

УДК 581.192.7:58.07:615.31:631.811.98:631.547.472

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОДУКТА БИОДЕСТРУКЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛА НА ВЕГЕТАТИВНОЕ РАЗВИТИЕ И ДИНАМИКУ НАКОПЛЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ В ЛИСТЬЯХ ЛАНДЫША МАЙСКОГО

© Е.В. Вихарева^{1*}, Е.В. Быков¹, И.И. Мишенина¹, А.А. Селянинов²

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

² Пермский национальный исследовательский политехнический
университет, Комсомольский пр., 29, Пермь, 614990, Россия

Цель работы – исследование влияния продукта биодеструкции парацетамола на вегетативное развитие и динамику накопления сердечных гликозидов в листьях ландыша майского (*Convallaria majalis* L.), сем. Лилейные (*Liliaceae*) с использованием кинетического моделирования.

Материалы и методы. Опыты проводили в Кировской области (2022 г.) в соответствии с Руководством по проведению регистрационных испытаний регуляторов роста (2016 г.). Схема опыта: контрольный участок – естественный полив водой; испытуемый участок – полив продуктом биодеструкции парацетамола, полученным из отходов парацетамола биотехнологическим способом; участок сравнения – полив стимулятором роста «Циркон». Содержание сердечных гликозидов определяли спектрофотометрическим методом на основе реакции Балье. Динамику изменения размеров проростков, массы листьев и содержания в них сердечных гликозидов моделировали кинетическими уравнениями 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. Продукт биодеструкции парацетамола увеличил скорость роста проростков ландыша майского на 47.0%, массы листьев – на 92.8%, в то время как стимулятор роста «Циркон» – на 12.8 и 24.4% соответственно. Ширина листовой пластины под влиянием исследуемого продукта увеличилась в 1.11 раза, длина – в 1.29 раза по сравнению со стимулятором роста «Циркон». Содержание сердечных гликозидов в листьях при обработке исследуемым продуктом и стимулятором роста «Циркон» увеличилось соответственно на 11.43 и 3.81%. Математическое моделирование динамики изменения высоты проростков и накопления в листьях сердечных гликозидов подтвердило линейный характер процессов. Установлено нелинейное (по параболе) увеличение массы лекарственного растительного сырья при нулевом порядке уравнений из-за линейного во времени увеличения скорости ее накопления.

Заключение. Продукт биодеструкции парацетамола достоверно ускоряет рост проростков и листьев ландыша майского, увеличение массы листьев и содержание в них сердечных гликозидов. Показано преимущество использования данного продукта по сравнению с аналогом – стимулятором роста «Циркон». Полученные данные могут быть использованы для формирования досье при регистрации продукта биодеструкции парацетамола как нового стимулятора роста растений.

Ключевые слова: продукт биодеструкции парацетамола, фитостимуляция, ландыш майский (*Convallaria majalis* L.), сердечные гликозиды, кинетическое моделирование.

Для цитирования: Вихарева Е.В., Быков Е.В., Мишенина И.И., Селянинов А.А. Исследование влияния продукта биодеструкции парацетамола на вегетативное развитие и динамику накопления сердечных гликозидов в листьях ландыша майского // Химия растительного сырья. 2025. №3. С. 376–383. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250315465>.

Введение

Поиск эффективных, в том числе микробиологических, способов переработки фармацевтических отходов для получения на их основе новых полезных продуктов особенно актуален в настоящее время в связи проблемой глобального загрязнения окружающей среды лекарственными средствами и их метаболитами [1–14].

* Автор, с которым следует вести переписку.

