

Crataegus Türlerinin Antihiperlipidemik ve Kardiyoprotektif Etkileri

Sema Şahin¹

Mine Gülaboğlu²

Lale Duysak³

Özet

Epidemiyolojik araştırmalara göre, kardiyovasküler hastalık (KVH), küresel olarak bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar arasında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Yaşam standartları ve tıbbi ilerlemelerle birlikte bu hastalıktaki iyileşmelere rağmen, yüksek KVH insidansı önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Rosaceae familyasının ve Crataegus cinsinin bir üyesi olan alıç türünün meyveleri, flavonoid, C vitamini, glikozit, antosiyanin, saponin, tanen ve antioksidanlar ve fenolik bileşikler dâhil olmak üzere yüksek seviyelerde çok sayıda değerli ikincil metabolit işerir. Alıçtan izole edilen moleküller, güçlü antioksidan, radikal süpürücü aktiviteye sahip biyoaktif bileşiklerdir ve oksidatif strese bağlı patolojilere karşı koymaya yardımcı olur. Alıç, doğada bulunan kalp ve damar sistemi için önemli bitkiler arasında bulunmaktadır. Bu bitkinin faydaları arasında kas tonusunu iyileştirmek, periferik kan damarlarını, koroner damarları genişletmek ve kalbe giden kan akışını iyileştirmek bulunmaktadır. Bu nedenle, kalp hastalığının tedavisinde önemli bir yeri olduğu kabul edilir. Bu çalışma Crataegus türlerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisine ilişkin araştırmalara kapsamlı bir genel bakış sunmayı amaçlamaktadır. Bu bölüm, algılanan aktif bileşenlerin tanımlanması ve etki mekanizmaları ile ilgili son araştırmalara ilişkin bilgileri işermektedir. Ayrıca alıç meyvesini kullanan klinik çalışmaları içeren mevcut araştırmalar da gözden geçirilmiştir.

- 1 Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, eczsesmahinn@gmail.com, Orcid: 0009-0000-1911-4129
- 2 Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, minegulaboglu@atauni.edu.tr, Orcid: 0000-0002-3248-1502
- 3 Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, lgozcu@atauni.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7872-3880

1. *Crataegus* sp. (Alıç)

Alıç, Rosaceae familyasının ve *Crataegus* cinsinin bir üyesidir. [1] Alıcın (*Crataegus*) meyveleri, yaprakları, tohumları, hatta kökleri ve dalları kişisel ve sosyal ihtiyaçları karşılamak için antik çağlardan beri kullanılmıştır. [2-4] *Crataegus* cinsi, Kuzey Avrupa, Asya, Afrika ve Kuzey Amerika'da yaygın olarak bulunur. [5] Alıç, genellikle dikenleri olan, çoğunlukla 5-15 m'ye kadar büyüyen, yarı yaprak dökken çalı veya küçük ağaçtır. [6, 7] *Crataegus* L. cinsi şu anda kullanılan tür kavramına ve birçok olası takson hibrit kökeninin eklenmesine bağlı olarak 150 ila 1200 tür içerdiği kabul edilmektedir. [5] Türkiye ve dünya genelinde yaygın olarak *C. monogyna*, *C. orientalis*, *C. curvisepala*, *C. pentagyna*, *C. oxycantha*, *C. azaralus* ve *C. prunitifolia* önemli türleri bulunmaktadır. [8]

Alıç meyveleri, flavonoid, C vitamini, glikozit, antosiyanin, saponin, tannen, antioksidanlar [9, 10] ve fenolik bileşikler dâhil olmak üzere çok sayıda değerli ikincil metabolitleri içerirler. [11-13] Bu bitki aynı zamanda, prosiyanidinler, epikateşin, hiperosit, izoquersitrin, klorojenik asit gibi çeşitli polifenoller, ursolik asit ve oleanolik asit gibi çeşitli triterpenik asitler ve diğer önemli organik moleküller dahil olmak üzere büyük bir biyoaktif molekül kaynağını bünyesinde barındırır. [14, 15] Alıç yaprakları, çiçekleri ve meyveleri şeker ve şeker alkollerini, fenolik asitler, terpenler, uçucu yağlar, fenilpropanoidler, esas olarak hidroksisüsinamik asitler, lignanlar ve flavonoidler içerirler. *Crataegus* cinsinin meyvelerinde glikoz, sükröz, fruktoz ve ksiloz varlığı bilinen şekerlerdir. Alıçta en bol bulunan şeker ise fruktozdur. [16] Ayrıca alıç bitkilerinin meyvelerinde yaygın olarak sitrik asit bulunur, bunu malik asit ve kinik asit takip eder. Ayrıca *Crataegus* türlerinde klorojenik asit, ferulik asit, kumarik asit ve sinapik asit gibi hidroksisüsinamik asitler de bulunmaktadır. Bu hidroksisüsinamik asitlerin bazılarının antioksidanlar gibi davrandığı tespit edilmiştir. [17, 18]

