



A Review of the Use of Paraprbiotics in Aquaculture

Younes Abdollahzadeh ¹, Sajjad Pourmozaffar ^{2*}

¹ Department of Fisheries, Faculty of Fisheries and Environmental Sciences, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran

² Persian Gulf Mollusks Research Station, Persian Gulf and Oman Sea Ecology Research Center, Iranian Fisheries Sciences Research Institute, Agricultural Research Education and Extension Organization (AREEO), Bandar-e- Lengeh, Iran

Received: 14 August 2022 Accepted: 31 December 2022

Abstract

Complications caused by the use of chemical drugs such as antibiotics in aquaculture raise the necessity of using antimicrobial compounds that are compatible with the environment. Probiotics are live bacteria that have a significant impact on host health due to their ability to control infectious diseases. Due to the possible transmission of risks from live microbial strains to the host, the use of non-living microbial counterparts has been suggested. The non-living microbial part (paraprobiotic) like its living counterpart is used as a suitable substitute orally or by injection due to its beneficial effects on the host. Therefore, the use of paraprobiotic compounds, despite their high ability in comprehensive host microbial modulation, still needs to be evaluated more carefully. In this review study, the concept of paraprobiotics, the preparation of paraprobiotics and the evaluation of health indicators of paraprobiotics in order to modulate biological reactions are described.

Keywords: Paraprobiotic, Heat-killed probiotics, Immune system, Resistance to pathogens

مروری بر استفاده از پاراپروبیوتیک‌ها در آبزی پروری

بونس عبد‌اللهزاده^۱، سجاد پورمظفر^{۲*}

^۱ گروه شیلات، دانشکده شیلات و محیط زیست، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گلستان، گرگان، ایران

^۲ ایستگاه تحقیقات نرم‌تنان خلیج فارس، پژوهشکده اکولوژی خلیج فارس و دریای عمان، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، بندرلنگه، ایران

دربیافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۰۵ ۲۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۱۰

چکیده

عارض ناشی از مصرف داروهای شیمیایی نظیر آنتی بیوتیک‌ها در آبزی پروری، ضرورت استفاده از ترکیبات ضدمیکروبی که سازگار با محیط زیست هستند را مطرح می‌کند. پروبیوتیک‌ها باکتری‌های زنده هستند که به دلیل توانایی در کنترل بیماری‌های عفونی تأثیر چشمگیر بر سلامت میزان دارند. به دلیل وجود انتقال خطرات احتمالی از سوبه‌های زنده میکروبی به میزان، استفاده از همتای غیرزنده میکروبی مطرح شده است. بخش غیرزنده میکروبی (پاراپروبیوتیک) مانند همتای زنده خود به دلیل تاثیرات مفید بر میزان به عنوان یک جایگزین مناسب به صورت خوارکی یا تزریقی استفاده می‌شود. بنابراین استفاده از ترکیبات پاراپروبیوتیکی با وجود قابلیت بالای آنها در تعديل جامع میکروبی میزان هنوز نیاز به ارزیابی دقیق‌تر دارند. در این مطالعه مروری، مفهوم پاراپروبیوتیک‌ها، آماده‌سازی پاراپروبیوتیک‌ها و ارزیابی شاخص‌های سلامت پاراپروبیوتیک‌ها به منظور تعديل واکنش‌های زیستی شرح داده شده است.

کلیدواژه‌ها: پاراپروبیوتیک، پروبیوتیک‌های غیرفعال شده با حرارت، سیستم ایمنی، مقاومت در برابر پاتوژن‌ها

تعليق تجویز سویه باکتریایی ممکن است منجر به دیسیبیوز روده شود و حساسیت پاتوژن نسبت به گونه آبزی را افزایش دهد (۳۰-۳۲). همچنین ادعا می شود که ممکن است سویه پروپوپیوتیکی توانایی کلونی سازی را در دستگاه گوارش نداشته باشد و در برابر عامل بیماری زا ایمنی ایجاد نکند (۳۳،۳۴). گزارش شده که اثرات آنتاگونیستی سویه میکروبی زنده عملکرد عوامل بیماری زا را در مقابله با میزان تقویت می کند (۳۵). علاوه بر این استفاده از برخی از میکروب های زنده منجر به انتقال افقی ژن های بیماری زا به حیوانات آبزی شده است (۳۶،۳۷).

مفهوم و کارایی پاراپروپیوتیکها

de Almada و همکاران ادعا کرده اند که پاراپروپیوتیکها میکروب های غیر زنده ای هستند که به صورت عصاره های سلولی خام یا سلول های غیرفعال (پاره شده یا دست نخورده) تعریف می شوند که با تجویز به اندازه کافی اثرات سلامتی بخش بر میزان می گذارند (۳۸). در اصطلاح پاراپروپیوتیک پیشوند "پارا" ریشه یونانی دارد که به معنای "غیرمعمول" یا "در کنار" به کار می رود و به طور غیرمستقیم با همتای زنده خود مقایسه می شود (۳۹). در برخی موارد، پاراپروپیوتیکها ممکن است به عنوان postbiotics (پس از بیوتیک) در نظر گرفته شوند که اشاره به اثربخشی سلول های میکروبی پس از مرگ دارد و تا حدودی با معنای پاراپروپیوتیکها همخوانی دارند (۴۰،۱۶). پاراپروپیوتیکها شامل سلول های میکروبی و اجزای ساختاری سلول هستند که از طریق غیرفعالسازی به واسطه طیف وسیعی از درمان های فیزیکی و شیمیایی تشکیل می شوند (۴۱،۱۲). استدلال می شود که زنده ماندن باکتری ها یک نیاز ضروری برای ارائه مزایای سلامتی نیست و باکتری های غیرفعال به عنوان یک اصلاح کننده پاسخ های بیولوژیکی هستند (۴۱،۴۲). بنابراین به عنوان یک ابزار جدید برای کنترل بیماری و بهبود کیفیت آب در آبزی پروری استفاده شده اند (۴۳،۴۴).

تهیه پاراپروپیوتیکها

برای تولید پاراپروپیوتیکها عمدتاً سویه های باکتریایی با روش های فیزیکی (تیمار حرارتی، تیمار فرمالین، تابش فرابخش، تابش ماورابخش، اختلال در فشار هیدرواستاتیک، آبگیری و استفاده از صوت) و شیمیایی (تیمار اسیدی، فرمالین) مختلف می شوند (۴۸-۴۵).

