



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΓΕΩΠΟΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΖΩΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΥΔΑΤΟΚΑΛΛΙΕΓΕΙΩΝ
ΠΜΣ ΒΙΩΣΙΜΗ ΑΛΕΙΑ, ΥΔΑΤΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΙΤΛΟΣ ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΕΝΤΑΤΙΚΗ
ΙΧΘΥΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ



ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΖΑΠΑΝΤΙΩΤΗ
ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΛΟΓΟΘΕΤΗΣ, ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΜΕΣΟΛΟΓΓΙ 2021

*Στους λατρευτούς μου γονείς
Αθανάσιο και Γεωργία,
ως ελάχιστη ένδειξη αγάπης.*

Στον Γιάννη

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή μου, Παναγιώτη Λογοθέτη που δέχτηκε να είναι ο επιβλέπων καθηγητής της μεταπτυχιακής διατριβής μου.

Η συμβολή του υπήρξε πολύτιμη καθόλη την διάρκεια.

Υπήρξε επίσης αρωγός σε αυτή μου την προσπάθεια, ώστε να κατανοήσω ότι είναι το επιστημονικό αντικείμενο που με ενδιαφέρει πραγματικά, δίδοντας μου ερεθίσματα για περαιτέρω διερεύνηση του εκπονούντος θέματος μελλοντικά.

Abstract

Intensive fish-farming is constantly pestered by infectious diseases and the fish immune system provides the critical counterbalance for maintaining good health to the reared populations. Immunoenhancing substances and concoctions can be a decisive factor in the functioning of the system at its best capacity either for restoration of normality after an immunodepressive event or, simply, for activating its various mechanisms in anticipation of a heightened risk situation. A multitude of such products, of variable provenance, has been investigated up to date belonging to the rapidly expanding greater group of so-called 'nutriceuticals' as they tend, for practical purposes, to be administered via the feed; many among them have shown promise and some have even got to be marketed. However, given the diversity of the cultivated fish species and of the rearing conditions, research must carry on to clarifying the administration protocols so as to maximise the possible benefits while, at the same time, avoiding any pitfalls of excessive dosaging which might lead to saturation and exhaustion of the immune mechanisms. More studies are also needed with live pathogen challenging for a wholesome assessment of the immune reaction and the levels of protection that can be attained. There is, also, a useful ongoing research for the elucidation of their mechanisms of action as well as of their pharmacokinetics, but this should be coupled with pilot and field studies for efficacy evaluation under real fish rearing conditions of substances and extracts that have given encouraging laboratory results. At any rate, immunoenhancers can and must be more extensively utilized as they can make an important contribution towards a future fish-farming that will be both sustainable and environment-friendly.

Περίληψη

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί το θεμέλιο της υγείας των ιχθύων διατηρώντας μια επιδημιολογική ισορροπία σε σχέση με τις απειλές από βιοπαθογονικούς παράγοντες που πάντοτε μπορούν να προσβάλλουν τον οργανισμό· αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία υπό τις συνθήκες που διεξάγεται η συγχρονή εντατική ιχθυοκαλλιέργεια. Τα ανοσοενισχυτικά είναι ουσίες και σκευάσματα που μπορούν να διεγείρουν και να ρυθμίσουν διάφορους ανοσοποιητικούς μηχανισμούς ώστε να ευρίσκονται σε κατάσταση αυξημένης ετοιμότητας και να κινητοποιούνται άμεσα για την αντιμετώπιση μιας απειλής οποτεδήποτε αυτή εμφανισθεί. Με βάση την έως σήμερα διεξαχθείσα έρευνα, υπάρχουν πάμπολλες τέτοιες περιπτώσεις, ποικίλης προελεύσεως, που υπάγονται στην ευρύτερη κατηγορία των 'διατροφολογικών' καθότι ο προσφορώτερος τρόπος χορήγησής τους είναι ο διατροφικός. Μεταξύ αυτών, αρκετά έχουν δείξει ενδιαφέρουσες προοπτικές και, μερικά, έχουν φθάσει σε επίπεδο εμπορικής διάθεσης. Εν τούτοις, θα πρέπει η έρευνα να επικεντρωθεί στο να αποσαφηνιστούν τα πρωτόκολλα χορήγησης καθότι υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην υπερδοσολογία διότι μπορεί να επιφέρει κορεσμό και εξάντληση των ανοσοποιητικών μηχανισμών με κίνδυνο να αποβεί από ατελέσφορη έως αντιπαραγωγική. Επίσης, θα πρέπει να αναληφθούν περισσότερες μελέτες με τεχνητώς προκαλούμενες λοιμώξεις, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, για μια ολιστική αποτίμηση των ανοσοαντιδράσεων και του επιπέδου προφύλαξης που παρέχεται. Επιπλέον, εκτός από την συνεχιζόμενη προσπάθεια διευκρίνισης των μηχανισμών που ενεργοποιούνται από την χορήγηση των διαφόρων τύπων ανοσοενισχυτικών και της φαρμακοκινητικής τους, θα πρέπει να αναληφθούν περισσότερες πιλοτικές μελέτες πεδίου για την πραγματική δοκιμασία της αποτελεσματικότητας κάποιων αποδεδειγμένα υποσχόμενων ουσιών και σκευασμάτων. Οπωσδήποτε, η εκτεταμένη χρήση τους μπορεί να συνεισφέρει τα μάλα στην πορεία προς μια βιώσιμη ιχθυοκαλλιέργεια του μέλλοντος, φιλική προς το περιβάλλον.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
1.1. Σύγχρονη Ιχθυοκαλλιέργεια.....	4
1.1.1. Υγεία και ευζωία εκτρεφόμενων ιχθύων.....	5
1.2. Μεταδοτικά Νοσήματα Ιχθύων και επιπτώσεις τους.....	7
1.2.1. Τρόποι αντιμετώπισης μολυσματικών Ιχθυονόσων.....	9
Θεραπευτική αντιμετώπισης.....	10
Προληπτική αντιμετώπισης.....	11
1.2.2. Ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στην αντιμετώπιση.....	12
1.3. Σκοποί της Διπλωματικής.....	14
2. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΙΧΘΥΩΝ.....	16
2.1. Γενική περιγραφή και οντογένεση.....	16
2.2. Μηχανισμοί ανοσίας και επίδραση περιβάλλοντος.....	18
2.2.1. Ανειδίκευτη ανοσία.....	18
2.2.2. Ειδικευμένη ανοσία.....	18
2.3. Προβλήματα του ανοσοποιητικού σε συνθήκες ιχθυοκαλλιέργειας	19
2.3.1. Παθοφυσιολογική καταπόνηση ('στρες').....	19
2.3.2. Διατροφή.....	20
2.4. Σημασία του ανοσοποιητικού σε συνθήκες ιχθυοκαλλιέργειας.....	20
3. ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥΣ.....	22
Λεβαμισόλη.....	22
Μουραμυλοδιπεπτίδιο και συναφή βακτηριακά.....	23
Χιτίνη και Χιτοζάνη.....	23
β-Γλυκάνες και συναφείς ουσίες.....	24
Νουκλεοτίδια.....	29
Φυτικά προϊόντα.....	32
Κρόμμυον:.....	33
Σκόρδον:.....	33
Ζιγγίβερις (πιπερόριζα):.....	33
Τριγωνέλλα:.....	34
Τσουκνίδα:.....	34
4. ΧΡΗΣΗ ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΙΧΘΥΟΚΑΛΙΕΡΓΕΙΑ.....	37
4.1. Προληπτικά.....	37
4.1.1. Αποκλειστικά.....	38

Μέθοδοι χορήγησης.....	39
Χρονισμός της αγωγής και δοσολογία.	40
4.1.2. Σε συνδυασμό με εμβόλια.....	41
4.2. Θεραπευτικά.....	41
5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΩΝ / ΤΑΞΙΝΟΜΙΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ. 44	
Σολομοειδή.....	44
Οξυρρυγχόμορφα.....	45
Εγχελυσειδή.....	45
Κυπρινοειδή.....	46
Περκόμορφα.....	47
6. ΕΠΙΛΟΓΟΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... 50	
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... 0	

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα 'ψάρια' από αρχαιοτάτων χρόνων αποτελούσαν ζωτικής σημασίας τροφικό αντικείμενο για τον άνθρωπο και γι' αυτό προσπαθούσαν όλες οι κοινωνίες που ευρίσκονταν κοντά σε αξιολόγες υδατοσυλλογές να τα αλιεύουν με έστω και πρωτόγονες μεθόδους από τα ποτάμια, τα έλη, τις λίμνες, τις θάλασσες. Αυτές οι πρωταρχικές τροφοσυλλεκτικές και 'κυνηγετικές' εμπειρίες αποτέλεσαν τον θεμέλιο λίθο ώστε, συν τω χρόνω και με την γενικότερη πρόοδο των ανθρώπινων πολιτισμών, να προκύψει ένας μεγάλος και πολυσχιδής πρωτογενής παραγωγικός τομέας («Αλιεία και Ιχθυοκαλλιέργεια») αλλά και ο αντίστοιχος κλάδος των βιο-επιστημών που ασχολείται με τη μελέτη των αλιευμάτων, δηλαδή η σύγχρονη 'ιχθυολογία'. Βεβαίως, στο υδάτινο περιβάλλον, και πέραν των «Ιχθύων», δεν μπορεί να υποτιμάται η παραγωγική αξία και πολλών άλλων ανώτερων ζωικών οργανισμών όπως είναι τα Δίθυρα, τα Κεφαλόποδα, τα Καρκινοειδή, ακόμα και τα Θηλαστικά.

Οι Ιχθύες συνιστούν ξεχωριστό κλάδο των Σπονδυλοζώων και χαρακτηρίζονται κυρίως από την υδροβίωση και την, εξ αυτής απορρέουσα, ποικιλοθερμία. Παρουσιάζουν, δε, μεγάλο αριθμό αλλά και σημαντικότερη ποικιλία Ειδών και ανώτερων ταξινομικών κατηγοριών διότι εξελίχθηκαν επί μακρότατο χρονικό διάστημα αποτελώντας τα πλέον πρωτόγονα Σπονδυλωτά. Ήδη, οι Ιχθύες απαντούν σε όλο το φάσμα των φυσικών υδάτινων οικοσυστημάτων όπου συχνά παίζουν καθοριστικό ρόλο για την οικολογική ισορροπία. Εν ταυτώ, τα ψάρια αποτελούν και έναν σημαντικό οικονομικό παράγοντα των σύγχρονων ανθρώπινων κοινωνιών είτε μέσω της 'ελεύθερης' αλιείας των 'αγρίων' ιχθυοπληθυσμών είτε μέσω της 'καλλιέργειάς' τους σε περισσότερο ή λιγότερο ελεγχόμενες συνθήκες. Η κυρίαρχη αιτία για την αλιευτική και την καλλιεργητική ιχθυοπαραγωγική δραστηριότητα είναι, όπως και παραπάνω αναφέρθηκε, η υψηλή διατροφική αξία των 'ψαριών' τα οποία αποτελούν πολύτιμες πηγές εύπεπτης ζωικής πρωτεΐνης (δηλ., κυρίως βασικών αμινοξέων) αλλά και, δευτερευόντως, κάποια 'λιπαρότερα' Είδη, πηγές υψηλής ποιότητας λιπαρών οξέων (ήτοι, πολυακόρεστων) αλλά και, συνολικώς, άλλων διατροφικών στοιχείων (π.χ., βιταμινών και απαραίτητων μετάλλων): όλα αυτά προέρχονται ως επί το πλείστον από τους σκελετικούς μύες αλλά δεν πρέπει να παραγνωρίζεται και η συμβολή άλλων οργάνων (τ.έ., το ήπαρ, το δέρμα, ο σκελετός, οι γονάδες, κ.ά.). Η ζήτηση για 'ψάρια' ως ανθρώπινη τροφή συνεχώς αυξάνει με την αύξηση του πληθυσμού στον πλανήτη μας αλλά και με την άνοδο του

βιοτικού επιπέδου σε μεγάλα στρώματα του πληθυσμού· εν τούτοις, οι δυνατότητες των φυσικών ιχθυοαποθεμάτων είναι εξ' υπαρχής πεπερασμένες, οπότε παρατηρείται επ' εσχάτων μια ταχεία ανάπτυξη του ιχθυοκαλλιεργητικού (υπο)τομέα. Πέραν του διατροφικού, η ανθρωποκεντρική παραγωγή ψαριών ενδιαφέρει και για διάφορους άλλους λόγους: διακοσμητικά Είδη για ενυδρεία, Είδη για την επιστημονική έρευνα, Είδη για τον εμπλουτισμό φυσικών οικοσυστημάτων, Είδη για φυσικά δολώματα, Είδη για την παραγωγή συγκεκριμένων προϊόντων διατροφικής και μή φύσεως, για (παρα)προϊόντα διατροφικής χρήσεως στην σύγχρονη 'χερσαία' κτηνοτροφία κ.λπ..

1.1. Σύγχρονη Ιχθυοκαλλιέργεια

Αναμφίβολα αποτελεί έναν από τους ταχύτερα αναπτυσσόμενους παραγωγικούς κλάδους παγκοσμίως ενώ παρουσιάζει και σημαντική ανάπτυξη στην χώρα μας. Σε παγκόσμια κλίμακα, φυσικά, προηγούνται μεγάλες και ανεπτυγμένες χώρες όπως είναι η Κίνα και η Ινδία, με την ισχυρή παρουσία των Η.Π.Α., του Καναδά και της Ιαπωνίας· ανερχόμενες δυνάμεις του κλάδου είναι η Ινδονησία, η Αυστραλία, η Αίγυπτος, η Τουρκία, η Ισπανία, η Βραζιλία, το Βιετνάμ, οι Φιλιππίνες, η Ν. Κορέα, η Μ. Βρετανία, η Ιρλανδία, το Μπανγκλαντές και η Νιγηρία. Μικρότερες χώρες, όπως η Ελλάδα, μπορεί επίσης να παρουσιάζουν σοβαρή ανάπτυξη στον χώρο αυτόν με κορυφαία παραδείγματα την Νορβηγία, την Χιλή, και το Ισραήλ. Η ιχθυοκαλλιέργεια θεωρείται ως μια ήπια μορφή πρωτογενούς εκμετάλλευσης και σχετικώς φιλική προς το περιβάλλον – αν και δεν λείπουν οι επικρίσεις καθώς και μερικά παραδείγματα προς αποφυγήν. Το σοβαρότερο ζήτημα, αυτήν την στιγμή, για την περαιτέρω ανάπτυξη της ιχθυοκαλλιέργειας, ειδικά των πιο σαρκοφάγων Ειδών, είναι η δυσκολία τροφοδοσίας της με ζωικές πρωτεΐνες για χρήση στα εκτρεφόμενα ψάρια.

Τα καλλιεργούμενα Είδη εμφανίζουν μεγάλη ποικιλότητα, με λίγες δεκάδες εξ' αυτών να συγκεντρώνουν το συντριπτικά μεγαλύτερο μέρος της παγκόσμιας παραγωγής, αλλά και νέα Είδη να προστίθενται συνεχώς στην σχετική λίστα. Σήμερα, τα Είδη με την μεγαλύτερη παραγωγή είναι μια μεγάλη σειρά Κυπρινοειδών, κάποια 'Γατόψαρα', μερικά Σολομοειδή (με κορυφαίο τον σολομό του Ατλαντικού), μερικές 'Τιλάπιες' (με κορυφαία την τιλάπια του Νείλου), τα 'Μεσογειακά Είδη', 'μαγιάτικα', Οφιοκεφαλοειδή, κ.ά. (FAO, 2018).

Τα συστήματα ιχθυοκαλλιέργειας ποικίλουν, από τα πλέον 'πρωτόγονα' εκτατικά, έως τα πλέον τεχνολογικώς εξελιγμένα με ολική ανακύκλωση και έλεγχο των παραμέτρων του νερού. Ανάλογη, βέβαια, είναι και η ένταση εργασίας και, αντίστροφα, επενδεδυμένου κεφαλαίου· το κόστος παραγωγής γενικώς καθορίζεται από πολλούς παράγοντες (με την βιολογία του εκάστοτε εκτρεφόμενου Είδους να έχει, φυσικά, την πρωτοκαθεδρία), αλλά τα συστήματα εντατικής και υπερεντατικής εκτροφής λογικά διαφέρουν σημαντικά από τα άλλα με πολύ μικρότερη ή μηδενική εισροή πρώτων υλών. Τα περιβαλλοντικά θέματα, με την ποσότητα/ποιότητα του καλλιεργητικού μέσου επικεφαλής, συνιστούν έναν ακόμη παράγοντα που μπορεί να καθορίσει τον βαθμό της τεχνικο-οικονομικής επιτυχίας μιας ιχθυοκαλλιεργητικής επιχείρησης. Από εκεί και μετά, η κερδοφόρα απόδοση της κάθε μονάδας παραγωγής είναι άμεση συνάρτηση των διαχειριστικών του ζωικού κεφαλαίου πρακτικών που ακολουθούνται ξεκινώντας, βεβαίως, από την διατροφή που αποκτά ιδιαίτερη σημασία στα συστήματα εντατικής και υπερεντατικής εκτροφής· μια άλλη, ειδικότερη, ορίζουσα της επιτυχημένης διεξαγωγής μιας οποιασδήποτε ιχθυοκαλλιεργητικής δραστηριότητας συνιστά το θέμα που αφορά στην υγεία των καλλιεργούμενων ζωικών οργανισμών.

1.1.1. Υγεία και ευζωία εκτρεφόμενων ιχθύων

Η 'υγεία' μπορεί να ορισθεί ως η φυσιολογική κατάσταση του οργανισμού όταν αυτός είναι σε θέση να λειτουργεί σε πλήρη βαθμό όπως αυτός καθορίζεται από την γενετική και λοιπή βιολογική του υπόσταση στα πλαίσια του Είδους που ανήκει και ανάλογα με την ηλικία του και το φύλο του· επομένως, ένας υγιής οργανισμός μπορεί να ικανοποιεί όλες τις ανάγκες του όπως αυτές προκύπτουν στα πλαίσια του τρόπου διαβίωσής του εντός του συγκεκριμένου βιοτόπου και οικοσυστήματος όπου έχει εξελιχθεί ως Είδος προσαρμοζόμενος ως άτομον. Είναι ευνόητον ότι το τελευταίο ισχύει μόνο εν μέρει προκειμένου για τους καλλιεργούμενους οργανισμούς οι οποίοι, αναγκαστικά, ευρίσκονται μέσα σε ένα σχετικώς τεχνητό περιβάλλον όπου υφίστανται κάποιον έλεγχο, αλλά και καταπονήσεις, από την μεριά των 'καλλιεργητών'.

Πέραν της 'υγείας', ως 'ευζωία' μπορεί να θεωρηθεί η ομαλή διαβίωση εντός των φυσιολογικών ορίων ανοχής του κάθε οργανισμού δηλ. η απουσία καταπονήσεων και ανεπαρκειών οι οποίες διαταράσσουν τις φυσιολογικές

λειτουργίες και, σε ακραίες περιπτώσεις, όταν υπερβαίνουν τις δυνατότητες του οργανισμού για φυσιολογικές προσαρμογές, τότε θα απολήξουν σε παθολογικές καταστάσεις που συνιστούν κάποιας μορφής 'ασθένεια'. Το τελευταίο αποκτά ιδιαίτερη σημασία προκειμένου για τους καλλιεργούμενους ζωικούς οργανισμούς οι οποίοι δεν έχουν την επιλογή της διαφυγής από μια τυχόν αντίξοχη περίσταση και, συχνά, ούτε και μεγάλα περιθώρια για φυσιολογικές προσαρμογές. Γίνεται, άρα, εμφανές ότι η ευζωία αποτελεί το θεμέλιο της υγείας και, επομένως, οι καλλιεργητικές ενέργειες και πρακτικές που κατατείνουν σε μη ικανοποιητικά επίπεδα ευζωίας υπονομεύουν την υγεία των καλλιεργούμενων ζωικών οργανισμών.

Προκειμένου για εκτρεφόμενους ιχθυοπληθυσμούς, οι ακόλουθες παράμετροι, συνδυαστικά, είναι κρίσιμες για την διατήρηση της ευζωίας όλων των ατόμων που τους απαρτίζουν (Segner et al., 2019):

- σταθερά βέλτιστη ποιότητα νερού (φυσικοχημικές και βιολογικές μεταβλητές)·
- πυκνότητα ιχθυοπληθυσμού ('ιχθυοφόρτιση') για αποφυγή συνωστισμού και φαινομένων 'αντικοινωνικής' συμπεριφοράς·
- ικανοποιητική, ποσοτικώς και ποιοτικώς, διατροφή·
- απουσία/αποφυγή αχρειαστων ερεθισμάτων και μηχανικών ή φυσικοχημικών καταπονήσεων·
- απουσία/αποφυγή μολυσματικών νοσημάτων (λοιμώξεις και παρασιτώσεις).

