Vol. 15(2):4-12; Decembrie 2021

Studiu incipient al efectelor fitoterapeutice ale păducelului (*Crataegus monogyna*)
Incipient study of the phytotherapeutic effects of the hawthorn (*Crataegus monogyna*)

Kracunovic M. Corina, Dumitrescu Eugenia, Răzvan Florin Moruzi, Orășan A Sergiu, Cristina Romeo T.
FMV Timișoara

corina.vlad94@gmail.com

Cuvinte cheie: păducel, fitoterapie, compuși chimici
Key words: hawthorn, phytotherapy, chemical compounds

Rezumat

Abundența dovezilor științifice a arătat că multe medicamente sintetice pot provoca efecte adverse grave la pacienți. In ultimul timp se caută agenți terapeutici naturali cu efecte adverse cat mai scăzute. Un interes considerabil s-a concentrat asupra plantelor comestibile și medicinale, care joacă un rol important atât în dieta umană cat si in cea animala, fiind folosite pentru tratamentul bolilor încă din cele mai vechi timpuri. *Crataegus monogyna Jacq.* (păducel) este una dintre cele mai importante plante comestibile din familia *Rosaceae* și este folosită în medicina tradițională. Dovezile tot mai numeroase au arătat că această plantă are diverse activități fiziologice și farmacologice interesante datorită prezenței diferiților compuși naturali bioactivi. Mai mult, dovezi științifice sugerează că toxicitatea păducelului este neglijabilă. Prin urmare, obiectivul acestei lucrări este de a oferi o revizuire a literaturii științifice disponibile despre activitățile farmacologice, precum și aspecte botanice, fitochimice și impactul clinic al *C. monogyna*.

Abstract

The abundance of scientific evidence has shown that many synthetic drugs can cause serious adverse effects in patients. Lately, the search for natural therapeutic agents with low adverse effects has attracted much attention. Considerable interest has been focused on edible and medicinal plants, which play an important role in human and animal diet and have been used for the treatment of diseases since ancient times. *Crataegus monogyna Jacq*. (hawthorn) is one of the most important edible plants of the *Rosaceae* family and is used in traditional medicine. Increasing evidence has shown that this plant has various interesting physiological and pharmacological activities due to the presence of different bioactive natural compounds. Moreover, scientific evidence suggests that hail toxicity is negligible. Therefore, the aim of this paper is to provide a review of the available scientific literature on pharmacological activities, as well as the botanical, phytochemical, and clinical impact of *C. monogyna*.

Produsele naturale au avut o importanță deosebită în tratamentul bolilor încă din cele mai vechi timpuri, în medicina tradițională, plantele medicinale și formulările pe bază de plante jucând un rol crucial în prevenirea și atenuarea diferitelor boli.

În ultimele două decenii, medicamentele pe bază de plante au primit o atenție considerabilă ca noi opțiuni terapeutice pentru tratamentul bolilor umane si animale [10]. Este acceptat pe scară largă faptul că prezența diferiților compuși bioactivi este responsabilă pentru efectele farmacologice ale plantelor medicinale, dintre care plantele comestibile fiind cele mai promițătoare, datorită efectelor adverse neglijabile [12].

În lumea occidentală, bolile cardio-vasculare (BCV) au devenit una dintre cele mai importante cauze de deces prematur, iar în prezent, păducelul capătă atenție pentru

potențialele sale proprietăți de protecție cardiovasculară și numeroase teste de laborator și studii clinice au demonstrat eficacitatea lui în tratamentul sau pentru prevenirea bolilor cardiovasculare [11].

Apariția unor procese degenerative, asociate maladiilor cardiovasculare de exemplu, este corelată în biologia moleculară cu existența unui surplus nociv de radicali liberi, promotori ai unor procese oxidative dăunătoare organismului.

Existența în plante a unor compuși cu proprietăți antioxidante și conținut ridicat de compuși captatori ai radicalilor liberi, derivați:

- carotenoidici,
- polifenolici,
- flavonici,
- antociani,
- acizi grași nesaturați,
- vitamine,
- enzime și cofactori,

a stimulat interesul pentru utilizarea acestora în fitoterapia profilactică și curativă cardiovasculară.

Florile și fructele de păducel (*Crataegus monogyna*) sunt utilizate în tratamentul unor boli cardiovasculare.

Asociate de obicei cu conținutul în structuri flavonoidice, legate prin legături glicozidice de zaharuri (ex.: 2-vitexin-0-rhamnozidă sau acetatul său, luteolin-7-glucozida, hiperozidele și rutin), o serie de proprietăți benefice asupra sistemului cardiovascular au fost reliefate pentru florile de păducel în ultimii ani.

