

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 3. С. 10–17

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Научная статья

УДК 615.322:579.695:631.879.32

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf119839>

Фитостимулирующая активность продукта биодеструкции парацетамолсодержащих ОТХОДОВ

© 2022. Е. В. Вихарева¹, И. И. Мишенина¹, А. В. Агафонцева¹, М. И. Рычкова²¹Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия²Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН, Пермь, РоссияАвтор, ответственный за переписку: Елена Владимировна Вихарева, ajm@perm.ru

АННОТАЦИЯ. В настоящее время актуален поиск эффективных способов утилизации фармацевтических отходов, в том числе с использованием микроорганизмов, что позволяет получать продукты с новыми полезными, в частности фитостимулирующими свойствами. Проведенные нами ранее исследования показали, что продукт бактериальной деструкции парацетамола проявляет выраженные фитостимулирующие свойства в отношении лекарственных растений семейств *Lamiaceae*, *Plantaginaceae*, *Urticaceae*, *Asteraceae* и может использоваться как индуктор накопления в них биологически активных веществ.

Цель настоящей работы – исследовать влияние продукта биодеструкции парацетамола на содержание суммы полисахаридов, биомассу, размеры и морфолого-анатомические признаки семян льна обыкновенного *Linum usitatissimum* L. (семейство *Linaceae*).

Материалы и методы. В работе использовали продукт биодеструкции парацетамола (ПБП), полученный на базе лаборатории алканотрофных микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиала ПФИЦ УрО РАН (г. Пермь) из фармацевтической субстанции парацетамола с истекшим сроком годности. Исследование фитостимулирующего действия ПБП в отношении льна обыкновенного проводили на базе Ботанического сада им. А. Г. Генкеля Пермского государственного национального исследовательского университета. Содержание полисахаридов определяли гравиметрическим методом. Сравнительный анализ морфолого-анатомического строения семян проводили с использованием цифрового микроскопа Motic DM-111 и программного обеспечения Motic Play and Motic Educator.

Результаты. При обработке проростков льна обыкновенного ПБП содержание суммы полисахаридов в семенах увеличилось на 6%, общий сбор биомассы семян – на 20,5%, размер (длина) семян – на 2% по сравнению с контролем (водой). Биометрические параметры слизистого слоя семян, собранных с площадки, обработанной ПБП, увеличились на 10% по сравнению с контролем.

Заключение. Продукт биодеструкции парацетамола оказывает стимулирующий эффект в отношении лекарственного растения семейства льновые (*Linaceae*) – льна обыкновенного *Linum usitatissimum* L., увеличивая содержание полисахаридов, общий сбор биомассы семян и их размер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биодеструкция; парацетамол; фитостимуляция; лен обыкновенный; полисахариды; масса семян; размер семян; биометрические параметры микроскопических признаков семян

СОКРАЩЕНИЯ:

ПБП – продукт биодеструкции парацетамола.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В настоящее время проблема загрязнения окружающей среды лекарственными средствами и их метаболитами приобретает глобальный характер [1–21]. Фармполлютанты – высокостабильные соединения с разнообразной химической структурой и выраженной биологической активностью с начала 2000-х годов признаны новым классом ксенобиотиков [22–29]. Они поступают в окружающую среду в результате несовершенных способов утилизации фармацевтических отходов, а также из-за недостаточной очистки сточных вод от данных загрязнителей [30–31]. В связи с этим актуален поиск экологически безопасных способов утилизации фармацевтических отходов, в том числе с использованием микроорганизмов, что позволяет получать продукты с новыми полезными, в частности фитостимулирующими свойствами.

Ранее проведенные исследования показали, что продукт биодеструкции парацетамола (ПБП) актинобактериями рода *Rhodococcus* проявляет выраженные фитостимулирующие свойства в отношении лекарственных растений семейств *Lamiaceae*, *Plantaginaceae*, *Urticaceae*, *Asteraceae* и может использоваться как индуктор накопления в них биологически активных веществ [32–33].

Цель настоящей работы – исследовать стимулирующее действие ПБП на лекарственные растения семейства *Linaceae* на примере льна обыкновенного *Linum usitatissimum* L.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ПБП получен на базе лаборатории алканотрофных микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиала ПФИЦ УрО РАН (г. Пермь). Данный продукт представляет собой черный аморфный порошок, не растворимый в воде, устойчивый при хранении. Гидролизатами ПБП являются гидроксикоричные кислоты, которые обуславливают его фитостимулирующие свойства [34].

