

## **CÁC CHẤT HỖ TRỢ CHUYỂN HÓA (METABOLIC MODIFIERS) SỬ DỤNG TRONG CHĂN NUÔI**

### **Tóm tắt**

Metabolic modifier là một nhóm các hợp chất làm thay đổi sinh lý và trao đổi chất của gia súc theo những phương thức chuyên biệt nhằm làm tăng hiệu quả sản xuất thịt, sữa; và trong một số trường hợp cụ thể, làm tăng sản lượng và thành phần của các sản phẩm có nguồn gốc từ động vật. Những metabolic modifier bao gồm:

- *Các mảnh ghép đồng hóa (Anabolic implants)* cho trâu bò thịt giai đoạn xuất chuồng.
- *Beta - adrenergic agonists (B-agonist)* chất bổ sung thức ăn cho trâu bò và heo thịt
- *Somatotropin (ST)* hormone tăng trưởng cho bò và heo đang cho sữa

Trung tâm thuốc thú y của cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm (FDA) đã cho phép sử dụng các metabolic modifiers và những kỹ thuật có liên quan trên rất nhiều loài gia súc ở Mỹ.

Các mảnh ghép đồng hóa cho trâu bò thịt chứa các hormone steroid tự nhiên hoặc các chất tổng hợp được sử dụng dưới dạng đơn chất hoặc hỗn hợp. Các anabolic implants mới đã được phát triển trong suốt 4 thập niên vừa qua và một số vừa được cấp phép năm 2004. Hơn 90% trâu bò thịt ở Mỹ được nhận các mảnh ghép trong suốt giai đoạn nuôi thịt. Việc sử dụng một cách liên tục trong thời gian dài là bằng chứng về hiệu quả kinh tế của chúng đối với người sản xuất. Tuân thủ các chỉ định sử dụng sẽ không gây tác dụng xấu trên thể trạng gia súc hoặc chất lượng và sự an toàn của trâu bò cũng như các sản phẩm từ thịt bò.

Chất bổ sung vào thức ăn *B-agonist Ractopamin* đã được FDA cho phép sử dụng trên heo thịt giai đoạn xuất chuồng năm 1999 và trên trâu bò thịt năm 2003. Sản phẩm Paylean cho heo và Optaflexx cho trâu bò là những *B-agonist* duy nhất sẵn có ở Mỹ. Một sản phẩm tương tự, Zilmax, được phép sử dụng ở Mexico và Nam phi. Các sản phẩm này làm tăng thành phần nạc của quây thịt và hiệu quả thức ăn khi cho ăn theo liều chỉ định trong giai đoạn 28-42 ngày trước khi xuất chuồng.

*Somatotropin bò (bovine somatotropin - bST)* là một hormone tự nhiên, hiện nay được sản xuất bằng kỹ thuật tái tổ hợp DNA. Từ năm 1994, FDA đã cho phép sử dụng bST trên bò cái giai đoạn cho sữa. bST làm tăng tỷ lệ tổng hợp và tiết sữa dẫn đến tăng sản lượng sữa. Nhu cầu các chất dinh dưỡng tăng do đó chỉ cần tăng lượng thức ăn ăn vào nhưng không cần tổ hợp các khẩu phần đặc biệt. bST không gây tác động xấu đến năng suất hoặc đời sống sinh sản của bò cái, thành phần dinh dưỡng và các đặc tính sản xuất của sữa cũng không thay đổi. Hiện nay có khoảng 1/4 số bò cái ở Mỹ được sử dụng bST.

*Somatotropin heo* (porcine somatotropin - pST) cũng tương tự như bST nhưng khác về thành phần các acid amin, tạo nên đặc thù hoạt động theo loài. Khi pST được sử dụng cho heo đang tăng trưởng, sự thay đổi đồng thời về trao đổi chất xảy ra, dẫn đến sự tăng tích lũy cơ, giảm tích lũy mỡ trong quấy thịt. Hiệu quả thức ăn được cải thiện một phần nhờ giảm lượng thức ăn ăn vào, đồng thời lượng chất dinh dưỡng bài thải giảm đáng kể. Các hiệu quả này phụ thuộc vào liều sử dụng. Mặc dù không được FDA cho phép sử dụng ở Mỹ, sản phẩm thương mại Reporcin được cho phép sử dụng ở Úc và vài quốc gia khác.

Những kỹ thuật bổ sung hiện nay đang được nghiên cứu về sự an toàn và tính hiệu quả trên thú sản xuất thịt nhưng vẫn chưa được FDA cho cấp phép. Những kỹ thuật này bao gồm *immunomodulation*, như vaccine (Improvac) làm tăng tốc độ tăng trưởng và giảm mùi hôi thường có trên thịt heo đực không thiến khi nuôi đến đến tuổi xuất chuồng. Việc sử dụng những *Plasmid vector* hormone tăng trưởng giải phóng hormone trong bắp thịt thú cho thấy triển vọng sử dụng các *plasmid vector* như một kỹ thuật khác để đạt được những hiệu quả tương tự như khi sử dụng ST. Lợi ích tối ưu của những metabolic modifiers đang được cho phép sử dụng hiện nay và những thành công trong nỗ lực phát triển những nghiên cứu chính là sự kéo dài độ bền và năng suất sản xuất của đàn gia súc. Những lợi ích này được chia sẻ cho người chăn nuôi, người chế biến và người tiêu dùng.

Bài viết này giới thiệu sự phân loại, các đặc tính và tác động của các metabolic modifiers đã được cho phép sử dụng trong chăn nuôi. Các vấn đề bao gồm: (1) các tác nhân *estrogenic* và *Androgenic* dùng cho trâu bò thịt; (2) cơ chế tác động và tính an toàn của các  $\beta$ -agonist khi cấp bằng đường miệng cho thú sản xuất thịt; (3) tính an toàn và hiệu quả của somatotropine. Bài viết cũng đề cập đến tình hình hiện nay của các metabolic modifiers đã được cho phép sử dụng trên thế giới.

