

Effect of passiflora extract on passive avoidance learning and memory in male rats

Mohammad Sofiabadi¹, Mohammad Mehdi Soheili², Poria Soleimani³

¹ Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

² **Corresponding author**; Student Research Committee, Faculty of Paramedicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Tel: +982833336001 E-mail: sohily20@gmail.com

³ Student Research Committee, Faculty of Nursing, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran



Citation Sofiabadi M, Soheili MM, Soleimani P. [Effect of Passiflora extract on passive avoidance Learning and Memory in male rats]. J Birjand Univ Med Sci. 2019; 26(1):13-20. [Persian]

DOI <http://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2019.26.1.102>

Received: September 23, 2018

Accepted: December 4, 2018

ABSTRACT

Background and Aim: Studies of memory impairment and memory loss associated with age, has led to the introduction of new therapies, Including uses of medical herbs to improve memory. The aim of this study was to evaluate the effect of oral administration of Passiflora extract on passive avoidance Learning and Memory in male rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male rats were divided into; control group, sham (solvent) and 3 Passiflora extract treated groups (50, 100 and 200 mg/ kg). The gavage was continued from the 1 week before the shock to 2 weeks afterwards. Learning and memory were evaluated using the passive avoidance test (shuttle box). Data were analyzed by SPSS software, using ANOVA and Tukey–post hoc test.

Results: Oral administration of Passiflora extract in all 3 doses increased the latency of the entrance to the dark room, which was significant in the one week after the shock compared to control group(P <0.05).

Conclusion: The Passiflora extract consumption improved dose dependently betterment learning and memory. So it seems that, it's using be effective for cognitive impairment prevention and treatment.

Key Words: Passiflora; Learning; Memory; Rat

مقدمه

یادگیری و حافظه از عالی‌ترین سطوح عملکردی سیستم اعصاب مرکزی به شمار می‌رود. یادگیری، فرآیندی است که به واسطه آن نسبت به دنیای اطرف خود اطلاعات کسب می‌کنیم و حافظه، توانایی به یاد آوردن وقایع گذشته به صورت خودآگاه یا ناخودآگاه و مکانیسمی برای کدبندی، ذخیره‌سازی و فراخوانی دوباره اطلاعات یاد گرفته شده است (۱). ضعف در یادگیری و اختلال در حافظه، از جمله مشکلات رایج در موقعیت‌های استرس‌زا و افزایش سن هستند که ممکن است خطراتی مانند بیماری آلزایمر را در پی داشته باشد (۲). در شرایط زندگی به نسبت صنعتی امروز که اختلالات حافظه با سرعت بیشتری در حال وقوع است، پژوهش در زمینه یافتن مواد و روش‌هایی که از اختلالات مربوط به یادگیری و حافظه جلوگیری کرده و یا موجب بهبود آن گردد، ارزش دوچندان پیدا می‌کند؛ از این رو طی دهه‌های اخیر، موضوع حافظه و اختلالات شناختی، توجه محققین بسیاری را به خود معطوف کرده است (۳).

اغلب بیماری‌های تخریب‌گر عصبی پیشرونده مانند آلزایمر که با از دست رفتن نورون‌ها در فضاهای مختلف مغزی همراه هستند، باعث نقصان حافظه می‌شوند که یکی از مکانیسم‌های دخیل در آن، اختلالات سیستم انتقال‌دهنده‌های عصبی مغز می‌باشد (۴). بنابراین یکی از استراتژی‌های درمان این اختلالات، جبران فارماکولوژیک از طریق تجویز داروهای مختلف مؤثر بر این سیستم‌ها خواهد بود (۴). بر اساس گزارش‌ها، اختلالات مربوط به یادگیری و حافظه مانند آلزایمر شیوع نگران‌کننده‌ای پیدا کرده‌اند و افراد سالمند زیادی درگیر آلزایمر و عوارض ناشی از آن می‌باشند (۵). از این رو مطالعات مختلفی با تکیه بر گیاهان دارویی در حال انجام است (۶). مطالعات نشان داده است که آسیب اکسایشی که در بسیاری از موارد با سمیت و اثرات ناخواسته همراه می‌باشد، یکی از مهم‌ترین علل تخریب نورون‌ها و عامل بروز و توسعه اختلالات شناختی به حساب می‌آید.