Esențiale și dovedite prin determinări farmacologice sunt creșterea debitului miocardic, un efect inotrop pozitiv și cromotrop pozitiv, asociat unui efect hipotensiv și unui efect antioxidant anti sclerotic.

Astfel, cercetările din ultima perioadă se îndreaptă spre descoperirea unor noi alternative terapeutice față de medicația clasică, alternative care să prezinte siguranță și eficacitate crescută și cât mai puține efecte secundare.

Aceste alternative terapeutice provin în marea lor parte din regnul vegetal, condiționând plante sau părți din plante prelucrate sau neprelucrate.

De cele mai multe ori se încearcă identificarea și izolarea unui anumit principiu activ, care, se pare că ar fi răspunzător de un anumit efect farmacodinamic.

Efectul farmacologic al unui extract este de fapt rezultatul acțiunii sinergice a mai multor compuși, care, probabil singuri, nu ar exercita același efect.

1. Considerații asupra plantei *Crataegus monogyna*

Genul Crataegus cuprinde aproximativ 280 de specii, răspândite în toate zonele climatice din emisfera nordică. Dintre speciile folosite în scop terapeutic:

- Crataegus monogyna;
- C. oxyacahanta;
- C. laevigata;
- C. pentagyna.

Alte specii cunoscute și răspâdite în Europa sunt:

- C. calycina,
- C. kyrotostyla,
- C. curvisepala,
- C. nigra,
- C. atarolus [9].

Păducelul este un arbust cu înalțimea de 2 – 6 m, din familia *Rosaceae*, având flori de culoare albe și fructele roșii, cu un miros caracteristic și un gust amărui (fig. 1).

Figura 1. *Crataegus monogyna*
Sursa:https://treegrowing.tcv.org.uk/identify/hawthorn [34]

Frunzele glabre, căzătoare, sunt rombic-ovate, penat-lobate, cu 3-7 perechi de lobi adânci până la jumătatea limbului sau până la ¾ din lamină.

Fructele globuloase, uşor ovale, cu caliciul persistent la capătul anterior, zbârcite în urma uscării, lungi de aproximativ un centimetru, sunt poame drupacee, de culoare roşie-portocalie, roşie-brună când se învechesc, au gust dulceag, păstos, aromat, uşor astringent, se mai numesc gherghine, perişoare sau mălăieţe.

Este un fruct fals care provine din îngroşarea receptaculului cu endocarpul sclerificat [12]. În scop medicinal se folosesc florile, frunzele, ramurile şi fructele de păducel (fig. 2).

Figura 2. Flori și fructe - *Crataegus monogyna*
*Sursa:*https://asema.home.blog/2020/02/26/paducel-crataegus-monogyna-beneficii-si-proprietati- [35]

2. Clasificare științifică

Denumire populară: păducel, gherghin, mărăcine, măceş [24]
Denumire științifică: *Crataegus monogyna*
Regn: Plantae
Încrengatura: Angiospermatophyta
Clasa: Dicotyledonatae
Subclasa: Dialypetalae
Ordinul: Rosales
Familia: Rosaceae
Subfamilie: Pomoideae (Maloidea)
Gen: Crataegus
Specie: Crataegus monogyna, Crataegus oxyacantha
Clasificare: Nikolaus J von Jacquin

3. Scurt istoric și utilizări tradiționale ale *C. monogyna*

Proprietăţile medicinale ale păducelului (*Crataegus monogyna*) au fost descrise mai întâi de Dioscorides în Materia De Medica în secolul I d.Hr., care ulterior a constituit nucleul Farmacopeei europene pre-moderne.

Dintr-un număr mare de fitopreparate promovate astăzi ca suplimente alimentare cu acţiune terapeutică, foarte puţine s-au dovedit a fi eficiente pentru acţiunea cardio-vasculară.

Excepţie fac extractele obţinute din păducel, recunoscut ca stimulant cardiac şi agent hipotensiv, dar şi pentru acţiunea hipolipemiantă, antioxidantă, antiinflamatorie, ameliorarea tulburărilor somnului şi ale tractului digestiv [32].

De asemenea, Quercetanus, medicul regelui Henric al IV-lea întrebuinţa siropul din fructe de păducel pentru tratarea afecţiunilor cardiovasculare.

Utilizat în medicina tradiţională din cele mai vechi timpuri, păducelul îşi datorează eficienţa complexului de principii active, alcătuit din: flavonozide, acizi triterpenici, amine şi taninuri [13].

