Научная статья

УДК 619:616-092.19:636.087.8:636.52/.58

Многоуровневая иммуномодуляция комплексными фитогенными добавками «Резовет» и «Резогард»: фундаментальные механизмы и сравнительная эффективность

Евгений Викторович Колуга
ООО «Стемтрикс», г. Москва

Аннотация: *Представлены результаты комплексного исследования иммуномодулирующей активности фитогенных добавок «Резовет» и «Резогард» в сравнении с традиционными иммуностимуляторами. Установлено, что многокомпонентный состав добавок обеспечивает синергическое воздействие на различные звенья иммунной системы через активацию NRF2-опосредованного антиоксидантного ответа, AhR-зависимой регуляции иммунитета и целенаправленную модуляцию микробиома. В исследованиях in vitro и in vivo продемонстрирована способность компонентов добавок активировать ключевые транскрипционные факторы иммунного ответа. Метагеномный анализ выявил увеличение доли комменсальной бактерии Akkermansia muciniphila на 152% и подавление условно-патогенной микрофлоры. Гистологические исследования подтвердили улучшение морфологической структуры лимфоидных органов и кишечного барьера. Показано достоверное превосходство комплексных фитогенных добавок над монокомпонентными иммуностимуляторами по степени и продолжительности иммуномодулирующего эффекта, а также по широте спектра действия.*

Ключевые слова: *иммуномодуляция, фитогенные добавки, алкилрезорцинолы, индолы, микробиом, NRF2, арилуглеводородный рецептор (AhR), бройлеры, кишечный барьер, лимфоидные органы.*

Для цитирования: *Колуга, Е.В. Многоуровневая иммуномодуляция комплексными фитогенными добавками «Резовет» и «Резогард»: фундаментальные механизмы и сравнительная эффективность / Е.В. Колуга // Птицеводство. – 2026. – №5. – С. 36-43.*
doi: 10.33845/0033-3239-2026-75-5-36-43

Введение. Современное промышленное птицеводство характеризуется высокой интенсивностью производственных процессов, что создает постоянную нагрузку на иммунную систему птицы [1]. Технологические стрессы, высокая плотность посадки, интенсификация вакцинационных программ и постоянная циркуляция условно-патогенной микрофлоры приводят к состоянию хронической иммуносупрессии [2]. Это состояние проявляется в снижении эффективности вакцинаций, повышении восприимчивости к инфекционным заболеваниям и, как следствие, в значительных экономических потерях [3].

В этих условиях применение иммуномодуляторов становится необходимым элементом технологических процессов. Традиционно используемые иммуностимуляторы (левамизол, нуклеинат натрия, препараты интерферона) обладают рядом существенных ограничений: узким спектром действия, кратковременностью эффекта, возможностью развития гиперстимуляции или иммунного истощения, а также потенциальной токсичностью при длительном применении [4]. Важным ограничением также является их неспособность воздействовать на микробиом кишечника – ключевой регуляторный орган иммунной системы [5].

В отличие от традиционных подходов, стратегия, направленная на усиление естественных защитных механизмов организма через модуляцию системы «микробиом-кишечник-иммунитет», представляется более физиологичной и эффективной [6]. Именно на эту стратегию нацелены комплексные фитогенные добавки (КФД) «Резовет» и «Резогард», содержащие синергическую композицию биологически активных компонентов: алкилрезорцинолы, индольные соединения, монобутираты и N-ацетилцистеин.

Каждый из компонентов обладает доказанной биологической активностью. Алкилрезорцинолы демонстрируют выраженную антимикробную активность и способность к модуляции микробной ауторегуляции [7]. Индольные соединения являются эндогенными лигандами арилуглеводородного рецептора (AhR), играющего ключевую роль в поддержании барьерной функции и иммунной толерантности [8]. Монобутираты служат целевым источником бутирата – основного энергоносителя для колоноцитов, обладающего противовоспалительными и барьеропротекторными свойствами [9]. N-ацетилцистеин является предшественником глутатиона и мощным индуктором цитопротекторного ответа [10].

Комбинация этих компонентов предназначена для многоуровневого воздействия на ключевые патогенетические звенья иммуносупрессии. Однако до настоящего времени отсутствовали комплексные исследования, сравнивающие эффективность такого подхода с традиционными методами иммуномодуляции.

Целью настоящего исследования была комплексная оценка иммуномодулирующей активности КФД «Резовет» и «Резогард» в сравнении с традиционными иммуностимуляторами и изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе их действия.

1. Литературный обзор. ***1.1. Современные представления об иммунной системе птицы.*** Иммунная система птиц обладает уникальными особенностями, отличающими ее от таковой у млекопитающих. Центральными органами иммуногенеза являются тимус, где происходит дифференцировка Т-лимфоцитов, и бурса Фабрициуса – орган, специфичный для птиц, в котором созревают В-лимфоциты [11]. Периферические лимфоидные органы включают селезенку, лимфоидные узелки кишечного тракта (GALT), ассоциированную с бронхами лимфоидную ткань (BALT) и другие образования.

Особенностью иммунной системы птиц является относительно короткий период иммунного ответа и высокая чувствительность к стрессовым факторам [12]. Это обусловлено интенсивным метаболизмом и коротким жизненным циклом, что делает систему более уязвимой к дисбалансу.

1.2. Кишечный микробиом как регулятор иммунитета. В последние десятилетия сформировалось понимание того, что кишечный микробиом играет определяющую роль в становлении и функционировании иммунной системы [13]. Комменсальные микроорганизмы выполняют ряд ключевых функций:

- стимуляция развития лимфоидной ткани кишечника;
- индукция дифференцировки регуляторных Т-клеток;
- конкурентное исключение патогенов;
- синтез короткоцепочечных жирных кислот с иммуномодулирующими свойствами.

