

- *Methemoglobinemie*

Některá oxidační činidla mohou hemové železo oxidovat a převést jej tak z oxidačního stupně  $\text{Fe}^{2+}$  na  $\text{Fe}^{3+}$ . Z hemoglobinu se touto oxidací stává jeho nefunkční derivát - methemoglobin. Jev se nazývá methemoglobinemie a má za následek ztrátu schopnosti krve přenášet kyslík do tkání a tím poškozuje buněčné dýchání. Řada sloučenin dusíku má schopnost vyvolat methemoglobinemii. Patří sem oxid dusnatý, dusičitý, dusitany i dusičnany, dále estery kyseliny dusité a dusičné a mnohé nitrolátky. Zvláštní zmínky si zaslouží amyl-nitrit, ester kyseliny dusité s pentanolem, který se používá jako antidotum (protijed) při otravách kyanidy. Je silným methemoglobinemickým činidlem a sám o sobě je značně jedovatý. Jeho ochranný účinek při otravách kyanidem spočívá právě v tom, že převede část krevního hemoglobinu na methemoglobin. Ten sice není schopen vázat kyslík, ale velmi silně váže kyanidový ion, čímž chrání cytochrom oxidasu, která by jinak byla cílovou molekulou kyanidového iontu. Je to tedy ochrana cytochrom c oxidasy za cenu obětování části hemoglobinu. Pokud postižený akutní otravu přežije, zásoby hemoglobinu se opět doplní tvorbou nových červených krvinek.

#### 9.4. Hepatotoxické látky

Játra bývají přirovnávána k chemické továrně těla. Je to opodstatněno tím, že největší část metabolických pochodů probíhá právě tam. Platí to i pro biotransformaci - metabolismus cizorodých látek. Při těchto proměnách dochází ke vzniku mnoha metabolitů a metabolických intermediátů, které jsou toxičtější než biotransformovaná látka. Není proto příliš překvapující, že velmi častým cílovým orgánem pro toxické látky jsou právě játra. Reaktivní toxické metabolity se mohou vázat na jaterní proteiny, DNA a mohou v různé míře narušovat jejich činnost. Přitom často dochází k odumírání jaterních buněk (hepatocytů). Ty jsou na rozdíl od nervových buněk dobře regenerovatelné, pokud poškození není rozsáhlé nebo pokud toxické působení netrvá dlouho. Hepatotoxické látky jsou strukturně velmi rozmanité. Patří sem například ethanol, tetrachlormethan, 1,1-dichlorethen, sloučeniny mědi, sloučeniny arsenu, léčiva acetaminofen (paralen), kyselina valproová, toxin muchomůrky zelené falloidin, vitamin A při předávkování a řada dalších. Zvláštní skupinu hepatotoxických látek tvoří hepatokarcinogeny.

- *Ethanol*

Nepříznivý účinek ethanolu na játra je dobře známý. Obvykle se projevuje až po vysokých nebo dlouhodobě opakovaných dávkách. Ethanol způsobuje odumírání hepatocytů, nadměrné ukládání tuku v játrech, poruchy vylučování žluči a konečně nevratné degenerativní onemocnění jater, cirhosisu. Při malých dávkách se tyto účinky u zdravých dospělých lidí neprojevují. V případě kombinovaného působení s některými léčivy (sedativa a hypnotika) nebo při hepatitidě mohou být i velmi malé dávky velice nebezpečné.

- *Tetrachlormethan ( $\text{CCl}_4$ )*

Tetrachlormethan patří mezi silně hepatotoxické chloralkany. V játrech vyvolává řetězovou oxidaci lipidů - lipoperoxidaci. Je to řetězová radikálová reakce za účasti reaktivních kyslíkatých radikálů ( $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{OOH}^\cdot$ ,  $\text{OO}^\cdot$ ) které se v játrech účastní metabolických pochodů. Při intoxikaci tetrachlormethanem se koncentrace volných radikálů v buňce zvyšuje a dochází ke štěpení nenasycených mastných kyselin v tucích (lipoperoxidace). Volné radikály mohou atakovat DNA. Dochází k poškození buněk, jejich odumírání, zvyšuje se frekvence mutací a může být iniciován proces karcinogenese. Tetrachlormethan tedy může vyvolat rakovinu, zejména nádory jater. Nelze jej však považovat za prokázaný lidský karcinogen. Vznik nádorů byl totiž pozorován u pokusných zvířat až při hepatotoxických koncentracích v důsledku