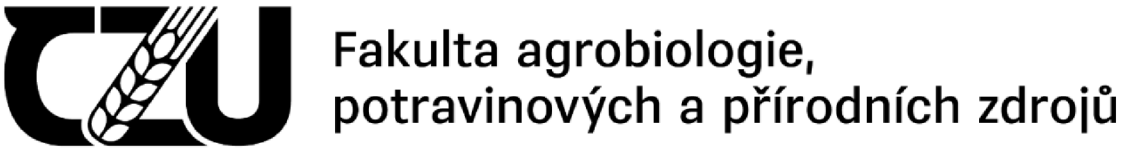
Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra veterinárních disciplín



Možné příčiny intoxikace u ovcí

Bakalářská práce

Bc. Kristýna Cupa Štěpánková

Chov hospodářských zvířat

Mgr. Ing. Tereza Krejčová, Ph.D.

© 2021 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci „Možné příčiny intoxikace u ovcí“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 22. 4. 2022 _____

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Mgr. Tereze Krejčové, Ph.D. za vedení bakalářské práce, cenné rady a nekonečnou ochotu. Srdečné díky patří i Tomášovi Peterovi za svéráznou a laskavou podporu.

Možné příčiny intoxikací u ovcí

Souhrn

Intoxikace jsou, spolu s infekčními onemocněními a traumaty, nejčastějšími faktory, které snižují produktivitu a způsobují ekonomické ztráty chovateli. Velká část intoxikací je způsobena požitím toxické látky zvířetem. To obzvláště platí u pasoucích se zvířat. Ovce jsou však při pastvě poměrně vybíravé a jsou díky tomu i méně náchylné k možným otravám. To však neznamená, že jsou zcela chráněné a intoxikace se u nich nevyskytují. Pro ovce chované v našich podmínkách jsou nejrizikovějšími typy otrav intoxikace minerálními látkami a dusíkatými látkami, které jsou využívány jako krmné doplňky. Tyto intoxikace jsou často spojené se selháním lidského faktoru a například záměnou krmného doplňku, který je určený pro jiný druh zvířat (například skot) nebo jeho chybným dávkováním. Dále se můžeme u ovcí setkat s intoxikacemi kovy a asi nejčastěji se jedná o intoxikace jedovatými rostlinami, které se vyskytují buď na pastvinách, nebo v seně a senáži, kterou ovce konzumují. Mezi toxiny, kumulující se v rostlinách a způsobující nejvíce otrav u ovcí, patří pyrrolizidinové alkaloidy, kalcinogenní glykosidy a dusičnany. V České republice se ovce mohou setkat s těmito toxiny například u rostlin jako je hadinec obecný, otočník evropský, starček přímětník a starček bludný, trojštět žlutavý, oves setý, řepa obecná, tuřín, vodnice, brokolice, pcháč rolní, svlačec, durman obecný, mrkev obecná a u mnohých dalších.

Akutní intoxikace mají většinou velice rychlý průběh a špatnou prognózu. Pokud jsou však diagnostikovány včas, mohou být terapeuticky řešitelné a chovatel může předejít dalším ztrátám ve stádě. Chronické intoxikace jsou často spojené s výskytem nespecifických příznaků u zvířat. Často klesá jejich užitkovost, zvířata hubnou, projevuje se u nich inapetence, slabost a apatie. Pokud není takový typ intoxikace včas rozpoznaný, správně diagnostikovaný a terapeuticky řešený, vede u zvířat většinou k nevratnému poškození vnitřních orgánů, výraznému narušení metabolických drah a nezřídka dochází k úmrtí zvířat, což způsobuje chovateli nejenom ekonomické škody. Znalost možných příčin intoxikací zvířat je tedy pro chovatele klíčová a usnadňuje mu tak péči o zdravotní stav stáda, a to nejenom u ovcí.

Tato práce se věnuje příčinám nejčastějších intoxikací u ovcí, klinickým příznakům, které se u intoxikovaných zvířat projevují, toxokinetice dané látky v organismu zvířete, vhodným diagnostickým přístupům, adekvátní první pomoci a terapii dané intoxikace a také preventivním opatřením, která je vhodné dodržovat, aby se intoxikacím v chovu předcházelo.

Klíčová slova: diagnostika, intoxikace, jedy, klinické příznaky, ovce, prevence, první pomoc, toxiny

Possible Causes of Intoxication in Sheep

Summary

Intoxications, together with infectious diseases and traumas, are the most common factors that reduce productivity and cause economic losses to breeders. A large part of intoxications are caused by the ingestion of a toxic substance by an animal. This is especially true of grazing animals. However, sheep are relatively picky when grazing and are therefore less prone to poisoning. However, this does not mean that they are completely protected and do not have intoxications. For sheep bred in our conditions, the most common types of poisoning are intoxication with minerals and nitrogenous substances, which are used as feed supplements. These intoxications are often associated with human factor failure and, for example, the replacement of a feed supplement that is intended for another animal species (e.g. cattle) or its incorrect dosing. Furthermore, in sheep, we can encounter intoxications with metals, and probably the most common are intoxications with poisonous plants, which occur either in pastures or in hay and silage that sheep consume. Toxins that accumulate in plants and cause the most poisoning in sheep include pyrrolizidine alkaloids, calcinogenic glycosides, and nitrates. In the Czech Republic, sheep may encounter these toxins, for example in plants such as common snake, European warbler, old wagtail, yellow wagtail, oat grass, beetroot, turnip, turnip, broccoli, field beetle, morning glory, nightingale, carrots and many others.

Acute intoxications usually have a very fast course and a poor prognosis. However, if diagnosed in time, they can be therapeutically feasible and the breeder can prevent further losses in the herd. Chronic intoxications are often associated with the occurrence of non-specific symptoms in animals. Their performance often decreases, the animals lose weight, and they show decreased appetite, weakness, and apathy. If this type of intoxication is not recognized in time, correctly diagnosed, and treated therapeutically, it usually leads to irreversible damage to internal organs, significant disruption of metabolic pathways, and often leads to the death of the animals, which causes economic and other damage to the breeder Knowledge of the possible causes of animal intoxication is therefore crucial for breeders and thus makes it easier for them to take care of the health of the herd, not only sheep.

This work deals with the causes of the most common intoxications in sheep, clinical symptoms in intoxicated animals, toxicokinetics of the substance in the animal, appropriate diagnostic approaches, adequate first aid and treatment of the intoxication, as well as preventive measures that should be followed to protect against intoxication in breeding.

Keywords: clinical symptoms, diagnostics, first aid, intoxication, poison, prevention, sheep, toxins

Obsah

1 Úvod ... **1**

2 Cíl práce ... **2**

3 Literární přehled ... **3**

3.1 Intoxikace ... **3**

3.2 Závislost účinku na dávce ... **4**

3.2.1 Akutní intoxikace ... 4

3.2.2 Chronické intoxikace ... 5

3.3 Působení toxické látky v organismu ... **5**

3.4 Toxikokinetika a toxikodynamika ... **5**

3.4.1 Absorpce ... 6

3.4.2 Distribuce ... 6

3.4.3 Biotransformace ... 6

3.4.4 Eliminace ... 6

3.5 Obecné přístupy k možné intoxikaci ... **9**

3.7 Intoxikace ovcí plyny ... **10**

3.8 Intoxikace oxidem uhelnatým ... **10**

3.8.1 Etiologie ... 10

3.8.2 Mechanismus účinku ... 10

3.8.3 Klinické příznaky ... 10

3.8.4 Diagnostika ... 11

3.8.5 První pomoc a léčba ... 11

3.8.6 Prevence ... 11

3.9 Intoxikace ovcí minerálními látkami ... **12**

3.10 Intoxikace chloridem sodným ... **12**

3.10.1 Etiologie ... 12

3.10.2 Mechanismus účinku ... 12

3.10.3 Klinické příznaky ... 13

3.10.4 Diagnostika ... 13

3.10.5 První pomoc a léčba ... 14

3.10.6 Prevence ... 14

3.11 Intoxikace selenem ... **14**

3.11.1 Etiologie ... 15

3.11.2 Mechanismus účinku ... 15

3.11.3 Klinické příznaky ... 16

3.11.4 Diagnostika ... 16

3.11.5 První pomoc a léčba ... 17

3.11.6 Prevence 17
3.12 Intoxikace ovcí fluorem / fluoridy 17
3.12.1 Etiologie a mechanismus účinku 17
3.12.2 Klinické příznaky 18
3.12.3 Diagnostika 18
3.12.4 První pomoc a léčba 19
3.12.5 Prevence 19
3.13 Intoxikace ovcí kovy 19
3.14 Intoxikace olovem 19
3.14.1 Etiologie 20
3.14.2 Mechanismus účinku 21
3.14.3 Diagnostika 21
3.14.4 První pomoc a léčba 22
3.14.5 Prevence 22
3.15 Intoxikace mědí 22
3.15.1 Etiologie 23
3.15.2 Mechanismus účinku 23
3.15.3 Klinické příznaky 24
3.15.4 Diagnostika 24
3.15.5 První pomoc a léčba 25
3.15.6 Prevence 25
3.16 Intoxikace arsenem 25
3.16.1 Etiologie 26
3.16.2 Mechanismus účinku 26
3.16.3 Klinické příznaky 26
3.16.4 Diagnostika 27
3.16.5 První pomoc a léčba 27
3.16.6 Prevence 27
3.17 Intoxikace ovcí dusíkatými látkami 28
3.18 Intoxikace dusíkatými látkami nebílkovinné povahy, močovinou, amoniakem 28
3.18.1 Etiologie 28
3.18.2 Mechanismus účinku 28
3.18.3 Diagnostika 29
3.18.4 První pomoc 29
3.18.5 Prevence 30
3.19 Intoxikace dusičnany a dusitany 30
3.19.1 Etiologie a mechanismus účinku 30
3.19.2 Klinické příznaky 31

3.19.3 Diagnostika 31
3.19.4 První pomoc a léčba 31
3.19.5 Prevence 31
3.20 Intoxikace ovcí jedovatými rostlinami 32
3.21 Intoxikace rostlinami obsahujícími pyrrolizidinové alkaloidy 32
3.21.1 Etiologie a mechanismus účinku 32
3.21.2 Klinické příznaky 33
3.21.3 Diagnostika 33
3.21.4 První pomoc a léčba 34
3.21.5 Prevence 34
3.22 Intoxikace rostlinami obsahujícími kalcinogenní glykosidy 34
3.22.1 Etiologie 34
3.22.2 Mechanismus účinku 35
3.22.3 Klinické příznaky 35
3.22.4 Diagnostika 35
3.22.5 První pomoc a léčba 35
3.22.6 Prevence 36
3.23 Intoxikace rostlinami obsahujícími dusičnany 36
4 Závěr 37
5 Literatura 38

1 Úvod

Intoxikace jsou vedle infekčních onemocnění a traumat nejčastějším faktorem snižujícím produktivitu zvířat, která způsobuje ekonomické ztráty (Guitart et al. 2009, Molín et al. 2021). U pasoucích se zvířat jsou otravy nejčastěji způsobeny požitím škodlivé látky (Henderson 1990). Ovce jsou díky své vybíravosti k otravám méně náchylné, neznamená to ale, že jsou před intoxikací chráněny nebo jsou dokonce rezistentní.

Toxické látky se do těla zvířete dostanou buď přímo z pastvin či sena a senáže, kterou zvířata konzumují (například otravy jedovatými rostlinami nebo kovy) nebo selháním lidského faktoru. To platí například u intoxikací minerálními a dusíkatými látkami, kdy může dojít k záměně krmného doplňku (například zkrmováním směsi pro skot) nebo jeho chybným dávkováním.

Mezi toxiny kumulujících se v rostlinách a způsobující nejvíce otrav u ovcí, patří pyrrolizidinové alkaloidy, kalcinogenní glykosidy a dusičnany. V České republice se ovce mohou setkat s těmito toxiny například u rostlin jako je hadinec obecný, otočník evropský, starček přímětník a starček bludný, trojštět žlutavý, oves setý, řepa obecná, tuřín, vodnice, brokolice, pcháč rolní, svlačec, durman obecný, mrkev obecná a u mnohých dalších. Otravy kovy můžou nastat z olova, mědi či arsenu. Lidský faktor je nejčastější příčinou u otrav minerálními látkami, jako je selen, chlorid sodný či fluor.

Setkáváme se s intoxikacemi akutními, které mají většinou velice rychlý průběh a špatnou prognózu. Pokud jsou však diagnostikovány včas, mohou být terapeuticky řešitelné a chovatel může předejít dalším ztrátám ve stádě. Vedle toho chronické otravy jsou často spojené s výskytem nespecifických příznaků u zvířat. Často klesá jejich užitkovost, zhoršuje se jejich kondice, projevuje se inapetence, slabost a apatie. Pokud není takový typ intoxikace včas rozpoznaný, správně diagnostikovaný a terapeuticky řešený, vede u zvířat většinou k nevratnému poškození vnitřních orgánů, výraznému narušení metabolických drah a nezřídka dochází k úmrtí zvířat, což způsobuje chovateli nejenom ekonomické škody. Znalost možných příčin intoxikací zvířat je tedy pro chovatele klíčová a usnadňuje mu tak péči o zdravotní stav stáda, a to nejenom u ovcí.

Tato práce se věnuje typologii nejčastějších otrav ovcí, toxokinetice látek v organismu zvířete, vhodné diagnostice intoxikací, terapeutickému řešení akutních i chronických intoxikací s ohledem na druhovou specificitu a prevenci s cílem zabránit snížení užitkovosti, hubnutí zvířat a ekonomických dopadů pro chovatele.

2 Cíl práce

Cílem této bakalářské práce bylo vytvořit podrobný a ucelený literární přehled o možných příčinách intoxikací u ovcí v České republice s využitím aktuální vědecké literatury.

3 Literární přehled

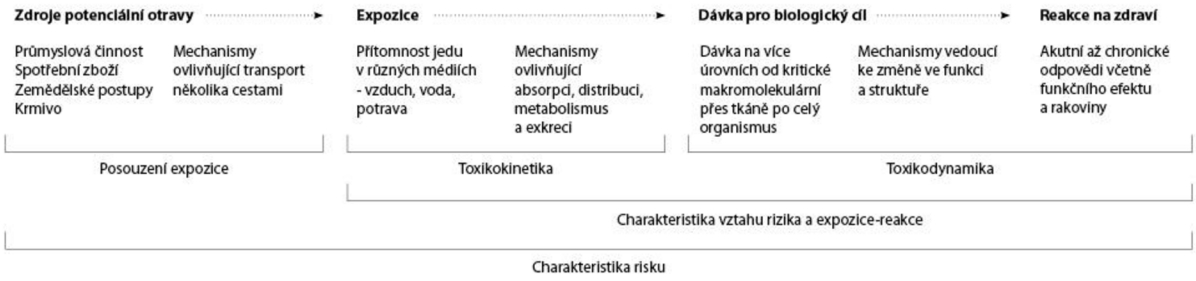
3.1 Intoxikace

Bartík a Piskač (1981) popisují intoxikaci jako systémové „onemocnění“ organismu indukované vstřebanou toxickou látkou, která do těla vstoupila orálně nebo přes kůži, inhalací nebo parenterálně. Stejně jako infekční onemocnění, mají intoxikace svou příčinu a původce, inkubační dobu, klinické a patoanatomické příznaky. Jedy mohou zasahovat do metabolismu buněk, omezovat využití kyslíku, blokovat nervový přenos, poškozovat určitý orgán aj. (Vokurka et al. 2004).

Za toxickou považujeme jakoukoliv látku, nebo její metabolit, která negativně ovlivňuje fyziologické funkce v organismu, může způsobit vážné poškození organismu, či dokonce může vést až ke smrti organismu. Všechny látky mohou být potenciálně toxické, vždy záleží na jejich dávce (Duffus a Worth 2015). Toxicita látky je tedy obecně závislá právě na množství látky, kterému je daný organismus vystaven. LD_{50} (dosis letalis, lethal dose) udává množství látky, které je letální pro 50 % testovaných jedinců. Zajímavostí je, že na samém vrcholu toxicity jsou většinou látky přírodního původu (botulotoxin), nikoliv látky vyrobené člověkem (Linhart 2012).

Jed je tedy přírodní nebo syntetická látka, která způsobuje poškození organismu či jeho smrt, a to již v malém množství či po opakovaných dávkách. Noxa je označení pro škodlivé látky, které vyvolávají jakékoliv poškození organismu (Balíková 2017). Toxiny jsou látky produkované výhradně živými organismy, například bakteriemi nebo houbami (Vokurka et al. 2004). Slovem toxický se potom popisuje účinek jedu na živý organismus.

Reakce organismu na danou jedovatou látku nezáleží jen na samotné povaze látky, ale je ovlivněna i délkou expozice**,** intenzitou expozice, individualitou daného jedince, kde má významný vliv druh, pohlaví, věk, tělesné kondice, aktuálně probíhající onemocnění, komorbidity i předchozí vystavení dané toxické látce (Gupta 2007).

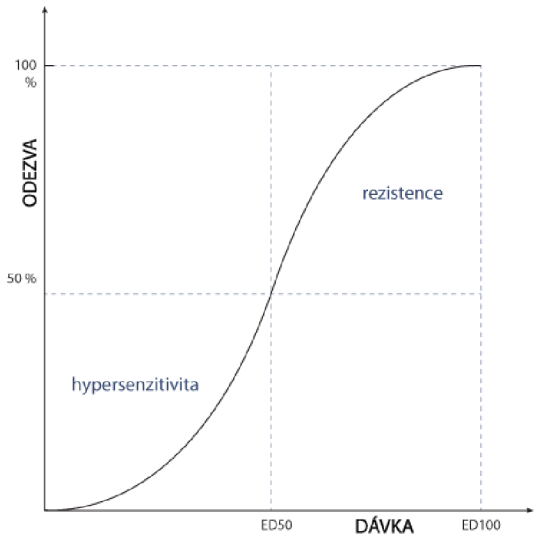


Obrázek 1: Tabulka znázorňující obecné principy průběhu intoxikace toxickou látkou (převzato a upraveno z Gupta 2007).

