

## ФИТОБИОТИКИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА У ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ — МИНИ-ОБЗОР\*

Е.А. СИЗОВА<sup>✉</sup>, К.С. НЕЧИТАЙЛО, С.В. ЛЕБЕДЕВ

Эффективность выращивания цыплят-бройлеров напрямую зависит от функционального состояния желудочно-кишечного тракта (N. Abdelli с соавт., 2021). Микробиом кишечника играет ключевую роль в модуляции иммунной системы и регуляции пищеварительной функции. Взаимосвязь между рационом и таксономическим профилем вызывает особый интерес к функциональным продуктам питания, положительно влияющим на микробиом (S. Khan с соавт., 2020). Метаболиты, синтезируемые микроорганизмами кишечника, служат основными модуляторами перекрестной коммуникации между хозяином и микробиомом. Среди таковых выделяют короткоцепочечные жирные кислоты, триптамиин, конъюгированные линолевые кислоты, индол и его производные, а также желчные кислоты (S.A. Lee с соавт., 2017; S. Khan с соавт., 2020). Следовательно, микробиом — это основополагающее звено в поддержании продуктивных взаимодействий между хозяином и кишечником (S.A. Lee с соавт., 2017). Фитобиотики (ФБ) служат безопасной и эффективной альтернативой кормовым антибиотикам (M. Kikusato с соавт., 2021). Цель настоящего обзора — систематизация информации об эффективности ФБ как потенциальных регуляторов микробиома кишечника у цыплят-бройлеров. Полезные функции растительных экстрактов в основном зависят от их специфических биоактивных компонентов (органические кислоты, полисахариды, флавоны), которые синтезируются в качестве антимикробных средств против патогенных микроорганизмов (O.A. Bagno с соавт., 2018; J.J. Flees с соавт., 2021). Известно, что механизм действия ФБ заключается в разрушении мембраны патогенных микроорганизмов, модификации поверхности клеток с изменением вирулентности, стимуляции иммунной системы (S. Diaz-Sanchez с соавт., 2015). Контакт микробиома и фитохимических веществ — это двусторонний процесс, в котором бактерии метаболизируют полифенолы в более простые метаболиты, в свою очередь, полифенолы оказывают влияние на популяцию кишечных микроорганизмов, приводя к сдвигу метаболической активности (Y. Iqbal с соавт., 2020). ФБ контролируют рост и таксономический состав микробиома кишечника, поскольку фитохимические вещества подобно пребиотикам положительно влияют на состояние желудочно-кишечного тракта даже при минимальном всасывании в тонком кишечнике (J. Martel с соавт., 2020). При скармливании фитохимических веществ повышаются показатели продуктивности птицы. Установлено, что дополнение рациона ФБ оказывает положительный эффект на метаболическую активность организма и повышает его адаптационный потенциал, что выражается в активации экспрессии некоторых генов (*IL6* и *BPIFB3*) как у зараженных, так и у незараженных птиц (G.Y. Laptev с соавт., 2021). Растительные соединения способны не только напрямую улучшать здоровье цыплят-бройлеров, но и модулировать микробиоту их желудочно-кишечного тракта, повышая продуктивность (O.A. Bagno с соавт., 2018). Эксперименты, выполненные по этой тематике, демонстрируют противоречивые результаты, но в любом случае полученные к настоящему времени данные отражают сложный характер связей между окружающей средой, хозяином и микробиомом. Для выяснения механизмов модулирующего действия ФБ на экосистему желудочно-кишечного тракта бройлеров необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: фитобиотики, фитогенные соединения, цыплята-бройлеры, продуктивность, стимуляторы роста, микробиом.

Чтобы удовлетворить растущий рыночный спрос на мясо птицы, производители вынуждены выращивать цыплят-бройлеров в условиях, обеспечивающих максимально быстрое увеличение живой массы, в связи с чем возникает необходимость в использовании различных стимуляторов роста. При этом потребители все чаще отдают предпочтение натуральным продуктам, что ведет к ограничению использования кормовых антибиотиков. По прогнозам, с 2018 по 2023 год объем мирового рынка фитобиотиков (ФБ) расширится примерно с 631,4 млн до более чем 962,5 млн долларов США (1).

Продуктивность цыплят-бройлеров напрямую связана с функциональным состоянием кишечника, которое определяется структурой рациона и взаимосвязанной с ней активностью желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

\* Исследования выполнены при поддержке гранта РНФ (проект № 22-26-00253).

кишечного микробиома и иммунной системы (2). Микробиом кишечника играет ключевую роль в модуляции иммунной системы, переваривании питательных веществ и регуляции функции ЖКТ. Подобные эффекты опосредованы сложными микробными взаимодействиями, качественными и количественными характеристиками метаболитов, продуцируемых членами микробного сообщества или полученными в результате трансформации нутриентов (3). Микробиота обеспечивает гомеостаз кишечника, формирует толерантность к инфекциям и непатогенным стрессорам (4). Метаболиты, синтезируемые микроорганизмами кишечника, служат основными модуляторами перекрестной коммуникации между хозяином и микробиомом. Среди таковых выделяют короткоцепочечные жирные кислоты, триптамин, конъюгированные линолевые кислоты, индол и его производные, а также желчные кислоты (3). Следовательно, микробиом — это основополагающее звено во взаимодействии между кишечником и другими системами организма птицы, что обеспечивает ее высокую продуктивность (5). Поскольку цыплята-бройлеры слабо толерантны к действию потенциально патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia coli*, *Salmonella* и *Clostridium perfringens*, необходимо уделять особое внимание функциональному состоянию ЖКТ (6).

Установление взаимосвязи между рационом и таксономическим профилем кишечной микробиоты повысило интерес к функциональным продуктам питания, которые оказывают положительное влияние на сообщество кишечных микроорганизмов и, как следствие, на здоровье хозяина в целом. Один из таких продуктов — ФБ как безопасная и эффективная альтернатива кормовым антибиотикам (1). ФБ в основном известны благодаря транскрипционно-модулирующему действию и выраженной антиоксидантной, противовоспалительной, противомикробной активности (7). Показано, что вторичные метаболиты растений имеют свойства, сопоставимые с антибиотическими стимуляторами роста, которые способствуют поддержанию здоровья кишечника и в целом улучшению продуктивных показателей у цыплят-бройлеров (6).

ФБ обладают стимулирующим эффектом благодаря химическим свойствам и вкусовым качествам (изменяют привлекательность и потребление корма), противомикробной активности, улучшению переваривания и всасывания питательных веществ с усилением функций кишечника, а также прямому и косвенному анаболическому влиянию на ткани-мишени через системы эндокринной и антиоксидантной защиты (8). Вариабельный состав ФБ затрудняет установление возможных механизмов их воздействия на организм бройлеров, в частности на экосистему пищеварительного тракта (6). При этом именно воздействием на микробиом опосредовано влияние на продуктивность, а соответственно, и на эффективность выращивания бройлеров (9).

