Rev. Fitotec. Mex. Vol. 41 (3): 339 - 349, 2018

COMPUESTOS FENÓLICOS DE TEJOCOTE (*Crataegus* spp.): SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA ASOCIADA A LA PROTECCIÓN DE LA SALUD HUMANA

PHENOLIC COMPOUNDS OF HAWTHORN (*Crataegus* spp.): THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY ASSOCIATED TO THE PROTECTION OF HUMAN HEALTH

Braulio Cervantes-Paz[1], José de J. Ornelas-Paz[1]*, Alfonso A. Gardea-Béjar[2], Elhadi M. Yahia[3], Claudio Rios-Velasco[1], Paul B. Zamudio-Flores[1], Saul Ruiz-Cruz[4] y Vrani Ibarra-Junquera[5]

[1]Unidad Cuauhtémoc, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Av. Río Conchos S/N, Parque Industrial. 31570, Cd. Cuauhtémoc, Chihuahua, México. [2]Unidad Guaymas, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. km 6.6 Carr. al Varadero Nacional. Col. Las Playitas. 85480, Guaymas, Sonora, México. [3]Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro. Avenida de las Ciencias S/N. 76230, Juriquilla, Querétaro, México. [4] Departamento de Biotecnología y Ciencias Alimentarias, Instituto Tecnológico de Sonora. 5 de Febrero 818 Sur. 85000, Cd. Obregón, Sonora, México. [5] Laboratorio de Bioingeniería, Universidad de Colima. km 9 Carr. Coquimatlán-Colima. 28400, Coquimatlán, Colima, México.

**Autor para correspondencia* (jornelas@ciad.mx)

RESUMEN

El tejocote (*Crataegus* spp.) es un planta ampliamente distribuida en México, donde se le utiliza principalmente como alimento humano y para el ganado. Su uso en la medicina tradicional es bajo, comparado con el que se presenta en otros países. Históricamente, este fruto se ha utilizado para tratar un sinnúmero de padecimientos, que incluyen enfermedades cardiovasculares, las cuales representan una de las principales causas de muerte en México y el mundo. Los estudios científicos atribuyen algunos efectos benéficos del tejocote a los compuestos fenólicos. En la presente revisión, se analizan de manera crítica y sistemática los efectos benéficos atribuidos al tejocote y los mecanismos de acción involucrados, con la finalidad de promover su uso en el tratamiento de diversos padecimientos catalogados en México como problemas de salud pública.

Palabras clave: *Crataegus* spp, bioactividad, antioxidantes, enfermedades degenerativas, medicina tradicional.

SUMMARY

Hawthorn (*Crataegus* spp.) is a plant widely distributed in Mexico, where it is mainly used as food for humans and feed for livestock. Its use in traditional medicine is low, compared to that in other countries. Historically, the fruit has been used to treat many conditions, including cardiovascular diseases, which represent one of the leading causes of death in Mexico and the world. Scientific studies attribute some beneficial effects of hawthorn to phenolic compounds. In this review, the beneficial effects attributed to hawthorn and the mechanisms of action involved are analyzed in a critical and systematic way in order to promote its use in the treatment of various diseases considered in Mexico as public health problems.

Index words: *Crataegus* spp, bioactivity, antioxidants, degenerative diseases, traditional medicine.

INTRODUCCIÓN

El tejocote (*Crataegus* spp.) es un árbol perene ampliamente distribuido en México, donde se han encontrado 15 de las 1200 especies reportadas en el mundo (Dönmez, 2004). Las especies *C. pubescens* y *C. mexicana* se cultivan comercialmente en Puebla, estado que prácticamente aporta el total de la producción nacional (López-Santiago *et al.*, 2008; Núñez-Colín, 2009). Las especies *C. pubescens*, *C. gracilior* y *C. mexicana* son las más abundantes en el centro y norte del país, mientras que *C. stipulosa* se encuentra principalmente en la parte sur (Núñez-Colín, 2009). Históricamente, la producción anual nacional de tejocote, de manera desafortunada, no ha superado las 5000 t (Núñez-Colín, 2009).

El fruto se utiliza como alimento, especialmente en forma de mermelada y jalea, pero también se usa para extraer pectinas y como forraje, mientras que todos los tejidos de *Crataegus* spp. se emplean en la medicina tradicional (López-Santiago *et al.*, 2008). Su uso en la medicina tradicional mexicana es considerablemente bajo por motivos desconocidos, en comparación con el uso amplio que se le da en diversos países asiáticos. Su uso como medicina tradicional representa una solución alternativa para el tratamiento de ciertas enfermedades de alta incidencia en México. En el tejocote se han identificado diversos tipos de compuestos que son capaces de prevenir diversas enfermedades; sin embargo, los compuestos fenólicos parecen ser los responsables de los efectos benéficos para la salud atribuidos al género *Crataegus* (Chang *et al.*, 2001). Sólo algunos de estos efectos benéficos o protectores han sido plenamente demostrados. El objetivo de la presente revisión consistió en documentar los efectos benéficos en la salud que se atribuyen a los compuestos fenólicos identificados en el tejocote, analizando los posibles mecanismos de acción involucrados.

Recibido: 15 de febrero de 2017
Aceptado: 01 de junio de 2018

COMPUESTOS FENÓLICOS DE *Crataegus* spp.

Los compuestos fenólicos son metabolitos secundarios esenciales para el crecimiento y reproducción de las plantas, son sintetizados como parte del mecanismo de defensa en condiciones de estrés y protegen a las plantas de enfermedades. Todos contienen en su estructura al menos un grupo fenol, mismo que a su vez puede tener más de un grupo hidroxilo (Vermerris y Nicholson, 2008). Estos compuestos bioactivos se clasifican en polifenoles y fenoles simples. Los fenoles simples más abundantes del género *Crataegus* generalmente son ácidos fenólicos, mientras que los flavonoides son los compuestos polifenólicos más importantes en el tejocote. Estos últimos se encuentran generalmente conjugados con azúcares y ácidos orgánicos. El contenido de flavonoides en los frutos de tejocote suele representar entre 27 y 84 % del contenido de compuestos fenólicos totales (Núñez-Colín *et al*., 2007). Dentro de los flavonoides, destacan en diferentes partes de la planta los flavonoles, flavonas y procianidinas (Chang *et al*., 2001; Cui *et al*., 2006).

Varios glicósidos de hiperósido (quercetina-3-*O*-galactósido) y quercetina han sido reportados como principales flavonoles en frutos y hojas de *C. grayana* (Liu *et al*., 2011), *C. pinnatifida* (Liu *et al*., 2010) y *C. monogyna* (Petereit y Nahrstedt, 2005), mientras que quercetina-3-*O*-glucósido y los ácidos cafeoilquínico y cumaroilquínico son los más abundantes en flores, según estudios con *C. monogyna* (Barros *et al*., 2012). La catequina y epicatequina han sido identificadas como flavonoles abundantes en frutos y hojas del género *Crataegus* (Chang *et al*., 2001; Edwards *et al*., 2012). Liu *et al.* (2011) identificaron algunos flavonoles *C*-glicosilados (metoxicaempferol-metilpentosilhexósido y metoxicaempferol-pentósido) en extractos metanólicos de frutos y hojas de *C. grayana*. Petereit y Nahrstedt (2005) identificaron quercetina-3-*O*-rutinósido, quercetina-3-*O*-ramnosilgalactósido y sexangularetina-3-*O*-glucósido en *C. pentagyna, C. nigra* y *C. azarolus*.