3.2 Závislost účinku na dávce

Účinek látek zpravidla stoupá s jejich dávkou. Při překročení prahové hodnoty se u některých jedinců začnou projevovat příznaky otravy. Se stoupající dávkou se příznaky otravy začnou projevovat u stále většího procenta testovaných jedinců, až nakonec se projeví u všech (Linhart 2012). Tento vztah, tzv. dose-response (dávka-odpověď), popisuje vztah mezi dávkou (koncentrací) a incidencí definovaného biologického účinku v exponované populaci a vyjadřuje se nejčastěji v procentech (Duffus a Worth 2015). LD_{50} (dosis letalis, lethal dose) je množství látky smrtelné pro 50 % testovaných jedinců.

V praxi se často setkáváme s opakovanou expozicí jednou látkou. Toxicita se pak může projevit i v případě, kdy jednotlivé dávky jsou hluboko pod prahem účinku (Linhart 2012). Pokud má látka pomalou eliminaci a organismus je jí vystavován po dlouhou dobu, může se kumulovat a působit toxicky bez ohledu na to, jak jsou jednotlivé dávky nízké. Naopak se můžeme setkat s vážnějším efektem otravy. U některých zvířat se může při opakovaném podávání malého množství toxické látky vyvinout částečná habituace. Tato zvířata budou tolerovat daleko větší množství jedu, které by jinak mělo těžké nebo až letální účinky (Bartík a Piskač 1981).



Obrázek 2: Závislost účinku látky na její dávce (převzato a upraveno z Linhart 2012)

3.2.1 Akutní intoxikace

Akutní intoxikace je způsobena jednorázovou vysokou dávkou jedu (Linhart 2012), která se projevuje specifickými a charakteristickými symptomy, takže původ je obvykle poměrně snadno zjistitelný (Molín et al. 2021).

3.2.2 Chronické intoxikace

Chronická toxicita je způsobena dlouhodobým vlivem toxické látky a projevuje se až po dlouhém latentním období bez výskytu příznaků otravy. Chronické otravy bývají zákeřnější, často se projevují nespecificky, například jako jiná běžná onemocnění (Gupta 2007, Linhart 2012). V těchto situacích může být diagnostika náročná a měla by být zacílena na důkladnou anamnézu v kombinaci s makroskopickými a histologickými nálezy (Molín et al. 2021).

V posledních letech roste incidence chronických otrav, které jsou způsobeny dlouhodobým vystavováním organismu malému množství toxické látky (Gupta 2007).

3.3 Působení toxické látky v organismu

Důležitou vlastností určující toxicitu látek je jejich rozpustnost ve vodě nebo tucích. Jen takto rozpustné látky mohou být absorbovány do krevního a lymfatického systému a transportovány do tkání a orgánů. Nicméně i některé látky nerozpustné ve vodě a tucích mohou mít na organismus toxický efekt, a to v případě perorálního podání, kdy jsou rozpuštěny tekutinami trávicí soustavy.

Aby látka mohla v organismu působit toxicky, musí být navázána na buňky. Vazba může být fyzická nebo chemická, která je zprostředkována aktivními skupinami (-COOH, -NH_2, -SH, -OH) (Bartík a Piskač 1981). Významné jsou receptory v molekulách enzymů. Pokud se receptor nachází přímo v aktivním místě enzymu, jed zpomaluje enzymem katalyzovanou reakci, která se může až zablokovat. Mluvíme pak o kompetitivní inhibici (Linhart 2012). Pro takovýto vztah musí mít jed stejnou strukturu jako metabolit (Bartík a Piskač 1981).

Látky zpravidla nepůsobí na celý organismus rovnoměrně, ale nejčastěji mají vliv na orgán, který je na ně nejcitlivější. Nemusí to být, a často ani nebývá, orgán, kde je dosaženo nejvyšší koncentrace látky. Častými cílovými orgány jsou centrální nervová soustava, periferní nervy, játra, krev, cévy, krvetvorný systém v kostní dřeni, ledviny a plíce (Linhart 2012).

Reverzibilita či nevratnost otravy je dána regeneračními schopnostmi cílových orgánů. Pro játra, která mají vysokou schopnost regenerace jsou nežádoucí účinky otravy reversibilní a může dojít k úplnému uzdravení. Pro CNS, která má velmi omezené schopnosti regenerace, vede většina nežádoucích účinků k ireversibilním morfologickým změnám a zotavení je přinejmenším omezené (Duffus a Worth 2015).

3.4 Toxikokinetika a toxikodynamika

Povaha i závažnost intoxikace jsou charakterizovány jak toxokinetikou (procesy a mechanismy od absorpce látky po její exkreci), tak toxikodynamikou (mechanismy a projevy působení dané látky) (Balíková 2017). Toxokinetika se vztahuje k vystavení organismu látce (tedy se jedná o množství látky v médiu, přijaté množství a časový průběh příjmu, potenciální biotransformace a způsob exkrece dané látky), toxikodynamika se vztahuje k dávce látky (koncentrace jedu v různých tkáních, mechanismy vedoucí ke změně funkce a struktury postižené tkáně) (Gupta 2007).

Transport a distribuci jedů v organismu (především difuzí, pronikáním buněčnými membránami, vazbou na plazmatické proteiny, distribucí do tkání a ovlivněním celkového

metabolismu jedů v organismu) můžeme rozdělit do tří fází: (1) absorpce z místa vstupu, (2) distribuce v organismu a (3) metabolismus jedů a jejich eliminace (Balíková 2017).

3.4.1 Absorpce

Absorpci definujeme jako všechny procesy, které přenášejí nezměněné xenobiotikum (organismu cizorodou sloučeninu) z vnějšího prostředí do organismu (Gupta 2007). Způsob vstupu jedu do organismu významně ovlivňuje rozsah a rychlost absorpce (Balíková 2017). Po intravenózním podání (např. léčiva) je téměř okamžitě dosaženo maximální koncentrace látky v krvi, plazmatická koncentrace látky obvykle rychle klesá, následuje další pomalejší pokles koncentrace látky v eliminační fázi. Po perorálním podání (nejčastější způsob příjmu toxinů pasoucími se zvířaty) se plazmatická koncentrace dané látky během absorpce postupně zvyšuje, uplatňuje se resorpce a teprve později při eliminaci koncentrace látky v plazmě klesá. Všeobecně můžeme říct, že nejrychlejší průběh intoxikace organismu způsobují, kromě intravenózně podaných látek, látky inhalované, následují látky vstřebané z trávicího traktu a nejméně nebezpečné bývají látky vstřebané přes kůži (Duffus a Worth 2015).

3.4.2 Distribuce

Jakmile látka vstoupí do oběhového systému, krví nebo lymfou se distribuuje do celého těla, cílových orgánů a orgánů, kde se látky kumulují (Ensley 2021). Rychlost a způsob distribuce závisí na prokrvení tkání, na rozdělovacím koeficientu (kvantitativní vyjádření rozdělovací rovnováhy) jedu mezi krev a tkáně, na polaritě a velikosti molekul noxy a na její vazbě na proteiny plazmy i tkání (Balíková 2017).

3.4.3 Biotransformace

Biotransformace toxických látek je přeměna těchto látek v organismu s cílem jejich detoxikace a následné eliminace. Až na malé výjimky se při biotransformaci látky méně polární a lipofilní přeměňují na polárnější a hydrofilní a tím se usnadňuje jejich následné vylučování z organismu. Biotranformace toxických látek však nemusí nutně proběhnout na méně toxické látky, není nijak neobvyklá zvýšená toxicita metabolitu původní látky, dochází tedy k metabolické aktivaci (Linhart 2012, Ensley 2021).

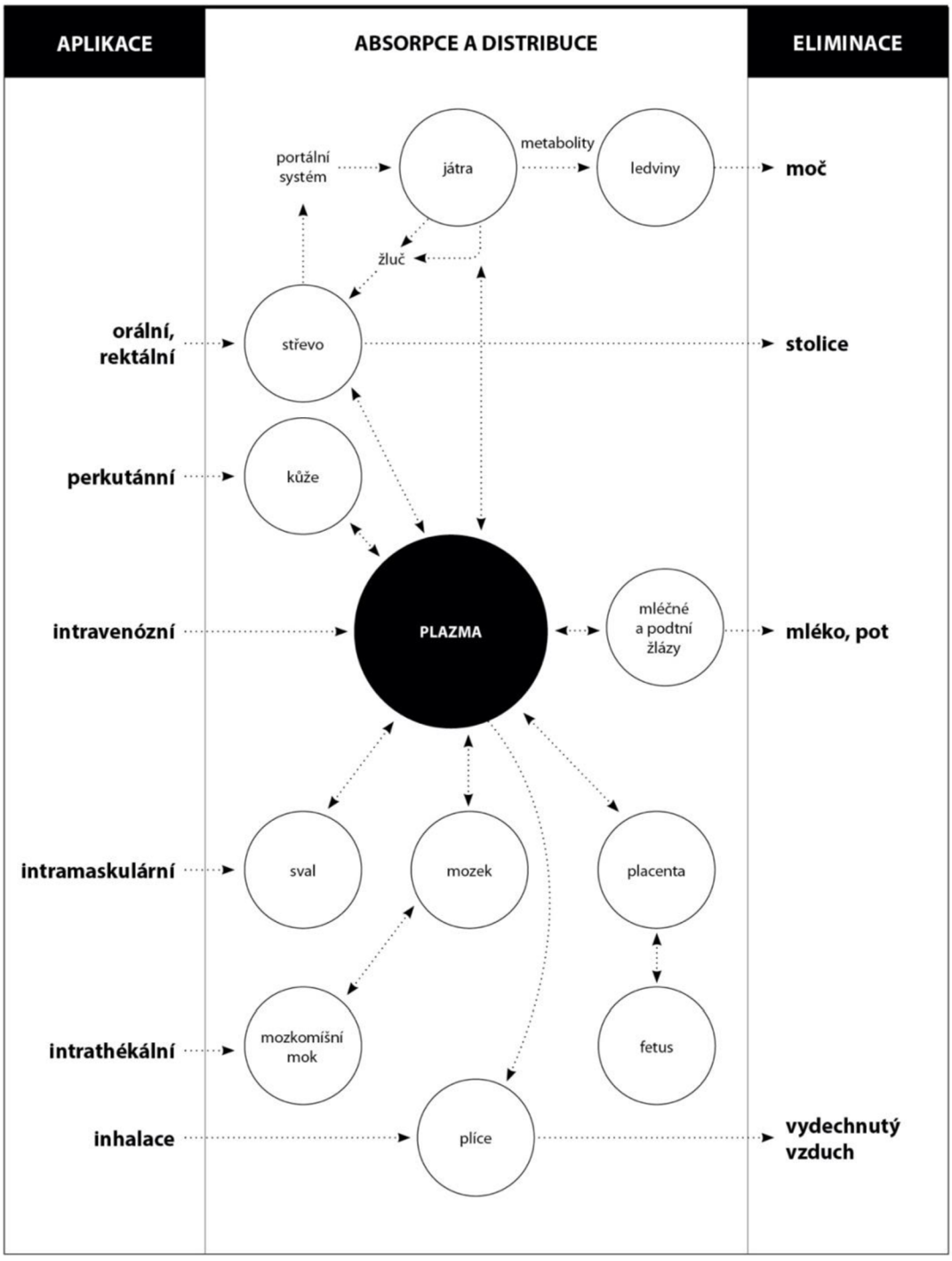
Existují dvě fáze biotransformace toxinů. První fáze zahrnuje mechanismy oxidace, redukce a hydrolýzy. Tyto reakce, katalyzované především jaterními enzymy, obecně převádějí xenobiotika na deriváty, které obvykle vstupují do reakcí druhé fáze, mohou však být již v této fázi vyloučeny z organismu. Druhá fáze v zásadě zahrnuje konjugační nebo syntézní reakce. Metabolismus xenobiotik jen zřídkakdy probíhá jedinou cestou, obvykle je část vyloučena v nezměněné podobě, zbytek je vyloučen nebo uložen jako metabolit (Ensley 2021). Různé druhy zvířat mohou metabolizovat stejný jed jinou cestou (Bartík a Piskač 1981) a znalost biotransformace toxických látek je nezbytná pro správnou diagnostiku otravy (Esley 2021).

3.4.4 Eliminace

Po biotransformaci látek dojde buď k jejich uložení do organismu, nebo k jejich vyloučení – eliminaci. Všechny tělesné sekrety mohou obsahovat xenobiotika, ale na eliminaci

cizorodých látek má největší podíl vylučování močí (Linhart 2012). Tuto sekreci zajišťují ledviny a tři hlavní procesy, které v nich probíhají: glomerulární filtrace, tubulární reabsorpce a tubulární exkrece. Větší molekuly, chemické látky vázané na proteiny a lipofilní látky jsou vyloučeny žlučí. Dalšími cestami vylučování některých látek je GIT a stolice, mléko či vydechovaný vzduch (Gupta 2007, Ensley 2021).

Rychlost eliminace cizorodých látek může být významným problémem v produkčních chovech zvířat, neboť některé toxické látky mohou jako rezidua zůstávat v tkáních zvířat určených k produkci potravin (Ensley 2021).



Obrázek 3: Schéma absorpce, distribuce a eliminace jedů (převzato a upraveno z Balíková 2017).

3.5 Obecné přístupy k možné intoxikaci

Jak bylo zmíněno výše, akutní otravy mívají charakteristické klinické příznaky, chronické intoxikace se projevují často nespecificky. Mezi nespecifické příznaky patří ztráta tělesné hmotnosti nebo zpomalení přírůstku hmotnosti (Linhart 2012), při onemocnění si tedy nutně musíme uvědomit celou historii stáda v průběhu posledních týdnů. První z klíčových informací je, kde se zvířata pásla, dále je potřeba neopomenout žádný z detailů z provozu farmy a přilehlých pastvin – informace o postřicích plodin nebo i úplně základní aplikace strusky mohou být vysoce relevantní (Henderson 1990).

3.7 Intoxikace ovcí plyny

Toxické plyny, se kterými se můžeme obecně setkat při ustájení hospodářských zvířat, nejenom ovcí, jsou oxid uhelnatý, sulfan, metan a plynný amoniak.

S ohledem na nejvhodnější technologii ustájení ovcí, kterou je hluboká podestýlka, nebývá v ovčíně problém z močůvkou, ze které by se uvolňoval plynný amoniak (Horák et al. 2007, Lorgue et al. 1996) a proto se v chovech ovcí s touto intoxikací téměř nesetkáváme; otrava sulfanem se týká především velkochovů prasat.

3.8 Intoxikace oxidem uhelnatým

3.8.1 Etiologie

Oxid uhelnatý je nedráždivý bezbarvý plyn bez zápachu, vytvářený v průběhu neúplné oxidace (nedokončeného spalování) uhlíkatých substancí, např. tabáku, paliv, dřeva, uhlí atp. U menších a starších stájí se špatným větráním existuje riziko otravy při úniku tohoto plynu z topných zařízení (Bartík a Piskač 1981) či motorových vozidel, spotřebičů využívajících paliv na bázi uhlíku, plynových motorů nebo odstraňovačů barev obsahujících dichlormetan (Varon et al. 1999).

3.8.2 Mechanismus účinku

Je zřejmé, že jedním z hlavních aspektů patofyziologie otravy oxidem uhelnatým (chemický vzorec CO) je interference s transportem kyslíku z alveol do tkání kvůli navázání oxidu uhelnatého na hemoglobin. CO rychle difunduje přes membrány alveolárních kapilár a váže se na hemoglobin s afinitou více než 240krát vyšší než kyslík (Hardy a Thom 1994). Ve chvíli, kdy se CO naváže na dva ze 4 hemů, mění se alosterická konfigurace (prostorové uspořádání) molekuly hemoglobinu a zabraňuje tomu, aby se zbylé molekuly kyslíku snadno uvolňovaly do chvíle, než nastane nižší parciální tlak kyslíku. CO tvořící COHb – karbonylhemoglobin – a posun disociační křivky hemoglobinu pro kyslík doleva má za následek snížení dodávky O_2 na úrovni tkání (Weaver 1999). V důsledku zhoršeného metabolismu jsou buňky, tkáně a organismy poškozeny hypoxií a v případě závažného poškození může dojít až k úmrtí (Penney 1990).

Existuje značné množství studií svědčících o tom, že se oxid uhelnatý chová i jako nitrobuněčný jed (Weaver 1999). Podle Bartíka a Piskače (1981) se oxid uhelnatý váže na enzymy dýchacího řetězce obsahující bivalentní železo, tím omezuje buněčné dýchání a vede k poškození nervového systému.

Stupeň absorpce CO závisí na rychlosti ventilace, době expozice a relativní koncentraci oxidu uhelnatého a kyslíku (Hardy a Thom 1994).

3.8.3 Klinické příznaky

Podle Penney (1990) patří (až na výjimky) mezi příznaky otravy oxidem uhelnatým hypotenze, změna srdečního rytmu a hyperpnoe.