Цель настоящего обзора — систематизация информации об эффективности ФБ как потенциальных регуляторов таксономического состава и активности микробиома кишечника у цыплят-бройлеров.

**Физико-химические свойства фитобиотиков.** Фитогенные добавки влияют на состояние желудочно-кишечного тракта, что в первую очередь отражается на показателях продуктивности (7, 10).

ФБ представляют собой гетерогенную группу кормовых добавок растительного происхождения с высоким содержанием биоактивных соединений (7). Сырьем для них служат растительные экстракты или части растений (листья, корневища, корни, цветки или кора, луковицы, стебли, а также плоды и семена) с максимальным накоплением биологически активных веществ (11). Установлено, что экстракты из листьев обладают более высокой

биологической активностью. Это связано с тем, что состав листьев характеризуется обилием фармакологически активных компонентов, в частности полифенолов (12).

По химическому строению ФБ подразделяют на шесть категорий: фенольные соединения, алкалоиды, азотсодержащие соединения, сероорганические соединения, фитостеролы и каротиноиды (13). На практике используются также биоактивные экстракты, например эфирные масла (ЭМ), пигменты (в основном каротиноиды, антоцианы), алкалоиды, гликозиды, фенолокислоты, фитостеролы, флавоноиды (11). ЭМ — это эссенции растительного происхождения, полученные посредством перегонки с водой и/или паром (10), которые представляют собой смесь химических соединений — терпенов, терпеноидов и полифенолов (фенилпропены, флавоноиды) (14). ЭМ ценны благодаря противомикробным, противовирусным, антиоксидантным и противопаразитарным свойствам (2). Антиоксидантная активность ФБ, особенно фенолокислот и флавоноидов, определяется преимущественно строением и делокализацией электронов над ароматическим ядром (7).

Одно из основных преимуществ ФБ — пониженная или нулевая токсичность, высокая доступность и удобство применения в сельскохозяйственной практике (15).

Механизм действия фитобиотиков. Предполагается, что ФБ оказывают на микробиоту цыплят-бройлеров прямое и опосредованное воздействие. Прямой механизм заключается в разрушении мембраны патогенных микроорганизмов; модификации поверхности клеток, влияющих на вирулентность; стимуляции иммунной системы, в частности активации лимфоцитов, макрофагов и НК-клеток; защите слизистой оболочки кишечника от колонизации бактериальными патогенами; стимулировании роста полезных бактерий, таких как *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* (16).

Механизм прямого действия ЭМ до конца не выяснен, однако есть сведения о нарушении целостности клеточной мембраны микроорганизмов после взаимодействия с ЭМ (17), которые благодаря липофильным характеристикам способны диффундировать через липидный слой. Мембраны бактериальных клеток, обеспечивающие относительно стабильную внутреннюю среду для жизнедеятельности бактерий, отвечают за барьерный и селективный транспорт метаболитов, а также выполняют другие важные биологические функции — поддержание гормонального гомеостаза, осуществление ферментативных реакций (мембранные белки нередко обладают ферментативной активностью и/или участвуют в ее мембранной регуляции), распознавание клеток и участие в сигнальной трансдукции (18, 19). Для нормального роста бактериям необходимо сохранять морфологическую и функциональную целостность мембраны. Известно, что противомикробные вещества разного происхождения, используя в качестве мишени поверхностные структуры бактерии и модулируя их проницаемость, могут влиять на клеточный метаболизм, гомеостаз и морфологию (20). Пермеабиллизация мембраны приводит к изменению притока ионов, коагуляции цитоплазмы и структурным повреждениям мембраносвязанных белков, чем определяются противомикробные эффекты (10, 21).

ЭМ душицы обладает выраженными антиоксидантными и противомикробными свойствами, при этом наиболее биоактивное соединение в составе ЭМ душицы — карвакрол. Действие карвакрола, по-видимому, связано с гидроксильной группой в его фенольном кольце и гидрофобным характером; карвакрол взаимодействует с липидным бислоем цитоплазматических мембран, нарушая их целостность и вызывая утечку клеточного со-

держимого — ионов, аденозинтрифосфата и нуклеиновой кислоты (22).

Существует гипотеза, что грамположительные бактерии более восприимчивы к действию гидрофобных соединений, таких как ЭМ (23). Причину этого связывают с наличием у грамположительных бактерий клеточной стенки, состоящей из толстого слоя пептидогликана, который связан с гидрофобными белками и тейхоевой кислотой, что облегчает проникновение молекул, также обладающих гидрофобными свойствами. Грамотрицательные бактерии имеют более сложную клеточную оболочку, состоящую из внешней мембраны, связанной с внутренним слоем пептидогликана через липопотеины. Внешняя мембрана содержит белки и липополисахариды (липид А), что делает ее более устойчивой к действию гидрофобных ЭМ (24). Возможные механизмы влияния ЭМ на размножение бактерий заключаются в разрушении внешней мембраны или двойного слоя фосфолипидов, изменении состава жирных кислот, увеличении текучести мембраны с последующим выходом протонов из клетки, нарушении захвата глюкозы и ингибировании активности ферментов (23).

В состав ЭМ могут входить 100 химических соединений, при этом преобладание одного или нескольких из них формируют хемотип ЭМ (25). Биологическая функция эфирных масел связана с активностью их основных компонентов, структурной конфигурацией присутствующих соединений, их функциональными группами и возможными синергическими эффектами (26). Установлено, что комбинации ЭМ обладают высоким противомикробным действием в виду синергетического влияния, когда совместный эффект нескольких соединений больше, чем сумма их эффектов по отдельности (17).

Карбонильные группы анетола и фенхона из фенхеля присоединяются к белкам клеточной мембраны и оказывают антимикробное действие за счет нарушения структуры липидного слоя плазматической мембраны микроорганизмов, что приводит к потере клеточного содержимого (27).

Опосредованный механизм действия ФБ обусловлен их способностью модулировать функциональную активность микробиома, с изменением которой связано состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (структура микроворсинок, глубина крипт) (28). Отметим, что всасывание ФБ, в том числе ЭМ, в тонком кишечнике очень низкое — около 2-15 % (28, 29). Значительную часть ФБ составляют полифенолы. Вследствие низкой абсорбции около 90 % фенольных соединений попадают в толстую кишку в неизменном виде (29). Более 90 % полифенолов, поступающих в кишечник бройлеров, перевариваются представителями кишечной микробиоты, а не пищеварительными ферментами. Микробная деградация полифенолов с образованием промежуточных продуктов, включая агликоны и метаболиты ароматических кислот, повышает их биодоступность и усиливает эффект ФБ. ФБ модулируют микробиом в большей степени в слепой кишке, чем в подвздошной. Это связано с особенностями состава микробных ассоциаций, метаболизма ФБ и их абсорбции в разных отделах кишечника (30).