استفاده از روش تیمار حرارتی برای غیرفعال کردن مکمل های پروپیوتیکی در صنعت آبزی پروری از نظر اقتصادی باصره است و روند غیرفعالسازی آن پیچیده نیست (۴۹-۵۲). روش های غیرفعالسازی پروپیوتیک به عوامل مختلفی نظیر سویه باکتریایی، مرحله رشد و محیط کشت بستگی دارد (۴۱،۴۰،۱۷). از آنجایی که پاراپروپیوتیکها سلول های غیرزنده

مقدمه

هر ساله، به دلیل رشد جمعیت و افزایش تقاضا برای منابع غذایی پرتوئینی، افزایش قابل توجهی در تولید محصولات دریایی در سراسر جهان وجود دارد که برای پاسخگویی به نیازهای آبزی پروری گسترش پیدا کرده است (۱). آمار FAO در سال ۲۰۲۲ نشان می دهد تولید آبزی پروری در دهه گذشته در مسیر گسترش بوده و از حدود ۸۵ میلیون تن در سال ۲۰۱۰ به حدود ۱۱۰ میلیون تن در سال ۲۰۱۸ افزایش یافته است (۲). در راستای گسترش آبزی پروری، زمینه ورود انواع عوامل بیماری زا به مزارع آبزی پروری باز شده است و پرورش دهنگان خسارت های زیادی را متحمل شده اند (۳-۵). برای مقابله با بیماری ها در مراکز آبزی پروری از شیمی درمانی نظیر آنتی بیوتیکها استفاده می شود (۶،۷). به دلیل عوارض ناشی از مصرف داروهای شیمیایی استفاده از ترکیبات پروپوپیوتیکی که سازگار با محیط زیست هستند مطرح می شود (۱۱-۱۸). مکمل های پروپوپیوتکی سلول های زنده باکتریایی هستند که اگر به میزان کافی استفاده شوند این میزان را بهبود می بخشد (۱۲). از طرفی با وجود شواهد علمی گوناگون برخی نگرانی ها نظیر انتقال افقی ژن های بیماری زا به محیط آبی، زنده ماننی سویه در روده میزان، سازگار با محیط زندگی میزان و انتخاب سویه مناسب برای ذخیره و تجویز مطرح شده است (۱۳-۱۵). در یک بازنگری مجدد مطالعات اخیر نشان داد که استفاده از پروپوپیوتک های غیرزنده (پاراپروپیوتک) نیز مانند همتای زنده خود به دلیل اثرات سلامتی بخش آنها به عنوان یک جایگزین مناسب معرفی می شوند (۱۶،۱۷). مطالعات نشان داده است که موجودات آبزی با مصرف باکتری های پاراپروپیوتک علاوه بر بازماندگی، شاخص های ایمنی نیز در آنها افزایش پیدا کرده است و در مقابل عوامل بیماری زا مقاوم شده اند (۱۸-۲۲). هدف از این مطالعه مروري بررسی مفهوم پاراپروپیوتک ها، آماده سازی پاراپروپیوتک ها و همچنین ارزیابی شاخص های مرتبط با سلامت نظیر رشد، ایمنی و مقاومت در برابر عوامل عفنی در آبزی پروری است.

موانع استفاده از میکروب های زنده در آبزی پروری

سویه های پروپوپیوتکی که برای حیوانات خشکی زی استفاده می شوند متفاوت از حیوانات آبزی هستند و برای انتخاب سویه موردنظر باید یک سری معیارهای خاص نظیر ایمنی، سازگاری، کلونی سازی و ماندگاری در روده، در نظر گرفته شود (۱۳،۳۲،۲۴). کاربرد میکروب های زنده باکتریایی در محیط آبی با وجود اثرات مفید دچار یکسری موانع هست که ایده استفاده از میکروب های غیرزنده باکتریایی مطرح می شود (۲۵،۲۶). مطالعات نشان می دهد که استفاده از سویه های باکتریایی به صورت طولانی مدت یا کوتاه مدت در هنگام چالش با عوامل بیماری زا ممکن است تأثیر منفی بر گونه آبزی داشته باشد (۲۷،۲۸). مقدار تجویز سویه پروپوپیوتکی نیز یک عامل مهم در تعیین اثربخشی پروپوپیوتک ها است (۲۹).

غیرفعال شده باعث تقویت اینمنی تیلایپا نیل (*Oreochromis niloticus*) در برابر عفونت استرپتوکوکوس شدند (۶۳). با وجود اینکه که تزریق فرمالین به صورت درون صفاقی برای اینمن سازی ماهی بهتر از روش غوطه‌وری بود با این حال، روش غوطه‌وری نیز به عنوان یک استراتژی جایگزین برای غیرفالسازی معرفی شد (۶۳).

ارزیابی شاخص‌های سلامتی پاراپروبیوتیک‌ها

شاخص رشد

استفاده از الگوهای مناسب به منظور کاهش هزینه‌های تولید از اهداف مدیریتی در آبزی پروری می‌باشد (۶۴). باکتری‌های پربیوتیکی با اصلاح جامعه میکروبی کارایی هضم را در دستگاه گوارش میزبان افزایش دادند و در نهایت باعث افزایش رشد و اثرات سلامت‌بخش بر دستگاه گوارش میزبان شدند (۶۵). در همین راستا مطالعات متعددی در خصوص استفاده از پربیوتیک‌ها در جیره غذایی پرورشی بر شاخص‌های رشد گزارش شده است. مطالعات نشان داد که ماهیان شانک سیاه (*Acanthopagrus schlegelii*) که با جیره‌های حاوی سویه *L. plantarum* غیرفعال شده با حرارت تغذیه شدند، شاخص‌های رشد در آنها بهبود پیدا کرد (۶۶). در مطالعاتی دیگر مشاهده شد که استفاده از مقدار مناسب سویه باکتریایی *L. plantarum* غیرفعال شده در جیره غذایی، کارایی رشد را در تیلایپا نیل (*Oreochromis niloticus*) (و تیلایپا *Oreochromis sp.*) بهبود بخشید (۶۷). Duc و قرمز (*Pangasianodon hypophthalmus*) بهبود باعث شد که با افزودن مکمل پربیوتیکی لاکتوباسیلوس پلتنتاریوم (L-137) در مقایسه با تیمار شاهد افزایش یافت (۶۸). در همین راستا مصرف این مکمل میکروبی در گربه ماهی سربزرگ (*Clarias macrocephalus*) (Channa striata) که به روش هاپا کشت شده بود با مصرف غذایی حاوی مکمل پاراپربیوتیکی لاکتوباسیلوس پلتنتاریوم (HK L-137) و شاخص‌های بقا و رشد در آنها بهبود پیدا کرد (۶۹). Zheng و همکاران نشان دادند که مکمل‌های لاکتوباسیلی غیرفعال شده با فراصوت و حرارت موجب اصلاح جامعه میکروبی در روده میزبان شد و کارایی رشد را بهبود بخشید (۷۰). در مطالعاتی دیگر نیز ادعا شد که مصرف ترکیبی لاکتوباسیلوس پلتنتاریوم (HK L-137) با باسیلوس (*BSJ-10*) و لاکتوباسیلوس پلتنتاریوم با GH35A و GH35B در جیره غذایی آبزیان تأثیر مثبت بر عملکرد میکروبیوتای روده و شاخص‌های رشد دارد (۷۱،۷۲).

تقویت سیستم اینمنی

سیستم اینمنی آبزیان تحت تأثیر عوامل استرس زا در محیط مختلف می‌شود و منجر به بروز انواع بیماری‌ها و در نتیجه محدودیت

هستند تشخیص آنها در روده میزبان دشوار است و با تکنیک‌های سنتی نمی‌توان آنها را جداسازی و خالص سازی کرد (۱۶). بنابراین برای شمارش آنها از روش‌های دقیق مولکولی مانند PCR و فلوسیتومری (برای ارزیابی تغییرات ریخت شناسی و فیزیولوژیکی) استفاده می‌شود (۵۳،۴۱،۵۴). Li و همکاران فهرستی از سویه‌های باکتریایی در دمای مختلف از ۶۰–۱۲۱ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰–۱۰ دقیقه که به وسیله تیمار حرارتی غیرفعال شده‌اند را گزارش کرد. در روش پرتو فرابنفش که یک اشعه غیریونیزه کننده است در طیف گسترده‌ای از امواج الکترومغناطیسی (۴۰۰–۲۰۰ نانومتر) در پروتئین و DNA باکتری اختلال ایجاد کرد و تاثیرات قابل توجهی بر عملکرد سویه باکتریایی گذاشت (۱۶).

