

## (Nie)winność ibuprofenu

Justyna Tyburska, Luiza Gryczka, Roksana Żymowska, Kinga Jańczak, Nina Górka  
*Uniwersytet Gdański, Wydział Biologii*  
e-mail: [justynatyburska6@wp.pl](mailto:justynatyburska6@wp.pl)

Tutorka: dr hab. Agnieszka Kowalkowska, prof. UG  
*Uniwersytet Gdański, Wydział Biologii, Katedra Cytologii i Embriologii Roślin*

Słowa kluczowe – *ibuprofen, środowisko, toksyczność, aromataza, przemiany metaboliczne*

### Słowem wstępu

Na organizmy żywe stale działają czynniki wewnętrzne i środowiskowe wywołując szereg, często niepożądanych, efektów. Wiele z nich stwarza zagrożenie i uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie organizmów, m.in. gorączka i wszelkiego rodzaju dolegliwości bólowe u ludzi, które od wieków próbowano zwalczać. Już w 500 r. p.n.e. Hipokrates pisał o właściwościach kory i liści wierzby wykorzystywanych w leczeniu bólu i gorączki. Od tego czasu rzesze naukowców pracowały nad rozwojem leków mających działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe (Jeffreys, 2004; za: Montinari i in., 2019). Badania zaczęły się od wyizolowania salicylanu z kory wierzby około 1830 roku, co później zostało wykorzystane przez Felixa Hoffman'a do odkrycia aspiryny (kwasu acetylosalicylowego) w 1897 roku (Eichengrün, 1949; za: Montinari i in., 2019). Od tego czasu próbowano powiązać działanie przeciwzapalne aspiryny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), z których większość klasyfikuje się jako główne pochodne kwasu salicylowego, kwasu octowego, kwasu enolowego, kwasu antranilowego lub kwasu propionowego, z ich zdolnością do inaktywacji substancji endogennych.

Ponadto, badania nad hamującym wpływem aspiryny na syntezę prostaglandyn przyczyniły się do rozwoju innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (Bindu i in., 2020).

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Obecnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), do których należy ibuprofen, są jedną z najpopularniejszych grup leków dostępnych bez recepty na całym świecie, stanowiąc 5% wszystkich przepisywanych farmaceutyków (Tsutsumi i in., 2004). Powszechnie wykorzystuje się je w leczeniu pacjentów cierpiących z powodu bólu i stanów zapalnych (Bindu i in., 2020). Oprócz ibuprofenu do najczęściej stosowanych NLPZ należy diklofenak. Wspólnie stanowią prawie 40% światowej sprzedaży NLPZ przyjmowanych w celu leczenia zwyrodnieniowej choroby stawów (Bacchi i in., 2012). Biorąc pod uwagę wszechstronne zastosowanie NLPZ, są one niezbędnym elementem w terapii farmakologicznej. Jednak za mianem „cudownych leków” skrywa się też mroczna tajemnica. Wiele lat intensywnego stosowania wpłynęło na wysoką obecność substancji w środowisku, przez co obecnie pod ich wpływem są również organizmy niedocelowe.