گیاهان دارویی حاوی ترکیبات پلی‌فنولی با داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌توانند به پیشگیری و یا درمان اختلالات شناختی کمک نمایند (۷).

گل ساعتی با نام علمی *Passiflora incarnate L.* گیاهی تزئینی بوده که در طب سنتی برای آن خواص و فوایدی نیز ذکر شده است و در حال حاضر یکی از پرمصرف‌ترین آرام‌بخش‌های گیاهی به شمار می‌رود. این گیاه دارای انواع مختلف فلاونوئیدها، آلکالوئیدهای گروه هارمالا، اسیدسیانیدریک، اسید سیتریک، پرولین، مالتول و اتیل مالتول می‌باشد. اثرات درمانی گل ساعتی به‌طور عمده مربوط به فلاونوئیدها، آلکالوئیدها و قندهای موجود در آن است. مصرف این گیاه با آثار مختلفی بر روی سیستم عصبی مرکزی مانند آرام‌بخشی، کاهش اضطراب و افسردگی همراه است. مهم‌ترین آلکالوئید موجود در گل ساعتی، هارمان و هارمالین بوده که موجب مهار فعالیت آنزیم مونوآمینواکسیداز (MAO) شده و در نتیجه، میزان انتقال‌دهنده‌های عصبی‌ای مانند: سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوپامین را در مغز افزایش می‌دهند (۸). از زمان‌های قدیم اثرات ضد اضطراب، آرام‌بخش، تسکین‌دهنده، ضد اسپاسم و ضد میکروبی گیاه گل ساعتی شناخته شده است و مصرف این گیاه در طب سنتی برای درمان بیماری‌هایی مثل: برونشیت، آسم، سیاه‌سرفه، ذات‌الریه، صرع، اسپاسم‌های عضلانی و بی‌خوابی توصیه شده است (۹، ۱۰).

گزارش‌های نگران‌کننده‌ای در مورد میزان سرعت رو به رشد بروز اختلالات شناختی به‌ویژه در جمعیت سالخورده انتشار یافته است. اختلالات شناختی، اغلب روندی مزمن و پیشرفته داشته که با التهاب و ازدست‌دادن نورون‌ها همراه می‌شود. تلاش‌های زیادی در دهه اخیر صورت گرفته است تا این روند را متوقف و یا معکوس نمایند. با این حال اقدامات درمانی و پیشگیرانه هنوز مؤثر نبوده‌اند (۱۱). همان‌طور که ذکر شد، گل ساعتی دارای موادی با اثرات ضد التهابی است و آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشد. بنابراین با توجه به این اثرات

تا ۱۲:۰۰ انجام شد. دستگاه شاتل‌باکس یک جعبه پلکسی‌گلاس شامل دو قسمت روشن و تاریک، هر یک به ابعاد ۲۰×۲۰×۴۰ بوده که توسط یک دریچه گیوتینی به هم مرتبط می‌باشند. در کف هر دو بخش، میله‌های فلزی به فاصله یک سانتی‌متر از هم قرار گرفته‌اند که شوک الکتریکی از طریق همین میله‌ها در بخش تاریک به پای حیوان اعمال می‌شود.

در ابتدا برای آشنایی با دستگاه، حیوان در بخش روشن دستگاه قرار می‌گرفت و پس از ۳۰ ثانیه، دریچه باز شده تا حیوان طبق تمایل طبیعی خود، وارد بخش تاریک شود؛ سپس دریچه بسته می‌شد و حیوان از دستگاه خارج و در قفس مربوطه قرار می‌گرفت. ۳۰ دقیقه بعد از این مرحله، به‌طور مجدد حیوان در قسمت روشن دستگاه قرار گرفته و با باز شدن دریچه، پس از ورود حیوان به بخش تاریک بلافاصله شوکی به مدت سه ثانیه با شدت یک میلی‌آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز، به پای حیوان وارد می‌شد؛ ۳۰ ثانیه بعد نیز حیوان از قسمت تاریک خارج و به قفس خود برگردانده می‌شد. این روند، پس از ده دقیقه تکرار می‌گردید و در صورتی که موش تا ۱۲۰ ثانیه، از ورود به قسمت تاریک اجتناب می‌کرد، مرحله یادگیری به پایان می‌رسید. برای انجام آزمون به‌خاطر آوری حافظه در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت و در ۱ و ۲ هفته پس از اکتساب، حیوان به‌طور مجدد در بخش روشن دستگاه قرار می‌گرفت و پس از ۳۰ ثانیه دریچه باز می‌گردید؛ سپس مدت تأخیر ورود به بخش تاریک و مدت‌زمان ماندن در بخش تاریک دستگاه ثبت می‌شد. مدت هر آزمون ۳۰۰ ثانیه بود (۱۳).

