

## Применение

УДК 615.322:579.695:631.879.32

# ВЛИЯНИЕ НОВОГО БИОСТИМУЛЯТОРА НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛИСТЬЯХ КРАПИВЫ ДВУДОМОНОЙ

© Е.В. Вихарева<sup>1\*</sup>, Е.В. Слабинская<sup>1</sup>, А.А. Селянинов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая, 2, Пермь, 614990, Россия, ajm@perm.ru

<sup>2</sup> Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Комсомольский пр., 29, Пермь, 614990, Россия

В настоящей работе приводятся результаты экспериментальной оценки влияния продукта биодеструкции парацетамола на динамику изменения содержания биологически активных веществ в листьях крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) с использованием кинетического моделирования. Опыты закладывали в Пермском крае (2023 г.) в соответствии с Руководством по проведению регистрационных испытаний регуляторов роста (2016). Динамическое определение содержания БАВ проводили титриметрическими и спектрофотометрическими методами. Динамику изменения содержания БАВ моделировали кинетическим уравнением нулевого порядка. Установлено, что скорость роста содержания БАВ в листьях крапивы двудомной, а также количество образовавшихся органических кислот и дубильных веществ при использовании продукта биодеструкции парацетамола больше, чем в опытах со стимулятором роста «Циркон» в 1.11 и 1.29 раза соответственно. Показано, что продукт биодеструкции парацетамола проявляет выраженные свойства индуктора накопления БАВ в листьях крапивы двудомной. Полученные данные могут быть использованы при формировании досье при регистрации данного продукта как нового стимулятора роста растений.

**Ключевые слова:** продукт биодеструкции парацетамола, фитостимуляция, крапива двудомная (*Urtica dioica* L.), биологически активные вещества, кинетическое моделирование.

**Для цитирования:** Вихарева Е.В., Слабинская Е.В., Селянинов А.А. Влияние нового биостимулятора на динамику изменения содержания биологически активных веществ в листьях крапивы двудомной // Химия растительного сырья. 2025. №3. С. 368–375. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250315290>.

## Введение

На фоне напряженной экологической ситуации неуклонно возрастает риск загрязнения окружающей природной среды лекарственными средствами и их метаболитами [1–4]. С начала 2000-х годов наличие фармполлютантов стали рассматривать как новую экологическую проблему, несущую реальную угрозу для человека и биоты [5–11]. Одним из эффективных путей решения данной проблемы представляется биотехнологическая переработка фармацевтических отходов, позволяющая получать на их основе новые полезные продукты, в том числе фитостимулирующего действия. Ранними исследованиями нами показано, что в результате биотрансформации отходов парацетамола актинобактериями *Rhodococcus sensu stricto* образуется продукт, оказывающий ростостимулирующее действие на лекарственные растения разных семейств. Биотрансформация фармацевтической субстанции парацетамола, таблеток с истекшим сроком годности, а также отходов таблеточного производства с использованием клеток *Rhodococcus ruber* ИЭГМ 77 [12] проводилась в условиях периодического культивирования при температуре 28 °C в минерально-солевой среде с последующим отделением от культуральной жидкости полученного в виде осадка продукта и его высушиванием. По нашим данным, продукт биодеструкции парацетамола (ПБП) имеет сложный состав: смесь веществ полимерной природы со средневесовой молекулярной массой 6 кДа, в структуре молекул которых присутствуют «симметричные» и «асимметричные» участки, включающие аминофенольные, феноксазиновые, индолевые и бензофuranовые фрагменты. В основе химической структуры данных фрагментов лежат

\* Автор, с которым следует вести переписку.

замещенные ароматические и хиноидные кольца с *пара*- («симметричным») или *мета*- («асимметричным») положением азотсодержащих функциональных групп [13]. Ранее показано, что химическая двойственность структурных звеньев ПБП и наличие антиоксидантной активности полученных из ПБП водорастворимых гидролизатов обусловливают стимулирующее действие продукта на растительные организмы, которое осуществляется через систему пероксидазы [13]. Так, под влиянием ПБП увеличиваются всхожесть, энергия прорастания семян, морфологические характеристики проростков семян, морфометрические показатели растений, количественные показатели анатомической структуры их тканей, масса лекарственного растительного сырья, содержание биологически активных веществ (БАВ) в цветках календулы лекарственной, семенах льна обыкновенного, листьях подорожников большого и ланцетного, мяты перечной, ландыша майского и др. [14–17]. Недавними исследованиями нами показано, что в результате гидролитического разложения ПБП образуются производные гидроксикоричной кислоты (2,4-дигидроксикоричная, цикориевая, кофейная и др.), которые также обусловливают фитостимулирующие свойства исследуемого продукта [18]. Данный факт позволил использовать в качестве эталона сравнения стимулятор роста растений «Циркон», представляющий собой комплекс производных гидроксикоричной кислоты (цикориевую, хлорогеновую и кофейную кислоты), полученный путем экстракции 90–96% этианолом сухого растительного сырья из надземной части растений *Echinacea purpurea* L. [19].