## **Giới thiệu**

Chăn nuôi gia súc bền vững đòi hỏi phải duy trì tốt tình trạng sức khỏe con thú, hạn chế tối đa các tác động xấu đến môi trường và sử dụng hiệu quả các nguồn lợi tự nhiên nhằm giảm thiểu chi phí. Sức khỏe của gia súc và tính an toàn thực phẩm cũng cần đảm bảo. Chi phí thức ăn chiếm khoảng 70% chi phí sản xuất 1 con thú. Vì vậy hiệu quả chuyển hóa thức ăn là đặc biệt quan trọng. Hiệu quả thức ăn có thể được cải thiện thông qua lựa chọn di truyền; tuy nhiên tính trạng phức tạp này bị chi phối bởi rất nhiều gen nên việc sử dụng các chiến lược lựa chọn gen đơn giản hay chuyên biệt đã gặp trở ngại. Những hiểu biết sâu hơn về dinh dưỡng và cơ chế trao đổi chất dinh dưỡng của thú dẫn đến sự phát triển và sử dụng các metabolic modifiers để nâng cao hiệu quả sản xuất thịt và sữa. Các kỹ thuật tổng hợp và phân phối các metabolic modifiers đã được phát triển các nay hơn 50 năm, tuy vậy đến nay chúng vẫn đang được nghiên cứu rất tích cực.

Metabolic modifier là những hợp chất làm thay đổi các con đường sinh hóa để điều phối chất dinh dưỡng sử dụng cho tăng trưởng và sản xuất sữa. Các con đường chuyển hóa được nhắm tới bao gồm sự tổng hợp protein và trao đổi protein trong cơ xương, sự tổng hợp lipid và trao đổi lipid trong mô mỡ, điều hòa tổng hợp và tiết sữa trong tuyến sữa. Một số metabolic modifiers làm thay đổi tỷ lệ giữa sự phát triển cơ và mô mỡ nhằm cải thiện thành phần quấy thịt khi con thú được giết mổ. Một số metabolic modifiers khác được sử dụng chỉ để nâng cao năng suất sữa. Hầu hết các metabolic

modifiers đều làm giảm tỷ lệ chất dinh dưỡng bài thải ra ngoài so với phần chất dinh dưỡng được giữ lại trong cơ thể.

Metabolic modifiers bao gồm các hormone tự nhiên, các hormon steroid tổng hợp và những hợp chất *phenethanolamine* tổng hợp gọi là  $\beta$ -agonist. *Somatotropin* được sử dụng cho bò đang khai thác sữa để làm tăng sản lượng và hiệu quả sản xuất sữa. Hai hormone steroid tự nhiên *estradiol* và *testosterone* cải thiện tốc độ và hiệu quả tăng trưởng trên bò. Các hợp chất  $\beta$ -agonist tổng hợp được cấp theo thức ăn vào cuối giai đoạn xuất chuồng để nâng cao thành phần quây thịt và năng suất tăng trưởng trên trâu bò và heo.  $\beta$ -agonist không làm tăng năng suất sữa và không được cho phép sử dụng trên bò đang khai thác sữa.

### **Phân loại và tác động của metabolic modifiers**

#### **Các tác nhân *Estrogenic* và *Androgenic* cho trâu bò thịt**

Các tác nhân kích thích tăng trưởng *estrogenic* và *androgenic* đã được sử dụng an toàn trong sản xuất thịt bò kể từ lần đầu tiên được FDA cho phép sử dụng ở Mỹ năm 1956. Sáu hợp chất đã được cho phép sử dụng ở dạng riêng lẻ hoặc kết hợp. Liều dùng của từng hợp chất khác nhau giữa các mảnh ghép hỗn hợp được cho phép sử dụng. Các sản phẩm *estrogenic* có hiệu quả trên bò đực, các *androgenic* lại có hiệu trên bò cái tơ; các sản phẩm kết hợp cũng có hiệu quả. Những sản phẩm này không có hiệu quả trên heo và không được FDA cho phép sử dụng trên loài vật này (Hancock, Wagner, và Anderson 1991).

Một mảnh ghép hỗn hợp chứa *estradiol benzoate* và *progesterone* (synovex-S) đã được cho phép sử dụng trên trâu bò thịt năm 1956 và hỗn hợp *estradiol benzoate* và *testosterone propionate* (synovex-H) cũng đã được cho phép sử dụng cho trâu bò thịt năm 1958. Zeranol hay alphazeranol, hợp chất duy nhất sử dụng trên trâu bò và cừu thịt đã được cấp phép năm 1969 dưới tên thương mại là Ralgro. Hợp chất cấp qua đường miệng *melengestrol acetate*, một *progestagen* tổng hợp (Pfizer Kalamazoo, Michigan) đã được cho phép sử dụng năm 1977. Sáu sản phẩm được cấp phép trong thập kỷ 1980 bao gồm *estradiol-17 $\beta$*  đơn (Compudose) và *trenbolone acetate* đơn (Finaplix). Sau đó sự kết hợp các sản phẩm thương mại khác nhau của *estradiol* và *trenbolone acetate* cũng được tiến hành, và gần đây nhất một số đã được cấp phép vào năm 2003 và 2004.

Sự mô tả chi tiết về đặc tính hóa học và cơ chế tác động của các hợp chất *estrogenic* và *androgenic* đã được công bố (Hancock, Wagner, và Anderson 1991; NRC 1994). Các tác nhân đồng hóa (anabolic agents) này làm tăng tốc độ tổng hợp và tích lũy protein cơ, làm giảm khối lượng lipid ở một trọng lượng sống nhất định (NRC 1994, 2000). Mặc dù các mảnh ghép làm tăng lượng thức ăn ăn vào khoảng 5-10%, chúng làm giảm nhu cầu năng lượng duy trì và tăng năng lượng cho tăng trưởng và vì vậy làm tăng hiệu quả thức ăn 5-15%. Tăng trọng hàng ngày được cải thiện tới 25% khi sử dụng các mảnh ghép cho trâu bò đực cho ăn khẩu phần có độ đậm đặc cao (Bartle và ctv 1992; Johnson và ctv 1996; Perry, Fox và Beermann 1991). Tóm tắt về kỹ thuật mảnh ghép sử dụng các sản phẩm thương mại với các cách kết hợp khác nhau cho thấy: ở một ngưỡng nào đó khi tăng liều các mảnh ghép đồng hóa (anabolic implant) sẽ làm tăng trọng lượng của gia súc mà vẫn đảm bảo thành phần cơ thể (tỷ lệ nạc/mỡ) bình thường (Bartle và ctv 1992; Guioy và ctv 2002; NRC 1996). Khi sử dụng các mảnh ghép, hiệu quả sử dụng

các chất dinh dưỡng đã hấp thu (absorbed nutrients) tăng lên, do đó làm giảm lượng chất dinh dưỡng bài thải ra môi trường trên một đơn vị tăng trọng. Một khảo sát về các tác động có thể có của việc sử dụng các mảnh ghép trên chất lượng thịt bò đã kết luận rằng: các tác động thụ động hoặc chủ động của các mảnh ghép đang sử dụng hiện nay là rất nhỏ, nếu có chỉ ảnh hưởng đến độ mềm của quây thịt (Nichols và ctv 2002). Tuy nhiên, có thể phát hiện được sự khác biệt, thông thường là sự tăng nhẹ lực cắt và giảm độ mềm của quây thịt.

