

ПАСЕНИН – ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ИЗ ПАЖИТНИКА СЕННОГО (*TRIGONELLA FOENUM-GRAECUM* L.)

В.В. Карабаева

ст. науч. сотрудник, отдел экспериментальной и клинической фармакологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: vera-karabaeva@rambler.ru

Г.Ф. Сидельникова

науч. сотрудник, отдел экспериментальной и клинической фармакологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)

Л.В. Крепкова

к.б.н., зав. отделом токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: krepkova2011@yandex.ru

В.В. Бортникова

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)

Е.В. Ферубко

к.м.н., зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)

Проведен анализ результатов доклинических и клинических исследований пасенина – сухого очищенного экстракта из семян пажитника сеного (*Trigonella foenum-graecum* L.) семейства бобовых (*Fabaceae*) – в качестве гипохолестеринемического средства. Экспериментальные и клинические исследования показали, что пасенин обладает гипохолестеринемическими и гипотриглицеридемическими свойствами и может быть использован в терапии дислипидемий, сопровождающих сердечно-сосудистую патологию и сахарный диабет.

Ключевые слова: пасенин, *Trigonella foenum-graecum*, дислипидемия, гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические свойства.

Для цитирования: Карабаева В.В., Сидельникова Г.Ф., Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Ферубко Е.В. Пасенин – гипохолестеринемическое средство из пажитника сеного (*Trigonella foenum-graecum* L.). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(10):67–71. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-10-13>

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире. Ежегодно от этой патологии в нашей стране умирает более 1,2 млн человек. Согласно данным Росстата, в 2016 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 616 человек на 100 тыс. населения, а абсолютные потери – примерно 900 тыс. человек [1]. Наиболее распространенными заболеваниями среди них являются ишемический инсульт, заболевания коронарных и периферических артерий. Причины развития указанных заболеваний имеют многофакторный характер, но для большинства сердечно-сосудистых заболеваний основной причиной является атеросклероз сосудов. Наиболее часто проблемы, связанные с атеросклеротиче-

ским поражением сосудов, проявляются у больных, страдающих сахарным диабетом, гипертонией и избыточным весом. Проблемы с сосудами часто возникают у курящих людей, а также у тех, кто ведет малоактивный образ жизни, потребляет большое количество сахара, жирных жареных продуктов, в которых присутствует большое количество холестерина. Важное значение имеет также наследственный и возрастной факторы [2].

Основными аспектами борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, наряду с разработкой и внедрением современных методов лечения, являются раннее выявление и профилактика этих заболеваний, которые должны проводиться с помощью пропаганды здорового образа жизни, устранения вредных привычек, а также за счет

коррекции дислипидемий (ДЛП) и АГ (артериальной гипертензии). Данные мероприятия могут предотвратить до 80% ССЗ. Гиполипидемические средства применимы также в целях профилактики сложных сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инфарктов и атеросклероза. К наиболее широко применяющимся лекарственным средствам, корригирующим дислипидемию, относятся статины, а также ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), фибраты, препараты, содержащие n-3 полиненасыщенные жирные кислоты, и ингибиторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9) [3–6]. Наряду с синтетическими гиполипидемическими препаратами, для лечения дислипидемии и атеросклероза используют лекарственные средства растительного происхождения, которые малотоксичны по сравнению с синтетическими препаратами и при длительном применении, как правило, лишены выраженных побочных эффектов.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – обобщение результатов экспериментального и клинического изучения пасенина – гиполипидемического средства растительного происхождения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) разработан препарат «Пасенин», представляющий собой сухой очищенный экстракт из семян пажитника сеного (*Trigonella foenum-graecum* L.) семейства бобовых (*Fabáceae*). Действующими веществами пасенина является сумма фураностаноловых гликозидов (не менее 80%), основным из которых является протоямосцин (примерно 50% от общего содержания). На основе сухого экстракта создана лекарственная форма пасенина – таблетки по 0,03 г для приема внутрь.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальное изучение пасенина с использованием современных моделей и методов исследования (модель гиперлипидемии крыс, вызванной введением фруктозы; модель гиперлипидемии крыс, вызванной скормливанием атерогенного рациона; модель холестеринowego атеросклероза кроликов по Аничкову) установило отчетливый дозозависимый гиполипидемический (гипотриглицеридемический и гипохолестеринемический) эффект пасенина на всех использованных