مطالعات نشان داد که سلول‌های میکروبی حاوی لاکتوباسیلوس کازئی (*Lacticaseibacillus casei* BL23, *Mbio*) لاکتوباسیلوس پلتنتاریوم (*L. plantarum*) و باسیلوس سابتیلیس (*B. subtilis*) به مدت ۲/۵ ساعت تحت تابش فرابنفش غیرفعال شدند (۵۵–۵۷).

روش صوت، یک روش فیزیکی است که با تابش امواج صدادار به سویه‌های باکتریایی منجر به آسیب دیدن و پارگی دیواره سلولی و DNA در آنها می‌شود و در نهایت سلول‌های باکتریایی غیرفعال می‌شوند (۱۷). مطالعات محدودی برای استفاده از امواج صوت در آبزی پروری انجام شده است. مطالعات نشان می‌دهد که افزودن سویه غیرفعال انتروکوک آویوم (*Enterococcus avium*) به خوراک رشد و اینمنی را بهبود بخشید. همچنین استفاده از سویه *Rhodococcus* (kroppenstedtii) به عنوان یک ترکیب زیست فعال کیفیت آب را بهبود بخشید و در برابر عفونت Vibrio harveyi اینمنی ایجاد کرد (۵۸،۵۹). علاوه بر این روش‌های فیزیکی، استفاده از فرمالین به عنوان یک راهکار درمانی شیمیایی برای از بین بردن عوامل عفونی در آبزی پروری مرسوم است (۴۱،۱۷). استفاده از فرمالین به صورت غوطه‌وری حمام یا تزریق درون صفاقی صورت می‌گیرد (۶۰). ماده فرمالین سویه‌های میکروبی را بسته به زمان و دمای مورد استفاده از طریق تعامل با اسیدهای آمینه و اسیدهای نوکلیک غیرفعال می‌کند (۶۱). مطالعه Nunez Ortiz و همکاران نشان داد که تزریق درون صفاقی فرمالین در جهت غیرفعال کردن سویه باکتریایی VERV (جدا شده ۲۸۳,۲۰۰۹ RGNNV) باعث ایجاد اینمنی در برابر عفونت بتانوداوبیروس (Betanodavirus) در ماهی سی‌پاس اروپایی (*Dicentrarchus labrax*) شد ولی در حالی که غوطه‌وری در حمام فرمالین مؤثر نبود (۶۲). با تزریق ۳ درصد فرمالین به صورت درون صفاقی، ۲۴ ساعت طول کشید که سویه‌های باکتریایی E. BFTS29 (E. HIRAE), BFTS22 (BFF1B1) faecalis و BFTS31 (E. faecium

محیط زیست به صورت بیولوژیکی و مصنوعی می‌توانند با فعال کردن مستقیم سلول‌های ایمنی پاسخ‌های ایمنی ذاتی غیراختصاصی را تقویت کنند (۷۶). مطالعات انجام شده نشان داد که استفاده از لاکتوباسیلوس پلتاریوم (L.plantarium 1-137) کشته شده با حرارت منجر به مقاومت در برابر عفونت *Clarias Aeromonas hydrophila* در گربه ماهی سرگنده (macrocephalus) شد (۲۰). همچنین با افزودن لاکتوباسیلوس *Pangasianodon hypophthalmus* (hypophthalmus) باعث ایجاد مقاومت در برابر عفونت *Edwardsiella ictalurid* شد و مرگ و میر را کاهش داد (۷۰). در همین راستا مطالعه Van Nguyen و همکاران نیز نشان داد که استفاده از این مکمل پاراپریوبووتیکی باعث غلبه بر عفونت *Oreochromis* است (schrenckii niloticus) شد و ایمنی را بهبود بخشید (۶۸). علاوه بر این، مصرف مکمل پریوبووتیکی غیرفعال شده با حرارت در جیره غذایی کفشک زیتونی (*Clarias macrocephalus*) باعث ایجاد تلفات کمتری در مواجه با عفونت *A. hydrophila* شد (۸۹). استفاده از مکمل پاراپریوبووتیکی باسیلوس (*Bacillus sp. NP5*) در تغذیه تیلapia نیل (*O. niloticus*) منجر به کنترل عفونت *S. agalactiae* شد و درصد بقای بالاتری نسبت به تیمار شاهد از خود نشان داد (۸۵،۹۰). در صدای این مکمل‌های پریوبووتیکی غیرفعال شده با حرارت و فراصوت @SWF (@عدها شامل باسیلوس سوبتیلیس، لاکتوکوس لاكتیس و ستوباکتریوم سامر) و @GWF (@GWF) (مشکل از ساکارومایسین سروزیه، باسیلوس آمیلولیکوفاسینس و ستوباکتریوم سامر) باعث بهبود سیستم ایمنی و مقاومت در برابر بیماری *Aeromonas veronii* (*A. veronii Hm091*) در ماهی *Acipenser baerii* x *Acipenser* (schrenckii) شد (۸۲،۸۳).

استفاده از مکمل پریوبووتیکی *Pseudoalteromonas piscicida* 2515 که با حرارت کشته شده بود، ایمنی غیراختصاصی روده را بهبود بخشید و از کفشک زیتونی (*Vibrio paralichthys olivaceus*) در برابر عفونت *Paralichthys olivaceus* (Paralichthys olivaceus) و همکاران مشاهده کردند که با اضافه کردن سویه پریوبووتیکی کشته شده با حرارت به جیره غذایی کپور معمولی (*Cyprinus carpio*) باعث بهبود پارامترهای ایمنی و افزایش مقاومت در برابر عفونت *P. aeruginosa* (VSG2) (*Pseudomonas aeruginosa*) شد (۸۴).

سخت پوستان دارای سیستم ایمنی ذاتی کارآمدی هستند که با فعال کردن ایمنی سلولی و هومورال با عوامل بیماری زا مبارزه می‌کنند (۹۲،۹۳). در سخت پوستان هموسیت‌های در گردش نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال دارند (۹۴). افزودن مکمل پریوبووتیکی کلستریدیوم بوتیریکوم CBG01

در آبزی پروری می‌شود. استفاده از پاراپریوبووتیک‌ها می‌تواند یکی از راهکارهای مفید برای مقابله با عوامل استرس زای محیطی و سلامت آبزیان باشد. در همین راستا مطالعات متعددی به منظور استفاده از پریوبووتیک‌های کشته شده برای بهبود سیستم ایمنی آبزیان انجام گرفته است. مکمل‌های پاراپریوبووتیکی با تأثیر بر سیستم ایمنی منجر به تنظیم ژن‌های مرتبط با ایمنی سلولی (IFN- γ , IL-1 β , cd8, gp96, hsp90ab) و TNF- α , IL-10, IL-8, IL-6, IL-1 β , COX-2, SAA, IFN- γ , IFN- α) و سایر سیتوکین‌های ضد ویروسی (C3a, DEFBL-1 و لیزوژیم) را در ماهیان خاویاری هیبریدی (Acipenser baerii x Acipenser schrenckii) بیان ژن‌های مرتبط با ایمنی غیر اختصاصی (schrenckii) باعث تعديل شاخص‌های مرتبط با ایمنی لکوسیت‌ها نظیر لیزوژیم، فعالیت فاگوسیتی، تعداد گلبول‌های سفید، تعداد گلبول‌های قرمز، اریتروسین کل، هموتوکریت، هموگلوبین، انفجار تنفسی و لکوسیت کل شد (۷۴،۷۶،۸۵،۸۷،۹۰،۹۱).