Tất cả các chỉ tiêu về tính an toàn (cho con người cũng như gia súc) và hiệu quả của các metabolic modifier phải được Trung tâm thuốc Thú y của FDA khảo sát trước khi cho phép sử dụng ở Mỹ. Mỗi sản phẩm thương mại phải được sử dụng theo hướng dẫn trên nhãn, bao gồm số ngày tối thiểu và số ngày tối đa được khuyến cáo sử dụng trước khi giết mổ; tuy nhiên không đòi hỏi phải có thời gian ngưng thuốc. Phương pháp ghép duy nhất được chấp nhận là cấy vào dưới da ở khoảng 2/3 (middle third) mặt sau tai. Những tai này được loại bỏ trong quá trình chế biến và không sử dụng làm thực phẩm cho con người.

Năm 1989 EU ban hành lệnh cấm nhập khẩu thịt bò có sử dụng các chất kích thích tăng trưởng. Hành động của EU được khẳng định và tái khẳng định thông qua các tài liệu đánh giá nguy cơ được công bố năm 1999 và 2002, chủ yếu liên quan tới sức khoẻ cộng đồng khi sử dụng các hormone này. Hành động của EU vào thời điểm đó đã không được sự ủng hộ của cả hội đồng khoa học của EU lẫn hội đồng các chuyên gia về chất bổ sung thức ăn của liên kết FAO/WHO của WHO. Điều này cho thấy nguyên nhân của lệnh cấm này có liên quan đến chính trị.

Tuy nhiên, Úc, Canada, New Zealand và Mỹ cho phép sử dụng những hormone đồng hoá (anabolic hormone) tự nhiên hay tổng hợp trên trâu bò thịt. Cơ quan thuốc thú y và thuốc diệt côn trùng của Úc (The Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority-APVMA) năm 2003 đã công bố các kết quả nghiên cứu mở rộng về các số liệu nghiên cứu của EU liên quan đến tính an toàn của việc sử dụng các chất kích thích tăng trưởng trên trâu bò. Các phân tích độc lập của cơ quan này đã kết luận là không đủ bằng chứng cho thấy việc ăn các thực phẩm có tồn dư các chất kích thích tăng trưởng gây ảnh hưởng xấu đến sức khoẻ con người, kể cả các nguy cơ gây ung thư. Họ cũng khẳng định thêm là không có lý do gì để xem xét lại hoặc thay đổi việc sử dụng các chất kích thích tăng trưởng ở Úc hiện nay nếu tuân thủ đúng hướng dẫn của nhà sản xuất.

### **Beta-agonist**

*Beta-agonists* là những hợp chất hữu cơ tự nhiên hay tổng hợp có cấu trúc hoá học giống với các *phenetanolamines*. Một vài *β-agonists* đã được sử dụng làm thuốc chữa bệnh cho người và gia súc để có những tác động đặc biệt trên cơ trơn, trái lại, những *β-agonists* đã được nghiên cứu như các tác nhân chống béo (antiobesity). Nghiên cứu cho thấy một số *β-agonists* hoạt động giống như metabolic modifiers với khả năng đặc biệt là tái sắp xếp các chất dinh dưỡng ăn vào nhằm tăng phát triển cơ xương đồng thời giảm tích lũy mô mỡ trên trâu bò, heo, gà giò, gà tây đang phát triển (Beermann 1993; Moondy, Hancock và Anderson 2002; NRC 1994). *Beta-agonists* tác động qua đường tiêu hóa và có hiệu quả ở liều dùng 5-30 ppm khi cho ăn trong 1 thời gian ngắn (28-42 ngày) ở cuối giai đoạn gần xuất chuồng. Tác động này bị loại thải theo thời gian, do đó

khi sử dụng những chất này cần phải tính toán cẩn thận để xác định thời gian cho ăn hợp lý. *Beta-agonists* không làm tăng sản lượng sữa và không được cho phép sử dụng trên đàn thú giống (Moody, Hancock và Anderson 2002).

Hiện nay chỉ có hai sản phẩm *β-agonists* được FDA cho phép sử dụng ở Mỹ trên heo và trâu bò giai đoạn xuất chuồng. Cả hai sản phẩm này đều chứa ractopamine hydrochloride được sản xuất bởi Elanco Animal Health, Greenfield, Indiana. Paylean đã được cho phép sử dụng trên heo giai đoạn xuất chuồng tháng 12 năm 1999 và được cho phép sử dụng ở 21 quốc gia. Tháng 6 năm 2003, Optaflexx đã được cho phép sử dụng trên trâu bò thịt. Một *β-agonists* khác, zilpaterol, được Hoechst-Roussel Vet, Wiesbaden, Đức sản xuất và bán với tên thương mại là Zilmax. Sản phẩm này được cho phép sử dụng ở Mexico và Nam Phi và một số quốc gia khác đang xem xét để cho phép sử dụng. Nhân sản phẩm sẽ hướng dẫn cách dùng từng *β-agonists* cụ thể. Không một *β-agonists* nào được EU cho phép sử dụng như là các metabolic modifier trên thú sản xuất (Kuiper và ctv 1998).