Исследование фитостимулирующего действия ПБП на лен обыкновенный проводили в условиях полевого эксперимента на территории Ботанического сада им. А. Г. Генкеля Пермского государственного национального исследовательского университета в период с мая по октябрь 2022 г. Три изолированные друг от друга площадки (контрольная № 1 и две опытных № 2, № 3) площадью 1,5 м² каждая, не различающиеся по освещенности, дренажу и прочим условиям, были засеяны семенами льна обыкновенного (агрофирма «Аэлита», Россия) в количестве 10 г на площадку. На опытных площадках № 3 и № 2 появившиеся через 10 дней после посадки проростки обрабатывали соответственно суспензией ПБП, приготовленной из расчета 2 г на 1 л воды, и стимулятором роста «Циркон» фирмы ННПП «НЭСТ М», Россия (1 мл на 10 л воды), действующими веществами которого являются гидроксикоричные кислоты, выделенные из эхинации пурпурной [35]. Контрольную площадку обрабатывали водой. Обработку растений данными агентами проводили трехкратно с интервалом один раз в месяц. Сбор семян льна обыкновенного осуществляли после полного созревания семенных коробочек, которые высушивали воздушно-теневым способом. Собранные семена использовали для определения массы, количества

и размера, а также биометрических параметров и содержания суммы полисахаридов гравиметрическим методом [36].

Сравнительный анализ морфолого-анатомического строения семян, собранных с разных площадок, проводили с использованием цифрового микроскопа Motic DM-111 («Motic», Китай) и программного обеспечения Motic Play and Motic Educator. Для приготовления препаратов, представляющих собой поперечные срезы семян льна, последние предварительно помещали на 24 часа в смесь этанола 95% и глицерина (1:1). Приготовленные микропрепараты использовали для изучения толщины слизистого слоя с кутикулой, толщины средней части оболочки семян, включающей паренхимные и механический слой, и пигментного слоя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Применение ПБП в качестве фитостимулятора повысило общий сбор биомассы семян льна обыкновенного на 20,5% по сравнению с контролем (водой), а применение стимулятора роста «Циркон» – только на 6% (табл. 1).

Количество семян льна посевного в 1 г сырья, собранного с площадки, обработанной стимулятором роста «Циркон», равно 160, что больше на 15,94% по сравнению с контролем (138). Данный факт свидетельствует о меньшем размере полученных семян. В то же время количество семян льна посевного в 1 г сырья, собранного с площадки, обработанной ПБП, одинаково с контрольным значением (138).

Размер (длина) семян льна обыкновенного, собранных с площадки, обработанной стимулятором роста «Циркон», на 2% меньше по сравнению с размером контрольных семян. А длина семян льна обыкновенного, собранных с площадки, обработанной ПБП, на 2% превышает размер контрольных семян (табл. 2).

Биометрические параметры слизистого слоя семян, собранных с площадки, обработанной ПБП, и с площадки, обработанной стимулятором роста «Циркон», больше по сравнению с контролем на 10% и 7% соответственно (табл. 3, рис. 1).

Обработка растений ПБП способствовала увеличению содержания суммы полисахаридов в семенах на 6%, а при обработке «Цирконом» наблюдали уменьшение содержания полисахаридов на 17% по сравнению с контролем (табл. 4).

Табл. 1.
Масса семян льна обыкновенного, собранных с контрольной и опытных площадок

Table 1.
The mass of linseeds collected from the control and experimental areas

Применяемый агент	Масса семян, г	Изменение массы (по отношению к контролю), %
Продукт биодеструкции парацетамола	54,68 ± 0,23	+20,49
Стимулятор роста «Циркон»	48,01 ± 0,22	+5,79
Контроль (вода)	45,38 ± 0,23	-

Размер (длина) семян льна посевного, собранных с контрольной и опытных площадок

Табл. 2.

The size (length) of linseeds collected from the control and experimental areas

Table 2.

№ п/п	Длина семян льна посевного, мм		
	Контроль	Растения обработаны стимулятором роста «Циркон»	Растения обработаны ПБП
1	5,0	5,1	5,1
2	5,1	4,9	5,1
3	5,0	5,0	5,0
4	5,1	4,9	5,0
5	4,9	4,9	5,1
6	5,1	5,0	5,0
7	5,0	4,9	5,2
8	4,9	4,9	5,0
9	5,1	5,0	5,1
10	5,0	4,9	5,1
$\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$	5,0 ± 0,1	4,9 ± 0,1	5,1 ± 0,1

Биометрические параметры анатомических признаков семян льна обыкновенного, собранных с контрольной и опытных площадок

Табл. 3.

