008>
- Li, J., Huang, Q., Yao, Y., Ji, P., Mingyao, E., Chen, J., Zhang, Z., Qi, H., Liu, J., Chen, Z., Zhao, D., Zhou, L., & Li, X. (2022). Biotransformation, pharmacokinetics, and pharmacological activities of ginsenoside Rd against multiple diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 909363. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.909363>
- Li, X., Cheng, X., Liao, B., Xu, J., Han, X., Zhang, J., Lin, Z., & Hu, L. (2021). Spatial protein expression of Panax ginseng by in-depth proteomic analysis for ginsenoside biosynthesis and transportation. *Journal of Ginseng Research*, 45(1), 58–65. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2020.01.009>
- Li, Y., Pham, V., Bui, M., Song, L., Wu, C., Walia, A., Uchio, E., Smith-Liu, F., & Zi, X. (2017). *Rhodiola rosea* L.: an herb with anti-stress, anti-aging, and immunostimulating properties for cancer chemoprevention. *Current Pharmacology Reports*, 3(6), 384. <https://doi.org/10.1007/S40495-017-0106-1>
- Liang, C. J. W., Woerdenbag, H. J., Ekhart, C., Vitalone, A., & van Hunsel, F. P. A. M. (2025). Safety considerations for natural products with adaptogenic and immunomodulating activities. *Pharmaceuticals*, 18(8), 1208. <https://doi.org/10.3390/PH18081208>
- Liang, J., Tang, X., Wan, S., Guo, J., Zhao, P., & Lu, L. (2023). Structure modification of ginsenoside Rh2 and cytostatic activity on cancer cells. *ACS Omega*, 8(19), 17245–17253. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.3C01665>
- Liao, L. Y., He, Y. F., Li, L., Meng, H., Dong, Y. M., Yi, F., & Xiao, P. G. (2018). A preliminary review of studies on adaptogens: comparison of their bioactivity in TCM with that of ginseng-like herbs used worldwide. *Chinese Medicine*, 13(57). <https://doi.org/10.1186/S13020-018-0214-9>
- Limanaqi, F., Biagioni, F., Busceti, C. L., Polzella, M., Fabrizi, C., & Fornai, F. (2020). Potential antidepressant effects of *Scutellaria baicalensis*, *Hericium erinaceus* and *Rhodiola rosea*. *Antioxidants*, 9(3), 234. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX9030234>

- Liu, S., Chen, W., Zhao, Y., Zong, Y., Li, J., & He, Z. (2023). Research progress on effects of ginsenoside Rg2 and Rh1 on nervous system and related mechanisms. *Molecules*, 28(23) 7935. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28237935>
- Liu, W., Zhang, S. X., Ai, B., Pan, H. F., Zhang, D., Jiang, Y., Hu, L. H., Sun, L. L., Chen, Z. S., & Lin, L. Z. (2021). Ginsenoside Rg3 promotes cell growth through activation of mTORC1. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 730309. <https://doi.org/10.3389/FCCELL.2021.730309>
- Liu, Y., Ju, Y., Wang, Y., Cui, X., Sun, Y., Hu, P., & Chen, Y. (2025). Ginsenoside in the treatment of type 2 diabetes and its complications: a promising traditional Chinese medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1593780. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2025.1593780>
- Liu, Y., Zong, X., Huang, J., Guan, Y., Li, Y., Du, T., Liu, K., Kang, X., Dou, C., Sun, X., Wu, R., Wen, L., & Zhang, Y. (2019). Ginsenoside Rb1 regulates prefrontal cortical GABAergic transmission in MPTP-treated mice. *Aging*, 11(14), 5008–5034. <https://doi.org/10.18632/AGING.102095>
- Lopresti, A. L., Smith, S. J., & Drummond, P. D. (2022). Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by plants and phytonutrients: a systematic review of human trials. *Nutritional Neuroscience*, 25(8), 1704–1730. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1892253>
- Lopresti, A. L., Smith, S. J., Malvi, H., & Kodgule, R. (2019). An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine*, 98(37), e17186. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017186>
- Lu, Y., Deng, B., Xu, L., Liu, H., Song, Y., & Lin, F. (2022). Effects of Rhodiola Rosea supplementation on exercise and sport: a systematic review. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2022.856287>
- Lu, Z., Mao, T., Chen, K., Chai, L., Dai, Y., & Liu, K. (2023). Ginsenoside Rc: a potential intervention agent for metabolic syndrome. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 13(12), 1375–1387. <https://doi.org/10.1016/J.JPHA.2023.08.013>
- Ma, G. P., Zheng, Q., Xu, M. B., Zhou, X. L., Lu, L., Li, Z. X., & Zheng, G. Q. (2018). Rhodiola rosea L. improves learning and memory function: preclinical evidence and possible mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1415. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.01415>
- Maccioni, R., Cottiglia, F., Maccioni, E., Talani, G., Sanna, E., Bassareo, V., Kasture, S. B., & Acquis, E. (2021). The biologically active compound of *Withania somnifera* (L.) Dunal, docosanyl ferulate, is endowed with potent anxiolytic properties but devoid of typical benzodiazepine-like side effects. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(10), 1277–1284. <https://doi.org/10.1177/02698811211008588>
- Maher, S., Choudhary, M. I., Saleem, F., Rasheed, S., Waheed, I., Halim, S. A., Azeem, M., Abdullah, I. Bin, Froeyen, M., Mirza, M. U., & Ahmad, S. (2020). Isolation of antidiabetic Withanolides from *Withania coagulans* Dunal and their in vitro and in silico validation. *Biology*, 9(8), 197. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY9080197>
- Marciniak, A., Nemeček, S., Walczak, K., Walczak, P., Merksiz, K., Grzybowski, J., Grzywna, N., Jaskuła, K., & Orłowski, W. (2023). Adaptogens-use, history and future. *Quality in Sport*, 9(1), 19–28. <https://doi.org/10.12775/QS.2023.09.01.002>