Ở Mỹ, heo giai đoạn xuất chuồng được cho ăn Paylean ở tỷ lệ từ 4.5-18 gam / 1 tấn thức ăn (tương ứng với 5-20 ppm ractopamine hydrochloride) trong giai đoạn 68-109 kg trọng lượng và không cần ngưng thuốc trước khi giết mổ. Khi sử dụng Paylean cho heo, khẩu phần thức ăn phải chứa 16% protein để đảm bảo nhu cầu chất dinh dưỡng. Sự phát triển cơ tăng thêm phụ thuộc vào sự đầy đủ các acid amin thiết yếu đáp ứng cho các kích thích tổng hợp protein (Dunshea và Gannon 1995). Cho heo ăn Paylean ở nồng độ 18 g/tấn thức ăn trong 30 ngày sẽ làm tăng tăng trọng bình quân hàng ngày lên tới 10%, làm giảm lượng thức ăn ăn vào 3-5%, tăng khối lượng quây thịt lên 1kg và tăng tỷ lệ cơ của quây thịt từ 52% - 58% (Dunshea và Gannon 1995; Moondy, Hancock và Anderson 2002; NRC 1994). Điều này dẫn đến tăng lượng thịt nạc thêm 4,3kg (10-12%) / 1 con thú. Ở quây thịt có trọng lượng nhất định, lượng mỡ trong quây thịt giảm từ 27% xuống còn 23%, tương đương 3kg mỡ giảm đi. Những thay đổi này làm tăng hiệu quả thức ăn và tăng giá trị của quây thịt heo mà không gây tác động xấu đến chất lượng cũng như các đặc tính chế biến của thịt. Sự lựa chọn liều sử dụng sẽ tác động đến mức độ đáp ứng của thú và đáp ứng này thay đổi ít nhiều giữa các tính trạng di truyền khác nhau của các giống heo sản xuất thịt.

Có thể cho trâu bò thịt giai đoạn xuất chuồng ăn Oftaflexx với liều từ 10-30ppm trong 28-42 ngày trước khi xuất chuồng, tuy nhiên liều khuyến cáo sử dụng là 200mg/ trâu bò/ ngày đối với bò đực tơ (Elanco 2003). Liều dùng này tương đương với 20ppm lượng thức ăn ăn vào bình thường quan sát được ở cuối giai đoạn xuất chuồng. Kết quả nghiên cứu trên hơn 4.000 con bò được cho ăn Oftaflexx cho thấy tăng trọng bình quân hàng ngày tăng 15-25% mà không có sự thay đổi lượng thức ăn ăn vào, có nghĩa là đã cải thiện đáng kể hiệu quả thức ăn. Trọng lượng quây thịt tăng 2-8kg, quây thịt chứa ít mỡ và nhiều nạc hơn. Trâu bò được cho ăn Oftaflexx sẽ có nhiều hơn khoảng 10kg nạc so với những con đối chứng được cho ăn khẩu phần tương tự nhưng không có Oftaflexx. Các đặc tính ngon miệng của thịt bao gồm mùi vị, cấu trúc, lượng nước cũng như điểm chất lượng của thịt không hề thay đổi khi cho bò ăn Oftaflexx ở liều cho phép. Những dữ liệu tóm tắt cho thấy có sự giảm nhẹ độ mềm khi cho ăn liều cao nhất (300 mg/con/ngày), đo lường dựa trên lực cắt Warner-Bratler trên khối cơ thăn đã luộc chín

(Schroeder và ctv 2003). Người tiêu dùng có thể sẽ không phát hiện được những thay đổi này vì lực cắt tăng thêm (+0,4 kg) vẫn còn bên dưới ngưỡng bình thường có thể phát hiện được (0,45 –1,8).

Năng suất tăng trưởng, trọng lượng, và tỷ lệ cơ của quây thịt cũng được cải thiện khi cho trâu bò giai đoạn xuất chuồng ăn Zilpaterol (Zilmax), tuy nhiên chất này không được FDA cho phép sử dụng. Zilpaterol không gây tác động xấu đến chất lượng quây thịt khi cho ăn liều từ 15 – 30 ngày. Tuy vậy, nếu cho ăn từ 45 ngày đến 48 giờ trước khi giết mổ sẽ dẫn đến giảm độ mềm cảm giác (lower sensory tenderness) và tỷ lệ nước thấp hơn cho cơ dài lưng (longissimus muscle) và lực cắt của cơ tăng (Strydom và ctv 1999). Vì vậy thời gian cho ăn cần phải được giới hạn ít hơn 45 ngày trong những trường hợp nhất định khi chất lượng thịt quan trọng.

### **Cơ chế hoạt động của $\beta$ -agonist**

Beta-agonist tác động trực tiếp thông qua các thụ thể  $\beta$ -adrenergic trên cơ xương và màng tế bào mỡ và các tín hiệu generate, những tín hiệu kiểm soát hoạt động chuyển hóa trong tế bào. Khi các ractopamine và các  $\beta$ -agonists khác gắn vào các thụ thể adrenergic trên tế bào mỡ, những tín hiệu sinh hóa được khởi đầu, hoạt hóa một số enzyme trong đường dẫn, dẫn đến giảm tỷ lệ tổng hợp và dự trữ mỡ (lipogenesis) và tăng huy động lipid trong tế bào (lipolysis) (Dunshea 1993; Mersmenn 1989; Mills và Liu 1990). Tốc độ tích lũy mỡ hay tăng trưởng của thú chậm khiến thú nạc hơn. Mức độ của những thay đổi này phụ thuộc vào liều lượng và thời gian cho ăn các  $\beta$ -agonists, loại  $\beta$ -agonists và loài vật được cho ăn (Beermann 1993; Mersmann 1998; Moody, Hancock và Anderson 2002).

Các tế bào cơ xương cũng chứa các thụ thể  $\beta$ -adrenergic. Tương tác giữa  $\beta$ -agonist và thụ thể kích thích những đường truyền tín hiệu tương tự như trong các tế bào mỡ, làm thay đổi chuyển hóa cơ theo một phương thức phụ thuộc liều sử dụng (a dose – dependent manner) (Byrem, Beermann và Robinson 1996). Tiêm trực tiếp  $\beta$ -agonist cimaterol, một  $\beta$ -agonist chưa được chấp nhận như một metabolic modifier, vào chân sau của bò đực tơ đang phát triển làm tăng tỷ lệ chiết xuất amino acid từ máu, kết quả là tăng tỷ lệ tổng hợp protein và phát triển cơ (Byrem, Beermann và Robinson 1998), sự độc lập của bất kỳ những thay đổi nội tiết có tính hệ thống. Chưa biết rõ ràng về những tác động trực tiếp lên tỷ lệ chuyển hóa protein (xem báo cáo của Beermann 2002). Việc tăng phát triển cơ là do triển dưỡng (hypertrophy) (tăng kích thước các tế bào nhưng không tăng số lượng tế bào). Đối với hầu hết các loài gia súc, tổng số sợi cơ trong một bó cơ đã được ấn định sẵn ngay khi sinh ra. Các thay đổi xảy ra trong cơ xương và mô mỡ chỉ tiếp diễn trong một thời gian ngắn, và chúng không duy trì lâu bởi vì các thụ thể trên các mô đích không còn nhạy cảm. Ví dụ, có sự điều hòa giảm đáng kể trong mô mỡ của heo trong vòng 4 ngày sau khi bắt đầu cho ăn Paylean (Dunshear và King 1995). Vì vậy, thời gian cho ăn được khuyến cáo là khoảng gần cuối giai đoạn xuất chuồng. Thời gian cho ăn dài hơn sẽ có ít hoặc không có tác động trên sự phát triển cơ và mô mỡ, do đó làm giảm đáng kể lợi ích kinh tế.

