

УДК 619:637:664:502.175:632.15
DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.4.174

АНТИБИОТИКИ В ВЕТЕРИНАРИИ: ЗАГРЯЗНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ЖИВОТНОВОДСТВА

Балагула Т. В. - к. вет. н., нач. Управления государственного ветеринарного надзора, (ORCID: 0000-0003-0583-4277), Лаврухина О. И. 2,3- к. хим. н., доц. каф. химии, (ORCID: 0000-0001-6248-5726, SPIN: 6238-3898), Батов И. В. 2- ст. науч. сотр., (ORCID: 0000-0002-6986-1090), Макаров Д. А. 2-ст. науч. сотр., отделение фармакологических лекарственных средств, безопасности пищевой продукции и кормов, (ORCID: 0000-0003-3834-0695, SPIN: 7545-8829), Третьяков А. В. 2-к. хим. н., доц, зам. руководителя Испытательного центра (ORCID: 0000-0002-4984-9502, SPIN: 2054-9696)

1 Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору
2 ФГБУ «Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов»

3 Владимирский государственный университет имени А.Г. и Н.Г. Столетовых

Ключевые слова: антибиотики, пищевые продукты, загрязнение продукции животноводства.

Keywords: antibiotics, food safety, contamination, livestock production



РЕФЕРАТ

Безопасность продовольственного сырья и пищевой продукции – одна из важнейших задач при обеспечении безопасности человека. В продуктах питания могут содержаться лекарственные препараты, используемые в ветеринарии. Остаточные содержания антибиотиков и некоторых продуктов их трансформации не только оказывают прямой вред здоровью потребителей, но и способствуют развитию резистентности к антибиотикам микроорганизмов. Современные методики в анализе антибиотиков позволяют изучать их распределение, аккумуляцию и деградацию в воде, почве, растениях, органах и тканях живых организмов, а также определять остаточные содержания в пищевой продукции и продовольственном сырье на уровне максимально допустимых значений. Данная работа посвящена характеристике основных групп антибактериальных препаратов, используемых для профилактики и лечения инфекционных заболеваний животных и анализу их обнаружения в продукции животноводства (молока и молочной продукции, яиц, мёда, мяса и мясной продукции) в 2020-2021 гг. с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Универсальные подходы в подготовке образцов и определении антибиотиков позволяют сократить время анализа, обеспечивая при этом его точность, а кроме того, увеличить спектр идентифицируемых потенциально опасных загрязнителей. Анализ обнаружений остаточных содержаний антибиотиков выше МДУ показал, что их наибольшая доля приходится на хинолоны (41.1%). К группам антибиотиков с минимальным риском контаминации можно отнести аминогликозиды, плевомутилины и цефалоспорины. Полученные данные учитываются при реализации риск-ориентированного подхода планирования, отбора проб и проведения исследований в рамках мониторинга безопасности пищевой продукции, осуществляемого Россельхознадзором.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные антибактериальные

препараты как правило применяются для лечения заболеваний и человека, и живот-

ных, кроме того, многие из них используются в качестве стимуляторов роста [6]. Часть потребляемых животными антибиотиков (50–90%) выводится из организма в неизменном виде, что приводит к загрязнению объектов окружающей среды и развитию устойчивости к ним микроорганизмов. Их неконтролируемое использование приводит и к загрязнению продовольственного сырья, и пищевой продукции, а биоаккумуляция в органах и тканях животных, а также продукции животноводства, зависит от многих факторов (физико-химические свойства, дозировка, физиологическое состояние животного) и представляет угрозу здоровью человека при их потреблении [2, 3, 6, 8].

