

ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ БЕЗПЕЧНОСТІ КОРМОВИХ ДОБАВОК

Т. Р. Левицький¹

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок

Розроблено методичні рекомендації та загальну схему проведення досліджень безпеки кормових добавок. Пропонована схема вивчення безпеки кормових добавок включає в себе комплекс досліджень: оцінку токсичності, оцінку безпеки (толерантності) для цільових видів тварин, включаючи оцінку будь-яких ризиків, пов'язаного з виникненням або передачею антимікробної резистентності, оцінку безпеки для споживачів, включаючи встановлення можливих залишків кормової добавки або її метаболітів у продуктах харчування тваринного походження, оцінку безпеки для персоналу, що працює із кормовою добавкою, оцінку безпеки для природнього навколишнього середовища.

Інтенсивний розвиток тваринництва на сучасному етапі вимагає нових підходів до організації годівлі сільськогосподарських тварин та птиці, впровадження сучасних кормових добавок. Основним принципом, який впроваджується зараз є гарантування безпеки харчових продуктів «від поля до столу споживача». Для гарантування безпеки продуктів харчування, необхідним є простежуваність і контроль всіх етапів ланцюга виробництва продуктів харчування, починаючи з виробництва кормової сировини та кормів та закінчуючи доставкою до кінцевого споживача, оскільки кожний етап може мати потенціальний вплив на безпеку продуктів харчування. Кормові добавки є важливим компонентом комбікормів і без них неможливо виготовити якісний та повноцінний комбікорм.

Кормові добавки — субстанції, мікроорганізми, інші, ніж кормовий матеріал та премікси, які зазвичай у чистому вигляді не використовуються як корми, а цілеспрямовано додаються до корму чи води з метою поліпшення характеристик кормів або продуктів тваринного походження, досягнення сприятливого впливу на колір декоративних риб або птахів, задоволення поживних потреб тварин, зменшення несприятливого впливу відходів тваринництва на навколишнє середовище, вдосконалення виробництва продуктів тваринного походження, підвищення продуктивності або благополуччя тварин шляхом впливу на їх шлункову та кишкову флору або засвоюваність корму.

Важливою проблемою є гарантування безпеки кормових добавок. Механізмом, який гарантує безпеку кормових добавок є система реєстрації. Для реєстрації кормових добавок необхідно провести дослідження щодо безпеки. Враховуючи те, що ринок кормових добавок останніми роками розвивається дуже інтенсивно та на ринку появляються багато нових кормових добавок постає проблема проведення комплексного дослідження безпеки кормових добавок. Дослідження безпеки кормових добавок на даний час переважно зводяться до вивчення токсичності кормових добавок, часто лише на лабораторних тваринах, що на даний час є недостатньо. Враховуючи особливості та цілі застосування кормових добавок постала нагальна необхідність розробки та впровадження в Україні сучасних загальних методичних підходів щодо комплексного дослідження безпеки кормових добавок, які впроваджуються у виробництво.

¹ Науковий консультант — професор, членкор НААН І. Я. Коцюмбас

Метою наших досліджень була розробка загальних методичних підходів до контролю безпечності кормових добавок.

Матеріали та методи. Для виконання поставленої задачі нами було проаналізовано вимоги законодавства Європейського Союзу щодо безпечності кормових добавок. Зокрема Регламенту (ЄС) 1831/2003 від 22 вересня 2003 р. про добавки, що застосовуються в годівлі тварин [1], регламенту ЄС 429/2009 від 25 квітня 2008 про докладні правила застосування Регламенту (ЄС) № 1831/2003 Європейського парламенту і ради з підготовки і подання заявок, а також проведення оцінки та видачі дозволів щодо кормових добавок [2], положень Кодекс Аліментаріус, щодо безпечності кормів, положень вітчизняного законодавства. На основі аналізу положень цих регламентів було розроблено загальні методичні підходи щодо оцінки безпечності нових кормових добавок, що застосовуються в годівлі тварин.

Результати й обговорення. На основі проведеного аналізу, а також власних досліджень нами було розроблено та запропоновано загальну схему та методичні підходи до проведення досліджень безпечності кормових добавок.