Crataegus cinsinin bazı türleri süs bitkisi olarak kullanılırken bazı kısımları yenilebilir meyvelerdir ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve anksiyete bozukluklarına karşı etkileri rapor edilmiştir. [19] *Crataegus* türlerinde bulunan flavonoidler antimikrobiyal ve antioksidan özelliklere sahiptir ve antikor üretimini uyarır. Bu yüzden alıç ideal bir antioksidan kaynağıdır. [20, 21]

Alıçtan izole edilen moleküller, güçlü antioksidan, radikal süpürücü aktiviteye sahip biyoaktif bileşiklerdir ve oksidatif strese bağlı gelişen patojenlere karşı koymaya yardımcı olur. *C. monogyna*'nın çeşitli farmakolojik etkileri ve özellikleri arasında hipotansif, [22] hipolipidemik, antioksidan [23-29] anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu, [30] kalp koruyucu [31,

32] anti-anksiyete ve anti-depresyon,[33] olumsuz kronotropik ve kardiyotonik etkiler, [34] miyokard enfarktüsüne karşı koruma,[35] serbest radikal-leri temizleme, anti-inflamatuar, gastroprotektif ve antimikrobiyal aktivite-ler, [36] tromboksan A2 inhibisyonu ve immünolojik aktiviteleri bulunmak-tadır. [37, 38] Aynı zamanda çeşitli sitotoksik, [39] gastroprotektif [36] ve antimikrobiyal özellikleri de [7] mevcuttur.

Bu bitki özü kas tonusunu iyileştirir, periferik kan damarlarını ve koroner damarları genişletir ve kalbe giden kan akışını iyileştirir; bu nedenle, kalp hastalığının tedavisinde mükemmel bir yardımcı olarak kabul edilir ve kalp yetmezliğinin başlangıç aşamasındaki semptomlar sırasında etkilidir. Yapılan klinik çalışmalar, alıç ekstraktının, sınıf II konjestif kalp yetmezliği olan has-talarda artan egzersiz toleransı üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir.[32, 40, 41]

Bu çalışmalardan yola çıkarak biz de bu incelemeyle, Crataegus türlerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisine ilişkin araştırmalara kapsamlı bir genel bakış sunmayı amaçladık.

2. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

Epidemiyolojik araştırmalara göre, kardiyovasküler hastalık (KVH), kü-resel olarak bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar arasında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Yaşam standartları ve tıbbi düzeylerde-ki ilerlemeyi takiben KVH sonuçlarındaki iyileşmeye rağmen, yüksek KVH insidansı önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.[42] 2000 yı-lında Avrupa'da tüm erkek ölümlerin % 43'ü ve kadın ölümlerinin %55'i KVH'lardan kaynaklanmaktadır.[43]

Kronik hastalıklardan biri olan KVH kalbi ve kan damarlarını etkileyen hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Koroner kalp hastalığı, serebrovaskü-ler hastalık, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve romatizma KVH kapsamındadır. Cinsiyet, yaş ve genetik, kardiyovasküler hastalıklar için değişmez risk faktörleridir ancak kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesinde ve ilerlemesinde hiperlipidemi, obezite, diyabetes mellitus, sedanter yaşam, mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisi, pıhtılaşma eğilimi ve oral kontraseptif kullanımı gibi değiştirilebilir risk faktörleri daha önemli bir rol oynar. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi kronik durumlar, güncel KVH epidemisine katkıda bulunan başlıca değiştirilebilir risk faktörleridir.[44-46]