În Evul Mediu, chimistul Paracelsus introducea florile şi frunzele de păducel în celebrele elixiruri de tinereţe şi de viaţă lungă. În toate ţările Europei şi ulterior în întrega lume, păducelul a devenit cunoscut ca planta vieţii sau a tinereţii veşnice, având aceleaşi virtuţi ca şi Ginsengul la asiatici [31].

Specialiştii francezi numesc preparatele din păducel „*laptele bătrânilor*“, ca o aluzie la florile albe ale plantei şi la proprietăţile tămăduitoare excepţionale constatate la persoanele vârstnice.

În medicină, părțile utilizate sunt de obicei crenguțe cu frunze și flori sau fructele care sunt și comestibile iar dovezile științifice au arătat că fructul de păducel posedă activități puternice antioxidante datorită prezenței diferiților compuși bioactivi, cum ar fi epicatechin, hiperozid și acid clorogenic.

În America de Nord, rolul tratamentului pentru problemele cardiace datează din 1800. În tradiția europeană, păducelul este folosit și ca agent anti-spasmodic, cardiotonic, astringent și diuretic [14].

Speciile de Crataegus sunt utilizate pe scară largă ca medicamente din plante în Europa și China pentru diverse boli cardiovasculare, din ele se obțin extracte care sunt folosite în primul rând, la ameliorarea tulburărilor legate de problemele cardiace cu substrat nervos, boli coronariene,

hipertensiune arterială, aritmii, insuficiență cardiacă congestivă și hiperlipidemie [8].

Produsele disponibile includ tincturi, tablete, ceaiuri și extracte apoase. Extractele pot fi preparate folosind extracție hidroalcoolică (metanol sau etanol) sau pe bază de apă și sunt derivate din diferite părți ale plantelor.

4. Fitochimia *C. monogyna*

Având în vedere utilizările medicinale tradiționale ale *C. monogyna*, oamenii de știință moderni au investigat pe larg componentele chimice, cărora le-ar putea fi atribuite efectele farmacologice.

Metaboliții secundari, extrași din diferitele părți ale plantei, variază de la acizi grași simpli la compuși, terpenoizi și polifenolici.

Câțiva compuși posedă proprietăți antioxidante, acestea includ acid clorogenic, epicatechin, hiperozid, quercetină, rutină, vitexină și procianidine [7, 20, 26].

Florile şi frunzele de păducel conţin:

- flavonoide (min. 0,6%),
- proantociani, 1,4%
- acizi triterpenici (oleanolic, ursolic, crategolic),
- amine biogene,
- hiperozida,
- vitexina,
- vitexin-4-ramnoidele,
- cvercetina,
- cvercetin 3-galactozida şi
- cvercetin-4-galactozida,
- rutozide,
- vicentin,
- catehine,
- fenoli,
- acizi carboxilici,
- purine,
- steroli,
- ulei esenţial,
- aldehidă anisică,
- taninuri de natură catehică,
- pectine, săruri minerale [5].

Fructele conţin:

- pectine,
- antociani,
- flavonoide,
- proantociani,
- taninuri,
- vitaminele B1 şi C,
- acizi (tartric, citric, ursolic, oxalic, nicotinic, clorogenic),
- sorbitol,
- zaharuri,
- ulei gras,
- substanţe minerale,
- catehine şi epicatehine, precum şi
- acizi fenolici (acid clorogenic, acid cafeic), fiind izolate și
- amine (fenilamina şi metoxi derivații săi, dopamine, acetilcolina şi tiramina) [10] .

Cel mai înalt nivel de flavonoizi (rutină, vitexină, vitexină-2 " -O-ramnozidă și hiperozidă) a fost înregistrat în frunzele colectate de pe ramurile superioare ale copacilor. Compușii flavan-3-oli, care conțin grupa funcției diortohidroxil (catecol) la inelul B, sunt printre cei mai comuni flavonoizi cunoscuți până în prezent. Pe baza centrelor chiral C-2 și C-3, sunt posibile patru stereoizomeri, (±) -catenine și (±) -iciclicine (Figura 3, numerele compuse 6, 7, 8, 9). Este interesant că toate aceste forme, fie singure, fie ca parte a unor componente structurale complexe, s-au găsit în C. monogyna.

Ca monomer, (-) - epicatechinul pare să fie prezent din abundență în plantă, în timp ce (+) -catechinul este o componentă minoră care se găsește atât în părțile aeriene, cât și în culturile de suspensie celulară [21, 30].

Lista atechinelor dimerice (procianidine) izolate din diferite părți ale C. monogyna include B2 (compus numărul 10), B4 (compus numărul 11) și B5 (compus numărul 12) (figura 4) și alte combinații de catechină care ar putea fi prezent.