Дослідження по проведенню вивчення безпечності (нешкідливості) кормових добавок повинні включати оцінку:

- токсичності кормової добавки;
- безпеки застосування (толерантності) кормової добавки при цільовому використанні, в т.ч. ризику, пов'язані з виникненням або зміною резистентності до антимікробних засобів, а також можливістю появи і виділення ентеропатогенів;
- ризику, які можуть виникнути для споживачів харчових продуктів тваринного походження, отриманих від тварин, яким згодовували корми, що містять кормову добавку; або були піддані її дії, або, які можуть виникнути в результаті вживання продуктів харчування, що містять залишки кормової добавки або її метаболітів;
- ризику, пов'язані з інгаляцією (вдиханням) та іншим контактом через слизові оболонки, очі або шкіру, які можуть виникати у осіб, що мають контакт з кормовою добавкою, або з преміксом чи кормом, до яких вона включена;
- ризику несприятливого впливу на навколишнє середовище самої кормової добавки, або продуктів переробки кормової добавки, безпосередньо, або у виділеннях (екскрементах) тварин.

Оцінка токсичності кормової добавки. Токсикологічні дослідження кормових добавок проводяться *in vitro*, а також на лабораторних тваринах. При цьому визначають:

- гостру токсичність;
- підгостру токсичність;
- хронічну токсичність при пероральному введенні,
- канцерогенність;
- генотоксичність;
- токсичний вплив на репродуктивну функцію, в тому числі тератогенність;

При виявленні будь яких відхилень, що вказують на ризик, щодо безпечності добавки, проводяться інші дослідження, які надають додаткову інформацію, необхідну для оцінки безпеки активної речовини, і її залишків.

Грунтуючись на результатах цих досліджень, встановлюють найнижчий рівень добавки, який не викликає клінічних ознак токсичної дії.

Додаткові дослідження за конкретними метаболітами можуть бути необхідні у випадках, коли метаболіти виробляються у тварин для яких передбачається застосування даної добавки і не виробляються в лабораторних тварин. У тому випадку, якщо існують дослідження метаболізму діючої речовини добавки в організмі людини, необхідно брати до уваги ці дані при прийнятті рішень про проведення необхідних додаткових випробувань.

Токсикологічні дослідження повинні проводитися з використанням діючої субстанції. У тих випадках, коли діюча субстанція утворюється в продукті ферментації, вивчається токсичність продукту ферментації.

Дослідження повинні проводитися з використанням визнаних методів випробувань у відповідності з діючим законодавством України, згідно вимог належної лабораторної практики. Дослідження з використанням лабораторних тварин, здійснюються з дотриманням правил, що регулюють їх утримання в віварії, відповідно до чинного законодавства.

Оцінка безпеки кормової добавки (толерантність) при цільовому використанні. Дослідження безпеки кормової добавки при цільовому застосуванні включає: безпеку застосування щодо цільових видів тварин як таких, а також будь-якого ризику, пов'язаного з виникненням або передачею антимікробної резистентності та збільшення числа і екскреції ентеропаатогенів.

Мета дослідження полягає в одержанні оцінки короткотермінової токсичності кормової добавки для тварин, яким вона призначена, а також у визначенні рівня «запасу безпечності», коли добавка може застосовуватися у більших дозах, ніж рекомендується.

Дослідження толерантності повинно проводитися з метою визначення безпечності для кожного з видів тварин, яким призначена добавка. У деяких випадках допускається включення деяких елементів дослідження толерантності при визначенні ефективності кормової добавки за умови, що вони відповідають вимогам, які відносяться до даних досліджень.

Методика досліджень повинна містити загальні описові дані, методи, прилади та матеріали, детальну інформацію про види, лінії або породи тварин, їх кількість та умови утримання і годівлі.

Схема випробувань толерантності повинна включати мінімум три групи:

- контрольна група, яка не отримує кормової добавки;
- перша дослідна група отримує найвищу рекомендовану дозу;
- друга дослідна група отримує кормову добавку, у дозі, яка на багато разів перевищує максимальну рекомендовану дозу (від 10 до 100 раз, залежно від характеру добавки).

У другій дослідній групі кормова добавка вноситься у дозі мінімум у десять разів більшій, ніж найвища рекомендована доза. Тварин регулярно контролюють щодо видимих клінічних змін, характеристики продуктивності, якості продукції, при необхідності досліджують гематологічні показники та проводять біохімічні дослідження, а також інші параметри, які потенційно можуть бути пов'язані з біологічними властивостями кормової добавки. Беруться до уваги критичні точки досліджень, визначені з токсикологічних випробувань на лабораторних тваринах.

