

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| PŘEDMLUVA | 9 |
| 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 Nеспецифické 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 slučovacích 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 nitrolátek | 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 | Cirrhosa jater | 250 |
| 9.1.6 | Nádory jater | 251 |
| 9.2 | Nefrotoxita | 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 | Pneumotoxicita | 261 |
| 9.3.1 | Akutní účinky na dýchací ústrojí | 263 |
| 9.3.2 | Chronické poškození dýchacího systému | 264 |
| 9.3.3 | Pneumotoxicita látek vstupujících do plic s krví | 265 |
| 9.3.4 | Rakovina plic | 267 |
| 9.3.5 | Pneumotoxicita nanočástic | 270 |
| 9.4 | Imunotoxicita | 271 |
| 9.4.1 | Imunosuprese | 273 |
| 9.4.2 | Hypersensibilace 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 štěrbině | 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 Inicie | 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 |