Взаимодействие микробиоты и фитохимических веществ — это двусторонний процесс. Например, бактерии осуществляют деградацию полифенолов, метаболизируя их до более простых соединений, а полифенолы влияют на состав популяции кишечных микроорганизмов, приводя к сдвигу их метаболической активности (29). ФБ способны контролировать рост и состав микробиома кишечника, поскольку фитохимические вещества, подобно пребиотикам, оказывают положительный эффект на состояние ЖКТ даже при минимальном всасывании в тонком кишечнике (31).

Некоторые ФБ приводят к увеличению выработки короткоцепочных

жирных кислот — лактата, ацетата и бутирата, что свидетельствует об усилении метаболического распада углеводов. Многие ФБ сами могут быть источниками органических кислот и снижать рН в желудочно-кишечном тракте, что ингибирует рост патогенных бактерий (в частности *Escherichia coli*) (32).

Выше мы отмечали, что морфологические признаки (длина ворсинок, глубина и высота крипт) служат показателями здоровья кишечника (29). Удлинение ворсинок положительно сказывается на пищеварении, улучшает всасывание питательных веществ и способствует увеличению массы тела. Следовательно, изменения в морфологии кишечника влияют на усвоение питательных веществ и продуктивность животных (29). Показано, что ФБ оказывают воздействие на функциональное состояние ворсинок в тонком кишечнике. Увеличение размера ворсинок коррелирует с повышенным всасыванием метаболитов. ФБ способны приводить к увеличению высоты ворсинок и глубины крипт в кишечнике бройлеров. Кроме того, один из распространенных эффектов ФБ — снижение численности *E. coli*, что также способствует увеличению площади поверхности ворсинок (33). При модификации микробиоты кишечника под воздействием ФБ повышается переваримость и всасывание питательных веществ (32).

Влияние фитобиотиков на микробиоту цыплят-бройлеров. Среди ФБ эфирные масла пользуются большей популярностью благодаря выраженным антимикробным свойствам (9). При этом каждый из компонентов, входящих в состав эфирного масла, обладает своим механизмом действия, что в совокупности приводит к синергизму (16). Добавление ЭМ в рацион бройлеров улучшает показатели роста, регулирует состав кишечного микробиома (табл.) и значительно снижает последствия воздействия патогенных микроорганизмов, таких как *Salmonella* (34), *E. coli* (35), *Clostridium perfringens* (36) и *Eimeria* spp. (37).

Лактобациллы метаболизируют полифенолы, производя энергетические субстраты для клеток. *Lactobacillus acidophilus* способны преобразовывать растительные гликозиды с образованием агликонов (38). *L. delbrueckii* и *Eubacterium ramulus* могут использовать эти агликоны в качестве питательных субстратов (29). *Bacteroides ovatus*, *Veillonella* sp. и *Ruminococcus productus* дополнительно метаболизируют агликоны посредством раскрытия кольца, расщепления лактона, декарбоксилации, дегидроксилирования, деметилирования, восстановления и изомеризации (39).

#### Фитобиотики и их действие на таксономический профиль разных отделов кишечника у цыплят-бройлеров

Растение-производитель	Активный компонент	Оказываемое действие	Ссылка
Подвздошная кишка			
Красный перец ( <i>Capsicum annuum</i> L.)	Капсаицин	↓ <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , грамположительные лактобактерии	(9)
Фенхель ( <i>Foeniculum vulgare</i> Miller)	Анетол, лимонен, фенхон, эстрагол, сафрол, α-пинен, камфен, бетапинен, сабейнен, β-мирцен, фелландрен, цисоцимен, парацимол, γ-терпинен, камфора	↓ <i>E. coli</i> ; ↑ <i>Lactobacillus</i> spp.	(27)
Кориандр ( <i>Coriandrum sativum</i> L.)	Линалоол, α-пинен, γ-терпинен, геранилацетат, камфора, гераниол	↓ <i>E. coli</i> ; ↑ <i>Lactobacilli</i>	(46)
Анис ( <i>Pimpinella anisum</i> L.)	Транс-анетол, эвгенол, анисальдегид, полиацетилены, метилхавикол, скополетин, эстрагол, кумарины, умбел-лифрон, эстроны и полиены	↓ Колонизация патогенными бактериями	(47)
Аджван ( <i>Trachyspermum ammi</i> L.)	γ-Терпинен, тимол, п-цимол, β-пинен	↓ <i>E. coli</i> ; ↑ <i>Lactobacilli</i>	(48)