در نهایت نتایج به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش گردید. داده‌های جمع‌آوری‌شده توسط نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی تحلیل شدند و $p < 0.05$ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

مفید و نیز نقش حفاظتی این گیاه بر سلامت سلول‌های عصبی (۱۰) و اثرات آن بر سیستم انتقال‌دهنده‌های عصبی دخیل بر یادگیری و حافظه (۱۲)، این مطالعه با هدف بررسی اثر تجویز خوراکی عصاره سرشاخه‌های گل ساعتی بر یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال در موش‌های صحرایی نر انجام شد.

روش تحقیق

در این مطالعه تجربی که در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد، از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ داوولی با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده گردید. موش‌ها از موسسه رازی (کرج) تهیه و در قفس‌های ویژه در شرایط سیکل تاریکی و روشنایی ۱۲/۱۲ ساعت، دمای حدود ۲۳ درجه سانتی‌گراد و سایر شرایط محیطی یکسان نگهداری شدند. موش‌ها در این مدت هیچ‌گونه محدودیتی برای دسترسی به آب و غذای مورد نظر نداشتند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه با کد IR.QUMS.REC.1395.263 تصویب شد؛ همچنین همه فرآیندهای مورد استفاده، مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی اعلامیه هلسینکی ۱۹۷۵ صورت گرفت.

موش‌ها به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی شامل: گروه کنترل (بدون تیمار)، شاهد (دریافت سالیین) و ۳ گروه دریافت‌کننده عصاره گل ساعتی با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن تقسیم شدند. موش‌ها در ساعت ۹ صبح، روزی یک بار این ترکیبات را طی یک هفته قبل از آزمون (شوکی) تا دو هفته بعد از آن، به‌صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند.

عصاره هیدروالکلی گیاه گل ساعتی از شرکت داروسازی ایران داروک خریداری و دوزهای‌های مورد نظر عصاره، روزانه با حل کردن در نرمال‌سالیین تهیه می‌شد. آزمون یادگیری و حافظه اجتنابی غیرفعال، با استفاده از دستگاه شاتل باکس (شرکت بهبودپرداز، تهران)، بین ساعات ۱۰:۰۰

