

Warszawa, 24.06.2020 r.

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY

Ocena toksyczności, fototoksyczności i biokumulacji wybranych leków przeciwdepresyjnych przy użyciu biotestów wykorzystujących organizmy wodne

Autor: **mgr farm. Milena Wawryniuk**

Promotor: prof. dr hab. n. farm. Grzegorz Nałęcz-Jawecki

Promotor pomocniczy: dr Agata Drobniewska

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Na świecie, jak i w Polsce od wielu lat obserwujemy stały wzrost konsumpcji leków. Jednymi z najczęściej zażywanych są leki przeciwdepresyjne. Powszechne stosowanie tych związków przyczyniło się do ich wykrywania w ściekach, wodach powierzchniowych i gruntowych, a nawet w wodzie pitnej. Istnieje szereg danych dotyczących występowania leków przeciwdepresyjnych w środowisku, ich przemian biotycznych i abiotycznych, czy toksyczności dla organizmów wodnych. Jednak ekotoksykologiczne skutki tych procesów zachodzących w środowisku są trudne do przewidzenia. Jednym z głównych czynników abiotycznych jest promieniowanie słoneczne, które odgrywa znaczącą rolę w degradacji związków chemicznych, w tym także leków, w środowisku. Liczne badania potwierdzają, że fotodegradacja leków może skutkować powstawaniem produktów charakteryzujących się zarówno wysoką aktywnością biologiczną, jak i trwałością w roztworach wodnych. Natomiast biokumulacja związków chemicznych w organizmach żywych, jako proces biotyczny, może prowadzić do ich transferu w łańcuchu troficznym, a także do długotrwałego narażenia organizmów. Może mieć to negatywne następstwa nie tylko dla pojedynczych populacji, ale i dla całych ekosystemów. Ograniczone dane na temat ryzyka środowiskowego związanego z występowaniem potencjalnie toksycznych produktów fototransformacji leków przeciwdepresyjnych, a także biokumulacji tych leków w organizmach będących u podstawy łańcucha pokarmowego były przesłanką do podjęcia niniejszych badań.

Głównym celem rozprawy doktorskiej była kompleksowa ocena fotodegradacji i biokumulacji wybranych leków przeciwdepresyjnych przy użyciu metod biologicznych (biotestów) i fizykochemicznych. W pracy wyznaczono trzy szczegółowe obszary badań. Pierwszym była analiza toksyczności przed i po naświetlaniu sztucznym światłem słonecznym (aparatur Suntest CPS+) przy użyciu biotestów. Organizmy pochodziły z różnych grup taksonomicznych, w celu lepszego odzwierciedlenia warunków panujących w ekosystemach. Drugim punktem było zbadanie kinetyki fotodegradacji oraz próba identyfikacji powstających fotoproduktów przy pomocy analiz fizykochemicznych HPLC-PDA i HPLC-MS/MS. W eksperymentach zastosowano dwa rodzaje fotodegradacji: bezpośrednią i pośrednią przy użyciu syntetycznych kwasów humusowych oraz związków fotolabilnych (diklofenak i triklosan). Trzecim elementem badań była ocena biokumulacji i produktów biotransformacji leków przeciwdepresyjnych w komórkach pierwotniaków.

Przeprowadzone badania potwierdziły toksyczność wybranych leków przeciwdepresyjnych dla organizmów wodnych. Nie stwierdzono natomiast ich fototoksyczności dla tych organizmów. Zmiana toksyczności próbek po ekspozycji na światło była związana wyłącznie ze spadkiem stężenia leku macierzystego. Na tej podstawie można wnioskować, że powstające fotoprodukty nie miały wpływu na toksyczność. W większości przeprowadzonych eksperymentów obecność kwasów humusowych znacznie zwiększała szybkość fotodegradacji antydepresantów. Podobne obserwacje poczyniono dodając do roztworów fluwoksaminy związki fotolabilne, jednak stopień rozkładu był mniejszy niż przy zastosowaniu kwasów humusowych. Dzięki zastosowaniu analiz fizykochemicznych zaproponowano możliwe struktury wykrytych fotoproduktów. Na podstawie badań biokumulacji zauważono, że kinetyka pochłaniania i eliminacji antydepresantów przez pierwotniaki różni się znacznie między badanymi lekami. Zaobserwowano również, że komórki pierwotniaków nie były w stanie wydaląc nagromadzonych leków. Niestety nie udało się jednoznacznie określić możliwych produktów biotransformacji. Otrzymane wyniki skłaniają do dalszych badań nad metabolizmem leków przeciwdepresyjnych u organizmów wodnych (m.in. pierwotniaków), ich kumulacją w strukturach wewnątrzkomórkowych oraz wpływem tych leków na kolejne pokolenia organizmów.