Trimericul (-) -epicatechin (C1, numărul compus 13) și tetrameric (D1, numărul 14) eau fost, de asemenea, identificați în plantă.

Anticianidin glicozidele (antocianine) sunt principalele componente ale florilor, conferindu-le culoarea distinctivă. Prin urmare, identificarea cianidinei-3-O-galactozidei (figura 5, compusul numărul 28) ca un pigment de

flori de C. monogyna nu este deloc surprinzătoare [4, 21].

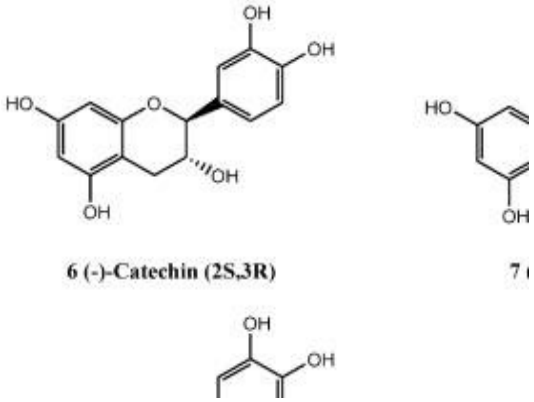

Figura 3. Compușii flavan-3-ol
Sursa:https://www.ncbi.nlm.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/ [36]

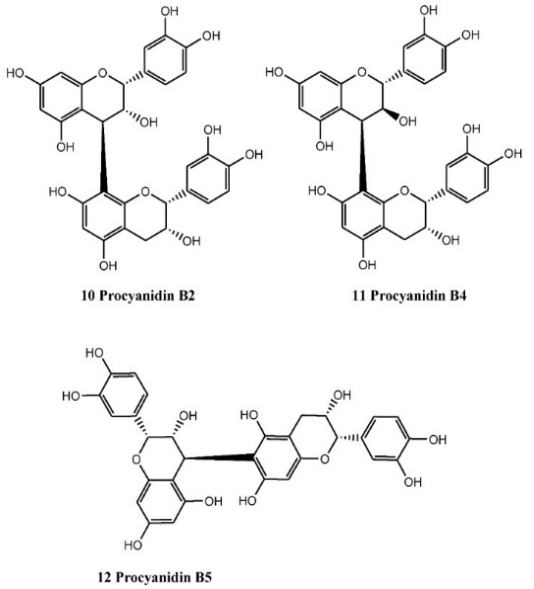

Figura 4. Procianidine
Sursa:https://www.ncbi.nlm.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/ [36]

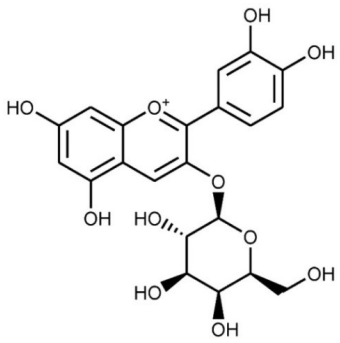

Figura 5. Cianidinei-3-O-galactozidei
Sursa:https://www.ncbi.nlm.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/ [36]

Acidul clorogenic și izomerii săi (figura 6, numerele compuse 22, 23, 31) sunt componentele majore ale florilor [26,27] și culturile de suspensie celulară ale C. monogyna [25].

O investigație asupra compoziției florilor, folosind analiza HPLC-DAD-ESI/MS, a indicat prezența altor acizi cafeoylquinici, incluzând derivații 3- și 4-O-caffeoyl. Cu toate acestea, prezența acestor compuși nu a fost confirmată prin izolare [31].

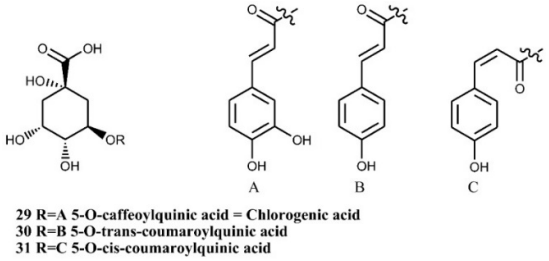

Figura 6. Acizii clorogenici
Sursa:https://www.ncbi.nlm.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/ [36]

Prin utilizarea metodei GC-MS, au fost identificați acizii betulinici (compusul numărul 37), oleanolic (compus numărul 32) și acizii ursolici (compusul numărul 33) în extractele de flori de C. monogyna (fig. 7).