در همین راستا استفاده از مکمل‌های پاراپریوبووتیکی باعث تقویت واکنش‌های ایمنی سلولی و هومورال نظیر لیزوژیم، ایمونوگلوبین M، آلکالین فسفاتاز، محتوای پروتئین کل، سطح میلولپراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و تریپسین شد (۶۶،۸۳). علاوه بر این استفاده از پاراپریوبووتیک در سخت پوستان نیز به تأثیر نبوده است. مصرف مکمل‌های پریوبووتیکی غیرفعال شده با حرارت و فراصوت در سخت پوستان LGBP, proPO, LZM, eIF4E1 α , E-BP4, TOR, Relish, Toll, Imd, HSP70, thioredoxin, hsp60, lectin-c, ferritin, eIF4E2 (penaeidin-3) شد و شاخص‌های مرتبط با ایمنی (فعالیت فاگوسیتی، تعداد کل هموسیت‌ها، آلکالین فسفاتاز، اسید فسفاتاز، نیتریک اکساید سنتاز، لیزوژیم، پراکسیداز، فعالیت‌های سوپراکسید دیسموتاز، ظرفیت آنتی اکسیدانی کل، پلی فل اکسیداز و محتوای فنونول اکسیداز) را در سرم و هپاتوپانکراس بهبود بخشید (۵۷،۷۲،۲۲،۸۷).

مقاومت در برابر عوامل بیماری زا

استفاده از محرک‌های ایمنی نظیر پریوبووتیک‌ها در آبزی پروری با کنترل عفونت‌های بیماری زا باعث گسترش ژن‌های مقاومت باکتریایی می‌شوند و به عنوان جایگزین‌های عملی برای آنتی بیوتیک‌ها هستند (۸۸،۹۴). این محرک‌های ایمنی سازگار با

زمان مشخص توانت تاثیرات قابل توجهی بر رشد، بازماندگی و ایمنی موجودات آبزی بگذارد و آنها را در مقابل عفونت‌های بیماری‌زا محافظت کند (۶۳). واکسیناسیون یکی از مناسب‌ترین و مؤثر‌ترین روش‌هایی است که در حال حاضر در دسترس صنعت آبزی پروری برای جلوگیری از بیماری‌های عفونی استفاده می‌شود (۶۴). استفاده از سویه‌های پاراپروبیوتیکی به صورت تزریقی (دون صفاقی) و خوراکی در کنار واکسن‌ها در اصلاح میکروب‌های زیستی و تقویت سیستم ایمنی آبزیان ایدیبخش بوده است. بنابراین توسعه پاراپروبیوتیک‌ها در نقش حامل واکسن ایمنی نیازمند ارزیابی دقیق و مطالعات بیشتری می‌باشد.

تشکر و قدردانی: از همه استادی که در غنای مطالب حاضر یاری رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندها: همه نویسندها در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالعه مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندها تصريح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

- Mustapha UF, Alhassan AW, Jiang DN, Li GL. Sustainable aquaculture development: a review on the roles of cloud computing, internet of things and artificial intelligence (CIA). *Reviews in Aquaculture*. 2021; 13(4):2076-91. doi:10.1111/raq.12559
- FAO (access time 2022)
- Rathore G, Lekshmi N, Swaminathan TR. Antimicrobial resistance in aquaculture and fisheries-Status and way forward. *Indian Journal of Comparative Microbiology, Immunology and Infectious Diseases*. 2022;43(1):58-65. doi:10.5958/0974-0147.2022.00008.3
- Mugimba KK, Byarugaba DK, Mutoloki S, Evensen Ø, Munang'andu HM. Challenges and solutions to viral diseases of finfish in marine aquaculture. *Pathogens*. 2021;10(6):673. doi:10.3390/pathogens10060673
- Dawood MA, Koshio S, Abdel-Daim MM, Van Doan H. Probiotic application for sustainable aquaculture. *Reviews in Aquaculture*. 2019;11 (3): 907-24. doi:10.1111/raq.12272
- Silva CP, Louros V, Silva V, Otero M, Lima DL. Antibiotics in Aquaculture Wastewater: Is It Feasible to Use a Photodegradation-Based Treatment for Their Removal?. *Toxics*. 2021;9(8):194. doi:10.3390/toxics9080194
- Chowdhury S, Rheman S, Debnath N, Delamare-Deboutteville J, Akhtar Z, Ghosh S, et al. Antibiotics usage practices in aquaculture in Bangladesh and their associated factors. *One Health*. 2022;15: 100445. doi:10.1016/j.onehlt.2022.100445
- Pérez-Sánchez T, Mora-Sánchez B, Balcázar JL. Biological approaches for disease control in aquaculture: advantages, limitations and challenges. *Trends in microbiology*. 2018;26(11):896-903. doi:10.1016/j.tim.2018.05.002
- Pushparaj K, Kuchi Bhotla H, Pappuswamy M, Issara U, Balasubramanian B, Al-Dhabi NA, et al. Perspectives and Implications of Probiotics as Beneficial Mediators in Aquaculture Industry. In *Aquaculture Science and Engineering* 2022 (pp. 79-97). Springer, Singapore. doi:10.1007/978-981-19-0817-0_3
- Van Doan H, Hoseinifar SH, Sringsarm K, Jaturasitha S, Khamlor T, Dawood MA, et al. Effects of elephant's foot (*Elephantopus scaber*) extract on growth performance, immune response, and disease resistance of nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) fingerlings. *Fish & Shellfish Immunology*. 2019; 93: 328-35. doi:10.1016/j.fsi.2019.07.061
- Lieke T, Meinelt T, Hoseinifar SH, Pan B, Straus DL, Steinberg CE. Sustainable aquaculture requires environmental-friendly treatment strategies for fish diseases. *Reviews in Aquaculture*. 2020;12(2):943-65. doi:10.1111/raq.12365
- Parvarei MM, Khoshidian N, Fazeli MR, Mortazavian AM, Nezhad SS, Mortazavi SA. Comparative effect of probiotic and paraprobiotic addition on physicochemical, chemometric and microstructural properties of yogurt. *LWT*. 2021; 144: 111177. doi:10.1016/j.lwt.2021.111177

(Clostridium Butylicum) غیرفعال شده با فراصوت در بهبود *litoPenaeus* (vannamei) در برابر عفونت *Vibrio parahaemolyticus* Dash محافظت کرد (۷۰). همچنین *L. plantarum* کشته شده با گرما به جیره غذایی افزودن مکمل *Macrobrachium rosenbergii* به طور قابل توجهی میزان بقای آب شیرین A. hydrophila بهبود بخشید (۹۵).