моделях патологии. На модели алиментарного атеросклероза у крыс под влиянием пасенина происходила нормализация функционального состояния печени, сердца и почек экспериментальных животных. Введение пасенина снижало жировую дистрофию внутренних органов и развитие осложнений, связанных с атеросклерозом магистральных и коронарных артерий, что свидетельствовало не только о гиполипидемическом, но и о его ангио- и кардиопротекторном действии [7–9].

Показано также, что пасенин несколько снижал содержание глюкозы в крови экспериментальных животных и умеренно понижал свертывание крови, более четко проявляющееся на моделях патологии. При этом препарат не оказывал существенного влияния на показатели гемодинамики: частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), ударный и минутный объем крови, периферический кровоток и не влиял на электрокардиографические показатели биоэлектрической активности сердца и биоэлектрическую активность головного мозга. Пасенин по гипотриглицеридемическому действию не уступает клофибрату и выгодно отличается наличием умеренного антикоагулянтного действия. При доклиническом изучении безопасности установлено, что пасенин является малотоксичным веществом, не обладает эмбриотоксическими, тератогенными, аллергизирующими, местнораздражающими, мутагенными и канцерогенными свойствами.

Клинические исследования эффективности и безопасности пасенина проводили в четырех лечебных учреждениях с участием 212 пациентов в возрасте 20–70 лет мужского и женского пола с дислипидемиями различного (IIa, IIb, IV) типа. Большинство составляли пациенты с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардия напряжения (СН) I–III ФК (43,3%), атеросклеротический кардиосклероз (37,2%), в том числе 93(43,8%) пациента с сахарным диабетом (СД).

На кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии Курского государственного медицинского института пасенин назначали 32 пациентам мужского пола в возрасте 40–59 лет с ИБС и различными типами дислипидемий (IIa – 7, IIb – 10, IV – 15 чел.). Обследование включало: опрос, антропометрические исследования, измерение АД, клинические и электрофизиологические обследования, биохимические (содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низ-

кой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), мочевины, креатинина, мочевой кислоты, определение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), иммунохимические (определение концентрации аполипопротеинов), физико-химические исследования (фенотипирование ДЛП). Толерантность к физической нагрузке оценивали по результатам велоэргометрии. Изучаемая группа не различалась по характеру питания. В течение первых 6 недель отменяли все виды медикаментозной терапии, за исключением нитратов, и при необходимости назначали диетотерапию. В последующие 2 недели проводили плацебо тест. Монотерапия пасенином начиналась с 3-го месяца наблюдения с начальной суточной дозы 30 мг с последующей коррекцией дозы. Контроль биохимических показателей выполняли с интервалом 7–10 суток.

У больных IIa типом ДЛП к концу 2-го месяца уровень общего холестерина уменьшился на 15,3%, ЛПНП – на 19,6%, ЛПОНП – на 33,5%, ТГ – на 33,7%, атерогенный индекс – на 2–8%; уменьшилось содержание апо В на 11,3–2% и увеличилось содержание апо А-1 на 11,9%.

В группе больных с IIb типом ДЛП также отмечен гипохолестеринемический эффект, наиболее выраженный к концу 2-го месяца лечения пасенином: через 1 месяц лечения уровень ЛПОНП снизился на 38,2% ($p < 0,1$), ЛПНП – на 21,4% ($p < 0,05$), ТГ – на 18,5% ($p < 0,05$) и на 21,3% через 2 месяца после лечения. Кроме того, наблюдали увеличение ЛПВП и уменьшение апо В на 10,8% ($p > 0,2$), а через 1 месяц после отмены лечения – снижение апо В на 10,2% ($p > 0,1$) и повышение апо А-1 на 8% ($p > 0,1$).