## Początek ibuprofenu

Już w połowie XX wieku zaczęto badać właściwości wielu związków w celu znalezienia środka bezpieczniejszego od kwasu acetylosalicylowego. Udało się to osiągnąć Johnowi Nicholsonowi, który w 1961 r. zsyntetyzował ibuprofen. W związku z tym uzyskał on substancję o pożądanym właściwościach, a jednocześnie małej toksyczności. W porównaniu do aspiryny ibuprofen wykazywał silniejsze działanie przeciwzapalne (16-32-krotne), przeciwbólowe (30-krotne) oraz przeciwgorączkowe (20-krotne) (Rainsford, 1999; za: Marchlewicz i in., 2015). Ibuprofen, inaczej znany jako kwas 2-(4-izobutylofenylo)-propionowy, jest dostępny bez recepty i powszechnie przepisywany jako środek przeciwbólowy, przeciwgorączkowy i przeciwzapalny. Stosowany jest także w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów i schorzeniu układu mięśniowo-szkieletowego. Poza klasycznym zastosowaniem tego leku można go przyjmować w celu spowolnienia progresji mukowiscydozy (Ershad i in., 2022). Ibuprofen jako nieselektywny, odwracalny inhibitor izoenzymów cyklooksygenazy COX-1 i COX-2 przekształca kwas arachidonowy w prostaglandyny (w tym tromboksan i prostacykliny), które odgrywają kluczową rolę w odczuwaniu bólu, stanu zapalnego i gorączki. Podawany jest on głównie w postaci tabletek, kapsułek, zawiesin i roztworów doustnych, w dawce 200-600 mg, przyjmowanej co 6 godzin. Efekt terapeutyczny u osoby dorosłej można osiągnąć przy zażyciu około 20-30 mg ibuprofenu, natomiast przyjmowana dawka powinna być ponad 10 razy większa ze względu na metabolizm pierwszego przejścia (eliminację leku w procesach metabolicznych zachodzących np. w wątrobie przed wprowadzeniem substancji do krążenia ogólnego) i słabe wchłanianie z powodu niskiej rozpuszczalności. Wśród działań niepożądanych ibuprofenu najczęściej występują: zapalenie błony śluzowej żołądka,

dyspepsja, bóle w nadbrzuszu, pieczenie serca, choroba wrzodowa/krwawienie z przewodu pokarmowego, które zależą od wielkości przyjętej dawki (Irvine i in., 2018).

Masowa sprzedaż na receptę, jak również dostępność bez recepty i wysoki współczynnik wydalania (~70-80% dawki terapeutycznej) spowodowały, że ibuprofen stał się jednym z głównych środków farmaceutycznych występujących w ekosystemach wodnych (Buser i in., 1999).

## Co się dzieje w środowisku?

W zasobach wodnych najczęściej wykrywanymi NLPZ są ibuprofen i ketoprofen (Ahmed, 2017). Usunięcie tych cząsteczek ze środowiska wodnego zapewniły techniki, do których zaliczają się: flotacja (separacja), filtracja, wytrącanie, chemiczne utlenianie, hydroliza, redukcja chemiczna, odwrócona osmoza, adsorpcja i wymiana jonowa (Sharma i Bhattacharya, 2017). Spośród wszystkich wymienionych procesów adsorpcja ma istotne zalety, ponieważ jest skuteczna, elastyczna, ekonomiczna, łatwa do zaprojektowania i stosowania. Ponadto nie powoduje powstawania produktów ubocznych i nie wymaga wysokiego zużycia energii (Foletto i in., 2013; Dotto i McKay, 2020; za: Streit i in., 2021). Wykorzystywany w tej technice jest węgiel aktywny, który ze względu na swoje unikalne właściwości może efektywnie przyciągać związki farmaceutyczne (Ahmed, 2017). W przemyśle napojowym wykorzystywane są filtry ABSAC (ang. *acid-treated beverage sludge activated carbon*) oraz BSAC (ang. *beverage sludge activated carbon*) przy czym znacznie większą efektywnością charakteryzuje się ten pierwszy, wykorzystujący działanie kwasów. Ponadto w badaniach morfologicznych wykazano bogatszą strukturę porowatą, o większej chropowatości i z mniejszymi cząstkami w filtrach ABSAC w porównaniu do BSAC. Dodatkowo, w wynikach adsorpcji