La mayoría de las flavonas encontradas en tejocote están *C*-glicosiladas y derivan principalmente de apigenina y luteolina, de las cuales, la vitexina (apigenina-8-*C*-glucósido) y vitexina-2''-*O*-ramnósido son las que se encuentran comúnmente en especies de *Crataegus*. Liu *et al.* (2011) encontraron vitexina e isovitexina como principales flavonas en frutos y hojas de *C. grayana*; sin embargo, isovitexina-2''-*O*-ramnósido solamente fue identificada en hojas de *C. pentagyna* (Prinz *et al*., 2007). Las procianidinas identificadas en frutos, hojas y flores del género *Crataegus*, principalmente son del tipo B, que pueden estar unidas a través de enlaces carbono-carbono 4→6 o 4→8 (Liu, 2012, Com. Pers.[1]).

[1]**Liu P. (2012)** Composition of hawthorn (*Crataegus* spp.) fruits and leaves and emblic leafflower (*Phyllanthus emblica*) fruits. PhD. Thesis. University of Turku. Turku, Finland. 96 p.

En frutos y hojas de especies como *C. grayana* se han encontrado procianidinas oligoméricas como B2 y B5 (dímeros) y procianidinas C1 (trímeros) (Liu *et al*., 2011). Adicionalmente, algunas agliconas y glicósidos de procianidinas oligoméricas con diferente grado de polimerización se han identificado en *C. pinnatifida* (Cui *et al*., 2006). Los ácidos fenólicos más comunes reportados en extractos etanólicos de *Crateagus pinnatifida* Bge. var. *major* N.E.Br., son el ácido clorogénico, protocatecuico y cafeico (Chang *et al*., 2001). El ácido clorogénico se identificó en frutos y hojas de *C. grayana*, así como su isómero reportado como ácido 5-*O*-cafeoilquínico (Liu *et al*., 2011). Svedström *et al.* (2006) demostraron la presencia de ácido cafeico en hojas de *C. laevigata.* Zhang *et al.* (2001) identificaron ácido protocatecuico en frutos de *C. pinnatifida*.

La composición cualitativa y cuantitativa de compuestos bioactivos en el tejocote depende de la especie, tejido y estado de madurez del fruto, entre otros factores, aunque existe poca información al respecto. Liu *et al.* (2011) demostraron que las hojas de *C. grayana* contienen cantidades elevadas de flavonas-*C*-glicosiladas entre 2 y 5 mg g^{-1} peso seco, mientras que los frutos sólo contienen trazas de esos compuestos. El ácido 5-*O*-cafeoilquínico sólo se ha identificado en frutos (Liu *et al*., 2011). Liu *et al.* (2003) observaron mayores niveles de vitexina-2-ramnósido, hiperósido, rutina y vitexina en hojas que en frutos de *C. pinnatifida*. Liu *et al.* (2011) demostraron que los frutos inmaduros de *C. grayana* contienen más compuestos fenólicos que los maduros, mientras que en hojas se observó que el contenido de compuestos fenólicos se incrementó durante el desarrollo. Es importante puntualizar que la caracterización del perfil completo de compuestos fenólicos en los diferentes tejidos del tejocote no ha sido determinada en términos cualitativos y cuantitativos; tampoco se conoce el impacto de diversos factores bióticos y abióticos en dicho perfil. En el Cuadro 1 se presentan algunos de los compuestos fenólicos reportados en diversas especies del género *Crataegus*.

EFECTOS BENÉFICOS PARA LA SALUD

Los compuestos fenólicos pueden ejercer su actividad biológica a través de diversos mecanismos de acción, que incluyen su interacción con algunas enzimas, factores de transcripción, receptores, membranas y a través de su capacidad para neutralizar radicales libres (como metabolitos antioxidantes) (Gonçalves y Romano, 2017). Los frutos, hojas, flores y raíces de *Crataegus* se utilizan en la medicina naturista de todo el mundo en forma de infusiones, tinturas, extractos y cápsulas. Los tés disponibles comercialmente suelen contener menos de 1 g de frutos secos y se recomienda consumirlos tres veces al día. Las tinturas se obtienen con etanol de 25 a 60 %, en una proporción de

tejido a solución extractora que puede ser de 1:1 hasta 1:5, dependiendo de la concentración de etanol, y se recomienda consumir de 0.5 a 2 mL tres veces al día. Las cápsulas se encuentran disponibles en presentaciones de 250, 455 y 510 mg. También existen extractos alcohólicos semiestandarizados con base en su contenido de vitexina entre 100 y 250 mg y procianidinas oligoméricas entre 100 y 250 mg (Tracy, 2007).

El uso medicinal que se le da a esta planta varía con la región del mundo. En ciertas regiones de Europa se emplean las hojas, flores y frutos inmaduros (verdes) y maduros (rojos), o una combinación de éstos, por sus propiedades astringentes, antiespasmódicas, cardiotónicas, diuréticas, hipotensivas y anti-ateroscleróticas (Tadić *et al.*, 2008). En México, el tejocote ha sido utilizado desde tiempos prehispánicos para consumo humano y en forma de infusiones para el tratamiento de enfermedades respiratorias e infecciones bacterianas (Camacho-Corona *et al.*, 2015; Jimenez-Arellanes *et al.*, 2003). En la actualidad, los efectos benéficos que más se le atribuyen a diversas especies de *Crataegus* incluyen el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, hipertensión, arteriosclerosis, angina de pecho, enfermedad de Buerger, taquicardia paroxística y soplo (Tracy, 2007). Muchos de los supuestos efectos benéficos de *Crataegus* no han sido demostrados científicamente; sin embargo, dichos efectos se han atribuido a la presencia de un alto contenido de compuestos fenólicos (Verma *et al.*, 2007).

EFECTOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Los efectos cardioprotectores (prevención de enfermedades cardiovasculares) de *Crataegus* han sido muy estudiados. Según la clasificación funcional de insuficiencia cardíaca establecida por la New York Heart Association (NYHA), las infusiones de flores y de hojas ayudan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca tipo 2, y a dosis altas, pueden ayudar en el tratamiento de la insuficiencia tipo 3 (Degenring *et al.*, 2003), debido a sus propiedades cardiotónicas, antiarrítmicas, hipotensivas e hipolipidémicas (Refaat *et al.*, 2010).

Los mecanismos de acción involucrados en estos efectos son diversos e incluyen, principalmente, la inhibición de algunas enzimas como la fosfodiesterasa (Gonçalves y Romano, 2017) y el incremento de la biosíntesis del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en los cardiomiocitos (Tadić *et al.*, 2008), la inhibición de la ATPasa de Na^+/K^+ en el tejido muscular del corazón (acción inotrópica), lo que incrementa la producción de óxido nítrico (NO) en el endotelio vascular (Kim *et al.*, 2000), y la inhibición de enzimas que catalizan la formación de angiotensina, lo que favorece la vasodilatación y actividad cardioprotectora (Lacaille-Dubois *et al.*, 2001), así como la reducción del contenido de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), debido a una regulación positiva de los receptores hepáticos (acción hipolipidémica) (Rajendran *et al.*, 1996), entre otros.

Los efectos del fruto de *Crataegus* en el transporte y metabolismo de colesterol y lípidos se encuentran ampliamente documentados, en comparación con los asociados a otros padecimientos. Xu *et al.* (2009) demostraron que el consumo de frutos de tejocote (*C. pinnatifida* Bge) por ratones ateroscleróticos causó una reducción significativa en la proporción de colesterol en las LDL y colesterol sérico, así como en los niveles de triglicéridos circulantes. Kwok *et al.* (2013) observaron una reducción en los niveles de colesterol circulante, en la lesión ateroesclerótica, en la grasa hepática y estrés oxidativo en ratas suplementadas con polvo y extractos de frutos de *C. pinnatifida*. Estos autores atribuyeron tales efectos a la regulación positiva de la expresión hepática de ARNm para la colesterol 7-α-hidroxilasa, lo que mejora la biosíntesis de ácidos biliares. La disminución en los niveles de colesterol transportado por las LDL se ha atribuido a una reducción en la absorción de colesterol, mediada por la regulación negativa de la actividad enzimática de la acil CoA: colesterol aciltransferasa intestinal, al consumir polvo de frutos de *C. pinnatifida* (Zhang *et al.*, 2002); sin embargo, dicha disminución también podría ser consecuencia de la reducción en la producción de LDL mediada por los extractos de *C. monogyna* (Kausar *et al.*, 2011). El mecanismo involucrado aún no se entiende por completo.