نتیجه‌گیری

استفاده مکرر از آنتیبیوتیک‌ها، عوامل شیمی درمانی و واکسن‌ها برای کاهش بیماری‌های عفونی اخیراً به دلیل خطرات برای آبزی پروری و سلامت عمومی مورد انتقاد قرار گرفته است. بنابراین، جایگزین‌های ارزان و مؤثر نظریه ترکیبات ضدمیکروبی که سازگار با محیط زیست هستند مورد نیاز است (۹۲). پروبیوتیک‌ها به عنوان یک جایگزین میکروبی زنده برای کنترل بیماری و بهبود کیفیت آب در نظر گرفته می‌شود (۴۳, ۴۴). مطالعات نشان داد که طیف وسیعی از سویه‌های باکتریایی گرم مثبت و منفی که غیرفعال شده بودند به صورت تک یا ترکیبی به عنوان پاراپروبیوتیک در نظر گرفته شدند (۴۱). استفاده از ترکیبات پاراپروبیوتیکی در مقدار و

13. Hoseinifar SH, Sun YZ, Wang A, Zhou Z. Probiotics as means of diseases control in aquaculture, a review of current knowledge and future perspectives. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9:2429. doi:[10.3389/fmicb.2018.02429](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02429)
14. Goh JX, Tan LT, Law JW, Ser HL, Khaw KY, Letchumanan V, et al. Harnessing the potentialities of probiotics, prebiotics, synbiotics, paraprobiotics, and postbiotics for shrimp farming. *Reviews in Aquaculture*. 2022;14(3):1478-557. doi:[10.1111/raq.12659](https://doi.org/10.1111/raq.12659)
15. Wang A, Ran C, Wang Y, Zhang Z, Ding Q, Yang Y, et al. Use of probiotics in aquaculture of China-a review of the past decade. *Fish & shellfish immunology*. 2019;86:734-55. doi:[10.1016/j.fsi.2018.12.026](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.12.026)
16. Li S, Tran NT. Paraprobiotics in Aquaculture. In *Probiotics in Aquaculture* (pp. 131-164). Springer, Cham. 2022. doi:[10.1007/978-3-030-98621-6_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-98621-6_7)
17. Choudhury TG, Kamilya D. Paraprobiotics: An aquaculture perspective. *Reviews in Aquaculture*. 2019; 11(4): 1258-1270. doi:[10.1111/raq.12290](https://doi.org/10.1111/raq.12290)
18. Wu X, Teame T, Hao Q, Ding Q, Liu H, Ran C, et al. Use of a paraprobiotic and postbiotic feed supplement (HWFTM) improves the growth performance, composition and function of gut microbiota in hybrid sturgeon (*Acipenser baerii* x *Acipenser schrenckii*). *Fish & Shellfish Immunology*. 2020;104:36-45. doi:[10.1016/j.fsi.2020.05.054](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.05.054)
19. Van Doan H, Hoseinifar SH, Ringø E, Ángeles Esteban M, Dadar M, et al. Host-associated probiotics: a key factor in sustainable aquaculture. *Reviews in fisheries science & aquaculture*. 2020; 28 (1):16-42. doi:[10.1080/23308249.2019.1643288](https://doi.org/10.1080/23308249.2019.1643288)
20. Hien TT, Hoa TT, Liem PT, Onoda S, Duc PM. Effects of dietary supplementation of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 on growth performance and immune response of bighead catfish (*Clarias macrocephalus*). *Aquaculture Reports*. 2021; 20: 100741. doi:[10.1016/j.aqrep.2021.100741](https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2021.100741)
21. Duc PM. Dietary supplementation with heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 improves growth, immune response, and disease resistance of snakehead (*Channa striata*). *AACL Bioflux*. 2021; 14(4).
22. Tepaamorndech S, Chantarasakha K, Kingcha Y, Chaiyapechara S, Phromson M, Sriariyanun M, et al. Effects of *Bacillus aryabhattachai* TBRC8450 on vibriosis resistance and immune enhancement in Pacific white shrimp, *Litopenaeus vannamei*. *Fish & shellfish immunology*. 2019;86:4-13. doi:[10.1016/j.fsi.2018.11.010](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.11.010)
23. El-Saadony MT, Alagawany M, Patra AK, Kar I, Tiwari R, Dawood MA, et al. The functionality of probiotics in aquaculture: an overview. *Fish & Shellfish Immunology*. 2021;117:36-52. doi:[10.1016/j.fsi.2021.07.007](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2021.07.007)
24. Akter MN, Parvez I, Patwary ZP. Beneficial effects of probiotics in aquaculture. *International Journal of Fisheries and Aquatic Studies*. 2016; 4(5): 494-9.
25. Wang A, Ran C, Wang Y, Zhang Z, Ding Q, Yang Y, et al. Use of probiotics in aquaculture of China-a review of the past decade. *Fish & shellfish immunology*. 2019; 86:734-55. doi:[10.1016/j.fsi.2018.12.026](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.12.026)
26. Cai X, Wen JS, Long H, Ren W, Zhang X, Huang AY, Xie ZY. The probiotic effects, dose, and duration of lactic acid bacteria on disease resistance in *Litopenaeus vannamei*. *Aquaculture Reports*. 2022; 26:101299. doi:[10.1016/j.aqrep.2022.101299](https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2022.101299)
27. Nedaei S, Noori A, Valipour A, Khanipour AA, Hoseinifar SH. Effects of dietary galactooligosaccharide enriched commercial prebiotic on growth performance, innate immune response, stress resistance, intestinal microbiota and digestive enzyme activity in Narrow clawed crayfish (*Astacus leptodactylus* Eschscholtz, 1823). *Aquaculture*. 2019;499:80-9. doi:[10.1016/j.aquaculture.2018.08.076](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.08.076)
28. Austin B, Sharifuzzaman SM. Probiotics in aquaculture.
29. Sharifuzzaman SM, Austin B. Development of protection in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum) to *Vibrio anguillarum* following use of the probiotic *Kocuria* SM. *Fish & Shellfish Immunology*. 2010;29(2):212-6. doi:[10.1016/j.fsi.2010.03.008](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2010.03.008)
30. Huang Z, Zeng S, Xiong J, Hou D, Zhou R, Xing C, et al. Microecological Koch's postulates reveal that intestinal microbiota dysbiosis contributes to shrimp white feces syndrome. *Microbiome*. 2020; 8 (1):1-3. doi:[10.1186/s40168-020-00802-3](https://doi.org/10.1186/s40168-020-00802-3)
31. He RP, Feng J, Tian XL, Dong SL, Wen B. Effects of dietary supplementation of probiotics on the growth, activities of digestive and non-specific immune enzymes in hybrid grouper (*Epinephelus lanceolatus* *Epinephelus fuscoguttatus*). *Aquaculture Research*. 2017;48 (12):5782-90. doi:[10.1111/are.13401](https://doi.org/10.1111/are.13401)
32. El-Salam MH, Hippen AR, Goma MM, Assem FM, Abbas H, El-Aziz MA, et al. Preparation and properties of probiotic brined soft cheese (Tallaga) of high level of conjugated linoleic acid. *Egyptian Journal of Dairy Science*. 2011; 39 (1):111-25.
33. Rendueles O, Ferrières L, Fréaud M, Bégaud E, Herbomel P, Levraud JP, et al. A new zebrafish model of oro-intestinal pathogen colonization reveals a key role for adhesion in protection by probiotic bacteria. *PLoS pathogens*. 2012;8(7):e1002815. doi:[10.1371/journal.ppat.1002815](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002815)
34. Valenzuela MJ, Caruffo M, Herrera Y, Medina DA, Coronado M, Feijóo CG, et al. Evaluating the capacity of human gut microorganisms to colonize the zebrafish larvae (*Danio rerio*). *Frontiers in microbiology*. 2018;9:1032. doi:[10.3389/fmicb.2018.01032](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01032)
35. Ran C. Isolation and Characterization of *Bacillus* spp. as Potential Probiotics for Channel Catfish, *Ictalurus punctatus* (Doctoral dissertation).
36. Egervärm M, Lindmark H, Olsson J, Roos S. Transferability of a tetracycline resistance gene from probiotic *Lactobacillus reuteri* to bacteria in the gastrointestinal tract of humans. *Antonie Van*