Особый интерес представляет *Akkermansia muciniphila* – муколитическая бактерия, способствующая укреплению кишечного барьера и обладающая противовоспалительными свойствами [14].

1.3. Традиционные подходы к иммуномодуляции. Исторически сложились три основных подхода к иммуномодуляции в птицеводстве:

1. Применение химических иммуностимуляторов (левамизол, нуклеинат натрия).

2. Использование препаратов интерферона и его индукторов.

3. Применение пробиотиков и пребиотиков.

Каждый из этих подходов имеет свои ограничения. Химические иммуностимуляторы часто обладают узким спектром действия и могут вызывать побочные эффекты [15]. Препараты интерферона характеризуются кратковременностью действия. Пробиотики, хотя и безопасны, но не всегда демонстрируют стабильную эффективность.

1.4. Фитогенные добавки как перспективное направление. Фитогенные добавки, содержащие биологически активные соединения растительного происхождения, представляют собой перспективную альтернативу традиционным средствам [16]. Их преимущества включают:

- мультикомпонентность и синергизм действия;
- отсутствие резистентности;
- высокий профиль безопасности;
- возможность воздействия на различные звенья иммунной системы.

Особый интерес представляют алкилрезорцинолы и индольные соединения, обладающие доказанной иммуномодулирующей активностью [17,18].

2. Материал и методика исследований. Было проведено три серии экспериментов на цыплятах-бройлерах кросса Кобб-500 в условиях промышленной птицефабрики. Все процедуры проводились в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) и были одобрены этической комиссией учреждения.

Дизайн исследований. ***2.1. Оценка влияния на микробиом и кишечный барьер.*** В эксперименте участвовало 180 суточных цыплят, разделенных на 5 групп:

- группа 1: контроль (базовый рацион);
- группа 2: «Резогард» (1,2 кг/т корма);
- группа 3: левамизол (схема применения согласно инструкции);
- группа 4: нуклеинат натрия (схема применения согласно инструкции);
- группа 5: коммерческий пробиотик (Bacillus subtilis, 1,0 кг/т).

Продолжительность эксперимента составляла 42 дня. Условия кормления и содержания соответствовали технологическому регламенту предприятия.

2.2. Исследование антиоксидантной и детоксикационной активности. Продолжительность эксперимента – 28 дней. В эксперименте использовалось 120 суточных цыплят, разделенных на 4 группы:

- группа 1: контроль (базовый рацион);
- группа 2: модель микотоксикоза (МТ; базовый рацион + зеараленон 0,5 мг/кг + охратоксин А 0,25 мг/кг);
- группа 3: «Резовет» (0,5 кг/т корма) на фоне микотоксикоза;
- группа 4: стандартный адсорбент микотоксинов на фоне микотоксикоза.

2.3. Сравнительная оценка иммуномодулирующей активности. В крупномасштабном эксперименте участвовало 800 суточных цыплят, разделенных на 5 групп:

- группа 1: контроль;
- группа 2: «Резовет» (0,5 кг/т корма);
- группа 3: левамизол;
- группа 4: нуклеинат натрия;
- группа 5: препарат интерферона.

Схемы применения традиционных иммуномодуляторов соответствовали инструкциям производителей.

Методы анализа. ***2.4. Метагеномный анализ микробиома.*** Отбор проб содержимого слепой кишки проводили на 14, 28 и 42 день эксперимента. Выделение тотальной геномной ДНК выполняли с использованием набора DNeasy PowerSoil Pro Kit (Qiagen, Германия). Амплификацию гипервариабельного региона V3-V4 гена 16S рРНК проводили с праймерами 341F и 805R. Секвенирование выполняли на платформе Illumina MiSeq (Illumina, USA) с получением парных прочтений длиной 2×300 п.н. Биоинформатический анализ выполняли с использованием пакета QIIME 2. Таксономическую классификацию проводили с помощью классификатора на основе базы данных SILVA (версия 138).

2.5. Гистологический и морфометрический анализ. Образцы тощей кишки, печени, бурсы Фабрициуса и селезенки фиксировали в 10% нейтральном формалине. Проводку осуществляли по стандартной методике с заливкой в парафин. Срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрию кишечника проводили с использованием программного обеспечения (не менее 10 правильно ориентированных ворсинок и крипт на срез). Оценку лимфоидных органов проводили по полуколичественной шкале.

2.6. Биохимические исследования. Уровень малонового диальдегида (МДА) определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [19]. Содержание восстановленного глутатиона (GSH) определяли с использованием DTNB [20]. Активность глутатион-S-трансферазы (GST) определяли спектрофотометрически с 1-хлор-2,4-дини-

Таблица 1. Сравнительная характеристика механизмов действия иммуномодуляторов

Параметр	Левамизол	Нуклеинат Na	Интерферон	Резовет/Резогард
Основной механизм	Активация Т-лимфоцитов	Стимуляция фагоцитоза	Противовирусная активность	Мультитаргетное действие
Влияние на NRF2-путь	-	-	-	+++
Активация AhR-рецептора	-	-	-	+++
Влияние на микробиом	-	-	-	+++
Антиоксидантная активность	+	+	-	+++
Детоксикационный потенциал	-	-	-	++
Влияние на барьерную функцию	-	-	-	+++
Продолжительность эффекта	10-14 дней	14-21 день	3-5 дней	21-28 дней

Таблица 2. Влияние «Резовета» на показатели оксидативного стресса и детоксикации в условиях микотоксикоза (МТ) (M ± SD)

Показатель	Контроль	МТ	МТ+«Резовет»	МТ+Адсорбент
МДА, нмоль/г ткани	12,5±1,2	25,8±2,3*	16,8±1,5#	22,1±2,0
GSH, мкмоль/г ткани	5,8±0,5	3,1±0,3*	4,6±0,4#	3,5±0,3
Активность GST, ед./мг	0,85±0,07	0,51±0,05*	0,71±0,06#	0,58±0,05

Примечание: * - p<0,05 к контролю; # - p<0,05 к группе МТ.