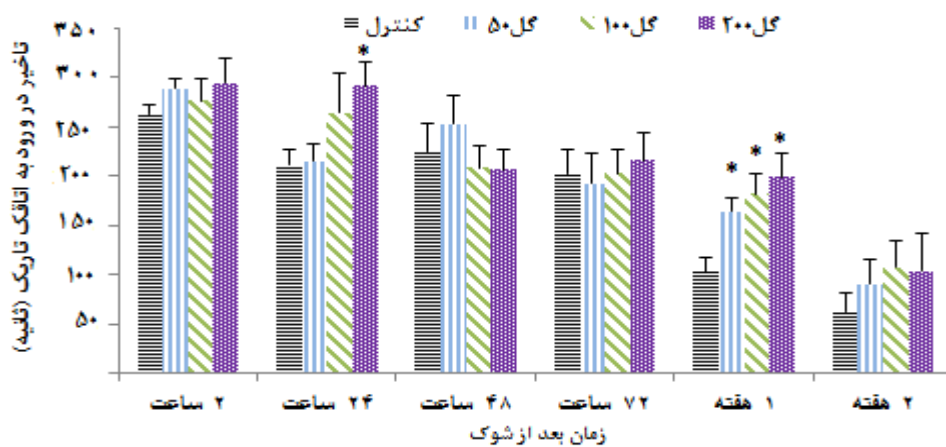
یافته‌ها

و یک هفته بعد از شوک (مرحله بخاطر آوری) و در هر سه

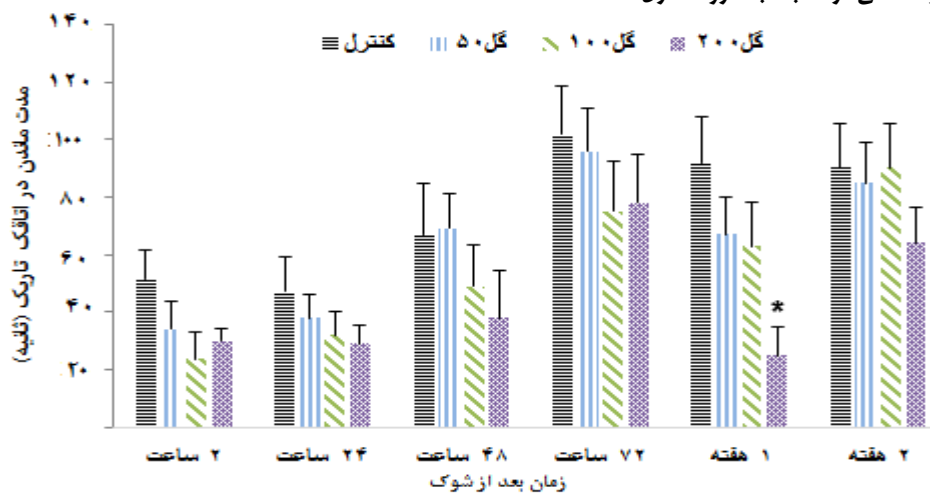
دوز از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$).

همچنین مجموع زمان سپری‌شده در اتاق تاریک بعد از اعمال شوک، در اغلب بازه‌های اندازه‌گیری در گروه‌هایی که به آنها عصاره تجویز شده بود، نسبت به گروه کنترل کمتر بود و این کاهش تنها در گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۲۰۰ mg/kg در زمان یک هفته بعد از اعمال شوک از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$) (نمودار ۲)

تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و شاهد در تمامی متغیرهای اندازه‌گیری‌شده وجود نداشت که بیانگر عدم تداخل حلال عصاره بر نتایج آزمون‌ها می‌باشد. همان‌گونه که در نمودار یک نشان داده شده است، تجویز عصاره گل ساعتی در هر سه دوز موجب افزایش زمان تأخیر برای اولین ورود به اتاق تاریک بعد از اعمال شوک در همه بازه‌های زمانی مورد سنجش نسبت به گروه کنترل شد؛ البته این تفاوت‌ها در زمان‌های ۲۴ ساعت (مرحله اکتساب) و در دوز ۲۰۰ mg/kg



نمودار ۱- میانگین \pm انحراف معیار زمان تأخیر برای اولین ورود به اتاق تاریک در بازه ۲، ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت و نیز یک و دو هفته بعد از اعمال شوک در گروه کنترل و ۳ گروه دریافت‌کننده عصاره گل ساعتی، ($P < 0.05$) * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل.



نمودار ۲- میانگین \pm انحراف معیار زمان سپری‌شده در اتاق تاریک در بازه ۲، ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت و نیز یک و دو هفته بعد از اعمال شوک در گروه کنترل و ۳ گروه دریافت‌کننده عصاره گل ساعتی، ($P < 0.05$) * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل.

بحث

در این مطالعه، اثر عصاره گل ساعتی بر روی یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال ارزیابی شد. نتایج نشان داد که تجویز عصاره گل ساعتی به موش‌ها، در اغلب بازه‌های زمانی مورد سنجش، میانگین زمان ورود به اتاق تاریک را افزایش و زمان سپری‌شده در اتاق تاریک را نسبت به گروه کنترل کاهش داد. این تغییرات در بازه زمانی یک هفته پس از شوک اهمیت آماری بیشتری دارد و بیانگر تأثیر قوی‌تر عصاره بر یادآوری خاطرات در مقایسه با اکتساب اطلاعات و یادگیری می‌باشد. در مجموع، این یافته‌ها دلالت بر اثرات مفید عصاره گل ساعتی بر روند اکتساب و یادآوری حافظه دارد. البته از آنجایی که این تغییرات در بازه‌های زمانی روزهای نخست و دو هفته بعد از شوک معنی‌دار نبود، ممکن است علت احتمالی آن، دوز پایین به‌کار رفته عصاره و یا دفعات و مدت تجویز عصاره باشد که می‌بایست با مطالعات تکمیلی، مورد کاوش دقیق‌تری قرار گیرند.