Nhu cầu năng lượng cho phát triển cơ ít hơn nhu cầu cho phát triển mô mỡ. Việc sử dụng thức ăn cho tăng trưởng ở những con thú được cho ăn  $\beta$ -agonist là hiệu quả hơn

cả. Các  $\beta$ -agonists kích thích sự phát triển cơ và làm giảm tỷ lệ chất dinh dưỡng dành cho phát triển mô mỡ, do đó làm giảm lượng thức ăn cần để sản xuất ra những con thú có cùng trọng lượng. Khi cho các thú nuôi lấy thịt ăn  $\beta$ -agonists, chúng thải ra ít chất thải hơn do đó tác động đến môi trường ít hơn.

### ***Sự an toàn khi cho thú sản xuất thịt ăn $\beta$ -agonist***

Các xét nghiệm với những chỉ tiêu đánh giá nghiêm ngặt về sự an toàn của các chất bổ sung và các sản phẩm thú y phải được thực hiện dưới sự giám sát của FDA trước khi một sản phẩm được cho phép bán trên thị trường cho gia súc nuôi để làm thực phẩm. Các xét nghiệm bao gồm khả năng gây độc mãn tính, khả năng gây đột biến, khả năng gây ung thư và những tác động trên hệ sinh sản qua 2 thế hệ. Tính an toàn cho người sử dụng các thực phẩm có nguồn gốc từ những con thú được cho ăn các chất bổ sung cũng được thử nghiệm. Tính an toàn của ractopamine hydrochloride – thành phần hoạt động của paylean và Optaflexx- được thử nghiệm trên cả thú thí nghiệm lẫn thú sản xuất nhằm thiết lập liều lượng và điều kiện an toàn, theo đó Paylean và Optaflexx được sản xuất và sử dụng.

Năm 1989 EU đã ban hành lệnh cấm sử dụng tất cả các  $\beta$ -agonist trên thú sản xuất thịt. Tuy vậy, không có những khảo sát khoa học đầy đủ được thực hiện để ủng hộ lệnh cấm đó, kể cả đối với những  $\beta$ -agonist được cho phép sử dụng ở những quốc gia khác (APVMA 2003). Việc sử dụng không an toàn và trái phép các  $\beta$ -agonist đã và đang xảy ra ở nhiều nơi trên thế giới, điều này có thể đã góp phần vào quyết định cấm của EU.

Cần phân biệt một sự khác biệt quan trọng giữa ractopamine và các  $\beta$ -agonist khác. Ractopamine là một  $\beta$ -agonist thế hệ mới được thiết kế đặc biệt để đáp ứng các đặc tính mong muốn của một thành phần thức ăn. Các đặc tính này bao gồm bài thải nhanh khỏi cơ thể; hướng đến các mô chuyên biệt như mô mỡ, mô cơ; không tồn dư khi giết mổ và không chuyển hóa thành các hợp chất hoạt động khác (active compounds). Các  $\beta$ -agonist thế hệ đầu thì ngược lại, chúng được điều chế để hoạt động như những loại thuốc trị bệnh, dùng để điều trị bệnh đường hô hấp và một số bệnh khác. Các đặc tính mong muốn của các  $\beta$ -agonist này khác hẳn các đặc tính cần có của một thành phần thức ăn dành cho thú xuất chuồng. Ví dụ những hợp chất này được lưu lại trong cơ thể lâu hơn; tác động trên nhiều loại mô thay vì chỉ tác động trên các mô đích chuyên biệt; tồn dư trong cơ thể đặc biệt ở gan và thận. Con người khi ăn phải các cơ quan có tồn dư một lượng nhất định các  $\beta$ -agonist trái phép có nguy cơ phát triển các triệu chứng ngộ độc  $\beta$ -agonist (sơ hóa cơ tim, co thắt phế quản). Thêm vào đó, một số  $\beta$ -agonist khi sử dụng trái phép (clenbuterol) sẽ chuyển hóa thành những chất độc hoặc những chất hoạt động mạnh hơn và tồn dư trong mô. Ractopamine không chuyển hóa thành chất độc hoặc các chất hoạt động mạnh hơn và vì thế nó được cho phép sử dụng trên thú sản xuất thịt.

Ractopamine cũng đã được khảo sát những tác động có thể có trên sức khỏe của gia súc. Việc khảo sát được thực hiện với liều cao hơn ít nhất 10 lần liều được phép sử dụng. Có những thay đổi nhỏ về các hành vi của heo được cho ăn ractopamine hydrochloride liều 10ppm. Chúng trở lên khó bắt giữ và nhạy cảm với các stress hơn. Tuy vậy, không có những thay đổi đáng lưu ý trong hầu hết các nghiên cứu.

### **Somatotropine (hormone tăng trưởng)**

Somatotropin (ST) là một protein hormone được sản xuất ở thùy trước tuyến yên và được tiết vào trong vòng tuần hoàn máu. ST của các loài khác nhau thì khác nhau đôi chút về cấu trúc do đó có sự chuyên biệt theo loài. ST có một số vai trò quan trọng trong sự phát triển và trưởng thành của hệ cơ, xương, mô mỡ và gan của các gia súc đang tăng trưởng. Nó đóng vai trò quan trọng trong sự phối hợp trao đổi lipid, protein và khoáng của gia súc và các loài vật hữu nhũ khác. Việc tăng ST trong máu sẽ làm tăng lượng chất dinh dưỡng dành cho phát triển cơ và xương và giảm lượng chất dinh dưỡng dành cho phát triển mô mỡ trên thú sản xuất thịt (Etherton và Baumann 1998). ST cũng làm tăng sản xuất sữa ở bò đang khai thác sữa (Baumann 1999; Baumann và Vernon 1993). Hiệu quả của tổng tăng trọng trong giai đoạn tăng trưởng và của sản lượng sữa được cải thiện dẫn đến giảm lượng chất dinh dưỡng bài thải ra ngoài tính trên đơn vị thịt và sữa sản xuất được.