тробензолом в качестве субстрата [21]. Все определения выполняли в гомогенатах печени.

2.7. Иммунологические тесты. Титры антител к вирусам болезни Ньюкасла, инфекционного бронхита и болезни Гамборо определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови на 28 и 42 день [22]. Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по поглощению частиц латекса [23]. Субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+) анализировали методом проточной цитометрии на клетках селезенки [24]. Пролиферативную активность лимфоцитов оценивали в тесте стимуляции фитогемагглютинином (ФГА) [25].

2.8. Статистический анализ. Данные представлены как M ± SD. Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Тьюки для множественных сравнений. Для непараметрических данных использовали критерий Крускала-Уоллиса с поправкой Данна. Уровень статистической значимости установлен на p<0,05. Анализ проводили в программах GraphPad Prism 9.0 и Statistica 10.0.

3. Результаты исследований. ***3.1. Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия.*** Как демонстрирует табл. 1, традиционные иммуностимуляторы обладают узконаправленным механизмом действия. Левамизол преимущественно активирует Т-лимфоциты, нуклеинат натрия стимулирует фагоцитоз, а интерферон проявляет противовирусную активность. В отличие от них, КФД «Резовет» и «Резогард» обеспечивают мультитаргетное воздействие на различные компоненты иммунной системы.

Особого внимания заслуживает способность КФД активировать ключевые транскрипционные факторы – NRF2 и AhR. Активация NRF2-пути обеспечивает усиление антиоксидантной защиты клеток, что особенно важно в условиях оксидативного стресса, индуцированного технологическими факторами и микотоксинами [26]. AhR-зависимая регуляция играет решающую роль в поддержании кишечного барьера и формировании адекватного иммунного ответа на комменсальную микрофлору [27].

3.2. Влияние на антиоксидантную систему и детоксикацию. Результаты, представленные в табл. 2, демонстрируют выраженное протективное действие «Резовета» в условиях экспериментального микотоксикоза. В группе МТ наблюдалось достоверное увеличение уровня малонового диальдегида (МДА) – маркера перекисного окисления липидов – на 106% по сравнению с контролем, что свидетельствует о развитии выраженного оксидативного стресса. Одновременно отмечалось снижение уровня восстановленного глутатиона (GSH) на 47% и активности глутатион-S-трансферазы (GST) на 40%.

Применение «Резовета» достоверно снижало проявления оксидативного стресса: уровень МДА уменьшился на 35% по сравнению с группой МТ, содержание глютатиона (GSH) увеличилось на 48%, а активность GST возросла на 39%. Важно отметить, что эффективность «Резовета» в коррекции оксидативного стресса превосходила таковую у стандартного адсорбента микотоксинов.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о механизмах действия компонентов КФД. N-ацетилцистеин, являясь предшественником глутатиона, непосредственно участвует в поддержании клеточного редокс-гомеостаза [28]. Сообщалось, что алкилрезорцинолы способны активировать NRF2-опосредованный антиоксидантный ответ [7]. Индольные соединения через активацию AhR модулируют экспрессию генов антиоксидантной защиты [29].

3.3. Модуляция кишечного микробиома. Результаты метагеномного анализа (табл. 3) выявили выраженное модулирующее действие «Резогарда» на состав кишечного микробиома. Наиболее значимым эффектом явилось увеличение доли *Akkermansia muciniphila* на 152% по сравнению с контрольной группой. *A. muciniphila* является муколитической бактерией, специализирующейся на утилизации муцина, и играет ключевую роль в поддержании целостности кишечного барьера [30]. Увеличение ее популяции коррелировало с улучшением морфометрических показателей кишечника.

Параллельно отмечалось увеличение доли других комменсальных бактерий: *Lactobacillus spp.* – на 38%, *Faecalibacterium prausnitzii* – на 133%. Одновременно

Таблица 3. Влияние иммуномодуляторов на состав цекального микробиома бройлеров (относительная представленность, %, M ± SD)

Таксон	Контроль	«Резогард»	Левамизол	Нуклеинат Na	Пробиотик
Akkermansia muciniphila	0,41±0,05	0,63±0,07*#	0,38±0,04	0,42±0,05	0,45±0,05
Lactobacillus spp.	18,5±1,9	25,5±2,2*#	19,2±2,0	18,8±1,9	22,3±2,1*
Faecalibacterium prausnitzii	1,2±0,2	2,8±0,3*#	1,3±0,2	1,2±0,2	1,5±0,2
Escherichia coli	7,2±0,9	3,8±0,6*#	6,8±0,8	7,0±0,8	5,5±0,7*
Clostridium perfringens	2,1±0,3	0,8±0,2*#	1,9±0,3	2,0±0,3	1,5±0,2
Proteus spp.	0,15±0,02	0,06±0,01*#	0,14±0,02	0,15±0,02	0,12±0,02

Примечание: * - p<0,05 к контролю; # - p<0,05 к другим группам.