Hypotenze (pokles krevního tlaku) je pravděpodobně výsledkem periferní vazodilace. Srdeční rytmus obvykle stoupá během prvních momentů vystavení oxidu uhelnatému, ale následně klesá s tím, jak stoupá množství COHb. Tachykardie (zrychlení srdeční frekvence) je pravděpodobně následkem obecné stimulace sympatického systému a reflexní reakce na klesající arteriální tlak, zatímco bradykardie (zpomalení srdeční frekvence) je všeobecně považována za odpověď na hypoxemii (sníženou koncentraci kyslíku v krvi) myokardu. Hyperpnoe (prohloubené dýchání) přichází až při velmi vysokých (> 60 %) koncentracích COHb.

Langston (1996) uvádí, že při vystavení ovcí 1 % oxidu uhelnatého po dobu 35 minut (65 % COHb) ovce vykazovaly změny chování, od jejich rozrušení, po pozdější zklidnění následované kómatem.

Jedinci, umírající po akutní otravě oxidem uhelnatým, mají edematózní mozek, difúzní petechie a krvácení. Důvodem úmrtí je ischemie (tedy nedokrvenost tkání) a anoxie buněk (nedostatek kyslíku v tkáních). (Varon et al. 1999).

3.8.4 Diagnostika

Pro otravu oxidem uhelnatým je typické překrvení tkání višňově červenou krví (Gupta 2007). Bartík a Piskač (1981) uvádí jako první symptomy celkovou únavu, následovanou nehybností a zjevnou paralýzou zejména zadních končetin. Později se objevují třes, klonus, křeče, dušnost, hluboké koma, prohloubené dýchání, těžká cyanóza sliznic a často rychle nastávající smrt (Lorgue et al. 1996). V případě, že zvíře otravu přežije, mohou se v některých případech projevovat změny chování či poruchy koordinace i týdny po otravě v důsledku nedostatku kyslíku v neuronech (Svobodová et al. 2017).

Post mortem vyšetření může odhalit malá krvácení na některých orgánech jako následek dušení, otoky a nekrózu mozkové tkáně (Bartík a Piskač 1981, Lorgue et al. 1996).

3.8.5 První pomoc a léčba

Prvním opatřením je okamžitý přesun zvířete z uzavřených prostor na čerstvý vzduch (Lorgue et al. 1996), zajištění dostatku kyslíku, v první řadě pro mozek a srdce (Svobodová et al. 2017) a odpočinku pro postižená zvířata (Bartík a Piskač 1981). Následující 2-4 týdny po otravě minimalizujeme fyzickou zátěž zvířat (Svobodová et al. 2017), Gupta (2007) doporučuje monitorovat srdeční a plicní funkce po dobu minimálně 2, v některých případech až 6 týdnů.

3.8.6 Prevence

Podstatným preventivním opatřením pro otravy oxidem uhelnatým je správné zapojení a pravidelná kontrola lokálních vytápění, dodržování bezpečnosti práce při provozu automobilů a zejména dostatečné větrání uzavřených stájí. Pro ty se doporučuje instalace detektorů oxidu uhelnatého (Svobodová et al. 2017).

3.9 Intoxikace ovcí minerálními látkami

3.10 Intoxikace chloridem sodným

Chlorid sodný (NaCl), sůl, je jednou ze základních živin, a dokonce zvířatům zatraktivňuje chuť krmiva. Uvádí se, že jde o jedinou minerální sloučeninu, která ve zvířatech vyvolává závislost (Gupta 2007).

Dospělá ovce spotřebuje 9 g soli denně, jehňata potom polovinu (Pugh 2020). Sůl je běžně zastoupena v krmné dávce z 0,5–1 %. Požadavek na denní přísun se zvyšuje s ohledem na laktaci, námahu a zvýšenou teplotu okolí. Stejné podmínky zároveň zvyšují nárok na příjem vody (Gupta 2007).

3.10.1 Etiologie

Otravu solí, respektive sodíkem (neboli hypernatremii) můžeme rozdělit na přímou toxikózu (v případě nadbytečného příjmu sodíku), která nastává od 24 do 48 hodin od příjmu toxické dávky a nepřímou toxikózu (při nedostatečném příjmu vody) (Svobodová et al. 2017). Nejčastěji se setkáváme s kombinací přímé a nepřímé otravy (Široká et al. 2017).

Akutní otrava postihuje zvířata bez dlouhodobého přístupu k soli nebo ta, která nejsou navyklá na vyšší příjem soli v krmivu. Stejný efekt mohou mít špatně namíchaná krmiva či použití syrovátky (Gupta 2007). Příkladem akutní otravy je případ z roku 2015, kdy ve Slezku přes noc zemřelo 51 ovcí ze stáda o 295 kusech, protože noční vytrvalý déšť rozpustil liznou sůl do malého potoka sloužícího jako jeden ze zdrojů vody pro stádo čerstvě vyhnané na pastvu (Široká et al. 2017).

Častěji se však setkáváme s otravou nepřímou s chronickým průběhem, způsobenou nedostatkem pitné vody po dobu 4–7 dní například při zamrznutí vody, poruše napáječek nebo jejich nedostatečném množství, nepříjemné chuti vody nebo novém prostředí (Svobodová et al. 2007; Thompson 2020).

Pro ovci je letální dávka NaCl 6 g na kilogram živé hmotnosti (Svobodová et al. 2007), což z nich podle Thomspona (2014) dělá k této otravě nejodolnější zvířata. Obecně jsou býložravci vůči této otravě více odolní, protože jejich potrava přirozeně obsahuje nižší dávky sodíku (Široká et al. 2017). Při dostatku pitné vody jsou zvířata schopna snést i vyšší podíl soli v krmné dávce (Svobodová et al. 2007).

Zajímavostí je, že otrava chloridem sodným často nastává z kriminálních důvodů, tedy je záměrná (Lorgue et al. 1996).

3.10.2 Mechanismus účinku

Požitý chlorid sodný se z 90 % vstřebává v gastrointestinálním traktu, kde při vyšším množství dráždí sliznice a může způsobit gastroenteritidu s těžkými průjmy. Hlavním problémem při nadměrném příjmu sodíku je však jeho vstup do krevní plazmy a narušení osmolality, jelikož sodík je hlavním kationtem extracelulární tekutiny a hraje důležitou roli při udržení homeostázy (Široká et al. 2017, Hemmings 2019).

Při zvýšení koncentrace Na^+ v krevním séru se sodík rychle distribuuje po celém těle. Osmolalita extracelulárních tekutin je monitorována osmoreceptory v hypotalamu a tělo

reaguje zvýšením žíznivosti. V neurohypofýze se zároveň zvyšuje sekrece antidiuretického hormonu, který způsobuje retenci vody v ledvinách, a tedy tvorbu koncentrovanější moči. Tyto odpovědi by měly navrátit osmolalitu do normálu, ale fungují pouze v případě, že jsou osmolální změny pozvolné a zvíře má dostatek pitné vody (Thompson 2014).

Pokud tyto systémy nefungují, voda se při zvýšeném obsahu sodíku v krevní plazmě přesouvá z intersticia a intracelulární tekutiny do extracelulárního prostoru po směru osmotického gradientu. Sodík pasivně difunduje přes hematoencefalickou bariéru (bariéra oddělující vnitřní prostředí mozku od cévní soustavy), a tak se zvyšuje jeho koncentrace v mozkomíšním moku (Gupta 2007). Organismus reaguje na rozvíjející se hypernatrémii zvýšením koncentrace sodíku, draslíku a chloridu v buňkách, aby byl zachován osmotický tlak (Svobodová et al. 2007) a zabránilo se nadměrné ztrátě vody do extracelulárního prostoru, což by mělo za následek smrštění buňky. To nastává, pokud se hypernatremie rozvine příliš rychle a tyto bezpečnostní systémy selžou. Potom přichází významná dehydratace buněk, celý mozek se zmenšuje, odtahuje se od calvaria, a to má za následek narušení přívodu krve do mozku. (Cebra a Cebra 2004).

Pokud se bude nadále zvyšovat koncentrace sodíku v nervových buňkách, dojde k inhibici glykolýzy a tím klesne množství pro buňku dostupné energie (Gupta 2007). Zatímco do nervových buněk se sodík dostane pasivní difuzí, pro jeho transport ven je zapotřebí energie (ATP-dependentní sodno-draselná pumpa). Dysfunkce této pumpy má za následek hromadění intracelulárního sodíku, které podporuje příjem vody do prostoru buňky a tím její otok. Edémy a buněčné otoky jsou pro mozek velmi nebezpečné a mohou skončit nekrózou nervových buněk, protože lebka vážně limituje možnost mozku se zvětšovat (Cebra a Cebra 2004).

3.10.3 Klinické příznaky

Příznaky otravy solí se obecně týkají GIT a CNS (Thompson 2020). Slinění, zvýšená žíznivost, zvracení, bolesti břicha a průjmy jsou následovány ataxií (porucha koordinace pohybů; neurologický symptom), kruhovým pohybem zvířete po prostoru, slepotou, svalovou křečí a částečnou paralýzou (Thompson 2014). U ovcí jsou pozorovány záškuby svalů začínající na hlavě, postupně přecházející v klonicko-tonické záchvaty křečí, opistotonus (křeče zádového svalstva způsobující obloukovité prohnutí těla) a plovací pohyby (Svobodová et al. 2007).

3.10.4 Diagnostika

Nadměrný příjem NaCl se projevuje žíznivostí, diagnostiku tedy začínáme kontrolou, zda měla zvířata dostatečný příjem vody (Svobodová et al. 2007). Vhodné jsou rozbory krmiva a vody (Thompson 2020), pro potvrzení diagnózy nám poslouží testování hladiny sodíku v krvi a mozkomíšním moku (Thompson 2020), ale nedostatek dat o normálních hodnotách Na^+ v mozku ztěžuje interpretaci naměřených hodnot (Thompson 2014).

Post mortem diagnostika využívá obsah zažívacího traktu – vyšetření může odhalit poškození GIT včetně vzniku vředů a krvácení (Bartík a Piskač 1981), obsah GIT může být abnormálně suchý (Thompson 2014). Je ovšem možné, že se chlorid sodný z trávicího traktu již vstřebal a k odhalení otravy je tedy nutné podrobit testu i játra. Průměrný obsah NaCl v játrech u savců je 350 mg na 100 g a navýšení již o 20 % může indikovat otravu chloridem

sodným (Bartík a Piskač 1981). Histopatologické léze mohou být patrny v mozkové tkáni a nálezy zahrnují edémy mozku a zánět mozkových blan. V případě akutních otrav ale nemusí být léze vůbec přítomny (Thompson 2014), jak dokazují i výsledky post mortem vyšetření po náhodné otravě stáda ve Slezku (Široká et al. 2017).

3.10.5 První pomoc a léčba

V prvním kroku musíme odstranit krmivo či vodu obsahující nadbytek soli. Zvířeti dopřejeme čerstvou vodu, ze začátku v malém množství, aby nedošlo ke zhoršení neurologických příznaků (Thompson 2020). Pokud dojde k příliš rychlé rehydrataci, koncentrace Na^+ v krvi klesne a voda vstoupí na základě osmotického gradientu do cerebrospinální tekutiny, kde vznikne edém (Svobodová et al. 2007).

Ve stádě by měl být příjem vody omezen na 0,5 % živé hmotnosti v hodinových intervalech do doby, než je dosaženo normální hydratace, což obvykle trvá několik dní (Thompson 2014). Podle Svobodové et al. (2007) by se koncentrace sodíku v krevní plazmě neměla snižovat rychleji než 0,3–0,5 mmol za hodinu, proto navrhuje podávat mírně hypertonické roztoky. Při toxikóze bývá v krevním séru více než 170 mmol/l Na^+, proto se doporučuje zvýšit obsah sodíku ve fyziologickém roztoku ze 154 mmol/l Na^+ na 160 mmol/l. Těžce otrávená zvířata by měla dostat vodu žaludeční sondou (Thompson 2020).

Koncentrace Na^+ v krevním séru klesá, pokud je vylučován ledvinami, musí být tedy pravidelně sledována. K léčbě mozkového edému se doporučuje intravenózně aplikovat 25% manitol v dávce 1–2 g/kg živé hmotnosti v průběhu 20–30 minut. K léčbě otoku je také možné aplikovat glycerol v dávce 1 ml/g ž. hm. podávaný perorálně po naředění vodou 1:1 (Svobodová et al. 2007).

Podle Thompsona (2020) je úmrtnost vyšší než 50 % bez ohledu na léčbu.

3.10.6 Prevence

Podle Svobodové (2007) je základem prevence kontrola obsahu soli v krmivu i vodě a pravidelná kontrola dostatečného napájení zvířat. Dostatek pitné vody u ovcí znamená cca 3,7–8 litru na jehnici a den a je nutné jej uzpůsobit dle věku zvířete, případné laktaci a teplotě vnějšího prostředí (Pugh 2020). Široká et al. (2017) doplňují prevenci o respektování přechodného období, kdy si zvířata zvykají na jiný druh krmiva a místní podmínky.

3.11 Intoxikace selenem

Selen (Se) je minerální látka nepostradatelná v řadě biologických procesů – je nezbytný pro růst a plodnost, funkci neutrofilů a lymfocytů, produkci protilátek (Khanal a Knight 2010) a v syntéze, metabolismu a funkci thyroidních hormonů (Hosnedlova et al. 2017).

Jeho nedostatek i nadbytek může způsobit onemocnění a rozmezí mezi nedostečným a toxickým množstvím je velmi úzké (Hall 2014). Doplňky stravy (u ovcí například k léčbě nutriční svalové dystrofie neboli „nemoci bílých svalů“) obsahují 0,2–0,3 ppm selenu, za nejvyšší tolerovanou koncentraci se u přežvýkavců považuje 3–20 ppm (Ammerman a Miller 1974).

Otrava může nastat po intramuskulární aplikaci nebo při podávání perorálních doplňků při deficitu (Hall 2014), případně když je Se podáván z více zdrojů (Henderson 1991). Chronická otrava, alkali desease, může být způsobena nesprávně namíchanou krmnou dávkou (Martin a Aitken 1991). Ve státech jako USA, Kanada, Austrálie, Irsko a Čína se setkáváme i s chronickou otravou způsobenou spásáním rostlin akumulujících selen z půdy (Bartík a Piskač 1981, Hall 2014). Geologické podloží v České republice je na selen chudé, a proto se s rostlinami s vysokým obsahem selenu nesetkáváme (Balán a spol. 2014).

Zajímavostí je, že první zmínky o nemoci, která odpovídá otravě selenem pochází již od Marca Pola při jeho návštěvě západní Číny v roce 1295 (Ammerman a Miller 1974).

3.11.1 Etiologie

Selen má chemické a fyzikální vlastnosti podobné síře, arsenu a telluru, tedy prvkům, které jsou v periodické tabulce ve stejné skupině VI (Khanal a Knight 2010). Stejně jako síra, selen se přirozeně vyskytuje ve 4 oxidačních stupních -2 (selenidy), 0 (elementární), +4 (seleničitany) a +6 (selenáty) (Gupta 2007). Je součástí více než 25 selenoenzymů a selenoproteinů, mezi nejznámější patří antioxidační enzym glutathion peroxidáza (Hosnedlova et al. 2017). Tento enzym redukuje peroxidy v buňkách, čímž zabraňuje jejich oxidativnímu poškození (Khanal a Knihgt 2010).

Většina sloučenin selenu se vstřebává ve dvanáctníku, méně potom v lačníku a kyčelníku. Minimum selenomethioninu se vstřebává z bachoru přímo do krve. Chemická forma selenu ovlivňuje místo vstřebávání, ale neovlivňuje celkové vstřebávání selenu, což naznačuje, že selen nepodléhá homeostatické regulaci. Oproti monogastrům přežvýkavci absorbují méně selenu, což je způsobeno mikrobiální přeměnou v bachoru na biologicky nedostupné selenidy a elementární selen (Gupta 2007).

3.11.2 Mechanismus účinku

Přesto, že existuje mnoho výzkumů otravy selenem, není přesný mechanismus intoxikace známý. Při akutní otravě je jednou z teorií vyčerpání látek antioxidační povahy jako je glutathion a S-adenosylmetionin, což narušuje jejich enzymatickou aktivitu. Další teorií je produkce volných radikálů reakcí selenu s thioly způsobujícími oxidační stres a poškození tkání (Gupta 2007, Raisbeck 2020). Dále je prokázáno, že seleničitý ion reaguje s redukovaným glutathionem a předpokládá se, že cytotoxické účinky Se jsou výsledkem denaturace kritických proteinových thiolů (Hall 2014, Raisbeck 2020). Poslední teorie začleňuje selen na místo síry v proteinech, což narušuje jejich normální buněčnou funkci (Gupta 2007). Nahrazení sírových aminokyselin cysteinu a methioninu selenovými (selenocystein a selenomethionin) vede ke změně struktury a funkce buněčných komponent a enzymů kvůli ztrátě disulfidových můstků (Hall 2014). Toto je obzvláště pravděpodobné s ohledem na poškození hřívy a kopyt ostatních hospodářských zvířat při chronické otravě, tato teorie ovšem nebyla nikdy důsledně otestována (Raisbeck 2020). Je pravděpodobné, že všechny tyto teorie jsou platné s ohledem na chemickou strukturu vstřebávaného selenu (Gupta 2007).

3.11.3 Klinické příznaky

U akutní otravy se klinické projevy objevují obvykle během 8-10 hodin, nejpozději však do 36 hodin od podání toxické dávky. Akutní otrava se projevuje abnormálním chováním, neklidem a letargií, svěšenou hlavou i ušima, dýchacími a gastrointestinálními potížemi spojenými se ztrátou chuti, nejistou chůzí, pěnivým výtokem z nosu. Smrt většinou nastává do několika hodin od dávky (Gupta 2007, Hall 2020). Dalším z příznaků je „česnekový dech“, vzácně se vyskytující i u otrav chronických. Zápach je způsoben eliminací selenu, během které se produkují metylované metabolity selenu, které jsou těkavé, ale přetrvávají pouze 1-2 dny po akutní otravě (Hall 2014). Při nejtěžších otravách zvíře oslepne, neustále se zvedá a lehá si a kope v důsledku velkých bolestí břicha. Intoxikovaná zvířata mohou také tisknout hlavu na zdi, skřípat zuby a slintat (Henderson 1991).

