

**Toksykologia. 1, Podstawy toksykologii ogólnej i toksykologia
narządowa / redakcja naukowa Kamil Jurowski, Wojciech Piekoszewski.
– Wydanie I. – Warszawa, 2020**

Spis treści

Część I	
HISTORIA TOKSYKOLOGII	1
1. Geneza i źródła trucizn - Kamil Jurowski	3
1.1. Geneza trucizn	3
1.2. Źródła trucizn	5
Piśmiennictwo	8
2. Zarys historii toksykologii - Kamil Jurowski	9
2.1. Wstęp	9
2.2. Prehistoria	15
2.3. Starożytność (3000 rok p.n.e.-90 rok n.e.)	16
2.4. Średniowiecze (lata 476-1453)	18
2.5. Renesans (XIV-XVI wiek)	19
2.6. Nowożytność (XVII-XVIII wiek)	20
2.7. Koniec milenium (XIX-XX wiek)	22
2.8. Współczesność (XXI wiek)	28
2.9. Podsumowanie	29
Piśmiennictwo	29
3. Zarys historii toksykologii w Polsce - Kamil Jurowski	31
3.1. Wstęp	31
3.2. Początki	31
3.3. Rozwój	33
3.4. Współczesność	35
Piśmiennictwo	35
Część II	
TOKSYKOLOGIA OGÓLNA	37
4. Toksykologia jako dyscyplina naukowa. Podział toksykologii na subdyscypliny - Kamil Jurowski	39
4.1. Toksykologia jako dyscyplina naukowa	39
4.2. Podział toksykologii na subdyscypliny	42
Piśmiennictwo	46
5. Czynniki wpływające na toksyczność trucizn - Kamil Jurowski	47
5.1. Wstęp	47
5.2. Budowa i właściwości trucizny (fizyczne i chemiczne) a jej toksyczność	47

5.2.1. Wpływ budowy trucizny na jej toksyczność	48
5.2.2. Wpływ właściwości fizycznych i chemicznych trucizny na jej toksyczność	58
5.3. Aspekty biologiczne wpływające na toksyczność trucizn	63
5.3.1. Wpływ wieku na działanie trucizn	64
5.3.2. Wpływ picia na działanie trucizn	65
5.3.3. Wpływ stanu zdrowia i stanów fizjologicznych na działanie trucizn	66
5.3.4. Wpływ diety na działanie trucizn	68
5.3.5. Wpływ biorytmów na działanie trucizn	68
5.3.6. Wpływ indywidualnej zmienności wrażliwości na działanie trucizn	69
5.3.7. Wpływ różnic gatunkowych na działanie trucizn	70
5.4. Czynniki środowiskowe mające wpływ na toksyczność trucizn	70
Piśmiennictwo	71
6. Podstawowe pojęcia w toksykologii - Kamil Jurowski	73
6.1. Trucizny, leki i ksenobiotyki	73
6.2. Zatrucia i ich rodzaje	74
6.3. Dawki	80
6.4. Ocena narażenia na ksenobiotyki	82
6.5. Efekty działania ksenobiotyków	83
Piśmiennictwo	86
7. Losy ksenobiotyków w ustroju - Kamil Jurowski, Mirosław Szutowski, Wojciech Piekoszewski	89
7.1. Wstęp - Kamil Jurowski	89
7.2. Wchłanianie ksenobiotyków - Kamil Jurowski	91
7.2.1. Informacje wstępne	91
7.2.2. Przenikanie ksenobiotyków przez błony biologiczne	93
7.2.3. Drogi wchłaniania	104
7.3. Dystrybucja ksenobiotyków - Kamil Jurowski	118
7.3.1. Informacje wstępne	118
7.3.2. Pozorna objętość dystrybucji	122
7.3.3. Przenikanie przez bariery wewnątrzustrojowe	124
7.3.4. Wiązanie ksenobiotyków przez białka	129
7.4. Bio transformacja ksenobiotyków - Mirosław Szutowski	134
7.4.1. Informacje wstępne	134
7.4.2. Reakcje I fazy	137
7.4.3. Reakcje II fazy	164
7.4.4. Reakcje III fazy	181
7.5. Kumulacja i wydalanie ksenobiotyków - Wojciech Piekoszewski	188
7.5.1. Kumulacja ksenobiotyków	188
7.5.2. Wydalanie ksenobiotyków	192
Piśmiennictwo	198
8. Mechanizmy działania toksycznego - Kamil Jurowski, Wojciech Piekoszewski, Lucyna Kapka-Skrzypczak	201
8.1. Wstęp - Kamil Jurowski	201
8.2. (Bio)fizyczne mechanizmy działania toksycznego - Kamil Jurowski	202