Продукты питания являются наиболее сложными матрицами с точки зрения пробоподготовки и последующего определения загрязнителей. Множество методик предложено для определения остаточных количеств антибиотиков, в том числе микробиологические, иммуноферментный анализ, капиллярный электрофорез, тонкослойная хроматография, газовая хромато-масс-спектрометрия, но наиболее широко используемым и эффективным методом для анализа содержания остаточных количеств антибиотиков является высокоэффективная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ–МС/МС) [3, 8]. При реализации риск-ориентированного подхода в рамках мониторинга безопасности пищевой продукции, осуществляемого Россельхознадзором, одним из основных параметров планирования, отбора проб и проведения исследований являются сведения о выявлении остаточных содержаний антибиотиков в животноводческой продукции. Совершенствование риск-ориентированного мониторинга с использованием эмпирических данных необходимо для предотвращения попадания небезопасной продукции на стол потребителя, рационального расходования ресурсов и принятия мер по защите здоровья населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проведен на основе данных

государственной информационной системы в области ветеринарии «Веста» за 2020–2021 гг. Всего за указанный период лабораториями, подведомственными Россельхознадзору, с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ–МС/МС) в продукции животноводства

выявлено 2598 превышений максимально допустимых уровней (МДУ) антибиотиков. URL: <https://www.vetrif.ru/vetrif/vesta.html>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Аминогликозиды в основном используются против инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями. Терапевтическое применение аминогликозиды нашли в лечении инфекций мочевыводительной системы, дыхательных путей, а также костей, суставов и кожи. Периоды их полураспада в тканях составляют 30–700 ч. Они аккумулируются в тканях животных и обнаруживаются в продукции животного происхождения при несоблюдении дозировки и сроков выведения перед убоем. Аминогликозиды, а именно гентамицин, выявлен в двух образцах, что составляет 0.1% от всех выявлений за 2020–2021 гг. (табл.).

Амфениколы. Широкий спектр действия характерен для хлорамфеникола (ХАФ), однако он запрещен для применения в животноводстве, так как может вызывать у человека развитие апластической анемии, легко преодолевает плацентарный барьер и способен концентрироваться в грудном молоке [5]. Наибольшее количество превышений МДУ амфениколов 2020–2021 гг. установлено для образцов мяса, субпродуктов и мясной продукции (101 образец, 60.1%), а также молока и молочной продукции (41 образец, 24.4%) (табл.) Всего доля выявлений амфениколов в продукции животноводства – 6.5%.

Ионофоры применяются в животноводстве для борьбы с кокцидиозами, они обнаружены в количествах выше МДУ в 5.0% случаев. Наибольшее количество превышений – в образцах мяса, субпродуктов, мясной продукции и птицы (табл.).

Таблица

Количество выявлений остаточных содержаний антибиотиков в продукции животноводства выше МДУ в 2020-2021 гг. (ВЭЖХ–МС/МС)

Продукция Антибиотики	Выявления, количество образцов (доля выявлений, %)					
	Молоко и молочная продукция	Яйца	Мёд	Мясо ¹ и субпродукты, мясная продукция	Птица	Всего выявлений (от общего числа)
Аминогликозиды	1 (50.0)	0	0	1 (50.0)	0	2 (0.1)
Амфениколы	41 (24.4)	2 (1.2)	10 (6.0)	101 (60.1)	14 (8.3)	168 (6.5)
Ионофоры	1 (0.8)	11 (8.5)	0 (0)	66 (50.8)	52 (40.0)	130 (5.0)
Линкозамиды	90 (90.0)	0 (0)	0 (0)	10 (10.0)	0 (0)	100 (3.9)
Макролиды	45 (49.5)	0 (0)	0 (0)	27 (29.7)	19 (20.9)	91 (3.5)
Плевомутилины	2 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.1)
Нитроимидазолы	8 (12.1)	0 (0)	49 (74.2)	6 (9.1)	3 (4.6)	66 (2.5)
Нитрофураны ²	4 (4.3)	6 (6.4)	24 (25.5)	41 (43.6)	19 (20.2)	94 (3.6)
Пенициллины	26 (36.6)	0 (0)	0 (0)	45 (63.4)	0 (0)	71 (2.7)
Полипептиды	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (0.2)
Сульфаниламиды	95 (29.4)	14 (4.3)	29 (9.0)	164 (50.8)	21 (6.5)	323 (12.4)
Тетрациклины	81 (17.1)	4 (0.9)	24 (5.1)	284 (60.0)	80 (16.9)	473 (18.2)
Хиноксалины ²	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100.0)	0 (0)	4 (0.2)
Хинолоны	90 (8.4)	65 (6.1)	6 (0.6)	541 (50.7)	366 (34.3)	1068 (41.1)
Цефалоспорины	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Говядина, свинина, баранина, конина, крольчатина; ²метаболиты