Η κάθε μια από τις παραπάνω 'παραμέτρους' εμπλέκεται σε διαφορετικό βαθμό ανά περίπτωση και, βέβαια, αποτελεί μια 'ομπρέλα' από ποικίλους παράγοντες (τεχνικούς και βιολογικούς) ενώ, επιπλέον, μπορεί να επηρεάζει και τις υπόλοιπες ώστε το ζήτημα της ευζωίας να παρουσιάζει μεγάλη πολυπλοκότητα συνδεδεμένο άμεσα τόσο με τις κύριες παραγωγικές εγκαταστάσεις όσο και με την λειτουργία τους από την μεριά του υπεύθυνου προσωπικού. Εν τούτοις, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η τελευταία από τις ως άνω παραμέτρους είναι συχνά η πιο απρόβλεπτη και η πλέον κινδυνώδης και, από μόνη της, συνιστά μια ξεχωριστή κατηγορία προκλήσεων ως προς την ευζωία και την υγεία των εκτρεφόμενων ψαριών η οποία, προφανώς, είναι παράγοντας κρίσιμης σημασίας για την βιωσιμότητα των ιχθυοκαλλιεργητικών επιχειρήσεων. Στα πλαίσια λειτουργίας των παραγωγικών μονάδων των τελευταίων, δεν πρέπει ουδέποτε να λησμονείται ότι αφ' ενός μεν οι συνθήκες διαβίωσης των εκτρεφόμενων ψαριών μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα στην υγεία τους αλλά και, αφ' ετέρου,

οι ίδιες συνθήκες μπορούν να επιτρέψουν την αντιμετώπιση τέτοιων προβλημάτων είτε με θεραπευτικό είτε με προληπτικό τρόπο.

1.2. Μεταδοτικά Νοσήματα Ιχθύων και επιπτώσεις τους

Λόγω του γεγονότος ότι οι καλλιεργούμενοι ιχθυοπληθυσμοί ευρίσκονται συχνά σε μάλλον υψηλές πυκνότητες ατόμων (συγκριτικά με τους αντίστοιχους 'άγριους' πληθυσμούς) εντός του μέσου καλλιέργειας – ως εκ της τεχνικής ανάγκης για ελεγχόμενες συνθήκες αλλά και για μεγιστοποίηση της οικονομικής απόδοσης – οι μολυσματικές ασθένειες αποκτούν μια ιδιαίτερως σημαντική διάσταση ως σοβαρή απειλή για την ομαλή διεξαγωγή της ιχθυοκαλλιεργητικής δραστηριότητας, αλλά και για την εξ αυτής αναμενόμενη κερδοφορία, ένεκεν της ενίοτε υψηλής νοσηρότητας ή/και θνησιμότητας που εμφανίζεται σε έναν ή, συνήθως, πολλούς πληθυσμούς. Επομένως, η δυνατότητα για περιορισμό ή αποφυγή της εκδήλωσης τέτοιων επιδημιών είναι ένα πολύ σημαντικό ζήτημα για την (υπερ)εντατική ιχθυοκαλλιέργεια.

Οπωσδήποτε, υπάρχουν και πολλά και σημαντικά μη μεταδοτικά νοσήματα (δηλ. μη οφειλόμενα σε μολυσματικούς βιοπαθογονικούς συντελεστές), όπως αυτά που σχετίζονται με διατροφικές ανεπάρκειες και ανισορροπίες, ανεπαρκή ποσότητα/ποιότητα νερού, ακατάλληλη υλικοτεχνική υποδομή, άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, εσφαλμένους χειρισμούς των ιχθυοπληθυσμών, γενετικά κ.ά. απροσδιόριστα αίτια. Ωστόσο, τα μη μεταδοτικά νοσήματα, αν και ενίοτε μπορεί να επιφέρουν σοβαρές ζημιές λαμβάνοντα μαζική έκταση, στερούνται συνήθως της επικινδυνότητας των μεταδοτικών η οποία οφείλεται στην παρουσία του μολυσματικού βιοπαθογονικού συντελεστή πράγμα που αποδίδει στα τελευταία μια εντελώς ιδιαίτερη δυναμική καθώς ένας νέος παράγοντας υπεισέρχεται καθοριστικά στο καλλιεργητικό γίγνεσθαι ως ενέχων την δυνατότητα να μεταδίδεται μεταξύ των ατόμων του εκτρεφόμενου πληθυσμού με αποτέλεσμα την σχετικώς ταχεία αύξηση της νοσηρότητας. Συνήθως, τα μη μεταδοτικά νοσήματα, οξεία ή χρόνια, οφείλονται σε πλημμελή τεχνική διαχείριση και, αρκετά συχνά, μπορεί να έπονται μιας περιόδου υποβαθμισμένης ευζωίας η οποία, υποσκάπτοντας την φυσιολογική ευρωστία του οργανισμού, μπορεί να καταλήξει και σε έκρηξη κάποιας μεταδοτικής νόσου εφ' όσον συμπαρομαρτεί ο αντίστοιχος βιοπαθογονικός συντελεστής.

Με βάση τον αιτιοπαθογονικό παράγοντα, τα μεταδοτικά/μολυσματικά νοσήματα των Ιχθύων χωρίζονται παραδοσιακά σε λοιμώδη, ήτοι ιογενή και μικροβιακά (βακτηριογενή και μυκητογενή), και σε παρασιτικά, ήτοι προκαλούμενα από ευκαρυωτικά παράσιτα που δεν είναι Μύκητες. Ως περισσότερο επικίνδυνα θεωρούνται τα «λοιμώδη» διότι ενέχουν, κατά κανόνα, πολύ υψηλή μεταδοτικότητα. Μεγάλος αριθμός τέτοιων νοσημάτων έχει επαρκώς μελετηθεί και περιγράφει επιστημονικά ενώ διαρκώς ανακλύπουν νέα, ώστε η ποικιλία σε τέτοια νοσήματα να είναι ήδη πολύ εντυπωσιακή. Αυτή η ποικιλία οφείλεται τόσο στην εγγενή βιολογική και οικολογική ποικιλότητα των εκτρεφόμενων Ιχθύων, έχοντας ως δεδομένο ότι δεν επηρεάζονται όλα τα είδη εξίσου και με τον ίδιο τρόπο από όλα τα νοσήματα, όσο και στην ποικιλία των μεθόδων καλλιέργειας οι οποίες μπορεί να ευνοούν, κατά περίπτωση, την εκδήλωση του ενός ή του άλλου νοσήματος. Χαρακτηριστικές περιπτώσεις μεταδοτικών νοσημάτων είναι:

- ✓ Ιογενής Αιμορραγική Σηψαιμία,
- ✓ Ιογενής Ερυθροκυτταρική Νέκρωση,
- ✓ «Λεμφοκύστη»,
- ✓ Λοιμώδης Παγκρεατική Νέκρωση,
- ✓ Λοιμώδης Αναιμία του Σολομού,
- ✓ Ανοιξιάτικη Ιαιμία του Κυπρίνου,
- ✓ Δονακίωση,
- ✓ Δοθιήνωση των Σολομοειδών,
- ✓ Γιερσινίωση,
- ✓ «Παστερέλωση»,
- ✓ «Μυκοβακτηρίωση»,
- ✓ Στρεπτοκόκκωση,
- ✓ «Ασθένεια του ψυχρού ύδατος»,
- ✓ Επιθηλιοκύστη,
- ✓ Ιχθυοφόνωση,
- ✓ Σαπρολεγνίαση,
- ✓ Βραγχιομύκωση,
- ✓ Ωοδινίωση,
- ✓ «Ασθένεια της λευκής κηλίδος»,
- ✓ Αμοιβαδώσεις,
- ✓ Εξαμίτωση / Σπιρονουκλέωση,
- ✓ Αιμοπαρασιτώσεις,
- ✓ «Ασθένεια στροβιλισμού»,
- ✓ Πολλαπλασιαστική νόσος των νεφρών,

- ✓ Μονογενείς βραγχοπαρασιτώσεις,
- ✓ Λερναίωση,
- ✓ Ιχθυοφθειρίαση (Shoemaker et al., 2015· Austin & Newaj-Fyzul, 2017).

Οι ανωτέρω, καθώς και διάφορες άλλες, μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές απώλειες απευθείας μέσω της θνησιμότητας που κατά περίπτωση θα προκληθεί αλλά και λιγότερο άμεσες πλην εξίσου σοβαρές επιπτώσεις λόγω της καθυστέρησης στην αύξηση ή της παραμόρφωσης των ατόμων που θα ιαθούν· επιπλέον, τα ασθενούντα άτομα συχνά είναι ανορεκτικά πράγμα που καθιστά επιτακτική την διακοπή ή την μείωση της τροφοδοσίας όταν υπάρχει υψηλός επιπολασμός. Τα χρόνια νοσήματα με σχετικά χαμηλή θνησιμότητα αλλά σχετικά υψηλή νοσηρότητα αποτελούν σημαντικές απειλές από την τελευταία έποψη, με τον πρόσθετο κίνδυνο για περαιτέρω επιπλοκές. Οι τεχνικές επιπτώσεις στην διαχείριση των νοσούντων ιχθυοπληθυσμών (π.χ. διάγνωση και θεραπεία της εκάστοτε νόσου, αποφυγή μετάδοσής της σε άλλους ιχθυοπληθυσμούς ή στο φυσικό περιβάλλον, πιθανή απαγόρευση εμπορίας) συνιστούν μια ακόμη επιβάρυνση που, ενίοτε, λαμβάνει σοβαρό οικονομικό περιεχόμενο. Επομένως, είναι ευκατίον να υπάρχουν δυνατότητες αντιμετώπισης, ιδίως προληπτικά, τέτοιων ανεπιθύμητων καταστάσεων, και να είναι αυτές όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστες και οικονομικώς ανεκτές ώστε να διασφαλίζεται όσον ένεστι η βιωσιμότητα της κάθε ιχθυοκαλλιεργητικής επιχείρησης.

1.2.1. Τρόποι αντιμετώπισης μολυσματικών Ιχθυονόσων

Η αντιμετώπιση των μεταδοτικών νοσημάτων διαχωρίζεται σαφώς σε προληπτική και σε θεραπευτική. Η μεν πρώτη αντιμετωπίζει το νόσημα δυνητικώς, ήτοι προ της εκδηλώσεώς του την οποία και αποσκοπεί να αποφύγει ή να περιορίσει – κλινικώς ή επιδημιολογικώς, η δε δευτέρα το αντιμετωπίζει εκ των υστέρων αποσκοπώσα εις το να αποκαταστήσει ή έστω να βελτιώσει την υγεία των νοσούντων ατόμων η οποία έχει κάπως υποβαθμισθεί ένεκεν αυτού. Σημειωτέον, δε, ότι ναι μεν οι δύο αυτές προσεγγίσεις δεν είναι αμοιβαίως ασύμβατες αλλά, η μεν πρώτη οφείλει να είναι συνεχής, ενώ η δεύτερη λαμβάνει χώραν μόνον οποτεδήποτε και για οσονδήποτε παρίσταται η σχετική προς τούτο ανάγκη ενώ, εκ παραλλήλου, επιδιώκει να προλάβει την μετάδοση του νοσήματος στα μη εισέτι νοσήσαντα άτομα.

Η οποιαδήποτε εκδήλωση μολυσματικού νοσήματος θα πρέπει, κατ' αρχήν, να διαπιστώνεται και να γίνεται όσο το δυνατόν εγκαίρως η κατά το δυνατόν επαρκέστερη διάγνωση. Αυτό, βεβαίως, δεν μπορεί να ισχύει για την προληπτική αντιμετώπιση παρά μόνον από την πλευρά της εμπειρίας που, κατά περίπτωση, έρχεται να επιστεγάσει την υπάρχουσα επιστημονική γνώση. Οπωσδήποτε, η θεραπευτική αντιμετώπιση οιασδήποτε νοσήματος βασίζεται στην διάγνωση του η οποία, με την σειρά της, μπορεί να βοηθεί ως προέκταση των καλών διοικητικών/διαχειριστικών πρακτικών, που απαρέγκλιτα θα πρέπει να εφαρμόζονται για την βέλτιστη απόδοση της κάθε παραγωγικής μονάδας, και στα πλαίσια των οποίων θα πρέπει να διεξαχθεί.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Αν και βεβαίως η πρόληψις υπερέχει σαφώς ως τρόπος αντιμετώπισης, ωστόσο και η θεραπεία δεν είναι άνευ αξίας στις περιπτώσεις όπου ανακύπτει πρόβλημα και απαιτείται κάποια επέμβαση για να εξαλειφθεί ή, έστω, να περιορισθεί. Κατά κανόνα, η θεραπεία των μολυσματικών νοσημάτων διενεργείται με την χορήγηση χημικών ουσιών στα ασθενούντα άτομα και τους πληθυσμούς όπου αυτά εμφανίζονται. Η χορήγηση γίνεται με τρεις βασικούς τρόπους:

- Ενέσιμα, αλλά δεν συνηθίζεται για πρακτικούς και μόνον λόγους (ήτοι, δυσκολία εφαρμογής).
- Με εμφύσηση εντός διαλύματος της χημειοθεραπευτικής ουσίας· συνήθως αφορά σε περιπτώσεις εξωτερικής απολύμανσης (π.χ. από εκτοπαράσιτα) ή φαρμακευτικής αγωγής σε περιπτώσεις προσβολής επιφανειακών του σώματος ιστών/οργάνων. Στην περίπτωση των θαλασσιών Ειδών, ιδιαίτερα, τυχόν παρατεταμένη παραμονή των ψαριών εντός του διαλύματος μπορεί να απολήξει και σε από του στόματος πρόσληψη – έστω και αν αυτό είναι ανεπιθύμητο.
- Από του στόματος, συνήθως μέσω της χορηγούμενης τροφής, οπότε είναι δυνατή, ως επί το πλείστον, η συστημική κατανομή του φαρμάκου (ήτοι, η αιματογενής διασπορά του σε όλα τα όργανα του σώματος). Επισημαίνεται ότι τα ασθενούντα άτομα συχνά είναι ανορεξικά και, άρα, πιθανόν να μην λαμβάνουν επαρκή θεραπευτική δόση, ώστε αυτό το είδος θεραπείας να έχει μια μάλλον επιδημιολογική αξία με την έννοια της προφυλάξεως των υγιών μη μεμολυσμένων ατόμων ή της απολυμάνσεως των μεμολυσμένων πριν αναπτύξουν την νόσο.

Η ορθή επιδημιολογική διαχείριση των νοσούντων πληθυσμών (π.χ. με την άμεση απομάκρυνση των εμφανώς νοσούντων και των νεκρών ατόμων, στα πλαίσια μιας βελτίωσης των συνθηκών υγιεινής) οπωσδήποτε μπορεί να

συντελέσει στην επιβράδυνση της εξάπλωσης μιας μολυσματικής νόσου αλλά δεν αρκεί για να την εξαλείψει· προς την τελευταία επιδίωξη, και πέραν της οποιασδήποτε θεραπευτικής παρέμβασης, κρίσιμο ρόλο μπορεί να παίξει η υποβοήθηση του οργανισμού των ψαριών που συγκροτούν τον επιδημιολογικώς νοσούντα πληθυσμό (δηλ., τόσον τα νοσούντα όσον και τα μη εισέτι νοσήσαντα άτομα) με την έμφαση, φυσικά, να δίνεται στο ανοσοποιητικό σύστημα των ατόμων (Austin, 2012).

Προληπτική αντιμετώπιση

Διενεργείται, κατ' αρχήν, μέσω της τήρησης των ενδεδειγμένων υγειονομικών όρων αποφυγής της μόλυνσεως, ήτοι της εισαγωγής και της διαδόσεως του μολυσματικού παράγοντος στον ιχθυοπληθυσμό ή τους ιχθυοπληθυσμούς. Επειδή αυτή η στρατηγική έχει χαρακτήρα εν πολλοίς παθητικό θεωρείται ως 'προστασία' και, βεβαίως, μπορεί να αφορά σε περισσότερους από έναν παράγοντες. Η γενική προστασία είναι, άρα, το θεμέλιο της πρόληψης περιλαμβάνουσα φραγμούς και αποκλεισμούς στην μετακίνηση νερού, ιχθύων, προσωπικού ή/και αντικειμένων μεταξύ των υγειονομικών στεγανών. Περαιτέρω, τακτικές ή περιοδικές απολυμάνσεις γενικής φύσεως μπορεί να συντελούν στον ίδιο σκοπό ενώ και έκτακτες απολυμάνσεις μπορεί να αποφέρουν κάποιο θετικό τελικό απολογισμό όταν οι περιστάσεις τις επιτάσσουν. Τακτικοί και έκτακτοι δειγματοληπτικοί έλεγχοι στα βασικά στοιχεία μιας εκτροφής (ήτοι, σε νερό, τροφή και σιτιζόμενα ψάρια) μπορούν να συμβάλλουν στην ευχερέστερη πρόληψη των ανεπιθύμητων εξελίξεων περί την υγεία των εκτρεφόμενων ιχθυοπληθυσμών (Austin, 2012).

Εναλλακτική αλλά και, εν τοις πράγμασιν, συμπληρωματική της γενικής προστασίας είναι η 'προφύλαξις', ήτοι η πρόληψις μέσω λήψεως μέτρων ενεργητικής φύσεως, ήτοι επεμβαίνοντας απευθείας στον οργανισμό των εκτρεφόμενων ατόμων και καθιστώντας αυτά ικανά προς φύλαξιν εαυτών «εκ προοιμίου». Εξυπακούεται ότι τέτοιες επεμβάσεις δεν μπορούν να έχουν μόνιμο χαρακτήρα, έστω κι αν τα αποτελέσματά τους έχουν μακράν διάρκεια. Η ευκαιριακότητα, επομένως, τέτοιων επεμβάσεων επιβάλλει τον προσεκτικό προγραμματισμό και σχεδιασμό στην διενέργειά τους ενώ, πάντοτε, τα πιθανά αρνητικά επακόλουθα καθώς και τα κόστη πρέπει να αντιπαραβάλλονται με τα πιθανά ωφέλη – όπως, άλλωστε, και για οποιαδήποτε άλλη ιχθυοκαλλιεργητική πρακτική. Τέτοιες 'προφυλακτικές' ενέργειες είναι, βασικά, δύο τύπων:

- Προληπτική χορήγηση καταλλήλων χημειοθεραπευτικών ουσιών, ώστε να αναχαιτισθεί εν τη γενέσει της μια (θεωρούμενη ως) επικείμενη εκδήλωση μεταδοτικού νοσήματος.
- Εκμετάλλευση, δια ειδικού χειρισμού, της υπέρξεως και συνεχούς λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος των Ιχθύων, το οποίο έχει ακριβώς την αποστολή να προφυλάσσει τον οργανισμό από τα μολυσματικά νοσήματα.

Ενίσχυση γενική του οργανισμού, ώστε να μπορέσει καλύτερα να αμυνθεί σε επικείμενη απειλή νοσήσεως, μπορεί πάντοτε να επιχειρηθεί, ιδίως στα πλαίσια ενός ευρύτερου προφυλακτικού σχήματος, συνήθως μέσω διαιτητικών τροποποιήσεων (π.χ. χορήγηση διατροφικών συμπληρωμάτων) (Austin, 2012).

1.2.2. Ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στην αντιμετώπιση

Καθώς τα 'ψάρια' υπάγονται στα Σπονδυλόζωα, διαθέτουν ένα πλήρες ανοσοποιητικό σύστημα, σαφώς ανώτερων δυνατοτήτων από τα ανάλογα που εμφανίζονται στα πιο εξελιγμένα Ασπόνδυλα. Επομένως, το σύστημα των 'ψαριών' μοιάζει αρκετά με το αντίστοιχο των Ομοιοθέρμων, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά τους λιγότερο εξελιγμένους μηχανισμούς του, αλλά παρουσιάζει και πολλές διαφορές. Επιπλέον, ακόμη και μεταξύ των Τελεοστέων, υπάρχει αρκετά μεγάλη ποικιλία – αν και κατά τα βασικά του στοιχεία το σύστημα είναι το ίδιο σε όλα τα 'ψάρια'.

Η διαρκής παρουσία του ανοσοποιητικού συστήματος, ήτοι η ύπαρξις και ομαλή λειτουργία (διότι ενεργεί μόνον κατόπιν καταλλήλου ερεθίσματος ενώ πάντοτε ευρίσκεται σε ετοιμότητα για δράση – εννοείται, σε φυσιολογικά πλαίσια) αυτού, συνιστά τον πλέον αποφασιστικό παράγοντα για την λεγόμενη «επιδημιολογική ισορροπία» – πράγμα αποφασιστικής σημασίας προκειμένου για μολυσματικά νοσήματα. Οι φυσιολογικές δυνατότητες του ανοσοποιητικού για αποτελεσματική καταπολέμηση των ποικίλων βιοπαθογονικών συντελεστών διασφαλίζουν κατ' αρχάς την υγεία του ατόμου (από αυτήν την σκοπιά) αλλά και, σε περίπτωση νοσήσεως, συμβάλλουν τα μάλα στην αποκατάστασή της είτε αφ' εαυτών (περίπτωσης αυτοϊάσεως) είτε σε συνδυασμό με κάποια θεραπευτική παρέμβαση έξωθεν. Είναι, άρα, το σύστημα αυτό ο αφανής φύλαξ της υγείας, ακόμη και της ίδιας της ζωής, του ατόμου και, επομένως, ένα από τα ζωτικά συστήματα του οργανισμού του οποίου, όμως, η παρουσία πιστοποιείται μόνον

αρνητικώς, δηλ. με την απουσία νόσου τινός, εξ ου και «α-νοσο-ποιητικόν» αποκαλείται. Ευνόητον, δε, είναι ότι οιαδήποτε διαταραχή της ομαλής λειτουργίας του συστήματος καθιστά τον οργανισμό πολύ πιο ευάλωτο σε προσβολές μολυσματικών παραγόντων των οποίων η ύπαρξη στο άμεσο περιβάλλον του θα πρέπει να θεωρείται σχεδόν βεβαία. Εφ' όσον, δε, υπάρχουν περισσότεροι οργανισμοί σε συγκεκριμένο χώρο (ως «πληθυσμός»), η επίδραση αντίξων εξωγενών παραγόντων (τ.έ., διατροφικές ανισορροπίες, φυσιολογικές καταπονήσεις, τοξικές ουσίες ή/και ακραίες περιβαλλοντικές μεταβλητές) μπορεί να απολήξει σε κάποιας μορφής «ανοσοκαταπίεση» σε όλα σχεδόν τα άτομα και, άρα, να επιφέρει αυξημένη ευπάθειά τους με επακόλουθη την εύκολη διάδοση ενός ή περισσοτέρων μεταδοτικών νοσημάτων εντός του πληθυσμού, με συνέπεια την διατάραξη της «επιδημιολογική ισορροπίας».