У пациентов с ДЛП IV типа отмечали умеренно выраженный гипохолестеринемический (уменьшение ЛПНП на 10,4%, ЛПОНП – на 14,5%) и гипотриглицеридемический эффект, достоверное снижение содержания апо В, увеличение апо А-1 на 5,2% (1-й месяц лечения) и на 8,9% (2-й месяц лечения), повышение уровня ЛПВП к концу 2-месячного применения пасенина.

Динамика процессов ПОЛ показала отсутствие активации образования продуктов перекисного окисления, характеризующаяся стойкостью эффекта независимо от типа ДЛП. Достигнутый эффект сохранялся в течение 2 месяцев после отмены препарата. Кроме того, у части пациентов

уменьшилась частота и интенсивность приступов стенокардии (15,6% – 5 чел.), суточная доза нитратов (21,8% – 7 чел.), что может свидетельствовать об оптимальной комбинации пасенина с нитратами. Побочные действия отмечены в виде умеренных болей в поясничной области (1 чел.) и аллергическая реакция в виде кожного зуда (1 чел.).

Близкие результаты клинических исследований получены при изучении пасенина на кафедре факультетской терапии Винницкого медицинского института им. Н.И. Пирогова. Под наблюдением находилось 57 пациентов в возрасте 35–70 лет с диагнозом ИБС, СН II-III ФК, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (30 чел.), ИБС в сочетании с гипертонической болезнью (27 чел.). В числе наблюдаемых было 7 пациентов с явлениями холестаза (циррозы печени, хронические гепатиты). Средняя суточная доза пасенина составляла 6 таблеток (0,18 г). Назначение пасенина приводило к снижению уровня общего холестерина и триглицеридов. Особо следует отметить положительное влияние пасенина на динамику показателей липидного обмена у больных с холестатическим синдромом (7 чел.), в этой группе гипохолестеринемический эффект отмечали у 6 пациентов.

В Харьковском научно-исследовательском институте терапии пасенин назначали 30 пациентам мужского пола в возрасте от 32 до 65 лет с ишемической болезнью сердца, в том числе с клиникой стабильной стенокардии (22 чел.), перенесенным инфарктом миокарда (26 чел.) с длительностью заболевания от 4 месяцев до 12 лет с признаками хронической сердечной недостаточности. У 27 пациентов ИБС протекала на фоне гипертонической болезни. Нарушения липидного обмена отмечали у 25 больных (IIb тип – 5, IV тип – 12, гипоальфахолестеринемия – 8 чел.), у 5 – нормолипидемию. В течение 3 месяцев до исследования больные не получали гиполипидемические препараты, в течение 1 месяца до назначения пасенина находились на гиполипидемической диете. Всем больным проводили ЭКГ исследование, ВЭМ, клинические анализы мочи, крови, в том числе печеночные пробы, показатели белкового обмена, липидного спектра. Взятие крови проводили до начала исследования, через 10 и 30 дней. Пасенин назначали по 0,06 г (2 таблетки) 3 раза в день. Отмечали снижение уровня общего холестерина с $6,95 \pm 0,68$ ммоль/л до $5,7 \pm 0,72$ ммоль/л, ТГ – с $2,39 \pm 0,25$ ммоль/л до $1,85 \pm 0,64$ ммоль/л, повыше-

ние соотношения ЛПВП/ЛПНП с 0,26 (до лечения) до 0,33 (после лечения).