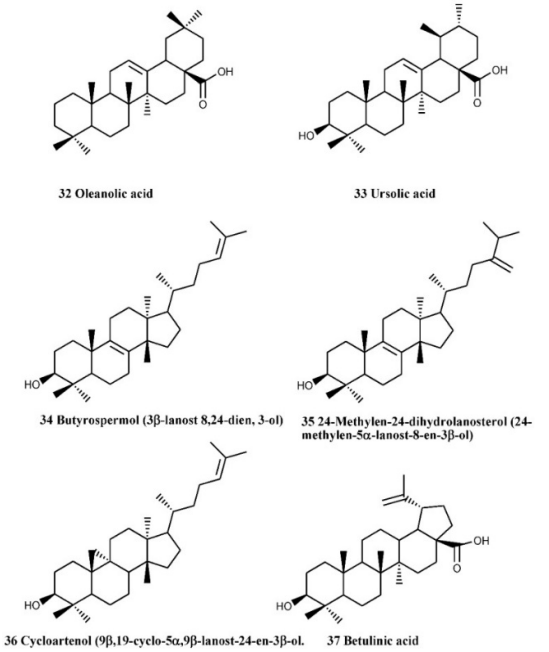

Figura 7. Triterpeni
Sursa:https://www.ncbi.nlm.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/ [36]

Butirozpermolul (compusul numărul 34), 24-metilen-24-dihidrolanosterolul (compusul numărul 35) și cicloartenolul (compusul numărul 36) împreună cu alcoolii alifatici simpli au fost, de asemenea, izolați de părțile aeriene (inclusiv crengi, tulpini și frunze) ale plantei [28].

5. Proprietățile farmacologice

Crataegus monogyna are o istorie lungă ca plantă medicinală utilizată pentru a trata calculi renali, boli digestive, tulburări respiratorii și cardiovasculare.

Astăzi, *C. monogyna* este utilizat în principal pentru a trata afecțiunile cardiovasculare datorită capacității sale de a reduce factori de risc importanți, cum ar fi inflamația, hipertensiunea și tromboza [1].

Păducelul are un efect deosebit în creșterea fluxului de sânge oxigenat în cord și encefal. Infuziile de păducel sunt recomandate și în tahicardie, ateroscleroze, stări de labilitate psihică și de emotivitate, fiind indicat și în tulburările ritmului cardiac (extrasistole).

Preparatele pe bază de păducel au efect tonic cardiac, diuretic, hipotensiv, astringent şi vasodilatator [3, 19].

Acestea contribuie la:

- normalizarea funcţiei cardiace şi îmbunătăţirea fluxului coronarian
- menţinerea tensiunii arteriale şi ritmului cardiac în limite normale
- îmbunătăţirea tonusului cardiac
- reducerea disconfortului ce apare la nivel cardiac
- protejarea organismului împotriva stresului, contribuind la funcţionarea normală a aparatului cardio-vascular [16].

Se administrează cu prudenţă la persoanele cu gastrită hiperacidă şi ulcer gastric şi duodenal (datorită conţinutului în alcool, poate creşte aciditatea gastrică).

Efectele cardiovasculare

Efectele cardiovasculare au fost înregistrate în experimente *in vitro* și *in vivo* și în sistemele de animale [4].

În 2006, un studiu *in vitro* realizat de Long et al. [5] a arătat că mai multe preparate de păducel au efecte cronotrope negative într-un test de cardiomiocite murine neonatale cultivate folosind celule fară stimul cardiac.

Efectele păducelului s-au dovedit a fi diferite de cele înregistrate cu medicamente cardio-active convenționale, cum ar fi epinefrină, milrinona, oubain și similar cu cel înregistrat pentru propranolol, în ceea ce privește activitatea cronotropă negativă.

Cu toate acestea, în timp ce propanolul a provocat aritmie în majoritatea cardiomiocitelor tratate, dimpotrivă, extract de păducel a îmbunătățit ritmicitatea.

Mai mult decât atât, în aceeași cercetare care vizează evaluarea mecanismului de acţiune a extractului de păducel, autorii au arătat că, mecanismul cronotrop de acțiune nu se datorează blocării receptorilor beta adrenergici [29].

Efectele principalelor flavonoide care apar în păducel, la concentrații cuprinse între 10^{-7} și 5×10^{-4} mol/l, au fost testate pe inimile izolate de cobai perfuzate Langendorff.