Διάκριση, περαιτέρω, οφείλει να γίνει μεταξύ της φυσικής ύπαρξης και δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος, δηλ. της φυσικώς υπάρχουσας ανοσίας αφ' ενός, και της τεχνητώς προκαλούμενης ανοσίας αφ' ετέρου, με την τελευταία να επιχειρείται με έξωθεν επεμβάσεις στην λειτουργία του συστήματος (διαδικασία «ανοσοποίησης» – αν και 'φυσική' ανοσοποίηση μπορεί να προκύψει και κατόπιν ίασεως από μολυσματική νόσο) οι οποίες στοχεύουν στην εκμετάλλευση των μηχανισμών του για να επιτευχθεί η εκ των προτέρων δραστηριοποίησή τους ώστε να ευρίσκεται το σύστημα σε κατάσταση αυξημένης ετοιμότητας για την αντιμετώπιση μιας πιθανής προσεχούς απειλής για την υγεία του οργανισμού προερχόμενης από έναν ή περισσότερους μολυσματικούς παράγοντες. Τέτοιες επεμβάσεις διενεργούνται, κατά κανόνα, με την χορήγηση καταλλήλων ερεθισμάτων τα οποία, ενώ δεν προξενούν βλάβη στον οργανισμό, τροποποιούν την λειτουργία του συστήματος με τέτοιο τρόπο ώστε να το καθιστούν ικανότερο προς αντιμετώπιση των αντίστοιχων βλαπτικών παραγόντων· πρόκειται, άρα, για εξομίωση της απειλής με σκοπό την κινητοποίηση των εγγενών ιδιοτήτων του συστήματος για αντιμετώπιση της σε πραγματική μορφή (εφ' όσον αυτή υλοποιηθεί), ήτοι μια έντεχνη 'εξαπάτηση' του συστήματος ώστε να τεθεί σε 'συναγερμό'. Οι επεμβάσεις αυτές διαχωρίζονται σε δύο βασικούς τύπους, αναλόγως προς το επίπεδο των μηχανισμών που εμπλέκονται:

- χορήγηση «ανοσοενισχυτικών», οπότε μόνον το κατώτερο επίπεδο, ήτοι αυτό της ανειδίκευτης ανοσίας, διεγείρεται και, άρα, είναι κατάλληλη για ευρύ φάσμα μολυσματικών απειλών πλην, όμως, με περιορισμένη διάρκεια και απόδοση·

- «εμβολιασμός», οπότε συμμετέχει και το ανώτερο επίπεδο, ήτοι αυτό της ειδικευόμενης ανοσίας, και επιτυγχάνεται πιο μακροπρόθεσμη και πολύ ισχυρή προφύλαξη πλην, όμως, ενάντια σε πολύ μικρό φάσμα απειλών – αν και υπάρχει η επιλογή της πολλαπλής εφαρμογής.

Δεν αποκλείεται ο συνδυασμός των ανωτέρω ανοσοπροφυλακτικών μεθόδων, ενώ και η επαναληπτικότητά τους είναι πάντοτε δυνατή.

1.3. Σκοποί της Διπλωματικής

Είναι γεγονός ότι οι συνθήκες εκτροφής των 'ψαριών' στην σύγχρονη ιχθυοκαλλιέργεια ευνοούν την διάδοση πολλών μεταδοτικών νοσημάτων· ο συνήθης συνωστισμός, οι πιθανώς ακατάλληλες τροφές που χορηγούνται, η ενίοτε χαμηλή ποιότητα του νερού της εκτροφής, οι λανθασμένοι χειρισμοί, ακόμη και οι ορθοί, καθώς και διάφορα άλλα αίτια δημιουργούν ουσιαστικά προβλήματα στην διαβίωση και οδηγούν συχνά σε μια υποβαθμισμένη ευζωία των εκτρεφόμενων ατόμων και πληθυσμών. Αυτές οι συνθήκες αφ' ενός ευνοούν την μετάδοση των μολυσματικών παραγόντων ενώ, αφ' ετέρου, προκαλούν ανοσοκαταπίεση· αυτός ο συνδυασμός συχνά είναι μοιραίος για την εκδήλωση επιδημιών από μεταδοτικά νοσήματα τα οποία, επιπλέον, έχουν την τάση να διασπείρονται και σε γειτονικούς πληθυσμούς. Γίνεται, άρα, φανερό ότι μέτρα πρόληψης είναι επιβαλλόμενα σε κάθε στάδιο της κάθε εκτροφής. Μέσα σε αυτά, υπάγονται τα μέτρα γενικής υγειονομικής προστασίας και τα μέτρα προφύλαξης στα οποία η τεχνητή ανοσοποίηση έχει τον πρώτο λόγο. Αυτή επιχειρείται να επιτευχθεί είτε μέσω χορήγησης ειδικών ανοσοενισχυτικών σκευασμάτων είτε μέσω εμβολιασμών ή με κάποιο συνδυασμό των δύο αλλά με σαφώς διαφορετική στόχευση στην περίπτωση που χρησιμοποιείται κάποιο εμβόλιο σε αντιδιαστολή με την απλή χορήγηση κάποιου ανοσοενισχυτικού (ήτοι, ουσίας/σκευάσματος που ενδυναμώνει το ανοσοποιητικό σύστημα κινητοποιώντας συγκεκριμένους μηχανισμούς του οι οποίοι υπάγονται στην ανειδίκευτη ανοσία). Για τα τελευταία, σε αυτή την Εργασία θα γίνει προσπάθεια να παρουσιασθούν όσο το δυνατόν περισσότερα από τα κατά καιρούς ερευνηθέντα, κατ' αρχήν από μια βιολογική έποψη και, στην συνέχεια, από την τεχνική σκοπιά. Ο κεντρικός σκοπός είναι να διερευνηθεί το πιθανό όφελος που μπορεί να υπάρξει από την χρήση τέτοιων ουσιών στην εντατική ιχθυοκαλλιέργεια. Προηγείται μια σύντομη παρουσίαση του

ανοσοποιητικού συστήματος των Τελεόστεων σε ιχθυοκαλλιεργητικό πλαίσιο.

Διευκρινίζεται ότι ενώ και διατροφικά συμπληρώματα (π.χ. βιταμίνες) έχουν πολλάκις αναφερθεί ως «ανοσοενισχυτικά», ωστόσο δεν μπορούν να θεωρηθούν ως τέτοια με την στενή έννοια διότι, αν και υποβοηθούν στην καλή φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος στα πλαίσια του καθόλου οργανισμού, δεν τροποποιούν την δράση του ώστε να αυξάνει η φυσιολογικώς αναμενόμενη απόδοσή του όταν αυτό ενεργοποιείται και, άρα, μάλλον ως «ανοσοπροστατευτικά» μπορούν να νοηθούν. Περαιτέρω, άλλοι «ανοσοτροποποιητικοί» παράγοντες πέραν των περιβαλλοντικών μεταβλητών, μπορεί να είναι και τα λεγόμενα 'προβιοτικά', μαζί με τα συναφή τους 'πρεβιοτικά', τα οποία, όμως, συνιστούν μια όλως ιδιαίτερη κατηγορία προσθέτων. Επομένως, και με δεδομένη την «ανοσοδιεγερτική» ιδιαιτερότητα των εμβολίων, δεν απομένει παρά να εξετασθεί το θέμα των καθαυτό «ανοσοενισχυτικών» ως ουσιών ή παρασκευασμάτων οι οποίες, ασχέτως τύπου και προελεύσεως, προκαλούν μια επί τα βελτίω μεταβολή στην φυσιολογική λειτουργία του συστήματος η οποία το καθιστά ικανότερο προς αντιμετώπιση των βιοπαθογονικής φύσεως απειλών· αυτό μπορεί να νοηθεί και αρνητικώς, ήτοι ως μερική ή ολική αποκατάσταση των ανοσοποιητικών λειτουργιών κατόπιν ανοσοκαταπίεσεως τινός.

2. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΙΧΘΥΩΝ

Το ανοσοποιητικό σύστημα των Ιχθύων, όπως και όλων των Σπονδυλοζώων, συνιστά μια ιδιαίτερη βιολογική ενότητα, στα πλαίσια του οργανισμού τους, η οποία είναι αρκετά εξελιγμένη και περιλαμβάνει σημαντικά στοιχεία τα οποία απουσιάζουν από τα Ασπόνδυλα. Αποτελείται από στοιχεία τόσο ιστολογικά-κυτταρικά όσο και χυμικά (δηλ. διαλυτά βιομόρια). Με την ομαλή λειτουργία του διασφαλίζει την επιβίωση του οργανισμού απέναντι σε βιοπαθογονικούς συντελεστές τόσο ενδογενείς (περίπτωση νεοπλασιών) όσο και εξωγενείς (περιπτώσεις παρασιτικών μικροοργανισμών). Το υπό την στενή έννοια ανοσοποιητικό σύστημα δεν περιλαμβάνει τα στοιχεία ιστολογικής και υποκυτταρικής άμυνας έναντι των τοξικών χημικών ουσιών, αλλά ούτε και τα στοιχεία επιδιόρθωσης των παθολογικών βλαβών εξαιρουμένων των φλεγμονωδών διεργασιών στις οποίες μπορεί να εμπλέκεται.

2.1. Γενική περιγραφή και οντογένεση

Κατά βάση, το σύστημα αυτό αποτελείται από τα «λεμφοειδή όργανα» και ιστούς, καθώς και από τα λευκά «αιμοσφαίρια» του αίματος (πλην αιμοπεταλίων) τα οποία κυκλοφορούν σε όλο σχεδόν το σώμα, προερχόμενα από τα πρώτα και με την δυνατότητα να εισέλθουν σε άλλους ιστούς.

Τα λεμφοειδή όργανα και ιστοί περιλαμβάνουν:

- Τον θύμο αδένα, κεντρικό και πρώτο όργανο που συγκροτείται στην οντογένεση και το οποίο δεν υφίσταται εκφύλιση. Διαθέτει κυρίως λεμφοκύτταρα και, δευτερευόντως, μακροφάγα, πέραν των βασικών δομών του (Zapata et al., 1996). Είναι απαραίτητος για την παραγωγή των T-λεμφοκυττάρων.
- Τον διανεφρικό ιστό, που συχνά τείνει να επικεντρώνεται στον πρόνεφρο ώστε να είναι ο τελευταίος ένα αμιγώς λεμφοειδές όργανο στους περισσότερους Τελεόστεους. Το κατ' εξοχήν όργανο αιμοποίησης και με μεγάλη παραγωγή B-λεμφοκυττάρων τα οποία πρωτοεμφανίζονται εκεί κατά την οντογένεση (ibid.).
- Τον σπλήνα, επίσης περιφερειακό όργανο και τελευταίο στην διαφοροποίησή του, με ιδιαίτερες κυκλοφοριακές διατάξεις και με πολύ ερυθρό και λίγο λευκό πολφό. Βοηθητικό στην αιμοποίηση, συσσωρεύει ώριμα ερυθροκύτταρα. Μαζί με το προηγούμενο, λειτουργεί ως βασικός

χώρος του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και, στους περισσότερους Τελεόστεους, περιλαμβάνει τα «μελανομακροφάγα κέντρα» (ibid.).

- Τον λεμφοειδή ιστό των βλεννογόνων, με ποικιλία λευκοκυττάρων διαχύτων εντός των βλεννογόνων και του υποκείμενου ιστού, προερχομένων από το αίμα αλλά και εδραίων. Κυρίως απαντά στο έντερο όπου εμφανίζεται αρκετά ενωρίς στην ανάπτυξη και διαθέτει λειτουργική αυτονομία για τις τοπικής εμβέλειας αντιδράσεις (Rombout et al., 2011). Οι βλεννογόνοι, γενικότερα, αφορούν σε τοπικής εμβέλειας αντιδράσεις ενώ οι «συστημικές» τοιούτες αφορούν στους λοιπούς ιστούς του σώματος με επίκεντρο τα λεμφοειδή όργανα και το αίμα.

Σε γενικές γραμμές, τα 'ανοσοκύτταρα' των Τελεόστεων έχουν ως ακολούθως, προερχόμενα τα μεν από την «μυελοειδή σειρά» αιμοποίησης ενώ, μόνον τα λεμφοκύτταρα από την «λεμφοειδή σειρά».

- Μακροφάγα ή μονοκύτταρα (στο αίμα) ή δενδριτικά κύτταρα (στο ενδοθήλιο), συνιστούν την μια από τις δύο κατηγορίες φαγοκυττάρων. Μετά την ενδοκυτ(τάρ)ωση, οι παθογονικοί μικροοργανισμοί καταστρέφονται ενδοκυτταρικώς (Neumann et al., 2001). Διεγείρονται από ποικιλία εσωτερικών και εξωτερικών ερεθισμάτων (Secombes, 1996). Παίζουν αποφασιστικό ρόλο στην προκαταρκτική φάση της ειδικευμένης ανοσοαπόκρισης επεξεργαζόμενα και παρουσιάζοντας τα αντιγόνα στα λεμφοκύτταρα δια τα περαιτέρω.
- Κοκκιοκύτταρα, μεταξύ των οποίων τα ουδετερόφιλα είναι τα πολυπληθέστερα. Είναι η άλλη κατηγορία φαγοκυττάρων αλλά, επίσης, διακρίνονται από την χημειοτακτική μετακίνησή τους στις πυώδεις φλεγμονές, καθώς και από τη δυνατότητα εξωκυτταρικής καταστροφής βιοπαθογόνων (Secombes, 1996).
- Ανειδίκευτα κυτ(ταρ)οτοξικά, ομοιάζοντα με λεμφοκύτταρα, τα οποία ενεργούν κατά μιας ποικιλίας μη φυσιολογικών ή ξένων ευκαρυωτικών κυττάρων με εξωκυτταρική καταστροφή τους (Shen et al., 2002).
- Λεμφοκύτταρα, που διενεργούν την κυρίως φάση της ειδικευμένης ανοσίας και χωρίζονται σε υποκατηγορίες:
 - Τύπου «B», που παράγουν τα αντισώματα.
 - Τύπου «T», που ανήκουν σε διάφορους λειτουργικούς υποτύπους: βοηθητικά, κατασταλτικά, ειδικευμένα κυτ(ταρ)οτοξικά (Manning & Nakanishi, 1996).

Τα λειτουργικά λεμφοκύτταρα εμφανίζονται τελευταία στην οντογένεση και, άρα, η αυτόλογη ειδικευμένη ανοσία δεν είναι εφικτή στα προνυμφικά στάδια με αποτέλεσμα ο οργανισμός να βασίζεται σχεδόν αποκλειστικά

(αν δεν υπάρχουν μητρικής προέλευσης αντισώματα) στους μηχανισμούς της εμφύτου ανοσίας που αναπτύσσονται πρώιμα (Magnadóttir, 2006). Είναι, όμως, αυτοί ακριβώς οι μηχανισμοί στους οποίους πρωτίστως απευθύνονται οι «ανοσοενισχυτικοί παράγοντες» καθότι οι μηχανισμοί της ειδικευμένης ανοσίας, αν και μπορούν επίσης να ωφεληθούν, δεν δρουν παρά μόνον εναντίον συγκεκριμένων βιοπαθογόνων και σε βάθος χρόνου.

2.2. Μηχανισμοί ανοσίας και επίδραση περιβάλλοντος

2.2.1. Ανειδίκευτη ανοσία

Πέραν των φυσικοχημικών φραγμών προς τα ένδον του σώματος (συχνά θεωρούμενων ως «πρώτη γραμμή αμύνης»), η καθαυτό ανειδίκευτη ανοσοαπόκριση βασίζεται στα προς τούτο διαφοροποιηθέντα κύτταρα εκφραζόμενη μέσω ειδικών μορίων που δρουν τόσο αυτοτελώς (εν διαλύσει) όσο και μέσω της διέγερσης των κυτταρικών μηχανισμών. Οι μηχανισμοί οδηγούν στην ποικιλότροπη εξουδετέρωση των αλλοτρίων βιομορίων, σωματιδίων ή κυττάρων. Η αναγνώριση των αλλοτρίων υλικών συντελείται μέσω των μοριακών υποδοχέων που έχουν συντηρηθεί εξελικτικώς ώστε να αντιστοιχούν σε σταθερές μοριακές δομές/σχέδια που ευρίσκονται στους βιοπαθογονικούς παράγοντες. Τα κυριώτερα διαλυτά βιομόρια που περιλαμβάνονται στους εγγενείς μηχανισμούς ανοσίας είναι τα εξής:

- Αντιμικροβιακά ένζυμα, με κορυφαία την λυσοζύμη που επιδρά στο τοίχωμα των βακτηρίων.
- Αντιμικροβιακά πεπτίδια διαφόρων 'οικογενειών', τα οποία επίσης καταστρέφουν ξένα κύτταρα, κατ' εξοχήν προκαρυωτικά.
- Το συμπλήρωμα, το οποίον είναι ένα σύστημα ενζύμων και άλλων πρωτεϊνών που λειτουργούν, είτε μέσω αντισωμάτων είτε άνευ αυτών, ως 'καταιγίδα' βιομορίων που καταλήγει στην καταστροφή των βιοπαθογόνων τα οποία αναγνωρίζονται (Uribe et al., 2011).

2.2.2. Ειδικευμένη ανοσία

Εκτός των λεμφοκυττάρων που απαρτίζουν το κυτταρικό σκέλος, τα χυμικά στοιχεία των μηχανισμών της προσαρμοστικής (ή επίκτητης) ανοσίας περιλαμβάνουν τις εξής κατηγορίες βιομορίων (που παράγονται από τα κύτταρα):

- Αντισώματα. Τα κατ' εξοχήν μόρια της ειδικευμένης ανοσοαντίδρασης τα οποία, μαζί με τα σχετικά λεμφοκύτταρα, αποτελούν την ανώτατη μορφή ανοσοάμυνας. Υπάρχουν τρεις ή τέσσερις βασικοί τύποι ανοσοσφαιρινών στους Τελεόστεους .
- Κυτ(ταρ)οκίνες. Αν και παράγονται όχι μόνον από τα λεμφοκύτταρα αλλά και από κύτταρα της μυελοειδούς σειράς καθώς και από άλλους τύπους των ερειστικών ιστών, αναφέρονται εδώ λόγω της μεγάλης ποικιλίας τους και των πολλαπλών δράσεών τους. Ο κυριώτερος ρόλος τους είναι η μεταξύ των λευκοκυττάρων επικοινωνία, εξ ου και «διαλευκίνες» αποκαλούνται. Περιλαμβάνουν τις «ιντερφερόνες» – με αντιική δράση, τον «ογκονεκρωτικό παράγοντα» και πολλές άλλες διαλευκίνες με ξεχωριστούς ρόλους.

Επίσης, πρέπει να γίνει μνεία της ανοσολογικής μνήμης χάρη στα ειδικευμένα λεμφοκύτταρα που διαφοροποιούν την λειτουργία τους για τυχόν επόμενη επαφή με το ίδιο βιοπαθογόνο (Uribe et al., 2011).

Τέλος, επισημαίνεται ότι η ειδικευμένη ανοσοαντίδραση, σε μερικές περιπτώσεις, παρουσιάζει ευαισθησία στην θερμοκρασία του περιβάλλοντος και, μάλιστα, στις κατώτερες τιμές της (Abram et al., 2017). Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν επίσης να επηρεάσουν την λειτουργία του συστήματος ως προς διάφορα συστατικά του και για διάφορους λόγους (Bowden, 2008).

2.3. Προβλήματα του ανοσοποιητικού σε συνθήκες ιχθυοκαλλιέργειας

2.3.1. Παθοφυσιολογική καταπόνηση ('στρες')

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες, στα πλαίσια των ιχθυοκαλλιεργητικών πρακτικών, οι οποίοι, αυτοτελώς ή συνδυαστικά, μπορούν να επισυμβούν ώστε να προκαλέσουν την μέσω ορμονικών μηχανισμών ανοσοκαταπίεση στα καλλιεργούμενα άτομα, με κυριώτερους τους εξής:

- φυσικός συνωστισμός και 'κοινωνικού' τύπου ιεραρχήσεις και διαμάχες,
- ανθρώπινοι χειρισμοί (έστω και προσεκτικοί),
- περιβαλλοντικοί παράγοντες (πιθανώς οφειλόμενοι σε καιρικές συνθήκες ή σε ανθρώπινες δραστηριότητες),
- κακή ποιότητα νερού, η οποία αποτελεί μια ειδική ενότητα περιλαμβάνουσα διάφορες παραμέτρους και είναι πολύ σημαντικό ζήτημα για την ευζωία των καλλιεργούμενων ψαριών (Tort, 2011).