Магнолия лекарственная ( <i>Magnolia officinalis</i> Rehder & E.H. Wilson)	Магнолол, хонокиол	↓ <i>Streptococcus</i> и неидентифицированные <i>Cyanobacteria</i> ; ↑ α-Разнообразие и β-разнообразие бактерий, обилие <i>Firmicutes</i> , <i>Lactobacillus</i>	(43)
Лаванда ( <i>Lavandula angustifolia</i> Miller)	Мирцен, α-пинен, кариофиллен, линалоол, α-терпинеол, борнеол, камфора, карвон, эукарвон, линалоолацетат, лавандулилацетат, геранилацетат, нераль	↓ <i>E. coli</i> и колиформные бактерии; ↑ Пробиотические бактерии, бактериостатическое действие	(49)
Тимьян ( <i>Thymus vulgaris</i> L.)	Тимол, карвакрол	↓ <i>E. coli</i> и общая численность грамотрицательных бактерий; ↑ Численность популяции молочнокислых бактерий	(50)
Лук ( <i>Allium cepa</i> L.)	Пропилтиосульфидат, пропилпропантиосульфидат	↓ <i>E. coli</i> ; ↑ <i>Lactobacillus</i> и <i>Streptococcus</i>	(33, 45)
Щавель ( <i>Rumex nervosus</i> L.)	Галловая кислота, катехин, хлорогеновая кислота и кофеин	↓ <i>E. coli</i>	(51)
Каштан ( <i>Castanea sativa</i> Miller) и квебрахо ( <i>Schinopsis lorentzii</i> )	Танины	↓ <i>Bacteroides</i> ; ↑ Представители отряда <i>Clostridiales</i> семейств <i>Ruminococcaceae</i> и <i>Lachnospiraceae</i>	(52)
Душица ( <i>Origanum vulgare</i> L.)	Карвакрол, тимол	↓ <i>Streptococcus</i> ; ↑ <i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> ; ↑ Синтез уксусной и масляной кислот	(22, 40)
Эвкалипт ( <i>Eucalyptus globulus</i> La Billardière)	1,8-цинеол (эвкалиптол), α-пинен, α-фелландрен, γ-терпинен, α-терпинеол, цимен, лимонен и спатуленол	↓ <i>E. coli</i> ; ↑ Численность популяции молочнокислых бактерий	(44)
Корица ( <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Jan Svatopluk Presl)	Кориичный альдегид, эвгенол, 3-фенил, 2-пропеналь	↓ <i>E. coli</i> ; ↑ <i>Lactobacillus</i> и <i>Bifidobacterium</i>	(53, 54)
Мелисса лекарственная ( <i>Melissa officinalis</i> L.)	Галловая кислота, катехин, хлорогеновая кислота, кофейная кислота, эллаговая кислота, эпикатехин, рутин и кверцетин	↑ Число колоний энтерококков	(55)
Лук Хукера ( <i>Allium hookeri</i> Thwaites)	Сероорганические соединения, полифенолы и алицин	↓ <i>Eubacterium nodatum</i> , <i>Marvinbryantia</i> , <i>Oscillospira</i> и <i>Geotria</i>	(12)
Лотос ( <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertner)	Алкалоиды и флавоноиды	Тонкий кишечник ↓ <i>Peptostreptococcaceae</i> ; ↑ <i>Clostridiaceae</i> и <i>Bacteroidales</i> S24-7	(20)
Чеснок ( <i>Allium sativum</i> L.)	Алиин, диаллилсульфиды, алицин	↓ <i>Escherichia coli</i> ; ↑ <i>Lactobacillus</i>	(56)
Куркума ( <i>Curcuma longa</i> L.)	Куркумин	Тошная кишка ↓ <i>E. coli</i> ; ↑ Общее число аэробных мезофильных и молочнокислых бактерий	(57)
Зеленый чай ( <i>Camellia sinensis</i> L.)	Катехины	Подвздошная кишка и слепая ↓ <i>E. coli</i> , <i>Lactobacillus</i>	(58)
Маклея сердцевидная ( <i>Macleaya cordata</i> Willdenow)	Сангвинарин, хелеритрин	Двенадцатиперстная кишка, тошная и подвздошная/слепая кишка ↓ <i>Corynebacterium</i> , <i>Brachybacterium</i> , <i>Dietzia</i> , протеобактерии; ↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Firmicutes</i> , соотношение <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	(35, 41)

Примечание. Символы ↓ и ↑ означают соответственное снижение и увеличение показателя.

Показано, что добавление 1 % порошка душицы в рацион цыплят-бройлеров приводит к избирательному изменению определенных групп бактерий. В частности, представленность *Streptococcus* уменьшается, *Enterococcus* — увеличивается, изменяется соотношение видов *Lactobacillus*. При этом продукция короткоцепочечных жирных кислот была на 61 % выше в опытных группах в сравнении с контролем. В результате эти эффекты приводили к улучшению морфологии слизистой кишечника, стиму-

ляции иммунной системы и в целом к повышению продуктивности бройлеров (40). Антимикробная активность экстрактов разных видов душицы была продемонстрирована на грамотрицательных бактериях, включая *Salmonella typhimurium*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* и *Enterobacter cloacae*, а также на грамположительных бактериях *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes* и *Bacillus subtilis* (17).

Экстракт ФБ *Macleaya cordata* содержит сангвинарин и хелеритрин. Эти вещества входят в группу бензилизохинолиновых алкалоидов, обладающих противомикробными и противовоспалительными свойствами. Кроме того, сангвинарин по молекулярной структуре очень похож на бензилизохинолиновый алкалоид берберин, имеющий высокую клиническую эффективность при лечении ряда заболеваний благодаря модуляции кишечной микробиоты (35, 41). Экстракт *Macleaya cordata* приводит к увеличению представленности *Lactobacillus* в передней кишке. Более того, благодаря механизму перекрестного использования нутриентов лактат, вырабатываемый *Lactobacillus*, может метаболизироваться анаэробными бактериями с образованием бутирата, который служит источником энергии для клеток кишечника, что сопровождается выраженным противовоспалительным эффектом (41). Установлено, при добавлении сангвинарина в рацион бройлеров происходит сдвиг таксономического профиля микробиоты в сторону *Ruminococcaceae*, *Clostridium*, *Lachnospiraceae*, *Butyricoccus* и *Faecalibacterium*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (35).

Берберин как природный пентациклический изохинолиновый алкалоид, выделенный из корней, корневищ, стеблей, коры и листьев *Rhizoma coptidis*, *Cortex phellodendri*, *Hydrastis canadensis* и *Berberis*, обладает сильным антимикробным, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Скармливание этого алкалоида бройлерам приводит к изменениям состава микробиоты, в частности к снижению представленности филума *Firmicutes* и родов *Lachnospiraceae*, *Lachnoclostridium*, *Clostridiales* и *Intestinimonas* с одновременным увеличением численности филума *Bacteroidetes* и родов *Bacteroides* и *Lactobacillus* (42).

Магнолол и его изомер хонокиол — основные фенольные вещества, извлекаемые из корня и коры *Magnolia officinalis*. Магнолол и хонокиол обладают противовоспалительной, антиоксидантной, антибактериальной активностью и участвуют в регуляции метаболизма. Установлено влияние этих веществ на функциональные показатели микробиоты подвздошной кишки бройлеров, в частности отмечено усиление активности метаболических путей, связанных с трансформацией валина, аспартата, глутамата и двухосновных кислот. Кроме того, добавление магнолола усиливало пути, связанные с биосинтезом ансамицинов. Рифамицины, входящие в состав ансамицинов, проявляют антимикробную активность в отношении аэробных бактерий и сальмонелл (43).

Постоянное скармливание цыплятам-бройлерам экстракта цитрусовых с высоким содержанием флавонов приводит к модуляции структуры микробиоты, в частности к увеличению количества *Bifidobacterium* и активация экспрессии мРНК генов кишечного барьера (*ZO-1* и *Claudin*) в подвздошной кишке. Одновременно с этим наблюдалось увеличение количества *Lactobacillus*, концентрации лактата и короткоцепочечных жирных кислот в слепой кишке с последующим снижением концентрации белковых продуктов ферментации (аммиак, п-крезол, индол, общие амины, спермидин, метиламин и тирамин) (32).