Ранними исследованиями нами показано, что продукт бактериальной деструкции парацетамола (ПБП), полученный из отходов парацетамола биотехнологическим способом [15], проявляет выраженные стимулирующие свойства в отношении лекарственных растений разных семейств и может использоваться как индуктор накопления в них биологически активных веществ [16–18]. По химическому составу ПБП представляет собой смесь веществ полимерной природы со средневесовой молекулярной массой 6 кДа. В структуре молекул присутствуют «симметричные» и «асимметричные» участки, включающие аминофенольные, феноксазиновые, индолевые и бензофурановые фрагменты, содержащие замещенные ароматические и хиноидные кольца с *пара*- («симметричным») или *мета*- («асимметричным») положением азотсодержащих функциональных групп [19]. Химическая двойственность структурных звеньев ПБП и наличие антиоксидантной активности полученных из него водорастворимых гидролизатов обусловливают стимулирующее действие ПБП на растительные организмы, которое осуществляется через систему пероксидазы [19]. Недавними исследованиями нами показано, что в результате гидролитического разложения ПБП образуются производные гидроксикоричной кислоты: 2,4-дигидроксикоричная (2.535 мкг/мл), цикориевая (0.393 мкг/мл), кофейная и др., которые также обусловливают фитостимулирующие свойства данного продукта [15]. Предположительный механизм стимулирующего действия ПБП на растения может быть представлен следующим образом. При внесении в почву ПБП, вероятно, подвергается гидролитическому разложению с образованием водорастворимых соединений «асимметричного» и «симметричного» строения. Проникая через корневую систему растения, «симметричные» гидролизаты молекул ПБП способны активировать пероксидазное окисление медленно окисляемых субстратов (например, присутствующей в растении аскорбиновой кислоты), что способствует возрастанию оксидазных процессов, стимулирует рост вегетативных органов 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 растительных организмах наблюдается увеличение содержания определенных групп БАВ. Полученные в течение многолетних исследований экспериментальные данные подтверждают высказанное предположение о механизме стимулирующего действия ПБП.

Фрагментом проводимого в настоящее время комплекса междисциплинарных исследований является изучение стимулирующего действия ПБП на лекарственное растение семейства лилейных (*Liliaceae*) ландыш майский *Convallaria majalis* L. Исследования последних лет в отношении данного растения показали, что ПБП увеличивает массу листьев ландыша майского, содержание в них сердечных гликозидов и влияет на микроскопические признаки лекарственного растительного сырья [20]. Динамические наблюдения за ростом массы сырья, морфометрическими параметрами листьев и изменением содержания в них сердечных гликозидов не проводились.

В связи с этим цель настоящего исследования – с использованием кинетического моделирования изучить влияние продукта биодеструкции парацетамола на вегетативное развитие и динамику накопления сердечных гликозидов в листьях ландыша майского *Convallaria majalis* L., сем. Лилейные (*Liliaceae*).

Материалы и методы

В работе использовали продукт биодеструкции парацетамола, полученный на базе лаборатории алканотрофных микроорганизмов ПФИЦ УрО РАН (Пермь). Для исследования динамики изменения высоты проростков (надземных побегов до развертывания листьев), размеров (длины и ширины) листьев ландыша майского, массы листьев, а также содержания в них сердечных гликозидов (СГ) под влиянием ПБП в сравнении со стимулятором роста «Циркон» и контролем водой проводили полевые опыты на территории Нолинского района Кировской области в фазу вегетации растения (2022 г.) в естественном фитоценозе – сосняк ландышевый. Стимулятор роста «Циркон», представляющий собой комплекс производных гидроксикоричной кислоты (цикориевую, хлорогеновую и кофейную кислоты) в концентрации 0.009–0.11 мг/мл, полученный путем экстракции этанолом сухого растительного сырья из надземной части растений *Echinacea purpurea* L. [21], был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку наиболее близок ПБП по механизму действия, времени обработки и способу внесения в почву.

Опыты закладывали в соответствии с Руководством по проведению регистрационных испытаний регуляторов роста [22]. Площадь каждого опытного участка составляла 10 м², учетной делянки – 5 м², размещение – рандомизированное. На испытуемом участке проростки ландыша майского обрабатывали поливом супензией ПБП (2 г на 1 л воды, доза подобрана экспериментально в результате ранее проведенных

исследований), на участке сравнения – стимулятором роста «Циркон» (1 мл на 10 л воды) [21]. Расход рабочей жидкости составлял 1 л/м². На контрольном участке стимуляторы роста не использовали (естественный полив водой). Фенологические наблюдения проводили по методике И.Н. Бейдеман [23]. В процессе роста растений измеряли высоту проростков, а также длину и ширину отмеченных листьев на каждом из 50 растений на всех участках. С начала развертывания листьев с периодичностью 7 суток срезали по 10 растений с каждого участка, вручную собирали с них листья и высушивали сырье в тонком слое воздушно-тепловым способом. Сбор листьев осуществляли до фазы цветения. Массу листьев определяли гравиметрическим методом, содержание сердечных гликозидов – спектрофотометрическим методом (спектрофотометр Portlab 511, Portlab, Россия) на основе реакции с пикриновой кислотой [24–25]. Динамику изменения средних значений высоты проростков, накопления массы листьев и содержания в них сердечных гликозидов моделировали кинетическими уравнениями нулевого порядка с определением параметров моделей 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