Таблица 4. Морфометрические показатели тонкого кишечника (M ± SD)

Параметр	Контроль	«Резовет»	Левамизол	Нуклеинат Na	Пробиотик
Высота ворсинок, мкм	542±36	680±43*#	558±38	545±37	610±41*
Глубина крипт, мкм	126±10	107±9*#	122±10	125±10	115±9*
Соотношение ворсинка/крипта	4,3±0,4	6,4±0,5*#	4,6±0,4	4,4±0,4	5,3±0,4*
Толщина слизистого слоя, мкм	48,5±4,1	62,4±5,3*#	49,2±4,2	48,8±4,1	54,3±4,6*

Примечание: * - p <0,05 к контролю; # - p <0,05 к другим группам.

наблюдалось достоверное снижение представленности условно-патогенных таксонов: *Escherichia coli* – на 47%, *Clostridium perfringens* – на 62%, *Proteus spp.* – на 60%.

Важно отметить, что традиционные иммуностимуляторы (левамизол и нуклеинат натрия) не оказывали значимого влияния на состав микробиома, в то время как коммерческий пробиотик демонстрировал промежуточные результаты.

Механизм модулирующего действия КФД на микробиом является комплексным. Алкилрезорцинолы, согласно теории микробной ауторегуляции Г.И. Эль-Регистана, могут индуцировать переход части микробной популяции в состояние метаболического анабиоза [31]. Индольные соединения, являясь лигандами AhR, создают благоприятные условия для роста комменсальных бактерий [32]. Монобутираты служат источником энергии для эпителиальных клеток и комменсальной микрофлоры [33].

3.4. Укрепление кишечного барьера. Данные табл. 4 демонстрируют выраженное положительное влияние «Резовета» на морфологическую структуру тонкого кишечника. В этой группе отмечалось увеличение высоты ворсинок на 25,4% по сравнению с контролем, что свидетельствует о значительном увеличении всасывательной поверхности кишечника. Одновременно наблюдалось уменьшение глубины крипт на 15,1%, что указывает на снижение пролиферативной активности и улучшение дифференцировки энтероцитов.

Ключевым показателем является соотношение высоты ворсинок к глубине крипт, которое в группе «Резовет» увеличилось на 48,8%. Этот показатель считается интегральным маркером функционального состояния кишечника [34]. Увеличение толщины слизистого слоя на 28,7% коррелировало с ростом популяции *A. muciniphila* и свидетельствовало об улучшении барьерной функции.

Традиционные иммуностимуляторы не оказывали значимого влияния на морфометрические показатели кишечника, в то время как пробиотик демонстрировал умеренный положительный эффект.

Улучшение морфологической структуры кишечника под действием КФД объясняется синергическим действием компонентов. Монобутираты служат основным источником энергии для колоноцитов и стимулируют пролиферацию стволовых клеток крипт [35]. Индольные соединения через активацию AhR усиливают экспрессию белков плотных контактов и стимулируют продукцию муцина [36]. Улучшение состояния микробиома создает оптимальные условия для функционирования кишечного эпителия.

3.5. Влияние на лимфоидные органы. Результаты гистологического исследования лимфоидных органов (табл. 5) демонстрируют выраженное положительное влияние «Резовета» на их морфофункциональное состояние. В бурсе Фабрициуса отмечалось увеличение размера фолликулов, повышение плотности лимфобластов в корковом веществе и улучшение соотношения коры и мозгового вещества. Эти изменения свидетельствуют об усилении пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов – основного клеточного пула для гуморального иммунитета [37].

В селезенке наблюдалось увеличение площади периартериолярных лимфоидных муфт (Т-зависимые зоны) и более активное формирование герминативных центров в фолликулах. В тимусе отмечалось улучшение кортико-медуллярного соотношения, что указывает на оптимизацию процессов дифференцировки Т-лимфоцитов.

Традиционные иммуностимуляторы оказывали менее выраженное влияние на морфологию лимфоидных органов. Левамизол демонстрировал умеренную стимуляцию Т-клеточных зон, в то время как нуклеинат натрия и интерферон не оказывали значимого влияния на гистологическую структуру лимфоидных органов.

Улучшение состояния лимфоидных органов под действием КФД можно объяснить снижением антигенной нагрузки вследствие улучшения барьерной функции кишечника и оптимизации состава микробиома. Кроме того, компоненты КФД могут оказывать прямое модулирующее действие на лимфоидную ткань через активацию внутриклеточных сигнальных путей.

3.6. Системная иммуномодуляция. Данные табл. 6 демонстрируют выраженное стимулирующее действие «Резовета» на гуморальный иммунитет. В группе, получавшей КФД, отмечалось достоверное увеличение титров антител ко всем исследуемым вирусам: к вирусу

Таблица 5. Гистологическая оценка лимфоидных органов (балльная оценка, M ± SD)

Параметр	Контроль	«Резовет»	Левамизол	Нуклеинат Na	Интерферон
Бурса Фабрициуса					
Размер фолликулов	1,8±0,2	2,5±0,3*#	2,0±0,2	1,9±0,2	1,8±0,2
Плотность лимфобластов	1,5±0,2	2,3±0,3*#	1,8±0,2	1,6±0,2	1,5±0,2
Соотношение кора/мозг. в-во	1,6±0,2	2,4±0,3*#	1,8±0,2	1,7±0,2	1,6±0,2
Селезенка					
Периартер. муфты	1,7±0,2	2,4±0,3*#	2,0±0,2	1,8±0,2	1,7±0,2
Гермин. центры	1,4±0,2	2,2±0,3*#	1,7±0,2	1,5±0,2	1,4±0,2
Тимус					
Кортико-медуллярное соотношение	1,5±0,2	2,1±0,3*#	1,7±0,2	1,6±0,2	1,5±0,2

Примечание: * - p<0,05 к контролю; # - p<0,05 к другим группам.