Антибактериальная активность эвкалипта (*Eucalyptus globulus*) обусловлена биологическим действием 1,8-цинеола, лимонена и  $\alpha$ -пинена. По-

казано, что добавление в рацион ЭМ эвкалипта способствует снижению количества *E. coli* и увеличению популяции молочнокислых бактерий в содержимом слепой кишки (44).

В кормление цыплят-бройлеров используют экстракты лука *Allium* в качестве кормовой добавки. В состав лука входят сероорганические соединения. Среди них высокой биологической активностью обладают тиосульфиды. Они летучи и легко испаряются, что приводит к значительному изменению конечных концентраций в корме. Тиосульфиды в присутствии O<sub>2</sub> быстро образуют высокостабильные тиосульфиды (45). В состав *Allium hookeri* входит аллицин, придающий этому луку яркий пряный вкус. Аллицин представляет собой сероорганическое соединение с характерной антибактериальной активностью против различных микроорганизмов, включая *Staphylococcus* и *Pseudomonas*. Этот эффект объясняется химической реакцией с тиоловыми группами ферментов, влияющих на метаболическую активность цистеиновых протеиназ — предполагаемых факторов вирулентности бактерий (12).

В качестве источников ФБ изучаются как целые растения, так и выделенные из них активные соединения — апигенин, кверцетин, куркумин и ресвератрол, терпены (эвгенол, тимол, карвакрол, капсаицин и артемизинин) и альдегиды (коричный альдегид и ванилин). Эти молекулы обладают не только противомикробными (в том числе противобактериальными, противогрибным, противовирусными и противопротозойными), но и противовоспалительными, антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами, а также улучшают морфологию и состояние слизистой оболочки кишечника (59-61).

Таким образом, за последние 20 лет интерес к применению фитобиотиков (ФБ) в животноводстве значительно возрос. Фитобиотиками называют вещества растительного происхождения с высоким содержанием биоактивных соединений, главное действие которых заключается в модулировании кишечной микробиоты и ее метаболизма. Потенциал ФБ позволяет использовать их в качестве основного агента в органическом птицеводстве. Полезные функции растительных экстрактов зависят от их специфических биоактивных компонентов, таких как органические кислоты, полисахариды и флавоны, которые могут синтезироваться в качестве антимикробных агентов. Важно понимать механизм действия каждого из компонентов, который, в свою очередь, определяется его физико-химическими свойствами и опосредует эффекты синергизма или антагонизма этих биоактивных соединений. Имеющиеся данные подтверждают, что эффективность ФБ, используемых в качестве кормовых добавок для цыплят-бройлеров, обусловлена не только модуляцией состава и метаболической активности симбионтной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте, но и улучшением его функционального состояния даже при минимальном всасывании ФБ в тонком кишечнике. При этом снижение доли патогенных микроорганизмов в кишечнике и увеличение количества пробиотических значительно повышает продуктивность цыплят-бройлеров. Механизм действия ФБ обусловлен, в частности, их липофильной структурой и способностью воздействовать на цитоплазматические мембраны клеток. Эффект ФБ в большей степени проявляется в слепой кишке, но не в подвздошной. Очевидно, что взаимодействия в системе микробиота—макроорганизм—условия среды при применении кормовых ФБ носят сложный характер (тем более с учетом разнообразия этих химических соединений, их антагонистических и синергетических отношений) и требуются дополнительные исследования для определения механизмов действия ФБ на экосистему желудочно-кишечного тракта бройлеров.



## PHYTOBIOTICS AS POTENTIAL REGULATORS OF THE GUT MICROBIOME COMPOSITION AND FUNCTIONAL ACTIVITY IN BROILER CHICKENS — A MINI-REVIEW

E.A. Sizova ✉, K.S. Nechitailo, S.V. Lebedev

Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies RAS, 29, ul. 9 Yanvarya, Orenburg, 460000 Russia,  
e-mail sizova.178@yandex.ru (✉ corresponding author), k.nechit@mail.ru, sv74@list.ru

ORCID:

Sizova E.A. orcid.org/0000-0002-5125-5981

Lebedev S.V. orcid.org/0000-0001-9485-7010

Nechitailo K.S. orcid.org/0000-0002-8755-414X

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgements:

Supported financially from the Russian Science Foundation (project No. 22-26-00253)

Received July 11, 2022

doi: 10.15389/agrobiol.2022.6.1071eng

### Abstract

The efficiency of raising broiler chickens directly depends on the functional state of the gastrointestinal tract (N. Abdelli et al., 2021). The gut microbiome plays a key role in modulating the immune system and regulating digestive function. The relationship between diet and taxonomic profile is of particular interest to functional foods that have a positive effect on the microbiome (S. Khan et al., 2020). Metabolites synthesized by intestinal microorganisms serve as the main modulators of cross-communication between the host and the microbiome. Among these are short-chain fatty acids, tryptamine, conjugated linoleic acids, indole and its derivatives, as well as bile acids (S.A. Lee et al., 2017; S. Khan et al., 2020). Consequently, the microbiome is a fundamental link in maintaining productive interactions between the host and the intestine (S.A. Lee et al., 2017). Probiotics (PB) serve as a safe and effective alternative to feed antibiotics (M. Kikusato et al., 2021). The purpose of this review is to systematize information on the effectiveness of PB as potential regulators of the intestinal microbiome of broiler chickens. The beneficial functions of plant extracts mainly depend on their specific bioactive components (organic acids, polysaccharides, flavones), which can be synthesized as antimicrobial agents against pathogenic microorganisms (O.A. Bagno et al., 2018; J.J. Flees et al., 2021). It is known that the mechanism of action of PB consists in the destruction of the membrane of pathogenic microorganisms, modification of the cell surface with a change in virulence, stimulation of the immune system (S. Diaz-Sanchez et al., 2015). The contact of the microbiome and phytochemicals is a two-way process in which bacteria metabolize polyphenols into simpler metabolites, in turn, polyphenols affect the population of intestinal microorganisms, leading to a shift in metabolic activity (Y. Iqbal et al., 2020). PB control the growth and taxonomic composition of the intestinal microbiome, since phytochemicals, like prebiotics, have a positive effect on the state of the gastrointestinal tract even with minimal absorption in the small intestine (J. Martel et al., 2020). The feeding of phytochemicals is associated with high productivity indicators. It was found that the addition of the PB diet has a positive effect on the state of the metabolic activity of the organism and an increase in its adaptive potential, which is caused by the activation of the expression of certain genes (*IL6* and *BPIFB3*) in both infected and uninfected birds (G.Y. Laptev et al., 2021). Plant compounds can not only directly improve the health of broiler chickens, but also modulate the microbiota of the gastrointestinal tract and enhance the stimulating effect of productivity (O.A. Bagno et al., 2018). A review of the studies conducted on this topic demonstrates contradictory results. At this stage, it is important to understand the dynamics of the complex relationship between the environment, the host and the microbiome. Additional studies of the mechanisms of action of PB on the ecosystem of the gastrointestinal tract of broilers are needed.