- Mariage, P. A., Hovhannisyan, A., & Panossian, A. G. (2020). Efficacy of panax ginseng meyer herbal preparation hrg80 in preventing and mitigating stress-induced failure of cognitive functions in healthy subjects: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Pharmaceuticals*, 13(4) 57. <https://doi.org/10.3390/PH13040057>
- Masi, F., Chianese, G., Hofstetter, R. K., Cavallaro, A. L., Riva, A., Werz, O., & Tagliatela-Scafati, O. (2023). Phytochemical profile and anti-inflammatory activity of a commercially available *Rhodiola rosea* root extract. *Fitoterapia*, 166, 105439. <https://doi.org/10.1016/J.FITOTE.2023.105439>
- McEwen, B. S. (2017). Neurobiological and systemic effects of chronic stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 1. <https://doi.org/10.1177/2470547017692328>
- Mehta, J. P., Kagal, U. A., & Biradar, P. R. (2025). Effect of *Withania somnifera* on expression of selected genes in hippocampus of male wistar rats subjected to chronic unpredictable mild stress. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 15(1), 25–31. [https://doi.org/10.4103/IJABMR.IJABMR\\_330\\_24](https://doi.org/10.4103/IJABMR.IJABMR_330_24)
- Michels, B., Franke, K., Weiglein, A., Sultani, H., Gerber, B., & Wessjohann, L. A. (2020). Rewarding compounds identified from the medicinal plant *Rhodiola rosea*. *The Journal of Experimental Biology*, 223(16), jeb223982. <https://doi.org/10.1242/JEB.223982>

- Mikulska, P., Malinowska, M., Ignacyk, M., Szustowski, P., Nowak, J., Pesta, K., Szeląg, M., Szklanny, D., Judasz, E., Kaczmarek, G., Ejiohuo, O. P., Paczkowska-Walendowska, M., Gościński, A., & Cielecka-Piontek, J. (2023). Ashwagandha (*Withania somnifera*)—Current research on the health-promoting activities: a narrative review. *Pharmaceutics*, 15(4), 1057. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS15041057>
- Mishra, D. N., & Kumar, M. (2024). Shoden promotes relief from stress and anxiety: a randomized, double-blind, placebo-controlled study on healthy subjects with high stress levels. *Heliyon*, 10(17), e36885. <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2024.E36885>
- Mishra, S. K., Venkatachalapathy, B. A., & Khanli, H. M. (2017). Safety and efficacy of Ashwagandha (*Withania somnifera*). En G. Brahmachari (ed.), *Neuroprotective natural products: clinical aspects and mode of action* (pp. 313–319). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9783527803781>
- Mohanani, P., Subramaniyam, S., Mathiyalagan, R., & Yang, D. C. (2018). Molecular signaling of ginsenosides Rb1, Rg1, and Rg3 and their mode of actions. *Journal of Ginseng Research*, 42(2), 123–132. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2017.01.008>
- Mohanani, P., Yang, T. J., & Song, Y. H. (2023). Genes and regulatory mechanisms for ginsenoside biosynthesis. *Journal of Plant Biology*, 66(1), 87–97. <https://doi.org/10.1007/S12374-023-09384-7>
- Mohsin, M. M., Hanif, M. A., Ayub, M. A., & Dharmadasa, R. M. (2023). Ginseng. En *Medicinal Plants of South Asia: Novel Sources for Drug Discovery* (pp. 331–340). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102659-5.00025-2>
- Morshed, M. N., Ahn, J. C., Mathiyalagan, R., Rupa, E. J., Akter, R., Karim, M. R., Jung, D. H., Yang, D. U., Yang, D. C., & Jung, S. K. (2023). Antioxidant activity of panax ginseng to regulate ROS in various chronic diseases. *Applied Sciences (Switzerland)*, 13(5), 2893. <https://doi.org/10.3390/APP13052893>
- Mukherjee, P. K., Banerjee, S., Biswas, S., Das, B., Kar, A., & Katiyar, C. K. (2021). *Withania somnifera* (L.) Dunal - Modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda. *Journal of Ethnopharmacology*, 264, 113157. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113157>
- Murthy, S. V., Fathima, S. N., & Mote, R. (2022). Hydroalcoholic extract of Ashwagandha improves sleep by modulating GABA/Histamine receptors and EEG slow-wave pattern in in vitro - in vivo experimental models. *Preventive Nutrition and Food Science*, 27(1), 108–120. <https://doi.org/10.3746/PNF.2022.27.1.108>
- Nan, F., Sun, G., Xie, W., Ye, T., Sun, X., Zhou, P., Dong, X., Sun, J., Sun, X., & Zhang, M. (2019). Ginsenoside Rb1 mitigates oxidative stress and apoptosis induced by methylglyoxal in SH-SY5Y cells via the PI3K/Akt pathway. *Molecular and Cellular Probes*, 48, 101469. <https://doi.org/10.1016/J.MCP.2019.101469>
- Narayanan, A. K., & Nagegowda, D. A. (2024). Biosynthesis of the triterpenoid withanolides in *Withania somnifera*. *Current Opinion in Plant Biology*, 81, 102576. <https://doi.org/10.1016/J.PBI.2024.102576>
- Noushad, S., Ahmed, S., Ansari, B., Mustafa, U. H., Saleem, Y., & Hazrat, H. (2021). Physiological biomarkers of chronic stress: a systematic review. *International Journal of Health Sciences*, 15(5), 46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8434839/>
- Obulesu, M. (2022). Effect of plant extracts against Alzheimer's disease. *Plant Extracts in Neurodegenerative Diseases*, 1–15. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95762-5.00001-1>
- Ozeer, F. Z., Nagandran, S., Wu, Y. S., Wong, L. S., Stephen, A., Lee, M. F., Kijssomporn, J., Guad, R. Mac, Batumalaie, K., Oyewusi, H. A., Verma, A., Yadav, E., Afzal, S., Sekar, M., Subramaniyan, V., Fuloria, N. K., Fuloria, S., & Sarker, M. M. R. (2024). A comprehensive review of phytochemicals of *Withania somnifera* (L.) Dunal (Solanaceae) as antiviral therapeutics. *Discover Applied Sciences*, 6(187), 1–20. <https://doi.org/10.1007/S42452-024-05845-X>
- Paik, D. J., & Lee, C. H. (2015). Review of cases of patient risk associated with ginseng abuse and misuse. *Journal of Ginseng Research*, 39(2), 89–93. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2014.11.005>