- Leeuwenhoek. 2010;97(2):189-200.
doi:10.1007/s10482-009-9401-0
37. Cohen PA. Probiotic safety-no guarantees. *JAMA internal medicine.* 2018;178(12):1577-8.
doi:10.1001/jamainternmed.2018.5403
38. de Almada CN, Almada CN, Martinez RC, Sant'Ana AS. Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends in food science & technology.* 2016; 58:96-114. *doi:10.1016/j.tifs.2016.09.011*
39. Siciliano RA, Reale A, Mazzeo MF, Morandi S, Silvetti T, Brasca M. Paraprobiotics: A new perspective for functional foods and nutraceuticals. *Nutrients.* 2021;13(4):1225.
doi:10.3390/nu13041225
40. Goh JX, Tan LT, Law JW, Ser HL, Khaw KY, Letchumanan V, et al. Harnessing the potentialities of probiotics, prebiotics, synbiotics, paraprobiotics, and postbiotics for shrimp farming. *Reviews in Aquaculture.* 2022;14(3):1478-557.
doi:10.1111/raq.12659
41. Barros CP, Guimaraes JT, Esmerino EA, Duarte MC, Silva MC, Silva R, et al. Paraprobiotics and postbiotics: concepts and potential applications in dairy products. *Current Opinion in Food Science.* 2020;32:1-8. *doi:10.1016/j.cofs.2019.12.003*
42. González R, González D, Stambuk F, Ramírez F, Guzmán F, Mercado L, et al. A g-type lysozyme from the scallop *Argopecten purpuratus* participates in the immune response and in the stability of the hemolymph microbiota. *Fish & Shellfish Immunology.* 2022;123:324-34.
doi:10.1016/j.fsi.2022.03.015
43. Chauhan A, Singh R. Probiotics in aquaculture: a promising emerging alternative approach. *Symbiosis.* 2019;77(2):99-113. *doi:10.1007/s13199-018-0580-1*
44. Ringø E, Van Doan H, Lee SH, Soltani M, Hoseinifar SH, Harikrishnan R, et al. Probiotics, lactic acid bacteria and bacilli: interesting supplementation for aquaculture. *Journal of applied microbiology.* 2020;129(1):116-36.
doi:10.1111/jam.14628
45. Aguilar-Toalá JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology.* 2018;75:105-14.
doi:10.1016/j.tifs.2018.03.009
46. Tran NT, Yang W, Nguyen XT, Zhang M, Ma H, Zheng H, et al. Application of heat-killed probiotics in aquaculture. *Aquaculture.* 2022;548:737700.
doi:10.1016/j.aquaculture.2021.737700
47. Choudhury TG, Kamilya D. Paraprobiotics: An aquaculture perspective. *Reviews in Aquaculture.* 2019;11(4):1258-70. *doi:10.1111/raq.12290*
48. Yeşilyurt N, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Involvement of probiotics and postbiotics in the immune system modulation. *Biologics.* 2021;1(2): 89-110. *doi:10.3390/biologics1020006*
49. Zheng X, Duan Y, Dong H, Zhang J. The effect of *Lactobacillus plantarum* administration on the intestinal microbiota of whiteleg shrimp *Penaeus vannamei*. *Aquaculture.* 2020 Sep 15;526:735331.
doi:10.1016/j.aquaculture.2020.735331
50. Cerezo IM, Domínguez-Maqueda M, Carmen Balebona M, Martínez-Manzanares E, Arijo S. Application Methods of Probiotics and Options. In *Probiotics in Aquaculture* 2022 (pp. 25-52). Springer, Cham. *doi:10.1007/978-3-030-98621-6_3*
51. Chizhayeva A, Amangeldi A, Oleinikova Y, Alybaeva A, Sadanov A. Lactic acid bacteria as probiotics in sustainable development of aquaculture. *Aquatic Living Resources.* 2022;35:10.
doi:10.1051/alr/2022011
52. Almada CN, Almada-Erix CN, Roquette AR, Santos-Junior VA, Cabral L, Noronha MF, et al. Paraprobiotics obtained by six different inactivation processes: Impacts on the biochemical parameters and intestinal microbiota of Wistar male rats. *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* 2021; 72(8):1057-70.
doi:10.1080/09637486.2021.1906211
53. Abdel-Karim SA, El-Ganiny AM, El-Sayed MA, Abbas HA. Promising FDA-approved drugs with efflux pump inhibitory activities against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Plos one.* 2022 Jul 29;17(7):e0272417.
doi:10.1371/journal.pone.0272417
54. Chen Y, Zhou J, Wan X, Gao S. Establishment of a multiplex PCR and an investigation of co-infection rate of WSSV and IHHNV in *Penaeid vannamei* in northern of Jiangsu. *Journal of Animal and Veterinary Advances.* 2012;11(2):181-5.
doi:10.3923/javaa.2012.181.185
55. Azhdari SM, Tavabe KR, Pournaki SK, Hosseni SV, Bagheri D, Javanmardi S, et al. Effects of *Bacillus subtilis* and *Lactobacillus plantarum* probiotics on the *Litopenaeus vannamei* growth performance, hemolymph factors, and physicochemical parameters.
56. da Silva Barreira D, Lapaquette P, Novion Ducassou J, Couté Y, et al. Spontaneous prophage induction contributes to the production of membrane vesicles by the gram-positive bacterium *Lacticaseibacillus casei* BL23. *Mbio.* 2022; 13 (5): e02375-22. *doi:10.1128/mbio.02375-22*
57. Luo K, Tian X, Wang B, Wei C, Wang L, Zhang S, et al. Evaluation of paraprobiotic applicability of *Clostridium butyricum* CBG01 in improving the growth performance, immune responses and disease resistance in Pacific white shrimp, *Penaeus vannamei*. *Aquaculture.* 2021; 544:737041.
doi:10.1016/j.aquaculture.2021.737041
58. Chu TW, Chen CN, Pan CY. Antimicrobial status of tilapia (*Oreochromis niloticus*) fed *Enterococcus avium* originally isolated from goldfish intestine. *Aquaculture Reports.* 2020;17:100397.
doi:10.1016/j.aqrep.2020.100397
59. Kulkarni R, Deobagkar D, Zinjarde S. Nanoparticles derived from *Rhodococcus kroppenstedtii* as bioactive agents for controlling aquaculture associated bacterial pathogens. *Aquaculture.* 2022;547:737538.
doi:10.1016/j.aquaculture.2021.737538