Також фіксуються будь-які шкідливі ефекти, виявлені в ході випробувань ефективності. У разі загибелі тварин під час досліджень толерантності проводиться розтин, і, де це необхідно, гістологічні дослідження.

Якщо можливо довести, що толерована доза у понад 100 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу, немає необхідності проводити гематологічні і біохімічні дослідження крові.

У тому випадку, якщо токсична доза менша, ніж у 10 разів від максимально рекомендованої дози, дослідження проводяться у такий спосіб, щоб можна було мати можливість розрахувати запас міцності у відношенні кормових добавок, а також проводять патологоанатомічні дослідження, розтин тварин, гістологічні дослідження тощо.

Для деяких кормових добавок, у залежності від їх токсикологічних властивостей і метаболізму або сфери використання, проведення дослідження толерантності може бути не обов'язковим.

Для різних видів тварин розроблено та встановлено мінімальну тривалість досліджень толерантності враховуючи вік, фізіологічний стан, стать, період вирощування тощо.

Умови проведення досліджень толерантності кормових добавок повинні відповідати загальноприйнятим критеріям проведення експериментів з врахуванням умов утримання, виду породи, віку, призначення тварин, характеру годівлі, концентрації діючої речовини в раціоні, кількості дослідних та контрольних груп.

Мікробіологічні дослідження кормових добавок при вивченні безпечності на цільових видах тварин повинні включати дослідження здатності добавки викликати перехресну резистентність до антибіотиків, що використовуються для лікування людей чи тварин, можливість виникнення стійких штамів бактерій у польових умовах у промислових видів тварин, дії на умовно патогенні мікроорганізми у шлунково-кишковому тракті, можливість сприяння виділенню та забрудненню навколишнього середовища мікроорганізмами, які викликають зоонози.

Якщо діюча речовина (субстанція) володіє антимікробною активністю на рівні концентрації в кормі, визначається мінімальна діюча концентрація для відповідних видів мікроорганізмів, згідно зі стандартними методиками.

При виявленні відповідної антимікробної активності, вивчається здатність кормової добавки до утворення антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів *in vitro* і у видів тварин, яким призначена добавка, а також здатність викликати перехресну резистентність на відповідні антибіотики.

Проводяться дослідження на рівні рекомендованого застосування, відносно всіх мікробіологічних кормових добавок, а також відносно інших кормових добавок, якщо при їх застосуванні можуть виникати впливи на кишкову мікрофлору. Зазначені дослідження повинні встановити, можливість впливу застосування кормової добавки на створення умов, сприятливих для росту і виділення потенційно патогенних мікроорганізмів.

Відбір мікроорганізмів, які мають бути контрольовані, залежить від видів тварин, яким рекомендується до застосування добавка, однак повинно охоплювати відповідні види мікроорганізмів, що викликають зоонози, незалежно від того, чи вони викликають захворювання у цільових тварин.

Оцінка безпечності кормової добавки для споживачів. Загальні методичні підходи до досліджень, що стосуються безпечності кормової добавки для споживачів повинні бути спрямовані на встановлення можливих залишків кормової добавки або її метаболітів у продуктах харчування тваринного походження, отримані від тварин, яким згодовують (випоюють) корми або воду, що містить добавку або були піддані її дії.

Встановлення перебігу метаболізму кормової добавки в організмі цільових видів тварин є вирішальним кроком на шляху до ідентифікації і кількісного позначення залишків в істивних тканинах або продуктах тваринного походження, яким згодовують корми або воду, що містить цю добавку. Необхідно провести дослідження, що стосуються всмоктування, засвоєння, метаболізму, а також видалення субстанції (і її метаболітів).

Дослідження потрібно проводити, користуючись визнаними на міжнародному рівні та в Україні методами досліджень, що узгоджуються з чинним міжнародним законодавством, у відповідності із принципами належної лабораторної практики.

Дослідження метаболізму і залишків на цільових тваринах проводяться при внесенні кормової добавки (діючої субстанції) до корму. Дослідження рівня залишків складають основу для вирахування ступеня ризику для споживачів, а також для встановлення періоду каренції.