Фрагментом проводимого в настоящее время комплекса междисциплинарных исследований является изучение фитостимулирующего действия ПБП на крапиву двудомную (*Urtica dioica* L.), сем. крапивные (*Urticaceae*). Установлено, что ПБП значительно увеличивает морфометрические показатели листовых пластин лекарственного растения, повышает общий сбор их биомассы и содержание органических кислот по сравнению с контролем (водой) [20].

Цель настоящей работы – экспериментальная оценка с использованием кинетического моделирования влияния продукта биодеструкции парацетамола по сравнению со стимулятором роста «Циркон» на динамику изменения содержания биологически активных веществ в листьях крапивы двудомной в вегетационный период 2023 г.

### Экспериментальная часть

В работе использовали продукт биодеструкции фармацевтической субстанции парацетамола (Аньцю Луань Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай) с истекшим сроком годности штаммом *Rhodococcus ruber* ИЭГМ 77 из Региональной профицированной коллекции алканотрофных микроорганизмов (официальный акроним коллекции ИЭГМ, ЦКП 480868, УНУ 73559, WDCM 768) [12], полученный на базе лаборатории алканотрофных микроорганизмов ПФИЦ УрО РАН (Пермь). Определение температуры плавления ПБП проводили капиллярным методом; содержание свинца, кадмия, мышьяка – атомно-абсорбционным методом с использованием атомно-абсорбционного спектрометра с электротермической атомизацией МГА-915М (Люмэкс, Россия) и персонального компьютера с операционной системой Windows®-2000/XP в ПО «Mga» (Люмэкс, Россия); ИК спектр регистрировали на ИК спектрометре Specord M80 (Carl Zeiss Industrielle Messtechnik GmbH, Германия); электронные спектры – на спектрофотометре Lambda EZ 201 (PerkinElmer, USA); определение фенольных гидроксильных и карбоксильных групп проводили методом обратного кислотно-основного потенциометрического титрования. По всем показателям полученный продукт соответствовал требованиям разработанной спецификации [21].

Идентификацию продуктов гидролитического разложения ПБП (гидроксикоричных кислот в частности) осуществляли методом тонкослойной хроматографии в системе хлороформ – этиanol (8 : 2). Установлено наличие кофейной ( $R_f$  0.81±0.05), 2,4-дигидроксикоричной ( $R_f$  0.78±0.05) и цикориевой кислот ( $R_f$  0.48±0.05). Количественное содержание цикориевой и 2,4-дигидроксикоричной кислот, определенное методом ВЭЖХ с использованием хроматографа LC Prominence 20A (Shimadzu, Япония), оснащенного хроматографической колонкой Luna 5 $\mu$ m C18 100 Å (250 × 4.6 мм) и диодно-матричным детектором (SPD-M20A), составило 0.393 и 2.535 мкг/мл соответственно.

Полевые эксперименты проводили на территории Пермского района Пермского края в мае – июне 2023 г. в естественном фитоценозе – высокотравный пойменный луг. Общее проективное покрытие фитоценоза составляло 100%; проективное покрытие *U. dioica* – 15%; высота травяного яруса – 50–60 см; рельеф низменный равнинный; число видов в сообществе – 6. Почва дерново-тяжелосуглинистая с толщиной гумуса от 30 до 50 см, pH 6.2, содержание калия – 0.8 ммоль-экв/100 г почвы, кальция – 37.7 ммоль-экв/100 г почвы, магния 7.4 ммоль-экв/100 г почвы. Опыты по исследованию влияния ПБП на динамику изменения

содержания БАВ в листьях крапивы двудомной закладывали в соответствии с Руководством по проведению регистрационных испытаний регуляторов роста растений в трехкратной повторности [22]. Площадь опытного участка составляла 10 м<sup>2</sup>, учетной делянки – 5 м<sup>2</sup>, размещение – рендомизированное. В сравнительных исследованиях в качестве эталона использовали коммерческий препарат – стимулятор роста растений «Циркон», который содержит рострегулирующий комплекс, состоящий из цикориевой, хлорогеновой и кофейной кислот в концентрации 0.009–0.11 мг/мл и поверхностно-активное вещество на основе оксиэтилированного алкилфенола в соотношении 1 : 1 [19]. Данный препарат аналогичен испытуемому продукту по механизму действия, времени обработки и способу внесения в почву.