8.3. Chemiczne mechanizmy działania toksycznego	206
8.3.1. Informacje wstępne - <i>Kamil Jurowski</i>	206
8.3.2. Mechanizmy działania toksycznego związane z niedotlenieniem tkanek lub nieprawidłowym wykorzystaniem energii spalania - <i>Kamil Jurowski</i>	207
8.3.3. Mechanizmy działania toksycznego związane z działaniem enzymów - <i>Kamil Jurowski</i>	213
8.3.4. Mechanizmy działania toksycznego związane z przewodzeniem bodźców w układzie nerwowym - <i>Kamil Jurowski</i>	220
8.3.5. Mechanizmy działania toksycznego związane z działaniem toksycznym rodników - <i>Kamil Jurowski</i>	221
8.3.6. Mechanizmy działania toksycznego związane z tworzeniem wiązań kowalencyjnych przez aktywne metabolity - <i>Wojciech Piekoszewski</i>	227
8.3.7. Mechanizmy działania toksycznego związane z kancerogenezą chemiczną - <i>Lucyna Kapka-Skrzypczak</i>	230
8.3.8. Mechanizmy działania toksycznego związane z układem immunologicznym - <i>Wojciech Piekoszewski</i>	236
Piśmiennictwo	242

9. Interakcje ksenobiotyków - *Wojciech Piekoszewski, Ewa Florek, Marta Napierała*

9.1. Podstawowe pojęcia - <i>Wojciech Piekoszewski, Ewa Florek</i>	245
9.1.1. Interakcje farmakokinetyczne	246
9.1.2. Interakcje farmakodynamiczne	252
9.2. Interakcje leków z alkoholem - <i>Wojciech Piekoszewski, Ewa Florek</i>	255
9.2.1. Interakcje farmakokinetyczne	255
9.2.2. Interakcje farmakodynamiczne	256
9.2.3. Okazjonalne picie alkoholu i przyjmowanie leków sprzedawanych bez recepty (OTC) oraz preparatów roślinnych	259
9.3. Interakcje leków z dymem tytoniowym - <i>Ewa Florek, Marta Napierała, Wojciech Piekoszewski</i>	259
9.3.1. Mechanizmy interakcji leków z dymem tytoniowym	260
9.4. Interakcje żywność-leki (wpływ żywności/diety na lek) - <i>Wojciech Piekoszewski, Ewa Florek</i>	270
9.4.1. Interakcje status odżywiania-lek	270
9.4.2. Interakcje żywność i składniki żywności-lek	270
9.4.3. Interakcje suplementy żywności-lek	271
Piśmiennictwo	272

10. Farmakokinetyka i toksykokinetyka - *Mario Walczak*

10.1. Wstęp	273
10.2. Podstawowe zasady toksykokinetyki	275
10.2.1. Toksykokinetyka kompartmentowa	275
10.2.2. Toksykokinetyka nieliniowa	293
10.2.3. Kumulacja ksenobiotyku w efekcie ciągłego jednorazowego lub powtarzanego narażenia	293
10.3. Toksykokinetyka w ocenie bezpieczeństwa	296