La cea mai mare concentrație testată (0.5 mmol/l), *O-glicozide luteolin-7-glucozidă,* hiperozidă și rutin au crescut fluxul coronarian (cu aproximativ 186%, 66% și, respectiv, 66%), și viteza de relaxare (cu aproximativ 104%, 62%, respectiv 73%), ceea ce sugerează un beneficiu potențial pentru sănătate asupra funcțiilor cardiace [4].

Mai recent, aceiași autori au publicat rezultatele unor investigații suplimentare care arată că extractul de păducel a scăzut rata de contracție a cardiomiocitelor cultivate prin activarea receptorului muscarinic [23].

O fracțiune de triterpenă, izolată din extractul de hexan și conținând ciclotenol ca componentă principală (80.87%), a fost testată pentru activitatea sa antiinflamatorie la animalele experimentale în care inflamația a fost indusă de caragenan.

La șobolani, la cea mai mare doză administrată p.o (40 mg/kg), edemul labei a scăzut la 61,5% la trei ore de la administrare și la 52,5% la 5 ore de tratament [1]. Aceeași fracțiune triterpenică a fost supusă unui test *in*

vitro pentru a verifica capacitatea sa de a inhiba fosfolipaza A_2.

Studii mai recente, realizate *Attard și col*., [2] au arătat activitatea inhibitorie a extractului hidroetanolic de *Crataegus monogyna* împotriva enzimei de conversie a angiotensinei (ACE).

Analiza compoziției chimice a acestui extract a arătat prezența acizilor triterpenici, flavonoide și cumarine. Acidul oleanolic (una dintre principalele componente ale extractului) și captoprilul (utilizat ca martor pozitiv) au prezentat valori IC de 335.00 µg/mL. Aceste rezultate au indicat activitatea anti-ACE a acidului oleanolic extras din *C. monogyna.*

Tromboza este un alt mecanism important de dezvoltare a bolilor cardiovasculare. Extractul etanolic obținut din frunze *C. monogyna* a fost testat pentru efectul său anti-trombotic la un animal model la care a fost indusă tromboza cozii cu caragenan [1].

Extractul etanolic de *C. monogyna* a fost administrat la doze de 200 și 300 mg/kg. Experimentul a demonstrat că, extractul etanolic a fost capabil să reducă lungimea zonei de tromboză în comparație cu heparina, utilizată ca și control pozitiv [18].

Efectul anti-trombotic a scăzut după 48 și 72 h, cu toate acestea, scăderea înregistrată a fost încă semnificativă după 72 h, când s-a administrat cea mai mare doză (300 mg/kg).

Autorii concluzionează că extractul etanolic *C. monogyna* ar putea fi utilizat ca agent terapeutic sau tratament complementar împotriva trombozei [8, 32].

Datorită activității antioxidante ridicate, extractul hidroalcoolic din frunze de *C. monogyna* a fost exploatat ca ingredient al formulărilor farmaceutice inovatoare, cum ar fi gelurile hidrosolubile.

Au fost preparate mai multe formulări semisolide cu extracte obținute din diferite părți de păducel, preparate care au prezentat proprietăți fizico-chimice bune (consistență, culoare și textură) și care și-au păstrat activitatea antioxidantă.

Aceste rezultate au sugerat că extractul *Crataegus monogyna* este un ingredient bun pentru potențiale produse dermo-farmaceutice [22, 25].

De asemenea, există autori care au demonstrat că extractul din frunze de *C. monogyna* a redus toxicitatea reproductivă indusă de ciclosporină, în urma tratamentului înregistrându-se creșterea numărului de spermatozoizi și reducerea afectării ADN-ului în celulele spermatozoizilor [17].

6. Efecte adverse / toxicitatea lui *C. monogyna*

Având în vedere utilizările sale culinare, se poate ipoteza că păducelul provoacă efecte adverse neglijabile [6].

Preparatele Crataegus s-au dovedit în mod constant a fi bine tolerate de pacienții cu un nivel scăzut/neglijabil de efecte secundare. La doze terapeutice, păducelul provoacă efecte adverse foarte limitate, cum ar fi transpirație, dureri de cap, erupții ușoare, palpitații, somnolență, agitație și efecte adverse gastrointestinale [8].

O revizuire sistemică care analizează 5577 de pacienți, cărora li s-au administrat extracte de păducel standardizate, a arătat că majoritatea efectelor adverse au variat de la ușoare până la moderate [6].

Se pare că nu există un număr substanțial de dovezi care să sugereze că Crataegus provoacă altceva decât efecte adverse rare, ușoare. De asemenea, nu există niciun fel de contraindicații cunoscute pentru utilizarea sa în timpul sarcinii [15], deși ar trebui să se solicite sfaturi de specialitate în această situație.