На испытуемом и эталонном участках в начале фазы вегетации проводили прикорневую обработку проростков крапивы двудомной суспензией ПБП (2 г на 1 л воды, доза подобрана экспериментально в результате ранее проведенных исследований) и стимулятором роста «Циркон» (1 мл на 1 л воды). На контролльном участке стимуляторы роста не использовали (естественный полив водой). Через каждые 6 суток срезали по 10 растений с каждого участка, собирали с них листья, высушивали их воздушно-теневым способом и использовали для определения содержания БАВ [23]. Содержание суммы свободных органических кислот определяли алкалиметрическим методом, аскорбиновой кислоты – титриметрическим методом на основе реакции взаимодействия с 2,6-дилюорфенолиндофенолятом натрия [24], дубильных веществ – перманганатометрическим методом [25], гидроксикоричных кислот, каротиноидов и хлорофилла – спектрофотометрическим методом (спектрофотометр Portlab 511, Portlab, Россия) [26]. Химические реагенты имели квалификацию х.ч. или ч.д.а. (База №1 химреактивов, Россия; Криохром, Россия).

Динамику изменения содержания БАВ в листьях крапивы двудомной в течение исследуемого вегетационного периода моделировали кинетическим уравнением нулевого порядка с определением параметров модели методом наименьших квадратов. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили методом дисперсионного анализа с использованием программ Excel 2019, Statistica 12.6, Statgraphics Plus 5.1.

### **Результаты и обсуждение**

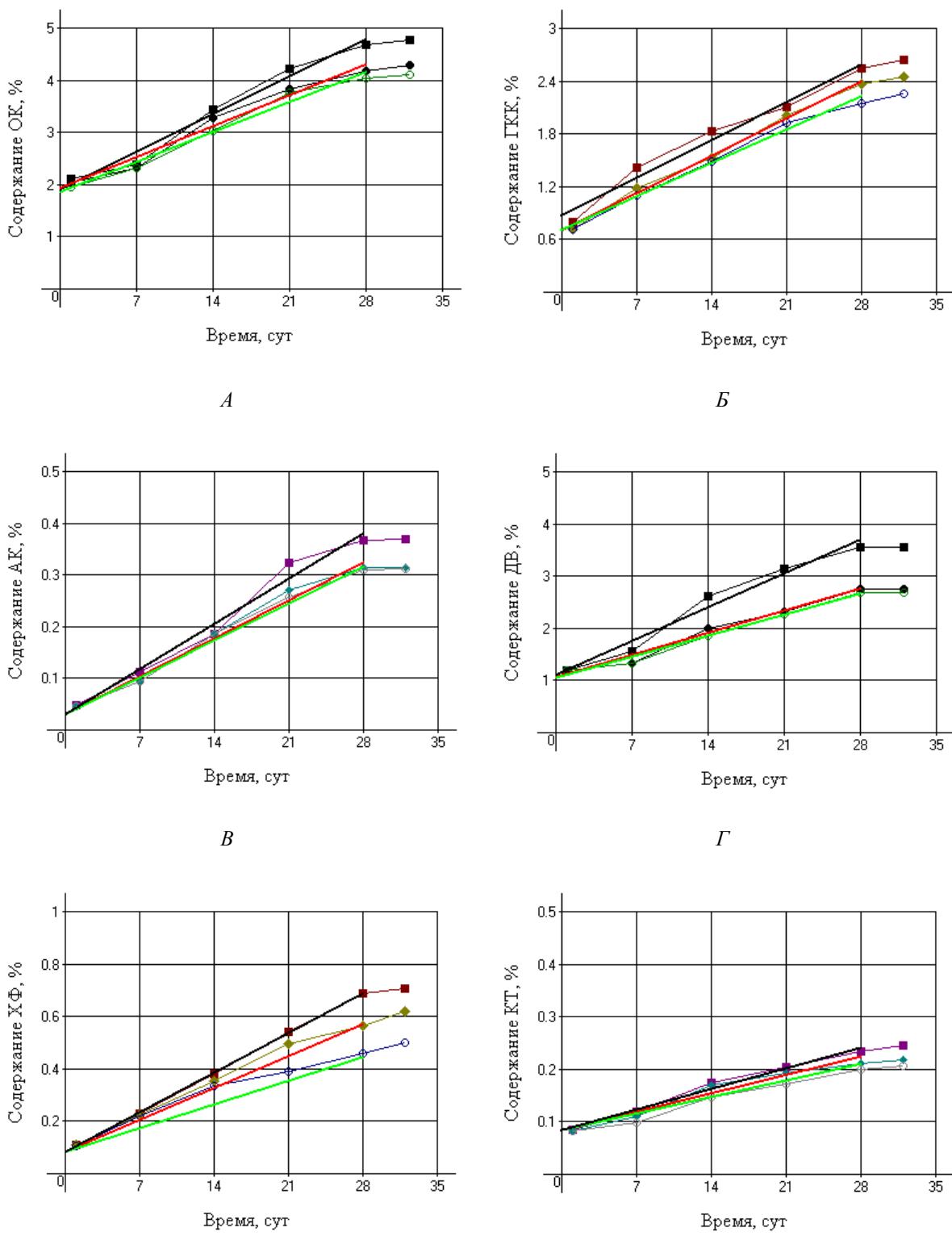
В результате динамического определения содержания в листьях крапивы двудомной органических (ОК), гидроксикоричных (ГКК) и аскорбиновой (АК) кислот (рис. А, Б, В), а также дубильных веществ (ДВ), хлорофилла (ХФ) и каротиноидов (КТ) (рис. Г, Д, Е) выявлен устойчивый рост их содержания в течение первых 28 сут и стабилизация роста в конце вегетационного периода (28–32 сут). При этом количественные показатели суммы гидроксикоричных кислот и хлорофилла в конце вегетационного периода соответствуют требованиям Государственной фармакопеи (ГФ) [23], а показатели остальных групп БАВ, не регламентируемых ГФ, согласуются с данными литературы [25–26].