Πέραν των μηχανισμών του καθαυτού 'στρες', δεν πρέπει να λησμονείται και η πιθανότητα να προκληθούν και ευθείες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, ένεκεν των ανωτέρω παραγόντων, οι οποίες μπορούν επίσης να διευκολύνουν την εγκατάσταση διαφόρων μολυσματικών νόσων και συνδυαστικά με το 'στρες'. Επιπλέον, η ίδια η νόσος δημιουργεί 'στρες' και εξαντλεί τον οργανισμό μαζί και το ανοσοποιητικό σύστημα.

2.3.2. Διατροφή

Ενώ η διατροφή των εκτρεφόμενων ψαριών είναι, εκ προοιμίου, κεφαλαιώδους σημασίας για την επιτυχή ή μη διεξαγωγή αυτής της παραγωγικής δραστηριότητας, συχνά υποτιμάται η αξία μιας πλήρους και ισορροπημένης διατροφής για την υγεία των εκτρεφόμενων ατόμων (κατ' επέκτασιν και πληθυσμών) το οποίον περιλαμβάνει και την επίδραση της διατροφής επί του ανοσοποιητικού συστήματος. Μια πλημμελής διατροφή συχνά περιορίζει τις δυνατότητες για επιτυχή ανοσοαντίδραση απέναντι στις βιοπαθογονικές προκλήσεις που συνεχώς αντιμετωπίζει το ανοσοποιητικό σύστημα (Kiron, 2012), και πόσο μάλλον όταν συνδυάζεται με καταστάσεις που προκαλούν 'στρες'. Τα τροφικά συστατικά τα οποία διατηρούν την καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος ενώ, εξ εναντίας, η έλλειψή τους μπορεί να οδηγήσει σε κάποιου βαθμού δυσλειτουργία, περιλαμβάνουν, κλασσικά, τα βασικά αμινοξέα και λιπαρά οξέα, διάφορες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία, καθώς και σχετικούς αντι-οξειδωτικούς παράγοντες (ibid.). Η χορήγηση αντιστοιχών διατροφικών συμπληρωμάτων, ιδιαίτερα σε κρίσιμες περιόδους, μπορεί να βοηθήσει ουσιαστικά τόσο στο σύνολο του οργανισμού όσον και ειδικότερα στο ανοσοποιητικό· όμως, δεν πρέπει να λησμονείται ότι μια ικανοποιητική διατροφή συνιστά μόνον έναν από διάφορους παράγοντες που συμβάλλουν στην ευζωία (βλ. και παραπάνω).

2.4. Σημασία του ανοσοποιητικού σε συνθήκες ιχθυοκαλλιέργειας

Υπό συνθήκες περισσότερο ή λιγότερο ελεγχόμενης διαβίωσης των ψαριών οι ως άνω σκιαγραφούμενες προβληματικές καταστάσεις οπωσδήποτε μπορούν να ελαττώσουν την ανοσοεπάρκεια του οργανισμού. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η προσβολή και νόσηση από υποχρεωτικά αλλά και, κυρίως, ευκαιριακά βιοπαθογόνα καθίσταται σχεδόν νομοτελειακή, καθώς μακρά εμπειρία έχει αποδείξει (Austin & Austin, 2016), με προφανείς δυσμενείς συνέπειες για την παραγωγική εκμετάλλευση λόγω της μεταδοτικότητας

αυτών των νοσημάτων εντός των καλλιεργούμενων ιχθυοπληθυσμών. Είναι, άρα, το ανοσοποιητικό σύστημα, εάν και εφ' όσον μπορεί να λειτουργήσει ομαλώς σε τέτοιες συνθήκες, και με δεδομένη την σχεδόν αδιάλειπτη παρουσία ποικίλων βιοπαθογονικών συντελεστών στο άμεσο περιβάλλον των ιχθύων, ο παράγων ο οποίος διατηρεί την λεγόμενη «επιδημιολογική ισορροπία» και, κατ' επέκτασιν, την υγείαν των καλλιεργουμένων ατόμων και πληθυσμών. Επιπλέον, και πάντοτε με την προϋπόθεση της επαρκούς λειτουργικότητας, το ίδιο συνιστά τον αποφασιστικότερο παράγοντα αποθεραπείας, σε περιπτώσεις θεραπευτικών παρεμβάσεων, αλλά και, βεβαίως, αυτοΐασης εν τη απουσία των. Επομένως, το ανοσοποιητικό σύστημα των Ιχθύων είναι θεμελιώδους σημασίας για την επιτυχή διεξαγωγή των ιχθυοκαλλιεργητικών επιχειρήσεων και κάθε ενέργεια που μπορεί να το ενισχύσει ώστε να μπορεί να λειτουργήσει πιο αποδοτικά είναι, τουλάχιστον, επιθυμητή (ibid.).

3. ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥΣ

Για την διασφάλιση της υγείας των ψαριών και για τη βέλτιστη απόδοση των εκτροφών μέσω της πρόληψης μεταδοτικών νοσημάτων, οι ανοσοενισχυτικές ουσίες χρησιμοποιούνται συνήθως ως διαιτητική προσθήκη στις τροφές με άμεσο στόχο να αναπτύξει μεγαλύτερη ισχύ το ανοσοποιητικό σύστημα των ιχθύων ώστε να μπορεί καλύτερα να προφυλάσσει τα λαμβάνοντα άτομα από επικίνδυνες ασθένειες (Magnadottir, 2010). Με δεδομένο ότι το ανοσοποιητικό σύστημα των Ιχθύων πάντοτε επηρεάζεται στην λειτουργία του από μια σειρά παραγόντων, υπάρχουν μεταξύ αυτών και κάποιοι οι οποίοι μπορούν να το ενδυναμώσουν ώστε να αποδίδει καλύτερα στην δράση του για την άμυνα του οργανισμού απέναντι σε βιοπαθογονικές απειλές (Anderson, 1996). Αυτοί οι παράγοντες είναι είτε διατροφικοί (π.χ. βιταμίνες και ιχνοστοιχεία), που απλώς υποστηρίζουν την ομαλή λειτουργία του, είτε διεγερτικής φύσεως που μπορούν να 'διεγείρουν' τους μηχανισμούς του για να έχουν υψηλότερη του συνήθους απόδοση· στους δεύτερους υπάγονται τα 'προβιοτικά' και τα ανοσοενισχυτικά (ibid.). Ένας αριθμός από τα τελευταία παρατίθενται εδώ με συνοπτικές πληροφορίες από την σχετική επιστημονική έρευνα. Διευκρινίζεται ότι και τα εμβόλια είναι μεν 'ανοσοδιεγερτικά' αλλά αφορούν, κατά κανόνα, σε μηχανισμούς της ειδικευμένης ανοσίας οπότε δεν λογίζονται ως καθαυτό «ανοσοενισχυτικά».

- Λεβαμισόλη

Είναι συνθετικό χημικό που χρησιμοποιείται από την Ιατρική και την Κτηνιατρική ως ανθελμινθικό φάρμακο ενώ έχει γνωστές ιδιότητες ως ανοσοενισχυτικό στα Θηλαστικά. Έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλά πειράματα με ψάρια και έχει παλαιόθεν αποδειχθεί ως ένα πολύ ισχυρό ανοσοενισχυτικό τόσο κατά το ανειδίκευτο όσον και κατά το ειδικευμένο σκέλος των μηχανισμών ανοσίας (Anderson, 1992; Sakai, 1999). Σε νεώτερες μελέτες, οι Cuesta et al. (2002) δουλεύοντας με ενήλικες ανώριμες τσιπούρες στις οποίες χορηγήθηκαν διαφορετικές δόσεις λεβαμισόλης μέσω της τροφής τους επί δέκα ημέρες, διαπίστωσαν ότι η χορήγηση αυτή αύξησε την φυσική κυτοτοξική δραστηριότητα των λευκοκυττάρων του προνέφρου το οποίον, μάλιστα, διήρκεσε επί 6 εβδομάδες στους 20°C. Οι Alvarez-Pellitero et al. (2006) παρατήρησαν αυξημένη αναπνευστική έκκριση σε κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα από νεαρά καλκάνια, στα οποία είχε χορηγηθεί η υψηλότερη δόση λεβαμισόλης μέσω

της τροφής επί δέκα ημέρες, το οποίο διήρκεσε από δύο έως επτά εβδομάδες σε μέση θερμοκρασία 19°C.

- Μουραμυλοδιπεπτίδιο και συναφή βακτηριακά

Το μουραμυλικό διπεπτίδιο (muramyl dipeptide, MDP) είναι ένα συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων (*Mycobacterium* sp., όπως και στο Freund's Complete Adjuvant) το οποίο έχει δειχθεί ότι προκαλεί ενεργοποίηση των μακροφάγων σε Θηλαστικά. Οι Kodama et al. (1993) βρήκαν ότι το MDP, μετά από ενδοπεριτοναϊκή έγχυση σε ιριδιζουσες πέστροφες, προκάλεσε ταχείες αλλαγές στην ανειδίκευτη ανοσοαπόκριση των ψαριών, ήτοι: αυξημένο χημειοτακτισμό των προνεφρικών φαγοκυττάρων, ισχυρότερη φαγοκυτταρική δραστηριότητα, αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου στα φαγοκύτταρα, παραγωγή χημειοτακτικών παραγόντων από τα λευκοκύτταρα (κυτοκίνες), αλλά και προστασία απέναντι σε τεχνητή μόλυνση με παθογόνα βακτήρια· όμως, αυτά τα αποτελέσματα ήσαν μάλλον βραχυπρόθεσμα.

Πέραν του ανωτέρω, βακτηριακά προϊόντα έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία ως ανοσοενισχυτικά ψαριών. Τέτοια είναι το FCA (το οποίο περιέχει νεκρά βακτηριακά κύτταρα *Mycobacterium* sp.) αλλά και άλλα βακτηριακά υποπροϊόντα (π.χ. λιποπολυσακχαρίδια ή πεπτιδογλυκάνες από το κυτταρικό τοίχωμα, ή μαστιγοπρωτεΐνες): τέτοια μόρια είναι πολυμερή που είναι κοινά σε μεγάλη ποικιλία βακτηρίων και, άρα, μπορούν να αναγνωρισθούν από το ανοσοποιητικό σύστημα, τουλάχιστον αρχικώς (ήτοι, μέσω των 'ανειδίκευτων' μηχανισμών του), ως PAMPs (= pathogen associated molecular patterns, 'παθογονικώς σχετιζόμενα μοριακά σχέδια') δια των ειδικών φαγοκυτταροφερομένων υποδοχέων PRRs (= pathogen recognition receptors, 'υποδοχείς αναγνώρισης παθογόνων'). Οι τελευταίοι εμφανίζουν υψηλό βαθμό γενετικής συντήρησης ακόμη και μεταξύ των Ασπονδύλων και αποτελούν την μοριακή βάση για την αρχική φάση της κάθε ανοσοαπόκρισης (Boltaña et al., 2011). Ακόμη και αντιβακτηριακά εμβόλια από ολόκληρα νεκρά κύτταρα ('βακτηρίνες') έχουν αναφερθεί ως βραχυπρόθεσμα ανοσοενισχυτικά ευρέος φάσματος σε αυτή την κατηγορία ουσιών και παρασκευασμάτων (Sakai, 1999; Nya & Austin, 2010).

- Χιτίνη και Χιτοζάνη

Η χιτίνη είναι ένα πολυμερές της γλυκοζαμίνης και βρίσκεται σε εξωσκελετούς Ασπονδύλων ζώων καθώς και στο κυτταρικό τοίχωμα των Μυκήτων. Ως συνθετική ουσία της Sigma, δοκιμάστηκε σε πείραμα

ανοσοδιέγερσης σε τσιπούρα (*Sparus aurata*) με δόσεις 25, 50 και 100 mg ανά κιλό ιχθυοτροφής για 6 εβδομάδες. Με το πέρας των 6 εβδομάδων, υπήρξε μετά από 2 εβδομάδες αύξηση στη φυσική αιμολυτική δραστηριότητα του συμπληρώματος καθώς και στη φυσική κυτταροτοξική δράση των λευκοκυττάρων του πρόσθιου νεφρού· επιπλέον, ανιχνεύθηκε αύξηση της αναπνευστικής έκρηξης των λευκοκυττάρων του πρόσθιου νεφρού μετά από 4 εβδομάδες (Esteban et al., 2001 από Vallejos-Vidal et al., 2016). Ένεση χιτίνης σε μαγιάτικο απέδωσε αυξημένη προφύλαξη έναντι τεχνητής μόλυνσης με *Pasteurella piscicida* μέχρι 45 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής (Kawakami et al., 1998 από Sakai, 1999).

Η χιτοζάνη είναι παράγωγο της χιτίνης, ήτοι ένας πολυσακχαρίτης που προέρχεται από χιτίνη οστρακοειδών επεξεργασμένη με αλκάλια. Η χορήγηση χιτοζάνης στο Σολομοειδές *Salvelinus fontinalis* με ένεση ή με εμφάνιση κατέδειξε ότι αυτή η ουσία προστατεύει από *Aeromonas salmonicida* ύστερα από μια, δύο ή τρεις μέρες μετά τη χορήγηση, υπερτερούσης της ενέσεως, ενώ η προστασία ελαττώνεται σε μεγάλο βαθμό την 14^η μέρα (Anderson & Siwicki, 1994 από Anderson, 1996). Το ίδιο συνέβη με στοματική χορήγησή της σε ιριδιζουσα πέστροφα (Siwicki et al., 1994 από Sakai, 1999). Επιπλέον, το ίδιο είδος έδειξε αύξηση σε παραμέτρους φαγοκυτταρικής δραστηριότητας αλλά και αύξηση ολικής ανοσοσφαιρίνης μετά από ένεση με ή εμφάνιση σε χιτοζάνη (Anderson et al., 1995 από Sakai, 1999). Το τελευταίο παρατηρήθηκε και μετά από χορήγηση χιτίνης από του στόματος σε τσιπούρες (Cuesta et al., 2004 από Vallejos-Vidal et al., 2016).

- β-Γλυκάνες και συναφείς ουσίες

Μεγάλη κατηγορία ανοσοενισχυτικών που περιλαμβάνει διάφορα φυσικά πολυσακχαριδικά παράγωγα από κυτταρικά τοιχώματα Βακτηρίων, Μυκήτων, Φυτών και Φυκών· έχουν ερευνηθεί πολύ σχετικά με την πιθανή χρησιμότητά τους ως ανοσοενισχυτικά (Goodridge et al., 2009 από Kiron, 2012) ενώ και εμπορικά σκευάσματά τους υπάρχουν σε χρήση (Bricknell & Dalmo, 2005; Barman et al., 2013). Οι β-γλυκάνες αποτελούν πολυμερή μορίων γλυκόζης τα οποία συνδέονται με γλυκοζιδικό δεσμό (1,3 και 1,6 ή 1,4) (Meena et al., 2013). Οι μεγαλύτερου μοριακού βάρους και μη διαλυτές (1,3 / 1,6) παραλλαγές τους έχουν περισσότερο δυναμικό για κυτταρική διέγερση (ibid.). Πέραν της δράσης τους ως ανοσοενισχυτικά, οι β-γλυκάνες έχουν και άλλες ευεργετικές ιδιότητες για τους λαμβάνοντες οργανισμούς (ibid.). Ο βασικός μηχανισμός δράσης τους, ως μόρια με PAMPs, είναι να

συνδέονται με τους αντιστοιχούντες υποδοχείς, τύπου PRRs, στα φαγοκύτταρα και να τα ενεργοποιούν ώστε να γίνονται πιο αποτελεσματικά ή 'παραγωγικά' στις διάφορες λειτουργίες τους, ήτοι: φαγοκύτωση και θανάτωση βιοπαθογόνων, έκκριση κυτοκινών, επεξεργασία αντιγόνων· επίσης, εμπλέκονται και στην ενίσχυση χυμικών παραγόντων (Dalmo & Bøgdal, 2008).

Η προστατευτική δράση της ένεσης με β-γλυκάνη απέναντι σε διαφόρων ειδών λοιμώξεις (Selvaraj et al., 2005; Misra et al. 2006a; Anderson and Siwicki, 1994; από Meena et al., 2013) καθώς και η δόσοεξάρτηση της αντίδρασης στην χορήγηση β-γλυκάνης μέσω ενδομυϊκής ένεσης (Selvaraj et al., 2005 από Meena et al., 2013) έχει αποδειχθεί σε διάφορα είδη. Οι Rodríguez et al. (2009 από Meena et al., 2013) χρησιμοποίησαν ενδομυϊκή ένεση γλυκάνης στο ψάρι-ζέβρα (*Danio rerio*) 6 μέρες πριν εκτεθεί στο βακτήριο *Aeromonas hydrophila*: τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική ελάττωση της θνησιμότητας, αύξηση του πληθυσμού μυελομονοκυττάρων στους νεφρούς καθώς και ικανότητα των νεφρικών κυττάρων να εξουδετερώνουν το βακτήριο.

Υπάρχει πληθώρα αναφορών οι οποίες αποκαλύπτουν ότι η χορήγηση β-γλυκάνης μαζί με τη ζωοτροφή, αυξάνει την αντίσταση σε μολύνσεις για μικρό χρονικό διάστημα στο σολομό *Oncorhynchus tshawytscha* (Niki et al., 1993 από Meena et al., 2013), στο αφρικανικό γατόψαρο (*Clarias gariepinus*) (Yoshida et al., 1995 από Meena et al., 2013), στην τσιπούρα (*Sparus aurata*) (Ortuno et al. 2002 από Meena et al., 2013), και στον ινδικό κυπρίνο (*Labeo rohita*) (Sahoo και Mukherjee, 2002 από Meena et al., 2013). Οι Yano et al. (1991 από Anderson, 1996) βρήκαν ότι οι β-1,6 διακλαδισμένες β-1,3 γλυκάνες είχαν θετικά αποτελέσματα στον κοινό κυπρίνο. Επίσης, οι Jeney και Anderson (1993a και b από Anderson, 1996) πειραματίστηκαν με ένα είδος γλυκάνης που παράγεται από κριθάρι η οποία προκάλεσε αυξημένη δραστηριότητα σε ανειδίκευτους μηχανισμούς και προστάτευσε ιριδιζουσες πέστροφες από τους παθογόνους μικροοργανισμούς *Yersinia ruckeri* και *Aeromonas salmonicida*. Παρόμοια ήσαν τα αποτελέσματα των Chen & Ainsworth (1992 από Anderson, 1996) που έδειξαν ότι η γλυκάνη προστατεύει το γατόψαρο του καναλιού (*Ictalurus sp.*) από τον παθογόνο μικροοργανισμό *Edwardsiella ictaluri*.

Ο χρόνος χορήγησης της β-γλυκάνης είχε σημαντικό ρόλο στην επαγωγή της αντίστασης κατά του Μικροσποριδίου *Loma salmonae* στην ιριδιζουσα πέστροφα (*Oncorhynchus mykiss*) (Guselle et al., 2007 από Meena et al., 2013). Οι Bagni et al. (2005 από Meena et al., 2013) παρατήρησαν αύξηση

στη δραστηριότητα του συμπληρώματος του ορού σε ευρωλαβράκια τα οποία σιτίσθηκαν με αλγινικό οξύ και γλυκάνες (από δύο εμπορικά σκευάσματα) στις 15 μέρες ενώ η λυσοζύμη του ορού ανέβηκε στις 30 μέρες· όμως, το συμπλήρωμα είχε άνοδο μόνο με το αλγινικό οξύ (ένα συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των Φαιοφυκών που αποτελείται από μη διακλαδισμένες αλυσίδες μίγματος μαννουρονικού οξέος και γλυκουρονικού οξέος με β-1,4 δεσμούς).

Οι Jenev et al. (1997 από Meena et al., 2013) διαπίστωσαν ότι η σίτιση της πέστροφας με 0,1% β-γλυκάνη για 4 εβδομάδες πριν την έκθεση σε 2 ώρες καταπόνηση μεταφοράς έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έμφυτη ανοσοαπόκριση (φαγοκυττάρωση και παραγωγή οξειδωτικών ριζών) και, άρα, βοηθάει στην πρόληψη αρνητικών επιδράσεων του στρες αλλά και στην προστασία απέναντι στο *Flexibacter columnaris*. Ακόμα, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα κορτιζόλης στην ομάδα των ιχθύων που τρέφονταν με β-γλυκάνη ενώ, άνευ της γλυκάνης, τα επίπεδα κορτιζόλης είναι αυξημένα στο πλάσμα από το άγχος.

Σε πείραμα με συνεχή διατροφική χορήγηση ενός εμπορικού σκευάματος από *Saccharomyces cerevisiae* (μίγμα β-γλυκάνης και μαννάνης) σε *Pagrus auratus*, οι Cook et al. (2003) διαπίστωσαν ότι, υπό συνθήκες χαμηλής θερμοκρασίας, υπήρξε αποκατάσταση στα επίπεδα της αναπνευστικής έκρηξης μακροφάγων του προνέφρου, συνοδευόμενη από μια ανοδική τάση του σωματικού ρυθμού αύξησης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην δραστηριότητα του συμπληρώματος ούτε και στην αναπνευστική έκρηξη ή στον ρυθμό αύξησης υπό υψηλή θερμοκρασία· αυτό υποδεικνύει πιθανή εποχική χρησιμότητα του ανοσοενισχυτικού, όταν υπάρχει κάμψη των ανοσοποιητικών λειτουργιών.