Chronická otrava nastává obvykle po 30 dnech krmení pící s vysokým obsahem selenu. Při chronické otravě jsou zvířata depresivní, otupělá, vyhublá, chromá a bez energie, často trpí průjmem (Gupta 2007). Chronická intoxikace se projevuje i neplodností (Molín 2021), mezi další projevy patří anémie (chudokrevnost) a onemocnění jater (Hall 2020). U některých zvířat může chronická intoxikace selenem vyvolat srdeční a jaterní atrofii (zmenšení orgánu), plicní otoky a kongesce (překrvení orgánů). V některých případech může být detekována degenerace kardiomyocytů, pravděpodobně způsobená metabolizací selenu na volné radikály (Gupta 2007).

U ostatních hospodářských zvířat se chronická otrava nejpatrněji projevuje kvůli poškození keratinu na kopytech a hřívě. Ta se láme, naopak kopyta se vyznačují abnormálním růstem, kruhovými vyvýšeninami a praskáním (Hall 2020). U ovcí se s alopecií ani poškozením paznehtů nesetkáváme, můžeme ale sledovat zpomalení růstu vlny (Gupta 2007).

3.11.4 Diagnostika

Diagnóza začíná u kontroly krmné dávky. LD_{50} se u přežvýkavců pohybuje mezi 1,9-8,3 mg/kg živé váhy, některé reference ale mluví až o 9-20 mg/kg živé váhy. U jehňat a intramasculárního podání je LD_{50} 0,5g/kg živé váhy (Gupta 2007). Více než 5ppm selenu v krmné dávce po dobu více než třiceti dní způsobí otravu, u koncentrace 10-25 ppm se očekává rozvoj těžkých klinických příznaků (Hall 2020).

Dále se testuje krevní sérum, krev a/nebo tkáně (například jater a ledvin) (Hall 2020). Hladiny selenu v červených krvinkách a tkáních jsou používány pro měření intracelulární hladiny selenu a odrážejí jeho dlouhodobý stav, protože selen jako glutation peroxidáza je inkorporován do erytrocytů při jejich tvorbě (Hosnedlová 2017). Hladiny v plazmě a moči jsou citlivými indikátory množství selenu zkonzumovaného předchozí den nebo dva a neodpovídají přesně hladině Se v tkáních (Khanal a Knight 2010).

Při post mortem diagnostice jsou hlavní nálezy plicní edém, plicní kongesce (překrvení), plicní krvácení, nekróza jater, nekróza myokardu, krvácení do myokardu a také nekróza ledvin (Khanal a Knight 2010, Hall 2014).

3.11.5 První pomoc a léčba

V současné době neexistuje efektivní chelátová látka na léčbu selenózy a hlavní terapie spočívá v přesunu stáda z oblasti zdroje selenu nebo odstranění jeho nadbytku z krmné dávky a volby vhodné podpůrné léčby (Henderson 1991, Hall 2020, Molín et al. 2021). Při akutní otravě může být prospěšný acetylcystein, který zvyšuje systémovou koncetraci glutathionu, který se podílí na odstranění reaktivních forem kyslíku (Hall 2014).

3.11.6 Prevence

Hlavní preventivní opatření zahrnuje kontrolu krmné dávky. Přežvýkavci mohou mít v 1 kg sušiny maximálně 0,1-0,2 mg selenu na den, při tvorbě krmné dávky je třeba vzít v potaz i případné antagonisty selenu (Si, As, Cu, Ni, Cr…) (Hosnedlová et al. 2017), krmná dávka musí být dobře promíchána, jinak může mít za následek akutní otravu (Martin a Aitken 1991).

3.12 Intoxikace ovcí fluorem / fluoridy

Fluoridový ion je odvozen od prvku fluoru, plynu, který se v přírodě nikdy nevyskytuje ve volném stavu. V prostředí je hojný, existuje pouze v kombinaci s jinými prvky jako fluoridové sloučeniny, které jsou složkou minerálů v horninách a půdě (Barbier at al. 2010), hraje důležitou roli v produkci a růstu u lidí i zvířat. Vysoké dávky jsou však toxické a způsobují zubní, kosterní i neskeletální fluorózu (Rahim et al. 2022). Zvířata jim můžou být vystavena díky minerálním doplňkům, přijetím píce s přemírou fluoridu z průmyslového znečištění (Molín et al. 2021) nebo ze znečištěných zdrojů vody. Důležitým, ale v České republice nepravděpodobným zdrojem otrav, může být popel z vulkanické činnosti (Gupta 2007).

3.12.1 Etiologie a mechanismus účinku

Fluorid je po pozření rychle absorbován ze zažívacího systému a je distribuován do všech částí těla, přičemž přibližně 50 % fluoridu je vyloučeno ledvinami (Blakely 2021), zbytek je začleněn do kostí (až 95 %) a zubů s velmi malou akumulací v měkkých tkáních (Gupta 2007). Tam fluorový ion tvoří komplexy s kovy obsaženými v enzymech včetně železa, vápníku a hořčíku a tím zpomaluje enzymatické reakce v organismu. Inhibuje například enolázu v systému, který přeměňuje kyselinu glycerovou na pyruvát během glykolýzy (Bartík a Piskač 1981), antioxidační obranný systém nebo myosin-ATPázovou dráhu (Kant et al. 2009).

Jak bylo ovšem naznačeno výše, hlavní nepříznivý efekt chronického nadbytku fluoridu se týká zubů a kostí (Gupta 2007).

Zubní fluoróza je nejčastějším příznakem chronické otravy u ovcí (Rahim et al. 2022). Přesto, že je známo, že fluor spouští tvorbu křehčího fluoropatinu v zubech a jeho přebytek vede k fluoróze, přesný mechanismus působení není znám. Nejvýznamější teorií je, že fluoróza je způsobena poškozením ameloblastů. Ameloblasty, buňky podílející se na tvorbě skloviny, jsou uloženy v dásních v buňkách vyvíjejících nové zuby (Johnston a Strobel 2020). Expozice fluoridu způsobuje stres endoplazmatického retikula, fragmentaci DNA, defekty cytoskeletu, inhibici syntézy proteinů, sníženou sekreci proteinů matice skloviny a případnou apoptózu (Johnston a Strobel 2020), což nepříznivě ovliňuje sklovinu i dentin (Gupta 2007). Zubní fluoróza je charakterizovaná horizontálními pruhy od světle žluté po hnědou nebo černou,

nepravidelnými dolíčky na sklovině, skvrnami, ustupujícími dásněmi, obnaženými kořeny zubů a abnormálním opotřebením zubů. Vážně postižená zvířata mohou vykazovat abrazi skloviny, křehkost, poškození a částečnou nebo úplnou ztrátu zubů (Rahim et al. 2022), což může vést ke ztrátě kondice kvůli problémům se žvýkáním (Gupta 2007). Zubní fluoróza se vyvíjí při nadměrném příjmu fluoridu během vývoje zubů, tedy mezi 30-36 měsícem věku (Gupta 2007).

Chronická fluoróza se však projevuje především na kostech. I v kostní matrix fluorid nahrazuje hydroxylovou skupinu v hydroxyapatitu a mění jej na fluorapatit, který je mechanicky slabší (Johnston a Strobel 2020), mění mineralizaci, krystalickou strukturu kostí a snižuje jejich celkovou pevnost (Gupta 2007, Blakely 2021).

Kostní změny vyvolané nadměrným příjmem fluoridu se vyznačují výraznými změnami v kostní tvorbě, jako je exostóza (povrchový kostní výběžek), osteoskleróza, osteoporóza, osteofytóza (Rahim et al. 2022) a kalcifikace mezikostních membrán, vazů a šlach (Bartík a Piskač 1981). Studie prokazují, že expozice fluoridu je spojena s nedostatkem vápníku, což může zvýšit ztrátu kostní hmoty a vést ke zlomeninám (Rahim et al. 2022).

Akutní otrava fluoridem se objevuje po požití velkého množství rozpustitelných forem fluoridu (například fluorid sodný). Absorpce je rychlá a klinické příznaky se objevují již za 30–60 minut po přijetí toxické dávky. Přesto, že mechanismus účinku není zcela znám, zvyšuje se obsah fluoridu v krvi a měkkých tkáních, který vede k hyperkalcemii. Předpokládá se, že náhlá smrt v důsledku akutní fluridózy zahrnuje rozvoj hyperkalémie (zvýšený obsah draslíku v krvi), sníženou aktivitu Na^+/K^+-ATPáz a inhibici glykolýzy (Gupta 2007).

3.12.2 Klinické příznaky

Účinky fluoridu na kostní tkáň a kostní remodelaci, tvorbu specifických lézí a příznaků závisí jak na jeho přijatém množství, tak na době trvání expozice (Rahim et al. 2022), na biologické dostupnosti, věku a krmné dávce zvířete. Bod, kdy se množství fluoridu stává pro zvíře škodlivé se také liší zvíře od zvířete. Klinické příznaky se rozvíjejí pomalu a mohou být zaměněny s jinými chronickými obtížemi pohybové soustavy. Zvířata často ze začátku projevují pouze nespecifickou ztuhlost a kulhavost (Gupta 2007). Následný vývoj abnormálních kostí se projevuje exostózami (povrchové kostní výběžky), nejvíce zřetelnými na dlouhých kostech a mandibule (Martin a Aitken 1991), sklerózou (kost je mimořádně kompaktní) a osteoporózou (snížení denzity kostí) (Blakely 2021).

Otrava se bude dále projevovat hnědým nebo černým zabarvením zubů, které budou mít defekty na sklovině, budou vykazovat známky nadměrného opotřebení a odhalení dřeňové dutiny, která bude způsobovat bolest během přežvykování nebo při polykání velmi studené vody. Bude korelace mezi lézemi na řezácích, třeňácích a stoličkách, které se vyvíjejí a mineralizují ve stejném období. Třeňáky a stoličky, které jsou nadměrně opotřebované povedou k problémům se žvýkáním (Gupta 2007). Klasifikace dentálních lézí je rozdělena do několika stupňů v rozsahu 0 (normální zuby) – 5 (závažné projevy nadměrného příjmu fluoridu) (Rahim et al. 2022).

3.12.3 Diagnostika

Kvůli povaze a složitosti této otravy by zubní léze neměly být jediným kritériem pro diagnostiku (Gupta 2007). Zvíře bude mít snížený příjem potravy spojený s nechutenstvím

(Martin a Aitken 1991) a sníženou produkci, zpomalený růst a všeobecně špatný zdravotní stav a depresi. Výrazným symptomem je kulhání a kostní léze (Gupta 2007). Kosti jsou měkčí a silnější a bolestivé při manipulaci, náchylnější ke zlomeninám, obzvláště kopytní kosti a žebra (Henderson 1990).

Zvýšený obsah fluoridu v krvi a/nebo moči (z obvyklých 1-8 ppm až na 80 ppm (Martin a Aitken 1991)) spolu se zubními lézemi může podpořit diagnostiku otravy (Molín et al. 2021). V souvislosti s chronickou otravou fluoridem byl pozorován i špatný stav kůže a vlny (Gupta 2007, Molín et al. 2021). Diagnostika se dá dále podpořit nedostatkem vitaminu D, vápníku a fosforu (Martin a Aitken 1991).

Post mortem by měla být provedena kompletní pitva se zaměřením na posouzení stavu kostí a zubů (Gupta 2007).

3.12.4 První pomoc a léčba

Onemocnění vyplývající z chronické expozice fluoridovým sloučeninám obecně nereaguje příznivě na léčbu (Blakely 2021). Základem první pomoci a léčby je přesun zvířat z takto postižených pastvin, či odstranění zdroje z krmné dávky. Vápenaté nebo hliníkové soli mohou být přidány do krmné dávky pro snížení rozpustnosti fluoridu a zamezení jeho akumulace (Molín et al. 2021). Doplňková léčba zahrnuje dostatek vitaminu A, D, vápníku a fosforu (Lorgue et al. 1991).

Při snížení příjmu fluoridu se mírně a středně změněné kosti mohou vrátit do normálu. Rozsáhlé změny kostí a zubní léze jsou však nevratné. Podpůrná léčba zvířat zahrnuje poskytnutí vysoce kvalitního, snadno žvýkatelného krmiva a opratření proti požívání studené nebo ledové vody (Gupta 2007).

3.12.5 Prevence

Prevence je založena na kontrole pastvin, krmné dávky i vody. Maximální koncentrace fluoridů v krmivu u ovcí musí být nižší než 50 mg/kg sušiny (Lorgue et al. 1996).

3.13 Intoxikace ovcí kovy

Nejznámějšími kovy, které způsobují otravy hospodářských zvířat jsou arsen, měď, fluor, železo, olovo, rtuť, molybden, sodík a zinek (Gupta 2007). Hoff et al. (1998) zdokumentovali během 5leté periody 887 otrav kovy u hospodářských zvířat a divokých ptáků a z toho 399 bylo způsobeno otravou olovem, 387 otravou mědí a 49 otravou zinkem. Zinek svou nízkou toxicitou způsobuje pouze příležitostné otravy, a to většinou domácích zvířat.

3.14 Intoxikace olovem

Olovo (Pb) je modrostříbrný toxický těžký kov využívaný od starověku dodnes. Historické využití olova v benzínu (tetraethyl olovnatý), v barvách (bílý, žlutý a červený pigment) či jako konstrukčního materiálu vedlo k tomu, že olovo bylo jednou z nejvýznamnějších látek znečišťujících životní prostředí (Gupta 2007).

Zvyšováním regulace používání olova a tím jeho snížené využívání se celkový výskyt otrav u lidí i zvířat redukuje, stále je to ale toxický kov způsobující nejvíce otrav (Blakely 2021). Ovce jsou otravou olovem postiženy méně častěji než skot, který je znám jako zvídavější a všežravější (Henderson 1991), ale ani tak se jim tato otrava nevyhýbá.

Antropogenní zdroje olova v přírodě jsou baterie (zapomenuté nebo spálené baterie ohradníků nebo z auta/traktoru), opuštěné nebo spálené stavební materiály, elektroinstalace a vozidla, skládky, táboráky, staré nátěry, olověné vodovodní potrubí (obzvláště staré, korodující a rozpadající se) a/nebo kontaminované krmivo (Payne a Livesey 2010). Všechny tyto zdroje mohou otrávit zvířata přímo nebo sekundárně, zvýšeným obsahem olova v půdě (Cebra a Cebra 2004). Důležitým zdrojem znečištění životního prostředí je těžba, tavení rudy či recyklace (Gupta 2007). V České republice patří mezi typické oblasti se zvýšeným obsahem olova Plzeňsko, Příbramsko, Kutnohorsko a lokalita Havlíčkův Brod – s největší pravděpodobností jde o pozůstatky středověké těžby stříbra a rozsáhlé sklářské činnosti v daných oblastech (Poláková et al. 2016).

3.14.1 Etiologie

Olovo může vstoupit do organismu třemi cestami. Nejméně se setkáváme s dermální absorpcí (významná u organických sloučeniny olova), druhou možností je vstup přes plicní alveoly, kdy se vdechnuté výpary obsahující velmi malé částice olova dostávají mukociliárním transportem do plic (Gupta 2007). Nejčastěji k intoxikaci dochází perorálním požitím, následné vstřebávání olova v GIT závisí na jeho chemické formě a fyziologickém stavu zvířete. Obecně se lépe vstřebávají organické sloučeniny než anorganické (soli a kovové slitiny) (Gupta 2007). Velmi špatně vstřebatelné požité kovové slitiny často zůstávají po dlouhou dobu v čepci a způsobují chronickou otravu (Cebra a Cebra 2004). Vstřebatelnost částic olova závisí také na jejich velikosti i krmné dávce. Jemné částice s velkou plochou povrchu jsou vstřebávány rychleji (Payne a Livesey 2010). Vysoký deficit tuků, minerálů, vápníku, železa, zinku a vitaminu D mnohonásobně zvyšuje vstřebávání olova (Gupta 2007). Sloučeniny obsahující vápník a síru absorbci inhibují a zdá se, že kadminum zvyšuje jeho toxicitu (Cebra a Cebra 2004). Mladá zvířata, březí a kojící samice absorbují daleko větší množství olova (až 90 %) než starší zvířata (méně než 3 %). Olovo může přecházet přes placentární bariéru do plodu a jeho rezidua najdeme ve vysokých objemech v krvi i orgánech mláďat (Gupta 2007), u jehňat jsou popsány i malformace páteře, způsobené otravou olovem. Olovo najdeme i v mléce kontaminovaných bahnic.

V bachoru se část přijatého Pb přemění z poměrně rozpustných a vstřebatelných látek na sulfid olovnatý, který je nerozpustný, špatně vstřebatelný a je vyloučen stolicí (Payne a Livesey 2010). Zbytek olova se po vstřebání v tenkém střevě nevratně váže na proteiny erytrocytů. Když erytrocyty zestárnou a jsou odstraněny Kupfferovými buňkami, až 90 % olova se akumuluje jako trifosfátová sůl v kostní matrix (Cebra a Cebra 2004), kde je uložena jako poměrně inerntní depozitum olova (Gupta 2007). Mobilizace olova z kostí je stimulována hormonálně v průběhu laktace a březosti, při remodelaci kostí (De Souza et al. 2018) a v reakci na chelátové látky (Gupta 2007). Menší objem olova se ukládá v měkkých tkáních, především v játrech a ledvinách, jako difosfátová sůl (Cebra a Cebra 2004), zbytek se navazuje na proteiny nebo thioly. Jen velmi málo Pb zůstává nenavázaného v krevním séru. Olovo se dostává do

celého organismu a prostupuje i hematoencefalickou bariérou (Gupta 2007). Iontové Pb může ovlivnit metabolismus v bachoru tvorbou organokovových sloučenin rozpustných v tucích, které inhibují růst a dýchání bachorových mikroorganismů (Phillips 2011).