Keywords: probiotics, phytochemicals, broiler chickens, productivity, growth stimulants, microbiome.

### REFERENCES

1. Flees J.J., Ganguly B., Dridi S. Phytochemical feed additives improve broiler feed efficiency via modulation of intermediary lipid and protein metabolism-related signaling pathways. *Poultry Science*, 2021, 100(3): 100963 (doi: 10.1016/j.psj.2020.12.060).

2. Abdelli N., Solà-Oriol D., Pérez J.F. Phytogetic feed additives in poultry: achievements, prospective and challenges. *Animals (Basel)*, 2021, 11(12): 3471 (doi: 10.3390/ani11123471).
3. Khan S., Moore R.J., Stanley D., Chousalkar K.K. The gut microbiota of laying hens and its manipulation with prebiotics and probiotics to enhance gut health and food safety. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2020, 86(13): e00600-20 (doi: 10.1128/AEM.00600-20).
4. Wickramasuriya S.S., Park I., Lee K., Lee Y., Kim W.H., Nam H., Lillehoj H.S. Role of physiology, immunity, microbiota, and infectious diseases in the gut health of poultry. *Vaccines*, 2022, 10(2): 172 (doi: 10.3390/vaccines10020172).
5. Lee S.A., Apajalahti J., Vienola K., González-Ortiz G., Fontes C.M.G.A., Bedford M.R. Age and dietary xylanase supplementation affects ileal sugar residues and short chain fatty acid concentration in the ileum and caecum of broiler chickens. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 2017, 234: 29-42 (doi: 10.1016/j.anifeedsci.2017.07.017).
6. Stevanović Z.D., Bošnjak-Neumüller J., Pajić-Lijaković I., Raj J., Vasiljević M. Essential oils as feed additives-future perspectives. *Molecules*, 2018, 23(7): 1717 (doi: 10.3390/molecules23071717).
7. Kikusato M. Phytobiotics to improve health and production of broiler chickens: functions beyond the antioxidant activity. *Animal Bioscience*, 2021, 34(3): 345-353 (doi: 10.5713/ab.20.0842).
8. Valenzuela-Grijalva N.V., Pinelli-Saavedra A., Muhlia-Almazan A., Domínguez-Díaz D., González-Ríos H. Dietary inclusion effects of phytochemicals as growth promoters in animal production. *Journal of Animal Science and Technology*, 2017, 59: 8 (doi: 10.1186/s40781-017-0133-9).
9. Abd El-Hack M.E., El-Saadony M.T., Elbestawy A.R., Gado A.R., Nader M.M., Saad A.M., El-Tahan A.M., Taha A.E., Salem H.M., El-Tarabily K.A. Hot red pepper powder as a safe alternative to antibiotics in organic poultry feed: an updated review. *Poultry Science*, 2022, 101(4): 101684 (doi: 10.1016/j.psj.2021.101684).
10. Abd El-Hack M.E., El-Saadony M.T., Salem H.M., El-Tahan A.M., Soliman M.M., Youssef G.B.A., Taha A.E., Soliman S.M., Ahmed A.E., El-Kott A.F., Al Syaad K.M., Sweilum A.A. Alternatives to antibiotics for organic poultry production: types, modes of action and impacts on bird's health and production. *Poultry Science*, 2022, 101(4): 101696 (doi: 10.1016/j.psj.2022.101696).
11. Babinszky L., Szabó C., Horváth M. Perspective chapter: using feed additives to eliminate harmful effects of heat stress in broiler nutrition. In: *Advanced studies in the 21st century animal nutrition*. L. Babinszky, J. Oliveira, E.M. Santos (eds.). London, IntechOpen, 2021 (doi: 10.5772/intechopen.101030).
12. Lee S.H., Bang S., Jang H.H., Lee E.B., Kim B.S., Kim S.H., Kang S.H., Lee K. W., Kim D.W., Kim J.B., Choe J.S., Park S.Y., Lillehoj H.S. Effects of *Allium hookeri* on gut microbiome related to growth performance in young broiler chickens. *PLoS ONE*, 2020, 15(1): e0226833 (doi: 10.1371/journal.pone.0226833).
13. Liu R.H. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J. Nutr.*, 2004, 134(12): 3479S-3485S (doi: 10.1093/jn/134.12.3479S).
14. Lyu X., Lee J., Chen W.N. Potential natural food preservatives and their sustainable production in yeast: terpenoids and polyphenols. *J. Agric. Food Chem.*, 2019, 67(16): 4397-4417 (doi: 10.1021/acs.jafc.8b07141).
15. Gholami-Ahangaran M., Ahmadi-Dastgerdi A., Azizi S., Basiratpour A., Zokaei M., Derakhshan M. Thymol and carvacrol supplementation in poultry health and performance. *Veterinary Medicine and Science*, 2022, 8(1): 267-288 (doi: 10.1002/vms3.663).
16. Diaz-Sanchez S., D'Souza D., Biswas D., Hanning I. Botanical alternatives to antibiotics for use in organic poultry production. *Poultry Science*, 2015, 94(6): 1419-1430 (doi: 10.3382/ps/pev014).
17. Adame-Gallegos J.R., Andrade-Ochoa S., Nevarez-Moorillon G.V. Potential use of Mexican oregano essential oil against parasite, fungal and bacterial pathogens. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 2016, 19(3): 553-567 (doi: 10.1080/0972060x.2015.1116413).
18. Tang C., Chen J., Zhang L., Zhang R., Zhang S., Ye S., Zhao Z., Yang D. Exploring the antibacterial mechanism of essential oils by membrane permeability, apoptosis and biofilm formation combination with proteomics analysis against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*, 2020, 310(5): 151435 (doi: 10.1016/j.ijmm.2020.151435).
19. Strahl H., Errington J. Bacterial membranes: structure, domains, and function. *Annual Review of Microbiology*, 2017, 71: 519-538 (doi: 10.1146/annurev-micro-102215-095630).
20. Xiang F., Bai J., Tan X., Chen T., Yang W., He F. Antimicrobial activities and mechanism of the essential oil from *Artemisia argyi* Levl. et Van. var. *argyi* cv. Qiai. *Industrial Crops and Products*, 2018, 125: 582-587 (doi: 10.1016/j.indcrop.2018.09.048).
21. Lambert R.J.W., Skandamis P.N., Coote P.J., Nychas, G.J.E. A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. *Journal of Applied Microbiology*, 2001, 91(3): 453-462 (doi: 10.1046/j.1365-2672.2001.01428.x).
22. Tzora A., Giannenas I., Karamoutsios A., Papaioannou N., Papanastasiou D., Bonos E., Skoufos S., Bartzanas T., Skoufos I. Effects of oregano, attapulgit, benzoic acid and their blend on chicken performance, intestinal microbiology and intestinal morphology. *The Journal of Poultry Science*, 2017, 54(3): 218-227 (doi: 10.2141/jpsa.0160071).