El consumo de frutos de *C. oxycantha* causa un efecto inotrópico positivo; es decir, fortalece la contracción del músculo cardiaco al inhibir en el miocardio la NA^+-K^+ ATPasa (enzima integral de la membrana que mantiene el reposo cardíaco) y la fosfodiesterasa, que incrementa la síntesis de nucleótidos cíclicos intracelulares (Verma *et al.*, 2007). La inhibición de estas enzimas favorece la acumulación de calcio en el músculo cardíaco y mayor fuerza contráctil (Rodriguez *et al.*, 2008). Schwinger *et al.* (2000) demostraron que un extracto especial de *Crataegus* (WS® 1442) incrementó la fuerza de contracción y mejoró la generación de fuerza dependiente de la frecuencia, así como el aumento del tránsito de Ca^+ en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Holubarsch *et al.* (2008) reportaron que un extracto comercial (WS® 1442) de hojas secas y flores de *Crataegus* redujo la incidencia de muerte cardíaca repentina en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda. El efecto inotrópico de las hojas, flores y frutos de *C. oxyacantha* es potenciado por los efectos que tienen los flavonoides y procianidinas de esta planta en la dilatación de vasos sanguíneos periféricos y coronarios (Pöpping *et al.*, 1995; Verma *et al.*, 2007). La inhibición de la

enzima convertidora de angiotensina (hormona que causa vasoconstricción) por los flavonoides presentes en los extractos, puede también contribuir a la dilatación de los vasos sanguíneos (Gonçalves y Romano, 2017).

Los extractos de hojas, flores y frutos de *Crataegus* han demostrado tener actividad antiplaquetaria. Vibes *et al.* (1994) sugirieron que las procianidinas, catequina y epicatequina de extractos hidroalcohólicos de *C. oxycantha* inhibieron la biosíntesis de tromboxano A2. La activación de plaquetas en el organismo favorece la formación del trombo plaquetario, lo que desarrolla daños cerebrovasculares y síndromes coronarios agudos (Mehta, 2002). Dicha activación es dependiente del tromboxano A2, difosfato de adenosina, trombina y fosfodiesterasa (Li *et al.*, 2015). Shatoor *et al.* (2012) demostraron en ratas que los extractos acuosos de *C. aronia* syn. *azarolus* redujeron la función plaquetaria y que dicho efecto dependió de la dosis. Li *et al.* (2015) demostraron que extractos etanólicos de hojas de *C. pinnatifida* (ricos en monoterpenos y flavonas) inhibieron la agregación plaquetaria y exhibieron una elevada actividad antitrombótica en plasma de ratas, efectos que presumiblemente fueron mediados por los niveles de difosfato de adenosina.

Los extractos de *Crataegus* ejercen un efecto reductor de la presión arterial. El endotelio, tejido interno de los vasos sanguíneos, participa en la regulación de la contracción del músculo liso, mediada por los niveles de NO y la hiperpolarización del endotelio (Wang *et al.*, 2013). Chen *et al.* (1998) observaron que los extractos etanólicos de frutos secos de *Crataegus* causaron un efecto relajante en arterias mesentéricas de rata y atribuyeron dicho efecto a la acción del NO. Vierling *et al.* (2003) también encontraron que los extractos de *Crataegus* en etanol acuoso (ricos en procianidinas, flavonoides y vitexina) presentaron un efecto de relajación en aortas aisladas de cobayo (*Cavia porcellus*). Kim *et al.* (2000) atribuyeron este efecto a las procianidinas presentes en los extractos de *C. oxycantha* y *C. monogyna* a través de una relajación mediada por el NO dependiente del endotelio.

Los flavonoides presentes en extractos de *Crataegus* pudieron favorecer los niveles de NO que inducen la relajación vascular al aumentar la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (responsable de sintetizar NO en el endotelio), debido a sus propiedades pro-oxidantes, que protegen al óxido nítrico de la inactivación inducida por el radical superóxido y que evitan las cascadas de señalización de inflamación a través de la inhibición de la sobreexpresión de enzimas generadoras de NO (enzima óxido nítrico sintasa inducible, neuronal y mitocondrial) (Duarte *et al.*, 2014). Aunque los efectos de los extractos de *Crataegus* en el sistema cardiovascular son los más estudiados, aún se requiere su demostración en humanos y aclarar los mecanismos involucrados.

EFECTOS HIPOGLUCÉMICOS E HIPOLIPIDÉMICOS

Los extractos de tejocote podrían ser útiles en el tratamiento de diabetes, enfermedad crónico degenerativa que representa la segunda causa de muerte en México (Romero-Cerecero *et al.*, 2009). Los mecanismos involucrados aún no se conocen con claridad; sin embargo, algunos estudios han demostrado que el extracto de hojas de *C. pinnatifida* es capaz de disminuir los niveles de glucosa y triglicéridos sanguíneos en ratas (*Rattus*) diabéticas, presumiblemente a consecuencia de la inhibición de la α-glucosidasa y la lipasa pancreática (Tao *et al.*, 2010). Estos efectos también han sido reportados para extractos de flores y hojas de *C. aronia*, los cuales presentaron un efecto antihiperglucémico en ratas alimentadas con glucosa, y dicho efecto se atribuye a la inhibición de α-glucosidasa y α-amilasa (Al-Hallaq *et al.*, 2013; Gonçalves y Romano, 2017). Otros autores han atribuido dicho efecto a la capacidad de los extractos de *C. pinnatifida* para acelerar el tránsito intestinal, lo que reduce la hipertrigliceridemia posprandial en pacientes diabéticos (Wang *et al.*, 2011). El mismo efecto ha sido observado en ratas tratadas con néctar de *Crataegus*, el cual aumentó el grado de vaciado gástrico y motilidad intestinal postprandial, además de estimular la actividad de amilasa y lipasa intestinales, pero no la de pepsina gástrica y quimotripsina (Zou *et al.*, 2015).

Por otro lado, también se ha reportado que los compuestos fenólicos tienen la capacidad de inhibir a la lipasa pancreática, lipoproteinlipasa y glicerolfosfato deshidrogenasa, lo que resulta en la disminución de la absorción de triglicéridos (Gonçalves y Romano, 2017). Shih *et al.* (2013) encontraron que los extractos metanólicos de frutos de *C. pinnatifida* fueron eficaces en el control de hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia inducida en ratones por una dieta alta en grasas. La disminución de la glucosa en sangre pudo deberse a la disminución de la gluconeogénesis controlada por la fosfoenol piruvato carboxiquinasa y a la estimulación de la proteína kinasa activada por el monofosfato de adenosina; sin embargo, estos efectos también se han atribuido a los compuestos fenólicos del tejocote. Wang *et al.* (2011) demostraron que los extractos etanólicos de hojas de *C. pinnatifida*, así como los compuestos fenólicos mayoritarios (vitexina-4''-*O*-glucósido y vitexina-2''-*O*-ramnósido) controlaron la adipogénesis. Estos autores también encontraron que los extractos de hojas de *C. pinnatifida* promovieron un aumento en los niveles de adiponectina en los adipocitos, misma que se ha asociado con una disminución en el riesgo de padecer diabetes tipo 2 (Wang *et al.*, 2011).