ABSAC prezentował lepsze wartości powierzchni (642 m<sup>2</sup>/g) oraz całkowitej objętości porów (0,485 cm<sup>3</sup>/g), co skutkowało większą efektywnością niż filtr BSAC (Streit i in., 2020). W kolejnym poznanym badaniu mającym na celu wykazanie skuteczności usuwania ibuprofenu pobierano próbki materiału z oczyszczalni ścieków Sewerage Systems Ghana Limited (SSGL) przez 18 kolejnych dni. Uzyskane wyniki wykazały, że diklofenak jest związkiem farmaceutycznie czynnym o najwyższym stężeniu w odpływie, wynoszącym średnio 121,31 µg/ml. Paracetamol miał średnią wartość stężenia 65,54 µg/ml, natomiast ibuprofen - średnią 19,54 µg/ml. Dla porównania aspiryna była substancją czynną o najniższym stężeniu w dopływie (0,27 µg/ml.) Dalszą ocenę przeprowadzono również na filtrze ściekowym (filtrze biologicznym), podczas etapu wtórnego oczyszczania instalacji procesowej, w celu ocenienia, w jaki sposób filtr ten pomaga w usuwaniu wybranych farmaceutyków. Średnia skuteczność usuwania dla diklofenaku wynosiła 74%, aspiryny - 93%, paracetamolu - 98% i ibuprofenu - 99% (Kodom, 2021). W ostatnich latach wykonanych zostało wiele badań, wykorzystujących biodegradację ibuprofenu, traktujących tę metodę jako bardziej ekonomiczną oraz naturalną alternatywę dla chemicznych i fizycznych metod usuwania tego związku ze zbiorników wodnych. Udowodniono, że ibuprofen może być wykorzystywany przez mikroby jako źródło węgla i energii (Murdoch i Hay, 2013). Usuwanie farmaceutyków, w tym ibuprofenu przy wykorzystaniu biologicznych alternatyw ma jednak pewne wady. Zaliczają się do nich m.in. prawdopodobny wpływ bioremediacji na mikrośrodowisko, mniejsza podatność ksenobiotyków na biodegradację lub brak możliwości usunięcia niektórych drobnoustrojów, które uprzednio były modyfikowane genetycznie w celu efektywnej biodegradacji. Udowodniono także, iż półprodukty powstające w wyniku biodegradacji mogą działać na środowisko w sposób bardziej toksyczny

niż macierzysty związek (Chopra i Kumar, 2020). Mimo, iż biologiczne metody usuwania ibuprofenu ze środowisk wodnych w procesach bioremediacji i biodegradacji wydają się być obiecującą alternatywą dla metod chemicznych, należy kontynuować badania, w celu lepszego zrozumienia sposobu ich działania i zminimalizowania negatywnych skutków, mogących stanowić zagrożenie dla środowiska (Żur i in., 2018).

#### Mała tabletki - duże konsekwencje

Ibuprofen jest jedną z częściej występujących substancji w ekosystemach wodnych (Tab. 1). Jego występowanie jest tak powszechne, że wykryto go w wodzie wodociągowej lub pitnej w 47 krajach (aus der Beek i in., 2016).

Ścieki zawierające ibuprofen są ponownie wykorzystywane do nawadniania, a następnie mogą spływać z gleby, co ma znaczący wpływ zarówno na ekosystemy wodne, jak i lądowe (Ademoyegun i in., 2020). Nie pozostaje to bez echa dla środowiska i jego mieszkańców. Przeprowadzono więc badania mające sprawdzić wrażliwość organizmów wodnych na obecność ibuprofenu. Wykazano, że już po 7 dniach ekspozycji zahamowany został wzrost rzęsy wodnej (Pomati i in., 2004).

W celu określenia ostrego i przewlekłego efektu toksycznego ibuprofenu przeprowadza się wiele badań, głównie na rozwielitkach i rybach (Bouissou-Schurtz i in., 2014). Krótkookresowe badania wykazały, że nawet małe ilości mogą doprowadzić do rozregulowania zdolności reprodukcyjnych u rozwielitki (*Daphnia magna*) (Ryc. 1). Dotyczyło to szczególnie opóźnień w rozmnażaniu oraz obniżonej płodności. Zaobserwowano to na podstawie redukcji liczby jaj u samic oraz zmniejszonej liczebności potomstwa (Heckmann i in., 2007). Ibuprofen skraca także tarło ryb, ale doprowadza również do zwiększenia liczby jaj u medaki japońskiej (*Oryzias latipes*) (Flippin i in., 2007).