Экспериментальные данные показали устойчивое увеличение высоты проростков ландыша майского в вегетативную фазу роста (за исключением первых двух суток) на всех участках, а также преимущество использования ПБП перед стимулятором роста «Циркон» и в целом стимуляторов по сравнению с контролем водой (рис. 1). Близкий к линейному характер поведения экспериментальных данных на интервале времени от 0 до 20 сут позволил применить кинетическое уравнение нулевого порядка $dx/dt = k x^0$ с начальным условием $x = x_0$ при $t = 0$ (05.05.2022) [17]. После интегрирования получили уравнения кинетических прямых $x = x_0 + k t$, где $x = \bar{x}$, см – среднее значение высоты проростков ($n = 3$ замерам); $x_0 = \bar{x}_0$, см – среднее значение высоты при $t = 0$; k , см/сут – скорость роста; t , сут – время замеров высоты проростков. Параметры кинетических прямых \bar{x}_0 и k определяли методом наименьших квадратов. Кинетические прямые, приведенные на рисунке 1, хорошо согласуются с данными каждой из трех серий экспериментов. Скорость роста k равна 1.0260, 0.7869 и 0.6979 см/сут при использовании ПБП, «Циркона» и в контроле соответственно. Отсюда следует, что обработка стимулятором роста «Циркон» увеличивает скорость роста проростков ландыша майского на 12.8%, а ПБП – на 47.0%. Без кинетического моделирования сделать такое сравнение затруднительно.

В таблице приведены доверительные интервалы $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ для средних значений размеров листьев ландыша майского в вегетативную фазу роста в сериях экспериментов с обработкой ПБП, «Цирконом» и в контроле ($p = 0.95$). Средние значения \bar{x} показали преимущества обработки ландыша майского ПБП в сравнении с «Цирконом», причем в конце фазы ширина листьев в 1.11 раза, а длина – в 1.29 раза больше при использовании ПБП, чем стимулятора роста «Циркон».

На рисунке 2 приведены экспериментальные данные по динамике накопления массы листьев ландыша майского в течение фазы вегетации. Как и в случае проростков, наблюдается рост массы листьев, причем со временем скорость накопления массы возрастает, а зависимость накопленной массы листьев от времени напоминает правую ветвь параболы. В конце фазы накопленная масса \bar{x} листьев ландыша майского (лекарственного растительного сырья) под влиянием ПБП в 1.55 раза больше, чем при использовании стимулятора роста «Циркон».

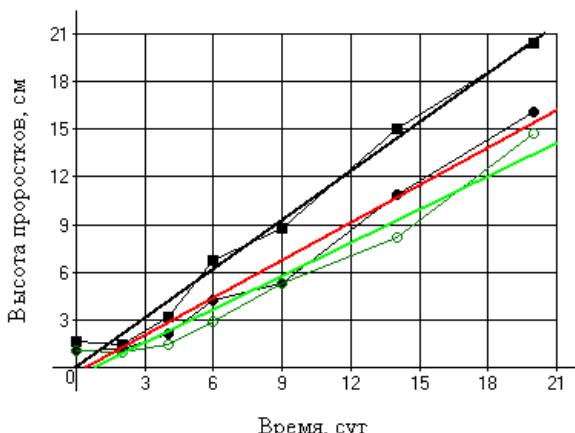


Рис. 1. Динамика изменения высоты проростков ландыша майского: ■ – обработка ПБП; ♦ – обработка «Цирконом»; ○ – контроль; — – кинетические прямые