The size (length) of linseeds collected from the control and experimental areas

Table 3.

Анатомические признаки семян	Контроль (вода)	Растения обработаны стимулятором роста «Циркон»	Растения обработаны ПБП
	Биометрические параметры, мм		
Слизистый слой с кутикулой	0,5195 ± 0,0365	0,5568 ± 0,0365	0,5705 ± 0,0314
Паренхимные и механический слои	0,4870 ± 0,0893	0,4597 ± 0,0308	0,3301 ± 0,0559
Пигментный слой	0,1220 ± 0,0269	0,0830 ± 0,0184	0,0878 ± 0,0280

Содержание полисахаридов в семенах льна обыкновенного, собранных с контрольной и опытных площадок

Табл. 4.

The content of glycans in linseeds collected from the control and experimental areas

Table 4.

Содержание полисахаридов в семенах льна обыкновенного, %		
Контроль (вода)	Растения обработаны стимулятором роста «Циркон»	Растения обработаны ПБП
10,86	8,69	11,08
10,25	9,01	11,12
10,64	8,73	11,35
$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 10,58 \pm 0,31$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 8,81 \pm 0,16$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 11,18 \pm 0,15$



Рис. 1. Анатомические признаки семян льна обыкновенного, собранных с контрольной и опытных (Циркон, ПБП) площадок (увеличение×40). 1 – слизистый слой с кутикулой, 2 – паренхимный и механический слои, 3 – пигментный слой
 Fig. 1. Anatomical features of linseeds collected from control and experimental (Zircon, PBP) areas (magnification×40). 1 – mucous layer with cuticle, 2 – parenchymal and mechanical layers, 3 – pigmented layer

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продукт биодеструкции парацетамола проявляет выраженное стимулирующее действие в отношении льна обыкновенного, повышая общий сбор биомассы семян на 20,5%, размер семян – на 2% и содержание суммы полисахаридов на 6% по сравнению с контролем (водой).

Установлено увеличение биометрических параметров слизистого слоя семян льна обыкновенного, собран-

ных с площадки, обработанной продуктом биодеструкции парацетамола, на 10% по сравнению с контролем.

Показана возможность получения из фармацевтических отходов продукта с новыми полезными свойствами и использования его в качестве биостимулятора лекарственных растений.

Исследование выполнено в рамках госзадания (АААА-А19-119112290008-4).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Barra Caracciolo A., Topp E., Grenni P. Pharmaceuticals in the environment: Biodegradation and effects on natural microbial communities. A review // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2015; 106: 25–36. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.11.040.
- Aus der Beek T., Weber F. A., Bergmann A., Hickmann S., Ebert I., Hein A., Küster A. Pharmaceuticals in the environment – Global occurrences and perspectives // *Environ. Toxicol. Chem.* 2016; 35. N. 4: 823–835. DOI: 10.1002/etc.3339.
- Camacho-Muñoz D., Martín J., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E. Concentration evolution of pharmaceutically active compounds in raw urban and industrial wastewater // *Chemosphere.* 2014; 111: 70–79. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.03.043.
- 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; 654: 324–337. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.072.
- 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; 686: 425. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.210.
- 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; 70:34–45. DOI: 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; 280: 130688. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.130688.
- 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; 279: 130529. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.130529.
- 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; 287: 132134. DOI: 10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.132134.
- 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; 26(21): 21858–21870. DOI: 10.1007/s11356-019-04653-w.
- 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; 263(Pt A): 114442. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114442.
- Staszny A., Dobosy P., Maasz G., Szalai Z., Jakab G., Pirger Z., Szeberenyi J., Molnar E., Pap L. O., Juhász V., Weipert A., Urbanyi B., Kondor A. C., Ferincz A. Effects of pharmaceutically active compounds (PhACs) on fish body and scale shape in natural waters. *Peer J.* 2021; 9: e10642. DOI: 10.7717/peerj.10642.
- Singh V., Suthar S. Occurrence, seasonal variations, and ecological risk of pharmaceuticals and personal care products in River Ganges at two holy cities of India. *Chemosphere.* 2021; 268: 129331. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.129331.
- Kermia A. E. B., Fouial-Djebbar D., Trari M. Occurrence, fate and removal efficiencies of pharmaceuticals in wastewater treatment plants (WWTPs) discharging in the coastal environment of Algiers // *Chim. Eng.* 2016; 19 (8): 963–970. DOI: 10.1016/s0045-6535(97)00354-8.
- Koumaki E., Mamais D., Noutsopoulos C. Environmental fate of non-steroidal anti-inflammatory drugs in river water/sediment systems // *J. Hazard. Mater.* 2017; 323: 233–241. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.03.026.
- Lai W. W., Lin Y. C., Tung H. H., Lo S. L., Lin A. Y. C. Occurrence of pharmaceuticals and perfluorinated compounds and evaluation of the availability of reclaimed water in Kinmen // *Emerg. Contam.* 2016; 2: 135–144. DOI: 10.1016/j.emcon.2016.05.001.
- Mendoza A., Aceña J., Pérez S., López de Alda M., Barceló D., Gile A., Valcárcel Y. Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: A case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard // *Environ. Res.* 2015; 140: 225–241. DOI: 10.1016/j.envres.2015.04.003.
- Osorio V., Larrañaga A., Aceña J., Pérez S., Barceló D. Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers // *Sci. Total Environ.* 2016; 540: 267–277. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.143.
- Papageorgiou M., Kosma C., Lambropoulou D. Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece // *Sci. Total Environ.* 2016; 543: 547–569. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.047.