3. *Crataegus* Türleriyle Yapılan Çalışmalar

Farklı *Crataegus* türlerinin antiaritmik etkileri 1974 yılında Thompson ve arkadaşları tarafından tavşanlarda [47] ve Ammon ve Handel tarafından kedilerde [48] yapılan çalışmalar dâhil olmak üzere birçok türde gösterilmiştir. Thompson ve ark.[47] ayrıca *Crataegus monogyna*'nın kabuğundan ve yapraklarından elde edilen etanol ve kloroform özlerinin, aconitine bağlı aritmileri tersine çevirdiğini gözlemlemiştir.

Iwamoto ve arkadaşları,[49] iskemik kalp hastalığı olan hastalarda *Crataegus monogyna* ve *C. oxyacantha* ekstrelerinin kullanılmasının kalp fonksiyonunda genel bir iyileşme sağladığını bildirmiştir. Bu, Ammon ve Handel'in [48] *Crataegus*'un intravenöz alkol ekstraktı verilen köpek ve kedilerin kalp kasına kan akışının artmasıyla birlikte kan basıncında ve kalp atış hızında bir azalma yaşadıklarını gösteren bulgusu ile aynı fikirdedir.

Prosiyanidinler, saponinler ve flavonoidler, *Crataegus* preparatlarının biyolojik etkilerinden sorumlu aktif bileşenler olarak kabul edilmiştir. [48] 1979'da yapılan bir çalışmada farklı alıç türlerinden elde edilen saponin ve flavonoid fraksiyonlarının sadece koroner genişleme etkisine sahip olmadığı, aynı zamanda kan basıncını düşürdüğü ve antiaritmik bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.[50] Ayrıca, flavonoidlerin saponinlerden daha fazla hipotansif fakat daha az antiaritmik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. [48]

Littleton ve ark., alıç yapraklarının ve çiçeklerinin, bitki bazlı diyet hiperkolesterolemisini test etmek için bir model olarak kullanılan Zebra balığı larvalarında kalp debisini ve damar içi kolesterol seviyelerini etkilediğini tespit etmiştir.[51]

Caco-2 hücrelerini kullanan bağırsak modelleri üzerinde yapılan araştırmalar, alıç meyvesi ile tedavinin bağırsak açıl CoA-kolesterol açıltransferaz (ACAT) aktivitesine bağlı serum kolesterolünü azaltabileceğini göstermiştir. [52] Alıçla beslenen hayvanlar üzerinde yürütülen diğer çalışmalar, VLDL + LDL plazma konsantrasyonlarında önemli düşüşler göstermiştir. [53]

Crataegus tentürünün sıçanlarda serum lipid seviyesinin yükselmesini başarılı bir şekilde önlediği, karaciğer ve aortadaki lipid birikiminde önemli bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.[28]

Yapılan in vivo çalışmada, sıçanlarda alıç özlerinin kan hücrelerine karşı bakır toksisitesini azalttığı ve LDL seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. [54]

Hiperkolesterolemik diyetle beslenen sıçanlarda yapılan bir çalışmada 4 haftalık %80 etanolik alıç ekstrakt tedavisinin, sıçanlarda plazma toplam kolesterolü ve LDL-kolesterolü düşürme açısından önemli hipokolesterolemik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. [55]

Alp ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada *Crataegus oxyacantha* alkollü ekstresinin, Wistar sıçanlarında digoksin tarafından indüklenen antiaritmik bir etki ürettiği gözlenmiştir. [56] Başka bir çalışmada *Crataegus oxyacantha* meyvelerinin alkollü ekstraktının izoproterenol kaynaklı miyokard enfarktüsü (MI) üzerindeki anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkilerini bir sıçan modeli üzerinde değerlendirilmiştir. Çalışma, *Crataegus oxyacantha*'nın sıçanlarda izoproterenol kaynaklı iltihaplanma ve apoptoz ile ilişkili MI'ye karşı koruyucu etkisini doğrulamaktadır. [57]