Близкий к параболическому характер поведения экспериментальных данных (рис. 2) на интервале времени от 0 до 34 суток позволил использовать кинетическое уравнение нулевого порядка вида $dx/dt = 2kt x^0$ с начальным условием $x = x_0$ при $t = 0$ (12.05.2022) [17]. После интегрирования получили уравнения кинетических кривых $x = x_0 + k t^2$, где $x = \bar{x}$, г – среднее значение накопленной массы листьев ($n=3$ замерам); $x_0 = \bar{x}_0$, г – среднее значение накопленной массы при $t = 0$; k , г/сут² – параметр скорости накопления массы; t , сут – время замеров накопленной массы. Кинетические кривые, приведенные на рисунке 2, хорошо согласуются с данными каждой из трех серий экспериментов. Начальное значение \bar{x}_0 накопленной массы равно 1.45, 1.00 и 0.65 г, а параметр скорости накопления массы k равен 0.0347, 0.0244 и 0.0180 г/сут² при обработке ландыша майского ПБП, «Цирконом» и в контроле соответственно. Отсюда следует, что обработка стимулятором роста «Циркон» повышает скорость роста накопленной массы листьев ландыша майского на 24.4%, а ПБП – на 92.8%.

На рисунке 3 представлены экспериментальные данные по динамике изменения содержания сердечных гликозидов (СГ) в листьях ландыша майского. Здесь также наблюдается устойчивый рост содержания СГ со временем и преимущество обработки растений ПБП перед обработкой стимулятором роста «Циркон». Так, содержание СГ к концу фазы вегетации при обработке ПБП увеличилось на 11.43%, в то время как стимулятором роста «Циркон» – только на 3.81% по сравнению с контролем водой.

Динамика изменения размеров листовой пластины ландыша майского

Длина (ширина) пла- стины, см	Доверительные интервалы для размеров листьев ландыша майского, см									
	Контроль			«Циркон»			ПБП			
	Дата									
	31.05.22	10.06.22	15.06.22	31.05.22	10.06.22	15.06.22	31.05.22	10.06.22	15.06.22	
Длина, см	16.0±1.3	16.5±1.2	17.8±1.2	19.7±1.6	20.0±1.6	22.2±1.1	23.8±1.9	24.3±1.6	24.7±1.7	
Статистиче- ский критерий	–	–	–	$t = 4.27$	$t = 3.79$	$t = 6.14$	$t = 8.08$	$t = 10.69$	$t = 8.44$	
Ширина, см	2.1±0.4	3.4±0.4	3.9±0.3	3.4±0.5	4.2±0.6	4.5±0.5	4.9±0.5	5.1±0.5	6.0±0.4	
Статистиче- ский критерий	–	–	–	$t = 1.78$	$t = 3.64$	$t = 1.86$	$t = 4.63$	$t = 4.34$	$t = 5.68$	
				$t_{kp} = 2.13$						

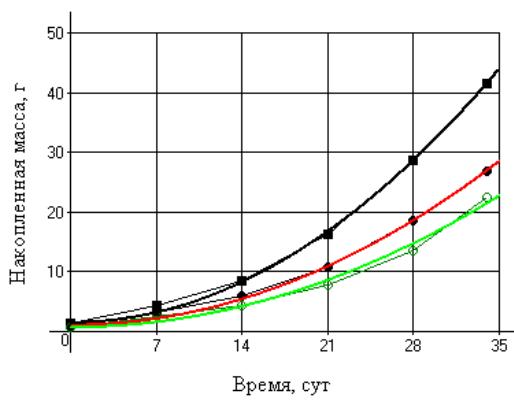


Рис. 2. Динамика накопления массы листьев ландыша майского: ■ – обработка ПБП; ♦ – обработка «Цирконом»; ○ – контроль; – – – кинетические кривые

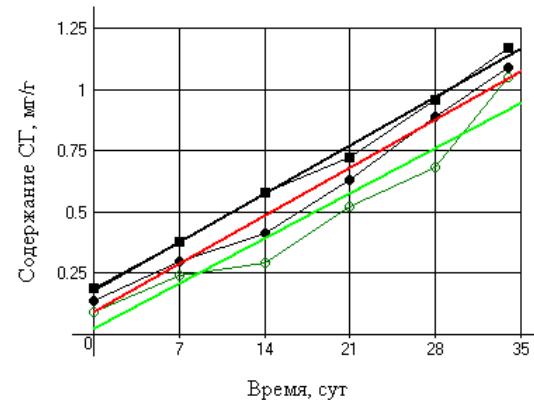


Рис. 3. Динамика изменения содержания сердечных гликозидов (СГ) в листьях ландыша майского (мг/г сырья): ■ – обработка ПБП; ♦ – обработка «Цирконом»; ○ – контроль; – – – кинетические прямые