20. Petrie B., Camacho-Muñoz D. Analysis, fate and toxicity of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs in wastewaters and the environment: a review // *Environ. Chem. Lett.* 2020; 19: 43–75. DOI: 10.1007/s10311-020-01065-y.
21. Subedi B., Balakrishna K., Sinha R. K., Yamashita N., Balasubramanian V. G., Kannan K. Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products, including psychoactive and illicit drugs and artificial sweeteners, in five sewage treatment plants in India // *J. Environ. Chem. Eng.* 2015; 3 (4): 2882–2891. DOI: 10.1016/j.jece.2015.09.031.
22. Тюмина Е. А., Бажутин Г. А., Картагена Гомез А. д. П., Ившина И. Б. Нестероидные противовоспалительные средства как разновидность эмерджентных загрязнителей // *Микробиология.* 2020; 89 (2): 152–168. DOI: 10.31857/S0026365620020135.
23. Barroso P. J., Martín J., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E. Emerging contaminants in the atmosphere: Analysis, occurrence and future challenges // *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 2019; 49: 104–171. DOI: 10.21577/0103-5053.20220106.
24. Bell K. Y., Wells M. J. M., Traexler K. A., Pellegrin M. L. Emerging pollutants // *Water Environ. Res.* 2011; 83 (10): 1906–1984. DOI: 10.2175/106143010X12756668802292.
25. Calderón-Preciado D., Matamoros V., Bayona J. M. Occurrence and potential crop uptake of emerging contaminants and related compounds in an agricultural irrigation network // *Sci. Total Environ.* 2011; 412–413: 14–19. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.09.057.
26. Chinnaiyan P., Thampi S. G., Kumar M., Mini K. M. Pharmaceutical products as emerging contaminant in water: relevance for developing nations and identification of critical compounds for Indian environment // *Environ. Monit. Assess.* 2018; 190: Article 288. DOI: 10.1007/s10661-018-6672-9.
27. Geissen V., Mol H., Klumpp E., Umlauf G., Nadal M., Ploeg M., Zee S. E., Ritsema C. Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management // *Int. Soil. Water. Conserv. Res.* 2015; 3 (1): 57–65. DOI: 10.1016/j.iswcr.2015.03.002.
28. Ivshina I., Tyumina E., Vikhareva E. Biodegradation of emerging pollutants: focus on pharmaceuticals // *Microbiol. Australia.* 2018; 39:117–122. DOI: 10.1071/MA18037.
29. Noguera-Oviedo K., Aga D. S. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment // *J. Hazard. Mater.* 2016; 316: 242–251. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.04.058.
30. Cardoso O., Porcher J. M., Sanchez W. Factory-discharged pharmaceuticals could be a relevant source of aquatic environment contamination: review of evidence and need for knowledge // *Chemosphere.* 2014; 115: 20–30. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.004.
31. Zhang Y., Wang B., Cagnetta G., Duan L., Yang J., Deng S., Huang J., Wang Y., Yu G. Typical pharmaceuticals in major WWTPs in Beijing, China: Occurrence, load pattern and calculation reliability // *Water Res.* 2018; 140: 291–300. DOI: 10.1016/j.watres.2018.04.056.
32. Мишенина И. И., Вихарева Е. В., Рычкова М. И., Соснина С. А. Ростостимулирующее действие продуктов биодеструкции парацетамола на биомассу и морфометрические показатели листьев подорожников большого и ланцетного // *Человек и лекарство: сб. материалов XXIII Российского национального конгресса (Москва, 11–14 апреля 2016 г.). – Москва: Человек и лекарство, 2016. – С. 48.*
33. Мишенина И. И. Исследование фитостимулирующего действия продуктов биодеструкции парацетамола на лекарственные растения семейства яснотковые / И. И. Мишенина, Е. В. Вихарева, Д. К. Гуляев // *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* — 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 62–66. – DOI: 10.26787/hydh-2686-6838-2020-22-4-62-66. – EDN QYXPP.
34. Gapechkina E. D., Mishenina I. I., Vikhareva E. V., Richkova M. I. Identification of the hydroxide cinnamic acids in the extractions of the paracetamol biodegradation products // *Journal of Advanced Research in Natural Science.* 2018; 4: 39–41.
35. Малеванная Н. Н. Рострегулирующий комплекс, способ его получения, препарат на его основе и применение в сельскохозяйственной практике. Патент РФ на изобретение № RU2257059 С1. 27.07.2005. Доступно по: ИЗ № 2257059 (fips.ru). Ссылка активна на 22.12.2022.
36. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Москва: ФЭМБ, 2018. – Т. 4. – С. 3413–3416 [Электронный ресурс]. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/151/index.html (дата обращения: 06.12.2022).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена Владимировна Вихарева – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической химии Пермской государственной фармацевтической академии, Пермь, Россия, ajm@permt.ru