Η β-γλυκάνη συνδυάζεται κάποιες φορές και με άλλες προσθετικές ουσίες για την ανοσοποίηση των ψαριών. Για παράδειγμα, οι Bagni et al. (2008 από Meena et al., 2013) μελέτησαν τον συνδυασμό δράσης της β-γλυκάνης, του ασκορβικού οξέος και της α-τοκοφερόλης σε λαβράκι (*Dicentrarchus labrax*): στην αρχή, τα ψάρια σιτίζονταν με ζωοτροφή που περιείχε ασκορβικό οξύ και α-τοκοφερόλη για διάστημα 5 εβδομάδων και μετά σιτίζονταν με ζωοτροφή συμπληρωμένη με β-1,3/1,6-γλυκάνη καθώς επίσης και αυξημένες δόσεις ασκορβικού οξέος και α-τοκοφερόλης για 2 εβδομάδες κάθε 3 μήνες· τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η δραστηριότητα της λυσοζύμης παρουσίασαν αισθητή βελτίωση.

Ακόμα, η χρήση οξυτετρακυκλίνης σε συνδυασμό με β-γλυκάνη βελτίωσε τα ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα του αντιβιοτικού και βοήθησαν στην προστασία υβριδίου *Epinephelus* από βακτηριακές λοιμώξεις (Lee et al., 2020 από Rodrigues et al., 2020). Επίσης, το κυκλοφωσφαμίδιο, ένα γνωστό ανοσοκατασταλτικό, προκάλεσε μείωση στις φαγοκυτταρικές δραστηριότητες στο Ινδικό γατόψαρο, οι οποίες αποκαταστάθηκαν με την διατροφική χορήγηση β-γλυκάνης (Kumari & Sahoo, 2006 από Rodrigues et al., 2020). Επιπρόσθετα, οι Dawood et al. (2020 από Rodrigues et al., 2020) διαπίστωσαν ότι η β-γλυκάνη ως συμπλήρωμα στις ιχθυοτροφές είναι δυνατόν να έχει θετικά αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης των αρνητικών επιδράσεων που προκαλούνται από τη τοξική ουσία δελταμεθρίνη σε τιλάπια του Νείλου καθώς προέκυψαν βελτιωμένα επίπεδα κορτιζόλης και αντιστράφηκαν σημαντικά οι φλεγμονώδεις και μεταγραφικές βλάβες που προκαλούνται από την τοξίνη.

Οι Siwicki et al. (2004 από Meena et al., 2013) πειραματίστηκαν σε ιριδίζουσα πέστροφα (*Oncorhynchus mykiss*), χορηγώντας της το εμπορικό σκεύασμα Macrogard σε δόσεις 0,5γρ. β-1,3/1,6-γλυκάνης/100γρ. συμπηκτων, καθημερινά για μια εβδομάδα και επιπλέον ανοσοποιήθηκε με εμφάνιση σε εμβόλιο ενάντια στο βακτήριο *Yersinia ruckeri*. Τα αποτελέσματα αυτού του πειράματος έδειξαν αυξημένη παραγωγή κυττάρων τα οποία εκκρίνουν αντισώματα και αύξηση στα επίπεδα της ειδικευμένης ανοσοσφαιρίνης (Ig) στον ορό του αίματος, βελτιώνοντας με αυτό τον τρόπο την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού. Τέτοιες μελέτες φανερώνουν την χρησιμότητα των ανοσοενισχυτικών στους εμβολιασμούς.

In vitro πειράματα έδειξαν ότι υψηλές δόσεις β-γλυκάνης προκαλούν απόπτωση σε πρωτογενή κύτταρα που απομονώνονται από κυπρίνο, αλλά οι δόσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως στην υδατοκαλλιέργεια δεν προκαλούν απόπτωση αλλά διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα (Miest & Hoole, 2015 από Rodrigues et al., 2020). Η βραχυπρόθεσμη σίτιση με β-γλυκάνη δεν άλλαξε την έκφραση των ανοσοποιητικών γονιδίων σε γραμμωτό γατόψαρο (*Pangasianodon hypophthalmus*) αλλά, μετά από επακόλουθη πρόκληση μόλυνσης με *Edwardsiella* sp., η ομάδα που συμπληρώθηκε με β-γλυκάνη έδειξε σημαντική διέγερση των ανοσοποιητικών γονιδίων σε όλα τα όργανα που ελέγχθηκαν (Sirimanarong et al., 2015 από Rodrigues et al., 2020). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι αν και τα αποτελέσματα της σίτισης με β-γλυκάνη σε υγιή ενήλικα ψάρια μπορεί να είναι ελάχιστα, αυτή η σίτιση έχει άμεσες επιπτώσεις ακόμη και 24 ώρες μετά τη μόλυνση. Παρόμοια αποτελέσματα

βρέθηκαν σε περίπτωση νεαρών *Trachinotus ovatus* όπου οι επιδράσεις της διατροφής με β-γλυκάνη σε υγιή άτομα ήταν μικρή αλλά, μετά τη μόλυνση με *Streptococcus iniae*, η β-γλυκάνη προσέφερε σημαντική προστασία (Do-Huu et al., 2019 από Rodrigues et al., 2020). Παρόμοια αποτελέσματα υπήρξαν και στη μόλυνση του ασημένιου γατόψαρου (*Rhamdia quelen*) από το βακτήριο *Aeromonas hydrophila* (DiDomenico et al., 2017 από Rodrigues et al., 2020). Οι παραπάνω μελέτες έδειξαν μια έλλειψη των επιδράσεων της β-γλυκάνης όταν οι ιχθύες βρίσκονται σε ηρεμία και μια θετική επίδραση όταν οι ιχθύες εκτίθενται σε διαταραχή στην ομοιόσταση, συνήθως από ερεθίσματα όπως το στρες (Akramiene et al., 2007 από Rodrigues et al., 2020) ή από τοξικά χημικά («ανοσοκατεσταλμένοι») (Rice et al., 2005 από Rodrigues et al., 2020).

Η β-γλυκάνη διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ενεργοποίηση και των δύο ανοσοποιητικών λειτουργιών, δηλαδή και της έμφυτης (ή μη ειδικής) και της επίκτητης (ειδικής) ανοσίας. Οι αντιδράσεις που προκαλούνται από τη μη ειδική ανοσία δεν λειτουργούν μόνο όταν υπάρχει κίνδυνος για την εισβολή μικροοργανισμών αλλά συμπληρώνουν επίσης την ενεργοποίηση καθώς και τη δράση της ειδικής ανοσίας (Sakai, 1999 από Meena et al., 2013). Οι β-γλυκάνες ευθύνονται για ένα ευρύ πλαίσιο δράσεων οι οποίες προστατεύουν και βελτιώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς επίσης εξασφαλίζουν τη μέγιστη αντίσταση και προστασία σε οποιαδήποτε απειλή από παθογόνους μικροοργανισμούς λόγω της ικανότητάς τους να συνδέονται με μακροφάγα, άλλα λευκά αιμοσφαίρια (ουδετερόφιλα και «φυσικά φονικά κύτταρα») (Gantner et al., 2003; Herre et al., 2004; από Meena et al., 2013). Τα μακροφάγα είναι από τους κυριώτερους κυτταρικούς τύπους που εμπλέκονται στη φυσική ανοσία. Όταν, λοιπόν, εμπλέκονται οι υποδοχείς β-γλυκάνης από τις β-1,3/1,6-γλυκάνες ενισχύονται όλες οι ανοσολογικές λειτουργίες, η λειτουργία της φαγοκυττάρωσης, η απελευθέρωση κυτοκινών (π.χ., IL-1, IL-6, GM-CSF) και ιντερφερονών, καθώς και επεξεργασία αντιγόνων. Οι κυτοκίνες διεγείρουν άλλους κυτταρικούς τύπους του συστήματος και υποκινούν τη δημιουργία καινούργιων λευκών αιμοσφαιρίων. Εν τέλει, αυξάνεται όχι μόνον η πρωτογενής προστασία από τα βιοπαθογόνα αλλά και η πιο μακρόχρονη αποτελεσματικότητα των εμβολίων (Raa, 2000 από Meena et al., 2013). Οι ιχθύες, διαθέτουν και τους δύο μηχανισμούς, δηλαδή μη ειδική (έμφυτη) και ειδική (επίκτητη). Μια σημαντική διαφορά μεταξύ της μη ειδικής και της ειδικής ανοσίας, που αξίζει να σημειωθεί, αποτελεί η διαφορά στους υποδοχείς που είναι υπεύθυνοι για την αναγνώριση του ανοσοποιητικού συστήματος (Bendelac and Fearon,

2000; Rice et al., 2002; από Meena et al., 2013). Η μη ειδική (ή έμφυτη) ανοσία αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας κατά παθογόνων μικροοργανισμών στην οποία γενετικά προκαθορισμένοι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs) αναγνωρίζουν ορισμένα βιομόρια (υδατάνθρακες, λιπίδια και πρωτεΐνες) που υπάρχουν στο κυτταρικό τοίχωμα των μικροοργανισμών. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται παθογονικού τύπου μοριακό μοτίβο (PAMP). Στην ειδική (ή επίκτητη) ανοσία ωστόσο, η ανοσοαπόκριση συντελείται με σωματικά δημιουργημένους υποδοχείς που αναγνωρίζουν αντιγονικά μοτίβα στα οποία ο ξενιστής έχει προηγουμένως εκτεθεί (Peiser και Gordon, 2001; Rice et al., 2002; από Meena et al., 2013).

- Νουκλεοτίδια

Τα νουκλεοτίδια, αποτελούν ημι-απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και εξυπηρετούν αρκετές φυσιολογικές και βιοχημικές λειτουργίες στις οποίες περιλαμβάνονται η κωδικοποίηση και αποκρυπτογράφηση γενετικών πληροφοριών, η μεσολάβηση ενέργειας, ο μεταβολισμός, καθώς και οι πληροφορίες σηματοδότησης στα κύτταρα (Carver and Walker, 1995 από Li et al., 2015). Τα νουκλεοτίδια μπορούν να δημιουργηθούν *de novo* από αμινοξέα όπως είναι για παράδειγμα η γλουταμίνη, η γλυκίνη καθώς και το ασπαρτικό σε όλα τα πλάσματα συμπεριλαμβανομένων των υδρόβιων οργανισμών. Τα νουκλεοτίδια, λοιπόν, θεωρούνταν ως μη απαραίτητα θρεπτικά συστατικά διότι με την έλλειψή τους δεν προκύπτει κάποια πιεστική βιοχημική δυσλειτουργία και σοβαρή κλινική ανεπάρκεια στα ζώα· ωστόσο, μια διατροφική έλλειψή τους θα μπορούσε να συσχετισθεί με υποκλινικές διαταραχές ενώ, ταυτόχρονα, μια εξωγενής συνεισφορά τους σχετίζεται με ποικίλες ανοσοποιητικές λειτουργίες (Grimble and Westwood, 2000a από Li et al., 2015). Τα νουκλεοτίδια, επομένως, προσφέρονται ως πολύτιμο εργαλείο στην παραγωγή ψαριών καθώς πιθανώς αποτελούν μια εναλλακτική απάντηση απέναντι στην κλασική οδό των αντιβιοτικών και έχουν πρόσφατα προσελκύσει σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον.

Οι Sakai et al. (2001 από Li et al., 2015) ανέφεραν ότι τα εξωγενή νουκλεοτίδια θα μπορούσαν να ενισχύσουν το συμπλήρωμα του ορού (εναλλακτική οδός), τη δραστηριότητα της λυσοζύμης, τη φαγοκυττάρωση καθώς και την παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου στα φαγοκύτταρα του προνέφρου στον κυπρίνο. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι το υβρίδιο *Morone chrysops* x *M. saxatilis* (Li et al., 2004 από Li et al., 2015) όπως και το *Sciaenops ocellatus* (Cheng et al., 2011 από Li et al., 2015) τα οποία

ετράφηκαν με εμπορικό σκεύασμα ολιγονουκλεοτιδίων (Ascogen P) εμφάνισαν μεγαλύτερη παραγωγή στα κυκλοφορούντα φαγοκύτταρα.

Είναι πιθανό τα νουκλεοτίδια να ασκούν την μέγιστη επίδρασή τους στους μηχανισμούς της ειδικευμένης ανοσίας, π.χ. στην παραγωγή αντισωμάτων. Σύμφωνα με μια πρώτη αναφορά (Ramadan et al., 1994 από Li et al., 2015), ένα εμπορικό συμπλήρωμα νουκλεοτιδίων (Ascogen), που χορηγήθηκε με την τροφή, σημείωσε εξαιρετική ανοσοενισχυτική δράση στις χυμικές και στις κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις της τιλάπιας μετά από ενδομυϊκή ένεση ή άμεση εμβάπτιση με φορμαλινισμένα κύτταρα *Aeromonas hydrophila*: οι τίτλοι αντισωμάτων και οι μιτωγονικές αντιδράσεις των λεμφοκυττάρων υπήρξαν σημαντικά υψηλότερες στα ψάρια που έλαβαν το σκεύασμα σε σύγκριση με τα ψάρια-μάρτυρες. Παρόμοια αποτελέσματα εμφάνισαν οι Burrells et al. (2001b από Li et al., 2015), με σολομό τους Ατλαντικού, καθώς και οι Leonardi et al. (2003 από Li et al., 2015) με ιριδίζουσα πέστροφα. Επίσης, και οι Li et al. (2004 από Li et al., 2015) στην μελέτη τους με το υβριδικό *Morone*, μέτρησαν τριπλάσιο τίτλο αντισωμάτων σε ψάρια που είχαν λάβει ολιγονουκλεοτίδια στην διατροφή τους, μετά από εμβολιασμό κατά του *Streptococcus iniae*. Οι Welker et al. (2001 από Li et al., 2015) παρείχαν την πιο ισχυρή ένδειξη για την χρησιμότητα των νουκλεοτιδίων όταν χορήγησαν δια της τροφής διάφορες περιεκτικότητες ανάμικτων καθαρών νουκλεοτιδίων σε γατόψαρα του καναλιού και μέτρησαν ανεβασμένους τίτλους αντισωμάτων κατά του παθογονικού του βακτηρίου *Edwardsiella ictaluri*. Προφανώς, τα νουκλεοτίδια που χρησιμοποιούνται από το στόμα μπορούν να ενισχύσουν την αποτελεσματικότητα των εμβολίων· οι Burrells et al. (2001b από Li et al., 2015) αξιοποίησαν αυτή την στρατηγική στον εμβολιασμό σολομών του Ατλαντικού και πέτυχαν πτώση της θνησιμότητας των εμβολιασμένων από 6% σε 2%.

Σε ό,τι αφορά την απλή αντίσταση των ψαριών σε λοιμώδη νοσήματα με την βοήθεια διατροφικών συμπληρωμάτων νουκλεοτιδίων, οι Sakai et al. (2001 από Li et al., 2015) έδωσαν σε κυπρίνους με πεπτικό καθετήρα διάλυμα νουκλεοτιδίων και κατόπιν τους ενέισαν ενδοπεριτοναϊκώς με *Aeromonas hydrophila* και παρατήρησαν πλήρη απουσία του βακτηρίου σε εσωτερικά όργανα 12 ώρες μετά την ένεση ενώ στα ψάρια-μάρτυρες απομόνωσαν το βακτήριο σε σημαντικούς αριθμούς. Περαιτέρω, οι Burrells et al. (2001a από Li et al., 2015) σε έρευνά τους δείχνουν τις εξαιρετικές ιδιότητες των νουκλεοτιδίων αναφέροντας ότι σολομοί του Ατλαντικού οι οποίοι σιτίστηκαν με τροφή συμπληρωμένη με νουκλεοτίδια για 14 ημέρες είχαν αθροιστική συνολική θνησιμότητα 35,7%, σε σύγκριση με 48% για

ψάρια που τρέφονται με τη βασική διατροφή, 53 ημέρες μετά την αρχική επαφή με ψάρια που είχαν προηγουμένως ενεθεί με τον μολυσματικό ιό της αναιμίας του σολομού (ISA)· οι διαφορές στη θνησιμότητα ήταν επίσης στατιστικά σημαντικές μετά από 39 και 45 ημέρες. Επίσης, οι Leonardí et al. (2003 από Li et al., 2015) ανέφεραν ότι ιριδίζουσες πέστροφες που σιτίστηκαν με ιχθυοτροφή συμπληρωμένη με νουκλεοτίδια για 2 μήνες επέζησαν 100% μετά την ένεση με τον ιό της λοιμώδους παγκρεατικής νέκρωσης (IPN) ενώ, από την άλλη πλευρά, όλα τα ψάρια που σιτίστηκαν με τη βασική τροφή και υπέστησαν εμβολιασμό με τον ιό πέθαναν. Έχει επίσης αναφερθεί αυξημένη αντοχή σε διάφορα παθογόνα βακτήρια για πολλά είδη ψαριών· ειδικά για το *Streptococcus iniae*, από μια σειρά μελετών έχει προκύψει ότι διαφορετικά εμπορικά σκευάσματα νουκλεοτιδίων αύξησαν την αντίσταση μετά από τεχνητή μόλυνση: το Ascogen P στο υβριδικό *Morone* (Li et al., 2004 από Li et al., 2015), το Aquagen™ στο Κυπρινοειδές *Epalzeorhynchus bicolor* (Russo et al., 2007 από Li et al., 2015), το Optimún στην ιριδίζουσα πέστροφα (Tahmasebi-Kohyani et al., 2011 από Li et al., 2015), ή το ελεύθερο IMP στην ελαιόγλωσσα *Paralichthys olivaceus* (Song et al., 2012 από Li et al., 2015). Επιπροσθέτως, οι Burrells et al. (2001*α από Li et al., 2015) ανέφεραν ότι η ιριδίζουσα πέστροφα επιζεί σε ποσοστό 69%, μετά από παρατεταμένη εμβάπτιση σε νερό με το βακτήριο *Vibrio anguillarum*, εάν έχει προηγουμένως τραφεί με νουκλεοτίδια ενώ, αν έχει τραφεί με β-γλυκάνη επιζεί μόνο στο 57%, και έναντι του 51% που επιζούν τα ψάρια-μάρτυρες. Οι ίδιοι ερευνητές ανέφεραν ότι, μετά από φυσική πειραματική μόλυνση με παθογονική Ρικέτσια, η θνησιμότητα ήταν 46,9% σε ψάρια που είχαν τραφεί με σκευάσμα νουκλεοτιδίων σε σύγκριση με το 76,8% στα ψάρια-μάρτυρες. Επιπλέον, οι ίδιοι διαπίστωσαν, επίσης, μια αισθητή μείωση στις θαλάσσιες ψείρες (εκτοπαρασιτικό Κωπήποδο) που μολύνουν τους σολομούς όταν αυτοί τράφηκαν με το σκευάσμα νουκλεοτιδίων. Ωστόσο, οι Welker et al. (2001 από Li et al., 2015) δεν βρήκαν αυξημένη ανθεκτικότητα των γατόψαρων του καναλιού μετά από πρωτογενή τεχνητή λοίμωξη, ακόμη και σε σχετικά υψηλή δόση νουκλεοτιδίων, αλλά, πέραν του προαναφερθέντος ανεβασμένου τίτλου αντισωμάτων, οι χαμηλότερες δόσεις προκάλεσαν, επίσης, ενίσχυση της βακτηριοκτόνας δραστηριότητας του συμπληρώματος μετά από πρόκληση στρες.

Από τις έως τώρα έρευνες διαφαίνεται ότι πρέπει να δίνεται προσοχή στην διάρκεια χορήγησης των ανοσοενισχυτικών διότι από δύο τουλάχιστον μελέτες προκύπτει ότι η χορήγηση επί διπλάσιο χρονικό διάστημα απέδωσε

μηδενικές αυξήσεις στους ανοσολογικούς δείκτες που μετρήθηκαν. Συγκεκριμένα, οι Leonardí et al. (2003 από Li et al., 2015) παρατήρησαν ότι η μιτωγόνος απόκριση των Β-λεμφοκυττάρων στην ιριδίζουσα πέστροφα επηρεάστηκε από διατροφικά νουκλεοτίδια μετά από 60 ημέρες σίτισης αλλά όχι μετά από 120 ημέρες· ομοίως, οι Li et al. (2004 από Li et al., 2015) παρατήρησαν ότι το υβριδικό αμερικάνικο λαβράκι που σιτίστηκε με μια δίαιτα συμπληρωμένη με Ascogen P® για 16 εβδομάδες απέτυχε να δείξει οποιαδήποτε ενίσχυση της έμφυτης ανοσοαπόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής οξειδωτικών ριζών στα ουδετερόφιλα του αίματος, στη λυσοζύμη του ορού και στην εξωκυτταρική και ενδοκυτταρική παραγωγή υπεροξειδικών ανιόντων στα προνεφρικά κύτταρα, αντίθετα με τα αποτελέσματα που εξήχθησαν μετά από 8 εβδομάδες της ίδιας διατροφής· επομένως, περιπτώσεις υπερδιέγερσης λόγω υψηλής δοσολογίας ή παρατεταμένης διέγερσης λόγω μακρού διαστήματος ή υψηλής συχνότητας χορήγησης μπορούν να οδηγήσουν την ανοσοενισχυτική αγωγή σε αποτυχία ή σε κατώτερα του αναμενόμενου αποτελέσματα.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι σε αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί σκευάσματα που δεν περιέχουν μόνον νουκλεοτίδια αλλά και άλλα πιθανά ανοσοενισχυτικά όπως οι β-γλυκάνες από τους ζυμομύκητες (Li et al., 2015). Επίσης, έχει τεθεί και το ζήτημα του κατά πόσον τα νουκλεοτίδια προκαλούν μια πραγματική ανοσοενίσχυση μέσω της διέγερσης των κατάλληλων μηχανισμών ή, απλώς, συνιστούν μια διατροφική ενίσχυση που οδηγεί σε καλύτερη λειτουργία του συστήματος όπως και ολόκληρου του οργανισμού πράγμα που έχει δειχθεί και από άλλα πειράματα χωρίς αποκλειστικό ή και καθόλου ανοσολογικό ενδιαφέρον (ibid.). Εν τούτοις, υπάρχουν και αρκετές μελέτες που δείχνουν προς την κατεύθυνση ενός bona fide ανοσοενισχυτικού: για παράδειγμα, οι Cárdenas-Reyna et al. (2016 από Xue et al., 2019) ερεύνησαν την επίδραση του συνθετικού νουκλεοτιδικού σκευάσματος "CpG ODN 1668" και βρήκαν ότι αύξησε την επιβίωση και την ανοσοαπόκριση κατά του *Vibrio parahaemolyticus* στο Περκοειδές *Lutjanus peru* χρησιμοποιώντας το ίδιο σκεύασμα στο Περκοειδές *Oplegnathus fasciatus*, οι Jung & Jung (2017 από Xue et al., 2019) διαπίστωσαν ότι βελτίωσε τις έμφυτες και τις προσαρμοστικές ανοσοαντιδράσεις των ψαριών απέναντι σε λοίμωξη με ιριδοϊό. Θεωρείται ότι το ανωτέρω δρά μέσω της διέγερσης ενός ειδικού υποδοχέα τύπου PRR που ευρίσκεται στα μακροφάγα και στα Β-λεμφοκύτταρα (Xue et al., 2019) αλλά υπάρχουν και μερικά ανάλογά του.