Метою досліджень метаболізму є виконання оцінки всмоктування, транспортування, біотрансформації і виділення кормової добавки в тварин, для яких вона призначена. Для цього необхідно провести такі дослідження:

1) Метаболічний баланс при введенні одноразової дози діючої субстанції при врахуванні доз на пропонованому рівні застосування (загальна кількість, що відповідає денній дозі), а також, можливо, багатократної дози (якщо це обгрунтовано) з метою виконання оцінки наближеної швидкості і ступеня поглинання, всмоктування (плазма/кров), а також виділення

(сеча, жовч, кал, піт, молоко, яйця, повітря, що видихається, виділення через зябра) в самців і самок, у відповідних випадках;

2) Визначення метаболічного профілю, ідентифікація метаболітів у виділеннях і тканинах, а також визначення всмоктування в тканинах і продуктах після повторного введення дози визначеного складника тваринам до досягнення постійного стану (метаболічної рівноваги), визначеного за допомогою рівнів у плазмі крові.

Застосована при дослідженнях метаболічного профілю доза кормової добавки повинна відповідати найвищій дозі, рекомендованій до включення у корм.

При дослідженні залишків враховується кількість і характер залишків. Якщо субстанція кормової добавки є натуральним складником рідин або тканин організму, або коли природному стані входить в істотних кількостях в продукти харчування або корми, досліджень залишку обмежується до порівняння рівнів в тканинах/продуктах тваринного походження в контрольній групі і в групі, якій вводять найвищу дозу.

При проведенні досліджень на тваринах, з яких отримують продукти харчування тваринного походження, у рамках досліджень одночасно вивчають вміст загальних залишків з точки зору токсикологічної оцінки, а також проводиться ідентифікація та кількісне визначення залишку діючої субстанції в істивних тканинах (печінка, нирки, м'язи, шкіра, шкіра + жир) і продуктах тваринного походження (молоко, яйця, мед тощо). Загальний залишок – це залишок, визначений як сума відомих метаболітів та субстанції у тканинах, яка має токсикологічне значення. Також необхідно провести дослідження тривалості знаходження залишку в тканинах або продуктах тваринного походження для визначення відповідного часу каренції.

Мінімальне число тварин або продуктів для визначення періоду каренції повинно становити:

— істивні тканини: велика рогата худоба, вівці, свині — 4 гол.;

— птиця — 6 гол.;

— риби — 10 гол.;

— продукти тваринного походження: молоко — 8 зразків, яйця — 10 штук, мед — 8 проб.

Залишки вимірюються напочатку вивчення періоду каренції (баланс) і щонайменше в трьох інших часових точках.

Дослідження поглинання, розподілу і виділення, у тому числі визначення ключових метаболітів, виконуються на лабораторних тваринах, які отримали найнижчий рівень добавки без клінічних ознак шкідливої дії або стандартно на щурах (обох статей).

Оцінки ризику для споживачів стосовно залишків у продуктах тваринного походження — може враховуватися додатковий коефіцієнт безпеки на основі визначення їх біодоступності з використанням відповідних лабораторних тварин і визнаних методів. Оцінка безпеки для споживачів проводиться шляхом порівняння допустимих добових доз із розрахованим теоретичним споживанням добавки або її метаболітів з їжі.

Оцінка токсичності для користувачів, персоналу. Працівники можуть бути піддані впливу добавки, в основному, при вдиханні або місцевих дій при виробництві, переробці або використанні добавок. Ризик для працівників визначається серією комплексних випробувань кормової добавки. Якщо добавка здатна утворювати пил, то проводяться дослідження гострої інгаляційної токсичності. Якщо малоімовірно, що даний продукт є може утворювати пил або туман необхідно провести дослідження шкірно-подразнюючої дії та дію на слизові оболонки. Виконується також оцінка ризику виникнення алергічних реакцій/сенсibiliзації шкіри.

Оцінка безпеки кормової добавки для навколишнього середовища. Дослідження впливу кормових добавок на навколишнє середовище, має велике значення, оскільки кормові добавки застосовуються протягом тривалого часу, переважно протягом всього періоду утримання

тварин на великій кількості тварин, тому діючі речовини у великих кількостях можуть виділятися в навколишнє природне середовище, у вигляді діючої речовини або її метаболітів.