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Los extractos de diversas especies de *Crataegus* inhiben el crecimiento de bacterias, hongos y levaduras. Esta actividad se ha atribuido a algunos de los compuestos fenólicos presentes en los extractos de frutos, hojas y flores de diversas especies de *Crataegus*, los cuales son capaces de propiciar la contracción celular, la pérdida de integridad (hiperpolarización y liberación de lipoproteínas) de la pared y membranas celulares de los microorganismos y la inhibición de la actividad de enzimas esenciales en el metabolismo de los microorganismos (Benli *et al*., 2008). Güven *et al.* (2006) demostraron que los extractos de acetato de etilo de frutos de *C. tanacetifolia* y *C. pyrus* inhibieron el crecimiento de hongos debido a la presencia de procianidinas, quercetina y apigenina en los extractos. Kostić *et al.* (2012) atribuyeron la actividad antimicrobiana de extractos etanólicos de frutos de *C. oxyacantha* a los altos niveles de compuestos fenólicos, flavonoides y antocianinas presentes en los extractos.

Salmanian *et al.* (2014) también demostraron que la inhibición del crecimiento de diversas bacterias enteropatógenas por extractos de semillas y pulpa de frutos de *C. elbursensis* fue consecuencia del elevado contenido de compuestos fenólicos en los extractos, especialmente de ácido clorogénico. De las diversas partes de la planta de tejocote, las hojas, epidermis de fruto y las semillas parecen presentar la mayor actividad antimicrobinana (Salmanian *et al*., 2014). De manera interesante, el Cuadro 1 muestra que las hojas presentan un mayor contenido de compuestos fenólicos, lo que fortalece la idea de que dichos compuestos son los responsables de la actividad antimicrobiana de extractos de tejocote.

La actividad antimicrobiana del género *Crataegus* es muy diversa y favorece de manera directa e indirecta la salud humana. Orhan *et al.* (2007) demostraron que los extractos de hojas y frutos de *C. aronia*, *C. monogyna* y *C. pseudoheterophylla* presentaron actividad antimicrobiana excepcionalmente alta contra *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* y los efectos de extractos de *Crataegus* fueron mayores que los obtenidos con fluconazol y ketoconazol contra *C. albicans*. Tadić *et al.* (2008) observaron que los extractos etanólicos de los frutos de *C. monogyna* y *C. oxycanatha* -ricos en flavonoides no glicosilados (0.18 %), hiperósido (0.14 %) y procianidinas (0.44 %)- ejercieron una actividad moderada contra el crecimiento de *Micrococcus flavus*, *Bacillus subtilis* y *Lysteria monocytogenes*. Los extractos metanólicos de hojas de *C. tanacetifolia* también inhibieron el crecimiento de *B. subtilis, Shigella*, *L. monocytogenes* y *S. aureus*, siendo dicho efecto consecuencia de la degradación de la pared celular y el encogimiento celular (Benli *et al*., 2008).

Los extractos de *Crataegus* también reducen el crecimiento de *E. coli, Salmonella spp., Enterococcus faecalis, Pseudomona aeruginosa, Bacillus cereus, Staphylococcus epidermidis* y *Micrococcus luteus,* aunque dicho efecto inhibidor depende de la especie de *Crataegus*, tipo de tejido y de la polaridad del disolvente empleado para obtener el extracto (Benli *et al*., 2008; Bahri-Sahloul *et al.*, 2014). La evidencia científica existente sugiere que los extractos de *Crataegus*, como los de *C. azarolus* L. var. *aronia*, son más efectivos contra bacterias Gram positivas, debido a que la superficie de su membrana es menos hidrofílica (poco polar por la presencia de lípidos), lo que favorece la interacción entre compuestos fenólicos de mediana o baja polaridad con dichas membranas (Bahri-Sahloul *et al*., 2014). El efecto antimicrobiano de los compuestos fenólicos de diferentes tejidos de *Crataegus* ha sido demostrado, aunque no se han establecido plenamente los mecanismos involucrados.

ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA

Las propiedades anticancerígenas de los compuestos fenólicos se encuentran documentadas; éstos actúan en diferentes etapas del ciclo celular que modulan la diferenciación celular e inducen apoptosis (Abubakar *et al*., 2012). Los mecanismos involucrados son diversos; uno de los principales es su capacidad para inactivar radicales libres que pueden causar mutaciones en el ADN y, consecuentemente, bloquear el daño genotóxico (Cheng *et al*., 2013). Los extractos de *C. monogyna* tienen una alta capacidad para neutralizar radicales libres (Froehlicher *et al*., 2009). Bansal *et al.* (2011) observaron que la quercetina, quercetina-3-*O*-ramnósido y el ácido cafeoilquínico, compuestos fenólicos abundantes en *Crataegus*, disminuyeron el daño de ADN, la peroxidación de lípidos, la citotoxicidad y la formación de especies reactivas de oxígeno por radiación. Los autores correlacionaron la actividad antioxidante de polifenoles con sus efectos radioprotectores.

Zambonin *et al.* (2012) demostraron la actividad antioxidante del ácido cafeico, siríngico y protocatecuico, abundantes en los extractos de *Crataegus*, en líneas celulares de leucemia sujetas a estrés oxidativo. Burmistrova *et al.* (2011) demostraron que ciertos flavonoides son capaces de inducir muerte celular, la cual se asoció con la liberación de citocromo *c* y con la inhibición de quinasas que regulan las señales extracelulares. Algunos ácidos fenólicos encontrados en los extractos de *Crataegus* son capaces de activar quinasas en células cancerosas, lo que causa un efecto benéfico (Yeh y Yen, 2006). Las quinasas MAPK constituyen una familia de serina/treonina-quinasas implicadas en la regulación de la proliferación, diferenciación y muerte celular programada (Wada y Penninger, 2004). Polifenoles y nuevos triterpenoides abundantes en frutos

Cuadro 1. Contenido (g kg^{-1}) de compuestos fenólicos en diversas especies y tejidos de *Crataegus* spp.

Compuesto fenólico	Especie de *Crataegus*	Tejido			Referencia
		Fruto	Flor	Hoja	
Epicatequina	*C. grayana, C. pinnatifida, C. monogyna*	0.3 - 7.8	1.40	1.0 – 22	Bernatonienė *et al.* (2008); Cui *et al.* (2006); Froehlicher *et al.* (2009); Liu *et al.* (2010); Liu *et al.* (2011); Zhang *et al.* (2001)
Rutina	*C. pinnatifida, C. scabrifolia, C. monogyna*	0.03 - 0.4		0.10	Bernatonienė *et al.* (2008); Froehlicher *et al.* (2009); Jianyong *et al.* (1994); Liu *et al.* (2003)
4´´´-*O*-ramnosilrutina	*C. pinnatifida*				
Vitexina	*C. pinnatifida*	0.03		0.2 - 59	Liu *et al.* (2003)
Vitexina-2-ramnósido	*C. pinnatifida, C. monogyna*	0.02 - 0.3	0.01	1.9 - 205	Bernatonienė *et al.* (2008); Liu *et al.* (2003); Petereit y Nahrstedt, (2005); Prinz *et al.* (2007)
Isovitexina-2´´-*O*-ramnósido	*C. pentagyna*	-	-	-	Prinz *et al.* (2007)
2´´-*O*-acetilvitexina, 3´´-*O*-acetilvitexina, 6´´-*O*-acetilvitexina, 4´´´-*O*-glucosilvitexina, vitexina-4´´-*O*-glucósidos	*C. pinnatifida*	-	-	-	Prinz *et al.* (2007)
8-*C*-*β*-D-(2´´-*O*-acetilo)-glucofuranosilapigenina, apigenina-*C*-hexósido	*C. pinnatifida, C. grayana*	-	-	-	Liu *et al.* (2011)
Luteolina-*C*-hexósido, metilluteolina-*C*-hexósido, luteolina-7-*O*-*β*-D-glucorónido	*C. grayana*	-	-	-	Prinz *et al.* (2007)
(*R*)-eriodictiol-7-*O*-glucurónido	*C. macrocarpa*	-	-	-	Prinz *et al.* (2007)
Procianidina B2	*C. grayana, C. pinnatifida, C. monogyna*	0.07 - 7.8		1 – 13.7	Bernatonienė *et al.* (2008); Cui *et al.* (2006); Froehlicher *et al.* (2009)
Procianidina B5	C. grayana	-	-	-	Cui *et al.* (2006)
Procianidina C1	*C. grayana, C. pinnatifida*	0.68 - 4.0		1 – 8	Cui *et al.* (2006)
Procianidina D1	*C. pinnatifida*	-	-	-	Cui *et al.* (2006)
Hiperósido	*C. grayana, C. pinnatifida, C. brettschneideri*	0.06 - 2.9	5.7	2 – 11	Bernatonienė *et al.* (2008); Cui *et al.* (2006); Froehlicher *et al.* (2009); Liu *et al.* (2010)
Quercetina	*C. grayana, C. pinnatifida, C. brettschneideri, C. monogyna*	0.01 - 0.5		2.0 - 6.0	Bernatonienė *et al.* (2008); Froehlicher *et al.* (2009); Petereit y Nahrstedt, (2005)
Orientina, orientina-2´´-*O*-ramnósido	*C. pentagyna*	-	-	-	Liu *et al.* (2011)
Quercetina-3-*O*-rutinósido	*C. pentagyna, C. nigra, C. azarolus*	-	-	-	Yang y Liu (2012)