Во всех сериях опытов содержание БАВ при использовании стимулятора роста «Циркон» оказалось выше, чем в контроле, а при использовании ПБП – выше результатов с применением эталонного препарата (рис.).

Для объективного сравнения влияния ПБП и эталона на динамику изменения содержания БАВ в листьях крапивы двудомной применили кинетическое моделирование. Ввиду близкого к линейному росту во времени концентрации всех исследованных БАВ на интервале времени от 0 до 28 сут использовали кинетическое уравнение нулевого порядка  $dx/dt = kx^0$  с начальным условием  $x = x_0$  при  $t = 0$  [27]. Возможность использования в данном случае уравнения нулевого порядка объясняется тем, что скорость каталитических реакций (к которым относится накопление различных групп БАВ в растениях под действием ПБП) определяется концентрацией катализатора (фермента пероксидазы) и не зависит от концентрации реагирующих веществ.

После интегрирования для каждого из 18 графиков (рис.) получили уравнение кинетической прямой  $x = x_0 + k t$ , где  $x = \bar{x}$ , % – среднее значение содержания БАВ;  $x_0 = \bar{x}_0$ , % – среднее значение при  $t = 0$ ;  $k$ , %/сут – скорость роста содержания БАВ;  $t$ , сут – время сбора сырья. Параметры кинетических прямых  $\bar{x}_0$  и  $k$  определяли методом наименьших квадратов. Значения  $\bar{x}_0$  видны на рисунке при  $t = 0$ , а значения  $k$  представлены в таблице. Кинетические прямые хорошо согласуются с данными каждого из 18 экспериментов. Скорость  $k$  роста содержания всех групп БАВ при использовании ПБП больше, чем при использовании стимулятора роста «Циркон» (табл.).

Средние значения содержания БАВ  $\bar{x}$  (табл.) также свидетельствуют о преимуществе использования нового биостимулятора по сравнению с эталоном: в конце вегетационного периода содержание органических кислот в 1.11 раза, а дубильных веществ в 1.29 раза больше, чем при использовании стимулятора роста «Циркон».



Динамика изменения содержания органических (ОК), гидроксикоричных (ГКК) и аскорбиновой (АК) кислот (A, B, В), дубильных веществ (ДВ), хлорофилла (ХФ) и каротиноидов (КТ) (*Г, Д, Е*) в листьях крапивы двудомной: ■ – обработка ПБП; ◆ – обработка Цирконом; ○ – контроль; — – кинетические прямые

Скорость роста содержания БАВ в листьях крапивы двудомной и содержание БАВ в сырье в конце вегетационного периода

