

1	CO JE TOXIKOLOGIE	11
1.1	Vymezení základních pojmů	11
1.1.1	Závislost účinku na dávce	14
1.1.2	Otrava a její druhy	18
1.2	Z historie a prehistorie toxikologie	20
1.2.1	Doba prehistorická a antický svět	20
1.2.2	Středověk a renesance	22
1.2.3	Osvícenství	24
1.2.4	Počátky toxikologie jako moderní vědy	25
1.2.5	Toxikologie po druhé světové válce	28
2	JAK JEDY PŮSOBÍ	37
2.1	Působení na úrovni molekul, receptory, cílové molekuly	37
2.1.1	Specifické působení na určité receptory	37
2.1.2	Nespecifické působení na molekulární úrovni	40
2.2	Působení na subcelulární úrovni	47
2.2.1	Buněčné membrány	47
2.2.2	Mitochondrie	49
2.2.3	Lysosomy	49
2.2.4	Buněčná jádra	49
2.2.5	Endoplasmatické retikulum	50
2.3	Působení na úrovni buněk	51
2.3.1	Nekrosa a apoptosa, dvojí způsob odumírání buněk	52
2.3.2	Homeostatická regulace	52
3	OSUD CIZORODÝCH LÁTEK V ŽIVÉM ORGANISMU	55
3.1	Vstup cizorodých látek do organismu	55
3.1.1	Vstup požitím	56
3.1.2	Vstup vdechováním – inhalací	59
3.1.3	Vstup kůží	61
3.1.4	Vstup do žíly	63
3.2	Distribuce	63
3.2.1	Transport přes buněčné membrány	63
3.2.2	Ukládání cizorodých látek v organismu (depot)	66
3.2.3	Bariéra mezi krví a mozkem, hematoencefalická bariéra	67
3.3	Biotransformace	67
3.4	Vylučování a jeho kinetika	71
3.4.1	Vylučování močí	71
3.4.2	Vylučování stolicí	72
3.4.3	Vylučování ve vydechovaném vzduchu	72
3.4.4	Vylučování přes kůži	73
3.4.5	Kinetika vylučování	73

4	CHEMICKÉ PŘEMĚNY CIZORODÝCH LÁTEK V ŽIVÉM ORGANISMU: BIOTRANSFORMAČNÍ ENZYMY A REAKCE	79
4.1	Biotransformační enzymy	80
4.1.1	Enzymy katalyzující oxidačně-redukční reakce	80
4.1.2	Hydrolytické enzymy	90
4.1.3	Enzymy slučovací biotransformačních reakcí (II. fáze)	91
4.1.4	Biotransformační reakce ve střevní mikroflóře	95
4.2	Příklady biotransformací	95
4.2.1	Biotransformace olefinických látek	95
4.2.2	Biotransformace aromatických uhlovodíků	98
4.2.3	β -Štěpení alifatických karboxylových kyselin	104
4.2.4	Biotransformace aromatických aminů a aromatických nitroláték	105
4.2.5	Tvorba toxických metabolitů glutathionovou konjugací	108
4.2.6	Peroxidace lipidů	110
4.2.7	Toxické metabolity léčiva paracetamolu	112
4.2.8	Tvorba toxických metabolitů kombinací biotransformačních procesů v různých orgánech	114
4.3	Chemické mechanismy biotransformačních reakcí	116
4.3.1	Oxidace alkoholů, redukce aldehydů a ketonů	116
4.3.2	Oxidace cytochromem P450	116
4.3.3	β -Štěpení karboxylových kyselin	119
4.3.4	Hydrolyza esterů a amidů	121
5	METODY MĚŘENÍ EXPOZICE	129
5.1	Inhalační expozice a odhad absorbované dávky po vdechnutí	130
5.2	Vstup ústy a odhad absorbované dávky	135
5.3	Expozice kontaktem s kůží	137
5.4	Odhady expozice různými cestami z kontaminovaného prostředí	138
6	BIOLOGICKÉ MONITOROVÁNÍ	143
6.1	Indikátory absorbované dávky	144
6.2	Indikátory účinné dávky	149
6.2.1	Proteinové adukty	149
6.2.2	DNA-adukty	157
6.2.3	Metody analýzy DNA-aduktů	168
6.3	Indikátory účinku	172
6.4	Indikátory vnímavosti	174
6.5	Přístupy k biologickému monitorování expozice vybrané látky - benzenu	176
6.5.1	Stanovení benzenu v tělních tekutinách	177
6.5.2	Stanovení metabolitů benzenu v moči	177
6.5.3	Proteinové adukty odvozené od benzenu	178
6.5.4	DNA-adukty odvozené od benzenu	180
7	METODY ZJIŠŤOVÁNÍ A PREDIKCE TOXICITY LÁTEK	199
7.1	Testy akutní toxicity	199
7.1.1	Stanovení letální dávky LD ₅₀ a letální koncentrace LC ₅₀	202
7.1.2	Metoda fixní dávky	203
7.2	Subchronické testy	205
7.3	Chronické testy	207