23. Angane M., Swift S., Huang K., Butts C.A., Quek S.Y. Essential oils and their major components: an updated review on antimicrobial activities, mechanism of action and their potential application in the food industry. *Foods*, 2022, 11(3): 464 (doi: 10.3390/foods11030464).
24. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*, 1994, 264(5157): 382-388 (doi: 10.1126/science.8153625).
25. Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M. Biological effects of essential oils — a review. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46(2): 446-475 (doi: 10.1016/j.fct.2007.09.106).
26. *Natural products from plants (2nd ed.)*. L.J. Cseke, A. Kirakosyan, P.B. Kaufman, S. Warber, J.A. Duke, H.L. Brielmann. CRC Press, 2006.
27. Ghiasvand A.R., Khatibjoo A., Mohammadi Y., Akbari Gharaei M., Shirzadi H. Effect of fennel essential oil on performance, serum biochemistry, immunity, ileum morphology and microbial population, and meat quality of broiler chickens fed corn or wheat-based diet. *British Poultry Science*, 2021, 62(4): 562-572 (doi: 10.1080/00071668.2021.1883551).
28. Ali U., Naveed S., Qaisrani S.N., Mahmud A., Hayat Z., Abdullah M., Kikusato M., Toyomizu M. Characteristics of essential oils of *Apiaceae* family: their chemical compositions, in vitro properties and effects on broiler production. *The Journal of Poultry Science*, 2022, 59(1): 16-37 (doi: 10.2141/jpsa.0210042).
29. Iqbal Y., Cottrell J.J., Suleria H., Dunshea F.R. Gut microbiota-polyphenol interactions in chicken: a review. *Animals*, 2020, 10(8): 1391 (doi: 10.3390/ani10081391).
30. Paraskeuas V.V., Mountzouris K.C. Modulation of broiler gut microbiota and gene expression of Toll-like receptors and tight junction proteins by diet type and inclusion of phytonutrients. *Poultry Science*, 2019, 98(5): 2220-2230 (doi: 10.3382/ps/pey588).
31. Martel J., Ojcius D.M., Ko Y.F., Young J.D. Phytochemicals as prebiotics and biological stress inducers. *Trends in Biochemical Sciences*, 2020, 45(6): 462-471 (doi: 10.1016/j.tibs.2020.02.008).
32. Yu M., Li Z., Chen W., Wang G., Cui Y., Ma X. dietary supplementation with citrus extract altered the intestinal microbiota and microbial metabolite profiles and enhanced the mucosal immune homeostasis in yellow-feathered broilers. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 2662 (doi: 10.3389/fmicb.2019.02662).
33. Ur Rahman S., Khan S., Chand N., Sadique U., Khan R.U. In vivo effects of *Allium cepa* L. on the selected gut microflora and intestinal histomorphology in broiler. *Acta Histochemica*, 2017, 119(5): 446-450 (doi: 10.1016/j.acthis.2017.04.004).
34. Alali W.Q., Hofacre C.L., Mathis G.F., Faltys G. Effect of essential oil compound on shedding and colonization of *Salmonella enterica* serovar Heidelberg in broilers. *Poultry Science*, 2013, 92(3): 836-841 (doi: 10.3382/ps.2012-02783).
35. Liu Z.-Y., Wang X.-L., Ou S.-Q., Hou D.-X., He J.-H. Sanguinarine modulate gut microbiome and intestinal morphology to enhance growth performance in broilers. *PLoS ONE*, 2020, 15(6): e0234920 (doi: 10.1371/journal.pone.0234920).
36. Kiu R., Caim S., Alexander S., Pachori P., Hall L.J. Probing genomic aspects of the multi-host pathogen *Clostridium perfringens* reveals significant pangenome diversity, and a diverse array of virulence factors. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 2485 (doi: 10.3389/fmicb.2017.02485).
37. Upadhaya S.D., Cho S.H., Chung T.K., Kim I.H. Anti-coccidial effect of essential oil blends and vitamin D on broiler chickens vaccinated with purified mixture of coccidian oocyst from *Eimeria tenella* and *Eimeria maxima*. *Poultry Science*, 2019, 98(7): 2919-2926 (doi: 10.3382/ps/pez040).
38. Theilmann M.C., Goh Y.J., Nielsen K.F., Klaenhammer T.R., Barrangou R., Abou Hachem M. *Lactobacillus acidophilus* metabolizes dietary plant glucosides and externalizes their bioactive phytochemicals. *mBio*, 2017, 8(6): e01421-17 (doi: 10.1128/mBio.01421-17).
39. Espín J.C., González-Sarrias A., Tomás-Barberán F.A. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly)phenols. *Biochemical Pharmacology*, 2017, 139: 82-93 (doi: 10.1016/j.bcp.2017.04.033).
40. Bauer B.W., Gangadoo S., Bajagai Y.S., Van T.T.H., Moore R.J., Stanley D. Oregano powder reduces Streptococcus and increases SCFA concentration in a mixed bacterial culture assay. *PLoS ONE*, 2019, 14(12): e0216853 (doi: 10.1371/journal.pone.0216853).
41. Huang P., Zhang Y., Xiao K. Jiang F., Wang H., Tang D., Liu D., Liu B., Liu Y., He X., Liu H., Liu X., Qing Z., Liu C., Huang J., Ren Y., Yun L., Yin L., Lin Q., Zeng C., Su X., Yuan J., Lin L., Hu N., Cao H., Huang S., Guo Y., Fan W., Zeng J. The chicken gut metagenome and the modulatory effects of plant-derived benzylisoquinoline alkaloids. *Microbiome*, 2018, 6(1): 211 (doi: 10.1186/s40168-018-0590-5).
42. Zhu C., Huang K., Bai Y., Feng X., Gong L., Wei C., Huang H., Zhang H. Dietary supplementation with berberine improves growth performance and modulates the composition and function of cecal microbiota in yellow-feathered broilers. *Poultry Science*, 2021, 100(2): 1034-1048 (doi: 10.1016/j.psj.2020.10.071).
43. Chen F., Zhang H., Du E., Fan Q., Zhao N., Jin F., Zhang W., Guo W., Huang S., Wei J. Supplemental magnolol or honokiol attenuates adverse effects in broilers infected with *Salmonella pullorum* by modulating mucosal gene expression and the gut microbiota. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2021, 12(1): 87 (doi: 10.1186/s40104-021-00611-0).