№	БАВ	Скорость роста содержания БАВ $k$ , %/сут			Содержание БАВ в конце вегетационного периода, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ , % ( $p = 0.95$ )		
		Контроль	Циркон	ПБП	Контроль	Циркон	ПБП
1	ОК	0.0820	0.0846	0.1030	4.10±0.10	4.28±0.03	4.76±0.03
2	ГКК	0.0542	0.0606	0.0613	2.25±0.03	2.45±0.04	2.64±0.05
3	АК	0.0102	0.0105	0.0125	0.311±0.003	0.314±0.005	0.370±0.001
4	ДВ	0.0576	0.0606	0.0925	2.68±0.01	2.76±0.05	3.56±0.02
5	ХФ	0.0129	0.0174	0.0216	0.498±0.001	0.618±0.002	0.706±0.006
6	КТ	0.0045	0.0050	0.0056	0.206±0.000	0.217±0.006	0.245±0.005

Стимулирующее действие ПБП на накопление БАВ в листьях крапивы двудомной предположительно связано с активизацией пероксидазной и оксидазной функций фермента пероксидазы, что было описано нами в работе [20]. При внесении в почву ПБП, вероятно, подвергается гидролитическому расщеплению с образованием водорастворимых соединений «асимметричного» и «симметричного» строения. Проникая через корневую систему крапивы двудомной, «симметричные» гидролизаты молекул ПБП способны активировать пероксидазное окисление медленно окисляемых субстратов, например, присутствующей в растении аскорбиновой кислоты, что способствует возрастанию оксидазных процессов, стимулирует рост листьев крапивы и накопление в них БАВ. Сдвиг редокс-гомеостаза в сторону окислителей по принципу отрицательной обратной связи вызывает биосинтез эндогенных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты в частности), что в свою очередь приводит к возрастанию пероксидазной активности фермента. В результате под действием ПБП в листьях крапивы двудомной наблюдается увеличение содержания БАВ: органических, гидроксикоричных и аскорбиновой кислот, а также дубильных веществ, хлорофилла и каротиноидов. Полученные экспериментальные данные подтверждают высказанное предположение о механизме стимулирующего действия ПБП на растения.

### Выходы

Продукт биодеструкции парацетамола проявил выраженные свойства биостимулятора и индуктора накопления биологически активных веществ в листьях крапивы двудомной. Математическое моделирование динамики роста их содержания в течение вегетационного периода с применением кинетических уравнений нулевого порядка подтвердило линейный характер процесса. Эксперимент и моделирование показали преимущества применения нового биостимулятора по сравнению с аналогом – стимулятором роста «Циркон».

Полученные данные могут быть использованы в лекарственном растениеводстве при разработке агротехнических приемов выращивания сырья крапивы двудомной, а также при формировании досье при регистрации продукта биодеструкции парацетамола как нового стимулятора роста растений.

### Благодарности

Продукт биодеструкции парацетамола получен с использованием оборудования ЦКП «Региональная профориентированная коллекция алканотрофных микроорганизмов» Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН.

### Финансирование

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Пермской государственной фармацевтической академии. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

### Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

**Список литературы**

1. Miettinen M., Khan S.A. Pharmaceutical pollution: A weakly regulated global environmental risk // Rev. Eur. Comp. Int. Environ. Law. 2022. Vol. 31, no. 1. Pp. 75–88. <https://doi.org/10.1111/reel.12422>.
2. Тюмина Е.А., Бажутин Г.А., Картагена Гомез А.П., Ившина И.Б. Нестероидные противовоспалительные средства как разновидность эмержентных загрязнителей // Микробиология. 2020. Т. 89, №2. С. 152–168. <https://doi.org/10.31857/S0026365620020135>.
3. Fekadu S., Alemayehu E., Dewil R., Van der Bruggen B. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge // Science of the Total Environment. 2019. Vol. 654. Pp. 324–337. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.072>.
4. Moreau M., Hadfield J., Hughey J., Sanders F., Lapworth D.J., White D., Civil W. A baseline assessment of emerging organic contaminants in New Zealand groundwater // Science of the Total Environment. 2019. Vol. 686. Pp. 425–439. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.05.210>.
5. Yan J., Lin W., Gao Z., Ren Y. Use of selected NSAIDs in Guangzhou and other cities in the world as identified by wastewater analysis // Chemosphere. 2021. Vol. 279. 130529. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130529>.
6. Hanafiah Z.M., Wan Mohtar W.H.M., Abd Manan T.S.B., Bachi N.A., Abdullah N.A., Abd Hamid H.H., Beddu S., Mohd Kamal N.L., Ahmad A., Wan Rasdi N. The occurrence of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Malaysian urban domestic wastewater // Chemosphere. 2022. Vol. 287. 132134. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.132134>.
7. Gimenez V., Nunes B. Effects of commonly used therapeutic drugs, paracetamol, and acetylsalicylic acid, on key physiological traits of the sea snail *Gibbula umbilicalis* // Environmental Science and Pollution Research. 2019. Vol. 26(21). Pp. 21858–21870. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04653-w>.
8. Almeida A., Sole M., Soares A.M.V.M., Freitas R. Anti-inflammatory drugs in the marine environment: Bioconcentration, metabolism and sub-lethal effects in marine bivalves // Environmental Pollution. 2020. Vol. 263A. 114442. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114442>.
9. Staszny A., Dobosy P., Maasz G., Szalai Z., Jakab G., Pirger Z., Szeberenyi J., Molnar E., Pap L.O., Juhasz V., Weiperth A., Urbanyi B., Kondor A.C., Ferincz A. Effects of pharmaceutically active compounds (PhACs) on fish body and scale shape in natural waters // PeerJ. 2021. Vol. 9. e10642. <https://doi.org/10.7717/peerj.10642>.
10. Vaudin P., Augé C., Just N., Mhaouty-Kodja S., Mortaud S., Pillon D. When pharmaceutical drugs become environmental pollutants: Potential neural effects and underlying mechanisms // Environmental Research. 2022. Vol. 205. 112495. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112495>.
11. Wilkinson J.L., Boxall A., Kolpin D.W. Pharmaceutical pollution of the world's rivers // Proceedings of the national academy of sciences. 2022. Vol. 8. 119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>.
12. Региональная специализированная коллекция алканоторфных микроорганизмов. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.iegmc.ru/strains/index.html>.
13. Коротаев М.Ю., Вихарева Е.В., Белонорова В.Д., Ившина И.Б. Фиторегулирующее действие продуктов бактериальной деструкции парацетамола // Вестник Пермского университета. Серия Биология. 2017. Т. 1. С. 60–69.
14. Вихарева Е.В., Мишенина И.И., Гапечкина Е.Д., Селянинов А.А., Рычкова М.И. Фитостимулирующее действие продукта биодеструкции парацетамола на календулу лекарственную // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11, №4. С. 31–37. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-31-37](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-31-37).
15. Мишенина И.И., Вихарева Е.В., Гуляев Д.К. Исследование фитостимулирующего действия продуктов биодеструкции парацетамола на лекарственные растения семейства Яснотковые // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020. Т. 22(4). С. 62–66. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-4-62-66>.
16. Вихарева Е.В., Бомбела Т.В., Быков Е.В., Баранова А.А. Влияние продукта биодеструкции парацетамола на количественные показатели анатомической структуры листа ландыша майского (*Convallaria majalis* L.) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. Т. 11, №4. С. 84–95. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1633](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1633).
17. Вихарева Е.В., Мишенина И.И., Агафонцева А.В., Рычкова М.И. Фитостимулирующая активность продукта биодеструкции парацетамолодержащих отходов // Формулы Фармации. 2022. Т. 4, №3. С. 10–17. <https://doi.org/10.17816/phfl19839>.
18. Патент №2808280 (РФ). Способ получения фитостимулятора на основе продукта биодеструкции парацетамола и его применение / Е.В. Вихарева, И.И. Мишенина, Е.Д. Гапечкина, М.И. Рычкова, Е.А. Тюмина. – 28.11.2023.
19. Патент №2257059C1 (РФ). Рострегулирующий комплекс, способ его получения, препарат на его основе и применение в сельскохозяйственной практике / Н.Н. Малеванная. – 27.07.2005.
20. Вихарева Е.В., Слабинская Е.В., Мишенина И.И., Рубцов Д.Ф., Рычкова М.И. Стимулирующее действие продукта биодеструкции парацетамола на крапиву двудомную // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2023. Т. 26(5). С. 32–37. <https://doi.org/10.29296/25877313-2023-05-05>.
21. Вихарева Е.В., Гапечкина Е.Д., Мишенина И.И., Люст Е.Н., Рычкова М.И. Разработка показателей качества нового биостимулятора из отходов парацетамола // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2023. Т. 26(10). С. 3–11. <https://doi.org/10.29296/25877313-2023-10-00>.
22. Руководство по проведению регистрационных испытаний регуляторов роста растений, дефолиантов и десикантов в сельском хозяйстве: производственно-практ. издание. М., 2016. 216 с.