7.4	Testy karcinogenity	208
7.5	Epidemiologické studie	212
7.6	Metody <i>in vitro</i>	213
7.7	Predikční metody, SAR a QSAR	215
8	INTERPRETACE A VYUŽITÍ TOXIKOLOGICKÝCH DAT K ANALÝZE RIZIKA ŠKODLIVÝCH ÚČINKŮ	225
8.1	Analýza rizika (<i>Risk Assessment</i>)	227
8.1.1	Určení nebezpečných vlastností látky (<i>Hazard Identification</i>)	228
8.1.2	Určení dávkové závislosti (<i>Dose-Response Assessment</i>)	234
8.1.3	Analýza expozice (<i>Exposure Assessment</i>)	240
8.1.4	Charakterizace rizika (<i>Risk Characterisation</i>)	240
8.2	Opatření ke snížení rizika důsledků expozice škodlivým látkám pro zdraví (<i>Risk Management</i>)	242
9	ORGÁNOVÁ TOXICITA	245
9.1	Hepatotoxicita	245
9.1.1	Odumírání jaterních buněk	247
9.1.2	Poruchy tvorby a vylučování žluči	249
9.1.3	Poškození jaterních sinusoidů	249
9.1.4	Ztučnění jater	250
9.1.5	Cirrhotika jater	250
9.1.6	Nádory jater	251
9.2	Nefrotoxická	251
9.2.1	Akutní a chronické selhání ledvin	252
9.2.2	Typy nefrotoxických látek	255
9.2.3	Metabolická aktivace v ledvinách	257
9.3	Pneumotoxická	261
9.3.1	Akutní účinky na dýchací ústrojí	263
9.3.2	Chronické poškození dýchacího systému	264
9.3.3	Pneumotoxická látek vstupujících do plic s krví	265
9.3.4	Rakovina plic	267
9.3.5	Pneumotoxická nanočástic	270
9.4	Imunotoxická	271
9.4.1	Imunosuprese	273
9.4.2	Hypersenzibilizace a alergie	274
9.4.3	Autoimunitní reakce	276
10	NEUROTOXICITA	283
10.1	Neurony a komunikace mezi nimi	284
10.2	Neurotoxické látky přímo poškozující neurony	289
10.3	Látky ovlivňující přenos nervových vzruchů a mechanismy jejich působení	294
10.3.1	Inhibice uvolňování neurotransmiteru do synaptické šterbiny	298
10.3.2	Inhibice zpětného vychytávání neurotransmiterů	298
10.3.3	Inhibice acetylcholinesterasy	298
10.3.4	Narušení transportu iontů membránami	303
10.3.5	Antagonisté neurotransmiterů na postsynaptických receptorech	304

10.4	Návykové látky	307
10.4.1	Ethanol, nejběžnější droga v naší kultuře	308
10.4.2	Nikotin	309
10.4.3	Stimulanty	310
10.4.4	Opiáty	313
10.4.5	Kanabinoidy	318
10.4.6	Halucinogeny	321
11	MUTAGENITA A KARCINOGENITA	329
11.1	Definice základních pojmů	329
11.2	Proces karcinogeneze a jeho stádia	330
11.2.1	Iniciace	330
11.2.2	Proliferace iniciovaných buněk - promoce	332
11.2.3	Progrese	333
11.2.4	Metastase	334
11.3	Opravné mechanismy DNA	334
11.4	Role mutací v procesu karcinogeneze: mutageny a karcinogeny	336
11.5	Příklady karcinogenních látek a mechanismů jejich působení	339
11.5.1	Alkylující látky, aktivované olefiny a oxirany	339
11.5.2	Polycyklické aromatické uhlovodíky	343
11.5.3	Arylaminy a heteroarylaminy	345
11.5.4	Nitroareny	350
11.5.5	N-Nitrosoaminy (nitrosaminy)	354
12	JEDY V CHEMICKÝCH LABORATOŘÍCH	365
12.1	Rozpouštědla	366
12.1.1	Uhlovodíky	367
12.1.2	Kyslíkatá rozpouštědla	368
12.1.3	Chlorované uhlovodíky	369
12.1.4	Dipolární aprotická rozpouštědla	370
12.2	Toxická činidla	374
12.2.1	Oxidační činidla	374
12.3	Redukční činidla	377
12.3.1	Tetrahydridohlinitan lithný (lithium-aluminiumhydrid, LAH)	378
12.3.2	Tetrahydridoboritan sodný a lithný (borohydridy NaBH_4 , LiBH_4)	378
12.3.3	Kyanotrihydridoboritan sodný (kyanoborohydrid sodný, NaBH_3CN)	378
12.3.4	Diboran	379
12.4	Toxické kovy a jejich organické sloučeniny	379
12.4.1	Rtuť a její sloučeniny	379
12.4.2	Lithium a jeho sloučeniny	382
12.4.3	Thallium a jeho sloučeniny	383
12.4.4	Nikl a jeho sloučeniny	383
12.5	Toxické produkty reakcí	384
12.6	Zneškodňování toxických látek v chemické laboratoři	386
12.6.1	Zneškodňování toxických látek kyselým roztokem manganistanu draselného	388
12.7	Závěr	392
SEZNAM ZKRATEK		397
REJSTŘÍK		400