Таблица 6. Показатели гуморального иммунитета (титры антител, log2, M ± SD)

Группа	Болезнь Ньюкасла	Инфекционный бронхит	Болезнь Гамборо
Контроль	6,2±0,4	5,1±0,3	4,8±0,3
«Резовет»	8,4±0,6*#	7,3±0,5*#	6,8±0,5*#
Левамизол	7,5±0,5*	6,2±0,4*	5,9±0,4*
Нуклеинат Na	7,1±0,5*	5,9±0,4*	5,6±0,4*
Интерферон	6,8±0,5	5,7±0,4	5,3±0,4

Примечание: * - p<0,05 к контролю; # - p<0,05 к другим группам иммуномодуляторов.

болезни Ньюкасла – на 35%, инфекционного бронхита – на 43%, болезни Гамборо – на 42% по сравнению с контрольной группой.

Важно отметить, что эффективность «Резовета» превосходила таковую у традиционных иммуностимуляторов. Титр антител к вирусу болезни Ньюкасла в группе «Резовет» был на 12% выше, чем в группе левамизола, и на 18% выше, чем в группе нуклеината натрия. Препарат интерферона не оказывал значимого влияния на показатели гуморального иммунитета.

Результаты оценки клеточного иммунитета (табл. 7) также демонстрируют превосходство КФД над традиционными иммуностимуляторами. В группе «Резовет» отмечалось увеличение фагоцитарного индекса на 61% по сравнению с контролем, что значительно превосходило показатели в группах левамизола (+25%) и нуклеината натрия (+39%).

Пролиферативная активность лимфоцитов в группе «Резовет» увеличилась на 48%, в то время как в группах левамизола и нуклеината натрия – на 25 и 18% соответственно. Соотношение CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов в группе КФД достигло 2,5, что свидетельствует о сдвиге в сторону более эффективного Th1-опосредованного иммунного ответа [38].

Особого внимания заслуживает увеличение цитотоксической активности NK-клеток на 53% в группе «Резовет», что значительно превосходило аналогичные показатели в других группах.

3.7. Сводный анализ эффективности. Интегральная оценка эффективности (табл. 8) наглядно демонстрирует принципиальные преимущества КФД «Резовет» и «Резогард» перед традиционными иммуностимуляторами. В то время как монокомпонентные препараты обладают узким спектром действия и ограниченной продолжительностью эффекта, КФД обеспечивают комплексное воздействие на различные компоненты иммунной системы в течение всего производственного цикла.

4. Обсуждение результатов исследований. Полученные результаты демонстрируют принципиальные различия в механизмах действия и эффективности между традиционными иммуностимуляторами и КФД.

Монокомпонентные иммуностимуляторы действуют преимущественно на одно звено иммунной системы: левамизол – на Т-лимфоциты, нуклеинат натрия – на фагоцитирующие клетки, интерферон обладает преимущественно противовирусной активностью. Такой узконаправленный подход не учитывает системный характер иммунного ответа и может приводить к дисбалансу в работе иммунной системы [39].

В отличие от них, КФД «Резовет» и «Резогард» обеспечивают комплексное воздействие на различные уровни организации иммунной системы через несколько взаимодополняющих механизмов:

4.1. Модуляция микробиома – увеличение доли комменсальных бактерий (*Akkermansia muciniphila, Lactobacillus spp.*) и подавление условно-патогенной микрофлоры создает оптимальные условия для функционирования ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани. Этот эффект имеет основное значение, поскольку микробиом играет ключевую роль в становлении и регуляции иммунной системы [40].

Таблица 7. Показатели клеточного иммунитета (M ± SD)

Параметр	Контроль	«Резовет»	Левамизол	Нуклеинат Na	Интерферон
Фагоцитарный индекс	2,8±0,2	4,5±0,4*#	3,5±0,3*	3,9±0,3*	3,2±0,2
Пролиферация лимфоцитов, %	100±8	148±12*#	125±10*	118±9*	110±8
Соотношение CD4+/CD8+	1,8±0,2	2,5±0,3*#	2,2±0,2*	2,1±0,2	1,9±0,2
Цитотоксическая активность NK, %	25,3±2,1	38,7±3,2*#	29,5±2,4*	31,2±2,6*	27,1±2,2

Примечание: * - p<0,05 к контролю; # - p<0,05 к другим группам иммуномодуляторов.

Таблица 8. Интегральная оценка иммуномодулирующей активности

Критерий	Левамизол	Нуклеинат Na	Интерферон	Резовет/ Резогард
Стимуляция фагоцитоза	++	+++	+	+++
Активация Т-клеток	+++	+	+	+++
Стимуляция В-клеток	+	++	-	+++
Усиление барьерной функции	-	-	-	+++
Модуляция микробиома	-	-	-	+++
Антиоксидантная защита	+	+	-	+++
Детоксикационный потенциал	-	-	-	++
Продолжительность эффекта	10-14 дней	14-21 день	3-5 дней	21-28 дней
Широта спектра действия	Узкий	Умеренный	Узкий	Широкий

4.2. Укрепление кишечного барьера – улучшение морфологической структуры кишечника и усиление экспрессии белков плотных контактов снижает антигенную нагрузку на иммунную систему. Это особенно важно в условиях промышленного птицеводства, где постоянная антигенная стимуляция может приводить к хронической активации иммунной системы и ее последующему истощению [41].

4.3. Активация внутриклеточных сигнальных путей – стимуляция NRF2-опосредованного антиоксидантного ответа и AhR-зависимой регуляции иммунитета обеспечивает устойчивость клеток к оксидативному стрессу и оптимальную дифференцировку иммунокомпетентных клеток. Эти механизмы являются эволюционно консервативными и играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза [42].