Tab. 1. Liczba krajów w poszczególnych regionach, w których wykryto substancje farmaceutyczne w wodach powierzchniowych, gruntowych i/lub wodzie wodociągowej czy pitnej. Wymienione substancje zostały jako jedyne znalezione w każdym regionie (za: aus der Beek i in., 2016)

Substancje farmaceutyczne	Grupa terapeutyczna	Afryka	Azja i Pacyfik	Europa Wschodnia	Ameryka Łacińska i Karaiby	Europa Zachodnia i inne	Globalnie
Diklofenak	Analgetyki	3	8	13	3	23	50
Karbamazepina	Leki przeciwpadaczkowe	3	6	13	2	24	48
Ibuprofen	Analgetyki	3	8	10	2	24	47
Sulfametoksazol	Antybiotyki	5	9	10	2	21	47
Naproxen	Analgetyki	2	8	10	2	23	45
Estron	Estrogeny	1	10	6	2	16	35
Estradiol	Estrogeny	2	9	4	2	17	34
Etynyloestradiol	Estrogeny	1	8	3	2	17	31
Trimetoprim	Antybiotyki	2	9	3	2	13	29
Paracetamol	Analgetyki	1	6	4	3	15	29
Kwas kłofibrynowy	Leki obniżające poziom lipidów	1	3	5	2	12	23
Cyprofloksacyna	Antybiotyki	1	5	1	2	11	20
Ofloksacyna	Antybiotyki	1	4	1	1	9	16
Estriol	Estrogeny	1	1	2	1	10	15
Norfloksacyna	Antybiotyki	1	4	1	2	7	15
Kwas acetylosalicylowy	Analgetyki	1	4	1	2	7	15

Pod lupę został wzięty również kielż zdrojowy (*Gammarus pulex*), u którego zaobserwowano zmiany aktywności życiowej przy ekspozycji na małe dawki ibuprofenu wynoszące od 0,1 do 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Po zastosowaniu ibuprofenu w ilości 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  określono 35% spadek aktywności życiowej tego skorupia (De Lange i in., 2006). U omułka śródziemnomorskiego (*Mytilus galloprovincialis*)



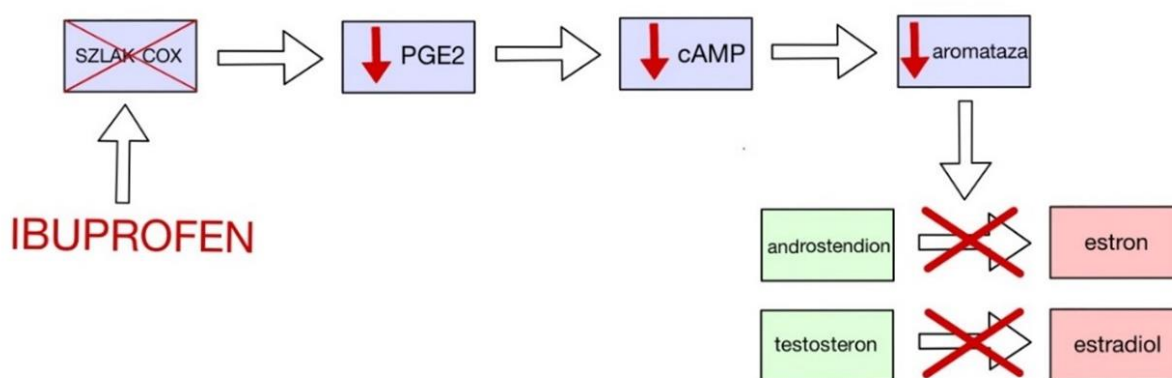
Ryc. 1. *Daphnia magna*, autor zdjęcia: Hajime Watanabe [1]