Konjestif kalp yetmezliği olan 2681 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 620 gün boyunca alıç ekstresi (900 mg/gün) uygulanması, sol ventrikül fonksiyonu düşük olan hastalarda ani kardiyak ölüm olasılık oranını azaltmıştır. [58] Klinik bir çalışmada New York Kalp Derneği sınıf II-III kronik kalp yetmezliği olan $>$ veya $=$ 18 yaşındaki 120 ambulatuvar hastada randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirmiş ve tüm hastalara tolere edildiği şekilde konvansiyonel tıbbi tedavi verilmiştir. 6 ay boyunca günde iki kez 450 mg alıç veya plaseboya randomize edilmiştir. Çalışma sonunda alıcın kalp yetmezliği olan hastalara standart medikal tedavi ile birlikte verildiğinde semptomatik veya fonksiyonel fayda sağladığı bildirilmiştir. [59]

Başka bir klinik çalışmada, günde 1200 mg alıç ekstresi tüketimini takiben 16 hafta boyunca tip 2 diyabetli hastalarda diyastolik kan basıncında daha büyük bir düşüş gözlemlenmiştir. [60] 10 hafta boyunca alıç ekstresi (500-600 mg/gün) alan hafif hipertansif hastalarda hem diyastolik hem de sistolik kan basıncında düşüş gözlemlendiği tespit edilmiştir. [61]

Liu ve arkadaşlarının karotid arter ateroskleroza olan 64 hastanın 6 aylık klinik gözlemi, 5.0 mg/kg³lık bir dozda alıç ekstresi alımının serum lipid seviyesini azalttığını ve plak stabilitesini desteklediğini göstermiştir. [62]

Flavonoidler içeren *C. pinnatifida* özleri, farklı deney hayvanlarında hipolipidemik aktivite göstermiştir. *C. pinnatifida*'nın yapraklarından elde edilen flavonoid ekstraktları, sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda toplam kolesterol ve trigliserit gibi serum lipitlerinin seviyesini önemli ölçüde azaltmıştır. [53, 63, 64] *C. pinnatifida*'nın yapraklarından elde edilen özler kullanılarak farelerde VLDL ve LDL gibi toplam trigliseritler, kolesterol ve lipoproteinler dâhil olmak üzere serum lipid düzeylerinde düşüşe sebep olduğu gözlenmiştir. [65].

Yapılan başka çalışmalarda, *C. pinnatifida*'dan fraksiyone edilen pektin oligosakkaritlerinin ve pektin hidrolizatlarının, yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde veya hamsterlarda dengesiz kolesterol metabolizmasını ve serum lipid seviyesindeki aşırı artışı önleyebildiğini göstermiştir. [66-68]

KAYNAKLAR

1. Gundogdu, M., et al., *Organic acids, sugars, vitamin C content and some pomological characteristics of eleven hawthorn species (Crataegus spp.) from Turkey*. Biological Research, 2014. **47**(1): p. 1-5.
2. Vijayan, K., S. Chakraborti, and P. Ghosh, *NaCl induced morpho-biochemical and anatomical changes in mulberry (Morus spp.)*. Plant Growth Regulation, 2008. **56**: p. 61-69.
3. Rigelsky, J.M. and B.V. Sweet, *Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses*. Am J Health Syst Pharm, 2002. **59**(5): p. 417-22.
4. Deshmukh, B.S. and V. Shinde, *Fruits in the wilderness: A potential of local food resource*. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2010. **1**.
5. Christensen, K.I., *Revision of Crataegus sect. Crataegus and Nothosect. Crataeguineae (Rosaceae-Maloideae) in the old world*. Systematic botany monographs, 1992: p. 1-199.
6. Phipps, J.B., R. O'Kennon, and R.W. Lance, *Hawthorns and medlars*. 2003: Timber Press.
7. Benabderrahmane, W., et al., *Polyphenolic content and bioactivities of Crataegus oxyacantha L. (Rosaceae)*. Natural product research, 2021. **35**(4): p. 627-632.
8. Ozturk, M., E. Altunda, and S. Gucl, *Medicinal and Aromatic Plants (Turkey)*. Ethnopharmacol. Encycl. Life Support Syst., 2012. **6**: p. 181-206.
9. Rodrigues, S., et al., *Crataegus monogyna buds and fruits phenolic extracts: Growth inhibitory activity on human tumor cell lines and chemical characterization by HPLC-DAD-ESI/MS*. Food Research International, 2012. **49**(1): p. 516-523.
10. Ljubuncic, P., et al., *Antioxidant activity of Crataegus aronia aqueous extract used in traditional Arab medicine in Israel*. Journal of ethnopharmacology, 2005. **101**(1-3): p. 153-161.
11. Chang, Q., et al., *Hawthorn*. The Journal of Clinical Pharmacology, 2002. **42**(6): p. 605-612.
12. Barros, L., A.M. Carvalho, and I.C. Ferreira, *Comparing the composition and bioactivity of Crataegus monogyna flowers and fruits used in folk medicine*. Phytochemical analysis, 2011. **22**(2): p. 181-188.
13. Karar, M.E. and N. Kuhnert, *UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS characterization of phenolics from Crataegus monogyna and Crataegus laevigata (Hawthorn) leaves, fruits and their herbal derived drops (Crataegutt Tropfen)*. J. Chem. Biol. Ther, 2015. **1**(102): p. 2572-0406.1000102.
14. Yang, B. and P. Liu, *Composition and health effects of phenolic compounds in hawthorn (Crataegus spp.) of different origins*. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2012. **92**(8): p. 1578-1590.