Линкозамиды, макролиды и плевомутилины. Макролиды проявляют бактериостатическую и бактерицидную активность в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, часто оказывают иммуномодулирующее действие и являются в настоящее время наиболее безопасными для человека [1]. Широко используются для лечения респираторных заболеваний, в том числе в ветеринарии. Плевомутилины используются в животноводстве в качестве стимуляторов роста. Линкозамиды несколько схожи по структуре с макролидами, являются липофильными слабыми основаниями, поэтому достигают высоких концентраций в молоке, что согласуется с данными об их выявлении в продукции жи-

вотноводства. Доля выявлений (%) линкозамидов, макролидов и плевомутилинов: 3.9, 3.5 и 0.1 (табл.).

Нитроимидазолы являются антибактериальными и противококцидными препаратами, в основном используются для профилактики и лечения гистомоноза, кокцидиоза у домашней птицы, геморрагического энтерита свиней, а кроме того, в пчеловодстве. Исходные соединения и их метаболиты являются потенциальными канцерогенами и мутагенами. Диметридазол, метронидазол и ронидазол включены в перечень запрещённых веществ. Остаточные содержания нитроимидазолов выше МДУ чаще всего выявляли в мёде (74.2%), общая доля выявлений для группы – 2.5%.

Нитрофураны – синтетические анти-

бактериальные препараты, обладающие широким спектром действия. Метаболиты нитрофуранов, а именно 3-амино-5-морфолинометил-1,3-оксазолидинон (АМОЗ), 3-амино-2-оксазолидинон (АОЗ), 1-аминогидантоин (АГД) и семикарбазид (СЕМ), сохраняющиеся в тканях животных от нескольких недель до месяцев и обладают канцерогенными и мутагенными свойствами [4]. В таблице представлена информация по количеству выявлений метаболитов нитрофуранов в продукции животноводства – 94 случая (3.6%).

К группе β -лактамов относятся пенициллины и цефалоспорины. Больше всего выявлений пенициллинов методом ВЭЖХ–МС/МС (62.0%) – в мясе и готовой мясной продукции, а также в молоке и молочной продукции (36.6%), что может быть связано с их применением для профилактики и борьбы с маститом у продуктивных животных. В 2020–2021 гг. в продукции животноводства не было зафиксировано превышений МДУ цефалоспоринов.

Полипептидные антибиотики часто используются в качестве стимуляторов роста. Бацитрацин и вирджиниамидин запрещены для применения в продуктивном животноводстве ЕС, но разрешены в Китае [9]. Всего доля выявлений в продукции животноводства полипептидов по отношению ко всем проанализированным группам антибиотиков – 0.2% (табл.).

Сульфаниламиды самая большая группа лекарственных веществ. Они обладают широким спектром действия, как против грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Больше всего превышений МДУ сульфаниламидов приходится на готовую мясную продукцию (50.8%). Всего, от общего числа, на долю сульфаниламидов приходится 12.4% выявлений (табл.).

Тетрациклины являются нафтаценовыми антибиотиками широкого спектра действия [2], в ветеринарии используются для лечения респираторных заболеваний у КРС, МРС, овец, свиней и домашней птицы. В странах ЕС и США они приме-

няются чаще всего [8]. Процент обнаружений антибиотиков тетрациклиновой группы в рамках мониторинга в 2020–2021 гг. – 18.2%

Хиноксалиновые антибиотики используются в животноводстве в качестве стимуляторов роста, карбадокс – для профилактики дизентерии свиней и бактериального энтерита. Они очень быстро метаболизируются в организме: карбадокс через моно- и дезоксисоединения до хиноксалин-2-карбоновой кислоты, которая длительно сохраняется в тканях, олаквиндокс до 3-метилхиноксалин-2-карбоновой кислоты. Карбадокс, олаквиндокс и их дезоксиметаболиты обладают канцерогенным, мутагенным и фотоаллергенным действиями, лицензии на них препараты отозваны [7]. Карбадокс запрещён в ЕС, Китае и Японии, олаквиндокс – в ЕС. Метаболиты хиноксалинов обнаружены в 4 образцах субпродуктов – 0.2% случаев (табл.).