ibuprofen w niskim stężeniu (250 ng/l) powodował zaburzenia endokrynologiczne. Indukował on stres antyoksydacyjny oraz zwiększał aktywność katalazy, dysmutazy ponadtlenkowej, S-transferazy glutationowej II fazy i reduktazy glutationowej po ekspozycji (w ciągu 7 dni). U omułek zauważono również uszkodzenie błony w gruczole trawiennym i wzrost poziomu eroksydacji lipidów (Gonzalez-Rey i Bebianno, 2012). Zbadano przewlekłą toksyczność ibuprofenu poprzez równowagę hormonalną w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem nowotworowej linii komórkowej H295R na *Oryzias latipes* (medaka japońska), *Moina macrocopa* (pchła wodna) i *Daphnia magna*. Okazało się, że ibuprofen w dawce 0,1  $\mu\text{g}/\text{l}$  spowodował opóźnienie procesu wylęgu. Ponadto zwiększył on produkcję 17- $\beta$  estradiolu oraz obniżył produkcję testosteronu i aktywność enzymu zaangażowanego w ich przekształcanie - aromatazy (Han i in., 2010). Ibuprofen nie ma bezpośrednio wpływać na aktywność aromatazy, jednak autorzy zaproponowali pewien związek przyczynowo - skutkowy.

Może wynikać to ze związku z poziomem prostaglandyny E2 (PGE2) i w konsekwencji cyklicznego adenozyńomonofoforanu (cAMP), który jest modulatorem ekspresji genów aromatazy (Han i in., 2010). Uważa się, że ibuprofen hamuje szlak COX poprzez konkurowanie z substratem, kwasem arachidonowym, o miejsca aktywne COX.

Zahamowanie szlaku COX zmniejsza syntezę ważnych eikozanoidów, takich jak PGE2. Zwiększa ona wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP, co powoduje wzrost ekspresji aromatazy. Aromataza z kolei zwiększa konwersję

testosteronu do estradiolu, a zmniejszenie syntezy PGE2 skutkuje zahamowaniem produkcji estrogenów poprzez modulację aromatazy (Brueggemeier i in., 2005). Aromataza jest enzymem cytochromu P450, który przekształca androstendion w estron lub testosteron w estradiol. Ze względu na to, że estron i estradiol to dwa główne estrogeny występujące u ludzi, zahamowanie aktywności aromatazy może zmniejszyć stężenie estrogenów i wpływać na równowagę hormonalną oraz na procesy fizjologiczne i zachowania, które są przez nie kontrolowane (Han i in., 2010) (Ryc.2).



Ryc. 2. Wpływ ibuprofenu na aktywność aromatazy i przemiany hormonów (na podstawie: Brueggemeier i in., 2005)

Przy stężeniu ibuprofenu 0,0115 mg/l komórka zmniejszyła ilość produktu genowego, takiego jak RNA lub białko w procesie (ang. *downregulation*), co spowodowało uszkodzenie oddychania tlenowego, rozwoju szkieletu i funkcji odpornościowych. Natomiast przy wyższych stężeniach (1,15 mg/l) zwiększyła się ekspresja szlaku metabolizmu kwasu arachidonowego przez geny regulatorowe i odpowiedź zapalna przez geny immunologiczne (Jeffries i in., 2015). Efekty cyto- i genotoksyczne bada się przy dłuższej ekspozycji na środki przeciwbólowe. W przypadku ibuprofenu długa ekspozycja dotyczy głównie zaburzeń równowagi stanu oksydacyjnego komórek (Parolini i Binelli, 2012). Obserwuje się również zmiany

tempa wzrostu, zachowania, reprodukcji i zmiany na poziomie biochemicznym. Ponadto udowodniono, że koniugacja ibuprofenu i diacyloglicerolu (ibuprofen-DG) spowodowała hamowanie podziału komórek i brak dysjunkcji (nierozłączenie) chromosomów (Kayani i in., 2009). Ibuprofen wykazał zwiększoną odpowiedź SOS (ang. *save our souls*), polegającą na zatrzymaniu cyklu komórkowego i indukowaniu naprawy DNA na skutek jego uszkodzenia, co może być pozytywnie skorelowane z nieprawidłowościami cyklu komórkowego u *Escherichia coli* (Aguirre-Martinez i in., 2013b).