44. Mohebodini H., Jazi V., Ashayerizadeh A., Toghyani M., Tellez-Isaias G. Productive parameters, cecal microflora, nutrient digestibility, antioxidant status, and thigh muscle fatty acid profile in broiler chickens fed with *Eucalyptus globulus* essential oil. *Poultry Science*, 2021, 100(3): 100922 (doi: 10.1016/j.psj.2020.12.020).
45. Abad P., Arroyo-Manzanares N., Ariza J.J., Baños A., García-Campaca A.M. Effect of *Allium* extract supplementation on egg quality, productivity, and intestinal microbiota of laying hens. *Animals*, 2020, 11(1): 41 (doi: 10.3390/ani11010041).
46. Hosseinzadeh H., Alaw Qotbi A.A., Seidavi A., Norris D., Brown D. Effects of different levels of coriander (*Coriandrum sativum*) seed powder and extract on serum biochemical parameters, microbiota, and immunity in broiler chicks. *The Scientific World Journal*, 2014, 2014: 628979 (doi: 10.1155/2014/628979).
47. Hemati M., Jafar Fakhraei J., Yaghobfar A., Mansoori Yarahmadi H. Effects of hydroalcoholic extract of hogweed and anise on broiler meat quality, immune responses, and intestinal microflora and morphology. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 2020, 15(1): e90870 (doi: 10.5812/jjnpp.90870).
48. Kolbadinejad A., Rezaeipour V. Efficacy of ajwain (*Trachyspermum ammi* L.) seed at graded levels of dietary threonine on growth performance, serum metabolites, intestinal morphology and microbial population in broiler chickens. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2020, 104(5): 1333-1342 (doi: 10.1111/jpn.13357).
49. Adaszyńska-Skwirzynska M., Szerbińska D. The effect of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil as a drinking water supplement on the production performance, blood biochemical parameters, and ileal microflora in broiler chickens. *Poultry Science*, 2019, 98(1): 358-365 (doi: 10.3382/ps/pey385).
50. Saki A., Kalantar M., Khoramabadi V. Effects of drinking thyme essence (*Thymus vulgaris* L.) on growth performance, immune response and intestinal selected bacterial population in broiler chickens. *Poultry Science Journal*, 2014, 2(2): 113-123 (doi: 10.22069/psj.2014.1960).
51. Azzam M.M., Qaid M.M., Al-Mufarrej S.I., Al-Garadi M.A., Albaadani H.H., Alhidary I.A. *Rumex nervosus* leaves meal improves body weight gain, duodenal morphology, serum thyroid hormones, and cecal microflora of broiler chickens during the starter period. *Poultry Science*, 2020, 99(11): 5572-5581 (doi: 10.1016/j.psj.2020.08.023).
52. Diaz Carrasco J.M., Redondo E.A., Pin Viso N.D., Redondo L.M., Farber M.D., Fernández Miyakawa M.E. Tannins and bacitracin differentially modulate gut microbiota of broiler chickens. *BioMed Research International*, 2018, 2018: 1879168 (doi: 10.1155/2018/1879168).
53. Abd El-Hack M.E., Alagawany M., Abdel-Moneim A.E., Mohammed N.G., Khafaga A.F., Bin-Jumah M., Othman S., Allam A.A., Elnesr S.S. Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) oil as a potential alternative to antibiotics in poultry. *Antibiotics*, 2020, 9(5): 210 (doi: 10.3390/antibiotics9050210).
54. Yang Y., Zhao L.L., Shao Y.X., Liao X.D., Zhang L.Y., Lin L.U., Luo X.G. Effects of dietary graded levels of cinnamon essential oil and its combination with bamboo leaf flavonoid on immune function, antioxidative ability and intestinal microbiota of broilers. *Journal of Integrative Agriculture*, 2019, 18(9): 2123-2132 (doi: 10.1016/S2095-3119(19)62566-9).
55. Poorghasemi M., Seidavi A., Mohammadi M., Simxes J., Laudadio V., Tufarelli V. Effect of dietary inclusion of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract on performance, gut microflora, blood parameters, immunity and carcass traits of broilers. *The Journal of Poultry Science*, 2017, 54(4): 263-270 (doi: 10.2141/jpsa.0170001).
56. Ramiah S.K., Zulkifli I., Rahim N.A., Ebrahimi M., Meng G.Y. Effects of two herbal extracts and virginiamycin supplementation on growth performance, intestinal microflora population and Fatty Acid composition in broiler chickens. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 2014, 27(3): 375-382 (doi: 10.5713/ajas.2013.13030).
57. Ürüsan H., Bölükbaşı Ş.C. Effects of dietary supplementation levels of turmeric powder (*Curcuma longa*) on performance, carcass characteristics and gut microflora in broiler chickens. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 2017, 27(3): 732-736.
58. Chen Y., Ni J., Li H. Effect of green tea and mulberry leaf powders on the gut microbiota of chicken. *BMC Vet. Res.*, 2019, 15: 77 (doi: 10.1186/s12917-019-1822-z).
59. Rossi B., Toschi A., Piva A., Grilli E. Single components of botanicals and nature-identical compounds as a non-antibiotic strategy to ameliorate health status and improve performance in poultry and pigs. *Nutrition Research Reviews*, 2020, 33(2): 218-234 (doi: 10.1017/S0954422420000013).
60. Cheng L., Zhang W., Jin Q., Zhu Y., Chen R., Tian Q., Yan N., Guo L. The effects of dietary supplementation with lotus leaf extract on the immune response and intestinal microbiota composition of broiler chickens. *Poultry Science*, 2021, 100(3): 100925 (doi: 10.1016/j.psj.2020.12.023).
61. Laptev G.Y., Yildirim E.A., Ilina L.A., Filippova V.A., Kochish I.I., Gorfunkel E.P., Dubrovin A.V., Brazhnik E.A., Narushin V.G., Novikova N.I., Novikova O.B., Dunyashev T.P., Smolensky V.I., Surai P.F., Griffin D.K., Romanov M.N. Effects of essential oils-based supplement and salmonella infection on gene expression, blood parameters, cecal microbiome, and egg production in laying hens. *Animals (Basel)*, 2021, 11(2): 360 (doi: 10.3390/ani11020360).
62. Bagno O.A., Prokhorov O.N., Shevchenko S.A., Shevchenko A.I., Dyadichkina T.V. Use of phytobiotics in farm animal feeding (review). *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology]*, 2018, 53(4): 687-697 (doi: 10.15389/agrobiology.2018.4.687eng).