60. Sughra F, Hafeez-ur-Rehman M, Abbas F, Altaf I, Aslam S, Ali A, et al. Evaluation of oil-based inactivated vaccine against *Aeromonas hydrophila* administered to *Labeo rohita*, *Cirrhinus mrigala* and *Ctenopharyngodon idella* at different concentrations: Immune response, immersion challenge, growth performance and histopathology. *Aquaculture Reports*. 2021;21: 100885. [doi:10.1016/j.aqrep.2021.100885](https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2021.100885)
61. Leal JF, Neves MG, Santos EB, Esteves VI. Use of formalin in intensive aquaculture: properties, application and effects on fish and water quality. *Reviews in Aquaculture*. 2018;10(2):281-95. [doi:10.1111/raq.12160](https://doi.org/10.1111/raq.12160)
62. Nuñez-Ortiz N, Pascoli F, Picchietti S, Buonocore F, Bernini C, Tosoni M, et al. A formalin-inactivated immunogen against viral encephalopathy and retinopathy (VER) disease in European sea bass (*Dicentrarchus labrax*): Immunological and protection effects. *Veterinary research*. 2016;47(1):1-1. [doi:10.1186/s13567-016-0376-3](https://doi.org/10.1186/s13567-016-0376-3)
63. Akter T, Ehsan R, Paul SI, Ador MA, Rahman A, Haque MN, et al. Development of formalin killed vaccine candidate against streptococcosis caused by *Enterococcus* sp. in Nile tilapia. *Aquaculture Reports*. 2022;27:101371. [doi:10.1016/j.aqrep.2022.101371](https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2022.101371)
64. Wang C, Chuprom J, Wang Y, Fu L. Beneficial bacteria for aquaculture: nutrition, bacteriostasis and immunoregulation. *Journal of Applied Microbiology*. 2020;128(1):28-40. [doi:10.1111/jam.14383](https://doi.org/10.1111/jam.14383)
65. Dawood MA, Koshio S, Ishikawa M, Yokoyama S. Interaction effects of dietary supplementation of heat-killed *Lactobacillus plantarum* and β -glucan on growth performance, digestibility and immune response of juvenile red sea bream, *Pagrus major*. *Fish & shellfish immunology*. 2015;45(1):33-42. [doi:10.1016/j.fsi.2015.01.033](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.01.033)
66. Sagada G, Gray N, Wang L, Xu B, Zheng L, Zhong Z, et al. Effect of dietary inactivated *Lactobacillus plantarum* on growth performance, antioxidative capacity, and intestinal integrity of black sea bream (*Acanthopagrus schlegelii*) fingerlings. *Aquaculture*. 2021;535:736370. [doi:10.1016/j.aquaculture.2021.736370](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736370)
67. Sagada G, Wang L, Xu B, Tegomo FA, Chen K, Zheng L, et al. Synergistic Effect of Dietary Inactivated *Lactobacillus plantarum* and Berberine Supplementation on Growth Performance, Antioxidant Capacity, and Immune Function of Juvenile Black Sea Bream (*Acanthopagrus schlegelii*). *Aquaculture Nutrition*. 2022. [doi:10.1155/2022/3053724](https://doi.org/10.1155/2022/3053724)
68. Van Nguyen N, Onoda S, Van Khanh T, Hai PD, Trung NT, Hoang L, et al. Evaluation of dietary Heat-killed *Lactobacillus plantarum* strain L-137 supplementation on growth performance, immunity and stress resistance of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquaculture*. 2019;498:371-9. [doi:10.1016/j.aquaculture.2018.08.081](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.08.081)
69. Duc PM, Tu TL, Anh CT, Tuan TN, Onoda S, Hien TT. Effects of Heat-Killed *Lactobacillus plantarum* L-137 on Growth Performance, Feed Utilization, Immune Response, and Survival Rate in Red Tilapia (*Oreochromis* sp.). *Science & Technology Asia*. 2022;199-208.
70. Duc PM, Myo HN, Hoa TT, Liem PT, Onoda S, Hien TT. Effects of heat killed *Lactobacillus plantarum* (HK L-137) supplemental diets on growth, survival and health of juvenile striped catfish, *Pangasianodon hypophthalmus*. *International Journal of Scientific and Research Publications*. 2020;10(3):761-7. [doi:10.29322/IJSRP.10.03.2020.p9993](https://doi.org/10.29322/IJSRP.10.03.2020.p9993)
71. Hien TT, Anh CT, Onoda S, Duc PM. Dietary supplementation with heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 improves growth, survival rate, and immune response of snakehead (*Channa striata*) in practical Hapa culture. *Aquaculture, Aquarium, Conservation & Legislation*. 2022;15(3):1133-40.
72. Ren X, Han Y, Zeng F, Rabbi MH, Li Z, Cui S, Wu L, Chan Q, Li M, Ren T. Effects of dietary heat-killed *Lactobacillus plantarum* and compound probiotics on the growth performance, antioxidative capacity, intestinal morphology and microbiota of Pacific white shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Aquaculture Research*. 2022;53(9):3516-30. [doi:10.1111/are.15857](https://doi.org/10.1111/are.15857)
73. Back SJ, Park SJ, Moon JS, Lee SB, Jo SJ, Nam TJ, Bai SC, Kong IS, Lee KJ, Lee BJ, Hur SW. The effects of dietary heat-killed probiotics bacteria additives in low-fishmeal feed on growth performance, immune responses, and intestinal morphology in juvenile olive flounder *Paralichthys olivaceus*. *Aquaculture Reports*. 2020;18:100415. [doi:10.1016/j.aqrep.2020.100415](https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2020.100415)
74. Santos RA, Mariz-Ponte N, Martins N, Magalhães R, Jerusik R, Saavedra MJ, et al. In vitro modulation of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) leukocytes by *Bacillus* spp. extracellular molecules upon bacterial challenge. *Fish & Shellfish Immunology*. 2022; 121:285-94. [doi:10.1016/j.fsi.2022.01.002](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2022.01.002)
75. Wang J, Feng J, Liu S, Cai Z, Song D, Yang L, Nie G. The probiotic properties of different preparations using *Lactococcus lactis* Z-2 on intestinal tract, blood and hepatopancreas in *Cyprinus carpio*. *Aquaculture*. 2021;543: 736911. [doi:10.1016/j.aquaculture.2021.736911](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736911)
76. Muñoz C, González-Lorca J, Parra M, Soto S, Valdes N, Sandino AM, Vargas R, González A, Tello M. *Lactococcus lactis* Expressing Type I Interferon From Atlantic Salmon Enhances the Innate Antiviral Immune Response In Vivo and In Vitro. *Frontiers in immunology*. 2021;12. [doi:10.3389/fimmu.2021.696781](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.696781)
77. Lin-Zhao Z, Tong-Yang B, Yi-Xuan Y, Ning-Guo S, Xing-Zhang D, Nan-Ji S, et al. Construction and immune efficacy of recombinant *Lactobacillus casei* expressing OmpAI of *Aeromonas veronii* C5-I as molecular adjuvant. *Microbial Pathogenesis*. 2021;156: 104827. [doi:10.1016/j.micpath.2021.104827](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104827)
78. Santibañez A, Paine D, Parra M, Muñoz C, Valdes N, Zapata C, et al. Oral administration of *Lactococcus lactis* producing interferon type ii, enhances the immune response against bacterial