SOS jest podatną na błędy odpowiedzią na uszkodzenie DNA (Wurihan i in., 2018), która może zwiększyć prawdopodobieństwo nabycia mutacji w genomie (McCloskey i in., 2018). Ponadto działanie genotoksyczne na *Escherichia coli* (i inne bakterie) może zmieniać interakcje między różnymi gatunkami wewnątrz i potencjalnie powodować niekorzystne skutki dla gospodarza, w tym rozwój oporności na antybiotyki. Wykazano również znaczne zmniejszenie stabilności błony lizosomalnej po ekspozycji na ibuprofen w *Ruditapes philippinarum* (Aguirre-Martínez i in., 2013b), *Carcinus maenas* (Aguirre-Martínez i in., 2013a) i *Mytella charuana* (Pusceddu i in., 2018). Obecność ibuprofenu w środowisku w stężeniach 36-164 ng/g może hamować bioluminescencję *Aliivibrio fischeri*, bakterii morskiej (Pusceddu i in., 2018). Toksykologiczne skutki produktów fotodegradacji ibuprofenu znacznie różnią się od jego związku macierzystego, a niektóre produkty foto-degradacji są bardziej toksyczne niż ibuprofen. Ponadto produkty fotodegradacji ibuprofenu mogą znacząco uszkodzić ludzkie komórki wątroby i komórki nerek. Biorąc pod uwagę bioakumulację tych związków w tkankach ludzkich poprzez sieci pokarmowe, długotrwałe spożywanie produktów degradacji środowiskowego ibuprofenu może potencjalnie upośledzać czynność ludzkiej wątroby i nerek (Ellepola i in., 2020).

### Chwila na przemyślenia...

Duża popularność ibuprofenu powoduje zauważalne negatywne efekty jego obecności w środowisku. Obserwowane skutki toksykologiczne mogą stanowić poważny problem dla zdrowia ludzkiego oraz organizmów wodnych i lądowych ze względu na zwiększone uwalnianie odpadów farmaceutycznych i ich akumulację w środowisku. Ważne jest więc by kontynuować badania *in vivo*, aby z większą dokładnością potwierdzić toksyczne działanie w bardziej fizjologicznych warunkach. Wiadomo, że negatywne efekty mogą rozprzestrzeniać się

na organizmy wodne i lądowe. Biorąc pod uwagę, że produkty degradacji ibuprofenu są zdolne do dalszych przemian i interakcji z innymi farmaceutykami i produktami ich degradacji w wodach naturalnych, nasza praca ma na celu podkreślenie znaczenia dodatkowej charakterystyki zanieczyszczeń środowiska. Ważne są dalsze badania nad toksycznością i oczyszczaniem ibuprofenu oraz ewentualne regulacje prawne w celu zapobiegania dalszym skutkom jego rozpozsechnienia. Nie wiemy jeszcze jak może to wpłynąć na nasze zdrowie w przyszłości, dlatego warto zastanowić się nad ilością jego stosowania oraz odpowiednią gospodarką odpadami farmaceutycznymi.

### Literatura

- Ademoyegun, O.T., Okoh, O.O., Okoh, A.I., 2020. Method Validation and Investigation of the Levels of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sludge of Wastewater Treatment Plants and Soils of Irrigated Golf Course. *Molecules*, 25(14), 3114.
- Aguirre-Martínez, G.V., Buratti, S., Fabbri, E., Del Valls, T.A., Martín-Díaz, M.L., 2013a. Stability of lysosomal membrane in *Carcinus maenas* acts as a biomarker of exposure to pharmaceuticals. *Environmental Monitoring and Assessment*, 185(5), 3783-3793.
- Aguirre-Martínez, G.V., Buratti, S., Fabbri, E., Del Valls, T.A., Martín-Díaz, M.L., 2013b. Using lysosomal membrane stability of haemocytes in *Ruditapes philippinarum* as a biomarker of cellular stress to assess contamination by caffeine, ibuprofen, carbamazepine and novobiocin. *Journal of Environmental Sciences*, 25(7), 1408-1418.
- Ahmed, M.J., 2017. Adsorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs from aqueous solution using activated carbons: Review. *The Journal of Environmental Management*, 190, 274-282.
- Aus der Beek, T., Weber, F.A., Bergmann A., Hickmann S., Ebert I., Hein A., Küster A., 2016. Pharmaceuticals in the environment-Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 823-835.
- Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., Coppolino, M.F., 2012. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 11(1), 52-64.