Cuadro 1. Continúa.

Compuesto fenólico	Especie de *Crataegus*	Tejido			Referencia
		Fruto	Flor	Hoja	
Quercetina-3-*O*-ramnosilgalactósido	*C. pentagyna, C. nigra, C. azarolus*	-	-	-	Yang y Liu (2012)
Isoquercitrina	*C. pinnatifida*	-	-	-	Cui *et al.* (2006); Liu *et al.* (2010)
Sexangularetina-3-*O*-glucósido	*C. pentagyna, C. nigra,C. azarolus*	-	-	-	Yang y Liu (2012)
Quercetina-3-*O*-galactósido	*C. grayana, C. pinnatifida, C. monogyna*	-	-	-	Liu *et al.* (2011)
Quercetina-(di-ramnosilo)-hexósido	*C. pinnatifida*	-	-	-	Yang y Liu (2012)
Acetato de quercetina-hexósido	*C. grayana*	-	-	-	Liu *et al.* (2011)
Quercetina-ramnosilo-hexósido	*C. pinnatifida*	-	-	-	
Metoxilkaempferol-pentósido	*C. grayana*	-	-	-	Liu *et al.* (2011)
Metoxilkaempferol-metilpentosilo-hexósido	*C. grayana*	-	-	-	Liu *et al.* (2011)
Ideaina	*C. pinnatifida, C. brettschneideri*	-	-	-	Liu *et al.* (2011)
Ácido clorogénico	*C. pinnatifida, C. brettschneideri, C. monogyna*	0.14 - 1.7	8.3	7.9	Bernatonienė *et al.* (2008); Froehlicher *et al.* (2009); Liu *et al.* (2010); Liu *et al.* (2011)
Ácido neoclorogénico	*C. grayana*	-	-	-	Yang y Liu, (2012)
Ácido cafeico	*C. monogyna*	0.03	0.4		Liu *et al.* (2011)
Ácido protocatecuico	*C. pinnatifida*	-	-	-	Yang y Liu (2012)
Ácido gálico	*C. cuneate*	-	-	-	Yang y Liu (2012)
Ácido hidroxibenzoico	*C. cuneate*	-	-	-	Yang y Liu (2012)

de *C. pinnatifida* ejercen también un efecto inhibitorio en la proliferación de células cancerosas de hígado y mama (Qiao *et al.*, 2015).

EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO

Algunos flavonoides, procianidinas, taninos y ácidos fenólicos (ácido clorogénico, hiperósido, kaemferol, catequina) abundantes en frutos de tejocote ejercen efectos ansiolíticos, sedativos y analgésicos/antinociceptivos, aunque la información existente al respecto es escasa (Dos Santos *et al.*, 2006). Popovic-Milenkovic *et al.* (2014) demostraron que los extractos etanólicos obtenidos de frutos de *C. nigra* tienen un efecto ansiolítico, presumiblemente causado por el elevado contenido de compuestos fenólicos, principalmente kaemferol-3-*O*-glucósido, quercetina-3-*O*-glucósido, rutinósido, hiperósido, epicatequina, ácido 5-*O*-cafeocólico, ácido protocatecuico y ácido quínico. Similarmente, Hanus *et al.* (2004) observaron una disminución de ansiedad en pacientes tratados con extractos de *C. oxiacanta* y *Eschscholtzia californica*. Bor *et al.* (2012) reportaron efectos antinociceptivos causados por extractos etanólicos de hojas de *C. orientalis*, los cuales se atribuyeron al alto contenido de algunos flavonoides (hiperósido) presente en los extractos. Can *et al.* (2010) demostraron que los extractos de pulpa y semilla de frutos de *C. monogyna* ejercen efectos depresores del sistema nervioso central, así como efectos analgésicos en el sistema nervioso central y periférico, los cuales fueron mediados por el sistema endógeno opioide, lo que soporta el uso tradicional de esta planta para el tratamiento del estrés, nerviosismo, desórdenes del sueño y supresión del dolor.

ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

El exceso de radicales libres se ha relacionado con la patogénesis de al menos 100 enfermedades, por lo que la actividad antioxidante de *Crataegus* podría explicar muchas de sus propiedades protectoras (Young y Woodside, 2001). La capacidad antioxidante, capacidad para neutralizar radicales libres, de extractos de diferentes especies de *Crataegus* ha sido claramente demostrada. Se ha observado que los extractos de flores de *C. monogyna* tienen mayor capacidad antioxidante y de estabilización de diversos radicales (Froehlicher *et al.*, 2009). Chu *et al.* (2003) demostraron que un extracto de agua caliente de frutos secos de *C. pinnatifida* redujo la oxidación de las LDL inducida por Cu^{2+}.

En ratas, se ha observado que la suplementación con polvo de frutos de *C. pinnatifida* causa un incremento en el nivel sérico de α-tocoferol en comparación con el grupo control, lo cual sugiere que los compuestos de tejocote ayudan a mantener el sistema endógeno antioxidante (Zhang *et al.*, 2001). Por otro lado, Barreira *et al.* (2013) reportaron que los extractos etanólicos y acuosos de flores y frutos de *C. monogyna* presentaron una elevada actividad antioxidante, gracias a su alto contenido de flavonoides.

Estudios detallados han reportado que la alta capacidad antioxidante observada en extractos de flores de *C. monogyna* es conferida por la (-)-epicatequina, (+)-catequina, quercetina y procianidina B2 (Bernatonienė *et al.*, 2008; Froehlicher *et al.*, 2009) y que es baja la contribución del ácido clorogénico, hiperósido y rutina a dicha capacidad antioxidante (Froehlicher *et al.*, 2009). Kostić *et al.* (2012) atribuyeron el efecto antioxidante a la cianidina-3-glucósido, principal antocianina identificada en extractos de frutos de *C. oxycantha*. Recientemente, Liu *et al.* (2016) demostraron que la elevada capacidad antioxidante de bebidas de tejocote (*C. pinnatifida*) se debió al alto contenido de polifenoles, los cuales bloquearon la oxidación y activaron a otros antioxidantes. En la misma especie también se identificaron nuevos compuestos triterpenoides, los cuales exhibieron una elevada capacidad antioxidante *in vitro* (Qiao *et al.*, 2015).

Existe poca información sobre la actividad biológica de especies mexicanas de *Crataegus*; sin embargo, investigaciones recientes han demostrado una alta actividad antioxidante en algunas especies. García-Mateos *et al.* (2012) observaron que los extractos etanólicos obtenidos de flores de *Crataegus* spp. exhibieron una actividad antioxidante moderada atribuida principalmente a la quercetina y en menor grado a flavonas y procianidinas. En un estudio posterior, los mismos autores (García-Mateos *et al.*, 2013a) confirmaron la actividad antioxidante de extractos obtenidos de flores de *C. stipulosa, C. mexicana* y *C. nelsoni* y la relacionaron con el alto contenido de flavonoides. En un estudio más amplio, García-Mateos *et al.* (2013b) determinaron que la capacidad antioxidante de frutos de 20 genotipos de especies mexicanas de *Crataegus* se debe principalmente al contenido de flavonoides glicosilados.