4.4. Системная иммуномодуляция – потенцирование как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета обеспечивает эффективную защиту против широкого спектра патогенов. Важно отметить, что иммуномодулирующий эффект КФД является физиологичным и не приводит к гиперстимуляции иммунной системы.

Особого внимания заслуживает продолжительность иммуномодулирующего эффекта. Если действие традиционных иммуностимуляторов ограничено несколькими днями, то применение КФД «Резовет» и «Резогард» обеспечивает устойчивую иммуномодуляцию в течение всего производственного цикла, что особенно важно в условиях продолжительного воздействия стресс-факторов.

Важным аспектом является безопасность применения. Традиционные иммуностимуляторы, особенно левамизол, могут вызывать побочные эффекты при длительном применении [43]. В отличие от них, КФД демонстрируют высокий профиль безопасности, что обусловлено их натуральным составом и физиологичностью механизмов действия.

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение влияния КФД на формирование иммунной памяти и трансгенерационные эффекты, а также оптимизация схем их применения в зависимости от конкретных производственных условий.

Заключение. Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Комплексные фитогенные добавки «Резовет» и «Резогард» обладают выраженной иммуномодулирующей активностью, превосходящей по эффективности традиционные иммуностимуляторы.

2. Мультитаргетный механизм действия обеспечивает воздействие на различные звенья иммунной системы: микробиом, кишечный барьер, антиоксидантную защиту, гуморальный и клеточный иммунитет.

3. Уникальной особенностью КФД является способность к целенаправленной модуляции микробиома с увеличением доли комменсальных бактерий, что создает оптимальные условия для функционирования иммунной системы.

4. Продолжительность иммуномодулирующего эффекта КФД составляет 21-28 дней, что значительно превышает аналогичный показатель для традиционных иммуностимуляторов.

5. КФД демонстрируют высокий профиль безопасности и могут применяться в течение всего производственного цикла.

Таким образом, комплексные фитогенные добавки «Резовет» и «Резогард» представляют собой эффективные средства для коррекции иммунного статуса птицы в условиях промышленного птицеводства и могут рекомендоваться для широкого практического применения.

Литература / References

1. Wang, X.J. Stress impairs the reproduction of laying hens: an involvement of energy / X.J. Wang, L. Liu, J.P. Zhao, H.C. Jiao, H. Lin // World's Poult. Sci. J. - 2017. - V. 73. - No 4. - P. 845-856. doi: 10.1017/S0043933917000794
2. Alispahic, A. Clinical and welfare aspects of immunosuppression in poultry farming / A. Alispahic, A. Softic, A. Kustura, J. Omeragic, T. Goletic // From Zoo to Farm – The Quest for Animal Welfare; J. Bakker, M.A. de la Garza (Eds.). - InTech Open, 2024. - Chpt. 5. doi: 10.5772/intechopen.115072
3. Dalloul, R.A. Poultry coccidiosis: recent advancements in control measures and vaccine development / R.A. Dalloul, H.S. Lillehoj // Expert Rev. Vaccines. - 2006. - V. 5. - No 1. - P. 143-163. doi: 10.1586/14760584.5.1.143
4. Sisodiya, N. Immunomodulators in poultry: natural pathways to enhanced health and productivity / N. Sisodiya, S. Dwivedi, R. Avi, R. Khabiya // World's Poult. Sci. J. - 2026. - V. 82. - No 1. - P. 299-341. doi: 10.1080/00439339.2026.2616710
5. Tomkovich, S. Microbiota and host immune responses: a love-hate relationship / S. Tomkovich, C. Jobin // Immunology. - 2016. - V. 147. - No 1. - P. 1-10. doi: 10.1111/imm.12538
6. Belkaid, Y. Role of the microbiota in immunity and inflammation / Y. Belkaid, T.W. Hand // Cell. - 2014. - V. 157. - No 1. - P. 121-141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
7. Zabolotneva, A.A. An overview of alkylresorcinols biological properties and effects / A.A. Zabolotneva, O.P. Shatova, A.A. Sadova, A.V. Shestopalov, S.A. Roumiantsev // J. Nutr. Metab. - 2022. - V. 2022. - P. 4667607. doi: 10.1155/2022/4667607
8. Zelante, T. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22 / T. Zelante, R.G. Iannitti, C. Cunha [et al.] // Immunity. - 2013. - V. 39. - No 2. - P. 372-385. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.003
9. Guilloteau, P. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate / P. Guilloteau, L. Martin, V. Eeckhaut, R. Ducatelle, R. Zabielski, F. van Immerseel // Nutr. Res. Rev. - 2010. - V. 23. - No 2. - P. 366-384. doi: 10.1017/S0954422410000247