Ирина Ивановна Мишенина – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии, Пермь, Россия, irin-mishenin@yandex.ru

Анастасия Викторовна Агафонцева – канд. биол. наук, доцент кафедры ботаники и фармацевтической биологии Пермской государственной фармацевтической академии, Пермь, Россия, agafontsevaav@pfa.ru

Марина Ивановна Рычкова – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории алканотрофных микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиала ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия, richkova@iegpm.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 20.11.2022 г., одобрена после рецензирования 15.12.2022 г., принята к публикации 20.12.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 3. P. 10–17

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Original article

Phyto-stimulating activity of the paracetamol-containing waste biodestruction product

© 2022. Elena V. Vikhareva¹, Irina I. Mishenina¹, Anastasia V. Agafontseva¹, Marina I. Rychkova²¹Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia²Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

Corresponding author: Elena V. Vikhareva, ajm@perm.ru

ABSTRACT. Currently, the search for effective ways to dispose of pharmaceutical waste, including the use of microgerms, is relevant, which makes it possible to obtain products with new useful, in particular, phytostimulating properties. Our previous researches have shown that the product of bacterial destruction of paracetamol exhibits frank phytostimulating properties toward medicinal plants of the *Lamiaceae*, *Plantaginaceae*, *Urticaceae*, *Asteraceae* can be used as an inducer of accumulation of biologically active substances in them.

The purpose of this work is to investigate the effect of the biodegradation product of paracetamol on the amount of glycans, biomass, size and anatomical features of linseeds *Linum usitatissimum* L. (*Linaceae* family).

Materials and methods. The work used a product of biodegradation of paracetamol (PBP) obtained on the basis of the laboratory of alkanotrophic microorganisms of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm) from the pharmaceutical substance paracetamol with an expired expiration date. The study of the phytostimulating effect of PBP in relation to common flax was carried out on the basis of the A. G. Genkel Botanical Garden of the Perm State National Research University. The content of glycans was determined by gravimetric method. A comparative analysis of the anatomical structure of seeds was carried out using the Motic DM-111 digital microscope and the Motic Play and Motic Educator software.

Results. When processing flax seedlings of ordinary PBP, the amount of glycans in seeds increased by 6%, the total collection of seed biomass – by 20.5%, the size (length) of seeds – by 2% compared to the control (water). Biometric parameters of the mucous layer of seeds collected from the area treated with PBP increased by 10% the control in comparison.

Conclusion. The biodegradation product of paracetamol has a stimulating effect on the medicinal plant of the flax family (*Linaceae*) – flax *Linum usitatissimum* L., increasing the content of polysaccharides, the total collection of seed biomass and their size.