Близкий к линейному характер поведения экспериментальных данных (рис. 3) на интервале времени от 0 до 34 суток также позволил использовать кинетическое уравнение нулевого порядка $dx/dt = k x^0$ с начальным условием $x = x_0$ при $t = 0$ (12.05.2022) [17]. После интегрирования получили уравнения кинетических прямых $x = x_0 + k t$, где $x = \bar{x}$, мг/г – среднее значение содержания СГ в листьях ландыша майского ($n=3$ замерам); $x_0 = \bar{x}_0$, мг/г – среднее значение содержания СГ при $t = 0$; k , мг/г/сут – скорость роста содержания СГ; t , сут – время замеров содержания СГ. Кинетические прямые, приведенные на рисунке 3, также хорошо согласуются с данными каждой из трех серий экспериментов. Скорость роста содержания СГ k

равна 0.0282, 0.0280 и 0.0263 мг/г/сут, а начальное содержание СГ \bar{x}_0 равно 0.1777, 0.0908 и 0.0225 мг/г при использовании ПБП, «Циркона» и в контроле соответственно. Отсюда следует, что обработка ПБП и «Цирконом» одинаково повышает скорость роста содержания СГ в листьях ландыша майского на 7.7%. Однако преимущество использования ПБП над стимулятором роста «Циркон», заключающееся в более высоком начальном содержании СГ, сохраняется в течение всей фазы вегетации лекарственного растения.

Выходы

Продукт биодеструкции парацетамола достоверно ускоряет рост проростков и листьев ландыша майского, увеличение массы листьев и содержания в них сердечных гликозидов в течение всей фазы вегетации. Математическое моделирование динамики изменения высоты проростков и накопления в листьях сердечных гликозидов с применением кинетических уравнений нулевого порядка подтвердило линейный характер процесса. Масса лекарственного растительного сырья нелинейно (по параболе) возрастает в течение рассмотренного периода при нулевом порядке уравнений из-за линейного во времени увеличения скорости ее накопления.

Эксперименты и моделирование показали преимущества использования продукта биодеструкции парацетамола как нового биостимулятора ландыша майского по сравнению с аналогом – стимулятором роста «Циркон».

Благодарности

Продукт биодеструкции парацетамола получен с использованием оборудования ЦКП «Региональная профилированная 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

- Лыков И.Н. Фармацевтическое загрязнение окружающей среды // Проблемы региональной экологии. 2020. №3. С. 23–27. <https://doi.org/10.24411/1728-323X-2020-13023>.
- 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>.
- Vaudin P., Augé C., Just N., Mhaouty-Kodja S., Mortaud S., Pillon D. When pharmaceutical drugs become environmental pollutants: Potential neural effects and underlying mechanism // Environmental Research. 2022. Vol. 205. 112495. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112495>.
- 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>.
- 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., Ferinez 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>.
- Madikizela L.M., Botha T.L., Kamika I., Msagati T.A.M. Uptake, Occurrence, and Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Analgesics in Plants and Edible Crops // The Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2021. Vol. 70. Pp. 34–45. <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.1C06499>.
- Madikizela L.M., Ncube S. Occurrence and ecotoxicological risk assessment of non-steroidal anti-inflammatory drugs in South African aquatic environment: What is known and the missing information // Chemosphere. 2021. Vol. 280. 130688. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130688>.
- Wilkinson J.L., Boxall A., Kolpin D.W. Pharmaceutical pollution of the world's rivers // Proceedings of the national academy of sciences. 2022. Vol. 119, no. 8. Pp. 1–10. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>.