مطالعات گذشته، به‌طور عمده بر اثرات آرام‌بخشی، ضد تشنجی و ضد افسردگی گیاه بر سیستم عصبی مرکزی و نیز نقش حمایت‌کننده آن در درمان اعتیاد متمرکز شده است. در راستای کار مطالعه حاضر، در یک مطالعه مشابه توسط Jawna-Zbońska و همکاران، اثرات رفتاری و عصبی مصرف خوراکی عصاره گل ساعتی به‌مدت چهار هفته از طریق آب آشامیدنی، در موش‌های نر بررسی شد. یافته‌های مطالعه مذکور نشان داد با مصرف طولانی عصاره، حافظه فضایی به‌صورت وابسته به دوز در مقایسه با گروه کنترل بیشتر شد؛ علاوه بر این، میزان اسید گلوتامیک هیپوکامپ و محتوای سروتونین قشر جدید مغز کاهش و سطح متابولیت‌های آنها در مناطق مختلف مغز افزایش یافت (۱۰). در مطالعه دیگری توسط Barbosa و همکاران، قبل از انجام آزمون حافظه، عصاره گل ساعتی به‌صورت تک دوز به موش‌ها داده شد که تأثیری بر حافظه نداشت (۹). این نتیجه مخالف با یافته‌های مطالعه حاضر در این زمینه بود که علت

احتمالی آن ممکن است، اختلاف در مدت تجویز عصاره در این مطالعه باشد.

همان‌طور که اشاره شد، گیاه گل ساعتی از جمله داروهای گیاهی است که برخی از خواص شیمیایی و دارویی آن مشخص شده و هم‌اکنون کاربردهای بالینی نیز یافته است؛ به‌طوری که از آن در درمان برخی اختلالات عصبی از قبیل: اضطراب، بی‌خوابی، تشنج و افسردگی استفاده می‌شود (۱۰، ۹). گل ساعتی دارای ترکیباتی مانند: فنل، فلاونوئیدها، گلوکوزیدهای سیانوژنیک، آلکالوئیدهای ایندولین و پاسی‌فلورین، هارمالین، هارمین و هارمولول، آپی‌ژنین، لوتئولین، ویتکسین، ایزوویتکسین، اورینتین، ایزواورینتین و قندهای متعدد است که این ترکیبات آثار مختلفی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کنند. هارمان و هارمالین از مهم‌ترین آلکالوئیدهای موجود در عصاره گل ساعتی هستند که از طریق مهار فعالیت آنزیم مونوآمینواکسیداز، موجب افزایش میزان میانجی‌های عصبی شامل: سروتونین، نوراپی‌نفرین، دوپامین و گابا در سیستم عصبی مرکزی می‌شوند. این میانجی‌ها در فرآیندهای شناختی اثرگذار هستند (۱۵، ۱۴)؛ بعلاوه بیشتر این ترکیبات به‌ویژه روتین، ویتکسین، لوتئولین، کامفرول، آپی‌ژنین و کورستین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی هستند (۱۵).

رادیکال‌های آزاد طی فرآیندهای طبیعی سلول مانند: متابولیسم سلولی، تنفس میتوکندریایی، فعالیت لیپواکسیژنازی و سیکلواکسیژنازی تولید می‌شوند و قادرند آسیب اکسیداتیو را سبب شوند. مطالعات نشان داده است که آسیب اکسیداتیو یک عامل خطرزا برای بافت‌های بدن به‌خصوص دستگاه عصبی بوده و می‌تواند آسیب‌های نوروئی را رقم زده و موجب بروز و یا پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو مثل آلزایمر و پارکینسون شود. در همین رابطه گزارش شده است که هیپوکامپ و استریاتوم که مصرف اکسیژن بیشتری دارند، نسبت به مناطق دیگر مغز به عوامل اکسیدان آسیب‌پذیرتر