ST bò và ST heo ban đầu được sản xuất bằng cách chiết xuất và tinh chế từ tuyến yên của heo và bò. Lượng hormone sản xuất được bằng phương pháp này không đủ cho các nhà khoa học thực hiện các nghiên cứu trên gia súc lớn. Đầu những năm 1980, kỹ thuật tái tổ hợp DNA đã được sử dụng để sản xuất ra lượng lớn các các ST phục vụ cho các nghiên cứu khoa học. Ngày nay kỹ thuật này được dùng để sản xuất ST cho các mục đích thương mại. Năm 1994 FDA đã cấp phép sử dụng cho Posilac, một chế phẩm bST giải phóng chậm được sản xuất bởi Monsanto (St. Louis, Missouri). Sản phẩm này ngày càng được sử dụng rộng rãi và đã chiếm xấp xỉ 1/4 số bò sữa của Mỹ. Năng suất thực tế đã được chứng minh. Sự gia tăng sản lượng sữa, hàm lượng chất béo và protein trong sữa là giống nhau giữa các năm khi cho hơn 350 đàn bò với hơn 800 ngàn con bò sữa ăn bST trong suốt 4 năm liền sau khi bST được cho phép sử dụng (Baumann 1999). ST heo không được cho phép sử dụng ở Mỹ, tuy nhiên nó lại được cho phép sử dụng ở 14 quốc gia khác (Donshea và ctv 2002).

### **Hiệu quả của somatotropin trên bò giai khai thác sữa**

Ở những nghiên cứu đầu tiên, bSt chiết xuất từ tuyến yên đã được cho ăn trong 10-12 tuần và đã làm tăng sản lượng sữa lên tới 40% mà không gây bất kỳ tác động phụ nào (Brumby và Hancock 1995; Machlin 1973). Ban đầu, nguồn cung cấp bST bị hạn chế nên số gia súc trong các thí nghiệm tìm hiểu về các tác động sinh học của bST nhỏ do vậy tiến trình nghiên cứu bị chậm. Việc sản xuất bSt tái tổ hợp được cải thiện cho phép nghiên cứu cận kề hơn các cơ chế tác động và khoảng thời gian sản lượng sữa tăng lên, cũng như nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến cường độ và độ dài của đáp ứng tăng sản lượng sữa. Kết quả nghiên cứu sơ bộ ban đầu sử dụng bSt tái tổ hợp (Baumann và ctv 1982) cũng như các nghiên cứu trong thời gian dài (188 ngày) (Baumann và ctv 1985) cho thấy có sự gia tăng đáng kể sản lượng và hiệu quả sản xuất sữa. Kỹ thuật tái tổ hợp được cải thiện làm cho lượng bST phong phú, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện trên khắp thế giới nhằm đánh giá tiềm năng ứng dụng các sản phẩm này vào ngành công nghiệp sản xuất sữa.

Những nghiên cứu sử dụng somatotropin đã chứng minh rất nhiều khái niệm quan trọng về các tác động trên sự trao đổi chất của bò sữa, sức khỏe và thể trạng, nhu cầu dinh dưỡng, thành phần và chất lượng sữa, tính an toàn của sản phẩm đối với con người và gia súc. Các phát hiện bao gồm:



1. Sự tăng sản xuất sữa xảy ra ngay sau khi sử dụng bST và lượng thức ăn thú ăn vào tăng trong vài tuần đầu tiên để thoả mãn nhu cầu gia tăng các chất dinh dưỡng dành cho tổng hợp và tiết sữa (Peel và Baumann 1987). Việc cung cấp không đầy đủ chất dinh dưỡng sẽ làm giảm hiệu quả của bST, tuy nhiên, không cần thiết phải tổ hợp khẩu phần đặc biệt. Chỉ cần quản lý tốt để cung cấp đầy đủ về số lượng thức ăn bình thường sẽ phát huy hết hiệu quả của bST (NRC 1994).
2. Thành phần và các đặc tính chế biến của sữa không thay đổi khi sử dụng bST (Lauren và ctv 1992, Van Den Berg 1991). Sự khác biệt về thành phần sữa liên quan đến giống, di truyền, giai đoạn cho sữa, khẩu phần, môi trường và mùa vụ là như nhau bất kể là có sử dụng bST hay không. Hàm lượng yếu tố tăng trưởng giống Insuline 1 (IGF 1) trong sữa tăng nhẹ sau khi sử dụng bST tuy nhiên không vượt quá giới hạn biến động bình thường trong suốt giai đoạn tiết sữa.
3. Phần năng lượng bò sữa dành cho nhu cầu duy trì và hiệu quả từng phần của sự tổng hợp sữa thì không thay đổi do bST (Krichgessner và ctv 1991; Tyrell và ctv 1988). Hiệu quả từng phần của sự tổng hợp sữa không thay đổi là hợp lý vì các con đường chuyển hoá của tổng hợp và tiết sữa không thay đổi khi bST được sử dụng. Tỷ lệ tế bào tổng hợp sữa tăng và tế bào tiết sữa tồn tại lâu hơn khi sử dụng bST. Việc không có những thay đổi về nhu cầu năng lượng duy trì cho các chức năng bình thường và việc kéo dài hơn thời gian tiết sữa cho thấy thể trạng chung của con thú không bị ảnh hưởng xấu.
4. Tỷ lệ chất dinh dưỡng dành cho sản xuất sữa nhiều hơn và tỷ lệ chất dinh dưỡng bài thải qua phân và nước tiểu ít hơn đã làm giảm lượng chất thải trên một đơn vị sữa sản xuất được. Hiệu quả sử dụng các chất dinh dưỡng đã hấp thu (absorbed nutrients) là kết quả của sự kết hợp thường xuyên các quá trình sinh lý và chuyển hoá mô. Các chất dinh dưỡng được ưu tiên sử dụng bởi tuyến sữa bằng cách thay đổi sự chuyển hoá protein, lipid và khoáng ở các mô như mô gan, cơ, xương, mỡ mà không gây rối loạn trao đổi chất như tiểu đường, ketosis hay giảm khả năng sinh sản.
5. Chức năng sinh sản bình thường, sự phát triển của bào thai trong giai đoạn mang thai, tình trạng sức khoẻ của cả bò mẹ lẫn bê con đều không bị ảnh hưởng bởi bST. bST không làm tăng bệnh lâm sàng và cận lâm sàng đối với bào thai. FDA, các hiệp hội y khoa và hội đồng khoa học kết luận rằng việc sử dụng bST không gây các vấn đề liên quan đến sức khoẻ và an toàn cho người tiêu dùng.