Для визначення впливу добавок на навколишнє середовище здійснюються поетапні дослідження. Ці дослідження повинні включати два етапи.

Метою першого етапу оцінки є визначення впливу кормової добавки або її метаболітів на навколишнє середовище. На цьому етапі аналізується хімічний склад та біологічна дія кормової добавки, умови її використання та вплив на навколишнє природне середовище. Встановлюється чи є досліджувана кормова добавка фізіологічною або природною субстанцією, фоновий рівень у навколишньому середовищі, потенційно можлива зміна концентрації у порівнянні з фоновим рівнем при застосуванні кормової добавки. Вивчається вплив найвищої передбачуваної концентрації кормової добавки на навколишнє середовище. Найвищою передбачуваною концентрацією кормової добавки слід вважати концентрацію за умови виділення 100 % прийнятої кормової добавки або діючої речовини у навколишнє середовище.

Якщо встановлено, що характер хімічного складу та біологічна дія кормової добавки та умови її використання свідчить про те, що вплив на навколишнє середовище буде незначним, кормова добавка або її діюча речовина є фізіологічною або природною субстанцією, концентрація якої у навколишньому середовищі не зростає суттєво у порівнянні з природнім фоном, найвища передбачувана концентрація кормової добавки не може викликати негативного впливу на навколишнє середовище подальші дослідження не проводяться. У випадку, коли при дослідженні на першому етапі встановлено ризики негативного впливу кормової добавки на навколишнє середовище, проводяться дослідження на другому етапі.

Мета другого етапу оцінки полягає у визначенні, впливу на нецільові види тварин в навколишньому природному середовищі, в тому числі на аквакультуру, а також в оцінці можливості попадання в ґрунтові води у концентраціях, які перевищують максимально допустимі рівні.

В И С Н О В К И

У результаті проведеної роботи було розроблено методичні рекомендації та загальну схему проведення досліджень безпечності кормових добавок. Схема вивчення безпечності кормових добавок включає в себе вивчення: токсичності на лабораторних тваринах, безпеки (толерантності) для цільових видів тварин, безпечності для споживачів, безпечності для персоналу, що працює із добавкою, безпечності для природнього навколишнього середовища. Впровадження запропонованої схеми дозволить гарантувати безпечність застосування кормових добавок та отримання безпечних продуктів харчування тваринного походження.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі будуть проведені дослідження щодо деталізації схеми проведення досліджень для безпечності для споживачів, безпечності для персоналу, що працює із добавкою, безпечності для природнього навколишнього середовища.

GENERAL GOING IS NEAR ESTIMATION OF UNCONCERN FORAGE ADDITIONS

T. R. Levytskiy

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Preparations and Feed Additives

S U M M A R Y

Methodical recommendations and general scheme of the research safety of feed additives. The proposed scheme is studying the safety of feed additives includes a set of research: assessment of toxicity, evaluation of safety (tolerance) for target species, including an assessment of any risks

associated with the emergence and transmission of antimicrobial resistance assessment for consumers including the possible establishment of residual feed additive or its metabolites in foods of animal origin, assessment for staff working with the feed additive, assessment for the natural environment.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ БЕСПЕЧНОСТИ КОРМОВЫХ ДОБАВОК

Т. Р. Левицкий

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок

А Н Н О Т А Ц И Я

Разработаны методические рекомендации и общую схему проведения исследований безопасности кормовых добавок. Предлагаемая схема изучения безопасности кормовых добавок включает в себя комплекс исследований: оценку токсичности, оценку безопасности (толерантности) для целевых видов, включая оценку любых рисков, связанных с возникновением или передачей противомикробной резистентности, оценку безопасности для потребителей, включая выявление возможных остатков кормовой добавки или ее метаболитов в продуктах питания животного происхождения, оценку безопасности для персонала, работающего с кормовой добавкой, оценку безопасности для окружающей среды.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Regulation (EC) № 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition (Official Journal of the European Union L 268, 18.10.2003. — P. 29).

2. COMMISSION REGULATION (EC) № 429/2008 of 25 April 2008 on detailed rules for the implementation of Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council as regards the preparation and the presentation of applications and the assessment and the authorisation of feed additives (Official Journal of the European Union L 133, 22.5.2008. — P. 60).