LD_{50} je dávka 600-800 mg/kg živé váhy. Jehňata mohou být otrávena daleko menší dávkou, a to už od 1 mg/kg živé váhy za den (Peyne a Livesey 2010).

3.14.2 Mechanismus účinku

Olovo zasahuje do biochemických procesů tím, že se navazuje na thioly a nukleofilní funkční skupiny, inhibuje enzymy a mění metabolismus vitaminu D a vápníku (Gupta 2007). Kompetice s vápníkem ovlivňuje kosti stejně jako CNS a nervosvalový přenos. Inhibice sodíko-draselné pumpy postihuje membránovou stabilitu (Payne a Livesey 2010).

Olovo inhibuje enzymy tvořící hem a snižuje hematopoézu. Tyto změny vedou při chronických otravách k anémii, ke které napomáhá i zvýšená křehkost erytrocytů (Philips 2011). Kromě erytrocytů působí olovo svými účinky na endotel kapilár a způsobuje mikroangiopatii (poškození drobných krevních cév vedoucí k poruše krevního průtoku v dané oblasti). Mikroangiopatie může být zodpovědná za mnoho neurologických příznaků. Bylo zjištěno cerebelární krvácení a edém, nekróza, otoky, dysfunkce neurotransmiterů, snížené vychytávání glukózy a interference s ATPázou (Cebra a Cebra 2004).

Z několika experimentálních studií je zřejmé, že olovo je neurotoxinem a výrazně narušuje mozkové struktury a funkce. Vysoké dávky olova narušují hematoencefalitickou bariéru a molekuly jako albumin vstupují spolu s vodou a ionty do mozku, kde tvoří edémy. Ty mají za následek zvýšení intrakraniálního tlaku a kvůli omezení prostoru lebkou končí ischemií. (Gupta 2007).

Mnohé z neurotoxických efektů olova mimikuje nebo inhibuje působení vápníku jako regulátoru funkcí buněk. Na neurální úrovni ovlivňuje olovo uvolňování transmiterů (dopamin, acetylcholin a kyselina γ-aminomáselná) na koncích nervů. Samovolné uvolňování je zvýšené a vyvolávané naopak snížené (Gupta 2007).

3.14.3 Diagnostika

Vzhledem k tomu, že více než 90 % olova je navázáno na erytrocyty a příznaky intoxikace olovem jsou podobné jako u polioencefalomalácie, doporučuje se stanovit obsah olova v krvi (Cebra a Cebra 2004, Payne a Levesey 2010).

Akutní otravy olovem se u ovcí nevyskytují často a pokud ano, setkáváme se s nimi spíše u mladých zvířat (Blakley 2021). Při akutní otravě smrt nastává obvykle do 24 hodin (Cebra a Cebra 2004).

Primární účinky olova v těle souvisí s neurologickými, hematologickými, kardiovaskulárními, imunitními, kostními, reprodukčními a renálními dysfunkcemi. Široké spektrum příznaků naznačuje, že olovo může poškodit několik systémů interakcí s mnoha buněčnými složkami a/nebo ovlivnit signalizační kaskády. Složitost a různorodost příznaků intoxikace olovem odrážejí systémové poškození buněčných funkcí (De Souza 2018).

Akutní otravy se projevují rozvinutím neurologických příznaků. Čím je otrava silnější, tím výraznější jsou klinické příznaky. Ty mohou zahrnovat vrávorání, svalový třes, žvýkací záchvaty, slinění, vykulené oči, slepotu, záškuby kůže a občasné zběsilé a/nebo agresivní

chování. Srdeční frekvence a frekvence dýchání souvisí s úrovní aktivity a třesem. Následuje ulehnutí s křečemi, opistotonem, hyperestezií, rozšířenými zorničkami a komatem (Cebra a Cebra 2004). Pokud zvíře akutní otravu přežije, zůstává často slepé (Henderson 1991).

Chronicky otrávené zvíře může trpět anorexií, ztrátou hmotnosti, slabostí a reprodukčními poruchami včetně abortů. Jehňata z oblastí s vysokým obsahem olova v prostředí mohou mít rozvinutou osteoporózu. Pb má tendenci akumulovat se v rostoucích kostech a může se projevit jako tzv. „lead line“ v metafýze kostí. Kvůli inhibici tvorby hemu provází chronické otravy i anémie (Molín et al. 2021). Obzvláště u ovcí nastává po otravě olovem neuropatie (Payne a Livesey 2010)

Post mortem vyšetření prokazuje vysoký obsah olova v játrech, ledvinách a/nebo krvi (Molín et al. 2021). U zvířat uhynulých na akutní otravu je typické překrvení ledvin a světle zbarvené ledviny, může se vyskytnout gastrointestinální krvácení případně i velmi viditelný edém CNS (Payne a Livesey 2010).

3.14.4 První pomoc a léčba

Důležité je odstranit od zvířat zdroj otravy. První pomoc poskytují perorální adsorbenta a projímadla (hořčíkové soli), která mohou snižovat absorpci olova a zvyšovat jeho vylučování stolicí. Není ale známo, zda lze touto cestou odstranit dostatek olova. Požité olovo je totiž často ve formách, které se do roztoku rozpouštějí jen pomalu (Cebra a Cebra 2004).

Léčba chelátovými látkami, například CaEDTA (sodnovápenatá sůl kyseliny ethyeldiaminotetraoctové), odstraňuje olovo uložené v kostech (Gupta 2007). Thiamin hydrochloridum úspěšně snižuje usazování olova v tkáních, je tedy vhodnou komplementární léčbou k chelatátorům (Molín et al. 2021) a zdá se, že výrazně snižuje neurologické klinické projevy (Cebra a Cebra 2004). Podpůrná léčba zahrnuje kardiorespirační stimulanty, či, v případě potřeby, sedativa (Payne a Livesey 2010).

Těžce postižená zvířata většinou umírají, a to i navzdory léčbě. Méně postižená zvířata mohou být potenciálně vyléčena, Blakley (2021) ale nedoporučuje léčbu masných zvířat kvůli obavám o bezpečnost potravin, dlouhé době léčby, trvalému degenerativnímu poškození orgánů zvířat a špatné prognóze.

3.14.5 Prevence

Data z Velké Británie ukazují na vyšší incidenci otravy olovem každoročně na jaře, po vyhnání zvířat na pastvu. Zdá se, že je to způsobeno autobateriemi a dalšími odpady, které byly na pastvině přes zimu zanechány a na jaře nalezeny zvířaty. Mezi preventivní opatření tedy nutně patří kontrola stanovišť před vypuštěním stáda. V případě znečištění půdy olovem je důležité vyhnout se nadměrnému spásání a zajistit pro ovce dostatečně vysokou pastvu (vyšší než 3 cm), aby spolu s trávou nespásaly infikovanou hlínu (i na čistých, letních, bohatých pastvinách ovce pravděpodobně spase alespoň 2–3 % hlíny) (Payne a Livesey 2010).

3.15 Intoxikace mědí

Měď je ušlechtilý kov s vysokou elektrickou i tepelnou vodivostí. Hraje důležitou roli v syntéze melaninu, elastinu a kolagenu, v metabolismu železa a vzniku myelinu. Měď má svůj

význam také během imunitní reakce (Gupta 2018). Je obsažena v krvi, ledvinách, játrech, mozku i svalové tkáni, je katalyzátorem tvorby hemoglobinu, má vliv na růst, zlepšuje využití sacharidů a spolu s železem se podílí na krvetvorbě (Horák et al. 2004). Měď je pro zvířata (i rostliny) sice esenciálním prvkem, ale dokáže být i vysoce toxická (Gupta 2007).

Otrava mědí je nejčastěji pozorována u ovcí (Gupta 2007). Zatímco pro skot a kozy je tolerovaná koncentrace 40mg/kg sušiny, u ovcí je to jen 15mg/kg sušiny (Svobodová et al. 2007). Akutní otravy, které mohou nastat orální i parenterální cestou, nejsou tak časté jako otravy chronické. I nepatrný nadbytek mědi v každodenní krmné dávce se může v organismu hromadit týdny a měsíce před tím, než se projeví příznaky intoxikace (Gupta 2007).

3.15.1 Etiologie

U přežvýkavců má měď komplexní vztah s molybdenem a sírou, které v nadbytku omezují absorpci mědi a inhibují její využití. Tvorba tri- a tetrathiomolybdenanů v bachoru inhibuje vstřebávání mědi nebo ji, při vysokých objemech, dokáže udržet v biologicky nedostupné formě, přebytek síry podporuje tvorbu sulfidů, které mohou inhibovat absorpci mědi z gastrointestinálního traktu (Gupta 2007). Právě proto je intoxikace nejčastěji způsobena nikoliv nadměrným množstvím mědi, ale nedostatečným příjmem molybdenu a síry (Gupta 2018).

Akutní intoxikace je obvykle způsobena nechtěnou administrací nadměrného množství rozpustných solí mědi, které mohou být přítomny v antihelmentikách, minerálních mixech nebo v nevhodně namíchaných krmných dávkách (Gupta 2018). Největším zdrojem mědi v krmivu jsou aditiva jako síran měďnatý, chlorid měďnatý a oxid měďnatý. Problémy mohou nastat i v případě, že jsou ovcím zkrmována krmiva s vyšším obsahem Cu (například krmiva určená pro vůči mědi odolná zvířata) (Blakley 2021), jak se tomu stalo v Čechách při obohacení krmné směsi premixem pro skot (Široká et al. 2018). Dalším zdrojem akutních otrav mědí jsou paznehtové lázně s modrou skalicí (síran měďnatý) a algicidy či fungicidy s obsahem mědi. Většina vodních zdrojů obsahuje měď v nízkých koncentracích, ale používání měděných trubek s lehce kyselou vodou může mít za následek další uvolňování mědi. Dalším zdrojem mohou být například měděné dráty v krmivu či jiné pevné formy mědi, které se omylem přimíchají do krmné dávky, následně zůstanou v bachoru a postupem času se pomalu rozloží (Gupta 2007). Blakley (2021) doplňuje, že jetel podzemní (stále častěji využívaný při ekologickém zemědělství), otočník evropský či zástupci rodu *Senecio* mohou při jejich dlouhodobém spásání způsobit vnitřní minerální nerovnováhu a zadržování mědi, které vede k chronické otravě.

Toxická dávka pro ovce se uvádí mezi 20-100 mg na kilogram živé váhy. Mezi nejcitlivější plemena patří Suffolk a Texel (Henderson 1991), mezi nejvíce odolná Finská ovce (Gupta 2018).

3.15.2 Mechanismus účinku

Při akutních otravách jsou zasaženými orgány GIT, játra a ledviny. Při chronické otravě jsou to pak především játra, červené krvinky a ledviny. Ovce akumulují měď v játrech, kde se pomalu ukládá, poté může dojít k jejímu náhlému uvolnění (Blakley 2021).

Měď je primárně vstřebávána v tenkém střevě a transportována krví transkupreinem a albuminem, které snižují oxidativní efekt dvojmocné mědi. V játrech může být uložena

v lysozomech, vyloučena žlučí nebo začleněna do ceruloplazminu (plazmatický glykoprotein) pro transport a použití v buňkách v jiných částech těla. Vylučování žlučí je hlavním mechanismem zodpovědným za homeostázu mědi v organismu.

Akutní vystavení nadměrnému množství mědi způsobuje iritaci GIT a může způsobit slizniční erozi žaludku, stejně jako modrozelené zabarvení jeho obsahu či stěn. Obvykle je koncentrace volné mědi v buňkách velmi nízká díky proteinům vázajícím měď, jako jsou metalothionein, glutathion a chaperony. Nadměrné množství mědi může tyto vazebné proteiny vyčerpat a umožnit nadbytečným volným iontům mědi přítomnost přímo v buňce, kde se přímo navážou na bílkoviny nebo nukleové kysliny. Navíc může volná měď tvořit reaktivní formy kyslíku a hydroxylové radikály, způsobující lipidovou peroxidaci membrán a poškození nukleových kyselin a buněčných proteinů (Gupta 2007).

Chronická otrava mědí u ovcí je způsobena neschopností vylučovat přebytečnou měď žlučí. Měď se akumuluje v játrech, během akumulace se negativní účinky projevují minimálně nebo vůbec (Gupta 2007). V literatuře se popisují dvě cesty uvolnění mědi z jater. První z nich je stres, který může být způsobený manipulací, přepravou, nedostatkem potravy i po krátkou časovou periodu nebo jen špatným počasím. Následkem stresu se měď z jater uvolní zpět do krevního řečiště (Henderson 1991).

Druhou variantou je pokračující hromadění mědi až do stádia, kdy dojde k přímému poškození jater, rozvíjí se nekróza jater a měď je uvolněna do krevního řečiště. Zvýšená koncentrace mědi v krvi přetíží transportní funkci transkupreinu a albuminu, což může vést k rozpadu červených krevních buněk v důsledku oxidace jejich membrány ionty mědi. Měď uvolněná z jater se může akumulovat v ledvinách, které mohou být poškozeny jak z hromadění mědi, tak přímým toxickým efektem hemoglobinu, který se uvolňuje po hemolýze (rozpad červených krvinek) (Gupta 2007).

3.15.3 Klinické příznaky

Akutní otravy se často projevují velmi těžkým slněním, bolestí břicha, průjmy šedozelené barvy, často krvácivými či bolestivými kolikami. Gastrointestinální příznaky mohou doprovázet křeče následované paralýzou i smrtí (Lorgue et al. 1996).

Zvířata, která přežijí prvních 24-48 hodin mají poškozená játra a ledviny a mohou trpět akutní hemolýzou.

Při chronických otravách, kdy se měď akumuluje v játrech po týdny, mohou zvířata trpět akutní hemolytickou krizí, depresí, letargií, mohou vykazovat slabost, anorexii, dušnost, mít bledé sliznice či ikterus (žluté zabarvení tkání) (Gupta 2018, Blikely 2021). Několik hodin před ikterem může nastat edém hlavy a krku, avšak po jeho projevu je již otrava neléčitelná a zvíře uhyne (Lorgue 1996). U těžce otrávených zvířat je běžná hemoglobulinurie a smrt (Gupta 2007).

3.15.4 Diagnostika

V první řadě musíme zkontrolovat nejbližší okolí ovcí a výskyt zdrojů mědi (Henderson 1991). Vyšetření krevního séra vykazuje zvýšenou koncentraci mědi, která ale postupem času klesá (Lorgue 1996).

Post mortem vyšetřením lze pozorovat gastroenteritidu, modrozelené zabarvení sliznic GIT i jeho obsahu a vysoký obsah mědi v tkáních. U akutní otravy jsou ledviny i játra mědi prosté, dramatičtější změny v těchto orgánech přicházejí až po 48 hodinách. Ledviny jsou tmavě červené nebo modročerné barvy, játra jsou světlá a drobivá. Mikroskopické nálezy zahrnují koagulační nekrózu hepatocytů, fibrózu jaterní brány a profileraci žlučovodu. Ledvinové tubuly vykazují degeneraci epitelu. V některých případech se akutní otrava projevuje krvácením a otokem slezu (Gupta 2007).

3.15.5 První pomoc a léčba

Léčba akutní otravy sestává především z podpůrné léčby zaměřené na terapii šoku, dehydratace a poškození GIT. Podpůrná péče by měla zahrnovat tekutinovou terapii a zvážení krevní transfúze (Gupta 2007). Penicilamin (50 mg/kg/den, p.o., po dobu 6 dní) může být účinný, pokud je podán v počátcích otravy (Gupta 2018, Blakley 2021). Vitamin C (500 mg/den/ovce, podkožně) snižuje oxidativní poškození červených krvinek při hemolytické krizi (Gupta 2018). Léčba ovcí se závažnými klinickými příznaky je často neúspěšná.

Při chronických otravách je možné podávat molybden amonný (50-500 mg) a thiosíran sodný (0,3-1 g) denně po dobu alespoň 3 týdnů nejen postiženým zvířatům, ale všem se stejnou výživou. Ke snížení absorpce mědi je vhodné navýšit obsah molybdenu v krmní dávce na 5 ppm a zinku na 100 ppm (Gupta 2007).

3.15.6 Prevence

Prvním krokem prevence je dodržování správného poměru Cu:Mo a to ideálně v poměru 6:1, maximálně do poměru 10:1 (Pugh 2020). Koncentrace těchto látek v krmné dávce by měla být pravidelně kontrolována (Blakley 2021). Důležité je také minimalizovat příležitosti příjmu toxického množství mědi z jiných zdrojů (výše zmiňované vodovodní trubky či dráty). Lorgue et al. (1996) dokonce zmiňují případy olizování vykrystalizované modré skalice po koupelích paznehtů, je tedy nutné dodržovat základy hygieny ve stájích. Gupta (2018) nedoporučuje k hubení slimáků na pastvinách používat síran měďnatý, který je může znečistit.

V případě potvrzení akutní otravy je nutné okamžité ošetření veterinárním lékařem všech ovcí v ohrožení, které může značně snížit počet uhynulých zvířat ve stádě (Henderson 1991).