10.4. Projektowanie badania	296
10.4.1. Ocena parametrów toksykokinetycznych oraz częstotliwość pobierania próbek materiału do badań	297
10.5. Toksykokinetyka oparta na fizjologii	298
Piśmiennictwo	303

11. Toksykometria - Maria Walczak, Kamil Jurowski **305**

11.1. Wstęp	305
11.2. Cel, kierunki, zakres i kryteria badań toksykometrycznych	306
11.2.1. Cel badań toksykometrycznych	306
11.2.2. Kierunki i zakres badań toksykometrycznych	307
11.2.3. Kryteria decydujące o podjęciu badań toksykometrycznych	307
11.3. Klasy toksyczności	308
11.3.1. Toksyczność ostra	308
11.3.2. Ocena miejscowego działania drażniącego/żrącego na skórę	316
11.3.3. Ocena miejscowego działania drażniącego/żrącego na oczy	317
11.3.4. Ocena działania uczulającego na skórę	317
11.3.5. Toksyczność krótkoterminowa (podostra)	318
11.3.6. Toksyczność podprzewlekła	319
11.3.7. Toksyczność przewlekła	319
11.3.8. Teratogenność i embriotoksyczność	320
11.3.9. Geno toksyczność	320
11.3.10. Kancerogenność	321
11.3.11. Fosfolipidoza	321
11.3.12. Hepatotoksyczność	321
11.4. Badania toksykometryczne na zwierzętach	322
11.5. Klasyfikacja substancji	323
11.6. Maksymalna zalecana dzienna dawka oraz maksymalna zalecana dawka terapeutyczna	324
11.7. Założenia alternatywnych metod oceny toksyczności	324
11.8. Wytyczne OECD dotyczące badań substancji chemicznych	330
11.9. Nowe strategie w badaniach toksykometrycznych	362
11.10. Substancje wymagające badań toksykometrycznych	363
Piśmiennictwo	363

Część III

TOKSYKOLOGIA NARZĄDOWA I UKŁADOWA **365**

12. Hepatotoksyczność - polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)

- Piotr Hydzik	367
12.1. Wstęp	367
12.2. Patogeneza DILI	368
12.3. Diagnostyka hepatotoksyczności	381
12.4. Prewencja DILI	385
Piśmiennictwo	386

13. Toksykologia trzustki - Piotr Hydzik

13.1. Rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki (OZT)	387
--	-----

13.2. Etiologia OZT	389
13.3. Warunki rozpoznania polekowego OZT	391
13.4. Triage i postępowanie lecznicze	391
13.5. Leczenie żywieniowe	392
13.6. Leczenie zabiegowe	392
13.7. Przebieg OZT i rokowanie	392
Piśmiennictwo	393
14. Toksykologia układu oddechowego - Piotr Hydzik	395
14.1. Wstęp	395
14.2. Niewydolność kompartmentu mechanicznego	397
14.2.1. Hipowentylacja związana z obturacją drzewa oskrzelowego	399
14.2.2. Hipowentylacja związana z narażeniem na ksenobiotyki obniżające lub zwiększające napięcie mięśni oddechowych	399
14.2.3. Niewydolność kompartmentu płucnego	400
14.3. Uszkodzenie płuc indukowane lekami	401
Piśmiennictwo	408
15. Toksykologia skóry i jej przydatków - Kamil Jurowski	411
15.1. Budowa oraz znaczenie skóry i jej przydatków	411
15.2. Mechanizmy wchłaniania dermalnego	414
15.2.1. Transport transepidermalny	414
15.2.2. Transport transfolikularny	417
15.3. Biotransformacja ksenobiotyków w skórze	418
15.3.1. Enzymy obecne w skórze biorące udział w reakcjach I fazy biotransformacji	418
15.3.2. Enzymy obecne w skórze biorące udział w reakcjach II fazy biotransformacji	420
Piśmiennictwo	420
16. Neurotoksyczność - Krzysztof Ciszowski	421
16.1. Wstęp	421
16.2. Wpływ ksenobiotyków na pobudliwość i przewodnictwo neuronów	422
16.3. Wpływ ksenobiotyków na transport pęcherzykowy i wychwyt zwrotny neuroprzekaźników	425
16.4. Wpływ ksenobiotyków na przekaźnictwo synaptyczne	427
16.5. Demielinizacja i uszkodzenie strukturalne neuronów	445
16.6. Ekscytotoksyczność	447
16.7. Mechanizmy neuroprotekcyjne układu nerwowego	448
16.8. Czynniki wpływające na neurotoksyczność ksenobiotyków	449
16.9. Zaburzenia neurologiczne wywoływane przez ksenobiotyki	451
16.9.1. Zaburzenia świadomości	451
16.9.2. Drgawki	452
16.9.3. Zaburzenia nastroju i psychozy	452
16.9.4. Zaburzenia ruchowe i napięcia mięśniowego	452
16.9.5. Parkinsonizm	453
Piśmiennictwo	453