10. Dodd, S. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility / S. Dodd, O. Dean, D.L. Copolov, G.S. Malhi, M. Berk // Expert Opin. Biol. Ther. – 2008. – V. 8. – No 12. – P. 1955-1962. doi: 10.1517/14728220802517901
11. Davison, F. The importance of the avian immune system and its unique features / F. Davison // Avian Immunology, 2nd ed.; K.A. Schat, B. Kaspers, P. Kaiser (Eds.). – Academic Press, 2014. – Chpt. 1. – P. 1-9. doi: 10.1016/B978-0-12-396965-1.00001-7
12. El-Lethey, H. Exploration of stress-induced immunosuppression in chickens reveals both stress-resistant and stress-susceptible antigen responses / H. El-Lethey, B. Huber-Eicher, T.W. Jungi // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2003. – V. 95. – No 3-4. – P. 91-101. doi: 10.1016/s0165-2427(02)00308-2
13. Round, J.L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J.L. Round, S.K. Mazmanian // Nat. Rev. Immunol. – 2009. – V. 9. – No 5. – P. 313-323. doi: 10.1038/nri2515
14. Derrien, M. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions / M. Derrien, C. Belzer, W.M. de Vos // Microb. Pathog. – 2017. – V. 106. – P. 171-181. doi: 10.1016/j.micpath.2016.02.005
15. El-Sawy, A.E.S.F. The growth promoting and immunostimulant effects of levamisole hydrochloride on broiler chicks / A.E.S.F. El-Sawy, Z.K. El-Maddawy, A.A. Awad // Egypt. J. Basic Appl. Sci. – 2022. – V. 9. – No 1. – P. 462-476. doi: 10.1080/2314808X.2022.2106094.
16. Windisch, W. Use of phytogenic products as feed additives for swine and poultry / W. Windisch, K. Schedle, C. Plitzner, A. Kroismayr // J. Anim. Sci. – 2008. – V. 86. – Suppl. 14. – P. E140-E148. doi: 10.2527/jas.2007-0459
17. El-Shabasy, R.M. Dissecting dietary alkylresorcinols: a compile of their distribution, biosynthesis, extraction and functional properties / R.M. El-Shabasy, M.A. Farag // Crit. Rev. Biotechnol. – 2024. – V. 44. – No 4. – P. 581-617. doi: 10.1080/07388551.2023.2193860.
18. Hubbard, T.D. Indole and tryptophan metabolism: endogenous and dietary routes to Ah receptor activation / T.D. Hubbard, I.A. Murray, G.H. Perdew // Drug Metab. Dispos. – 2015. – V. 43. – No 10. – P. 1522-1535. doi: 10.1124/dmd.115.064246
19. Ohkawa, H., Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction / H. Ohkawa, N. Ohishi, K. Yagi // Anal. Biochem. – 1979. – V. 95. – No 2. – P. 351-358. doi: 10.1016/0003-2697(79)90738-3
20. Ellman, G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – V. 82. – No 1. – P. 70-77. doi: 10.1016/0003-9861(59)90090-6
21. Habig, W.H. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation / W.H. Habig, M.J. Pabst, W.B. Jakoby // J. Biol. Chem. – 1974. – V. 249. – No 22. – P. 7130-7139.
22. de Wit, J.J. Detection of infectious bronchitis virus / J.J. de Wit // Avian Pathol. – 2000. – V. 29. – No 2. – P. 71-93. doi: 10.1080/03079450094108
23. Smits, J.E. Simplifying the phytohaemagglutinin skin-testing technique in studies of avian immunocompetence / J.E. Smits, G.R. Bortolotti, J.L. Tella // Funct. Ecol. – 1999. – V. 13. – No 4. – P. 567-572. doi: 10.1046/j.1365-2435.1999.00338.x
24. Lestari, D. Flow cytometric evaluation of CD4+ and CD8+ T-cell in IPB-D2 chickens with different Newcastle disease antibody titers level / D. Lestari, S. Murtini, N. Ulupi, A. Gunawan, C. Sumantri // Vet. World. – 2023. – V. 16. – No 5. – P. 1161-1164. doi: 10.14202/vetworld.2023.1161-1164
25. Janse, E.M. Ontogeny and function of two non-lymphoid cell populations in the chicken embryo / E.M. Janse, S.H. Jeurissen // Immunobiology. – 1991. – V. 182. – No 5. – P. 472-481. doi: 10.1016/s0171-2985(11)80211-1
26. Ma, Q. Role of NRF2 in oxidative stress and toxicity / Q. Ma // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2013. – V. 53. – P. 401-426. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320
27. Stockinger, B. The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system / B. Stockinger, P. Di Meglio, M. Gialitakis, J.H. Duarte // Annu. Rev. Immunol. – 2014. – V. 32. – P. 403-432. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120245
28. Rushworth, G.F. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits / G.F. Rushworth, I.L. Megson // Pharmacol. Ther. – 2014. – V. 141. – No 2. – P. 150-159. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006
29. Rehman, A. Aryl hydrocarbon receptor, a critical interface between host immunity and microbiota / A. Rehman, Y.-S. Koh // J. Bacteriol. Virol. – 2025. – V. 55. – No 4. – P. 298-309. doi: 10.4167/jbv.2025.55.4.298
30. Cani, P.D. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms / P.D. Cani, C. Depommier, M. Derrien, A. Everard, W.M. de Vos // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2022. – V. 19. – No 10. – P. 625-637. doi: 10.1038/s41575-022-00631-9
31. El-Registan, G.I. Adaptogenic functions of extracellular autoregulators of microorganisms / G.I. El-Registan, A.I. Mulyukin, Y.A. Nikolaev, V.F. Galchenko, N.E. Suzina, V.I. Duda // Microbiology (Moscow). – 2006. – V. 75. – No 4. – P. 380-395. doi: 10.1134/S0026261706040035
32. Lamas, B. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity / B. Lamas, J.M. Natividad, H. Sokol // Mucosal Immunol. – 2018. – V. 11. – No 4. – P. 1024-1038. doi: 10.1038/s41385-018-0019-2
33. Leonel, A.J. Butyrate: implications for intestinal function / A.J. Leonel, J.I. Alvarez-Leite // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2012. – V. 15. – No 5. – P. 474-479. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835665fa
34. Pluske, J.R. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig: a review / J.R. Pluske, D.J. Hampson, I.H. Williams // Livest. Prod. Sci. – 1997. – V. 51. – No 1-3. – P. 215-236. doi: 10.1016/S0301-6226(97)00057-2
35. Hamer, H.M. The role of butyrate on colonic function / H.M. Hamer, D. Jonkers, K. Venema, S. Vanhoutvin, F.J. Troost, R.J. Brummer // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – V. 27. – No 2. – P. 104-119. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x
36. Yu, M. Aryl hydrocarbon receptor activation modulates intestinal epithelial barrier function by maintaining tight junction integrity / M. Yu, Q. Wang, Y. Ma, L. Li, K. Yu, Z. Zhang, G. Chen, X. Li, W. Xiao, P. Xu, H. Yang // Intl. J. Biol. Sci. – 2018. – V. 14. – No 1. – P. 69-77. doi: 10.7150/ijbs.22259
37. Glick, B. Historical perspective: the bursa of Fabricius and its influence on B-cell development, past and present / B. Glick // Vet. Immunol. Immunopathol. – 1991. – V. 30. – No 1. – P. 3-12. doi: 10.1016/0165-2427(91)90003-u
38. Mosmann, T.R. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties / T.R. Mosmann, R.L. Coffman // Annu. Rev. Immunol. – 1989. – V. 7. – P. 145-173. doi: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045
39. Kidd, P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations and implication for health and disease / P. Kidd // Altern. Med. Rev. – 2003. – V. 8. – No 3. – P. 223-46.
40. Hooper, L.V. Interactions between the microbiota and the immune system / L.V. Hooper, D.R. Littman, A.J. Macpherson // Science. – 2012. – V. 336. – No 6086. – P. 1268-1273. doi: 10.1126/science.1223490