- Bindu, S., Mazumder, S., Bandyopadhyay, U., 2020. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*, 180, 114147.
- Bouissou-Schurtz, C., Houeto, P., Guerbet, M., Bachelot, M., Casellas, C., Mauclair, A.C., Panetier, P., Delval, C., 2014. Masset Ecological risk assessment of the presence of pharmaceutical residues in a French national water survey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 69, 296-303.
- Brueggemeier, R.W., Hackett J.C., Diaz-Cruz E.S., 2005. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocrine Reviews*, 26(3), 331-345.
- Buser, H.R., Poiger, T., Müller, M.D., 1999. Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. *Environmental Science & Technology*, 33(15), 2529-2535.
- Chopra, S., Kumar, D., 2020. Ibuprofen as an emerging organic contaminant in environment, distribution and remediation. *Heliyon*, 6(6), e04087.
- De Lange, H.J., Noordoven, W., Murk, A.J., Lüring, M., Peeters, E.T.H.M., 2006. Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 78(3), 209-216.
- Dotto, G.L., McKay, G., 2020. Current scenario and challenges in adsorption for water treatment. *The Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8, 103988.
- Eichengrün, A., 1949. 50 Jahre Aspirin. *Die Pharmazie*, 4, 582-584.
- Ellepola, N., Ogas, T., Turner, D. N., Gurung, R., Maldonado-Torres, S., Tello-Aburto, R., Patidar, P. L., Rogelj, S., Piyasena, M. E., & Rubasinghege, G., 2020. A toxicological study on photo-degradation products of environmental ibuprofen: Ecological and human health implications. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 188, 109892.
- Ershad, M., Ameer, M.A., Vearrier, D., 2022. Ibuprofen Toxicity. In StatPearls. *StatPearls Publishing*.
- Flippin, J.L., Huggett, D., Foran, C.M., 2007. Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka *Oryzias latipes*. *Aquatic Toxicology*, 81, 73-78
- Foletto, E.L., Battiston, S., Mazutti, M.A., Jahn, S.L., 2013. Adsorption of a leather dye on mesoporous struvite obtained from swine wastewater. *Chemical Engineering Communications*, 200 (8), 1027e1038.
- Gonzalez-Rey, M., Bebianno, M.J., 2012. Does non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) ibuprofen induce antioxidant stress and endocrine disruption in mussel *Mytilus galloprovincialis*? *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 33, 361-371.
- Han, S., Choi, K., Kim, J., Ji, K., Kim, S., Ahn, B., Yun, J., Choi, K., Khim, J.S., Zhang, X., Giesy, J.P., 2010. Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. *Aquatic Toxicology*, 98(3), 256-264.
- Heckmann, L.H., Callaghan, A., Hooper, H.L., Connon, R., Hutchinson, T.H., Maund, S.J., Sibly, R.M., 2007. Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: Effects on life history traits and population dynamics. *Toxicology Letters*, 172(3), 137-145
- Irvine, J., Afrose, A., Islam, N., 2018. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(2), 173-183.
- Jeffreys, D., 2004. *Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug*. 1st edition ed. New York: Bloomsbury.
- Jeffries, K.M., Brander, S.M., Britton, M.T., Fanguie, N.A., Connon, R.E., 2015. Chronic Exposures to Low and High Concentrations of Ibuprofen Elicit Different Gene Response Patterns in a Euryhaline Fish, *Environmental Science and Pollution Research International*, 22(22), 17397-17413.
- Kayani, M.A., Parry, J. M., Vickery, S., Dodds, P.F., 2009. In vitro genotoxic assessment of xenobiotic diacylglycerols in an in vitro micronucleus assay. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 50, 277-284.
- Kodom, K., Attiogbe, F., Kuranchie, F.A., 2021. Assessment of removal efficiency of pharmaceutical products from wastewater in sewage treatment plants: A case of the sewerage systems Ghana limited, Accra. *Heliyon*, 7(11), e08385.
- Marchlewicz, A., Guzik, U., Wojcieszynska, D., 2015. Właściwości, występowanie i biodegradacja ibuprofenu w środowisku wodnym. *Ochrona Środowiska*, 37(1).
- McCloskey, D., Xu. S., Sandberg, T.E., Brunk, E., Hefner, Y., Szubin, R., Feist, A.M., Palsson, B.O., 2018. Adaptive laboratory evolution resolves energy depletion to maintain high aromatic metabolite phenotypes in *Escherichia coli* strains lacking the phosphotransferase system. *Metabolic Engineering*, 48, 233-242.
- Montinari, M., R., Minelli, S., De Caterina, R., 2019. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascular Pharmacology*, 113, 1-8.