17. Toksykologia narządu wzroku - toksyczne uszkodzenia narządu wzroku - Krzysztof Ciszowski	455
17.1. Wstęp	455
17.2. Objawy uszkodzenia narządu wzroku przez ksenobiotyki	457
17.2.1. Ślepotą	457
17.2.2. Wpływ ksenobiotyków na szerokość źrenic	457
17.2.3. Zaburzenia ruchów gałek ocznych	458
17.2.4. Nieprawidłowości w badaniu dna oka	458
17.2.5. Zaburzenia ostrości wzroku i percepcji kolorów	459
17.3. Toksyczna neuropatia nerwu wzrokowego	460
17.4. Uszkodzenia narządu wzroku w przewlekłych zatruciach ksenobiotykami	463
17.4.1. Efekty systemowe leków okulistycznych	464
17.5. Oparzenia gałki ocznej	465
Piśmiennictwo	467
 18. Toksykologia narządu słuchu i równowagi - Krzysztof Ciszowski	 469
18.1. Wstęp	469
18.2. Uszkodzenie narządu słuchu i równowagi przez ksenobiotyki	470
18.2.1. Czynniki wywołujące	470
18.2.2. Czynniki ryzyka polekowych uszkodzeń słuchu	471
18.2.3. Mechanizmy uszkodzenia słuchu	471
18.2.4. Uszkodzenie słuchu spowodowane przez aminoglikozydy	472
18.2.5. Szumy uszne wywołane przez ksenobiotyki	473
Piśmiennictwo	474
 19. Toksykologia narządu węchu i narządu smaku - Krzysztof Ciszowski	 475
19.1. Toksykologia narządu węchu	475
19.1.1. Informacje wstępne	475
19.1.2. Nazewnictwo zaburzeń węchu	476
19.1.3. Ksenobiotyki wywołujące zaburzenia powonienia	476
19.2. Toksyczne uszkodzenia narządu smaku	478
19.2.1. Informacje wstępne	478
19.2.2. Nazewnictwo zaburzeń smaku	478
19.2.3. Ksenobiotyki wywołujące zaburzenia smaku	479
Piśmiennictwo	480
 20. Toksykologia krwi i układu krwiotwórczego - Krzysztof Ciszowski	 481
20.1. Wstęp	481
20.2. Toksyczne uszkodzenia układu krwiotwórczego	482
20.3. Toksyczne uszkodzenia układu czerwonokrwinkowego	485
20.4. Toksyczne uszkodzenia układu białokrwinkowego	491
20.5. Toksyczne uszkodzenia płytek krwi	492
20.6. Toksyczne zaburzenia krzepnięcia	493
Piśmiennictwo	496