- pathogens in rainbow trout. *Frontiers in immunology*. 2021; 12:2487. doi:[10.3389/fimmu.2021.696803](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.696803)
79. Kahyani F, Pirali-Kheirabadi E, Shafiei S, Shenavar Masouleh A. Effect of dietary supplementation of potential probiotic *Weissella confusa* on innate immunity, immune-related genes expression, intestinal microbiota and growth performance of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture Nutrition*. 2021;27(5):1411-20. doi:[10.1111/anu.13279](https://doi.org/10.1111/anu.13279)
80. Xie M, Xie Y, Li Y, Zhou W, Zhang Z, Yang Y, Olsen RE, Ringø E, Ran C, Zhou Z. Stabilized fermentation product of *Cetobacterium somerae* improves gut and liver health and antiviral immunity of zebrafish. *Fish & Shellfish Immunology*. 2022; 120: 56-66. doi:[10.1016/j.fsi.2021.11.017](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2021.11.017)
81. Domínguez-Maqueda M, Cerezo IM, Tapi-Paniagua ST, De La Banda IG, Moreno-Ventas X, Moriñigo MÁ, et al. A tentative study of the effects of heat-inactivation of the probiotic strain *Shewanella putrefaciens* Ppd11 on Senegalese sole (*Solea senegalensis*) intestinal microbiota and immune response. *Microorganisms*. 2021;9(4):808. doi:[10.3390/microorganisms9040808](https://doi.org/10.3390/microorganisms9040808)
82. Teame T, Wang A, Xie M, Zhang Z, Yang Y, Ding Q, et al. Paraprobiotics and postbiotics of probiotic lactobacilli, their positive effects on the host and action mechanisms: a review. *Frontiers in nutrition*. 2020;7:570344. doi:[10.3389/fnut.2020.570344](https://doi.org/10.3389/fnut.2020.570344)
83. Yassine T, Khalafalla MM, Mamdouh M, Elbialy ZI, Salah AS, Ahmedou A, et al. The enhancement of the growth rate, intestinal health, expression of immune-related genes, and resistance against suboptimal water temperature in common carp (*Cyprinus carpio*) by dietary paraprobiotics. *Aquaculture Reports*. 2021;20: 100729. doi:[10.1016/j.aqrep.2021.100729](https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2021.100729)
84. Yun S, Jun JW, Giri SS, Kim HJ, Chi C, Kim SG, et al. Immunostimulation of *Cyprinus carpio* using phage lysate of *Aeromonas hydrophila*. *Fish & shellfish immunology*. 2019;86:680-7. doi:[10.1016/j.fsi.2018.11.076](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.11.076)
85. Mulyadin A, Widanarni W, Yuhana M, Wahjuningrum D. Growth performance, immune response, and resistance of Nile tilapia fed paraprobiotic *Bacillus* sp. NP5 against *Streptococcus agalactiae* infection. *Jurnal Akuakultur Indonesia*. 2021;20(1):34-46. doi:[10.19027/jai.20.1.34-46](https://doi.org/10.19027/jai.20.1.34-46)
86. Giri SS, Jun JW, Yun S, Kim HJ, Kim SG, Kim SW, et al. Effects of dietary heat-killed *Pseudomonas aeruginosa* strain VSG2 on immune functions, antioxidant efficacy, and disease resistance in *Cyprinus carpio*. *Aquaculture*. 2020;514:734489. doi:[10.1016/j.aquaculture.2019.734489](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734489)
87. Yang W, Tran NT, Zhu C, Zhang M, Yao D, Aweya JJ, et al. Enhanced immune responses and protection against the secondary infection in mud crab (*Scylla paramamosain*) primed with formalin-killed *Vibrio parahemolyticus*. *Aquaculture*. 2020; 529:735671. doi:[10.1016/j.aquaculture.2020.735671](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.735671)
88. Pereira WA, Mendonça CM, Urquiza AV, Marteinsson VP, LeBlanc JG, Cotter PD, et al. Use of Probiotic Bacteria and Bacteriocins as an Alternative to Antibiotics in Aquaculture. *Microorganisms*. 2022;10(9):1705. doi:[10.3390/microorganisms10091705](https://doi.org/10.3390/microorganisms10091705)
89. Hasan MT, Jang WJ, Lee BJ, Kim KW, Hur SW, Lim SG, et al. Heat-killed *Bacillus* sp. SJ-10 probiotic acts as a growth and humoral innate immunity response enhancer in olive flounder (*Paralichthys olivaceus*). *Fish & shellfish immunology*. 2019;88:424-31. doi:[10.1016/j.fsi.2019.03.018](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.03.018)
90. Anggraeni AA, Maharani RB, Mulyadin A, Yuhana M. Different dosage applications of *Bacillus* sp. NP5 para-probiotic on the growth performance and resistance of Nile tilapia against *Streptococcus agalactiae* infection. *Jurnal Akuakultur Indonesia*. 2022;21(2):186-97. doi:[10.19027/jai.21.2.186-197](https://doi.org/10.19027/jai.21.2.186-197)
91. Wang A, Meng D, Hao Q, Xia R, Zhang Q, Ran C, et al. Effect of supplementation of solid-state fermentation product of *Bacillus subtilis* HGcc-1 to high-fat diet on growth, hepatic lipid metabolism, epidermal mucus, gut and liver health and gut microbiota of zebrafish. *Aquaculture*. 2022; 560: 738542. doi:[10.1016/j.aquaculture.2022.738542](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2022.738542)
92. Elayaraja S, Mabrok M, Rodkhum C. The Potential Use of Functional Ingredients with Probiotics as Immunostimulants. In: *Probiotics in Aquaculture* 2022 (pp. 213-237). Springer, Cham. doi:[10.1007/978-3-030-98621-6_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-98621-6_11)
93. Tran NT, Kong T, Zhang M, Li S. Pattern recognition receptors and their roles on the innate immune system of mud crab (*Scylla paramamosain*). *Developmental & Comparative Immunology*. 2020; 102:103469. doi:[10.1016/j.dci.2019.103469](https://doi.org/10.1016/j.dci.2019.103469)
94. Liu S, Zheng SC, Li YL, Li J, Liu HP. Hemocyte-mediated phagocytosis in crustaceans. *Frontiers in Immunology*. 2020;11: 268. doi:[10.3389/fimmu.2020.00268](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00268)
95. Dash G, Raman RP, Prasad KP, Makesh M, Pradeep MA, Sen S. Evaluation of paraprobiotic applicability of *Lactobacillus plantarum* in improving the immune response and disease protection in giant freshwater prawn, *Macrobrachium rosenbergii* (de Man, 1879). *Fish & shellfish immunology*. 2015;43(1):167-74. doi:[10.1016/j.fsi.2014.12.007](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.12.007)
96. Kamilya D, Singh M. Probiotics as Vaccine Adjuvants. In: *Probiotics in Aquaculture* 2022 (pp. 203-212). Springer, Cham. doi:[10.1007/978-3-030-98621-6_10](https://doi.org/10.1007/978-3-030-98621-6_10)