9. 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>.
10. 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, no. 21. Pp. 21858–21870. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04653-w>.
11. 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>.
12. Nguyen C.H., Nguyen T.T.T., Nguyen D.T.C., Tran T.V. Occurrence, toxicity, impact and removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A review // *Science of the Total Environment*. 2023. Vol. 898. 317. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.165317>.
13. 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>.
14. 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, no. 21. Pp. 21858–21870. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04653-w>.
15. 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.
16. 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>.
17. 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).
18. 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>.
19. Коротаев М.Ю., Вихарева Е.В., Белоногова В.Д., Ившина И.Б. Фиторегулирующее действие продуктов бактериальной деструкции парацетамола // Вестник Пермского университета. Серия Биология. 2017. Т. 1. С. 60–69.
20. Вихарева Е.В., Быков Е.В., Бомбела Т.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. 12, №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).
21. Патент №2257059C1 (РФ). Рострегулирующий комплекс, способ его получения, препарат на его основе и применение в сельскохозяйственной практике / Н.Н. Малеванная. 27.07.2005.
22. Руководство по проведению регистрационных испытаний регуляторов роста растений, дефолиантов и десикантов в сельском хозяйстве: производственно-практ. издание. М., 2016. 216 с.
23. Бейдеман И.Н. Методика изучения фенологии растений и растительных сообществ. Новосибирск, 1974. 154 с.
24. Круглов Д.С., Кошкарева К.Е. Количественное определение конваллятоксина в растительном сырье, содержащем кардиостероиды, методом фотометрии // Сибирский медицинский вестник. 2019. №4. С. 34–37.
25. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М., 2023. URL: <https://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0022-15-landysha-trava-landysha-listya-landysha-tsvetki/>.

Поступила в редакцию 9 июля 2024 г.

После переработки 15 апреля 2025 г.

Принята к публикации 17 апреля 2025 г.

Vikhareva E.V.^{1}, Bykov E.V.¹, Mishenina I.I.¹, Selyaninov A.A.² INVESTIGATION OF THE EFFECT OF PARACETAMOL BIODEGRADATION PRODUCTS ON VEGETATIVE DEVELOPMENT AND DYNAMICS OF ACCUMULATION OF CARDIAC GLYCOSIDES IN THE LEAVES OF THE LILY OF THE VALLEY*

¹ *Perm State Pharmaceutical Academy, st. Polevaya, 2, Perm, 614990, Russia, ajm@perm.ru*

² *Perm National Research Polytechnic University, Komsomolsky Ave., 29, Perm, 614990, Russia*

*The aim of the work is to study the effect of the biodegradation product of paracetamol on the vegetative development and dynamics of accumulation of cardiac glycosides in the leaves of the lily of the valley (*Convallaria majalis* L.), fam. *Liliaceae* using kinetic modeling.*

Materials and methods. The experiments were conducted in the Kirov region (2022) in accordance with the Guidelines for conducting registration tests of growth regulators (2016). The scheme of the experiment: the control area – natural watering with water; the test area – watering with a product of biodegradation of paracetamol obtained from paracetamol waste by a biotechnological method, the comparison area – watering with a growth stimulant "Zircon". The content of cardiac glycosides was determined by the spectrophotometric method based on the Balier reaction. The dynamics of changes in the size of seedlings, leaf mass and the content of cardiac glycosides in them were modeled by kinetic equations of the zero order with the determination of model parameters by the least squares method. Statistical processing of experimental data was carried out by the method of variance analysis using Excel 2019, Statistica 12.6, Statgraphics Plus 5.1 programs.

Results and discussion. The biodegradation product of paracetamol increased the growth rate of lily of the valley seedlings by 47.0%, leaf weight by 92.8%, while the growth stimulant Zircon increased by 12.8% and 24.4%, respectively. The width of the leaf plate under the influence of the product under study increased by 1.11 times, the length – by 1.29 times compared with the growth stimulant "Zircon". The content of cardiac glycosides in the leaves increased by 11.43% and 3.81%, respectively, when treated with the product under study and the growth stimulant Zircon. Mathematical modeling of the dynamics of changes in the height of seedlings and accumulation of cardiac glycosides in leaves confirmed the linear nature of the processes. A nonlinear (parabola-wise) increase in the mass of medicinal plant raw materials with a zero order of equations has been established due to a linear increase in the rate of its accumulation over time.

Conclusion. The biodegradation product of paracetamol significantly accelerates the growth of seedlings and leaves of the lily of the valley, an increase in leaf mass and the content of cardiac glycosides in them. The advantage of using this product in comparison with the analogue growth stimulant "Zircon" is shown. The data obtained can be used to form a dossier for registration of a paracetamol biodegradation product as a new plant growth stimulant.