- Φυτικά προϊόντα

Τα λεγόμενα και «φυτοβιοτικά», προερχόμενα από διάφορα μέρη ποικίλων οργανισμών του φυτικού Βασιλείου και σε διάφορες μορφές, έχουν εκτεταμένως χρησιμοποιηθεί χορηγούμενα σε ζώα για βελτίωσή τους και, κατ' εξοχήν, υπό το πρίσμα μιας πιθανής συμβολής στην διατήρηση και ενίσχυση της υγείας τους, με το ανοσοποιητικό σύστημα να κατέχει, εν προκειμένω, μια εξέχουσα θέση. Όπως είναι φυσικό, υπάρχει τεράστια ποικιλία ουσιών και σκευασμάτων που συνεχώς διευρύνεται και, αντιστοίχως, πάρα πολλά πειραματικά αποτελέσματα από τις μελέτες που γίνονται, μεταξύ άλλων, και με ψάρια (Reverter et al., 2014; Awad & Awaad, 2017). Δεν πρέπει, δε, να λησμονείται ότι η χρήση ενός φυτικού προϊόντος που δεν είναι επαρκώς κατεργασμένο και προσδιορισμένης συστάσεως (π.χ., εκχύλισμα φύλλων ή πολτός ρίζας, βολβού ή κονδύλου) μπορεί μεν να έχει κάποια επιθυμητά αποτελέσματα αλλά, αφ' ενός, επειδή αποτελεί μείγμα φυσικών ουσιών, δεν μπορεί να είναι γνωστό σε ποια ή ποιες από αυτές οφείλεται η επίδρασή του ενώ, αφ' ετέρου, μεταξύ των ποικίλων ουσιών που παρέχει μπορεί να υπάρχουν και κάποια ή κάποιες με πιθανές αρνητικές δράσεις.

Κρόμμυον: Πέραν της διατροφικής του αξίας, έχει αναφερθεί ως έχουν και ιδιότητες ιατροφαρμακευτικού ενδιαφέροντος. Ειδικά για ψάρια, η μελέτη των Akrami et al. (2015 από Awad & Awaad, 2017) έδειξε ότι η χρήση σκόνης βολβών κρεμμυδιού με ενσωμάτωση 0,5 και 1% στην τροφή και χορήγηση για περίοδο 8 εβδομάδων στα στουργιόνια *beluga* έδωσε αύξηση των έμφυτων ανοσολογικών παραμέτρων (ήτοι, αναπνευστική έκρηξη φαγοκυττάρων, λυσοζύμη και ανοσοσφαιρίνη ορού).

Σκόρδον: Είναι ευρέως γνωστό ως 'φυσικό αντιβιοτικό' και αποτελεί ένα από τα πιο αποτελεσματικά ανοσοενισχυτικά. Το σκόρδο έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες ενώ έχει και ευεργετικά αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα (Shakya & Labh, 2014). Το σκόρδο διεγείρει τη δράση των φυσικών φονικών κυττάρων και επιταχύνει την φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα κύτταρα ενώ ενεργοποιεί και τα T-λεμφοκύτταρα (Lau et al., 1991 από Shakya & Labh, 2014). Οι Aly & Mohamed (2010 από Shakya & Labh, 2014) διαπίστωσαν ότι βελτίωσε την ανοσοαπόκριση του *O. niloticus* μέσω της ταχείας αύξησης των μονοκυττάρων πράγμα που για περισσότερο χρόνο ενισχύει τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα η οποία παρέχει αυξημένη προστασία από μια άμεση πρόκληση με *A. hydrophila*.

Ζιγγίβερις (πιπερόριζα): Και σε αυτή την κονδυλώδη ρίζα έχουν αποδοθεί ποικίλες βιολογικές ιδιότητες ιατρικού ενδιαφέροντος. Όπως

έδειξαν οι μελέτες των Nya & Austin (2009 από Awad & Awaad, 2017) με ιριδίζουσα πέστροφα και των Talpur et al. (2013 από Awad & Awaad, 2017) με ασιατικό λαβράκι, οι ανοσοαποκρίσεις ψαριών που είχαν τραφεί με 1% πιπερόριζας περιλάμβαναν αύξηση στα ανειδίκευτα στοιχεία, τόσο τα κυτταρικά (φαγοκυττάρωση και αναπνευστική έκκριση) όσο και τα χυμικά (λυσοζύμη, εναλλακτικό συμπλήρωμα, αντιπρωτεάση), ενώ σημειώθηκε και αύξηση της αντίστασης σε μόλυνση με *Aeromonas hydrophila* και *Vibrio harveyi*, αντίστοιχα – αν και τέτοια αντίσταση θα μπορούσε απλώς να αποδοθεί στην 'φυσική' βακτηριοκτόνο δράση του φυτού αυτού.

Τριγωνέλλα: 'Η «Τριγωνίσκος ο Ελληνικός» (*Trigonella foenum graecum* L.) είναι ένα μέλος της ομάδας των Ψυχανθών-Τριφυλλοειδών-Οσπρίων και χρησιμοποιείται δίκην καρυκεύματος στην παρασκευή τροφίμων, σε ζωοτροφές και σε παρασκευή τονωτικών λαϊκών 'φαρμάκων'. Έχει έρθει στο προσκήνιο κατά τα τελευταία χρόνια όσο αφορά στη διατροφή των ιχθύων (Awad & Awaad, 2017). Ειδικότερα για την επίδρασή της στο ανοσοποιητικό σύστημα, αναφέρονται θετικά αποτελέσματα μετά από διατροφική χορήγηση, για παράδειγμα στην τσιπούρα, από τους Awad et al. (2015 από Awad & Awaad, 2017) και τους Bahi et al. (2017 από Awad & Awaad, 2017), που χορήγησαν σχετικά ψηλά ποσοστά από άλευρο σπόρων τριγωνέλλας επί 4 ή 3 εβδομάδες, αντιστοίχως, και διαπίστωσαν, παράλληλα με ανώτερο ρυθμό αυξήσεως, ανεβασμένους δείκτες του εγγενούς ανοσοποιητικού όπως η λυσοζύμη, η υπεροξειδάση, η αντιπρωτεάση, το συμπλήρωμα, η αναπνευστική έκκριση αλλά και η ανοσοσφαιρίνη.

Τσουκνίδα: Ένα ακόμη ενδιαφέρον φαρμακευτικό φυτό το οποίο είναι και διατροφικώς και θεραπευτικώς ενδιαφέρον ενώ λειτουργεί και ως αντιοξειδωτικό και ανοσοδιεγερτικό (Awad & Awaad, 2017). Σε σχετικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τσουκνίδα, δόθηκαν φύλλα τσουκνίδας 1% και 2% ως διατροφικό πρόσθετο επί δύο εβδομάδες σε ιριδίζουσα πέστροφα από τους Awad & Austin (2010 από Awad & Awaad, 2017) και τους Awad et al. (2011 από Awad & Awaad, 2017) με αποτέλεσμα να προκύψουν αυξημένοι δείκτες εγγενούς ανοσίας ήτοι, φαγοκύτωση, αναπνευστική έκκριση, λυσοζύμη, βακτηριοκτόνος δράση, αντιπρωτεάση, μυελοπεροξειδάση, καθώς και αυξημένη έκφραση κυτοκινών. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μετά από 16 εβδομάδων χορήγηση στο *Labeo victorianus* (Ngugi et al., 2015 από Awad & Awaad, 2017) ενώ, επίσης, σημειώθηκε σημαντικά αυξημένη αντίσταση σε μόλυνση με *A. hydrophila* και στα δύο είδη.

Η χονδρική χρήση ολόκληρων μερών ενός φυτού μπορεί να υποκατασταθεί από την πιο εστιασμένη χρήση ενός ειδικού εκχυλίσματος από το ίδιο που, όμως, θα έχει μεγαλύτερη φαρμακευτική δραστηριότητα λόγω συγκέντρωσης του πιθανού δραστικού συστατικού. Για παράδειγμα, οι Immanuel et al. (2009 από Awad & Awaad, 2017) χορήγησαν εκχύλισμα πιπερόριζας σε ποσοστό 1% μέσω της τροφής για 45 ημέρες σε τιλάπια της Μοζαμβίκης και μέτρησαν αύξηση της λυσοζύμης και της φαγοκύτωσης καθώς και καλύτερη επιβίωση απέναντι στο *Vibrio vulnificus*. Εν τέλει, η απομόνωση καθαρών ουσιών από φυτά μπορεί να είναι η πλέον ενδεδειγμένη για στοχευμένες μελέτες ή για ανάπτυξη καλά χαρακτηρισμένων εμπορικών σκευασμάτων. Για παράδειγμα, η γλυκιριζίνη δοκιμάστηκε *in vitro* από τους Kim et al. (1998 από Awad & Awaad, 2017) σε λευκοκύτταρα ιριδίζουσας πέστροφας και προκάλεσε ενεργοποίηση των μακροφάγων και αύξηση της αναπνευστικής έκκρισης. Σε άλλη μελέτη, οι Awad et al. (2015 από Awad & Awaad, 2017) χρησιμοποίησαν υδροξυκερσετίνη από κέδρο των Ιμαλαΐων σε τσιπούρες επί δύο εβδομάδες για να διαπιστώσουν μια ικανοποιητική αύξηση των εγγενών ανοσοποιητικών παραμέτρων, ιδιαίτερα στην χαμηλότερη δόσολογία, καθώς και διέγερση της φαγοκύτωσης *in vitro*. Πρέπει, πάντως, να λαμβάνεται υπόψιν η πιθανότητα ωρισμένα φυτά να δρουν ανοσοενισχυτικώς μέσω των πολυσακχαριδίων τους, όπως από το *Astragalus membranaceus* που οι Zahran et al. (2014 από Awad & Awaad, 2017) χορήγησαν σε τιλάπια του Νείλου σε χαμηλή δόση για τρεις εβδομάδες και διαπίστωσαν αύξηση των εγγενών ανοσολογικών δεικτών (φαγοκύτωση, αναπνευστική έκκριση, λυσοζύμη και βακτηριοκτόνα δραστηριότητα): τέτοιες επιδράσεις είναι γνωστές και από μελέτες με πολυσακχαρίδια με άλλα είδη φυτών (Wang et al., 2016 από Awad & Awaad, 2017).

Δεδομένου του μεγάλου όγκου σχετικών μελετών και του διαρκώς αυξανόμενου αριθμού φυτών και προϊόντων τους που δοκιμάζονται με ολοένα αυξανόμενους ρυθμούς, γίνεται φανερό ότι σύντομα μπορεί να υπάρξει σημαντική ανάπτυξη αυτού του τομέως της «φυτοδιατροφής» και «φυτοθεραπείας» και να ενταχθεί ως ένας ακόμη παράγων υποστήριξης για την εντατική ιχθυοκαλλιέργεια. Ωστόσο, πέραν τυχόν φυσικής 'αντιβιοτικής' δραστηριότητας που μπορεί να υπάρχει σε μερικά φυτικής προέλευσης σκευάσματα, πρέπει να συνυπολογίζεται το ενδεχόμενο της ανοσοενίσχυσης μέσω πιθανής τροποποίησης των πεπτικών διεργασιών με μεσολαβητή την μικροχλωρίδα του εντέρου που μπορεί να δρά και ως 'προβιοτικό' όταν η ίδια ενδεχομένως τροποποιείται υπό την επίδραση του 'φυτοβιοτικού'.

τέτοια τροποποίηση μπορεί να επέλθει και μέσω μιας 'πρεβιοτικής' δράσης από ορισμένα κυτταρινούχα υποπροϊόντα φυτών.

4. ΧΡΗΣΗ ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΙΧΘΥΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

Αν και τέτοιες ουσίες και σκευάσματα έχουν πολλάκις αναφερθεί ως ενισχύοντα, εκ παραλλήλου, και άλλους βιοδείκτες σχετικούς με την ευεξία, την υγεία και την ύπαρξη των ιχθύων όπου έχουν μελετηθεί, π.χ. ως προς τον ρυθμό σωματικής αυξήσεως και μετατρεψιμότητας της χορηγούμενης τροφής ή ως αντιοξειδωτικοί παράγοντες, ο εξ ορισμού σκοπός χρήσης τους είναι η ενίσχυση των ανοσοποιητικών λειτουργιών και κάθε άλλη, παράπλευρη, επίπτωσή τους θα πρέπει να σταθμίζεται ως προς αυτόν τον σκοπό, οίκοθεν εννοουμένου του επιθυμητού τυχόν θετικών παρενεργειών στην βιολογική κατάσταση των ψαριών.

4.1. Προληπτικά

Πρόκειται για την κατ' εξοχήν περίπτωση επιθυμητής χρήσης των οποιωνδήποτε ανοσοενισχυτικών ουσιών και σκευασμάτων στον χώρο των εντατικών ιχθυοκαλλιεργειών (ήτοι, στην εκτροφή ιχθύων για τον οποιονδήποτε σκοπό). Η επιλογή της ουσίας ή του σκευάσματος (ή, ακόμα, κάποιου συνδυασμού με ταυτόχρονη ή ετεροχρονισμένη χορήγηση) εξαρτάται, κατ' αρχήν, από το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα, αφ' ενός, και το συγκεκριμένο πλαίσιο εφαρμογής, αφ' ετέρου. Και αν, το μν πρώτο είναι μάλλον δεδομένο, ήτοι η ενίσχυση της φυσικής προφυλακτικής ικανότητας του ανοσοποιητικού συστήματος, το δεύτερο εξαρτάται από μια σειρά ζητημάτων που τίθενται ως εκ της αντικειμενικής πραγματικότητας η οποία πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπ' όψιν, ως μη δυνάμενη να τροποποιηθεί, και περιλαμβάνουσα:

- ❖ Το Είδος, την ηλικία και το μέγεθος, καθώς και την ιδιαίτερη φυσιολογική κατάσταση των ιχθύων επί των οποίων πρέπει/πρόκειται να εφαρμοσθεί η τεχνητώς προκαλούμενη ανοσοενίσχυσις.
- ❖ Τις περιβαλλοντικές συνθήκες υπό τις οποίες οι ιχθύες αυτοί ευρίσκονται καθώς και αυτές υπό τις οποίες ευλόγως αναμένεται να ευρεθούν εν όψει της εφαρμογής μιας ανοσοενισχυτικής αγωγής και κατά την διάρκειαν αυτής μέχρι περατώσεως της αναγκαίας περιόδου αποτελεσματικής προφυλάξεως.
- ❖ Τα επιμέρους τεχνικά στοιχεία της εκτροφής στο συγκεκριμένο σύστημα καλλιέργειας και την συγκεκριμένη παραγωγική μονάδα και για τον συγκεκριμένο ιχθυοπληθυσμό (περιλαμβανομένου του ιστορικού μονάδας και πληθυσμού).
- ❖ Την ακριβή εκτίμηση των επιδημιολογικών κινδύνων έναντι των οποίων θα μπορούσε να επιδιωχθεί η ανοσοπροφυλακτική θωράκισις των ιχθύων.

Τούτο ενέχει και την σημασίαν της εκτιμήσεως της σχετικής αξίας για την πιθανώς επιθυμητή ανοσοενίσχυση, με την αντίστοιχη ανάλυση κόστους-οφέλους. Δεν πρέπει να λησμονείται, δε, ότι η εκτροφή διεξάγεται συνεχώς και σε βάθος χρόνου και, άρα, οι όποιες παρεμβάσεις για την βελτίωση ή διατήρηση της υγείας των εκτρεφόμενων ιχθυοπληθυσμών θα πρέπει να έχουν ένα τελικό αθροιστικό αποτέλεσμα. Ούτε, ακόμη, πρέπει να λησμονείται ότι η εκτίμηση των επιδημιολογικών κινδύνων ως προς την ακριβή φύση αυτών μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικές επιλογές που να αφορούν τόσο στην μεθοδολογία χορήγησης όσο και στην κατ' αρχήν επιλογή της ουσίας ή του σκευάσματος που θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί· για παράδειγμα, άλλη είναι η νοσολογική φύσις μιας συστημικής ιώσεως και πολύ διαφορετική αυτή μιας εκτοπαρασιτώσεως.

4.1.1. Αποκλειστικά

Πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα, κίνδυνοι και οφέλη.

- Η προληπτική χρήση τους υπερέχει αυτής των αντιβιοτικών διότι δεν υπάρχει περίπτωση ανάπτυξης ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών.
- Για ασθένειες κάποιας συγκεκριμένης αιτιολογίας (δηλ. τις ιώσεις) πιθανώς αντιπροσωπεύουν την μοναδική ρεαλιστική επιλογή για προληπτικό ή, ακόμη, και για θεραπευτικό έλεγχο.
- Αντιθέτως προς τα εμβόλια, μπορούν να προστατεύσουν απέναντι σε ευρύ φάσμα βιοπαθογόνων, ιδιαιτέρως των συχνών ευκαιριακών, και σε περιόδους αυξημένης διακινδύνευσης. Ακόμη και αν η προστασία αυτή δεν είναι εξ ίσου ισχυρή και αποτελεσματική για όλα τα υπό αγωγή άτομα, μπορεί κανείς να υπολογίζει και στο φαινόμενο της αγελαίας ανοσίας – τουλάχιστον για την ταχύτητα εξέλιξης τυχόν επιδημίας.
- Αν και η έναρξη της περιόδου αυξημένης προστασίας είναι σχετικά γρήγορη, η διάρκεια της προστασίας που παρέχουν είναι, πάλι σε σύγκριση με τα εμβόλια, αρκετά βραχυπρόθεσμα αλλά, κατά περίπτωση, είναι δυνατή η χορήγησή τους κατ' επανάληψιν και σε βάθος χρόνου.
- Παρόλο που συνιστάται (για καλύτερη επιβιωσιμότητα) η χρήση ανοσοενισχυτικών σε ιχθύδια σχετικά πρώιμου σταδίου, όταν θεωρείται ότι οι μηχανισμοί έμφυτης ανοσίας είναι ήδη λειτουργικοί, αυτό, αν γίνει κάτω από ένα συγκεκριμένο μέγεθος/ηλικία για κάθε Είδος, πιθανώς να συνεπάγεται κινδύνους για την ομαλή ανάπτυξη του ανοσοποιητικού τους συστήματος λόγω της σχετικά αργής ανάπτυξής του στην διάρκεια της οντογένεσης (Bricknell & Dalmo, 2005).

- Ακόμη και για ενήλικα άτομα υπάρχει το ενδεχόμενο να προκληθεί ανοσοκαταπίεση (σε μεγαλύτερες δόσεις) ή, απλά, ανοχή και, άρα, μηδαμινό όφελος (ibid.).
- Αν και γενικώς θεωρούνται ως μη τοξικά και μη συσσωρεύοντα τοξικά κατάλοιπα (πράγμα ιδιαίτερα σημαντικό προκειμένου για την εμπορία ψαριών ως ανθρώπινης τροφής), μερικά ανοσοενισχυτικά, προερχόμενα από κυτταρικά τοιχώματα βακτηρίων, μπορεί να αποδειχθούν τοξικά στα λαμβάνοντα ψάρια αν χορηγηθούν σε υψηλότερες δόσεις ή, έστω, να προκαλέσουν μια παραγωγή 'άχρηστων' αντισωμάτων πράγμα που, εν τέλει, μπορεί να είναι αντιπαραγωγικό για το ανοσοποιητικό σύστημα (Raa, 2000).
- Συνήθως, τα ανοσοενισχυτικά είναι φυσικά προϊόντα (ή τεχνητές απομιμήσεις τους) και, επομένως, δεν παρουσιάζουν ζητήματα περιβαλλοντικής μόλυνσης ή/και δημόσιας υγείας που υπάρχουν ως προς τα χημειοθεραπευτικά (αντιμικροβιακά και απολυμαντικά).

Μέθοδοι χορήγησης.