41. Turner, J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease / J.R. Turner // Nat. Rev. Immunol. - 2009. - V. 9. - No 11. - P. 799-809. doi: 10.1038/nri2653
42. Esser, C. The aryl hydrocarbon receptor in immunity / C. Esser, A. Rannug, B. Stockinger // Trends Immunol. - 2009. - V. 30. - No 9. - P. 447-54. doi: 10.1016/j.it.2009.06.005
43. Renoux, G. The general immunopharmacology of levamisole / G. Renoux // Drugs. - 1980. - V. 20. - No 2. - P. 89-99. doi: 10.2165/00003495-198020020-00001.

Сведения об авторе:

Колуга Е.В.: кандидат экономических наук, директор; ek@rezovet.ru.

Статья поступила в редакцию 23.01.2026; одобрена после рецензирования 14.03.2026; принята к публикации 22.04.2026.

Research article

Multi-Level Immunomodulating Effects of Complex Phytogenic Additives Rezovet and Rezogard: Fundamental Mechanisms and Comparative Effectiveness

Evgeny V. Koluga

Stemtrix, LLC, Moscow

Abstract. *The results of a comprehensive study of immunomodulatory activity of phytogenic additives Rezovet and Rezogard in comparison with traditional immunostimulators are presented. It was found that the multi-component composition of the additives provides a synergistic effect on various components of the immune system through activation of the NRF2-mediated antioxidant response, AhR-dependent immune regulation, and targeted modulation of the microbiome. In vitro and in vivo studies demonstrated the ability of the components of the additives to activate key transcription factors of the immune response. Metagenomic analysis revealed a 152% increase in the proportion of the commensal bacterium Akkermansia muciniphila and suppression of opportunistic microflora. Histological studies confirmed the improvement of the morphological structure of lymphoid organs and intestinal barrier. Complex phytogenic supplements are significantly superior to single-component immunostimulators in the degree and duration of the immunomodulatory effect, as well as in the spectrum of action.*

Keywords: *immunomodulation, phytogenic additives, alkylresorcinols, indoles, microbiome, NRF2, aryl hydrocarbon receptor (AhR), broilers, intestinal barrier, lymphoid organs.*

For Citation: *Koluga E.V. (2026) Multi-level immunomodulating effects of complex phytogenic additives Rezovet and Rezogard: fundamental mechanisms and comparative effectiveness. Ptitsevodstvo,* ***75****(5): 36-43. (in Russ.)*
doi: 10.33845/0033-3239-2026-75-5-36-43

(For references see above)

Author:

Koluga E.V.: Cand. of Econ. Sci., Director; ek@rezovet.ru.

Submitted 23.01.2026; revised 14.03.2026; accepted 22.04.2026.

© Колуга Е.В., 2026

ОТРАСЛЕВЫЕ НОВОСТИ

США хотят бороться с гриппом птиц с помощью кошачьей мяты

Минсельхоз США (USDA) выделил 2 млн долларов на разработку технологии противовирусной обработки методом распыления для борьбы с высокопатогенным гриппом птиц H5N1.

Ключевым элементом разработки станет применение гидрогенизированного масла кошачьей мяты (HCO) — природных соединений, способных, по данным разработчиков, подавлять вирус в воздухе и на поверхностях, говорится в пресс-релизе Entomol (разработчик основной технологии).

Проект по гранту реализуется Университетом Пердью (штат Индиана) совместно с компаниями Entomol и 1,4Group при поддержке Службы инспекции здоровья животных и растений USDA (APHIS).

Предыдущие исследования, проведенные в Австралии, показали, что аэрозольный HCO эффективно борется с вирусами гриппа, включая H1N1, даже при низкой концентрации. Новый проект должен обеспечить его безопасность для птиц и эффективность в борьбе с H5N1 в реальных условиях птицеводства.

Общие потери птицеводческой отрасли США от высокопатогенного гриппа птиц с 2022 года превысили, по данным APHIS, 200 млн голов.

Источник: vetandlife.ru