CONCLUSIONES

Existe una gran variedad de especies del género *Crataegus*, las cuales han mostrado tener actividad biológica que ejercen diferentes efectos benéficos en la salud. Su uso medicinal incluye hojas, flores, frutos y raíces de esta planta para tratar y prevenir un sinnúmero de enfermedades, algunas de ellas consideradas en México como problemas de salud pública. Los efectos benéficos de este género se atribuyen al alto contenido y diversidad de compuestos fenólicos, tales como ácidos fenólicos, flavonoles, flavonas, flavanoles, etc., compuestos que varían ampliamente de manera cualitativa y cuantitativa en función del órgano o tejido de la planta, especie, estado de madurez y condiciones ambientales. Aún existe desconocimiento sobre los mecanismos moleculares mediante los cuales los compuestos fenólicos de *Crataegus* modifican las rutas de regulación, sobrevivencia y proliferación celular. La modificación de la actividad y biosíntesis de enzimas juegan un papel relevante en la actividad biológica de los compuestos fenólicos del tejocote. Importantes contribuciones se han hecho en relación a la caracterización del contenido de compuestos fenólicos en algunos tejidos de especies de *Crataegus* que existen en México y la actividad biológica de sus extractos.

BIBLIOGRAFÍA

Abubakar M. B., W. Z. Abdullah, S. A. Sulaiman and A. B. Suen (2012) A review of molecular mechanisms of the anti-leukemic effects of phenolic compounds in honey. *International Journal of Molecular Sciences* 13:15054-15073, doi: 10.3390/ijms131115054

Al-Hallaq E. K., V. Kasabri, S. S. Abdalla, Y. K. Bustanji and F. U. Afifi (2013) Anti-obesity and antihyperglycemic effects of *Crataegus aronia* extracts: *in vitro* and *in vivo* evaluations. *Food and Nutrition Sciences* 4:972-983, doi: 10.4236/fns.2013.49126

Bahri-Sahloul R., R. B. Fredj, N. Boughalleb, J. Shriaa, S. Saguem, J.-L. Hilbert, F. Trotin, S. Ammar, S. Bouzid and F. Harzallah-Skhiri (2014) Phenolic composition and antioxidant and antimicrobial activities of extracts obtained from *Crataegus azarolus* L. var. *aronia* (Willd.) Batt. ovaries calli. *Journal of Botany* 2014:623651, doi: 10.1155/2014/623651.

Bansal P., P. Paul, P. G. Nayak, S. T. Pannakal, J.-h. Zou, H. Laatsch, K. I. Priyadarsini and M. K. Unnikrishnan (2011) Phenolic compounds isolated from *Pilea microphylla* prevent radiation-induced cellular DNA damage. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 1:226-235, doi: 10.1016/j.apsb.2011.10.006

Barreira J. C. M, S. Rodrigues, A. M. Carvalho and I. C. F. R. Ferreira (2013) Development of hydrosoluble gels with *Crataegus monogyna* extracts for topical application: evaluation of antioxidant activity of the final formulations. *Industrial Crops and Products* 42:175-180, doi: 10.1016/j.indcrop.2012.05.034

Barros L., M. Dueñas, A. M. Carvalho, I. C. F. R. Ferreira and C. Santos-Buelga (2012) Characterization of phenolic compounds in

flowers of wild medicinal plants from Northeastern Portugal. *Food and Chemical Toxicology* 50:1576-1582, doi: 10.1016/j.fct.2012.02.004

Benli M., N. Yiğit, F. Geven, K. Güney and Ü. Bingöl (2008) Antimicrobial activity of endemic *Crataegus tanacetifolia* (Lam.) Pers and observation of the inhibition effect on bacterial cells. *Cell Biochemistry and Function* 26:844-851, doi: 10.1002/cbf.1515

Bernatonienė J., R. Masteikova, D. Majienė, A. Savickas, E. Kėvelaitis, R. Bernatonienė, K. Dvořáčková, G. Civinskienė, R. Lekas, K. Vitkevičius and R. Pečiūra (2008) Free radical-scavenging activities of *Crataegus monogyna* extracts. *Medicina (Kaunas)* 44:706-712.

Bor Z., R. Arslan, N. Bektaş, S. Pirildar and A. A. Dönmez (2012) Antinociceptive, antiinflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Crataegus orientalis* leaves. *Turkish Journal of Medical Sciences* 42:315-324, doi: 10.3906/sag-1011-1304

Burmistrova O., J. Quintana, J. G. Díaz and F. Estévez (2011) Astragalin heptaacetate-induced cell death in human leukemia cells is dependent on caspases and activates the MAPK pathway. *Cancer Letters* 309:71-77, doi: 10.1016/j.canlet.2011.05.018

Camacho-Corona M. R., A. García, B. D. Mata-Cárdenas, E. Garza-González, C. Ibarra-Alvarado, A. Rojas-Molina, I. Rojas-Molina, M. Bah, M. A. Zavala S. and S. Pérez G. (2015) Screening for antibacterial and antiprotozoal activities of crude extracts derived from Mexican medicinal plants. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 12:104-112, doi: 10.4314/ajtcam.v12i3.13

Can Ö. D., Ü. D. Özkay, N. Öztürk and Y. Öztürk (2010) Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. *Pharmaceutical Biology* 48:924-931, doi: 10.3109/13880200903305500

Chang Q., M. Zhu, Z. Zuo, M. Chow and W. K. K. Ho (2001) High-performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of hawthorn active components in rat plasma. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 760:227-235, doi: 10.1016/S0378-4347(01)00273-0

Chen Z. Y., Z. S. Zhang, K. Y. Kwan, M. Zhu, W. K. K. Ho and Y. Huang (1998) Endothelium-dependent relaxation induced by hawthorn extract in rat mesenteric artery. *Life Sciences* 63:1983-1991, doi: 10.1016/S0024-3205(98)00476-7

Cheng N., Y. Wang, H. Gao, J. Yuan, F. Feng, W. Cao and J. Zheng (2013) Protective effect of extract of *Crataegus pinnatifida* pollen on DNA damage response to oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology* 59:709-714, doi: 10.1016/j.fct.2013.07.015

Chu C. Y., M. J. Lee, C. L. Liao, W. L. Lin, Y. F. Yin and T. H. Tseng (2003) Inhibitory effect of hot-water extract from dried fruit of *Crataegus pinnatifida* on low-density lipoprotein (LDL) oxidation in cell and cell-free systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51:7583-7588, doi: 10.1021/jf030407y

Cui T., J. Z. Li, H. Kayahara, L. Ma, L. X. Wu and K. Nakamura (2006) Quantification of the polyphenols and triterpene acids in Chinese hawthorn fruit by high-performance liquid chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54:4574-4581, doi: 10.1021/jf060310m

Degenring F. H., A. Suter, M. Weber and R. Saller (2003) 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* 10:363-369, doi: 10.1078/0944-7113-00312

Dönmez A. A. (2004) The genus *Crataegus* L. (Rosaceae) with special reference to hybridisation and biodiversity in Turkey. *Turkish Journal of Botany* 28:29-37.