Η μόνη πρακτική οδός για μαζική χορήγηση είναι αυτή της ενσωμάτωσης στην τροφή για από του στόματος λήψη. Μολοντούτο, παρουσιάζει προβλήματα και ως προς την αποτελεσματικότητα της χορήγησης, διότι δεν είναι βέβαιη η διέγερση των συστημικών μηχανισμών αν δεν καταλήξει να απορροφηθεί από το έντερο, αλλά και ως προς την διαδικασία της ενσωμάτωσης στην τροφή· επίσης, δεν εγγυάται την σωστή κατανομή των δόσεων μεταξύ όλων των ατόμων του πληθυσμού ενώ μπορεί να τεθεί και ζήτημα κόστους της αγωγής. Εν τούτοις, η επιστημονική έρευνα έχει θετικώς αποφανθεί για την αποτελεσματικότητα αυτής της οδού χορήγησης. Από την άλλη, οποιαδήποτε παρεντερική τεχνική (ήτοι, ένεση/έγχυση ή εμφύσηση) ενέχει τεχνικές δυσκολίες και μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα. Η μέν ένεση υπερέχει σαφώς ως μέθοδος χορήγησης (μετά από κάποιο μέγεθος σώματος) διότι με μικρή σχετικώς δόση μπορεί να έχει τα μέγιστα αποτελέσματα και, μάλιστα, συστημικώς αλλά, εξ εναντίας, συνεπάγεται έντονο χειρισμό των ιχθύων και πιθανή καταπόνηση και τραυματισμούς τους ώστε να καθίσταται πιθανώς αντιπαραγωγική ιδιαίτερα εάν απαιτηθούν επαναλήψεις της αγωγής πράγμα αρκετά πιθανόν λόγω της σχετικώς βραχυπρόθεσμης δραστηριότητας των ανοσοενισχυτικών· όμως, η χορήγηση σε μικρό αριθμό ιδιαίτερως ακριβών ατόμων (π.χ. γεννήτορες ή διακοσμητικά και είδη ενυδρείου) δεν μπορεί να αποκλειστεί, τουλάχιστον εκεί όπου η υποδομή το επιτρέπει. Η δε εμφύσηση, αν και έχει αρκετά καλά τεκμηριωθεί ερευνητικώς ως δυνατότητα, πιθανώς να είναι μεν κάπως

εφικτή από τεχνικο-οικονομικής πλευράς προκειμένου για νεαρότατα στάδια – οπότε και μπορεί να είναι ισχυρώς ενδεικνυόμενη – αλλά τίθεται ζήτημα ως προς την αποτελεσματικότητα της χορήγησης, δηλ. για την λήψη επαρκούς δόσης με δεδομένο ότι πολλές ουσίες και σκευάσματα πιθανώς δεν διεισδύουν μέσω του δέρματος ή/και των βραγχίων ενώ η μέσω του εντέρου διείσδυση (μόνον στα θαλασσινά Είδη) τελικώς ισοδυναμεί με την διατροφική χορήγηση.

Χρονισμός της αγωγής και δοσολογία.

Με δεδομένη την κατ' αρχήν επιλογή του θεωρούμενου ως καταλληλότερου σκευάσματος, καθώς και της μεθόδου χορήγησης αυτού, προκύπτει το ουσιαστικό ζήτημα του συνδυασμού χρόνου και δόσης, ώστε να μεγιστοποιείται το όφελος ή, τουλάχιστον, να καλύπτεται η προκείμενη ανάγκη χρήσης ανοσοενισχυτικού. Η 'στρατηγική' της εφαρμογής κυρίως αναφέρεται σε αυτό το ζήτημα. Είναι προφανής η σκοπιμότητα χρήσης εν όψει περιόδων έντονης καταπόνησης (π.χ., σε ακραίες συνθήκες περιβάλλοντος, σε περιπτώσεις αναπαραγωγικής δραστηριότητας, σε απότομες αλλαγές και επίπονους χειρισμούς) και, γενικότερα, σε κάθε περίπτωση όπου αναμένεται αυξημένος κίνδυνος λόγω πιθανής ανοσοκαταπίεσης ή λόγω εξαιρετικής έκθεσης σε κίνδυνο νοσήσεως από βιοπαθογονικούς συντελεστές (Bricknell & Dalmo, 2005). Η χορήγηση, όμως, θα πρέπει να γίνεται σε δόσεις και σε χρονικό ορίζοντα που να αποδίδει τα αναμενόμενα ευεργετικά αποτελέσματα. Αν η δόση δεν είναι επαρκής, πιθανόν να μην έχει το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα ενώ, αν είναι υψηλότερη του δέοντος, μπορεί να οδηγήσει σε αντίθετο αποτέλεσμα ή, πιθανότερον, να έχει μηδενικό αποτέλεσμα (ibid.). Ακόμη και μια μοναδική χορήγηση μπορεί να είναι αποτελεσματική βραχυπρόθεσμα ενώ, σε μακρότερο χρονικό ορίζοντα, μπορεί να αποδειχθεί αναποτελεσματική έως και αντιπαραγωγική λόγω προοδευτικής εξάντλησης του συστήματος (Álvarez-Rodríguez et al., 2018). Επομένως, είναι προτιμότερο να επιλέγονται στρατηγικές χρήσης με παλμική χορήγηση, δεδομένου και του γεγονότος ότι τα αποτελέσματα διαρκούν για κάποιο μικρό, έστω, διάστημα και μετά το πέρας της κάθε περιόδου χορήγησης, αντί για συνεχή χορήγηση που θα μπορούσε να έχει και αρνητικό αποτέλεσμα με υψηλότερο κόστος. Η κατάλληλη δοσολογία είναι πάντοτε συνάρτηση της διάρκειας χορήγησης αλλά η τελευταία δεν είναι πάντοτε καθορισμένη και, άρα, η δοσολογία θα πρέπει να έχει ένα μέγιστο και ένα ελάχιστο όριο δόσεως ανά μονάδα χρόνου/χορήγησης – αφού και η φαρμακοκινητική των περισσότερων τέτοιων ουσιών δεν έχει ακόμη προσδιορισθεί.

4.1.2. Σε συνδυασμό με εμβόλια

Με δεδομένη την ανάγκη συνεργασίας μεταξύ των ανειδίκευτων και των ειδικευμένων στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος προκειμένου να επιτευχθεί τεχνητή ή φυσική ανοσοποίηση απέναντι σε συγκεκριμένους βιοπαθογονικούς παράγοντες, καθίσταται προφανές το πιθανό όφελος των ανοσοενισχυτικών ως υποβοηθητικών στην επιτυχή διεξαγωγή των εμβολιασμών. Έχει παρατηρηθεί ότι, ακόμη και όταν χορηγούνται από διαφορετικές οδούς, τα ανοσοενισχυτικά μπορούν να δράσουν ευεργετικά για την καλύτερη απόδοση των εμβολιαστικών προγραμμάτων ενώ, επίσης, η συχνή διατροφική χρήση ανοσοενισχυτικών (ειδικώς, των β-1,3/1,6-γλυκανών) μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στην μακροπρόθεσμη ανοσοποίηση, μέσω των μηχανισμών της επίκτητης ανοσίας αλλά άνευ εμβολισμού, απέναντι σε τοπικής εμβέλειας ευκαιριακά βιοπαθογόνα λόγω της φυσικώς προκαλούμενης μόλυνσης των συνοικούντων ιχθύων (Raa, 2000). Ένα άλλο πλεονέκτημα του συνδυασμού μπορεί κάλλιστα να είναι η ανοσοπροφύλαξη του ιχθυοπληθυσμού μέσω του ανοσοενισχυτικού κατά το διάστημα όπου η ειδικευμένη ανοσία μέσω του εμβολίου χρειάζεται να αναπτυχθεί· εξ άλλου, η ίδια η διενέργεια του εμβολιασμού συχνά συνεπάγεται καταπόνηση των εμβολιαζομένων και, άρα, η συγχορήγηση ανοσοενισχυτικού μπορεί να αποβεί ωφέλιμη λόγω παρεχόμενης προστασίας έναντι ποικίλων ευκαιριακών βιοπαθογόνων· βεβαίως, τα ίδια τα εμβόλια θεωρείται πως μπορούν ενίοτε να δράσουν ως ανοσοενισχυτικά (Sakai, 1999) αλλά αυτό δεν μπορεί να θεωρείται ως δεδομένο και, μάλιστα, έναντι όλων των πιθανών βιοπαθογονικών απειλών. Η ακριβής μεθοδολογία της συγχορήγησης (ήτοι, οδός, δόσεις και χρονισμός) μπορεί να καθορισθεί ώστε να επιτυγχάνεται το μέγιστο δυνατό όφελος· για παράδειγμα, αν το εμβόλιο πρέπει να εγχυθεί ενδοπεριτοναϊκώς, το ανοσοενισχυτικό μπορεί να συγχορηγηθεί ή να προηγηθεί δια της διατροφικής οδού ενώ, αν ο εμβολιασμός γίνεται μέσω της τροφής τότε μπορεί και το ανοσοενισχυτικό να συγχορηγηθεί με τον ίδιο τρόπο (αν και οι δοσολογίες μπορούν, οπωσδήποτε, να διαφέρουν).

4.2. Θεραπευτικά

Είναι προφανής η κατ' αρχήν σκοπιμότητα της προληπτικής χρήσεως ανοσοενισχυτικών σε συνθήκες εντατικών ιχθυοεκτροφών. Ωστόσο, αυτή η χρήση μπορεί ενίοτε να αστοχήσει και να μην έχει πάντοτε τα προσδοκώμενα αποτελέσματα, είτε λόγω εσφαλμένης επιλογής ανοσοενισχυτικού είτε λόγω εσφαλμένου χρονισμού ή/και δοσολογίας στην

εφαρμογή τους είτε λόγω εσφαλμένης εκτίμησης ως προς την σκοπιμότητα της χρήσης, με άμεσο αποτέλεσμα την οικονομική, οπωσδήποτε, ζημία. Από την άλλη πλευρά, η θεραπευτική χρήση τους θα μπορούσε, μεν, να είναι σκόπιμη, αλλά υπάρχουν σοβαρά ζητήματα που πιθανώς να την περιορίζουν:

- Τα ασθενούντα άτομα συχνά είναι ανόρεκτα, οπότε περιορίζεται η δυνατότητα χορήγησής τους ως προς την πλέον πρόσφορη μέθοδο. Ωστόσο, παραμένει η επιδημιολογική αξία για την πρόληψη νοσήσεως των μη νοσούντων ατόμων του ιδίου ιχθυοπληθυσμού τα οποία, ευλόγως, ευρίσκονται εν κινδύνω.
- Η δράση τους, αν χορηγούνται από του στόματος, πιθανόν να μην είναι τόσο ταχεία όσον θα ήταν επιθυμητό για τον έλεγχο της ασθένειας αλλά αυτό δεν θα ήταν σοβαρό μειονέκτημα σε περιπτώσεις υποξέων και χρονίων νοσημάτων.
- Η εγκατεστημένη λοιμώδης ή παρασιτική νόσος είναι αρκετά πιθανόν να έχει ήδη ενεργοποιήσει τις ανοσοποιητικές λειτουργίες που αντιστοιχούν σε κάθε περίπτωση και, άρα, η χορήγηση ανοσοενισχυτικών μπορεί να έχει από μηδαμινό έως και αρνητικό αποτέλεσμα (Raa, 2000).

Παρ' όλα ταύτα, η δυνατότητα χρήσης τους σε περιπτώσεις επιδημιών μεταδοτικών νοσημάτων θα έπρεπε να εξετασθεί ένεκεν της πιθανής χρησιμότητάς τους και ιδιαιτέρως για νοσήματα όπου απουσιάζουν οι χημειοθεραπευτικές λύσεις, π.χ. για τις ιώσεις (τουλάχιστον, σε αρχικό στάδιο της επιδημίας), και μάλιστα σε συνδυασμό με διατροφικά συμπληρώματα που βελτιστοποιούν τις φυσιολογικές λειτουργίες και του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και του οργανισμού εν γένει. Ακόμη και για περιπτώσεις όπου χημειοθεραπευτικά μέσα μπορούν να χρησιμοποιηθούν (π.χ., βακτηριώσεις) η χρήση τους μπορεί να γίνει μόνον θεραπευτικά αν έχει προηγηθεί η χρήση ανοσοενισχυτικών προληπτικά και, μάλιστα, λογικά θα υπάρξει και συνέργεια έτσι ώστε να καταπολεμηθεί το εκδηλωθέν νόσημα πιο αποτελεσματικά· βεβαίως, τίθεται εδώ ένα ζήτημα ως προς την κατ' αρχήν αποτελεσματικότητα του ανοσοενισχυτικού αλλά δεν πρέπει να λησμονείται ότι η χρήση τους γίνεται για προφύλαξη απέναντι σε ευρύ φάσμα ιχθυοπαθολογώνων ενώ, από την άλλη, υπάρχει πάντοτε ένα ενδεχόμενο για μικτές μολύνσεις απέναντι στις οποίες το ανοσοενισχυτικό μπορεί να συνδυάζεται με το χημειοθεραπευτικό λόγω μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας του ενός ή του άλλου απέναντι στην μία ή την άλλη συνιστώσα της μικτής μόλυνσης. Περαιτέρω, η αντιπαρασιτική δράση των ανοσοενισχυτικών συχνά δεν μπορεί να θεωρηθεί ως προστατευτική με την στενή έννοια αλλά, μάλλον, ως εν μέρει θεραπευτική δεδομένης της χρόνιας

πορείας των περισσότερων παρασιτώσεων όπου, κατά κανόνα, η παρασιτική πυκνότητα ανά ξενιστικό άτομο είναι αυτή που καθορίζει την βαρύτητα νοσήσεως (Raa, 2000; Alvarez-Pellitero, 2008).

Σε αντίθεση με την απευθείας θεραπευτική χρήση των ανοσοενισχυτικών σε καταστάσεις ήδη εγκατεστημένων νοσημάτων, η πειραματική πρόκληση μολύνσεων κατόπιν της χορήγησής τους και η συνακόλουθη αποτροπή της νόσησης παραμένει ένα χρησιμότερο εργαλείο για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς τους διότι αυτό που, εν τέλει, ενδιαφέρει είναι η δυνατότητα αυξημένης αντίστασης στην μόλυνση έστω και αν δεν είναι πλήρως γνωστοί οι μηχανισμοί που δραστηριοποιούνται κατά περίπτωση· επομένως, θα ήταν δυνατόν κάποιο παρασκεύασμα να δρα απλώς ως 'φυσικό αντιβιοτικό' και όχι μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά αυτό δεν μειώνει την αξία αυτής της ερευνητικής προσεγγίσεως ως ύπατου κριτηρίου αποτελεσματικότητας – ενώ, για τον έλεγχο τυχόν φυσικής αντιβιοτικής δραστηριότητας του ανοσοενισχυτικού, μπορούν να εφαρμοσθούν και τεχνικές *in vitro*. Επιπλέον, υπάρχει πάντοτε η πιθανότητα αποτυχίας στην προφυλακτική εφαρμογή των ανοσοενισχυτικών για λόγους καθαρά βιολογικούς, π.χ. όταν πρόκειται για βακτήρια που επιβιώνουν μέσα στα φαγοκύτταρα αφού τα περισσότερα γνωστά ανοσοενισχυτικά δρουν κυρίως μέσω των φαγοκυτταρικών μηχανισμών (Sakai, 1999).

5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΩΝ / ΤΑΞΙΝΟΜΙΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ

Με δεδομένο ότι η γενετική βάση των διαφόρων Ιχθύων κατ' αρχήν μπορεί να διαφέρει αρκετά και ως προς την παράμετρο της επίδρασης των ποικίλων ενισχυτικών στο ανοσοποιητικό τους σύστημα – όσο κι αν οι μηχανισμοί ανειδίκευτης ανοσίας θεωρούνται ως εξελικτικώς συντηρηημένοι, κρίνεται σκόπιμη η εξέταση της χρήσης των ανοσοενισχυτικών παρασκευασμάτων και ουσιών σε συνθήκες καλλιέργειας με την παρουσίασή τους ανά ταξινομικές κατηγορίες Ιχθύων. Αυτό έχει και το πλεονέκτημα ότι αντιστοιχεί στην ιδιαίτερη κατάσταση υγείας που υπάρχει στα πλαίσια του συστήματος καλλιέργειας που είναι το συνηθέστερο για το κάθε είδος και το οποίο καθορίζεται από τις βιολογικές ιδιαιτερότητες του είδους οι οποίες, όμως, καθορίζουν και τις σχέσεις των ατόμων με τους βιοπαθογονικούς παράγοντες όπου σαφώς εμπλέκεται και η ανοσοαπόκριση και, άρα, οι δυνατότητες ανοσοενίσχυσης. Σε αυτό το πλαίσιο, είναι ευνόητον ότι έχουν περισσότερο ερευνηθεί οι περισσότερες καλλιεργούμενες Οικογένειες/Τάξεις ιχθύων.

– Σολομοειδή.

Πρόκειται για την πιο καλά ερευνημένη ομάδα καλλιεργούμενων Ειδών, λόγω του ισχυρού εμπορικού ενδιαφέροντος.

Οι Siwicki et al. (1994 από Vallejos-Vidal et al., 2016) δοκίμασαν διαφορετικά σκευάσματα 'τύπου PAPMs' (ήτοι, τρία βασιζόμενα σε β-γλυκάνες και ένα από χιτίνη) και διαπίστωσαν αποτελεσματικότητα μετά από 7ήμερη διατροφική χορήγηση σε ιριδίζουσα πέστροφα· συγκεκριμένα, άνοδο των ανοσοποιητικών δεικτών του αίματος (βακτηριοκτόνο συμπλήρωμα, αναπνευστική έκρηξη, φαγοκύτωση, μυελοπεροξειδάση) καθώς και προστασία απέναντι στην δοθιήνωση. Εξ εναντίας, οι Kunttu et al. (2009 από Vallejos-Vidal et al., 2016), επίσης χρησιμοποιώντας το εμπορικό σκεύασμα MacroGard ωσαύτως αλλά επί τρεις εβδομάδες, δεν βρήκαν παρά μόνο άνοδο της αναπνευστικής έκρηξης στο αίμα και αυτό μόνο στην μεσαία και την υψηλή δόσεις που χρησιμοποίησαν αλλά όχι στην χαμηλή – που χρησιμοποίησε η προηγούμενη μελέτη – ενώ διαπιστώθηκε και αυξημένη θνησιμότητα απέναντι στο *Flexibacter columnare* σε όλες τις δόσεις του ανοσοενισχυτικού σχετικά με τους μάρτυρες· εδώ πρέπει να σημειωθεί, όμως, ότι το τελευταίο είναι ένα παθογόνο διαφορετικό από το *Aeromonas salmonicida* της προηγούμενης μελέτης και προκαλεί κυρίως τοπική

παθολογία. Χρησιμοποιώντας επίσης το MacroGard σε ιριδιζουσα πέστροφα, οι Ghaedi et al. (2015 από Vallejos-Vidal et al., 2016) βρήκαν αυξημένους χυμικούς δείκτες (ανοσοσφαιρίνη, συμπλήρωμα και λυσοζύμη) σε γεννήτορες που σιτίστηκαν με σχετικά χαμηλές δόσεις επί τρίμηνο καθώς και στον γόνο τους όταν αυτός σιτίστηκε με τις ίδιες δόσεις επί δίμηνο· επιπλέον, ο γόνος έδειξε αυξημένη επιβιωσιμότητα στο *Yersinia ruckeri* μόνο στην περίπτωση που είχε ο ίδιος λάβει την αγωγή, με όλα τα αποτελέσματα να είναι καλύτερα στην ψηλότερη από τις δύο δοσολογίες που δοκιμάστηκαν. Τέλος, οι Casadei et al. (2013 και 2015 από Vallejos-Vidal et al., 2016) χορήγησαν στο ίδιο είδος τροφή με πεπτιδογλυκάνη επί δύο εβδομάδες και διαπίστωσαν σημαντική αύξηση στην έκφραση των αντιμικροβιακών πεπτιδίων που ήταν ισχυρότερη στις υψηλότερες δόσεις του ανοσοενισχυτικού.

Σε ό,τι αφορά στα φυτικά ανοσοενισχυτικά, επίσης χρησιμοποιώντας ιριδιζουσα πέστροφα, οι Nya & Austin (2009 και 2011 από Vallejos-Vidal et al., 2016) διαπίστωσαν ότι τόσον η πιπερόριζα όσον και το σκόρδο, μετά από δισεβδομαδιαία χορήγηση μέσω της τροφής σε αρκετά χαμηλές δόσεις, μπορούν να ανεβάσουν μια σειρά από ανοσοποιητικούς δείκτες ενώ, επίσης, να παρέχουν προστασία απέναντι σε τεχνητή μόλυνση με *Aeromonas hydrophila*.

– Οξυρρυγχόμορφα

Οι Heidarieh et al. (2011 από Vallejos-Vidal et al., 2016) χορήγησαν δύο εμπορικά σκευάσματα στο ψάρι *Huso huso*, ξεχωριστά και σε συνδυασμό για 90 μέρες. Χορηγώντας το Vitacel (1,3%), τα αποτελέσματα ήταν αύξηση της λυσοζύμης στο πλάσμα του αίματος, μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, μείωση των ουδετερόφιλων και αύξηση των ηωσινόφιλων μετά από 90 μέρες. Η χορήγηση 0.5% Ergosan για 90 μέρες έδειξε αύξηση των μη ειδικών παραμέτρων του ορού του αίματος, μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, μείωση των ουδετερόφιλων και αύξηση των ηωσινόφιλων. Επίσης, η χορήγηση 1.3% Vitacel και 0.5% Ergosan έδειξε αύξηση της λυσοζύμης, μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, αύξηση των ουδετερόφιλων, αύξηση των ηωσινόφιλων.