Până în prezent, studiile clinice au arătat că nu există efecte adverse semnificative asociate cu consumul de păducel.

Doza letală mediană (LD50) pentru administrarea orală a extractului hidroalcoolic de frunze și fructe de păducel este de 18,5 ml / kg la șoareci și 33,8 ml / kg la șobolani.

În plus, s-a raportat că doza letală mediană (LD50) pentru fracțiile bogate în flavonoizi, administrată intravenos, este de 1,56 g / kg la șoareci [9].

Cu toate acestea, doza letală mediană (LD50) pentru fracția de proantocianidine este de 130 mg/kgc (injecție intra peritoneală) și 300 mg/kgc (injecție subcutanată) la șoareci [6].

7. Interacțiunile medicamentoase

Păducelul poate avea potențialul de a interacționa cu medicamentele vaso-dilatatoare.

De fapt, păducelul poate potența sau inhiba acțiunile medicamentelor utilizate pentru hipertensiune, angină, insuficiență cardiacă și aritmii.

În plus, consumul de păducel poate avea unele interacțiuni cu medicamente, cum ar fi beta-blocante, digitalis și unii agenți hipotensivi, datorită efectelor sale cardiotonice și hipotensive [26].

Bibliografie

1. **Arslan, R., Bektas, N., Bor, Z., Sener, E., 2015**, *Evaluation of the antithrombotic effects of Crataegus monogyna and Crataegus davisii in the carrageenan-induced tail thrombosis model*. Pharm. Biol. 53:275–279.
2. **Attard, E., Attard, H., 2006**, *The Potential Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Activity of Oleanolic Acid in the Hydroethanolic Extract of Crataegus monogyna Jacq*. Nat. Prod. Commun., 1, 381–386.
3. **Bahloul, M., Chaari, A., Dammak, H., 2011**, *Post-traumatic pulmonary embolism in the intensive care unit*. Ann Thorac Med 6:199–206.
4. **Bahorun, T., Aumjaud, E., Ramphul, H., Rycha, M., Luximon-Ramma, A., Trotin, F., Aruoma, O.I., 2003**, *Phenolic constituents and antioxidant capacities of Crataegus monogyna (Hawthorn) callus extracts*. Food/Nahrung.,47:191–198.
5. **Barros, L., Carvalho, A.M., Ferreira, I.C., 2010**, *Comparing the composition and bioactivity of Crataegus monogyna flowers and fruits used in folk medicine*. Phytochem Anal 22:181–8.
6. **Bernatoniene, J., Masteikova, R., Majiene, D., Savickas, A., Kevelaitis, E., Bernatoniene, R., Dvorácková, K., Civinskiene, G., Lekas, R., Vitkevicius, K., 2008**, *Free radical-scavenging activities of Crataegus monogyna extracts*. Medicina, 44, 706–712.
7. **Bullitta, S., Piluzza, G., Viegi, L., 2007**, *Plant resources used for traditional ethnoveterinary phytotherapy in Sardinia (Italy)*, Genet. Resour. Crop Evol., 54, 1447–1464.
8. **Chang, W.T., Dao, J., Shao, Z.H. 2005**, *Hawthorn: Potential Roles in Cardiovascular Disease*. Amer Jrnl Chin Med. 33:1–10.
9. **Chikezie, P.C., Ibegbulem, C.O., Mbagwu, F.N., 2015**, *Bioactive principles from medicinal plants*. Res. J. Phytochem., 9, 88–115.
10. **Daniele, C., Mazzanti, G., Pittler, M.H., Ernst, E., 2006**, *Adverse-event profile of Crataegus spp.: A systematic review*. Drug Saf. 29:523–535.
11. **Dinesh, K., Vikrant, A., Zulfiqar, A.B., Nisar, A.K., Deo, N.P., 2012**, *The genus Crataegus: chemical and pharmacological perspectives*, Brazilian Journal of Pharmacognosy, 22(5): 1187-1200.
12. Edwards, J.E., Brown, P.N., Talent, N., Dickinson, T.A., Shipley, P.R., **2012**, *A review of the chemistry of the genus Crataegus*. Phytochemistry. 79:5–26.
13. **Fakir, H., Korkmaz, M., Güller, B. 2009**, *Medicinal plant diversity of western Mediterrenean region in Turkey,* J. Appl. Biol. Sci., 3, 30–40.
14. **Fürst, R., Zirrgiebel, U., Totzke, F., 2010**, *The Crataegus extract WS® 1442 inhibits balloon catheter-induced intimal hyperplasia in the rat carotid artery by directly influencing PDGFR-β*. Atherosclerosis, 211:409–17
15. **Guven K., Yucel E., Cetintas F., 2006**, Antimicrobial activities of fruits of Crataegus and Pyrus. Species. Pharm Biol 44: 79-83.
16. **Habtemariam, S., Varghese, G., 2014**, *The antidiabetic therapeutic potential of dietary polyphenols*. Curr. Pharm. Biotechnol. 15:391–400.
17. **Ignat I., Radu, G.D., Volf, I., Pag, I., Popa, I.V. 2013**, *Antioxidant and antibacterial activities of some natural polyphenols.* Cellulose Chem. Technol., 47 (5-6), 387-399.
18. **Jalali, A.S., Hasanzadeh, S., Malekinejad, H. 2012**, *Crataegus monogyna aqueous extract ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity in rat testis: Stereological evidences*. Acta Med. Iran., 50, 1–8.