3.16 Intoxikace arsenem

Arsen (As) je všudypřítomný polokovový prvek s dlouhou historií různého použití od ochrany dřeva, přes využití v herbicidech, pesticidech a insekcidech až po doplňky stravy a léky. Dlouho patřil mezi nejčastější příčiny otrav u zvířat (Ashrafihelan et al. 2013). Vyskytuje se v organických i anorganických sloučeninách, přičemž druhé uvedené jsou toxičtější (Molín et al. 2021).

V reakci na legislativní změny se využití arsenu výrazně snížilo, nicméně i přes to k otravám stále dochází (Zubair a Martyniuk 2018). Podle World Health Organization (2018) jsou anorganické formy arsenu světově nejvýznamnějšími polutanty pitné vody.

3.16.1 Etiologie

Chemická forma arsenu určuje jeho toxicitu. As^{3+} neboli arsenit je víc toxický než arsenát As^{5+} a tyto anorganické sloučeniny jsou toxičtější než organické (Ashrafihelan et al. 2013). Studie naznačují, že díky bachorové mikroflóře dochází k methylaci anorganických forem, nicméně neexistuje dostatek dat, který by tuto teorii potvrdil (Beresford et al. 2001). Vstřebatelnost sloučenin je ovlivněna několika faktory – velikostí částic (pokud je částice moc velká, nevstřebá se vůbec), jejich čistotou, rozpustností i fyzickou kondicí zvířete. Pětivalentní arsenáty se vstřebávají lépe než trivalentní arsenity, obzvláště v gastrointestinálním traktu (Gupta 2007).

Ve chvíli, kdy jsou sloučeniny arsenu absorbovány, jsou distribuovány krví do všech orgánů těla. Arsen se kumuluje v ledvinách a je pomalu distribuován do dalších tkání. Hromadí se především v játrech, ledvinách, slezině a plicích (Zubair a Martyniuk 2018, Garland 2021). Studie naznačují, že ledviny pravděpodobně ukládají více arsenu než játra (Beresford et al. 2001). Sloučeniny arsenu jsou ukládány do kostí, kůže a dalších keratinizovaných tkání jakými jsou vlna a paznehty (Garland 2021).

Sloučeniny arsenu jsou vylučovány mnoha procesy. Mezi 40-70 % absorbovaných pentavaltentních arsenátů je vyloučeno močí během prvních 48 hodin (Gupta 2007). Trivalentní formy jsou vyloučeny žlučí do výkalů (Zubair a Martyniuk 2000).

3.16.2 Mechanismus účinku

Arsen reaguje s thioly (-SH) proteinů a inhibuje enzymy blokováním jejich aktivních center. Inhibicí látek zapojených do oxidace pyruvátu, hraje zásadní roli v citrátovém cyklu (Gupta 2007). Orgány, kde probíhá nejvíce oxidativní fosforylace jako jsou játra, ledviny a kůže jsou náchylnější k toxickému působení tohoto prvku (Ashrafihelan et al. 2013). Poškozením jater a ledvin dále omezuje syntézu proteinů (Zubair a Martyniuk 2018).

Při otravě arsenem dále dochází k redukci počtu a objemu erytrocytů, hemoglobinu a leukocytů. Snížení hemoglobinu a leukocytů se připisuje vstupu arsenu do kostní dřeně při chronických otravách, kde ovlivňuje krvetvorbu. Zároveň ovlivňuje oxidačně-redukční procesy v buňkách, kde se začnou tvořit volné radikály, které vedou až k oxidativnímu stresu v erytrocytech a jejich smrti (Zubair a Martyniuk 2018).

Vazodilatace způsobená arsenem může přejít až v poranění cév. Přesný mechanismus poškození integrity buněk kapilár není znám. Důkazem této nestability je překrvení, edém a krvácení ve většině orgánů zvířat s akutní otravou arsenem (Gupta 2007).

Jedním z cílových orgánů při chronické otravě je nervová soustava, kde dochází k mírnému edému bílé hmoty mozku a míchy a ke smršťování a změnám na neuronech prodloužené míchy (Ashrafihelan et al. 2013).

3.16.3 Klinické příznaky

Akutní otrava je velmi dobře popsána a bývá spojována s výraznou gastroentritidou a také s poškozením cév (Ashrafihelan et al. 2013). Mezi první příznaky akutní otravy patří zvracení, průjem, svalové křeče a poškození cév (Zubair a Martyniuk 2018). Dále můžeme pozorovat bolest břicha či koliku, vrávoravou chůzi a celkovou slabost, jasnou

nekoordinovatelnost pohybů. Pokud došlo k otravě povrchem kůže budou na ní strupy, otoky, bude popraskaná a krvácející a bude tedy přístupná pro sekundární infekce (Gupta 2007, Garland 2021). Akutní otrava končí většinou kolapsem organismu a smrtí jedince (Gupta 2007).

U chronické otravy nejvýrazněji pozorujeme neurologické příznaky. Zvířata jsou obecně živá a bdělá, ale nekoordinují své pohyby. Pohyby zvířete budou obtížné, strnulé a nekoordinované. Některá zvířata můžou oslepnout. Neurologická poškození mohou být reverzibilní v případě, že nejsou ještě přímo poškozeny nervy (Gupta 2007). Dále je patrná špatná užitkovost, anémie, tmavý, krvácivý a velmi tekutý průjem, bukální (na vnitřní straně tváří) a kožní vředy, suchá vlna a serózní atrofie tukových zásob, redukce produkce mléka, potraty a alopecie (Ashrafihelan et al. 2013).

3.16.4 Diagnostika

Diagnóza otravy arsenem je založena na klinických příznacích, anamnéze a diagnostickém vyšetření (Garland 2021). Zvýšení obsahu kreatinu v moči je způsobeno poškozením parenchymu ledvin a je jedním z indikátorů intoxikace. Při otravě se zvyšuje i tělesná teplota zvířete. U ovcí bylo zdokumentována horečka o teplotě 39,2 °C (oproti 37,2 °C). Předpokládá se, že vlivem toxicity arsenu se snižuje počet bílých krvinek. U otrávených zvířat se snižuje počet erytrocytů a jejich objem (Zubair a Martyniuk 2018).

Protože se arsen postupně ukládá v různých tkáních, jeho zvýšená hladina je prokazatelná v játrech, ledvinách, vlně, moči i výkalech (Molín et al. 2021). Játra a ledviny zdravých zvířat neobsahují více než 0,1 ppm arsenu, toxicita je spojována s nálezy vyššími než 3 ppm (Garland 2021). Ledviny jsou většinou měkké a žluté (Gupta 2007). Stanovení koncentrace arsenu v žaludku je použitelné do 24-48 hodin od jeho požití (Garland 2021). Při akutní otravě dochází k poškození GIT, většina zvířat v něm bude mít nadbytečnou vodu. Přežvýkavci mají želatinový serózní edém v předžaludcích i žaludku. Ledviny jsou většinou měkké a žluté (Gupta 2007).

3.16.5 První pomoc a léčba

První pomoc začíná identifikací zdroje otravy a jeho odstraněním. Při léčbě platí obecné pravidlo, že by měla nastat do 4 hodin od expozice. Jako účinné se ukázalo solné projímadlo, 20-30 g thiosíranu sodného podávaného orálně, následované 10% roztokem třikrát denně po několik následujících dní (Garland 2021).

Pokud byla expozice velmi dlouhá, šance na uzdravení jsou velmi limitované. Látky jako 2,3- dimerkaptopropanol nebo thiosíran sodný se ukázaly jako efektivní při léčbě (Molín et al. 2021). Je doporučováno 1,5-5 mg/kg Dimercaprolu intramuskulárně, 2-4krát denně po dobu deseti dnů. Léčbu lze doplnit 30-40 mg/kg thiosíranu sodného intravenózně do vyléčení, které by mělo nastat do 2-4 dní (Gupta 2007).

3.16.6 Prevence

Základem prevence je zabránění přístupu zvířat k arsenovým pesticidům a herbicidům, kontaminované vodě a píci a namáčení zvířat do pesticidních roztoků obsahujících arsen pro ošetření ektoparazitů (Ashrafihelan et al. 2013).

3.17 Intoxikace ovcí dusíkatými látkami

3.18 Intoxikace dusíkatými látkami nebílkovinné povahy, močovinou, amoniakem

Dusíkaté látky nebílkovinné povahy (NPN – non protein nitrogen) zahrnují všechny neproteinové zdroje dusíku (např. močovinu, biuret, amonné soli) (Molín et al. 2021). Přežvýkavci mají díky bachorovým mikroorganismům jedinečnou fyziologickou schopnost přeměnit tyto látky v aminokyseliny a proteiny, které jsou pak tráveny ve slezu a tenkém střevě (Ortolani a Mori 2000), a tím snížit část potřeby příjmu bílkovin v krmné dávce (Cocimano a Leng 1966, Joysowal et al. 2019, Molín et al. 2021).

Nejhojněji ze všech NPN je, pro svou cenu a dostupnost, využívaná močovina ($CO[NH_2]_2$). Ta se v těle savců vyskytuje přirozeně, v těle přežvýkavců cirkuluje slinami přes zažívací trakt, kde je využívána (Shimbayashi a Obara 1988). Její rychlá hydrolýza ureázou na amoniak (NH_3) může při nevhodném zkrmování zvýšit koncentraci amoniaku v bachoru do takové výše, že není spotřebován, a naopak může vstupem do organismu způsobit jeho otravu. Je tedy nutné přísně kontrolovat příjem dusíku v krmné dávce (Gupta 2007).

3.18.1 Etiologie

Močovina je v bachoru rozložena bakteriální ureázou na amonný kation (HN_4^+) a amoniak (NH_3). Ty jsou spolu s rozpustnými sacharidy (např. melasou) využity bachorovými bakteriemi k tvorbě aminokyselin a proteinů (Gupta 2007). Zároveň téměř 80 % druhů bachorových bakterií, obzvláště celulotických, může využívat amoniak jako jediný zdroj dusíku pro svůj růst, zatímco 26 % jej vyžaduje a 55 % může využít buď amoniak nebo aminokyseliny. Prvoci nedokáží využívat amoniak a své požadavky na dusík naplňují požíráním bakterií (Joysowal et al. 2019).

Přes to, že jsou si obě látky (NH_3 a NH_4^+) velmi podobné, amoniak je lipofilní a vysoce absorbovatelný (Ortolani a Antonelli 2004). Krví se přes portální oběh dostává do jater, kde je začleněn do močovinového cyklu, zde je metabolizován na močovinu a ta je následně vyloučena močí nebo se slinami vrací opět do bachoru (Ortolani a Mori 2000, Gupta 2007, Joysowal et al. 2019). Pokud je narušena rovnováha mezi reakcemi, které amoniak využívají a které amoniak generují, zvyšuje se obsah NH_3 v krvi (Bartík a Piskač 1981, Joysowal et al. 2019). Pokud objem amoniaku v krvi naplní kapacitu hepatocytů (100 g jater dokáže detoxikovat 150 mg amoniaku, ekvivalentem je 6-7 mg amoniaku na 100 ml portální krve), zvyšuje se objem amoniaku nejen v krvi, ale i mozkomíšním moku a dalších tkáních s následkem klinicky významné hyperamonémie (Antonelli 2007). Podle Bartíka a Piskače (1981) je smrtelná dávka močoviny 25-45 g, v případě, že je ovce podvyživená nebo má poškozená játra, smrtelná dávka je 10 g.

3.18.2 Mechanismus účinku

Amoniak u savců působí primárně jako toxin nervové soustavy. Přesto, že mozek dokáže amoniak detoxikovat přeměnou na glutamin, je tato enzymatická reakce limitovaná. Syntéza glutaminu probíhá v astrocytech a vyžaduje glukózu jako zdroj energie.

Mechanismus účinku na CNS je sporný, ale zřejmě zahrnuje strukturální změny v hematoencefalické bariéře, změny v průtoku krve mozkem, ovlivňuje elektrofyziologické vlasností CNS (Dimski 1994).

Amoniak dále inhibuje Krebsův cyklus snížením dostupnosti alfa-ketoglutarátu, který je pro cyklus nezbytný. Tímto se sníží produkce ATP, což vede k anaerobní glykóze, tvorbě laktátu a systematické metabolické acidóze (Haliburton and Morgan 1989, Svobodová 2007).

3.18.3 Diagnostika

Diagnostika NPN intoxikace je založená na historii vystavení se zdroji spolu s klinickými příznaky, případně na laboratorním vyšetření (Gupta 2007). U této otravy neexistují žádné relevantní nálezy, na otravu nejčastěji ukazuje vysoké pH žaludku (nad 8), vysoká koncentrace amoniaku v séru a/nebo komorové vodě může diagnostiku podpořit (Molín et al. 2021) Normální koncentrace amoniaku je 0,5 mg/dl, klinické příznaky se začínají objevovat při dosažení přibližně 1,0 mg/dl, smrt nastává při koncentraci vyšší než 2,0 mg/dl (Whitehair 1989). Odebrané vzorky je nutné ihned po odběru zmrazit vzhledem k těkavosti amoniaku (Gupta 2007).

Subakutní a chronické projevy jsou vzácné, mohou mít projevy od mírných nervových příznaků po letargii, anorexii a obecně špatný vnější stav zvířete (Molín et al. 2021).

Prvními akutními příznaky jsou neklid, ataxie (porucha koordinace pohybů) a fascikulace (samovolné záškuby svalových vláken) postupující od krku a předních končetin kaudálně, následuje svalový třes, vypoulené oční bulvy, bolest břicha, slintání, vylučování velkého množství moči, dehydratace a stáze bachoru (Antonelli et al. 2004, Thompson 2020). Postup příznaků je velmi rychlý, ulehnutí, křeče a smrt přicházejí do 4 hodin (zvířata zřídka přežijí akutní otravu po projevu akutních klinických příznaků) (Gupta 2007).

Pokud zvíře vystavíme toxické dávce NPN v krmné dávce, reakce přichází extrémně rychle, často již do 30 minut. Zpoždění nástupu klinických příznaků může záviset na velikosti dávky, způsobu podání a stupni adaptace na NPN. Všeobecně NPN otravy souvisejí s nedávno změněnou krmnou dávkou (Gupta 2007).

Post mortem vyšetření nedokáže otravu amoniakem v případě, že je kadaver starší 12 hodin (Thompson 2020).

3.18.4 První pomoc

Rychlý zásah je zásadní pro přežití zvířete, léčba je efektní, pokud začne do dvaceti minut od projevu klinických příznaků, u již ležících zvířat jsou prognózy velmi špatné (Gupta 2007).

Léčba se zaměřuje na snížení bachorového pH. Kyselina octová (např. ocet), podávaná orálně nebo přímo do bachoru se u některých případů ukázala jako účinná (Molín et al. 2021) v objemu 0,5-1 l na ovci. Po této dávce by mělo okamžitě dojít k přísunu velkého množství studené vody. Kyselina octová sníží pH žaludku, čímž sníží absorpci NH_3. Studená voda sníží teplotu bachoru a tím zpomalí enzym ureázu, který štěpí močovinu na amoniak (Gupta 2007).

Podpůrná léčba zahrnuje rehydrataci a aplikaci glutonátu vápenatého a hořčíku proti svalovým křečím (Thompson 2020).

3.18.5 Prevence

Všeobecně se doporučuje obsah NPN v krmné dávce postupně navyšovat v průběhu několika dní, aby se bachorové bakterie adaptovaly na zdroj amoniaku. Nejvíce otrav u přežvýkavců je způsobených krátkou dobou adaptace, nevhodným přimícháním doplňku do krmné dávky a neomezeným přístupem k chutným tekutým doplňkům NPN (Gupta 2007). U ovcí platí zásada dávkování močoviny – při 100 kg hmotnosti nepřesáhne močovina 30 g za předpokladu postupného navykání (7-14 dní) a přidávání dostatečného množství pohotové energie, a to ve formě melasy nebo kukuřičné siláže (Horák et al. 2007), která výrazně ovlivňuje schopnost bachorových bakterií NH_3 využívat (Joysowal et al. 2019).

Dalšími faktory, které mohou potenciálně predisponovat k otravě NPN je vysoké pH bachoru, zvýšení tělesné teploty, která zvyšuje aktivitu ureázy, dehydratace, stres, změny v bachorové mikroflóře a selhání činnosti jater (Cope 2018).

3.19 Intoxikace dusičnany a dusitany

Dusičnany v krmivech jsou stále zajímavějším tématem, jak pro žádoucí účinky svých metabolitů, tak i pro svou schopnost inhibovat metanogenezi ve střevě (Villar et al. 2020, Villar et al. 2021). Vedle zkrmovaných dusičnanů jim podle Molín et al. 2021 mohou být ovce vystaveny i konzumací rostlin, které je akumulují, rozkládající se organickou hmotou a/nebo určitými hnojivy, která mohou kontaminovat pitnou vodu (Cocrum et al. 2009).

Bachorová mikrobiota přeměňují dusičnany (NO_3^-) na toxičtější dusitany (NO_2^-), které jsou absorbovány, vyvolávají vytváření methemoglobinu, což vede k následné hypoxii. Průběh je většinou akutní projevující se rychlým tepem, cyanózou a slabostí. Vystavování subletálním dávkám dusičnanů může vést ke ztrátě hmotnosti a reprodukčním problémům, což vede ke snížení užitkovosti (Molín et al. 2021).

Oproti skotu, mají ovce vyšší toleranci k otravám dusičnany díky své schopnosti zvýšit koncentraci erytrocytů v krvi (Cockrum 2009) jako adaptivní reakci na sníženou schopnost krve přenášet kyslík (Diven 1964).