KEYWORDS: biodestruction; paracetamol; phytostimulation; flax; glycans; seed weight; seed size; biometric parameters of microscopic signs of seeds

REFERENCES

1. Barra Caracciolo A., Topp E., Grenni P. Pharmaceuticals in the environment: Biodegradation and effects on natural microbial communities. A review // J. Pharm. Biomed. Anal. 2015; 106: 25–36. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.11.040.
2. Aus der Beek T., Weber F. A., Bergmann A., Hickmann S., Ebert I., Hein A., Küster A. Pharmaceuticals in the environment – Global occurrences and perspectives // Environ. Toxicol. Chem. 2016; 35. N. 4: 823–835. DOI: 10.1002/etc.3339.
3. Camacho-Muñoz D., Martín J., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E. Concentration evolution of pharmaceutically active compounds in raw urban and industrial wastewater // Chemosphere. 2014; 111: 70–79. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.03.043.
4. 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; 654: 324–337. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.072.
5. 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 ground-

water. *Science of the Total Environment*. 2019; 686: 425. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.210.

6. 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; 70:34–45. DOI: 10.1021/ACS.JAFC.1C06499.

7. 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; 280: 130688. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.130688.

8. 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; 279: 130529. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.130529.

9. 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; 287: 132134. DOI: 10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.132134.

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; 26(21): 21858–21870. DOI: 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: Bio-concentration, metabolism and sub-lethal effects in marine bivalves. *Environmental Pollution*. 2020; 263(Pt A): 114442. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114442.

12. 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. *Peer J*. 2021; 9:e10642. DOI: 10.7717/peerj.10642.

13. Singh V., Suthar S. Occurrence, seasonal variations, and ecological risk of pharmaceuticals and personal care products in River Ganges at two holy cities of India. *Chemosphere*. 2021; 268: 129331. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.129331.

14. Kermia A. E. B., Fouial-Djebbar D., Trari M. Occurrence, fate and removal efficiencies of pharmaceuticals in wastewater treatment plants (WWTPs) discharging in the coastal environment of Algiers // *Chim. Eng.* 2016; 19 (8): 963–970. DOI: 10.1016/S0045-6535(17)00354-8.

15. Koumaki E., Mamais D., Noutsopoulos C. Environmental fate of non-steroidal anti-inflammatory drugs in river water/sediment systems // *J. Hazard. Mater.* 2017; 323: 233–241. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.03.026.

16. Lai W. W., Lin Y. C., Tung H. H., Lo S. L., Lin A. Y. C. Occurrence of pharmaceuticals and perfluorinated com-

pounds and evaluation of the availability of reclaimed water in Kinmen // *Emerg. Contam.* 2016; 2: 135–144. DOI: 10.1016/j.emcon.2016.05.001.

17. Mendoza A., Aceña J., Pérez S., López de Alda M., Barceló D., Gile A., Valcárcel Y. Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: A case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard // *Environ. Res.* 2015; 140: 225–241. DOI: 10.1016/j.envres.2015.04.003.

18. Osorio V., Larrañaga A., Aceña J., Pérez S., Barceló D. Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the live-stock units in Iberian Rivers // *Sci. Total Environ.* 2016; 540: 267–277. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.143.

19. Papageorgiou M., Kosma C., Lambropoulou D. Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece // *Sci. Total Environ.* 2016; 543: 547–569. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.047.

20. Petrie B., Camacho-Muñoz D. Analysis, fate and toxicity of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs in wastewaters and the environment: a review // *Environ. Chem. Lett.* 2020; 19: 43–75. DOI: 10.1007/s10311-020-01065-y.

21. Subedi B., Balakrishna K., Sinha R. K., Yamashita N., Balasubramanian V.G., Kannan K. Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products, including psychoactive and illicit drugs and artificial sweeteners, in five sewage treatment plants in India // *J. Environ. Chem. Eng.* 2015; 3 (4): 2882–2891. DOI: 10.1016/j.jece.2015.09.031.

22. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a variety of emergent pollutants / E. A. Tyumina, G. A. Bazhutin, A. D. P. Kartagena Gomez, I. B. Ivshina // *Microbiology*. – 2020. – T. 89. – No. 2. – S. 152–168. – DOI 10.31857/S0026365620020135. – EDN RPDDXN. (In Russ.).