- Paik, S., Song, G. Y., & Jo, E. K. (2023). Ginsenosides for therapeutically targeting inflammation through modulation of oxidative stress. *International Immunopharmacology*, 121, 110461. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2023.110461>
- Panosian, A., & Brendler, T. (2020). The role of adaptogens in prophylaxis and treatment of viral respiratory infections. *Pharmaceutics*, 13(9), 236. <https://doi.org/10.3390/PH13090236>
- Panosian, A., & Efferth, T. (2022). Network pharmacology of adaptogens in the assessment of their pleiotropic therapeutic activity. *Pharmaceutics*, 15(9), 1051. <https://doi.org/10.3390/PH15091051>

- Panossian, A. G. (2013). Adaptogens in mental and behavioral disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 36(1), 49–64. <https://doi.org/10.1016/J.PSC.2012.12.005>
- Panossian, A., & Lemerond, T. (2025). Two sides of the same coin for health: adaptogenic botanicals as nutraceuticals for nutrition and pharmaceuticals in medicine. *Pharmaceuticals*, 18(9). <https://doi.org/10.3390/PH18091346>
- Park, K. C., Jin, H., Zheng, R., Kim, S., Lee, S. E., Kim, B. H., & Yim, S. V. (2019). Cognition enhancing effect of panax ginseng in Korean volunteers with mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Translational and Clinical Pharmacology*, 27(3), 92. <https://doi.org/10.12793/TCP.2019.27.3.92>
- Park, S. H., Chung, S., Chung, M. Y., Choi, H. K., Hwang, J. T., & Park, J. H. (2022). Effects of Panax ginseng on hyperglycemia, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Ginseng Research*, 46(2), 188–205. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2021.10.002>
- Park, S. K., Hyun, S. H., In, G., Park, C. K., Kwak, Y. S., Jang, Y. J., Kim, B., Kim, J. H., & Han, C. K. (2021). The antioxidant activities of Korean Red Ginseng (*Panax ginseng*) and ginsenosides: a systemic review through in vivo and clinical trials. *Journal of Ginseng Research*, 45(1), 41–47. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2020.09.006>
- Patnaik, N., & Patnaik, N. (2015). Role of Brahmi and Ashwagandha in anti-ageing. *Journal of Biosciences and Medicines*, 3(10), 102–104. <https://doi.org/10.4236/JBM.2015.310014>
- Peng, Z., Wu, W. W., & Yi, P. (2021). The efficacy of ginsenoside Rg3 combined with first-line chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in China: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 630825. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.630825>
- Piecuch, D., Sobota, W., Zwoliński, M., Piskorz, P., Hańczyk, E., Zemsta, K., & Kulesza, B. (2024). Ashwagandha (*Withania somnifera*) en la terapia del cáncer: actividades anticancerígenas y sus mecanismos. *Calidad en el Deporte*, 32, 56016. <https://doi.org/10.12775/QS.2024.32.56016>
- Pratte, M. A., Nanavati, K. B., Young, V., & Morley, C. P. (2014). An alternative treatment for anxiety: a systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic Herb Ashwagandha (*Withania somnifera*). *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20(12), 901–908. <https://doi.org/10.1089/acm.2014.0177>
- Priyanka, G., Anil Kumar, B., Lakshman, M., Manvitha, V., & Kala Kumar, B. (2020). Adaptogenic and immunomodulatory activity of Ashwagandha root extract: an experimental study in an equine model. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 541112. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2020.541112>
- Pu, J., Yang, J., Xu, B., Zhang, Y., Zhang, W., Yang, D., Sun-Waterhouse, D., & Li, D. (2025). Targeting cancer epigenetics with PPD-type ginsenosides: a systematic review of mechanisms and therapeutic potential. *Phytomedicine*, 148, 157352. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2025.157352>
- Pushpakaran, A. M. K., Singh, J., Rasane, P., Kaur, S., Kaur, J., Kaur, J., Kumar, M., & Assouguem, A. (2025). Immunomodulatory effect of ashwagandha (*Withania somnifera* L. Dunal) and its impact on COVID-19. *Foods and Raw Materials*, 13(1), 46–57. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2025-1-622>
- Radad, K., Moldzio, R., & Rausch, W. D. (2010). Ginsenosides and their CNS targets. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(6), 761–768. <https://doi.org/10.1111/J.1755-5949.2010.00208.X>
- Rakha, A., Ramzan, Z., Umar, N., Rasheed, H., Fatima, A., Ahmed, Z., Kieliszek, M., & Aadil, R. M. (2023). The role of Ashwagandha in metabolic syndrome: a review of traditional knowledge and recent research findings. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 37(10), 5091–5103. <https://doi.org/10.23812/J.BIOL.REGUL.HOMEOST.AGENTS.20233710.494>
- Ramapalaniappan, A., Loganathan, V., Morde, A., Padigar, M., Patni, P., Joshua, L., & Thomas, J. V. (2025). Superior bioavailability of a novel 1.5% ashwagandha formulation (Zenroot™): a randomized, double-blind, single-dose, comparative, oral bioavailability study in healthy adults. *Advances in Therapy*, 42(10), 4964–4976. <https://doi.org/10.1007/S12325-025-03292-7>
- Ramona, J., Ioana, J., Nicolae-Alexandru, C., Ovidiu, M., & Răzvan-Titus, P. (2024). Relationship between Ginseng, hypothalamic pituitary adrenal axis and Cortisol: a PubMed approach. *Health, Sports & Rehabilitation Medicine*, 25(1), 37–40. <https://doi.org/10.26659/PM3.2024.25.1.37>
- Ran, X., Dou, D., Chen, H., & Ren, G. (2022). The correlations of adverse effect and tonifying effect of ginseng medicines. *Journal of Ethnopharmacology*, 291, 115113. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115113>

- Ratan, Z. A., Haidere, M. F., Hong, Y. H., Park, S. H., Lee, J. O., Lee, J., & Cho, J. Y. (2020). Pharmacological potential of ginseng and its major component ginsenosides. *Journal of Ginseng Research*, 45(2), 199-210. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2020.02.004>
