

OBSAH

Předmluva	3
1 HISTORIE TOXIKOLOGIE A ZÁKLADNÍ POJMY	9
1.1 Základní pojmy a významná odvětví toxikologie	9
1.2 Historie toxikologie.....	10
1.3 Dávka–odpověď.....	12
2 BIOCHEMICKÉ A MOLEKULÁRNÍ METODY TOXIKOLOGIE	14
2.1 Indikátory toxicity v buněčných kulturách.....	15
2.2 Molekulární techniky.....	15
3 BIOTRANSFORMACE	17
3.1 Enzymy fáze I.....	18
3.1.1 Cytochromy P450.....	18
3.1.1.1 Rodina CYP1.....	19
3.1.1.2 Rodina CYP2.....	19
3.1.1.3 Rodina CYP3.....	20
3.1.2 Flavin obsahující monooxygenasy (FMO).....	21
3.1.3 Cyklooxygenasy.....	21
3.1.4 Nemikrosomální frakce.....	22
3.1.5 Redukční reakce	22
3.1.6 Hydrolytické reakce	22
3.1.7 Epoxidová hydratace.....	23
3.2 Enzymy fáze II.	23
3.2.1 Glukuronidace.....	23
3.2.2 Sulfatace.....	24
3.2.3 Methylace	24
3.2.4 Konjugace s glutathionem.....	25
3.2.5 Acetylace	25
3.3 Regulace biotransformačních enzymů	25
3.4 Reaktivní metabolity	29
3.5 Fyziologické vlivy na metabolismus cizorodých látek.....	31
4 DISPOZICE TOXICKÝCH LÁTEK.....	36
4.1 Absorpce.....	36
4.1.1 Mechanismy transportu	37
4.1.2 Fyzikálně-chemické vlastnosti relevantní pro difuzi.....	39
4.1.3 Cesty vstupu.....	40

4.2	Distribuce	42
4.3	Eliminace	44
4.4	Toxikokinetika	46
5	ORGÁNOVĚ SPECIFICKÁ TOXICITA.....	49
5.1	Krev – Hematotoxicita.....	49
5.1.1	Fyziologické funkce krve.....	49
5.1.2	Toxické působení na krevní elementy	51
5.1.2.1	Oxid uhelnatý.....	51
5.1.2.2	Otrava kyanidem	52
5.1.2.3	Otrava sulfanem	52
5.1.2.4	Dusičnany/dusitany/chlorečnany.....	53
5.1.2.5	Aromatické amino/nitrosloučeniny.....	53
5.1.2.6	Suprese kostní dřevě	54
5.1.2.7	Zvláštní otravy krevního systému	54
5.2	Játra – Hepatotoxicita	55
5.2.1	Fyziologická funkce jater.....	55
5.2.2	Typy poškození jater	56
5.2.2.1	Tetrachlormetan	57
5.2.2.2	Ethanol.....	58
5.2.2.3	Brombenzen	59
5.2.2.4	Acetaminofen (Paracetamol)	59
5.2.3	Zhodnocení poškození jater	60
5.3	Ledviny – Nefrotoxicita	61
5.3.1	Fyziologická funkce ledvin	61
5.3.2	Toxické působení vybraných sloučenin	62
5.3.2.1	Kovy	62
5.3.2.2	Aminoglykosidy.....	63
5.3.2.3	Amfotericin B.....	63
5.3.2.4	Chloroform.....	63
5.3.2.5	Cisplatina.....	64
5.3.2.6	Diklofenak.....	64
5.3.2.7	Hexachlorbutadien.....	64
5.4	Nervový systém – Neurotoxicita	65
5.4.1	Fyziologické funkce nervového systému.....	65
5.4.2	Toxické působení škodlivin na nervový systém	67
5.4.2.1	Typy neuronálních poškození	67
5.4.2.2	Vliv škodlivin na gliální buňky	69
5.4.2.3	Vliv škodlivin na synaptické funkce	70
5.4.3	Testování neurotoxicity	72
5.5	Imunitní systém – imunotoxicita	73
5.5.1	Fyziologická role imunitního systému	73
5.5.2	Imunosuprese	76