15. Cui, T., et al., *Quantification of the polyphenols and triterpene acids in Chinese hawthorn fruit by high-performance liquid chromatography*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006. **54**(13): p. 4574-4581.
16. Edwards, J.E., et al., *A review of the chemistry of the genus Crataegus*. Phytochemistry, 2012. **79**: p. 5-26.
17. Yeh, C.-T. and G.-C. Yen, *Effects of phenolic acids on human phenolsulfotransferases in relation to their antioxidant activity*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003. **51**(5): p. 1474-1479.
18. Issaadi, O., et al., *Phenolic composition and antioxidant capacity of hawthorn (Crataegus oxyacantha L.) flowers and fruits grown in Algeria*. Journal of Complementary and Integrative Medicine, 2020. **17**(4).
19. Kumar, D., et al., *The genus Crataegus: chemical and pharmacological perspectives*. Revista Brasileira de Farmacognosia, 2012. **22**: p. 1187-1200.
20. Venskutonis, P.R., *Phytochemical composition and bioactivities of hawthorn (Crataegus spp.): Review of recent research advances*. Journal of food bioactives, 2018. **4**: p. 69-87.
21. 21. Kumar, S. and A.K. Pandey, *Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview*. The scientific world journal, 2013. **2013**.
22. 22. Chopdat, F.I., *The Efficacy of Crataegus Oxyacantha □ on Refractory Hypertension in Males*. 2009: University of Johannesburg (South Africa).
23. Bajorun, T., et al., *Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations*. Arzneimittel-forschung, 1996. **46**(11): p. 1086-1089.
24. 24. Liperoti, R., et al., *Herbal medications in cardiovascular medicine*. Journal of the American College of Cardiology, 2017. **69**(9): p. 1188-1199.
25. Sokół-Łtowska, A., J. Oszmiański, and A. Wojdyło, *Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap*. Food chemistry, 2007. **103**(3): p. 853-859.
26. Li, F, Q. Yuan, and F Rashid, *Isolation, purification and immunobiological activity of a new water-soluble bee pollen polysaccharide from Crataegus pinnatifida Bge*. Carbohydrate polymers, 2009. **78**(1): p. 80-88.
27. Kanyonga, M., et al., *Effects of methanolic extract of Crataegus oxyacantha on blood homeostasis in rat*. J. Chem. Pharm. Res, 2011. **3**(3): p. 713-717.
28. Akila, M. and H. Devaraj, *Synergistic effect of tincture of Crataegus and Mangifera indica L. extract on hyperlipidemic and antioxidant status in atherogenic rats*. Vascular pharmacology, 2008. **49**(4-6): p. 173-177.
29. Shanthi, S., et al., *Hypolipidemic activity of tincture of Crataegus in rats*. Indian Journal of Biochemistry & Biophysics, 1994. **31**(2): p. 143-146.