### **Tính an toàn của ST**

Xác định tính an toàn thực phẩm của ST với con người bao gồm các xét nghiệm trên thú thí nghiệm và trên thú sản xuất sữa hoặc thịt nhằm thiết lập sự an toàn cho cả bST lẫn pST. ST được sản xuất tự nhiên trong thịt và sữa và nồng độ ST không tăng trong suốt thời gian sử dụng bST. Thậm chí nếu hàm lượng ST trong sữa và thịt có tăng do việc sử dụng bST hoặc pST nó cũng không gây nguy hại đối với con người bởi vì ST là một protein có cấu trúc chuyên biệt theo loài. Hơn nữa, cả bST và pST đều không có tác động trên người kể cả khi được cấp bằng đường tiêm chích. Thí nghiệm cho chuột ăn liều cao hơn 100 lần so với liều khuyến cáo sử dụng trên thú sản xuất cho thấy bST bị

tiêu hoá nhanh thành các acid amin đơn hoặc các chuỗi peptide ngắn không gây tác động giống ST.

### Hiệu quả của ST trên heo và thú nhai lại đang tăng trưởng

ST phải được cấp bằng đường dưới da mới có tác động sinh học vì nếu cấp qua đường miệng nó sẽ bị tiêu hoá giống các protein khác. Việc cung cấp ST hàng ngày bằng đường dưới da cho phép hấp thu **hormone overtime** và gây các đáp ứng thể hiện đúng tiềm năng di truyền của sự phát triển cơ. Việc cung cấp hàng ngày pST làm tăng tăng trọng hàng ngày đồng thời cải thiện thành phần quây thịt theo kiểu phụ thuộc vào liều sử dụng (Cambell và ctv 1988, 1989, 1991; Dunshear và ctv 2002; Etherton và ctv 1987). Tổng khối cơ của quây thịt ở cùng trong lượng cơ thể sống tăng 28% khi sử dụng ở liều thấp 50µg/kgP và 38% khi sử dụng ở liều cao 200µg/kgP (Krich và ctv 1992). ST làm giảm hàm lượng chất béo trong cơ và tổng mô mỡ trong quây thịt (Thiel 1993). Những nghiên cứu này đã mô tả toàn diện các đáp ứng đối với pST khi heo được cho ăn khẩu phần đầy đủ. Các đáp ứng sẽ kém hơn nếu cung cấp không đủ các chất dinh dưỡng, đặc biệt là protein. Bởi vì pST làm giảm cả tích lũy mỡ lẫn lượng thức ăn ăn vào, việc điều chỉnh khẩu phần dinh dưỡng đặc biệt là chia khoá để tối ưu hoá các đáp ứng.

ST tác động rất ít trên khả năng tiêu hoá chất dinh dưỡng. Các tác động này là kết quả của sự gia tăng hiệu quả sử dụng protein trong khẩu phần. Trong một số trường hợp có thể có sự gia tăng nhu cầu protein để phục vụ cho sự tăng tích lũy cơ. pST tác động rất ít hoặc không có tác động lên nhu cầu protein hàng ngày của heo đang tăng trưởng (30-60kg). pST cũng tác động ít đến hiệu quả sử dụng protein trong thức ăn đối với heo giai đoạn xuất chuồng (60-120kg). Có sự gia tăng nhu cầu protein tương ứng với sự tăng tích lũy protein (Campell và ctv 1991; Dunshear 1994). Thất bại trong việc tăng protein khẩu phần sẽ làm giảm hiệu quả kích thích tích lũy mô cơ và protein của pST.

Mặc dù lượng protein và năng lượng khẩu phần ăn vào tác động lên các đáp ứng tích lũy protein, sự tích lũy mỡ giảm ở mỗi mức độ protein và năng lượng khẩu phần heo ăn vào khi sử dụng pST. Trên các heo được sử dụng pST, ở tất cả các mức độ năng lượng, tích lũy protein luôn cao hơn so với tích lũy mỡ và năng lượng. Sự tăng tổng hợp protein dẫn đến sự tăng nhu cầu năng lượng duy trì. Nhu cầu năng lượng duy trì tăng kết hợp với lượng thức ăn ăn vào giảm có thể giới hạn các đáp ứng với pST nếu khẩu phần ăn vào không đáp ứng đủ tiềm năng phát triển cơ (Dunhsea 1994).

Sự tích lũy protein trên thú nhai lại đang tăng trưởng thường bị giới hạn bởi năng lượng, điều này giải thích tại sao thú nhai lại được sử dụng ST thường không giảm lượng thức ăn ăn vào. Sự tích lũy lipid giảm và phần năng lượng dư ra do giảm tích lũy lipid được chuyển sang cho sự tích lũy protein (hay tiết sữa). Vì vậy, để đạt được những lợi ích tối đa của các ST ngoại lai (*exogenous ST*), cần phải tăng tối đa chất dinh dưỡng ăn vào bất kể loài gia súc và tình trạng sinh lý.

Số lượng và chất lượng protein khẩu phần cũng có thể giới hạn các tác động của ST trên sự tích lũy protein ở thú nhai lại. Quan điểm này được chứng minh qua việc cung cấp bổ sung protein chất lượng cao dưới dạng casein hấp thu qua dạ múi khê đã làm tăng đáp ứng đối với bST (Beermann và ctv 1991; Houseknecht và ctv 1992).