На кафедре внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова пасенин назначали 93 пациентам (плацебо – 13 чел.) мужского (38 чел.) и женского (55 чел.) пола в возрасте от 20 до 74 лет с длительностью заболевания 5 и более лет, с СД 1-го (57 чел.) и 2-го типов (36 чел.), в том числе с легким течением (6 чел.), средней тяжести (71 чел.), тяжелым (16 чел.). Пациенты имели сопутствующие заболевания: ИБС (36 чел.), гипертоническая болезнь (32 чел.), ожирение (37 чел.), заболевания печени (диабетическая гепатопатия) (62 чел.), хронический пиелонефрит (24 чел.). Пасенин назначали в условиях стационара с дальнейшим амбулаторным лечением, с учетом противопоказаний и степени компенсации сахарного диабета (в стадии компенсации и субкомпенсации) по 1 таблетке 3–4 раза в день через 30 мин после еды, длительностью от 8 до 16 недель, на фоне терапии СД (инсулинотерапия, пероральные сахароснижающие препараты) и других сопутствующих заболеваний.

Для оценки компенсации СД проводили гликемический и глюкозурический профиль. Оценивали гипокоагулирующий эффект, состояние микроциркуляторного русла, функциональное состояние печени (АСТ, АЛТ, общий билирубин, мочевины, тимоловая проба). Контроль лечения проводили 1 раз в месяц по следующим параметрам: уровень общих липидов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицеридов, показатели коагулограммы.

Установлено, что пасенин оказывал благоприятное действие на липидный обмен больных сахарным диабетом после проведения 2–4-месячного курса лечения. Отмечено улучшение показателей, характеризующих липидный обмен (нормализация концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение уровня аполипопротеина А-1, снижение концентрации аполипопротеина В и атерогенного индекса). Пасенин не оказывал отрицательного влияния на функцию печени, снижал уровень глюкозы в крови и улучшал микроциркуляторный кровоток.

Выявлено, что удлинение курса лечения до 16 недель было более эффективным. Установлена хорошая переносимость препарата всеми пациентами.

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования пасенина подтвердили наличие у препарата выраженных гипополипидемических свойств.

ВЫВОДЫ

1. Пасенин проявляет гипополипидемические, в том числе гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические, свойства при умеренных нарушениях липидного обмена.
2. Пасенин может быть использован в лечении и профилактике дислипидемий, сопровождающих сердечно-сосудистую патологию и сахарный диабет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергиенко И.В., Аниелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. М.: ПатиСС. 2017. 140 с.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 1. С. 48–56.
3. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012. Приложение № 1. 60 с.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М., 2017. С. 44.
5. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 5. № 145. С. 7–77 [Электронный ресурс]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>.
6. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник. Изд. 3-е, перераб. и доп. / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. 2012. 840 с.
7. Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Арзамасцев Е.В., Кузнецов Ю.Б. Токсикологическая характеристика фитопрепаратов гипополипидемического действия на модели атеросклероза у крыс // Труды Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений. Сер. Химия, технология, медицина. 2004. С. 220–226.
8. Рыфф И.М., Крепкова Л.В., Арзамасцев Е.В. и др. Патоморфологические критерии антиатеросклеротического действия некоторых сапонинов растительного происхождения в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1988. № 9. С. 365–368.
9. Крепкова Л.В. Использование модели гиперлипидемии и атеросклероза у крыс в токсикологическом эксперименте // Биомедицина. 2011. № 3. С. 103–106.

Поступила 13 августа 2018 г.

PASEININ – HYPOLIPIDEMIC DRUG OF *TRIGONELLA FOENUM-GRAECUM* L.

© Authors, 2018

V.V. Karabaeva

Senior Research Scientist, Department of Experimental and Clinical Pharmacology, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: vera-karabaeva@rambler.ru

G.F. Sidelnikova

Research Scientist, Department of Experimental and Clinical Pharmacology, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

L.V. Krepkova

Ph.D. (Biol.), Head of Toxicology Department, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: krepkova2011@yandex.ru

V.V. Bortnikova

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, Department of Toxicology, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

E.V. Ferubko

Ph.D. (Med.), Head of Experimental and Clinical Pharmacology Department, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

Purpose: summary of results of experimental and clinical studies Pasenin – hypolipidemic agents of plant origin.