5.5.3	Imunostimulace (Hypersenzitivní reakce)	78
5.5.3.1	Typ I	78
5.5.3.2	Typ II	78
5.5.3.3	Typ III	79
5.5.3.4	Typ IV	79
5.5.4	Vliv xenobiotik na alergické reakce	79
5.6	Dýchací systém – Pulmonární toxicita	81
5.6.1	Fyziologie dýchací soustavy	81
5.6.2	Typy toxického poškození plic	82
5.6.2.1	Příklady látek poškozujících plicní tkáň	83
5.7	Kožní systém – dermatotoxicita	84
5.7.1	Složení kůže	84
5.7.2	Toxické působení na kůži	85
5.7.3	Kožní nemoci	87
5.8	Endokrinní systém	88
5.8.1	Fyziologická funkce endokrinního systému	88
5.8.2	Endokrinní disrupce	90
5.8.2.1	Agonisté hormonálních receptorů	90
5.8.2.2	Antagonisté hormonálních receptorů	91
5.8.2.3	Inhibitory syntézy hormonů	92
5.8.2.4	Induktory hormonální clearance	92
5.8.2.5	Vytěsnění hormonů z vazby na transportní proteiny	92
5.8.3	Endokrinní disruptory	93
5.9	Reprodukční toxicita	95
6	ORGÁNOVĚ NECÍLENÁ TOXICITA	99
6.1	Detekce mutagenů	101
6.2	Karcinogeneze	103
6.2.1	Historie chemicky indukované karcinogeneze	104
6.2.2	Klasifikace lidských karcinogenů	105
6.2.3	Látky spojované s karcinogenezí	106
6.2.4	Průběh karcinogeneze	107
6.2.5	Metabolická aktivace karcinogenů	108
6.2.6	Onkogeny	108
6.2.7	Tumor supresorové geny	109
6.3	Teratogeneze	110
6.3.1	Historické teratogeny	112
6.3.2	Testovací protokoly	113
7	TOXIČTÍ ČINITELE	114
7.1	Kovy	114
7.1.1	Běžné mechanismy toxicit a místa působení	114
7.1.2	Arsen (As)	116

7.1.3	Berylium (Be)	116
7.1.4	Kadmium (Cd)	117
7.1.5	Chrom (Cr)	117
7.1.6	Olovo (Pb)	117
7.1.7	Rtuť (Hg)	118
7.1.8	Chelatační terapie.....	118
7.2	Pesticidy	119
7.2.1	Insekticidy	120
7.2.2	Herbicidy.....	121
7.2.3	Rodenticidy.....	121
7.2.4	Fumiganty	121
7.3	Toxiny.....	122
7.3.1	Toxiny řas a sinic	122
7.3.2	Rostlinné toxiny	123
7.3.3	Živočišné toxiny	123
7.3.4	Organická rozpouštědla, kosmetické přípravky a návykové látky.....	124
7.3.5	Radioaktivní materiál	124
8	ODHAD ZDRAVOTNÍCH RIZIK.....	128
8.1	Nekancerózní odhad rizika	130
8.2	Odhad kancerózního rizika	131
9	ÚVOD DO FOREZNÍ A KLINICKÉ TOXIKOLOGIE	132
9.1	Forezní toxikologie	132
9.1.1	Vyšetření smrti/poranění vyvolaných toxicitou.....	132
9.1.2	Analytické techniky používané ve forezní toxikologii.....	133
9.2	Klinická toxikologie	134
9.2.1	Základní operační postupy při toxikózách	135
9.2.2	Přístupy k vybraným otravám	136
10	POUŽITÉ ZDROJE	138