3.19.1 Etiologie a mechanismus účinku

Dusičnany jsou nejprve bachorovými mikrobioty rozloženy na dusitany (NO_2^-) a následně na amoniak. Pokud koncentrace dusitanů vzroste nad limit, kdy jsou bachorové bakterie schopny rozkládat dusitany na amoniak, začne se NO_2^- v bachoru akumulovat a vstupuje do krevního oběhu (Levis 1951, Villar et al. 2020), kde mění železnatý ion hemoglobinu na železitou formu (z Fe^{2+} na Fe^{3+}) (Cocrum 2009) a tím dává vzniknout methemoglobinu, který snižuje schopnost erytrocytů přenášet kyslík a oxid uhličitý a tím způsobuje hypoxii. Ta z těchto důvodů není reverzibilní pouhou kyslíkovou terapií, tedy zvýšením koncentrace inhalovaného kyslíku (Cocrum 2009, Gao et al. 2021). Přirozené mechanismy erytrocytů redukují zpět železo z trojmocného na dvoumocné díky systému cytochrom b5 reduktázy, která Fe^{3+} předává elektron a tím ho redukuje na Fe^{2+}. Na redukci hemoglobinu se podílí NADPH, který je schopný se za přítomnosti exogenního akceptoru elektronů – methylenové modři (rychle působící) nebo kyseliny askorbové (pomaleji působící) – přeměnit na NADP a stát se tak donorem H^+ iontu (Gao et al. 2021).

25 g dusičnanu sodného ($NaNO_3$) a 10 g dusitanu sodného ($NaNO_2$) produkuje stejný stupeň methemoglobinémie. Smrtelná dávka je 1 g $NaNO_3$/1 kg ž.v. (Lewis 1950). Ta během několika hodin přemění 70-80 % hemoglobinu na methemoglobin (MetHb). Za život ohrožující se považuje hodnota již mezi 40-50 % methemoblobinu v krvi (Gao et al. 2021).

3.19.2 Klinické příznaky

Methemoglobin inhibuje přenos kyslíku krví, a to má za následek tkáňovou hypoxii, dušnost nebo tachypnoi (zrychlené dýchání) a hypotenzi (nízký krevní tlak) v důsledku vazodilataci. Rychlý, slabý srdeční tep se sníženou tělesnou teplotou, svalový třest, slabost a ataxie jsou častými známkami otravy při hladinách methemoglobinémie 30-40%. Při hladinách vyšších než 50 % se rozvíjejí hnědé cyanotické sliznice. Pokud je otrava závažná, nastává smrt v důsledku anoxie (Thompson 2021).

Subakutní a chronické intoxikace jsou těžce rozpoznatelné a mohou mít za následek opožděný růst, sníženou produkci mléka jako následek snížené chuti, nedostatek vitaminu A, potraty, snížení hmotnosti plodu, zvýšenou náchylnost k infekcím, letargii, tlačení hlavou proti překážkám (Cockrum et al. 2009, Thompson 2021).

3.19.3 Diagnostika

Mezi diagnostické příznaky patří zvýšený obsah dusičnanů v séru, plazmě a/nebo v oční tekutině. Post mortem nálezy jsou patrné pouze na velmi čerstvém kadaveru. Můžeme pozorovat nahnědlé zbarvení svalů, plic a/nebo mozku, s hnědou, hustou „čokoládovou“ krví. Jsou to projevy methemoglobinémie, a protože se methemoglobin rychle rozpadá na hemoglobin, mají tyto nálezy tendenci rychle po smrti mizet (Molín et al. 2021, Thompson 2021).

3.19.4 První pomoc a léčba

Léčba je zaměřena na zpětnou přeměnu methemoglobinu na hemoglobin. Intravenózní injekce vodného roztoku methylenové modři se ukázala jako efektivní (Molín et al. 2021). Aplikuje se pomalu nitrožilně 1-2 % roztoku na 4-15 mg / kg ž. v. v závislosti na závažnosti expozice a v případě potřeby se aplikace opakuje (Thompson 2021).

3.19.5 Prevence

Pravidelná kontrola vyvážené krmné dávky i pitné vody a postupné navykání zvířat na zvýšený obsah N-látek mohou pomoci předcházet poruchám spojeným s nadměrným příjmem dusičnanů, stejně jako pravidelná kontrola zdrojů vody pomocí testovacích proužků na dusičnany (Thompson 2020, Thompson 2021).

Pro prevenci otravy způsobenou hnojivy je nutné vyloučit hnojení v nevhodném období, na podmáčených, zaplavených nebo zamrzlých pozemcích a následovat další zásady pro ochranu vod před dusičnany (Klír, Kozlová 2016).

3.20 Intoxikace ovcí jedovatými rostlinami

Některé druhy trav, luštěnin a keřů obsahují toxiny, které mohou ovlivňovat produkční ukazatele zvířat a vést k jejich intoxikaci a/nebo smrti (Molín et al. 2021). Jedovaté rostliny mají často nepříjemnou chuť, které se zvířata většinou vyhýbají. Pokud je ovšem jedovatá rostlina v seně nebo siláži, zvíře téměř nemá volbu. Příležitostně se u zvířat vyvíjí zvrácená chuť pro určitou jedovatou rostlinu a přes to, že způsobuje nevolnost, zvíře ji nadále aktivně vyhledává a spásá (Henderson 1991).

Mezi toxiny, kumulující se v rostlinách a způsobující nejvíce otrav u ovcí, patří pyrrolizidinové alkaloidy, kalcinogenní glykosidy a dusičnany (Molín et al. 2021).

3.21 Intoxikace rostlinami obsahujícími pyrrolizidinové alkaloidy

Toxické pyrrolizidinové alkaloidy (PA) jsou mnoha rostlinami syntetizovány jako obranná strategie proti býložravcům (Tamariz et al. 2018). Konzumace těchto rostlin je nejčastější příčinou otrav tohoto typu u hospodářských zvířat (Molín et al. 2021). Více než 350 PA bylo identifikováno ve více než 6 000 krmných rostlinách, s převahou ve třech čeledích: hvězdicovité (např. rod starček), bobovité (např. rod chřestanec) a brutnákovité (např. rody kostival, užanka, hadinec, zelenatka a otočník) (Bildfell 2013). V Čechách rostou z výše uvedených čeledí například hadinec obecný, otočník evropský, starček přímětník a starček bludný.

Rostliny obsahující pyrrolizidinové alkaloidy nejsou chutné a pro zvířata představují problém pouze v případě, že není dostatek jiné pastvy nebo jsou součástí bujného porostu (Bildfell 2013), také pokud jsou přímo součástí sklizeného sena nebo dalších složek krmné dávky (Molín et al. 2021). Ovce jsou navíc považovány za výrazně rezistentní vůči otravám způsobeným PA, protože jejich bachorová mikroflóra dokáže tyto látky detoxikovat a konjugace glutathionu s metabolity alkaloidů toho typu v játrech je velmi efektivní (Molín et al. 2021). Podle Bildfell (2013) musí ovce zkonzumovat ~20krát více rostlin než skot, aby došlo k jejich otravě. Nicméně, pokud je ovce nevybíravá nebo nemá dostatek jiné potravy, k otravě může dojít (Molín et al. 2021).

Zajímavostí je, že o toxickém působení rostlin z rodu starčků na játra u zvířat píše už v roce 1903 a 1904 John A. Gilruth (Wiedenfeld a Edgar 2010).

3.21.1 Etiologie a mechanismus účinku

PA se obecně vyskytují jako esterové alkaloidy, které se v játrech metabolizují na vysoce reaktivní pyrroly. Ty jsou cytotoxické, především pro hepatocyty (Bildfell 2013) a játra jsou tedy prvním cílovým orgánem této otravy (Wiendenfeld a Edgar 2010).

Expozice PA je považována za jednu ze dvou hlavních příčin syndromu jaterní sinusoidinální obstrukce (dříve veno-onluzivní choroba jater). Jedná se o poměrně vzácné jaterní vaskulární onemocnění s vysokou úmrtností (Tamariz et al. 2018). Je charakterizováno toxickým poškozením malých jaterních cév a sinusů vedoucí k edému, nekróze a oddělení endotelových buněk v malých sinusoidálních jaterních a interlobulárních žilách, dochází k překrvení jater, portální hypertenzi (zvýšený tlak) a jaterní disfunkci (Xu et al. 2019).

Další poškození jater nastává v souvislosti s „cross-linking DNA“ (tvorba nechtěných kovalentních vazeb v DNA) (Wiedenfeld a Edgar 2011), což má za následek buněčnou dysfunkci, abnormální mitózu a nekrózu tkáně jaterního parenchymu (Gupta 2007). Tyto patologické změny mohou vést až k indukci rakovinového bujení (Hartmann a Witte 1995). Vysoký obsah glutathionu a cysteinu snižuje toxický potenciál PA. Některé pyrroly mohou hydrolyzovat a poté jim jejich vyšší rozpustnost umožňuje přecházet z jater do dalších orgánů, například do plic (Wiedenfeld a Edgar 2011).

Detoxikace PA probíhá v játrech a GIT. Přežvýkavci disponují velmi účinným detoxikačním procesem, a to díky bachorovým mikroorganismům. Ty hydrogenolýzou štěpí esterovou vazbu PA a produkují pyrrolizidinové metabolity, které jsou netoxické (Wiedenfeld a Edgar 2011). Přesto, že není zcela jasné, proč jsou ovce k těmto jedům odolnější než skot, důkazy naznačují, že hlavním ochranným mechanismem je druhově specifická bachorová mikroflóra a její schopnost rychlé metabolizace PA (Craig et al. 1992), další výzkumy naznačují, že možná za detoxikací PA stojí druhově specifická enzymatická aktivace PA (Gupta 2007).

3.21.2 Klinické příznaky

Klinické příznaky jsou variabilní a mohou se projevit několik týdnů až měsíců po chronické expozici těmto alkaloidům. Předpokládá se, že pokračující poškození jater je způsobeno recyklací toxických pyrrolů, které jsou po uvolnění z umírající buňky zpětně resorbovány okolním jaterním parenchymem (Bildfell 2013). Zatímco některá zvířata ztratí chuť k jídlu, mají bledé sliznice, postupně ztrácí kondici, projevují apatii a jsou vyhublá, další mohou žít bez zjevných klinických příznaků a pak náhle uhynout. Ve spojení s PA otravou byl pozorován i ikterus nebo fotodermatitida (zánět kůže vyvolaný UV paprsky), která se projevuje strupovými lézemi na uších a nozdrách (Gupta 2007, Molín et al. 2021).

Stres vyvolaný porodem nebo střiží může u chronicky intoxikovaných zvířat vyvolat náhlou smrt (Molín et al. 2021).

3.21.3 Diagnostika

Diagnostika je založena na anamnéze, příznacích a mikroskopickém vyšetření jaterní a ledvinové tkáně odebrané při pitvě (Bildfell 2013). Akutní otrava rostlinami obsahujícími PA je velmi vzácná. Tyto rostliny jsou pro zvířata velmi nechutné a rychlé požití velkého množství je proto velmi neobvyklé. Pokud by nastalo, následuje rychlá smrt v důsledku krvácivé jaterní nekrózy a viscerálního krvácení (Bildfell 2013).

Typické histologické nálezy zahrnují otoky hepatocytů a jejich nekrózu, megalocytózu (zvětšené parenchymatické buňky), proliferaci žlučovodů, vaskulární fibrózu a okluze. Jaterní buňky mohou být 10-30krát větší než obvykle a obsah DNA může být až 200násobný (Gupta 2007). Opakovaná expozice PA vede k jaterní atrofii s tvorbou regeneračních uzlin. Při pitvě mohou být objeveny multifokální (mnoholožiskové), 2-5 mm v průměru velké uzliny a také zvětšený žlučník. Pro chronickou otravu, způsobenou dlouhodobým požíváním malých dávek PA, jsou charakteristická pevná, fibrotická a atrofická játra bez regeneračních uzlin; játra mohou být stejně velká nebo menší než obvykle s mírně šedožlutým zabarvením kvůli ztluštění Glissonova pouzdra a se zvýšenou pevností kvůli parenchymální fibróze. Chronická otrava

může také způsobit lipidózu, ketózu nebo podpořit sekundární hepatitickou otravu mědí. Mezi další pitevní nálezy může patřit hydroperikard (nahromadění tekutiny v obalu srdce), ascites (zvýšený obsah tekutiny v dutině břišní), hydrothorax (nahromadění tekutiny v hrudní dutině) a edém mezentria (okruží) (Molín et al. 2021).

3.21.4 První pomoc a léčba

Je třeba zabránit dalšímu příjmu toxických rostlin. U syndromu jaterní sinusoidinální obstrukce neexistuje žádná klinicky účinná terapie, protože toxický mechanismus není zcela objasněn (Xu et al. 2019). Zvířata vykazující příznaky se jen výjimečně uzdraví a léze u asymptomatických zvířat se mohou zhoršovat a vést k jejich dalším ztrátám v průběhu času. Protože vysoký příjem bílkovin může urychlit klinické příznaky, jsou indikovány krmné dávky s vysokým obsahem sacharidů. Může být zapojena podpůrná léčba dehydratace a fotosenzibilitace (Bildfell 2013).

3.21.5 Prevence

Je třeba dbát na kontrolu pastvin a prevenci ohnisek růstu rostlin obsahující pyrrolizidinové alkaloidy. Starček může být kontrolován každoroční aplikací herbicidů, nejlépe na jaře, pak před sklizní sena nebo senáže (Bildfell 2013).

3.22 Intoxikace rostlinami obsahujícími kalcinogenní glykosidy

U ovcí spásajících rostliny obsahující kalcinogenní glykosidy se rozvíjí enzootická kalcinóza – mineralizace měkkých tkání. Jediným zástupcem těchto rostlin rostoucím v České republice je trojštět žlutavý (Molín et al. 2021).

3.22.1 Etiologie

Trojštět žlutavý obsahuje kromě velkého množství vitaminu D3 i účinnou látku, která je ve střevě hydrolyzována na 1,25-dihydroxycholekalciferol (1,25(OH)2D3) – kalcitriol (Mello 2001). Ten napodobuje kalcinogenní účinek vitaminu D3 (Braun et al. 2016) jehož hormonální vlastnosti jsou nezbytné pro metabolismus vápníku a fosforu. 1,35(OH)2D3 zvyšuje střevní absorpci vápníku ze střeva díky stimulaci aktivního transportu vápníku; dále zvyšuje rychlost absorpce povrchem sliznice střeva (Mello 2001), a stimiluje syntézu CaBP („intestinal calcium-biding protein“ – vápník vázajícího proteinu), což vede k nekontrolovatelnému vstřebávání vápníku a fosfátů z GIT (Braun et al. 2016) a následné hyperkalcémii a/nebo hyperfosfátemii. Nadměrné množství vstřebaného minerálu se usazuje v tkáních a cévách a vede ke kalcinóze (Mello 2001). Kalcinóza je souhrnný termín pro kalcinózní onemocnění s ukládáním vápníku v tkáních. Společným faktorem je aktivní metabolit vitaminu D3, který přímo zasahuje do metabolismu vápníku (Mello 2001).

3.22.2 Mechanismus účinku

Kalcitriol je aktivní forma vitaminu D a způsobuje zvýšenou absorbci vápníku z GIT a kostní resorpci a snižuje exkreci vápníku ledvinami (Molín et al. 2021). Nadměrné množství absorbovaného vápníku nemůže být organismem využito a vede k jeho ukládání v měkkých tkáních včetně srdce, aorty, ledvin, kloubů a šlach, dělohy a střevní a žaludeční sliznice (Mello 2001). S postupem kalcifikace ledvin se zvyšuje obsah močoviny v krvi a kreatininu v seru. (Molín et al. 2021).

3.22.3 Klinické příznaky

Podle Brauna (2016) jsou u ovcí kardiovaskulární příznaky více charakteristické než poruchy motoriky. Mezi časté nálezy patří kardiovaskulární potíže a dyspnoe (dušnost), tachypnoe (zrychlené dýchání) a tachykardie (zvýšená tepová frekvence) (Braun et al. 2016). Mezi další viditelné klinické příznaky patří úbytek hmotnosti až anorexie, deprese, slabost, neplodnost, kachexie, ztuhlost, zhoršená chůze a kyfóza (mimořádné konvexní zakřivení páteře). U některých ovcí můžou být pozorovány muskuloskeletární abnormality, včetně mírného ohybu předních končetin při chůzi, abnormálně rovných zadních končetin a/nebo chůze po kolenou (Mello 2001, Machado et al. 2020). Dále jsou popsána také zvýšená dechová frekvence či snížená hybnost bachoru. Po vleklých klinických příznacích nastává smrt. Většina výše popsaných příznaků souvisí s hyperkalcémií a následnou kalcifikací měkkých tkání (Molín et al. 2021).

3.22.4 Diagnostika

U ovcí se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních potíží provázených dušností je třeba enzootickou kalcinózu zahrnout do pravděpodobných diagnóz. Echokardiografie je vhodným nástrojem pro identifikaci kalcifikace srdečních chlopní (Braun et al. 2016). Orientační diagnostika může být provedena měřením 1,25-dihydroxycholekalciferol v séru, který může být zvýšený u nedávno exponovaných zvířat. Ultrasonografie může odhalit různá ložiska kalcifikace (Molín et al. 2021).
Pokud je ve stádu podezření na enzootickou kalcinózu, uhynulá ovce by měla podstoupit pitvu k potvrzení kardiovaskulárních nálezů (Braun et al. 2016). Při pitvě může být zjištěno vyčerpání tukových zásob (Machado et al. 2020), mineralizace tkání se prezentuje seskupením zrnitého, bílého až žlutohnědého materiálu na povrchu orgánů a tkání, konkrétně na aortě, chlopních a stěnách endokardu, plicích (ty jsou neelastické s pemzovitým vzhledem) a ledvinách (s ohnisky bělavé oblasti mineralizace v kůře a homogenními bělavými pruhy v dřeni). Mineralizace může být také v děloze, na knize a bachoru, v kloubech a vazech. V reakci na chronickou hyperkalkémii se C buňky štítné žlázy často stávají hyperplastickými a příštítná tělíska mohou podléhat atrofii (Mello 2001, Molín et al. 2021).