فیتواستروژن‌های موجود در آن دانست؛ به‌علاوه گل ساعتی حاوی ترکیبات آروماتیک فنلی همچون تیمول و کارواکرول است که انتقال عصبی کولینرژیک را تسهیل و با افزایش سطح استیل‌کولین در سیناپس‌ها، به تقویت سیستم شناختی کمک می‌کند (۲۲). مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که مصرف کوتاه مدت عصاره گل ساعتی حتی در دوزهای به‌نسبت بالا (۲۰۰۰mg/kg)، عوارض و سمیت حاد و تحت حادی بر کبد و کلیه و پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژی ندارد؛ بنابراین مصرف آن تا حدود زیادی از حاشیه امن مناسبی نیز برخوردار است (۲۳).

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که مصرف عصاره گل ساعتی موجب تقویت فرآیند یادگیری و حافظه در موش‌ها می‌شود؛ بنابراین با توجه به این اثرات سودمند، شاید مصرف آن در پیشگیری و یا درمان بیماری‌های شناختی مثل آلزایمر مفید باشد.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین برای یاری و حمایت مالی در اجرای این طرح، صمیمانه سپاس‌گزاری می‌نمایند.

تضاد منافع:

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

خواهند بود (۱۶). با توجه به وجود ترکیبات ضد اکسیدانی در عصاره گل ساعتی، این مواد می‌توانند به تمام سیستم‌های خنثی‌کننده رادیکال‌های آزاد کمک و میزان اکسیدان‌ها را در نواحی مختلف مغز کاهش دهند. در این بین اهمیت پلی‌فنول‌ها بیشتر از بقیه مواد می‌باشد؛ زیرا این ترکیبات به‌طور مستقیم قادر به خنثی‌کردن اکسیدان‌ها هستند (۱۷). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً یکی از مکانیسم‌های اثر عصاره بر بهبود حافظه، کاهش اثر منفی استرس اکسیداتیو بر مراکز درگیر در فرآیند یادگیری و حافظه است (۱۰)؛ همچنین همانگونه که اشاره شد، التهاب هم در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عصبی مثل آلزایمر، نقش مهمی ایفا می‌کند. التهاب عصبی می‌تواند ناشی از آسیب به خود بافت بوده و یا توسط عوامل محیطی القا شود. التهاب از طریق افزایش فعالیت سلول‌های ایمنی، موجب تولید بیش از حد سایتوکین‌ها، نیتریک‌اکساید، گونه‌های فعال اکسیژن، پروستاگلاندین‌ها و ... شده که در نهایت به آسیب و مرگ نورون‌ها منجر خواهد شد (۱۸). در همین زمینه، بر اساس نتایج مطالعات انجام‌شده، گل ساعتی از اثرات ضد التهاب خوبی هم برخوردار است (۱۹). تحقیقات نشان داده است که تجویز عصاره گل ساعتی به موش‌های باردار باعث افزایش اندک تراکم نورونی نئوکورتکس می‌شود که این امر اثرات حفاظتی عصاره را بر سیستم عصبی ثابت می‌کند (۲۰). همچنین این گیاه حاوی فیتواستروژن است که مصرف این مواد اثرات حافظت عصبی را از طریق کاهش آپوپتوز سلول‌های عصبی القا می‌کند و باعث کاهش زوال عقل می‌شود (۲۱). بنابراین می‌توان یکی دیگر از علل بهبودی حافظه در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره را اثر حفاظتی

منابع:

- 1- Sharifzadeh M, Sharifzadeh K, Naghdi N, Ghahremani MH, Roghani A. Posttraining intrahippocampal infusion of a protein kinase AII inhibitor impairs spatial memory retention in rats. *J Neurosci Res*. 2005; 79(3): 392-400.
- 2- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66(2): 137-47.
- 3- Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavec M. Boswellia Serrata: An overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50(6): 349-69.