23. ФС.2.5.0019.18 Крапивы двудомной листья // Государственная фармакопея РФ, XV издание. М., 2023. URL: <https://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0019-15-krapivy-dvudomnoj-listya>.
24. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Воропаева С.С. Определение органических кислот в листьях крапивы двудомной // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2013. №2. С. 215–219.
25. Скалозубова Т.А., Марахова А.И., Сорокина А.А. Титриметрический метод в определении биологически активных веществ листьев настоя крапивы двудомной // Прикладная аналитическая химия. 2010. №1 (1). С. 35–38.
26. Жилкина В.Ю., Ефимова И.А., Марахова А.И., Донцова О.Н. Изучение качественного и количественного содержания биологически активных веществ в витаминном сборе крапивы и рябины (ОБЗОР) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. №2. С. 200–207.
27. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М., 2000. 256 с.

*Поступила в редакцию 11 июня 2024 г.*

*После переработки 27 сентября 2024 г.*

*Принята к публикации 5 декабря 2024 г.*

## Vikhareva E.V.<sup>1\*</sup>, Slabinskaya E.V.<sup>1</sup>, Selyaninov A.A.<sup>2</sup> INFLUENCE OF A NEW BIOSTIMULANT ON THE DYNAMICS OF CHANGES IN THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE LEAVES OF NETTLE

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, st. Polevaya, 2, Perm, 614990, Russia, ajm@perm.ru

<sup>2</sup> Perm National Research Polytechnic University, Komsomolsky Ave., 29, Perm, 614990, Russia

This paper presents the results of an experimental assessment of the effect of the biodegradation product of paracetamol on the dynamics of changes in the content of biologically active substances in the leaves of dioecious nettle (*Urtica dioica L.*) using kinetic modeling. The experiments were laid in the Perm Region (2023) in accordance with the Guidelines for conducting registration tests of growth Regulators (2016). Dynamic determination of the BAS content was carried out by titrimetric and spectrophotometric methods. The dynamics of changes in the content of BAS was modeled by a kinetic equation of zero order. It was found that the growth rate of the BAS content in the leaves of dioecious nettle, as well as the amount of organic acids and tannins formed when using the biodegradation product of paracetamol, is 1.11 and 1.29 times higher than in experiments with the growth stimulant Zircon, respectively. It has been shown that the biodegradation product of paracetamol exhibits pronounced properties of an inducer of BAS accumulation in the leaves of dioecious nettle. The data obtained can be used in the formation of a dossier for the registration of this product as a new plant growth stimulant.

**Keywords:** paracetamol biodegradation product, phytostimulation, stinging nettle (*Urtica dioica L.*), biologically active substances, kinetic modeling.

**For citing:** Vikhareva E.V., Slabinskaya E.V., Selyaninov A.A. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2025, no. 3, pp. 368–375. (in Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250315290>.

### References

1. Miettinen M., Khan S.A. *Rev. Eur. Comp. Int. Environ. Law.*, 2022, vol. 31, no. 1, pp. 75–88. <https://doi.org/10.1111/reel.12422>.
2. Tyumina Ye.A., Bazhutin G.A., Kartagena Gomez A.P., Ivshina I.B. *Mikrobiologiya*, 2020, vol. 89, no. 2, pp. 152–168. <https://doi.org/10.31857/S0026365620020135>. (in Russ.).
3. Fekadu S., Alemayehu E., Dewil R., Van der Bruggen B. *Science of the Total Environment*, 2019, vol. 654, pp. 324–337. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.072>.
4. Moreau M., Hadfield J., Hughey J., Sanders F., Lapworth D.J., White D., Civil W. *Science of the Total Environment*, 2019, vol. 686, pp. 425–439. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.05.210>.
5. Yan J., Lin W., Gao Z., Ren Y. *Chemosphere*, 2021, vol. 279, 130529. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130529>.
6. Hanafiah Z.M., Wan Mohtar W.H.M., Abd Manan T.S.B., Bachi N.A., Abdullah N.A., Abd Hamid H.H., Beddu S., Mohd Kamal N.L., Ahmad A., Wan Rasdi N. *Chemosphere*, 2022, vol. 287, 132134. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.132134>.
7. Gimenez V., Nunes B. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, vol. 26(21), pp. 21858–21870. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04653-w>.

\* Corresponding author.