3.22.5 První pomoc a léčba

Prognóza této otravy je velmi nepříznivá. Při rozsáhlé kalcifikaci orgánů a tkání neexistuje léčba (Molín et al. 2021).

3.22.6 Prevence

Kontrola pastvin je základní a jedinou možnou prevencí této otravy (Molín et al. 2021).

3.23 Intoxikace rostlinami obsahujícími dusičnany

Přežvýkavci jsou k otravě dusičnany obzvláště náchylní. Tráva a plevel, který ovce spásají může, za jistých okolností, akumulovat ve svých buňkách toxické množství dusičnanů (Gupta 2021). Přebytek dusičnanů v rostlinách je obecně spojen s vlhkým podnebím a nízkými teplotami, ačkoliv vysoké koncentrace se pravděpodobně mohou objevit i při rychlém růstu rostlin během horkého a vlhkého počasí. Dobře provzdušněná půda s nízkým pH a nízkým nebo nedostatečným množstvím molybdenu, síry nebo fosforu v půdě má tendenci zvyšovat příjem dusičnanů rostlinami (Thompson 2021). Dalšími zdroji jsou krmné plodiny z půd, které jsou intenzivně hnojeny, dále může být zdrojem otravy dusičnany také seno nebo čerstvě nařezané krmivo podávané zvířatům (Molín et al. 2021).

Seznam rostlin, které obsahují dusičnany a rostou na území České republiky, zahrnuje následující: ambrozii, oves setý, řepu obecnou, tuřín, vodnici, brokolici, pcháč rolní, svlačec, durman obecný, mrkev obecnou, kalužnici indickou, sadec nachový, sóju luštinatou, lociku kompasovou, slunečnici roční, ječmen setý, povijnici batátovou, lociku setou, komonici lékařskou, sléz malokvětý, proso vláskovité, slanobýl obecný, žito seté, ptačinec prostřední, kotvičník zemní, pšenici setou, kopřivu dvoudomou, kukuřici setou a další. Koncentrace dusičnanů v těchto rostlinách se od sebe značně liší (Molín et al. 2021).

Patogeneze a klinické příznaky spojené s touto otravou jsou stejné jako u ostatních otrav dusičnany.

4 Závěr

U ovcí chovaných v podmínkách České republiky jsou nejrizikovějšími typy otrav intoxikace minerálními látkami a dusíkatými látkami, které jsou využívány jako krmné doplňky. Tyto intoxikace jsou často spojené se selháním lidského faktoru a například záměnou krmného doplňku, který je určený pro jiný druh zvířat (například skot) nebo jeho chybným dávkováním. Dále se můžeme u ovcí setkat s intoxikacemi kovy a asi nejčastěji se jedná o intoxikace jedovatými rostlinami, které se vyskytují buď na pastvinách, nebo v seně a senáži, kterou ovce konzumují. Mezi toxiny, kumulující se v rostlinách a způsobující nejvíce otrav u ovcí, patří pyrrolizidinové alkaloidy, kalcinogenní glykosidy a dusičnany. V České republice se ovce mohou setkat s těmito toxiny například u rostlin jako je hadinec obecný, otočník evropský, starček přímětník a starček bludný, trojštět žlutavý, oves setý, řepa obecná, tuřín, vodnice, brokolice, pcháč rolní, svlačec, durman obecný, mrkev obecná a u mnohých dalších.

Základem prevence možných intoxikací je téměř vždy kontrola pastvin a krmné dávky. Akutní intoxikace mají většinou velice rychlý průběh a špatnou prognózu. Pokud jsou však diagnostikovány včas, mohou být terapeuticky řešitelné a chovatel může předejít dalším ztrátám ve stádě. Chronické intoxikace jsou často spojené s výskytem nespecifických příznaků u zvířat. Často klesá jejich užitkovost, zvířata hubnou, projevuje se u nich inapetence, slabost a apatie. Pokud není takový typ intoxikace včas rozpoznaný, správně diagnostikovaný a terapeuticky řešený, vede u zvířat většinou k nevratnému poškození vnitřních orgánů, výraznému narušení metabolických drah a nezřídka dochází k úmrtí zvířat, což způsobuje chovateli nejenom ekonomické škody.

Tato bakalářská práce shrnuje informace o nejvýznamnějších možných příčinách intoxikací u ovcí a může sloužit chovatelům zvířat dostupný zdroj ucelených základních informací dané problematiky.

5 Literatura

Ammerman CB, Miller SM. 1975. Selenium in ruminant nutrition: a review. Journal of dairy science, **58(10)**:1561-1577.

Antonelli AC, Mori CS, Soares PC, Kitamura SS, Ortolani EL. 2004. Experimental ammonia poisoning in cattle fed extruded or prilled urea: clinical findings. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science **41**:67-74.

Antonelli AC, Torres GAS, Soares PC, Mori CS, Sucupira MCA, Ortolani EL. 2007. Ammonia poisoning cause muscular but not liver damage in cattle. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia **59.1**:8-13.

Ashrafihelan J, Amoli JS, Alamdari M, Esfahani TA, Mozafari M, Nourian AR, Bahari AA. 2013. Arsenic toxicosis in sheep: The first report from Iran. Interdisciplinary toxicology **6(2)**:93.

Balán J, Vosmanská, Száková J, Mestek O. 2014. Speciační analýza selenu v odtučněném řepkovém šrotu. Chemické listy **108(3)**:256-263

Balíková M. 2017. Forenzní a klinická toxikologie : laboratorní toxikologická vyšetření. Galén, Praha.

Bartík M, Piskač A. 1981. Veterinary Toxicology. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam.

Beresford NA, Crout NMJ, Mayes RW. 2001. The transfer of arsenic to sheep tissues. The Journal of Agricultural Science **136(3)**:331-344.

Bildfell R. 2013. Merck Veterinary Manual : Overview of Pyrrolizidine Alkaloids. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed March 2022).

Blakley BR. 2021. Merck Veterinary Manual : Copper Poisoning in Animals. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed December 2021).

Blakley BR. 2021. Merck Veterinary Manual : Lead Poisoning in Animals. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed December 2021).

Blakley BR. 2021. Merck Veterinary Manual : Fluoride Poisoning in Animals. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed March 2021).

Braun JP, Trumel C, Bézille P. 2010. Clinical biochemistry in sheep: A selected review. Small Ruminant Research **92**:10-18.

Braun U, Mitchell KJ, Schramm S, Nogler S, Hatt JM, Malbon A. 2016. Ultrasonographic findings in two sheep with enzootic calcinosis. Schweizer Archiv für Tierheilkunde **158(12)**:827-832.

Cebra CK, Cebra ML. 2004. Altered mentation caused by polioencephalomalacia, hypernatremia, and lead poisoning. Ruminant Neurologic Diseases **20**:287-302.

Cocimano MR, Leng RA. 1967. Metabolism of urea in sheep. British Journal of Nutrition, **21(2)**:353-371.

Cocrum RR, Austin KJ, Ludden PA, Cammack KM. 2009. Effect of subacute dietary nitrate on production traits and plasma analytes in Suffolk ewes. Animal **4:5**:702-708.

Cope RB. 2018. Nonprotein nitrogen (urea) and hyperammonemia. Veterinary Toxicology. 1093-1097.

Craig AM, Latham CJ, Lythe LL, Schomtzer WB, O'Cornor OA. 1992. Metabolism of toxic pyrrolizidine alkaloids from tansy ragwort (Senecio jacobaea) in ovine ruminal fluid under anaerobic conditions. Applied and environmental microbiology **58.9** : 2730-2736.

De Souza ID, de Andrade AS, Dalmolin RJS. 2018. Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning. Critical Reviews in Toxicology **48(5)**:375-386.

Dimski DS. 1994. Ammonia metabolism and the urea cycle: function and clinical implications. Journal of veterinary internal medicine **8.2**:73-78.

Diven RH, Reed RE, Pistor WJ. 1964. The physiology of nitrite poisoning in sheep. Annals of the New York Academy of Sciences **111.2**: 638-643.

Duffus J, Worth H. 2015. Fundamental Toxicology. Royal Society of Chemistry, London.

Ensley MS. 2021. Merck Veterinary Manual : Absorbtion, Distribution, Metabolism, and Excretion of Toxic Agents in Animals. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed December 2021).

Eriksen GS. Pettersson H. 2004. Toxicological evaluation of trichothecenes in animal feed. Animal feed science and technology **114.1-4**: 205-239.

Evans TJ. 2020. Diagnostic Challenges and Guidelines Pertaining to Suspected Ruminant Intoxications. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice 36: 509-524.

Gallo A, Giuberti G, Frisvad JC, Bertuzzi T, Nielsen KF. 2015. Review on mycotoxin issues in ruminants: Occurrence in forages, effects of mycotoxin ingestion on health status and animal performance and practical strategies to counteract their negative effects. Toxins ***7*(8)**: 3057-3111.

Gao H, Basri R, Minh-Ha T. 2021. Acquired methemoglobinemia : A systematic review of reported. Transfusion and Apheresis Science, 103299.

Garland T. 2021. Merck Veterinary Manual : Inorganic Arsenical Toxicosis in Animals. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed March 2022).

Guitart R, Croubels S, Caloni F, Sachana M, Davanzo F, Vandenbroucke V, Berny P. 2010. Animal poisoning in Europe. Part 1: Farm livestock and poultry. The Veterinary Journal, **183(3)**: 249-254.

Gupta RK. 2007. Veterinary Toxicology : Basic and Clinical Principles. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam.

Gupta RK. 2018. A review of copper poisoning in animals: Sheep, goat and cattle. International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry, **3.5:** 1-4.

Haliburton JC, Morgan SE. 1989. Nonprotein nitrogen-induced ammonia toxicosis and ammoniated feed toxicity syndrome. The Veterinary clinics of North America : food animal practice **5.2**:237-249.

Hall JO. 2014. Merck Veterinary Manual : Overwiev of Selenium Toxicity. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed March 2022).

Hall JO. 2020. Merck Veterinary Manual : Selenium Poisoning. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed March 2022).

Harčárová M, Čonková E, Sihelská Z, Böhmová E, Goldírová K. 2018. Najvýznamnejšie mykotoxíny rodu Fusarium. Chemické listy **112.3**: 159-164.

Hardy KR, Thom SR. 1994. Pathophysiology and Treatment of Carbon Monoxide Poisoning. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology **32.6**: 613-629.

Hartmann T, Witte L. 1995. Chemistry, Biology and Chemoecology of the Pyrrolizidine Alkaloids. Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives **9**: 155-233.

Hemmings HC, Egan TD. 2019. Neuromuscular physiology and pharmacology. In Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Elsevier Health Sciences, Amsterdam.

Henderson DC. 1990. The veterinary book for sheep farmers. Farming press, Ipswich.

Hoff B, Boermans HJ, Baird JD. 1998. Retrospective study of toxic metal analyses requested at a veterinary diagnostic toxicology laboratory in Ontario (1990-1995). The Canadian Veterinary Journal, **39(1)**:39.

Hosnedlova B, Kepinska M, Skalickova S, Fernandez C, Ruttkay-Nedecky B, Malevu TD, Sochor J, Baron M, Melcova M, Zidkova J, Kizek R. 2017. A summary of new findings on the biological effects of selenium in selected animal species—a critical review. International journal of molecular sciences **18(10)**:2209.

Johnston NR, Strobel SA. 2020. Principles of fluoride toxicity and the cellular response: A review. Archives of toxicology **94(4)**:1051-1069

Kant V, Srivastava AK, Verma PK, Raina R. 2009. Alterations in biochemical parameters during subacute toxicity of fluoride alone and in conjunction with aluminum sulfate in goats. Biological trace element research **130(1)**:20-30.

Khanal DR, Knight APOD. 2010. Selenium: its role in livestock health and productivity. Journal of Agriculture and Environment **11**:101-106.

Kiessling KH, Pettersson H, Sandholm K, Olsen M. 1984. Metabolism of aflatoxin, ochratoxin, zearalenone, and three trichothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria. Applied and environmental microbiology **47(5)**:1070-1073.

Klír J, Kozlovská L. 2016. Zásady hospodaření pro ochranu vod před znečištěním dusičnany. Výzkumný ústav rostlinné výroby, vvi, Praha.

Lewis D. 1951. The metabolism of nitrate and nitrite in the sheep. 1. The reduction of nitrate in the rumen of the sheep. *Biochemical Journal* **48.2**:175.

Linhart I. 2012. Toxikologie: interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha.

Lorge G, Lechenet J, Rivière A. 1996. Clinical Veterinary Toxicology. OECD, Paris.

Machado M, Castro MB, Gimeno EJ, Barros SS, Riet-Correa F. 2020. Enzootic calcinosis in ruminants: A review. Toxicon **187**:1-9.

Martin WB, Aitken ID. 1991. Disease of Sheep 2nd edition. Blacwell Science Publication, Oxford.

Mello JRB. 2003. Calcinosis—calcinogenic plants. Toxicon, **41(1)**:1-12.

Molín J, Mendonça FS, Henderson EE, Nyaoke AC, Ramírez GA, Navarro MA, Uzal FA, Asín J. 2021. Toxic wasting disorders in sheep. Animals **11(1)**: 229.

Ortolani EL, Mori CS. 2000. Ammonia toxicity from urea in a Brazilian dairy goat flock. Veterinary and human toxicology **42(2)**:87-9.

Penney DG. 1990. Acute carbon monoxide poisoning: animal models: A review. Toxicology **62.2:**123-160.

Philips CJ, Pines MK, Muller T. 2012. The avoidance of ammonia by sheep. Journal of veterinary behavior **7.1**:43-48.

Polišenská RI, Jirsa O, Salava J. 2009. Fuzáriové mykotoxiny a patogeny rodu Fusarium v obilovinách sklizně 2008. Zemědělský výzkumný ústav Kroměříž.

Poppenga HR, Spoo W. 2002. Internet resources for veterinary toxicologists. Toxicology **173**:179-189.

Pugh DG. 2020. Merck Veterinary Manual : Nutrition Requirements of Sheep. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed November 2021).

Rahim A, Essamadi A, El Amiri B. 2022. A comprehensive review on endemic and experimental fluorosis in sheep: Its diverse effects and prevention. Toxicology **465**:153025.

Raisbeck MF. 2020. Selenosis in Ruminants. Veterinary Clinics: Food Animal Practice **36(3)**: 775-789.

Rytina L. 2013. Mykotoxiny v zemědělské produkci. Zemědělec **13**: 29.

Shimbayashi K, Obara Y. 1988. Some aspects of urea feeding in ruminants. JARQ **21.4**:291.

Suchý P, Herzig I. 20005. Plísně a mykotoxiny-Prevence jejich vzniku a dekontaminace v krmivech. Brno, Vědecký výbor výživy zvířat–studie 22.

Svobodová Z. 2008. Veterinární toxikologie v klinické praxi Vyd. 1.., Profi Press, Praha.

Široká Z, Labaj V, Pijáček M, Svobodová Z. 2017. Accidental sodium chloride poisoning in sheep–a case study. Acta Veterinaria Brno **86.3**:213-218.

Široká Z, Pána O, Svobodová Z. Případ otravy ovcí mědí v důsledku použití premixu pro skot. The case of copper poisoning in sheep due to medical premix intended for cattle. Veterinářství 2018 **68(10)**:728-733.

Thompson LJ. 2014. Merck Veterinary Manual : Overwiev of Salt Toxicity. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed November 2021).

Thompson LJ. 2020. Merck Veterinary Manual : Nitrate and Nitrite Posinong. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed March 2022).

Thompson LJ. 2020. Merck Veterinary Manual : Non Nitrogen Poisoning (Ammonia Poisoning). Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed January 2022).

Thompson LJ. 2020. Merck Veterinary Manual : Salt Poisoning. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed November 2021).

Thompson LJ. 2021. Merck Veterinary Manual : Nitrate and Nitrite Posinong in Animals.. Merck, Kenilworth. Available from www.merckvetmanual.com (accessed March 2022).

Varon J, Marik PE, Fromm Jr RE, Gueler A. 1999. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians. The Journal of Emergency Medicine **17.1**:87-93.

Villar L. Hgarty R. Van Tol M. Godwin I. Nolan J. 2020. Dietary nitrate metabolism and enteric methane mitigation in sheep consuming a protein-deficient diet. Animal Production Science **60**:232-241.

Vokurka M, Hugo J, kolektiv. 2004. Velký lékařský slovník. Maxdorf, Praha.

Weaver LK. 1999. Carbon monoxide poisoning : Critical Care Clinics **15.2**:297-317.

Whitehair CK. 1989. Urea (ammonia) toxicosis in cattle. The Bovine Practitioner 67-73.

Wiedenfeld H, Edgar J. 2011. Toxicity of pyrrolizidine alkaloids to humans and ruminants. Phytochemistry Reviews **10.1**: 137-151.

World Health Organization. 2018. Arsenic. WHO. Availible from https://www.who.int/ (accessed March 2022).

Xu J, Wang W, Yang X, Xiong A, Yang L, Wang Z. 2019. Pyrrolizidine alkaloids: An update on their metabolism and hepatotoxicity mechanism. Liver Research **3(3-4)**: 176-184.

Zeman L. 2006. Výživa a krmení hospodářských zvířat. 1. vyd. Profi Press, Praha.

Zubair M, Martyniuk CJ. 2018. A review on hemato-biochemical, accumulation and patho-morphological responses of arsenic toxicity in ruminants. Toxin Reviews.