- Ratan, Z. A., Youn, S. H., Kwak, Y. S., Han, C. K., Haidere, M. F., Kim, J. K., Min, H., Jung, Y. J., Hosseinzadeh, H., Hyun, S. H., & Cho, J. Y. (2020). Adaptogenic effects of Panax ginseng on modulation of immune functions. *Journal of Ginseng Research*, 45(1), 32-40. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2020.09.004>
- Razgonova, M. P., Veselov, V. V., Zakharenko, A. M., Golokhvast, K. S., Nosyrev, A. E., Cravotto, G., Tsatsakis, A., & Spandidos, D. A. (2019). Panax ginseng components and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular Medicine Reports*, 19(4), 2975-2998. <https://doi.org/10.3892/MMR.2019.9972>
- Rodthongdee, K., Watanapa, W. B., Ruamyod, K., Semprasert, N., Nambundit, P., Kooptiwut, S., & Boontaveekul, L. (2025). Ginsenoside Re increases human coronary artery endothelial SKCa current and nitric oxide release via glucocorticoid receptor-PI3K-Akt/PKB pathway. *Journal of Ginseng Research*. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2025.04.008>
- Ross, S. M. (2014). Rhodiola rosea (SHR-5), Part I: a proprietary root extract of Rhodiola rosea is found to be effective in the treatment of stress-related fatigue. *Holistic Nursing Practice*, 28(2), 149-154. <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000014>
- Ross, S. M. (2023). The clinical efficacy of Rhodiola rosea L. in managing stress-induced conditions. *Holistic Nursing Practice*, 37(4), 233-235. <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000597>
- Ryu, H. J., Jung, C. J., & Beik, G. Y. (2020). Antioxidant activities of flower, berry and leaf of Panax ginseng C. A. Meyer. *Korean Journal of Food Science and Technology*, 52(4), 342-349. <https://www.dbpia.co.kr/Journal/articleDetail?nodeId=NODE09871453>
- Sadeghian, M., Rahmani, S., Zendehtdel, M., Hosseini, S. A., & Zare Javid, A. (2020). Ginseng and cancer-related fatigue: a systematic review of clinical trials. *Nutrition and Cancer*, 73(8), 1270-1281. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1795691>
- Sala, F., Mulet, J., Choi, S., Jung, S. Y., Nah, S. Y., Rhim, H., Valor, L. M., Criado, M., & Sala, S. (2002). Effects of ginsenoside Rg2 on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301(3), 1052-1059. <https://doi.org/10.1124/jpet.301.3.1052>
- Saleem, S., Muhammad, G., Hussain, M. A., Altaf, M., & Abbas Bukhari, S. N. (2020). *Withania somnifera* L.: insights into the phytochemical profile, therapeutic potential, clinical trials, and future prospective. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(12), 1501-1526. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2020.44254.10378>
- Salve, J., Kale, S., Prajapati, B. L., Sparavigna, A., Savant, M., Ademola, J., & Langade, D. (2025). Safety of 12-Months administration of Ashwagandha (*Withania somnifera*) standardized root extract in healthy adults: a prospective, observational study. *Phytotherapy Research*, 1-11. <https://doi.org/10.1002/PTR.70096>
- Salve, J., Pate, S., Debnath, K., & Langade, D. (2019). Adaptogenic and anxiolytic effects of ashwagandha root extract in healthy adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Cureus*, 11(12), e6466. <https://doi.org/10.7759/cureus.6466>
- Sánchez, I. A., Cuchimba, J. A., Pineda, M. C., Argüello, Y. P., Kočí, J., Kreider, R. B., Petro, J. L., & Bonilla, D. A. (2023). Adaptogens on depression-related outcomes: a systematic integrative review and rationale of synergism with physical activity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(7), 5298. <https://doi.org/10.3390/IJERPH20075298>
- Sangiovanni, E., Brivio, P., Dell'Agli, M., & Calabrese, F. (2017). Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. *Neural Plasticity*, 2017(1), 5965371. <https://doi.org/10.1155/2017/5965371>
- Searels, J. M., Keen, K. D., Horton, J. L., Clarke, H. D., & Ward, J. R. (2013). Comparing ginsenoside production in leaves and roots of wild American ginseng (*Panax quinquefolius*). *American Journal of Plant Sciences*, 4(6), 1252-1259. <https://doi.org/10.4236/AJPS.2013.46154>
- Seki, H., Tamura, K., & Muranaka, T. (2015). P450s and UGTs: key players in the structural diversity of triterpenoid saponins. *Plant and Cell Physiology*, 56(8), 1463-1471. <https://doi.org/10.1093/PCP/PCV062>
- Sengupta, P., Agarwal, A., Pogrebetskaya, M., Roychoudhury, S., Durairajanayagam, D., & Henkel, R. (2018). Role of *Withania somnifera* (Ashwagandha) in the management of male infertility. *Reproductive BioMedicine Online*, 36(3), 311-326. <https://doi.org/10.1016/J.RBMO.2017.11.007>

- Shao, J. W., Jiang, J. L., Zou, J. J., Yang, M. Y., Chen, F. M., Zhang, Y. J., & Jia, L. (2020). Therapeutic potential of ginsenosides on diabetes: from hypoglycemic mechanism to clinical trials. *Journal of Functional Foods*, 64, 103630. <https://doi.org/10.1016/J.JFF.2019.103630>
- Sharan, P., & Vellapandian, C. (2024). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis: unveiling the potential mechanisms involved in stress-induced Alzheimer's disease and depression. *Cureus*, 16(8), e67595. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.67595>
- Shim, Y., Lee, Y. S., Kim, Y., Lee, S. E., Suh, C., Ha, E., Joo, Y., Lee, H., Lee, S., Shin, W. C., Yoon, S., Lyoo, I. K., & Lee, D. Y. (2025). Effects of white ginseng on reducing stress and tension by enhancing default mode network connectivity: a randomized, double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Journal of Ginseng Research*, 49(6), 725-733. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2025.08.004>