8. Almeida A., Sole M., Soares A.M.V.M., Freitas R. *Environmental Pollution*, 2020, vol. 263A, 114442. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114442>.
9. Stasny A., Dobosz P., Maasz G., Szalai Z., Jakab G., Pirger Z., Szeberenyi J., Molnar E., Pap L.O., Juhasz V., Weipert A., Urbanyi B., Kondor A.C., Ferincz A. *PeerJ*, 2021, vol. 9, e10642. <https://doi.org/10.7717/peerj.10642>.
10. Vaudin P., Augé C., Just N., Mhaouty-Kodja S., Mortaud S., Pillon D. *Environmental Research*, 2022, vol. 205, 112495. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112495>.
11. Wilkinson J.L., Boxall A., Kolpin D.W. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2022, vol. 8, 119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>.
12. *Regional'naya spetsializirovannaya kollektiya alkanotorfnykh mikroorganizmov*. [Regional specialized collection of alkane-peat microorganisms]. URL: <http://www.iegmc.ru/strains/index.html>. (in Russ.).
13. Korotayev M.Yu., Vikhareva Ye.V., Belonogova V.D., Ivshina I.B. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya Biologiya*, 2017, vol. 1, pp. 60–69. (in Russ.).
14. Vikhareva Ye.V., Mishenina I.I., Gapeczkina Ye.D., Selyaninov A.A., Rychkova M.I. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 31–37. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-31-37](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-31-37). (in Russ.).
15. Mishenina I.I., Vikhareva Ye.V., Gulyayev D.K. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul's»*, 2020, vol. 22(4), pp. 62–66. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-4-62-66>. (in Russ.).
16. Vikhareva Ye.V., Bombela T.V., Bykov Ye.V., Baranova A.A. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 84–95. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1633](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1633). (in Russ.).
17. Vikhareva Ye.V., Mishenina I.I., Agafontseva A.V., Rychkova M.I. *Formuly Farmatsii*, 2022, vol. 4, no. 3, pp. 10–17. <https://doi.org/10.17816/phfl19839>. (in Russ.).
18. Patent 2808280 (RU). 28.11.2023. (in Russ.).
19. Patent 2257059C1 (RU). 27.07.2005. (in Russ.).
20. Vikhareva Ye.V., Slabinskaya Ye.V., Mishenina I.I., Rubtsov D.F., Rychkova M.I. *Voprosy biologicheskoy meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*, 2023, vol. 26(5), pp. 32–37. <https://doi.org/10.29296/25877313-2023-05-05>. (in Russ.).
21. Vikhareva Ye.V., Gapeczkina Ye.D., Mishenina I.I., Lyust Ye.N., Rychkova M.I. *Voprosy biologicheskoy meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*, 2023, vol. 26(10), pp. 3–11. <https://doi.org/10.29296/25877313-2023-10-00>. (in Russ.).
22. *Rukovodstvo po provedeniyu registratsionnykh ispytanii reguliylatorov rosta rastenii, defoliantov i desikantov v sel'skom khozyaystve: proizvodstvenno-prakt. izdaniye*. [Guidelines for conducting registration tests of plant growth regulators, defoliants, and desiccants in agriculture: production and practical publication]. Moscow, 2016, 216 p. (in Russ.).
23. *Gosudarstvennaya farmakopeya RF, XV izdaniye*. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 15th edition]. Moscow, 2023. URL: <https://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0019-15-krapivy-dvudomnoj-listya>. (in Russ.).
24. Trineyeva O.V., Slivkin A.I., Voropayeva S.S. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2013, no. 2, pp. 215–219. (in Russ.).
25. Skalozubova T.A., Marakhova A.I., Sorokina A.A. *Prikladnaya analiticheskaya khimiya*, 2010, no. 1 (1), pp. 35–38. (in Russ.).
26. Zhilkina V.Yu., Yefimova I.A., Marakhova A.I., Dontsova O.N. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2017, no. 2, pp. 200–207. (in Russ.).
27. Sergiyenko V.I., Bondareva I.B. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh*. [Mathematical statistics in clinical trials]. Moscow, 2000, 256 p. (in Russ.).

*Received June 11, 2024*

*Revised September 27, 2024*

*Accepted December 5, 2024*

### Сведения об авторах

*Вихарева Елена Владимировна* – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой аналитической химии, ajm@perm.ru  
*Славинская Елизавета Вадимовна* – аспирант, slabliza@yandex.ru  
*Селянинов Александр Анатольевич* – профессор кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики, prof.selyaninov@yandex.ru

### Information about authors

*Vikhareva Elena Vladimirovna* – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, ajm@perm.ru  
*Slabinskaya Elizaveta Vadimovna* – Postgraduate Student, slabliza@yandex.ru  
*Selyaninov Aleksandr Anatolyevich* – Professor of the Department of Computational Mathematics, Mechanics, and Biomechanics, prof.selyaninov@yandex.ru