Keywords: paracetamol biodegradation product, phytostimulation, lily of the valley (*Convallaria majalis* L.), cardiac glycosides, kinetic modeling.

For citing: *Vikhareva E.V., Bykov E.V., Mishenina I.I., Selyaninov A.A. Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya, 2025, no. 3, pp. 376–383. (in Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250315465>.*

References

1. Lykov I.N. *Problemy regional'noy ekologii*, 2020, no. 3, pp. 23–27. <https://doi.org/10.24411/1728-323X-2020-13023>. (in Russ.).
2. 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>.
3. 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>.
4. Yan J., Lin W., Gao Z., Ren Y. *Chemosphere*, 2021, vol. 279, 130529. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130529>.
5. Stasny A., Dobosy 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>.
6. Madikizela L.M., Botha T.L., Kamika I., Msagati T.A.M. *The Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, vol. 70, pp. 34–45. <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.1C06499>.
7. Madikizela L.M., Ncube S. *Chemosphere*, 2021, vol. 280, 130688. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130688>.
8. Wilkinson J.L., Boxall A., Kolpin D.W. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2022, vol. 119, no. 8, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>.
9. 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>.
10. Gimenez V., Nunes B. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, vol. 26, no. 21, pp. 21858–21870. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04653-w>.
11. 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>.
12. Nguyen C.H., Nguyen T.T.T., Nguyen D.T.C., Tran T.V. *Science of the Total Environment*, 2023, vol. 898, 317. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.165317>.
13. Hanafiah Z.M., Wan Mohtar W.H.M., Abd Manan T.S.B., Bachti 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>.

* Corresponding author.

14. Gimenez V., Nunes B. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, vol. 26, no. 21, pp. 21858–21870. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04653-w>.
15. Patent 2808280 (RU). 28.11.2023. (in Russ.).
16. Mishenina I.I., Vikhareva Ye.V., Gulyayev D.K. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul's»*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 62–66. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-4-62-66>. (in Russ.).
17. Vikhareva Ye.V., Mishenina I.I., Gapechkina 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.).
18. Vikhareva Ye.V., Slabinskaya Ye.V., Mishenina I.I., Rubtsov D.F., Rychkova M.I. *Voprosy biologicheskoy meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*, 2023, vol. 26, no. 5, pp. 32–37. <https://doi.org/10.29296/25877313-2023-05-05>. (in Russ.).
19. 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.).
20. Vikhareva Ye.V., Bykov Ye.V., Bombela T.V., Baranova A.A. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2023, vol. 12, 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.).
21. Patent 2257059C1 (RU). 27.07.2005. (in Russ.).
22. *Rukovodstvo po provedeniyu registratsionnykh ispytaniy regulyatorov rosta rasteniy, defoliantov i desi-kantov 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. Beydeman I.N. *Metodika izucheniya fenologii rasteniy i rastitel'nykh soobshchestv*. [Methodology for studying the phenology of plants and plant communities]. Novosibirsk, 1974, 154 p. (in Russ.).
24. Kruglov D.S., Koshkareva K.Ye. *Sibirskiy meditsinskij vestnik*, 2019, no. 4, pp. 34–37. (in Russ.).
25. *Gosudarstvennaya farmakopeya RF, XV izdaniye*. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 15th edition]. Moscow, 2023. URL: <https://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0022-15-landysha-trava-landysha-listya-landysha-tsvetki/>. (in Russ.).

Received July 9, 2024

Revised April 15, 2025

Accepted April 17, 2025

Сведения об авторах

Вихарева Елена Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой аналитической химии, ajm@perm.ru
Быков Евгений Вячеславович – аспирант, evgeniibykov@gmail.com
Мишенина Ирина Ивановна – доцент кафедры фармацевтической технологии, irin-mishenin@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
Bykov Evgeny Vyacheslavovich – graduate student, evgeniibykov@gmail.com
Mishenina Irina Ivanovna – associate professor, Department of Pharmaceutical Technology, irin-mishenin@yandex.ru
Selyaninov Aleksandr Anatolyevich – Professor of the Department of Computational Mathematics, Mechanics, and Biomechanics, prof.selyaninov@yandex.ru