30. Lacaille-Dubois, M., U. Franck, and H. Wagner, *Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants*. *Phytomedicine*, 2001. **8**(1): p. 47-52.
31. Zick, S.M., B. Gillespie, and K.D. Aaronson, *The effect of Crataegus oxyacantha special extract WS 1442 on clinical progression in patients with mild to moderate symptoms of heart failure*. *European journal of heart failure*, 2008. **10**(6): p. 587-593.
32. Degenring, F, et al., *A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh Crataegus berries (Crataegisan®) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II*. *Phytomedicine*, 2003. **10**(5): p. 363-369.
33. Hanus, M., J. Lafon, and M. Mathieu, *Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (Crataegus oxyacantha and Eschscholtzia californica) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders*. *Current medical research and opinion*, 2004. **20**(1): p. 63-71.
34. Jayalakshmi, R., C. Thirupurasundari, and S.N. Devaraj, *Pretreatment with alcoholic extract of shape Crataegus oxyacantha (AEC) activates mitochondrial protection during isoproterenol-induced myocardial infarction in rats*. *Molecular and cellular biochemistry*, 2006. **292**: p. 59-67.
35. Long, S., et al., *Effect of hawthorn (Crataegus oxyacantha) crude extract and chromatographic fractions on multiple activities in a cultured cardiomyocyte assay*. *Phytomedicine*, 2006. **13**(9-10): p. 643-650.
36. Tadić, V.M., et al., *Anti-inflammatory, gastroprotective, free-radical-scavenging, and antimicrobial activities of hawthorn berries ethanol extract*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2008. **56**(17): p. 7700-7709.
37. Jayachandran, K.S., et al., *Crataegus oxyacantha extract attenuates apoptotic incidence in myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating Akt and HIF-1 signaling pathways*. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2010. **56**(5): p. 526-531.
38. Hamza, A.A., et al., *Hawthorn herbal preparation from Crataegus oxyacantha attenuates in vivo carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis via modulating oxidative stress and inflammation*. *Antioxidants*, 2020. **9**(12): p. 1173.
39. de Quadros, A.P.O., et al., *Fruit extract of the medicinal plant Crataegus oxyacantha exerts genotoxic and mutagenic effects in cultured cells*. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2017. **80**(3): p. 161-170.
40. Martinelli, F, et al., *Botanical, Phytochemical, Anti-Microbial and Pharmaceutical Characteristics of Hawthorn (Crataegus monogyna Jacq.), Rosaceae*. *Molecules*, 2021. **26**(23): p. 7266.
41. Cuevas-Durán, R.E., et al., *Extracts of Crataegus oxyacantha and Rosmarinus officinalis attenuate ischemic myocardial damage by decreasing oxidative stress*

- and regulating the production of cardiac vasoactive agents.* International journal of molecular sciences, 2017. **18**(11): p. 2412.
42. Dagenais, G.R., et al., *Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study.* The Lancet, 2020. **395**(10226): p. 785-794.
 43. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
 44. Roth, G.A., et al., *Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study.* Journal of the American College of Cardiology, 2020. **76**(25): p. 2982-3021.
 45. Mosenzon, O., et al., *CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries.* Cardiovascular Diabetology, 2021. **20**(1): p. 1-13.
 46. Mondal, S. and D. Panda, *Nutrigenomics: An Interface of Gene-Diet-Disease Interaction.* 2020.
 47. Thompson, E.B., et al., *Preliminary study of potential antiarrhythmic effects of Crataegus monogyna.* J Pharm Sci, 1974. **63**(12): p. 1936-7.
 48. Ammon, H.P. and M. Handel, [*Crataegus, toxicology and pharmacology. Part III: Pharmacodynamics and pharmacokinetics.*]. Planta Med, 1981. **43**(4): p. 313-22.
 49. Iwamoto, M., T. Sato, and T. Ishizaki, [*The clinical effect of Crataegutt in heart disease of ischemic or hypertensive origin. A multicenter double-blind study*]. Planta Med, 1981. **42**(1): p. 1-16.
 50. Petkov, V., *Plants and hypotensive, antiatheromatous and coronarodilatating action.* Am J Chin Med, 1979. **7**(3): p. 197-236.
 51. Littleton, R.M., M. Miller, and J.R. Hove, *Whole plant based treatment of hypercholesterolemia with Crataegus laevigata in a zebrafish model.* BMC complementary and alternative medicine, 2012. **12**(1): p. 1-9.
 52. Lin, Y., M.A. Vermeer, and E.A. Trautwein, *Triterpenic acids present in hawthorn lower plasma cholesterol by inhibiting intestinal ACAT activity in hamsters.* Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011. **2011**.
 53. Zhang, Z., et al., *Hawthorn fruit is hypolipidemic in rabbits fed a high cholesterol diet.* The Journal of nutrition, 2002. **132**(1): p. 5-10.
 54. Remita, F., et al., *The protective effect of Crataegus monogyna Jacq. aqueous extract (fruits and leaves) on blood cells and lipid profile of rats after copper induced-toxicity.* Int. J. Minor Fruits Med. Arom. Plants, 2021. **7**: p. 19-25.
 55. Kwok, C.-Y., et al., *Cholesterol lowering and vascular protective effects of ethanolic extract of dried fruit of Crataegus pinnatifida, hawthorn (Shan Zha),*

