

OBSAH

Seznam zkratek	11
Předmluva	15
1 CO JE TOXIKOLOGIE	17
1.1 Vymezení základních pojmů	17
1.1.1 Závislost účinku na dávce	20
1.1.2 Otrava a její druhy	24
1.2 Z historie a prehistorie toxikologie	25
1.2.1 Doba prehistorická a antický svět	25
1.2.2 Středověk a renesance	27
1.2.3 Osvícenství	28
1.2.4 Počátky toxikologie jako moderní vědy	30
1.2.5 Toxikologie po druhé světové válce	33
2 JAK JEDY PŮSOBÍ	41
2.1 Působení na úrovni molekul, receptory, cílové molekuly	41
2.1.1 Specifické působení na určité receptory	41
2.1.2 Nespecifické působení na molekulární úrovni	44
2.2 Působení na subcelulární úrovni	50
2.2.1 Buněčné membrány	50
2.2.2 Mitochondrie	52
2.2.3 Lysosomy	52
2.2.4 Buněčná jádra	52
2.2.5 Endoplasmatické retikulum	53
2.3 Působení na úrovni buněk	54
2.3.1 Nekrosa a apoptosa, dvojí způsob odumírání buněk	54
2.3.2 Homeostatická regulace	55
3 OSUD CIZORODÝCH LÁTEK V ŽIVÉM ORGANISMU	57
3.1 Vstup cizorodých látek do organismu	57
3.1.1 Vstup požitím	58
3.1.2 Vstup vdechováním – inhalací	60
3.1.3 Vstup kůží	62
3.1.4 Vstup do žíly	64
3.2 Distribuce	64
3.2.1 Transport přes buněčné membrány	64
3.2.2 Ukládání cizorodých látek v organismu (depot)	67
3.2.3 Bariéra mezi krví a mozkiem, hematoencefalická bariéra	68

3.3	Biotransformace	68
3.4	Vylučování a jeho kinetika	71
3.4.1	Vylučování močí	72
3.4.2	Vylučování stolicí	72
3.4.3	Vylučování ve vydechovaném vzduchu	73
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	89
4.1.3	Enzymy slučovacích biotransformačních reakcí (II. fáze)	90
4.1.4	Biotransformační reakce ve střevní mikroflóře	94
4.2	Příklady biotransformací	94
4.2.1	Biotransformace olefinických látek	94
4.2.2	Biotransformace aromatických uhlovodíků	96
4.2.3	β -Štěpení alifatických karboxylových kyselin	102
4.2.4	Biotransformace aromatických aminů a aromatických nitrolátek	102
4.2.5	Tvorba toxických metabolitů glutathionovou konjugací	104
4.2.6	Peroxidace lipidů	107
4.2.7	Toxické metabolity léčiva paracetamolu	109
4.2.8	Tvorba toxických metabolitů kombinací biotransformačních procesů v různých orgánech	111
4.3	Chemické mechanismy biotransformačních reakcí	111
4.3.1	Oxidace alkoholů, redukce aldehydů a ketonů	113
4.3.2	Oxidace cytochromem P450	113
4.3.3	β -Štěpení karboxylových kyselin	115
4.3.4	Hydrolyza esterů a amidů	117
5	METODY MĚŘENÍ EXPOZICE	125
5.1	Inhalační expozice a odhad absorbované dávky po vdechnutí	125
5.2	Vstup ústy a odhad absorbované dávky	130
5.3	Expozice kontaktem s kůží	132
5.4	Odhady expozice různými cestami z kontaminovaného prostředí	133
6	BIOLOGICKÉ MONITOROVÁNÍ	137
6.1	Indikátory absorbované dávky	138
6.2	Indikátory účinné dávky	142

6.2.1	Proteinové adukty	143
6.2.2	DNA-adukty	148
6.2.3	Metody analýzy DNA-aduktů	157
6.3	Indikátory účinku	162
6.4	Indikátory vnímavosti	165
6.5	Přístupy k biologickému monitorování expozice benzenu	166
6.5.1	Stanovení benzenu v tělních tekutinách	167
6.5.2	Stanovení metabolitů benzenu v moči	167
6.5.3	Proteinové adukty odvozené od benzenu	168
6.5.4	DNA-adukty odvozené od benzenu	170
7	METODY ZJIŠŤOVÁNÍ A PREDIKCE TOXICITY LÁTEK	185
7.1	Testy akutní toxicity	185
7.1.1	Stanovení letální dávky LD ₅₀ a letální koncentrace LC ₅₀	188
7.1.2	Metoda fixní dávky	189
7.2	Subchronické testy	189
7.3	Chronické testy	192
7.4	Testy karcinogenity	193
7.5	Epidemiologické studie	196
7.6	Metody <i>in vitro</i>	198
7.7	Predikční metody, SAR a QSAR	200
8	INTERPRETACE A VYUŽITÍ TOXIKOLOGICKÝCH DAT K ANALÝZE RIZIKA ŠKODLIVÝCH ÚČINKŮ	209
8.1	Analýza rizika (<i>Risk Assessment</i>)	211
8.1.1	Určení nebezpečných vlastností látky (<i>Hazard Identification</i>)	212
8.1.2	Určení dávkové závislosti (<i>Dose-Response Assessment</i>)	217
8.1.3	Analýza expozice (<i>Exposure Assessment</i>)	222
8.1.4	Charakterizace rizika (<i>Risk Characterisation</i>)	223
8.2	Opatření ke snížení rizika důsledků expozice škodlivým látkám pro zdraví (<i>Risk Management</i>)	224
9	ORGÁNOVÁ TOXICITA	227
9.1	Hepatotoxicita	227
9.1.1	Odumírání jaterních buněk	229
9.1.2	Poruchy tvorby a vylučování žluči	230
9.1.3	Poškození jaterních sinusoidů	231
9.1.4	Ztučnění jater	231
9.1.5	Cirrhosa jater	231
9.1.6	Nádory jater	232