- Shin, M. S., Lee, Y. J., Cho, I. H., & Yang, H. J. (2024). Brain plasticity and ginseng. *Journal of Ginseng Research*, 48(3), 286-297. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2024.03.007>
- Shin, M. S., Song, J. H., Choi, P., Lee, J. H., Kim, S. Y., Shin, K. S., Ham, J., & Kang, K. S. (2018). Stimulation of innate immune function by panax ginseng after heat processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(18), 4652-4659. <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.8B00152>
- Singh, A. A., Katiyar, S., & Song, M. (2025). Phytochemicals targeting BDNF signaling for treating neurological disorders. *Brain Sciences*, 15(3), 252. <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI15030252>
- Singh, M., Bhutani, S., Dinkar, N., Mishra, A., Perveen, K., Alfagham, A. T., Khanam, M. N., Bhatt, S. C., & Suyal, D. C. (2023). Estimating the production of withaferin A and withanolide A in *Withania somnifera* (L.) dunal using aquaponics for sustainable development in hill agriculture. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1215592. <https://doi.org/10.3389/FPLS.2023.1215592>
- Singh, M., Kuldeep, Chaudhary, P., Bhasin, S., Mehra, A., & Bhutani, S. (2024). Phytochemicals of *Withania somnifera* and their perspective on plant defense against stress. En R. Lone, S. Khan, & A. Mohamed Al-Sadi (eds.), *Plant phenolics in biotic stress management* (pp. 275-304). [https://doi.org/10.1007/978-981-99-3334-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-981-99-3334-1_11)
- Singh, N., Bhalla, M., de Jager, P., & Gilca, M. (2011). An overview on ashwagandha: a rasayana (rejuvenator) of ayurveda. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*, 8(5), 208-213. <https://doi.org/10.4314/AJTAM.V8I5.9>
- Smith, S. J., Lopresti, A. L., & Fairchild, T. J. (2023). Exploring the efficacy and safety of a novel standardized ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract (Witholytin®) in adults experiencing high stress and fatigue in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 37(11), 1091-1104. <https://doi.org/10.1177/02698811231200023>
- Song, Y., Chen, C., & Li, W. (2024). Ginsenoside Rb1 in cardiovascular and cerebrovascular diseases: a review of therapeutic potentials and molecular mechanisms. *Chinese Herbal Medicines*, 16(4), 489-504. <https://doi.org/10.1016/J.CHMED.2024.09.006>
- Speers, A. B., Cabey, K. A., Soumyanath, A., & Wright, K. M. (2021). Effects of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on stress and the stress-related neuropsychiatric disorders anxiety, depression, and insomnia. *Current Neuropharmacology*, 19(9), 1468-1495. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210712151556>
- Speers, A. B., Lozano-Ortiz, A., & Soumyanath, A. (2024). Quantifying withanolides in plasma: pharmacokinetic studies and analytical methods. *Nutrients*, 16(22), 3836. <https://doi.org/10.3390/NU16223836>
- Sprengel, M., Laskowski, R., & Jost, Z. (2025). *Withania somnifera* (Ashwagandha) supplementation: a review of its mechanisms, health benefits, and role in sports performance. *Nutrition & Metabolism*, 22(9), 1-8. <https://doi.org/10.1186/S12986-025-00902-7>
- Stephen, A., Tune, B. X. J., Wu, Y. S., Batumalaie, K., Sekar, M., Sarker, Md. M. R., Subramaniyan, V., Fuloria, N. K., Fuloria, S., & Gopinath, S. C. B. (2025). Withanone as an emerging anticancer agent and understanding its molecular mechanisms: experimental and computational evidence. *Current Cancer Drug Targets*, 25(6), 574-585. <https://doi.org/10.2174/0115680096290673240223043650>
- Stojcheva, E. I., & Quintela, J. C. (2022). The effectiveness of *Rhodiola rosea* L. preparations in alleviating various aspects of life-stress symptoms and stress-induced conditions—encouraging clinical evidence. *Molecules*, 27(12), 3902. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27123902>
- Sun, M., Ye, Y., Xiao, L., Duan, X., Zhang, Y., & Zhang, H. (2017). Anticancer effects of ginsenoside Rg3 (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 39(3), 507-518. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2017.2857>

- Sun, Y., Fu, X., Qu, Y., Chen, L., Liu, X., He, Z., Xu, J., Yang, J., Ma, W., Li, J., Guo, Q., & Zhang, Y. (2023). Characterization of ginsenosides from the root of panax ginseng by integrating untargeted metabolites using UPLC-Triple TOF-MS. *Molecules*, 28(5), 2068. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28052068>
- Sutopo, N. C., Qomaladewi, N. P., Lee, H. W., Lee, M. S., Kim, J. H., & Cho, J. Y. (2025). Comprehensive understanding and underlying molecular mechanisms of the adaptogenic effects of *Panax ginseng*. *Journal of Ginseng Research*, 49(4), 356-365. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2025.03.013>
- Syed, R. U., Hadi, M. A., Almarir, A. M., Alahmari, A. M., Alremthi, Y. H., Alsagri, A. A. A., Laimooniah, D., & Break, M. K. B. (2024). *Rhodiola rosea* L. extract ameliorates ethanol-induced gastric ulcer in rats by alleviating oxidative stress and inflammation via NF- $\kappa$ B pathway inhibition. *Current Plant Biology*, 40, 100421. <https://doi.org/10.1016/j.cpb.2024.100421>
- Tallon, M. J., Koturbash, I., & Blum, J. L. (2025). A systematic and ethnobotanical review of ashwagandha's (*Withania Somnifera*) teratogenic and abortifacient potentials. *Phytotherapy Research*. <https://doi.org/10.1002/PTR.70079>
- Tandon, N., & Yadav, S. S. (2020). Safety and clinical effectiveness of *Withania Somnifera* (Linn.) Dunal root in human ailments. *Journal of Ethnopharmacology*, 255, 112768. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112768>