Хинолоны – большая группа высокоэффективных антимикробных препаратов: I поколение – нефторированные хинолоны (налидиксовая, оксалиновая и пипемидовая кислоты), II–IV поколения – фторхинолоны [7]. Широко используются при лечении различных заболеваний. В рамках исследований методом ВЭЖХ–МС/МС остаточных содержаний антибиотиков в продукции животноводства, проводимых подведомственными Россельхознадзору лабораториями в 2020–2021 гг., для хинолонов установлено наибольшее среди всех групп количество превышений МДУ – 41.1% (табл.).

ВЫВОДЫ

Методы определения антибиотиков в продуктах питания на основе различных вариантов жидкостной хроматографии остаются наиболее востребованными. Существует три главные проблемы при определении их остаточных количеств в пищевых продуктах. Во-первых, это существование огромного количества разнообразных по строению и свойствам антибактериальных веществ. Кроме того, не может быть проигнорировано присутствие в пищевых продуктах их метаболитов. Во-вторых, для некоторых антибио-

тиков допустимые уровни их остаточных количеств очень малы, а их значения могут отличаться в разных странах. Есть и препараты, используемые в ветеринарии, несмотря на запреты и ограничения. В-третьих, должна приниматься во внимание сложность матриц. Пробоподготовка остается лимитирующей стадией и определяет конечные результаты исследования. Анализ обнаружений антибиотиков в продукции животноводства показал максимальное количество превышений превышения МДУ для хинолонов (41.1%), далее следуют тетрациклины (18.2%) и сульфаниламиды (12.4%). К группам антибиотиков с минимальным риском контаминации можно отнести аминогликозиды, плевомутилины (по 0.1%) и цефалоспорины, для которых в 2020-2021 гг. превышения МДУ остаточного содержания методом ВЭЖХ–МС/МС не установлены.

ANTIBIOTICS IN VETERINARY MEDICINE: CONTAMINATION OF LIVESTOCK PRODUCTION

T.V. Balagula¹, O.I. Lavrukhina^{2,3}, I.V. Batov², D.A. Makarov², A.V. Tretyakov²
¹Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance

²The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality

³Vladimir State University named after A.G. and N.G. Stoletov

ABSTRACT

The safety of raw materials and food is one of the most important tasks in ensuring human safety. Food could be contaminated by veterinary drugs. Antibiotics and some their transformation products residues not only cause direct harm for the consumers health, such as allergic reactions, but also contribute the antibiotic resistance development. Recent methods in the analysis of antibiotics allow to investigate their distribution, accumulation and degradation in water, soil, plants, organs and tissues, as well as to determine their residues in food and raw materials at the maximum permissible levels. This work concerns the characteristics of the main groups antibacterial drugs used for the prevention and treatment of infectious ani-

mals' diseases and the analysis of their identification in animal products (milk and dairy products, eggs, honey, meat and meat products) in 2020-2021 using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. Universal approaches in the sample preparation and antibiotics determination assist the analysis time reducing, while ensuring its accuracy, and in addition, increase the range of identified potentially dangerous pollutants. The analysis of the antibiotic's residues identification above maximum permissible levels showed that the highest percentage is reported for quinolones (41.1%). Groups of antibiotics with minimal contamination risk include aminoglycosides, pleuromutilins and cephalosporins. The data obtained are considered in risk-based approach of planning, sampling and analysis evaluation within the framework of food safety monitoring carried out by the Rosselkhoznadzor.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1.Амиров, Н.Б. Макролиды в лечении различных бактериальных инфекций / Н.Б. Амиров, А.А. Визель // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5. – №4. – С. 40-43.

2.Ahmad, F. Correction to: Environmental fate of tetracycline antibiotics: degradation pathway mechanisms, challenges, and perspectives / F. Ahmad, D. Zhu, J. Sun // Environ. Sci. Eur. – 2021. – V. 33. – 71.

3.Daeseleire, E., Van Pamel, E., Van Poucke, C., Croubels, S. Chapter 6 – Veterinary Drug Residues in Foods / Ed(s): D. Schrenk, A. Cartus, In Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Chemical Contaminants and Residues in Food (Second Edition), Woodhead Publishing, 2017. – P. 117-153.