- in diet-induced hypercholesterolaemic rat model.* Journal of Functional Foods, 2013. **5**(3): p. 1326-1335.
56. Alp, H., et al., *Protective effects of Hawthorn (Crataegus oxyacantha) extract against digoxin-induced arrhythmias in rats.* Anatolian Journal of Cardiology, 2016. **15**(12): p. 970.
 57. Vijayan, N.A., M. Thiruchenduran, and S.N. Devaraj, *Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of Crataegus oxyacantha on isoproterenol-induced myocardial damage.* Molecular and cellular biochemistry, 2012. **367**: p. 1-8.
 58. Holubarsch, C.J., et al., *The efficacy and safety of Crataegus extract WS® 1442 in patients with heart failure: The SPICE trial.* European Journal of Heart Failure, 2008. **10**(12): p. 1255-1263.
 59. Zick, S.M., et al., *Hawthorn extract randomized blinded chronic heart failure (HERB CHF) trial.* European Journal of Heart Failure, 2009. **11**(10): p. 990-999.
 60. Walker, A.F., et al., *Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial.* British Journal of General Practice, 2006. **56**(527): p. 437-443.
 61. Walker, A.F., et al., *Promising hypotensive effect of hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension.* Phytotherapy Research, 2002. **16**(1): p. 48-54.
 62. Liu, L.-T., et al., *Clinical study on treatment of carotid atherosclerosis with extraction of Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix and Crataegi Fructus: a randomized controlled trial.* Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo Zhong-yao Zazhi= China Journal of Chinese Materia Medica, 2014. **39**(6): p. 1115-1119.
 63. Luo, Y., et al., *Dietary intervention with AHP, a functional formula diet, improves both serum and hepatic lipids profile in dyslipidemia mice.* Journal of food science, 2009. **74**(6): p. H189-H195.
 64. Zhang, J., et al., *Effects of an aqueous extract of Crataegus pinnatifida Bge. var. major NE Br. fruit on experimental atherosclerosis in rats.* Journal of ethnopharmacology, 2013. **148**(2): p. 563-569.
 65. Dong, P., et al., *Hawthorn (Crataegus pinnatifida Bunge) leave flavonoids attenuate atherosclerosis development in apoE knock-out mice.* Journal of Ethnopharmacology, 2017. **198**: p. 479-488.
 66. Li, T., et al., *Effects of haw pectin oligosaccharide on lipid metabolism and oxidative stress in experimental hyperlipidemia mice induced by high-fat diet.* Food Chemistry, 2010. **121**(4): p. 1010-1013.
 67. Li, T., et al., *Antioxidant activity of penta-oligogalacturonide, isolated from haw pectin, suppresses triglyceride synthesis in mice fed with a high-fat diet.* Food Chemistry, 2014. **145**: p. 335-341.

68. Zhu, R.-G., et al., *Comparative effects of hawthorn (Crataegus pinnatifida Bunge) pectin and pectin hydrolyzates on the cholesterol homeostasis of hamsters fed high-cholesterol diets*. *Chemico-Biological Interactions*, 2015. **238**: p. 42-47.