- Murdoch, R.W., Hay, A.G., 2013. Genetic and chemical characterization of ibuprofen degradation by *Sphingomonas* Ibu-2. *Microbiology*, 159, 621-632.
- Parolini, M., Binelli, A., 2012. Sub-lethal effects induced by a mixture of three non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the freshwater bivalve *Dreissena polymorpha*. *Ecotoxicology*, 21, 379-392.
- Pomati, F., Netting, A.G., Calamari, D., Neilan, B.A., 2004. Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology*, 67(4), 387-96.
- Puscaddu, F.H., Choueri, R.B., Pereira, C.D.S., Cortez, F.S., Santos, D.R.A.D., Moreno, B.B., Cesar, A., 2018. Environmental risk assessment of triclosan and ibuprofen in marine sediments using individual and sub-individual endpoints. *Environmental Pollution*, 232, 274-283.
- Rainsford, K.D., 1999. History and development of ibuprofen. *Ibuprofen: A Critical Bibliographic Review*. CRC Press.
- Sharma, S., Bhattacharya, A., 2017. Drinking water contamination and treatment techniques. *Applied Water Science*, 7, 1043e1067.
- Streit, A.F.M., Collazzo, G.C., Druzian, S.P., Verdi, R.S., Foletto, E.L., Oliveira, L.F.S., Dotto, G.L., 2021. Adsorption of ibuprofen, ketoprofen, and paracetamol onto activated carbon prepared from effluent treatment plant sludge of the beverage industry. *Chemosphere*, 262, 128322.
- Tsutsumi, S., Gotoh, T., Tomisato, W., Mima, S., Hoshino, T., Hwang, H. J., Takenaka, H., Tsuchiya, T., Mori M., & Mizushima, T., 2004. Endoplasmic reticulum stress response is involved in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis. *Cell Death and Differentiation*, 11(9), 1009-1016.
- Wurihan, G., Brambilla, E., Wang, S., Sun, H., Fan, L., Shi, Y., & Sclavi, B., Morigen, 2018. DnaA and LexA proteins regulate transcription of the *uvrB* gene in *Escherichia coli*: The role of DnaA in the control of the SOS regulon. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1212.
- Žur, J., Piński, A., Marchlewicz, A., Hupert-Kocurek, K., Wojcieszewska, D., Guzik, 2018. Organic micropollutants paracetamol and ibuprofen-toxicity, biodegradation, and genetic background of their utilization by bacteria. *Environmental Science and Pollution Research International*, 25, 21498-21524.

## Źródła internetowe

- [1] Watanabe, H., Female adult of the water flea *Daphnia magna*, PLoS Genetics, March 2011. <https://pl.m.wikipedia.org/wiki/Dafnia>  
licencja: <https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/deed.en>

## Notka o Autorach

Absolwentki III roku Biologii medycznej I stopnia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Gdańskiego. Interesujemy się szeroko pojętą neurobiologią, fizjologią zwierząt i człowieka, a także wzajemnymi oddziaływaniami człowiek-środowisko. Esej powstał w trakcie ćwiczeń warsztatowych „Współczesne problemy naukowe w biologii - tutoring naukowy”, w semestrze letnim 2022 r. prowadzonych przez dr hab. Agnieszkę Kowalkowską, prof. UG.