- Tang, K., Qin, W., Wei, R., Jiang, Y., Fan, L., Wang, Z., & Tan, N. (2022). Ginsenoside Rd ameliorates high glucose-induced retinal endothelial injury through AMPK-STRT1 interdependence. *Pharmacological Research*, 179, 106123. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106123>
- Tang, M. M., Zhao, S. T., Li, R. Q., & Hou, W. (2023). Therapeutic mechanisms of ginseng in coronary heart disease. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1271029. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1271029>
- Tang, P., Liu, S., Zhang, J., Ai, Z., Hu, Y., Cui, L., Zou, H., Li, X., Wang, Y., Nan, B., & Wang, Y. (2024). Ginsenosides as dietary supplements with immunomodulatory effects: a review. *Applied Biological Chemistry*, 67(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/S13765-024-00881-Y>
- Tharakan, A., Shukla, H., Benny, I. R., Tharakan, M., George, L., & Koshy, S. (2021). Immunomodulatory effect of *withania somnifera* (Ashwagandha) extract—A randomized, double-blind, placebo controlled trial with an open label extension on healthy participants. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), 3644. <https://doi.org/10.3390/JCM10163644>
- Tian, Z. F., Hu, R. Y., Wang, Z., Wang, Y. J., & Li, W. (2024). Molecular mechanisms behind the inhibitory effects of ginsenoside Rg3 on hepatic fibrosis: a review. *Archives of Toxicology*, 99(2), 541–561. <https://doi.org/10.1007/S00204-024-03941-W>
- Tinsley, G. M., Jagim, A. R., Potter, G. D. M., Garner, D., & Galpin, A. J. (2024). *Rhodiola rosea* as an adaptogen to enhance exercise performance: a review of the literature. *British Journal of Nutrition*, 131(3), 461–473. <https://doi.org/10.1017/S0007114523001988>
- Todorova, V., Ivanov, K., Delattre, C., Nalbantova, V., Karcheva-Bahchevanska, D., & Ivanova, S. (2021). Plant adaptogens-history and future perspectives. *Nutrients*, 13(8), 2861. <https://doi.org/10.3390/NU13082861>
- Tóth-Mészáros, A., Garmaa, G., Hegyi, P., Bánvölgyi, A., Fenyves, B., Fehérvári, P., Harnos, A., Gergő, D., Nguyen Do To, U., & Csupor, D. (2023). The effect of adaptogenic plants on stress: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Functional Foods*, 108, 105695. <https://doi.org/10.1016/J.JFF.2023.105695>
- van Diermen, D., Marston, A., Bravo, J., Reist, M., Carrupt, P. A., & Hostettmann, K. (2009). Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2), 397–401. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2009.01.007>
- Verma, N., Gupta, S. K., Tiwari, S., & Mishra, A. K. (2021). Safety of ashwagandha root extract: a randomized, placebo-controlled, study in healthy volunteers. *Complementary Therapies in Medicine*, 57, 102642. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102642>
- Vittal, M., & Vinciguerra, M. (2025). Enhancing healthspan with Ashwagandha (*Withania somnifera*): a comprehensive review of its multifaceted geroprotective benefits. *Biogerontology*, 26(5), 1–20. <https://doi.org/10.1007/S10522-025-10320-0>
- Wang, C. H., Safwan, S., Cheng, M. C., Liao, T. Y., Cheng, L. C., Chen, T. A., Kuo, Y. H., Lin, Y. F., & Lee, C. K. (2020). Protective evaluation of compounds extracted from root of *rhodiola rosea* l. against methylglyoxal-induced toxicity in a neuronal cell line. *Molecules*, 25(12), 2801. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25122801>

- Wang, I. L., Su, Y., Zhang, L., Tang, M., & Chen, Y. M. (2025). Combined *Rhodiola rosea* and eccentric training boost endurance performance and lower-limb reactive strength in recreationally active women. *Frontiers in Physiology*, *16*, 1663086. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2025.1663086>
- Wang, Q., Wei, L., Chen, G., & Chen, Q. (2025). Ginsenoside Rg1 in Parkinson's disease: from basic research to clinical applications. *Frontiers in Pharmacology*, *16*, 1490480. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2025.1490480>
- Wang, S., Feng, Y., Zheng, L., He, P., Tan, J., Cai, J., Wu, M., & Ye, X. (2023). Rosavin: research advances in extraction and synthesis, pharmacological activities and therapeutic effects on diseases of the characteristic active ingredients of *Rhodiola rosea* L. *Molecules*, *28*(21), 7412. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28217412>
- Wang, W., Rayburn, E. R., Zhao, Y., Wang, H., & Zhang, R. (2009). Novel Ginsenosides 25-OH-PPD and 25-OCH3-PPD as experimental therapy for pancreatic cancer: anticancer activity and mechanisms of action. *Cancer Letters*, *278*(2), 241-248. <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2009.01.005>
- Wang, X., Wang, R., Qiao, Y., & Li, Y. (2022). Progress on the efficacy and mechanism of action of panax ginseng monomer saponins treat toxicity. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 1022266. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.1022266>
- Wang, X., Yang, X., Gao, Z., Zeng, J., & Liu, Y. (2025). The effect of *Rhodiola rosea* supplementation on endurance performance and related biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, *12*, 1645346. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2025.1645346>
- Wang, Y., Li, G., Chen, T., Wu, W., Yan, Z., & Li, X. (2023). Anticancer effect and molecular mechanism of ginsenoside Rg3 in various cancer types. *Intelligent Pharmacy*, *1*(2), 52-63. <https://doi.org/10.1016/J.IPHA.2023.04.012>
- Wegener, T., Edwards, D., & Kasper, S. (2023). The potential role of *Rhodiola rosea* L. extract WS® 1375 for patients with post-COVID-19 fatigue. *Healthbook TIMES Das Schweizer Ärztejournal Journal Des Médecins Suisses*, *8*(1), 56-61. <https://doi.org/10.36000/HBT.2023.09.001>