9.2	Nefrotoxicita	232
9.2.1	Akutní a chronické selhání ledvin	234
9.2.2	Typy nefrotoxických látek	235
9.2.3	Metabolická aktivace v ledvinách	238
9.3	Pneumotoxicita	241
9.3.1	Akutní účinky na dýchací ústrojí	243
9.3.2	Chronické poškození dýchacího systému	243
9.3.3	Pneumotoxicita látek vstupujících do plic s krví	245
9.3.4	Rakovina plic	247
9.3.5	Pneumotoxicita nanočástic	249
9.4	Imunotoxicita	250
9.4.1	Imunosuprese	252
9.4.2	Hypersensibilace a alergie	253
9.4.3	Autoimunitní reakce	255
10	NEUROTOXICITA	261
10.1	Neurony a komunikace mezi nimi	261
10.2	Neurotoxické látky přímo poškozující neurony	266
10.3	Látky ovlivňující přenos nervových vzruchů a mechanismy jejich působení	270
10.3.1	Inhibice uvolňování neurotransmiteru do synaptické štěrbině	274
10.3.2	Inhibice zpětného vychytávání neurotransmiterů	274
10.3.3	Inhibice acetylcholinesterasy	274
10.3.4	Narušení transportu iontů membránami	278
10.3.5	Antagonisté neurotransmiterů na postsynaptických receptorech	279
10.4	Návykové látky	282
10.4.1	Ethanol, nejběžnější droga v naší kultuře	283
10.4.2	Nikotin	284
10.4.3	Stimulanty	285
10.4.4	Opiáty	288
10.4.5	Kanabinoidy	292
10.4.6	Halucinogeny	295
11	MUTAGENITA A KARCINOGENITA	301
11.1	Definice základních pojmů	301
11.2	Proces karcinogenese a jeho stádia	302
11.2.1	Iniciace	302
11.2.2	Proliferace iniciovaných buněk - promoce	304
11.2.3	Progrese	305
11.2.4	Metastase	306

11.3	Opravné mechanismy DNA	306
11.4	Role mutací v procesu karcinogeneze: mutageny a karcinogeny	307
11.5	Příklady karcinogenních látek a mechanismů jejich působení	310
11.5.1	Alkylující látky, aktivované olefiny a oxirany	310
11.5.2	Polycyklické aromatické uhlovodíky	314
11.5.3	Arylaminy a heteroarylaminy	315
11.5.4	Nitroareny	319
11.5.5	<i>N</i> -Nitrosoaminy (nitrosaminy)	324
12	JEDY V CHEMICKÝCH LABORATOŘÍCH	333
12.1	Rozpouštědla	334
12.1.1	Uhlovodíky	334
12.1.2	Kyslíkatá rozpouštědla	336
12.1.3	Chlorované uhlovodíky	336
12.1.4	Dipolární aprotická rozpouštědla	338
12.2	Toxická činidla	341
12.2.1	Oxidační činidla	341
12.3	Redukční činidla	344
12.3.1	Tetrahydridohlinitan lithný (lithium-aluminiumhydrid, LAH)	345
12.3.2	Tetrahydridoboritan sodný a lithný (borohydridy NaBH ₄ , LiBH ₄)	345
12.3.3	Kyanotrihydridoboritan sodný (kyanoborohydrid sodný, NaBH ₃ CN)	345
12.3.4	Diboran	345
12.4	Toxické kovy a jejich organické sloučeniny	346
12.4.1	Rtuť a její sloučeniny	346
12.4.2	Lithium a jeho sloučeniny	348
12.4.3	Thallium a jeho sloučeniny	349
12.4.4	Nikl a jeho sloučeniny	349
12.5	Toxické produkty reakcí	350
12.6	Zneškodňování toxických látek v chemické laboratoři	352
12.6.1	Zneškodňování toxických látek kyselým roztokem manganistanu draselného	354
12.7	Závěr	357
13	TOXICKÉ LÁTKY V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ	363
13.1	Toxické látky v atmosféře	363
13.1.1	Oxidy dusíku	363
13.1.2	Oxid siřičitý	364
13.1.3	Ozon	365
13.1.4	Aerosoly	366
13.1.5	Typy smogu	368

13.2	Persistentní organické látky	369
13.2.1	Chlorované pesticidy	371
13.2.2	Polychlorované bifenyly, dibenzodioxiny a dibenzofurany	372
13.2.3	Bromované zpomalovače hoření	374
13.2.4	Fluorované povrchově aktivní látky	377
13.3	Pesticidy	377
13.3.1	Systémové insekticidy a produkce potravin	378
13.3.2	Rizika pesticidů a jejich mediální obraz	381
13.4	Endokrinní disruptory	385
13.4.1	Endokrinní systém a jeho funkce	385
13.4.2	Historie endokrinních disruptorů a jejich typy	388
	Rejstřík	401