4.Douny, C. Development of an analytical method to detect metabolites of nitrofurans: Application to the study of furazolidone elimination in Vietnamese black tiger shrimp (*Penaeus monodon*) / C. Douny, J. Widart, E. De Pauw, F. Silvestre, P. Kestemont, H.T. Tu, N.T. Phuong, G. Maghuin-Rogister, M.-L. Scippo // Aquaculture. – 2013. – V. 376–379. – P. 54-58.

5.Gikas, E. Development of a rapid and sen-

sitive SPE-LC-ESI MS/MS method for the determination of chloramphenicol in seafood / E. Gikas, P. Kormali, D. Tsipi, A. Tsarbopoulos // *J. Agric. Food. Chem.* – 2004 – V. 52 – №5 – P. 1025-1030.

6. Lyu, J. Antibiotics in soil and water in China – a systematic review and source analysis / J. Lyu, L. Yang, L. Zhang, B. Ye, L. Wang // *Environ. Pollut.* – 2020. – V. 266. Part 1. – 115147.

7. Pang, G.-F. *Analytical Methods for Food Safety by Mass Spectrometry* / Ed. G.-F. Pang Academic Press, 2018. – 880 p.

8. Ronquillo, M.G. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: Review of impact and analytical methods / M.G. Ronquillo, J.C.A. Hernandez // *Food Control.* – 2017. – V. 72. Part B. – P. 255-267.

9. Song, X. Rapid multiresidue analysis of authorized/banned cyclopolypeptide antibiotics in feed by liquid chromatography–tandem mass spectrometry based on dispersive solid-phase extraction / X. Song, Q. Huang, Y. Zhang, M. Zhang, J. Xie, L. He // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2019. – V. 170. – P. 234-242.

REFERENCES

1. Amirov, N.B. Macrolides in the treatment of various bacterial infections / N.B. Amirov, A.A. Wiesel // *Bulletin of modern clinical medicine.* – 2012. – V. 5. – No. 4. – S. 40-43.

2. Ahmad, F. Correction to: Environmental fate of tetracycline antibiotics: degradation pathway mechanisms, challenges, and perspectives / F. Ahmad, D. Zhu, J. Sun // *Environ. sci. Eur.* – 2021. – V. 33. – 71.

3. Daeseleire, E., Van Pamel, E., Van Poucke, C., Croubels, S. Chapter 6 – Veterinary Drug Residues in Foods / Ed(s): D.

Schrenk, A. Cartus, In *Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Chemical Contaminants and Residues in Food* (Second Edition), Woodhead Publishing, 2017. – P. 117-153.

4. Douny, C. Development of an analytical method to detect metabolites of nitrofurans: Application to the study of furazolidone elimination in Vietnamese black tiger shrimp (*Penaeus monodon*) / C. Douny, J. Widart, E. De Pauw, F. Silvestre, P. Kestemont, H.T. Tu, N.T. Phuong, G. Maghuin-Rogister, M.-L. Scippo // *Aquaculture.* – 2013. – V. 376–379. – P. 54-58.

5. Gikas, E. Development of a rapid and sensitive SPE-LC-ESI MS/MS method for the determination of chloramphenicol in seafood / E. Gikas, P. Kormali, D. Tsipi, A. Tsarbopoulos // *J. Agric. food. Chem.* – 2004 – V. 52 – No. 5 – P. 1025-1030.

6. Lyu, J. Antibiotics in soil and water in China – a systematic review and source analysis / J. Lyu, L. Yang, L. Zhang, B. Ye, L. Wang // *Environ. Pollut.* – 2020. – V. 266. Part 1. – 115147.

7. Pang, G.-F. *Analytical Methods for Food Safety by Mass Spectrometry* / Ed. G.-F. Pang Academic Press, 2018. – 880 p.

8. Ronquillo, M.G. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: Review of impact and analytical methods / M.G. Ronquillo, J.C.A. Hernandez // *Food Control.* – 2017. – V. 72. Part B. – P. 255-267.

9. Song, X. Rapid multiresidue analysis of authorized/banned cyclopolypeptide antibiotics in feed by liquid chromatography–tandem mass spectrometry based on dispersive solid-phase extraction / X. Song, Q. Huang, Y. Zhang, M. Zhang, J. Xie, L. He // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2019. – V. 170. – P. 234-242.