Methods: Pasenin obtained from the seeds of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.), leguminous (Fabaceae). Active ingredients Pasenin is the sum of furostanol glycosides (minimum 80 %), the main of which is protoyamoscin (about 50 % of the total content). Pasenin dosage form – tablets of 0.03 g for oral administration.

Results: experimental study Pasenin on the model of hyperlipidemia in rats and rabbits have established a clear dose-dependent hypolipidemic (hypotriglyceridemic and cholesterol-lowering) effect. Introduction Pasenin reduced fatty degeneration of internal organs and the development of complications associated with atherosclerosis of main coronary arteries of rats, which indicated not only hypolipidemic, but also angio - and cardioprotective action. Pasenin somewhat reduced the glucose content in the blood of experimental animals and decreased blood clotting. Clinical studies of the efficacy and safety of Pasenin were conducted in 4 hospitals with 212 patients aged 20-70 years of male and female with various types of dyslipidemia (IIa, IIb, IV). The appointment of Pasenin led to a decrease in the level of total cholesterol, triglycerides, LDL, apolipoprotein B, an increase in the concentration of apolipoprotein a-1, normalization of HDL and reduce the atherogenic index. Pasenin reduced level of glucose in blood and improve microvascular blood flow. Good tolerability of the drug was established in all patients.

Conclusions: Experimental and clinical studies have shown that Pasenin has a hypolipidemic (cholesterol-lowering and hypotriglyceridemic) properties and can be used in the treatment of dyslipidemias, accompanying cardiovascular pathology and diabetes.

Key words: pasenin, *Trigonella foenum-graecum*, dyslipidemia, hypolipidemic, hypocholesterinemic, hypotriglyceridemic properties.

For citation: Karabaeva V.V., Sidelnikova G.F., Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Ferubko E.V. Pasenin – hypolipidemic drug of *Trigonella foenum-graecum* L. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(10):67-71. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-10-13>

REFERENCES

1. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kuharchuk V.V. Ateroskle-roz i dislipidemii: sovremennye aspekty patogeneza, di-agnostiki i lecheniya. M.: PatiSS. 2017. 140 s.
2. Aronov D.M., Lupanov V.P. Nekotorye aspekty patogeneza ateroskleroza // Ateroskleroz i dislipidemii. 2011. № 1. S. 48-56.
3. Rekomendacii Evropejskogo obshchestva kardiologov i Ev-ropejskogo obshchestva ateroskleroza po lecheniyu dislipidemij // Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2012. Prilozhenie № 1. 60 s.
4. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii. VI peresmotr. M., 2017. S. 44.
5. Rekomendacii EOK/EOA po diagnostike i lecheniyu dislipidemij 2016 // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2017. T. 5. № 145. S. 7-77 [Elektronnyj resurs]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>.
6. Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya: Uchebnik. Izd. 3-e, pererab. i dop. / Pod red. V.G. Kukesy, A.K. Sta-rodubceva. 2012. 840 s.
7. Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Arzamascev E.V., Kuznecov Yu.B. Toksikologicheskaya harakteristika fitoprepa-ratov gipolipidemicheskogo dejstviya na modeli atero-skleroza u krysa // Trudy Vserossijskogo nauchno-is-sledovatel'skogo instituta lekarstvennyh i aromatcheskikh rastenij. Ser. Himiya, tekhnologiya, medicina. 2004. S. 220-226.
8. Ryff I.M., Krepkova L.V., Arzamascev E.V. i dr. Patomorfologicheskie kriterii antiateroskleroticheskogo dejstviya nekotoryh saponinov rastitel'nogo pro-iskhozh-deniya v eksperimente // Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 1988. № 9. S. 365-368.
9. Krepkova L.V. Ispol'zovanie modeli giperlipidemii i ateroskleroza u krysa v toksikologicheskom eksperimente // Biomedicina. 2011. № 3. S. 103-106.