- 4- Dua JS, Prasad DN, Tripathi AC, Gupta RA. Role of traditional medicine in neuropsychopharmacology. *Asian J Pharm Clin Res.* 2009; 2(2): 72-6.
- 5- Launer LJ. Next steps in Alzheimer's disease research: interaction between epidemiology and basic science. *Curr Alzheimer Res.* 2007; 4(2): 141-3.
- 6- Müller SD, Vasconcelos SB, Coelho M, Biavatti MW. LC and UV determination of flavonoids from *Passiflora Alata* medicinal extracts and leaves. *J Pharmac Biomed Anal.* 2005; 37(2): 399-403.
- 7- Di Lorenzo C, Dell'Agli M, Badea M, Dima L, Colombo E, Sangiovanni E, et al. Plant food supplements with anti-inflammatory properties: a systematic review (II). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013; 53(5): 507-16.
- 8- Moloudizargari M, Mikaili P, Aghajanshakeri S, Asghari MH, Shayegh J. Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmalan* and its main alkaloids. *Pharmacogn Rev.* 2013; 7(14): 199-212.
- 9- Barbosa PR, Valvassori SS, Bordignon Jr CL, Kappel VD, Martins MR, Gavioli EC, et al. The aqueous extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* reduce anxiety-related behaviors without affecting memory process in rats. *J Med Food.* 2008; 11(2): 282-8.
- 10- Jawna-Zbońska K, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Wawer A, Pyrzanowska J, Piechal A, et al. *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phytother Res.* 2016; 30(5): 781-9.
- 11- Hwang ES, Kim HB, Lee S, Kim MJ, Lee SO, Han SM, et al. Loganin enhances long-term potentiation and recovers scopolamine-induced learning and memory impairments. *Physiol Behav.* 2017; 171: 243-8.
- 12- Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Evaluation of central nervous system effects of *Passiflora incarnata* in experimental animals. *Pharm Biol.* 2003; 41(2): 87-91.
- 13- Tahmasebi S, Heidarieh N, Mohajerani HR. Examination of the *Crataegus* extracts effect on passive avoidance learning of male wistar rat. *New Cellular and Molecular Biotechnology Journal.* 2014; 3(12): 79-86. [Persian]
- 14- Pacheco G, Simão MJ, Vianna MG, Garcia RO, Vieira ML, Mansur E. In vitro conservation of *Passiflora*—A review. *Sci Hortic.* 2016; 211: 305-11.
- 15- Figueiredo D, Colomeu TC, Schumacher NSG, Stivanin-Silva LG, Cazarin CBB, Meletti LMM, et al. Aqueous leaf extract of *Passiflora Alata* Curtis promotes antioxidant and anti-inflammatory effects and consequently preservation of NOD mice beta cells (non-obese diabetic). *Int Immunopharmacol.* 2016; 35: 127-36.
- 16- Guo C, Sun L, Chen X, Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2013; 8(21): 2003-2014.
- 17- Milvia Luisa Racchi. Antioxidant Defenses in Plants with Attention to *Prunus* and *Citrus* spp. *Antioxidants (Basel).* 2013; 2(4): 340-69.
- 18- Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011; 1(1): a006189.
- 19- Zarei M, Mohammadi S, Asgari Nematian M. Evaluation of the antinociceptive effect of methanolic extract of *Passiflora caerulea* L in adult male rat. *Armaghane Danesh.* 2014; 19(1): 56-66. [Persian]
- 20- Sanaei B, Behnam-Rasouli M, Mahdavi-Shahri N, Rakhshandeh H, Ataei-Nakhaei S. Comparative study of the effects of *passiflora* and diazepam during pregnancy on the neocortical neuronal density in newborn Wistar rats. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2012; 4(3): 381-9. [Persian]
- 21- Nasirzadeh MR, Babapour V, Ahmadi-Asl N, Roshangar L, Nazemeih H. Effects of methanol extract of soy on the apoptosis of hippocampal cells in ovariectomized rats. *Feyz.* 2013; 16(6): 501-6. [Persian]
- 22- Nasri S. The effect of Resveratrol flavonoid on learning and memory in passive avoidance and Y maze in diabetic rat. *Iran South Med J.* 2014; 17(1): 11-20. [Persian]
- 23- Devaki K, Beulah U, Akila G, Gopalakrishnan VK. Effect of aqueous extract of *Passiflora edulis* on biochemical and hematological parameters of Wistar albino rats. *Toxicol Int.* 2012; 19(1): 63-7.