- Wiciński, M., Fajkiel-Madajczyk, A., Sławatycki, J., Szambelan, M., Szyperski, P., Wojciechowski, P., Wójcicki, J., & Gawryjółek, M. (2025). Ashwagandha (*Withania somnifera*) and its effects on well-being-a review. *Nutrients*, *17*(13), 2143. <https://doi.org/10.3390/NU17132143>
- Wróbel-Biedrawa, D., & Podolak, I. (2024). Anti-Neuroinflammatory Effects of Adaptogens: A Mini-Review. *Molecules*, *29*(4), 866. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES29040866>
- Wu, J., Yang, Y., Wan, Y., Xia, J., Xu, J. F., Zhang, L., Liu, D., Chen, L., Tang, F., Ao, H., & Peng, C. (2022). New insights into the role and mechanisms of ginsenoside Rg1 in the management of Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *152*, 113207. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2022.113207>
- Wu, L., Bai, L., Dai, W., Wu, Y., Xi, P., Zhang, J., & Zheng, L. (2024). Ginsenoside Rg3: a review of its anticancer mechanisms and potential therapeutic applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *24*(10), 869-884. <https://doi.org/10.2174/0115680266283661240226052054>
- Xia, G. Y., Cao, S. J., Chen, L. X., & Qiu, F. (2022). Natural withanolides, an update. *Natural Product Reports*, *39*(4), 784-813. <https://doi.org/10.1039/D1NP00055A>
- Xia, N., Li, J., Wang, H., Wang, J., & Wang, Y. (2016). Schisandra chinensis and *Rhodiola rosea* exert an anti-stress effect on the HPA axis and reduce hypothalamic c-Fos expression in rats subjected to repeated stress. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *11*(1), 353-359. <https://doi.org/10.3892/ETM.2015.2882>
- Xiao, H., Zhang, Y., Zhang, B., Wu, J., & Li, X. (2025). Ginsenoside Rg3 exerts anticancer effects in lung cancer through metabolite Histon H3. *American Journal of Translational Research*, *17*(5), 3994. <https://doi.org/10.62347/YJZW4664>
- Xiaodan, S., & Ying, C. (2022). Role of ginsenoside Rh2 in tumor therapy and tumor microenvironment immunomodulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *156*, 113912. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2022.113912>
- Xiu, Y., Li, X., Sun, X., Xiao, D., Miao, R., Zhao, H., & Liu, S. (2019). Simultaneous determination and difference evaluation of 14 ginsenosides in Panax ginseng roots cultivated in different areas and ages by high-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometer in the multiple reaction-monitoring mode combined with multivariate statistical analysis. *Journal of Ginseng Research*, *43*(4), 508-516. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2017.12.001>



- Xu, W., Yang, T., Zhang, J., Li, H., & Guo, M. (2024). *Rhodiola rosea*: a review in the context of PPPM approach. *The EPMA Journal*, 15(2), 233-259. <https://doi.org/10.1007/S13167-024-00367-3>
- Xu, X., Qu, W., Jia, Z., Han, T., Liu, M., Bai, Y., Wang, M., Lin, R., Hua, Q., & Li, X. (2021). Effect of cultivation ages on anti-inflammatory activity of a new type of red ginseng. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 136, 111280. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2021.111280>
- Xue, Y., Zhang, R., Li, T., Deng, Q., Luo, W., Chang, R., Zeng, D., Tan, J., Sun, T., Liu, Y. G., Xiang, Y., Zhu, Q., & Chai, N. (2025). Sustainable production of ginsenosides: advances in biosynthesis and metabolic engineering. *Plants*, 14(18), 2821. <https://doi.org/10.3390/PLANTS14182821>
- Yang, L., Chen, X., & Gao, Y. (2022). Efficacy of different concentrations of withanolides in ashwagandha supplements for insomnia and enhancing energy level. *Current Developments in Nutrition*, 6(1), 881. <https://doi.org/10.1093/CDN/NZAC067.001>
- Yang, Q., Xiong, C., Zhang, J., Ming, Y., Zhang, S., Wang, L., Wang, H., Xu, R., & Wang, B. (2024). Chemical and transcriptomic analyses provide new insights into key genes for ginsenoside biosynthesis in the Rhizome of *Panax japonicus* C. A. Meyer. *Molecules*, 29(20), 4936. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES29204936/S1>
- Yang, Y., Nan, Y., Du, Y., Liu, W., Ning, N., Chen, G., Gu, Q., & Yuan, L. (2024). Ginsenosides in cancer: proliferation, metastasis, and drug resistance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 177, 117049. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2024.117049>
- Yao, F., Li, X., Sun, J., Cao, X., Liu, M., Li, Y., & Liu, Y. (2021). Thermal transformation of polar into less-polar ginsenosides through demalonylation and deglycosylation in extracts from ginseng pulp. *Scientific Reports*, 11(1), 1513. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-81079-W>
- Yao, W., & Guan, Y. (2022). Ginsenosides in cancer: a focus on the regulation of cell metabolism. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 156, 113756. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2022.113756>
- Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2017). The impact of stress on body function: a review. *EXCLI Journal*, 16, 1057–1072. <https://doi.org/10.17179/EXCLI2017-480>
- Ye, X. W., Li, C. S., Zhang, H. X., Li, Q., Cheng, S. Q., Wen, J., Wang, X., Ren, H. M., Xia, L. J., Wang, X. X., Xu, X. F., & Li, X. R. (2023). Saponins of ginseng products: a review of their transformation in processing. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1177819. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1177819>
- Ye, Z., Wang, S., Wan, Z., Huang, B., & Guo, J. (2025). Targeting NADPH oxidase-driven oxidative stress in diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1610429. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2025.1610429>