21. Kardiotoksyczność - toksykologia układu krążenia	497
- <i>Dorota Szpak</i>	
21.1. Wstęp	497
21.2. Zaburzenia rytmu serca	498
21.2.1. Tachydysrytmie	499
21.2.2. Ksenobiotyki upośledzające kurczliwość mięśnia sercowego i powodujące kardiomiopatię rozstrzeniową	500
21.2.3. Ksenobiotyki wywołujące hipo- i hipertensję	500
Piśmiennictwo	502
22. Nefrotoksyczność - Piotr Hydzik	505
22.1. Wstęp	505
22.2. Zaburzenia hemodynamiki kłębuszkowej	506
22.3. Zapalenie kłębuszków nerkowych	507
22.4. Uszkodzenie kanalików nerkowych	508
22.5. Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek indukowane lekami	509
22.6. Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek	511
22.7. Nefropatia obturacyjna w wyniku krystalizacji ksenobiotyku	512
22.8. Pozanerkowe działanie ksenobiotyku prowadzące do zaburzeń opróżniania pęcherza moczowego	513
22.9. Rabdomioliza	513
22.10. Mikroangiopatia zakrzepowa	516
22.11. Ostra niewydolność nerek	516
Piśmiennictwo	520
23. Toksykologia układu hormonalnego - <i>Krzysztof Ciszowski</i>	521
23.1. Wstęp	521
23.2. Toksyczne uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego	522
23.3. Toksyczne uszkodzenia szyszynki	524
23.4. Toksyczne uszkodzenia tarczycy	525
23.5. Toksyczne uszkodzenia przytarczyc	527
23.6. Toksyczne uszkodzenia grasicy	528
23.7. Toksyczne uszkodzenia endokrynej części trzustki	528
23.8. Toksyczne uszkodzenia kory nadnerczy	530
23.9. Toksyczne uszkodzenia rdzenia nadnerczy	532
23.10. Toksyczne uszkodzenia gonad	533
Piśmiennictwo	534
24. Toksykologia układu mięśniowego - Krzysztof Ciszowski	535
24.1. Wstęp	535
24.2. Miopatie toksyczne i polekowe	536
24.2.1. Miopatie martwicze	537
24.2.2. Miopatie amfifilowe	539
24.2.3. Miopatie antymikrotubularne	539
24.2.4. Miopatie mitochondrialne	540
24.2.5. Miopatie zapalne	540
24.2.6. Miopatia posteroidea	542
24.2.7. Miopatie hipokaliemiczne	542
24.2.8. Miopatie o nieznanym mechanizmie	544

24.3. Hipertermia złośliwa	544
24.4. Rabdomioliza	545
Piśmiennictwo	546
25. Toksykologia układu rozrodczego - Iwona Popiołek	547
25.1. Wstęp	547
25.2. Płodność męska	549
25.3. Płodność żeńska	557
Piśmiennictwo	559
26. Toksykologia układu kostno-stawowego - Dorota Szpak	561
26.1. Wstęp	561
26.2. Biochemiczne markery zmian kostnych	562
26.3. Radiografia i densytometria	562
26.4. Czynniki środowiskowe i dieta	563
26.5. Mikroflora jelitowa	563
26.6. Witamina D	564
26.7. Alkohol	565
26.8. Wpływ leków i leczenia na układ kostno-stawowy	566
26.8.1. Tiazolidynediony	567
26.8.2. Terapia onkologiczna	567
26.8.3. Radioterapia	569
26.8.4. Glikokortykosteroidy	569
26.8.5. Inhibitory pompy protonowej	571
26.8.6. Leki przeciwdrgawkowe	571
26.8.7. Antykoagulanty	572
26.8.8. Chemioterapeutyki	572
26.8.9. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	573
26.8.10. Leki antypsychotyczne	574
26.9. Metale i ich związki	574
26.9.1. Kadm	575
26.9.2. Ołów	575
26.9.3. Nikiel	576
26.9.4. Chrom	576
26.9.5. Glin	576
26.9.6. Żelazo	577
Piśmiennictwo	577
Skorowidz - tom I	579