Dos Santos M. D., M. C. Almeida, N. P. Lopes and G. E. P. De Souza (2006) Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the natural polyphenol chlorogenic acid. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 29:2236-2240, doi: 10.1248/bpb.29.2236

Duarte J., V. Francisco and F. Perez-Vizcaino (2014) Modulation of nitric oxide by flavonoids. *Food & Function* 5:1653-1668, doi:10.1039/c4fo00144c

Edwards J. E., P. N. Brown, N. Talent, T. A. Dickinson and P. R. Shipley (2012) A review of the chemistry of the genus *Crataegus*. *Phytochemistry* 79:5-26, doi: 10.1016/j.phytochem.2012.04.006

Froehlicher T., T. Hennebelle, F. Martin-Nizard, P. Cleenewerck, J. L. Hilbert, F. Trotin and S. Grec (2009) Phenolic profiles and antioxidative effects of hawthorn cell suspensions, fresh fruits, and medicinal dried parts. *Food Chemistry* 115:897-903, doi: .org/10.1016/j.foodchem.2009.01.004

García-Mateos R., L. Aguilar-Santelises, M. Soto-Hernández, R. Nieto-Ángel and G. Kite (2012) Total phenolic compounds, flavonoids and antioxidant activity in the flowers of *Crataegus* spp. from México. *Agrociencia* 46:651-662.

García-Mateos R., L. Aguilar-Santelises, M. Soto-Hernández and R. Nieto-Angel (2013a) Flavonoids and antioxidant activity of flowers of Mexican *Crataegus* spp. *Natural Product Research* 27:834-836, doi: 10.1080/14786419.2012.704370

García-Mateos R., E. Ibarra-Estrada and R. Nieto-Angel (2013b) Antioxidant compounds in hawthorn fruits (*Crataegus* spp.) of Mexico. *Revista Mexicana de Biodiversidad* 84:1298-1304, doi: 10.7550/rmb.35675

Gonçalves S. and A. Romano (2017) Inhibitory properties of phenolic compounds against enzymes linked with human diseases. *In*: Phenolic Compounds. Biological Activity. M. Soto-Hernández, M. Palma-Tenango and M. R. García-Mateos (eds.). InTech. London, UK. pp:99-118, doi: 10.5772/66844

Güven K., E. Yücel and F. Cetintaş (2006) Antimicrobial activities of fruits of *Crataegus* and *Pyrus* species. *Pharmaceutical Biology* 44:79-83, doi: 10.1080/13880200600591253

Hanus M., J. Lafon and M. Mathieu (2004) 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* 20:63-71, doi:10.1185/030079903125002603

Holubarsch C. J. F., W. S. Colucci, T. Meinertz, W. Gaus and M. Tendera (2008) The efficacy and safety of *Crataegus* extract WS® 1442 in patients with heart failure: The SPICE trial. *European Journal of Heart Failure* 10:1255-1263, doi: 10.1016/j.ejheart.2008.10.004

Jianyong S., G. Guangyao and C. Dihua (1994) The chemical constituents of the fruits of *Crataegus scabrifolia*. *Natural Product Research and Development* 2:p008.

Jimenez-Arellanes A., M. Meckes, R. Ramirez, J. Torres and J. Luna Herrera (2003) Activity against multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Mexican plants used to treat respiratory diseases. *Phytotherapy Research* 17:903-908, doi: 10.1002/ptr.1377

Kausar S., Z. Zaheer, M. Saqib and B. Zia (2011) The effect of *Crataegus* (hawthorn) extract alone and in combination with simvastatin on serum lipid profile in hyperlipidemic albino rats. *Biomedica* 27:140-147.

Kim S. H., K. W. Kang, K. W. Kim and N. D. Kim (2000) Procyanidins in *Crataegus* extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. *Life Sciences* 67:121-131, doi: 10.1016/S0024-3205(00)00608-1

Kostić D. A., J. M. Velicković, S. S. Mitić, M. N. Mitić and S. S. Randelović (2012) Phenolic content, and antioxidant and antimicrobial activities of *Crataegus oxyacantha* L (Rosaceae) fruit extract from Southeast Serbia. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 11:117-124, doi: 10.4314/tjpr.v11i1.15

Kwok C. Y., C. Li, H. L. Cheng, Y. F. Ng, T. Y. Chan, Y. W. Kwan, G. P. H. Leung, S. M. Y. Lee, D. K. W. Mok, P. H. F. Yu and S. W. Chan (2013) 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* 5:1326-1335, doi: 10.1016/j.jff.2013.04.020

Lacaille-Dubois M. A., U. Franck and H. Wagner (2001) Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phytomedicine* 8:47-52, doi: 10.1078/0944-7113-00003

Li L. Z., P. Y. Gao, S. J. Song, Y. Q. Yuan, C. T. Liu, X. X. Huang and Q. B. Liu (2015) Monoterpenes and flavones from the leaves of *Crataegus pinnatifida* with anticoagulant activities. *Journal of Functional Foods* 12:237-245, doi: 10.1016/j.jff.2014.11.012

Liu P., H. Kallio and B. Yang (2011) Phenolic compounds in hawthorn (*Crataegus grayana*) fruits and leaves and changes during fruit ripening. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59:11141-11149, doi: 10.1021/jf202465u

Liu P., B. Yang and H. Kallio (2010) Characterization of phenolic compounds in Chinese hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major*) fruit by high performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. *Food Chemistry* 121:1188-1197, doi: 10.1016/j.foodchem.2010.02.002

Liu S., X. Chang, X. Liu and Z. Shen (2016) Effects of pretreatments on anthocyanin composition, phenolics contents and antioxidant capacities during fermentation of hawthorn (*Crataegus pinnatifida*) drink. *Food Chemistry* 212:87-95, doi: 10.1016/j.foodchem.2016.05.146

Liu W., G. Chen and T. Cui (2003) Determination of flavones in *Crataegus pinnatifida* by capillary zone electrophoresis. *Journal of Chromatographic Science* 41:87-91, doi: 10.1093/chromsci/41.2.87

López-Santiago J., R. Nieto-Ángel, A. F. Barrientos-Priego, E. Rodríguez-Pérez, M. T. Colinas-León, M. W. Borys y F. González-Andrés (2008) Selección de variables morfológicas para la caracterización del tejocote (*Crataegus* spp.). *Revista Chapingo Serie Horticultura* 14:97-111.

Mehta S. R. (2002) Appropriate antiplatelet and antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes: recent updates to the ACC/AHA guidelines. *The Journal of Invasive Cardiology* 14:27E-34E.

Núñez-Colín C., R. García-Mateos, R. Nieto-Ángel y M. Soto-Hernández (2007) Caracterización de genotipos de *Crataegus* en relación al contenido de compuestos fenólicos. *Proceedings of the Interamerican Society for Tropical Horticulture* 51:124-127.

Núñez-Colín C. A. (2009) Áreas prioritarias para colectar germoplasma de (*Crataegus* L.) en México con base en la diversidad y riqueza de especies. *Agricultura Técnica en México* 35:333-338.

Orhan I., B. Özçelik, M. Kartal, B. Özdeveci and H. Duman (2007) HPLC quantification of vitexine-2"-*O*-rhamnoside and hyperoside in three *Crataegus* species and their antimicrobial and antiviral activities. *Chromatographia* 66(Suppl.):S153-S157, doi:10.1365/s10337-007-0283-x

Petereit F. und A. Nahrstedt (2005) Inhaltsstoffe offizineller Weißdorn Drogen: *Crataegus* aus analytischer Sicht. *Pharmazie in unserer Zeit* 34:22-26, doi: 10.1002/pauz.200400100

Pöpping S., H. Rose, I. Ionescu, Y. Fischer and H. Kammermeier (1995) Effect of a hawthorn extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardiomyocytes. *Arzneimittel-Forschung* 45:1157-1161.

Popovic-Milenkovic M. T., M. T. Tomovic, S. R. Brankovic, B. T. Ljujic and S. M. Jankovic (2014) Antioxidant and anxiolytic activities of *Crataegus nigra* Wald. *et* Kit. berries. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 71:279-285.