- Yi, Y. S. (2024). Pharmacological potential of ginseng and ginsenosides in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Ginseng Research*, 48(2), 122–128. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2023.11.003>
- You, L., Cha, S., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2022). Ginsenosides are active ingredients in *Panax ginseng* with immunomodulatory properties from cellular to organismal levels. *Journal of Ginseng Research*, 46(6), 711–721. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2021.12.007>
- Yuan, W., Wang, Q., Pei, W., Li, S., Wang, T., Song, H., Teng, D., Kang, T., & Zhang, H. (2024). Age-induced changes in ginsenoside accumulation and primary metabolic characteristics of *Panax Ginseng* in transplantation mode. *Journal of Ginseng Research*, 48(1), 103–111. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2023.09.003>
- Yun, Y. B., Kwon, H. Y., & Um, Y. (2024). Changes in growth characteristics and ginsenoside contents of wild-simulated ginseng with different harvest times in South Korea. *Applied Biological Chemistry*, 67(66), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13765-024-00920-8>
- Yusuf, N., Nasti, T. H., Ahmad, I., Chowdhury, S., Mohiuddin, H., Xu, H., Athar, M., Timares, L., & Elmets, C. A. (2015). In vivo suppression of heat shock protein (HSP)27 and HSP70 accelerates DMBA-induced skin carcinogenesis by inducing antigenic unresponsiveness to the initiating carcinogenic chemical. *The Journal of Immunology*, 194(10), 4796–4803. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1402804>
- Zakharenko, A. M., Razgonova, M. P., Pikula, K. S., & Golokhvast, K. S. (2021). Simultaneous determination of 78 compounds of *Rhodiola rosea* extract by supercritical CO<sub>2</sub>-extraction and HPLC-ESI-MS/MS spectrometry. *Biochemistry Research International*, 2021(1), 9957490. <https://doi.org/10.1155/2021/9957490>

- Zhai, Z., & Gao, Y. (2025). Protective effects of ginsenosides in cerebral small vessel disease: cellular and molecular mechanisms. *Journal of Ginseng Research*, 49(6), 640-651. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2025.08.007>
- Zhang, L., Yin, H., Xie, Y., Zhang, Y., Dong, F., Wu, K., Yang, L., & Lv, H. (2024). Exploring the anti-oxidative mechanisms of *Rhodiola rosea* in ameliorating myocardial fibrosis through network pharmacology and in vitro experiments. *Molecular Medicine Reports*, 30(6), 1-13. <https://doi.org/10.3892/MMR.2024.13338>
- Zhang, Z., Yang, Y., Xu, Y., Liu, Y., Li, H., & Chen, L. (2023). Molecular targets and mechanisms of anti-cancer effects of withanolides. *Chemico-Biological Interactions*, 384, 110698. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2023.110698>
- Zhao, L., Zhang, T., & Zhang, K. (2024). Pharmacological effects of ginseng and ginsenosides on intestinal inflammation and the immune system. *Frontiers in Immunology*, 15, 1353614. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1353614>
- Zheng, S., Zheng, H., Zhang, R., Piao, X., Hu, J., Zhu, Y., & Wang, Y. (2022). Immunomodulatory effect of Ginsenoside Rb2 against Cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 927087. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.927087>
- Zhong, Y., Chen, Y., Pan, Z., Tang, K., Zhong, G., Guo, J., Cui, T., Li, T., Duan, S., Yang, X., Gao, Y., Wang, Q., & Zhang, D. (2022). Ginsenoside Rc, as an FXR activator, alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity via relieving inflammation and oxidative stress. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1027731. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.1027731>
- Zhou, B., Wu, L., Liu, D., Xie, X., Zhang, X., Liu, Y., Hao, B., Shi, G., Yu, S., Zheng, Z., Lin, L., Wang, M., & Qian, X. (2025). Ginsenoside Rb1 attenuates age-associated cognitive impairment by modulating oxidative stress and the SIRT1/eNOS/NO axis. *Journal of Ginseng Research*, 49(6), 683-691. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2025.06.002>
- Zhou, G., Wang, C. Z., Mohammadi, S., Sawadogo, W. R., Ma, Q., & Yuan, C. S. (2023). Pharmacological effects of ginseng: multiple constituents and multiple actions on humans. *The American Journal of Chinese Medicine*, 51(5), 1085-1104. <https://doi.org/10.1142/S0192415X23500507>
- Zhou, P., Xie, W., He, S., Sun, Y., Meng, X., Sun, G., & Sun, X. (2019). Ginsenoside Rb1 as an anti-diabetic agent and its underlying mechanism analysis. *Cells*, 8(3), 204. <https://doi.org/10.3390/CELLS8030204>
- Zhu, G., Wang, Y., Li, J., & Wang, J. (2015). Chronic treatment with ginsenoside Rg1 promotes memory and hippocampal long-term potentiation in middle-aged mice. *Neuroscience*, 292, 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.02.031>
- Zhu, Z., Li, R., Qin, W., Zhang, H., Cheng, Y., Chen, F., Chen, C., Chen, L., & Zhao, Y. (2021). Target engagement of ginsenosides in mild cognitive impairment using mass spectrometry-based drug affinity responsive target stability. *Journal of Ginseng Research*, 46(6), 750-758. <https://doi.org/10.1016/J.JGR.2021.12.003>
- Zhuang, S., Shi, F., Cannella, N., Ubaldi, M., Ciccocioppo, R., Li, H., & Qin, D. (2025). Pharmacological mechanism and drug research prospects of ginsenoside Rb1 as an antidepressant. *Antioxidants* 2025, 14(2), 238. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX14020238>
- Zhuang, W., Yue, L., Dang, X., Chen, F., Gong, Y., Lin, X., & Luo, Y. (2019). Rosenroot (*Rhodiola*): potential applications in aging-related diseases. *Aging and Disease*, 10(1), 134-146. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0511>