19. **Liu, P.Z., Kallio H., Lü D.G., Zhou C.S., Yang B.R., 2011**, *Quantitative Analysis of Phenolic Compounds in Chinese Hawthorn (Crataegus Spp.) Fruits by High Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry*. Food Chemistry, 127, 1370–1377.
20. **Martino, E., Collina, S., Rossi, D., Bazzon,i D., Gaggeri, R., Bracco, F., Azzolina, O., 2008**, *Influence of the extraction mode on the yield of hyperoside, vitexin and vitexin-2-O-rhamnoside from Crataegus monogyna Jacq. (hawthorn).* Phytochem. Anal., 19, 534–540.
21. **Nabavi, S.F., Habtemariam, S., Ahmed, T., 2015**, *Polyphenolic Composition of Crataegus monogyna Jacq.*: From Chemistry to Medical Applications. Nutrients. 7(9):7708-7728.
22. **Nabavi, S.F., Habtemariam, S., Ahmed, T., Sureda, A., Dag Lia, Maria, Nabavi, M., 2015**, *Role of quercetin as an alternative for obesity treatment: You are what you eat!*, Food Chem. 179, 305–310.
23. **Naderi, G.H., Asgary, S., Sadeghi, M., Kelishadi, R., Amiri, M., 2004**, Drugs Exp, Clin Res.30, 221-225.
24. **Rigelsky, J.M., Sweet, B.V., 2002**, *Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses.* Am. J. Health Syst. Pharm. 59:417–422.
25. **Salehi, S., Long, S.R., Proteau, P.J., Filtz, T.M., 2008**, *Hawthorn (Crataegus monogyna Jacq.) extract exhibits atropine-sensitive activity in a cultured cardiomyocyte assay*. J Nat Med 63:1–8
26. **Seyed, F.N., Solomon, H., Touqeer, A., Antoni, S., Daglia Maria., Sobarzo-Sánchez, E., Seyed, M.N., 2015**, *Polyphenolic composition of Crataegus monogyna Jacq.: from chemistry to medical applications*. Nutrients7, 7708-7728.
27. **Simirgiotis, M.J., 2013**, *Antioxidant Capacity and HPLC-DAD-MS Profiling of Chilean Peumo (Cryptocarya alba) Fruits and Comparison with German Peumo (Crataegus monogyna) from Southern Chile*. Molecules.18:2061–2080.
28. **Sokół-Łętowska, A., Oszmiański, J., Wojdyło, A., 2007** . *Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap.* Food Chem.;103:853–859.
29. **Tassell M., Kingston R., Gilroy D., Lehane M., Furey A., 2010**, *Hawthorn (Crataegus spp.) in the treatment of cardiovascular disease*. Pharmacogn. Rev., 4, 32–41.
30. **Yao, M., Ritchie, H.E., Brown-Woodman, P.D. 2008**. *A reproductive screening test of hawthorn.* J Ethnopharmacol 118:127–32
31. **Zhang, D.L., Zhang, Y.T., Yin, J.J., Zhao, B.L., 2004**, *Oral administration of Crataegus flavonoids protects against ischemia/reperfusion brain damage in gerbils*. J. Neurochem. 90:211–219
32. **Zhang, Z., 2002**, *Hypercholesterolaemic activity of Hawthorn fruit is mediated by regulation of cholesterol 7 ά Hydroxylase and acyl CoA: cholesterol acyltransferase*. Food Res Int. 35:885–91.
33. ***https://www.rottanatura.com/paducel-extract
34. ***https://treegrowing.tcv.org.uk/identify/hawthorn
35. ***https://asema.home.blog/2020/02/26/paducel-crataegus-monogyna-beneficii-si-proprietati-elixirul-inimii/
36. ***https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/