Prinz S., A. Ringl, A. Huefner, E. Pemp and B. Kopp (2007) 4'''-Acetylvitexin-2"-O-rhamnoside, isoorientin, orientin, and 8-methoxykaempferol-3-*O*-glucoside as markers for the differentiation of *Crataegus monogyna* and *Crataegus pentagyna* from *Crataegus laevigata* (Rosaceae). *Chemistry & Biodiversity* 4:2920-2931, doi: 10.1002/cbdv.200790241

Qiao A., Y. Wang, L. Xiang, Z. Zhang and X. He (2015) Novel triterpenoids isolated from hawthorn berries functioned as antioxidant and antiproliferative activities. *Journal of Functional Foods* 13:308-313, doi: 10.1016/j.jff.2014.12.047.

Rajendran S., P. D. Deepalakshmi, K. Parasakthy, H. Devaraj and S. N. Devaraj (1996) Effect of tincture of *Crataegus* on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet. *Atherosclerosis* 123:235-241, doi: 10.1016/0021-9150(96)05813-3

Refaat A. T., A. A. Shahat, N. A. Ehsan, N. Yassin, F. Hammouda, E. A. Tabl and S. I. Ismail (2010) Phytochemical and biological activities of *Crataegus sinaica* growing in Egypt. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 3:257-261, doi: 10.1016/S1995-7645(10)60062-4

Rodriguez M. E., B. J. Poindexter, R. J. Bick and A. Dasgupta (2008) A comparison of the effects of commercially available hawthorn preparations on calcium transients of isolated cardiomyocytes. *Journal of Medicinal Food* 11:680-686, doi: 10.1089/jmf.2008.0080

Romero-Cerecero O., H. Reyes-Morales, L. Aguilar-Santamaría, M. Huerta-Reyes and J. Tortoriello-García (2009) Use of medicinal plants among patients with diabetes mellitus type 2 in Morelos, Mexico. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 8:380-388.

Salmanian S., A. R. Sadeghi Mahoonak, M. Alami and M. Ghorbani (2014) Phenolic content, antiradical, antioxidant, and antibacterial properties of hawthorn (*Crataegus elbursensis*) seed and pulp extract. *Journal of Agricultural Science and Technology* 16:343-354.

Schwinger R. H. G., M. Pietsch, K. Frank and K. Brixius (2000) *Crataegus* special extract WS 1442 increases force of contraction in human myocardium cAMP-independently. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 35:700-707.

Shatoor A. S., H. Soliman, F. Al-Hashem, B. El-Gamal, A. Othman and N. El-Menshawy (2012) Effect of hawthorn (*Crataegus aronia* syn. *Azarolus* (L)) on platelet function in albino Wistar rats. *Thrombosis Research* 130:75-80, doi: 10.1016/j.thromres.2012.01.001

Shih C. C., C. H. Lin, Y. J. Lin and J. B. Wu (2013) Validation of the antidiabetic and hypolipidemic effects of hawthorn by assessment of gluconeogenesis and lipogenesis related genes and AMP-activated protein kinase phosphorylation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013: 597067, doi: 10.1155/2013/597067

Svedström U., H. Vuorela, R. Kostiainen, I. Laakso and R. Hiltunen (2006) Fractionation of polyphenols in hawthorn into polymeric procyanidins, phenolic acids and flavonoids prior to high-performance liquid chromatographic analysis. *Journal of Chromatography A* 1112:103-111, doi 10.1016/j.chroma.2005.12.080

Tadić V. M., S. Dobrić, G. M. Marković, S. M. Đorđević, I. A. Arsić, N. R. Menković and T. Stević (2008) Anti-inflammatory, gastroprotective, free-radical-scavenging, and antimicrobial activities of hawthorn berries ethanol extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56:7700-7709, doi: 10.1021/jf801668c

Tao W., Z. Deqin, L. Yuhong, L. Hong, L. Zhanbiao, Z. Chunfeng, H. Limin and G. Xiumei (2010) Regulation effects on abnormal glucose and lipid metabolism of TZQ-F, a new kind of traditional Chinese medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 128:575-582, doi: 10.1016/j.jep.2010.01.044

Tracy T. S. (2007) Hawthorn. *In*: Herbal Products: Toxicology and Clinical Pharmacology. Second edition. T. S. Tracy and R. L. Kingston (eds.). Humana Press Inc. Totowa, NJ, USA. pp:203-209.

Verma S. K., V. Jain, D. Verma and R. Khamesra (2007) *Crataegus oxyacantha* – a cardioprotective herb. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology* 1:65-71.

Vermerris W. and R. Nicholson (2008) Families of phenolic compounds and means of classification. *In:* Phenolic Compound Biochemistry. W. Vermerris and R. Nicholson (eds.). Springer. Dordrecht, The Netherlands. pp:1-34, doi: 10.1007/978-1-4020-5164-7_1

Vibes J., B. Lasserre, J. Gleye and C. Declume (1994) Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis *in vitro* by the main components of *Crataegus oxyacantha* (hawthorn) flower heads. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 50:173-175, doi: 10.1016/0952-3278(94)90141-4

Vierling W., N. Brand, F. Gaedcke, K. H. Sensch, E. Schneider and M. Scholz (2003) Investigation of the pharmaceutical and pharmacological equivalence of different hawthorn extracts. *Phytomedicine* 10:8-16, doi: 10.1078/094471103321648601

Wada T. and J. M. Penninger (2004) Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation. *Oncogene* 23:2838-2849, doi: 10.1038/sj.onc.1207556

Wang J., X. Xiong and B. Feng (2013) Effect of *Crataegus* usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013: 149363, doi: 10.1155/2013/149363

Wang T., Y. An, C. Zhao, L. Han, M. Boakye-Yiadom, W. Wang and Y. Zhang (2011) Regulation effects of *Crataegus pinnatifida* leaf on glucose and lipids metabolism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59:4987-4994, doi: 10.1021/jf1049062

Xu H., H. E. Xu and D. Ryan (2009) A study of the comparative effects of hawthorn fruit compound and simvastatin on lowering blood lipid levels. *The American Journal of Chinese Medicine* 37:903-908, doi: 10.1142/S0192415X09007302

Yang B. and P. Liu (2012) Composition and health effects of phenolic compounds in hawthorn (*Crataegus* spp.) of different origins. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 92:1578-1590, doi: 10.1002/jsfa.5671

Yeh C. T. and G. C. Yen (2006) Involvement of p38 MAPK and Nrf2 in phenolic acid-induced P-form phenol sulfotransferase expression in human hepatoma HepG2 cells. *Carcinogenesis* 27:1008-1017, doi: 10.1093/carcin/bgi281

Young I. S. and J. V. Woodside (2001) Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology* 54:176-186, doi: 10.1136/jcp.54.3.176

Zambonin L., C. Caliceti, F. V. Dalla Sega, D. Fiorentini, S. Hrelia, L. Landi and C. Prata (2012) Dietary phenolic acids act as effective antioxidants in membrane models and in cultured cells, exhibiting proapoptotic effects in leukaemia cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012:839298, doi: 10.1155/2012/839298

Zhang Z., Q. Chang, M. Zhu, Y. Huang, W. K. K. Ho and Z. Y. Chen (2001) Characterization of antioxidants present in hawthorn fruits. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 12:144-152, doi: 10.1016/S0955-2863(00)00137-6

Zhang Z., W. K. K. Ho, Y. Huang, A. E. James, L. W. Lam and Z. Y. Chen (2002) Hawthorn fruit is hypolipidemic in rabbits fed a high cholesterol diet. *The Journal of Nutrition* 132:5-10, doi: 10.1093/jn/132.1.5

Zou S., J. Li, C. Ma, J. Chen, P. K. Leong, H. Y. Leung, W. M. Chan, H. S. Wong and K. M. Ko (2015) Hawthorn nectar enhances gastrointestinal motility as well as stimulates intestinal amylase and lipase activities in mice. *Chinese Medicine* 6:159-168, doi: 10.4236/cm.2015.63017