23. Barroso P. J., Martín J., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E. Emerging contaminants in the atmosphere: Analysis, occurrence and future challenges // *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 2019; 49: 104–171. DOI: 10.21577/0103-5053.20220106.

24. Bell K. Y., Wells M. J. M., Traexler K. A., Pellegrin M. L. Emerging pollutants // *Water Environ. Res.* 2011; 83 (10): 1906–1984. DOI: 10.2175/106143010X12756668802292.

25. Calderón-Preciado D., Matamoros V., Bayona J. M. Occurrence and potential crop uptake of emerging contaminants and related compounds in an agricultural irrigation network // *Sci. Total Environ.* 2011; 412–413: 14–19. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.09.057.

26. Chinnaiyan P., Thampi S. G., Kumar M., Mini K. M. Pharmaceutical products as emerging contaminant in water: relevance for developing nations and identification of critical compounds for Indian environment // *Environ. Monit. Assess.* 2018; 190: Article 288. DOI: 10.1007/s10661-018-6672-9.

27. Geissen V., Mol H., Klumpp E., Umlauf G., Nadal M., Ploeg M., Zee S. E., Ritsema C. Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management // *Int. Soil. Water. Conserv. Res.* 2015; 3 (1): 57–65. DOI: 10.1016/j.iswcr.2015.03.002.
28. Ivshina I., Tyumina E., Vikhareva E. Biodegradation of emerging pollutants: focus on pharmaceuticals // *Microbiol. Australia.* 2018; 39:117–122. DOI: 10.1071/MA18037.
29. Noguera-Oviedo K., Aga D. S. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment // *J. Hazard. Mater.* 2016; 316: 242–251. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.04.058.
30. Cardoso O., Porcher J. M., Sanchez W. Factory-discharged pharmaceuticals could be a relevant source of aquatic environment contamination: review of evidence and need for knowledge // *Chemosphere.* 2014; 115: 20–30. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.004.
31. Zhang Y., Wang B., Cagnetta G., Duan L., Yang J., Deng S., Huang J., Wang Y., Yu G. Typical pharmaceuticals in major WWTPs in Beijing, China: Occurrence, load pattern and calculation reliability // *Water Res.* 2018; 140: 291–300. DOI: 10.1016/j.watres.2018.04.056.
32. Mishenina I. I., Vikhareva E. V., Rychkova M. I., Sosnina S. A. Growth-stimulating effect of paracetamol biodegradation products on biomass and morphometric parameters of plantain leaves and lanceolate. *Proceedings of the XXIII Russian National Congress (Moscow, April 11–14, 2016).* – Moscow: Man and Medicine, 2016. – P. 48. (In Russ.).
33. Mishenina I. I. Study of the phytostimulating effect of paracetamol biodegradation products on medicinal plants of the family Lamiaceae / I. I. Mishenina, E. V. Vikhareva, D. K. Gulyaev // *Medico-Pharmaceutical Journal of Pulse.* – 2020. – T. 22. – No. 4. – S. 62–66. – DOI 10.26787/hydh-2686-6838-2020-22-4-62-66. – EDN QQYXPP.
34. Gapechkina E. D., Mishenina I. I., Vikhareva E. V., Richkova M. I. Identification of the hydroxide cinnamic acids in the extractions of the paracetamol biodegradation products // *Journal of Advanced Research in Natural Science.* 2018; 4: 39–41.
35. Malevannaya N. N. Growth-regulating complex, method of its production, drug based on it and application in agricultural practice. RF patent for invention No. RU 2257059 C1. 07/27/2005. Available from: FROM No. 2257059 (fips.ru). The link is active on 12/22/2022. (In Russ.).
36. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Moscow: FEMB, 2018. – V. 4. – C. 3413–3416 [Electronic resource]. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopoeia/14_3/HTML/151/index.html (date of access: 06/12/2022). (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena Vladimirovna Vikhareva – Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry of the Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia, ajm@perm.ru

Irina Ivanovna Mishenina – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology of the Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia, irin-mishenin@yandex.ru

Anastasia Viktorovna Agafontseva – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Botany and Pharmaceutical Biology of the Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia, agafontsevaav@pfa.ru

Marina Ivanovna Rychkova – Candidate of Biological Sciences, Researcher at the Laboratory of Alkanotrophic Microorganisms of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia, richkova@iegm.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted November 20, 2022; approved after reviewing December 15, 2022; accepted for publication December 20, 2022.