Sự tăng toàn bộ cơ thể, tỷ lệ cơ trong quây thịt heo, cừu và trâu bò một cách phụ thuộc vào liều sử dụng đã chứng minh rõ nét những ảnh hưởng quan trọng của ST trong sự tăng trưởng cơ xương (NRC 1994). Sự tăng phát triển xương đôi khi xảy ra đồng thời với thay đổi nhẹ về chất lượng thịt. Ví dụ, rất nhiều những vân mỡ và mỡ bên trong bó cơ bị giảm đều khi sử dụng pST. Có ít hoặc không có những tác động của pST trên độ mềm của thịt và vẻ bên ngoài được báo cáo (Dunshea 1994).

### **Cơ chế hoạt động của somatotropin**

Những tác động của ST bị ảnh hưởng bởi trạng thái sinh lý, tuy nhiên trong mọi trường hợp, ST kết hợp sự trao đổi chất với các chất dinh dưỡng thành phần (partition nutrients) vào mô cơ, mô xương (giai đoạn tăng trưởng) và sự tổng hợp sữa (giai đoạn sản xuất sữa). Nhiều tác động của ST là trực tiếp và trung gian thông qua các đáp ứng thay đổi đối với các *hormone homeostatic* như insulin hoặc catecholamines. Các tác động khác là gián tiếp và được cho là qua trung gian hệ thống các IGF.

Rõ ràng ST làm tăng tích lũy protein trên thú tăng trưởng và tổng hợp protein sữa đối với thú sản xuất sữa, tuy nhiên cơ chế chính xác và mức độ tác động chuyển hóa protein là trực tiếp hay gián tiếp thông qua hệ thống IGF vẫn đang là các chủ đề nghiên cứu sôi nổi. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy đối với thú đang tăng trưởng, việc tăng tích lũy protein chủ yếu là do tăng tổng hợp protein và ít tác động đến sự thoái biến protein. Sự tăng tổng hợp protein cùng với giảm oxi hóa các acid amin (sử dụng như nguồn cung năng lượng) cho phép phần lớn các acid amin đã hấp thu (absorbed acid amin) được sử dụng cho tích lũy protein.

Sử dụng bST cho bò đang sản xuất sữa sẽ làm tăng tổng hợp tất cả các thành phần của sữa và do đó làm tăng sản lượng sữa. Cơ chế này liên quan đến việc tăng khả năng tổng hợp và kéo dài tuổi thọ của các tế bào biểu mô tuyến sữa. Sự tăng lượng máu đến tuyến sữa và tăng hấp thu các chất dinh dưỡng từ máu vào tuyến sữa cũng xảy ra. Sự tăng tổng hợp sữa còn do một loạt những thay đổi xảy ra ở các mô khác của cơ thể nhằm đảm bảo cho tuyến sữa luôn được cung cấp đầy đủ các chất dinh dưỡng cần cho sự tổng hợp sữa. Những thay đổi này liên quan đến hầu hết các mô trong cơ thể bò.

Sự tổng hợp lipid trong những mô mỡ của heo đang tăng trưởng được sử dụng pST giảm đến 85% (Dunshea 1992). Khả năng kích thích tổng hợp lipid của Insulin cũng giảm tương tự, chủ yếu do giảm nhạy cảm đối với Insulin. Sử dụng pST làm giảm tốc độ loại thải glucose ra khỏi cơ thể trong đáp ứng đối với thử nghiệm Insulin hay glucose, và có sự tăng tế bào plasma đáp ứng với Insulin để tăng hấp thu glucose sau bữa ăn (Wray-Cahhen và ctv 1991). Việc đề kháng với insulin và sự giảm tổng hợp, dự trữ mô mỡ và sự oxi hóa glucose là nguyên nhân của sự giảm lượng thức ăn vào khi sử dụng pST. Sử dụng pST cũng gây thoái biến lipid trong các đáp ứng với các kích thích adrenergic trên heo và trâu bò.

### **Sự phát triển các kỹ thuật metabolic modifier**

Các hợp chất bổ sung đang được nghiên cứu về tính hiệu quả và an toàn trên thú sản xuất thịt. Những hợp chất này bao gồm các chất bổ sung vào thức ăn betain và chromiun picinolate và vaccine (Improvac) làm tăng tốc độ tăng trưởng, giảm mùi hôi thường thấy trên những heo đực không thiến được nuôi đến trọng lượng xuất chuồng

(Dunshea 2001). Việc sử dụng những plasmid vector hormone tăng trưởng giải phóng hormone trong mô cơ thú cho thấy tiềm năng sử dụng những vector này như những kỹ thuật mới để đạt được những hiệu quả tương tự như khi sử dụng ST (Draghia-Akli và ctv 2003).

### **Kết luận**

Nghiên cứu khoa học giúp hiểu biết về sự điều phối sử dụng chất dinh dưỡng trong chăn nuôi dẫn tới những phát triển có tính thương mại, sự cho phép của FDA và việc sử dụng các metabolic modifiers. Ba nhóm metabolic modifier được sử dụng bao gồm các mảnh ghép đồng hóa estrogenic và androgenic dùng cho trâu bò thịt giai đoạn tăng trưởng và xuất chuồng;  $\beta$ -adrenergic agonist dùng cho trâu bò, heo thịt giai đoạn xuất chuồng; và hormone somatotropin (hormone tăng trưởng) cho bò đang sản xuất sữa. Ở một số nước, somatotropin còn được cho phép sử dụng trên heo. Những hợp chất này làm thay đổi trao đổi chất của con thú theo những cách chuyên biệt nhằm nâng cao tăng trọng và lượng thịt, sữa tạo ra trên 1 đơn vị thức ăn ăn vào, do đó cải thiện hiệu quả sản xuất sữa, thịt. Lợi ích tối ưu của những metabolic modifier đang được cho phép sử dụng và những lỗ lực phát triển thành công trong các nghiên cứu chính là sự tăng độ bền và khả năng sản xuất của đàn gia súc. Những lợi ích này được chi sẻ cho người chăn nuôi, người chế biến và người tiêu dùng. Người chăn nuôi được lợi nhờ vào sự cải thiện hiệu quả sản xuất; người chế biến được lợi vì tăng tỷ lệ nạc và năng suất sữa; và người tiêu dùng có lợi vì sản phẩm rẻ hơn, sạch hơn và vì những yêu cầu khắt khe về tính an toàn cho con người và gia súc đều được đáp ứng.