– Εγχελαιοειδή.

Οι Choi et al. (2008 από Vallejos-Vidal et al., 2016) χορήγησαν ένα είδος Κορεάτικου γκι σε διάφορες δόσεις στο ιαπωνικό χέλι για 14 μέρες. Τα αποτελέσματα που εξήχθησαν σχετικά με αυτό, με το πέρας των 14 ημερών, ήταν αύξηση της δράσης της λυσοζύμης (σε δόσεις 0,10%, 0,50%, 1%),

αύξηση φαγοκυτταρικής δραστηριότητας (σε δόσεις 0,10%, 0,50%, 1%), καθώς και αύξηση της δραστηριότητας της αναπνευστικής έκκριξης (σε δόσεις 0,50% και 1%). Επίσης, το ιαπωνικό χέλι εμβολιάστηκε με ενδοπεριτοναϊκή ένεση με τον παθογόνο μικροοργανισμό *Aeromonas hydrophila* για 14 μέρες και δίδοντας του το συγκεκριμένο ανοσοενισχυτικό (σε δόση 0,10%) διαπιστώθηκε 33,3% συνολικά ποσοστά επιβίωσης.

– Κυπρινοειδή.

Οι Misra et al. (2006 από Vallejos-Vidal et al., 2016) πειραματίστηκαν με τον ινδικό κυπρίνο, χορηγώντας του τέσσερις δόσεις β-γλυκάνη Sigma για 56 ημέρες. Με το πέρας των 56 ημερών, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι επηρεάστηκαν θετικά οι ανοσολογικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των λευκοκυττάρων, της φαγοκυτταρικής αναλογίας, του φαγοκυτταρικού δείκτη, της δραστηριότητας της λυσοζύμης, της δραστηριότητας του συμπληρώματος και της βακτηριοκτόνου δράσης στον ορό. Τα υψηλότερα επίπεδα αναφέρθηκαν 42 ημέρες μετά τη σίτιση με τη δίαιτα των 250mg β-γλυκάνης ανά κιλό τροφής με αποτελέσματα επιπλέον σημαντική μείωση της θνησιμότητας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ενώ αναφέρθηκε μόλυνση κατά τη διάρκεια των παθογόνων βακτηρίων *Aeromonas hydrophila* και *Edwardsiella tarda*. Η έρευνα των Abasali & Mohamad (2010) στην έρευνά τους πειραματίστηκαν με τον κυπρίνο δίδοντας του ιχθυοτροφή, εμπλουτισμένη με ένα μίγμα 4 εκχυλισμάτων φυτών (*Ocimum basilicum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Juglans regia*, *Mentha piperita*) σε διάφορες δόσεις. Με το πέρας 45 ημερών σίτισης, πραγματοποιήθηκε πρόκληση του *Aeromonas hydrophila* με τη χρήση ένεσης για 10 ημέρες ενώ κάθε 10 και 15 ημέρες μετά την πρόκληση, μελετήθηκαν οι ανοσολογικοί παράγοντες των Ιχθύων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ψάρια που τρέφονταν με δίαιτες με φυτικά ανοσοδιεγερτικά έδειξαν αυξημένη βακτηριοκτόνο δράση, λυσοζύμη ορού, δραστηριότητα αναπνευστικής ριπής, αυξημένα λευκοκύτταρα και ερυθροκύτταρα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Καθώς η αξία των φυτικών εκχυλισμάτων αυξήθηκε στις δίαιτες, το επίπεδο γλυκόζης στο πλάσμα μειώθηκε. Η θνησιμότητα καταγράφηκε έως και 10 ημέρες μετά την πρόκληση. Όλες οι πειραματικές ομάδες έδειξαν υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Όμως το ποσοστό επιβίωσης βρέθηκε χαμηλότερο στην ομάδα ελέγχου (48,58%) και υψηλότερο σε μεγάλο ποσοστό σε μια από τις υπόλοιπες ομάδες (91,42%). Το συμπέρασμα που εκμαιεύεται είναι ότι τα συγκεκριμένα φυτικά εκχυλίσματα μπορούν να λειτουργήσουν ως ανοσοδιεγερτικά, να ενισχύσουν τη μη ειδική ανοσία και να αυξήσουν την

ανθεκτικότητα στις ασθένειες των κοινών κυπρίνων, στο παθογόνο βακτήριο *Aeromonas hydrophila*.

– Περκόμορφα.

Οι Ortuño et al. (2002 από Vallejos-Vidal et al., 2016) χρησιμοποίησαν ολόκληρη μαγιά από τοιχώματα των κυττάρων ζύμης καθώς και εκχυλίσματα από χιτίνη και β-γλυκάνη, και τα χρησιμοποίησαν ως ανοσοδιεγερτικά σε χαμηλή (1,5 gr/kg) και υψηλή (10 gr/kg) δόση στην τσιπούρα για 4 εβδομάδες. Οι κύριες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν συσχετίστηκαν με την υψηλότερη δόση που υπογραμμίζουν την αύξηση δραστηριότητας έκκρισης, τη φαγοκυτταρική ικανότητα, την φυσική κυτταροτοξική δραστηριότητα και την περιεκτικότητα μυελοπεροξειδάσης στο πρόσθιο νεφρό των λευκοκυττάρων τσιπούρας. Επίσης, οι Cuesta et al. (2004 από Vallejos-Vidal et al., 2016) ανέφεραν αυξημένη συγκέντρωση ανοσοσφαιρίνης στον ορό του αίματος ύστερα από 2 εβδομάδες θεραπείας. Από την άλλη πλευρά, οι Rodriguez et al. (2003 από Vallejos-Vidal et al., 2016) αξιολόγησαν το αποτέλεσμα ενός τροποποιημένου στελέχους του *Saccharomyces cerevisiae* (fsk-1) που έχει χαμηλότερη γλυκάνη και υψηλότερη σύνθεση χιτίνης στο κυτταρικό τοίχωμα με δόση 10 gr/kg ιχθυοτροφών. Τα αποτελέσματα ήταν αύξηση των επιπέδων της δραστηριότητας λυσοζύμης στον ορό, φαγοκυτταρική ικανότητα λευκοκυττάρων και μειωμένη δραστηριότητα του συμπληρώματος του ορού και της περιεκτικότητας υπεροξειδάσης μετά 6 εβδομάδες από τη διαίτα. Επίσης, σε μια έρευνα των He et al. (2009 από Vallejos-Vidal et al., 2016) χρησιμοποιήθηκε το εμπορικό προϊόν DVAQUA (προϊόν ζύμωσης *S. cerevisiae*) σε διάφορες δόσεις σε υβριδική τιλάπια για 8 εβδομάδες. Οι κύριες επιδράσεις που αναφέρθηκαν στο τέλος της 8^{ης} εβδομάδας (για όλες τις δόσεις), ήταν η αύξηση της δραστηριότητας της λυσοζύμης στον ορό, το περιεχόμενο και η φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων που απομονώνονται από τον πρόσθιο νεφρό λαμβάνοντας υπόψη ότι η αύξηση της αναπνευστικής έκκρισης των μακροφάγων στον πρόσθιο νεφρό ήταν εμφανής στις μικρότερες δόσεις. Οι Couso et al. (2003 από Vallejos-Vidal et al., 2016) χρησιμοποιώντας τα εμπορικά σκευάσματα Fibosel και VitaStim (1g/Kg ιχθυοτροφών, 10g/Kg ιχθυοτροφών) σε τσιπούρα, διαπίστωσαν αύξηση της δραστηριότητας της αναπνευστικής έκκρισης των μακροφάγων του σπλήνα σε χαμηλότερα επίπεδα δόσεων και με τα 2 σκευάσματα και υψηλότερα επίπεδα δόσεων με το Fibosel ενώ δεν παρατηρήθηκε κανένα αποτέλεσμα με το VitaStim. Το Fibosel στις χαμηλότερες δόσεις προκάλεσε αυξημένη φαγοκυττάρωση του μακροφάγου του σπλήνα. Ακόμα, τα δύο ανοσοδιεγερτικά προκάλεσαν σημαντική μείωση

του ποσοστού θνησιμότητας μετά από πρόκληση λουτρού με τον παθογόνο μικροοργανισμό *Photobacterium damsela* subsp. *Piscicida*. Οι Bagni et al. (2000 από Vallejos-Vidal et al., 2016) χρησιμοποίησαν το εμπορικό σκεύασμα Macrogard σε λαβράκι για το διάστημα 2 εβδομάδων κάθε 3 μήνες και τα αποτελέσματα που ελήφθησαν ήταν αυξημένη δραστηριότητα συμπληρώματος ορού και δραστηριότητα λυσοζύμης στο πλάσμα στο τέλος των 3 κύκλων. Επίσης οι Bagni et al. (2005, από Vallejos-Vidal et al., 2016) δοκίμασαν ξανά το εμπορικό σκεύασμα Macrogard σε λαβράκι σε διαφορετική δόση για 15 ημέρες και βρήκαν ότι αυξήθηκε ο ορός συμπληρωματικής δραστηριότητας, η δραστηριότητα της λυσοζύμης του ορού σε 30 ημέρες από το τέλος της περιόδου θεραπείας. Σε αντίθεση, όταν η διαίτα χορηγήθηκε μακροπρόθεσμα (4 κύκλοι των 15 ημέρες κάθε 60 ημέρες) δεν βρέθηκε κανένα αποτέλεσμα. Επιπλέον, οι Couso et al. (2003, από Vallejos-Vidal et al., 2016) δοκίμασαν το εμπορικό σκεύασμα Macrogard σε τσιπούρα και παρατήρησαν αύξηση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας του μακροφάγου στον πρόσθιο νεφρό με τις χαμηλότερες δόσεις και αύξηση του αναπνευστικού μακροφάγου του σπλήνα. Ανιχνεύθηκε επίσης έκρηξη και φαγοκυτταρική δραστηριότητα για τις υψηλότερες δόσεις και μια μείωση του ποσοστού θνησιμότητας σε μια πρόκληση με τον *P. Damsela*. Οι Yin et al. (2006) χρησιμοποίησαν 2 κινέζικα βότανα (*Astragalus radix* και *Scutellaria radix*) στο ψάρι *Oreochromis niloticus* έλαβαν διαίτα για 4 εβδομάδες. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η σίτιση με συγκεκριμένες δόσεις από αυτά τα βότανα αυξάνουν τη δράση της λυσοζύμης και υπήρξε διεγερμένη φαγοκυττάρωση από φαγοκυτταρικά αιμοσφαίρια για 3 εβδομάδες ωστόσο, η δραστηριότητα της αναπνευστικής έκρηξης των φαγοκυτταρικών κυττάρων δεν αυξήθηκε. Από την άλλη πλευρά υπήρξε, αναστολή της φαγοκυττάρωσης και της αναπνευστικής δραστηριότητας όταν η τιλάπια τροφοδοτήθηκε με μέσες και υψηλές δόσεις *Scutellaria radix*, ενώ δεν σημειώθηκε αύξηση στη δραστηριότητα της λυσοζύμης. Τέλος, σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη τους, οι Hossain et al. (2021) διαπίστωσαν ότι, μετά από μακρόχρονη διατροφική χορήγηση του νουκλεοτιδίου μονοφωσφορική κυτιδίνη σε νεαρό φαγγρί του Ινδοειρηνικού, η λυσοζύμη του ορού σημείωσε σαφή αύξηση, έναντι των μαρτύρων, στις 50 ημέρες από την έναρξη της χορήγησης, και περισσότερο με την διπλάσια δόση του νουκλεοτιδίου, αλλά όχι και στις 100 και τις 150 ημέρες, ενώ η φαγοκυτταρική δραστηριότητα δεν έδειξε κάποια σαφή μεταβολή· αυτού του τύπου τα αποτελέσματα δεν είναι σπάνια και απεικονίζουν την δυσκολία

της ερευνητικής προσέγγισης του θέματος όταν ο πειραματικός σχεδιασμός φαίνεται να καταλήγει σε αστοχία.

6. ΕΠΙΛΟΓΟΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας προκύπτει αβίαστα το συμπέρασμα ότι η χρήση ανοσοενισχυτικών παρασκευασμάτων και ουσιών, ως επί το πλείστον φυσικής προέλευσης, μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στην διεξαγωγή βιώσιμων εντατικών ιχθυοκαλλιεργειών. Έχουν διεξαχθεί έρευνες για μια ποικιλία παρασκευασμάτων και ουσιών ως προς την χρησιμότητά τους σε διάφορα συστήματα εντατικής ιχθυοκαλλιέργειας και για μια μεγάλη ποικιλία Ειδών. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών είναι συνήθως ενθαρρυντικά και, μάλιστα, σε κάποιες περιπτώσεις, χρησιμοποιούνται ήδη εμπορικά σκευάσματα με σημαντική επιτυχία. Ωστόσο, η πειραματική χρήση θα πρέπει να ακολουθείται, εφ' όσον είναι επιτυχής, από πιλοτική χρήση σε πραγματικές συνθήκες πεδίου πριν από την ανάπτυξη νέων εμπορικών σκευασμάτων. Το κρίσιμότερο ζήτημα, από τεχνικής σκοπιάς, είναι το κατά πόσον αυτά τα σκευάσματα θα μπορούσαν να ελέγξουν αποτελεσματικά τις επιδημίες των μεταδοτικών ιχθυονόσων σε πραγματικές συνθήκες πεδίου· αυτό θα πρέπει να εξετασθεί υπό το πρίσμα μιας ευρύτερης υγειονομικής διαχείρισης με δεδομένη, μάλιστα, την ποικιλία των νοσημάτων που μπορεί να εμφανισθεί στο κάθε Είδος. Είναι λογικό να υποτεθεί ότι, ένεκεν της ενιαίας φύσης του ανοσοποιητικού συστήματος, κάποια σκευάσματα θα μπορούσαν να είναι πιο αποτελεσματικά σε συγκεκριμένες ασθένειες οι οποίες έχουν αντιστοίχως συγκεκριμένες παθολογικές πορείες που μπορεί να ομοιάζουν ή να διαφέρουν μεταξύ τους· επομένως, οι ανοσοποιητικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται κάθε φορά που γίνεται χρήση ενός συγκεκριμένου ανοσοενισχυτικού, μέσω συγκεκριμένου πρωτοκόλλου χορήγησης, μπορεί να είναι ή να μην είναι οι καταλληλότεροι για το επιθυμητό επίπεδο προφύλαξης απέναντι σε συγκεκριμένη νόσο. Συνεπώς, τα βασικά ζητήματα τα οποία θα πρέπει να τίθενται σε κάθε περίπτωση χρήσης ενός ανοσοενισχυτικού, όπως συμβαίνει και στην εφαρμοσμένη έρευνα, είναι τα εξής:

- ✓ Ποιά/ές ασθένεια/ες επιδιώκεται να καταπολεμηθεί/ούν;
- ✓ Ποιός/οί μηχανισμός/οί του ανοσοποιητικού συστήματος ενεργοποιείται/ούνται;
- ✓ Σε ποιο επίπεδο φθάνει η ενεργοποίηση, πότε/πως αυτή επιτυγχάνεται και για πόσο διαρκεί;

Επιπλέον, στην πραγματική χρήση των ανοσοενισχυτικών, πρέπει να συνεκτιμώνται οι τεχνικές δυνατότητες που υπάρχουν στο περιβάλλον μιας

μονάδας εκτροφής καθώς και οι οικονομικές επιπτώσεις (ανάλυση «κόστους-οφέλους») από την χρήση του ανοσοενισχυτικού.

Η ποικιλία των ανοσοενισχυτικών παραγόντων που έχουν μέχρι στιγμής προκύψει, από τις μελέτες που έχουν γίνει, ως θετικώς υποσχόμενοι μπορεί να αξιοποιηθεί κατάλληλα διότι παρέχει αρκετές δυνατότητες για την διαδοχική ή παράλληλη χρήση τους στην ιχθυοπαραγωγή επ' ωφελεία των ιχθυοκαλλιεργητικών επιχειρήσεων. Πράγματι, ο συνδυασμός τέτοιων ουσιών και σκευασμάτων μαζί με την προσεγμένη διατροφή και τις καλές διαχειριστικές πρακτικές και, πιθανώς, με την χρήση και εμβολίων για τις πλέον επίφοβες ασθένειες (εφ' όσον αυτά είναι διαθέσιμα) μπορεί, σε υψηλότατο βαθμό, να εγγυηθεί την καλή υγεία των εκτρεφόμενων ιχθυοπληθυσμών. Αν και πολλές είναι οι έρευνες που έχουν δώσει άκρως ενθαρρυντικές ενδείξεις για μια ποικιλία πιθανών ανοσοενισχυτικών παραγόντων σε ψάρια, η πρακτική εφαρμογή τους με την μεγιστοποίηση των θετικών αποτελεσμάτων σε συνθήκες καλλιέργειας παραμένει, εν πολλοίς, ένα σοβαρό ζητούμενο. Έχει γίνει πλέον προφανές ότι η επιστημονική έρευνα οφείλει να εστιάσει στην εφαρμογή των ανοσοενισχυτικών στοχεύοντας στην αποσαφήνιση των πρωτοκόλλων χρήσης τους έτσι ώστε να επιτυγχάνεται το βέλτιστο αποτέλεσμα με το ελάχιστο κόστος. Προς αυτήν την κατεύθυνση, οι πιθανοί συντελεστές που θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν έχουν ως ακολούθως:

- Είδος, ηλικία και ιδιαίτερη φυσιολογική κατάσταση ψαριών. Το γενετικό υπόβαθρο ίσως πρέπει να συνυπολογίζεται.
- Περιβαλλοντικές μεταβλητές και τεχνικές συνθήκες καλλιέργειας – ως έχουσες επίδραση στον οργανισμό των ψαριών.
- Διατροφή ψαριών.
- Τύπος προβλήματος υγείας το οποίο αντιμετωπίζεται.
- Τρόπος και δοσολογία χορήγησης ανοσοενισχυτικού. Είναι πιθανόν ότι με πολύ χαμηλές δόσεις δεν θα υπάρξει επαρκής ενίσχυση ενώ, με πολύ υψηλές δόσεις μπορεί να υπάρξει αρνητική δράση.
- Πιθανός συνδυασμός με εμβολιασμό ή με χημειοθεραπεία ή με άλλου τύπου θεραπεία ή πρόληψη.

Δεδομένου ότι το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι πάντοτε η επιτυχής αντίσταση απέναντι στα βιοπαθογόνα που τα προσβάλλουν και η επιβίωση και καλή υγεία των ψαριών ατομικώς, ήτοι ως ολόκληρων οργανισμών, η χρήση των ανοσοενισχυτικών, όπως και κάθε σχετική έρευνα, οφείλει πρωτίστως να λαμβάνει υπόψη αυτόν τον παράγοντα ως ύπατο κριτήριο επιτυχούς χρήσης τέτοιων ουσιών και σκευασμάτων. Συνεπώς, ανεξάρτητα

από τα πιθανώς θετικά αποτελέσματα που προκύπτουν σε κυτταρικό ή/και μοριακό επίπεδο με την διέγερση των διαφόρων μηχανισμών του ανοσοποιητικού, και έχοντας υπόψη την ποικιλία τρόπων για μόλυνση και προσβολή του οργανισμού που διαθέτουν τα διάφορα βιοπαθογόνα των ιχθύων, το ζήτημα είναι πάντοτε κατά πόσον διεγείρονται εκείνοι οι μηχανισμοί που είναι οι πλέον κατάλληλοι για την άμυνα σε κάθε ξεχωριστή περίπτωση νόσησης – η οποία, βέβαια, περιλαμβάνει όχι μόνο τον βιοπαθογονικό συντελεστή της αλλά και τον εκάστοτε ξενιστή μαζί με τις συμπαρομαρτούσες περιβαλλοντικές συνθήκες. Προκύπτει, άρα, το συμπέρασμα ότι η κάθε πειραματική ή πιλοτική χρήση του ενός ή του άλλου ανοσοενισχυτικού θα πρέπει να δοκιμάζεται απέναντι είτε σε πραγματικές συνθήκες κλινικής νοσήσεως είτε, έστω, σε συνθήκες που προσομοιάζουν την φυσική παθογενετική πορεία της συγκεκριμένης νόσου. Θα μπορούσαν, επίσης, να διερευνηθούν σενάρια αγωγών με συνδυασμούς διαφόρων κατηγοριών και τύπων ανοσοενισχυτικών που θα διεγείρουν διαφορετικούς μηχανισμούς του συστήματος ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες. Υπάρχει, ακόμη, το ζήτημα της δραστικής ουσίας, ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών, που ευρίσκεται σε κάθε ημικατεργασμένο εκχύλισμα, όπως και αυτόν της φαρμακοκινητικής τέτοιων ουσιών, τα οποία πολύ λίγο έχουν, μέχρι στιγμής, ερευνηθεί.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ♦ Abram Q.H., Dixon B., Katzenback B.A. (2017). Impacts of low temperature on the teleost immune system. *Biology* 6, 39. 15pp..
- ♦ Alvarez-Pellitero P., Sitjà-Bobadilla A., Bermúdez R, Quiroga M.I. (2006). Levamisole activates several innate immune factors in *Scophthalmus maximus* (L.) (Teleostei). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 19, 727-38.
- ♦ Alvarez-Pellitero P. (2008). Fish immunity and parasite infections: from innate immunity to immunoprophylactic prospects. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 126, 171-98.
- ♦ Álvarez-Rodríguez M., Pereiro P., Reyes-López F.E., Tort L., Figueras A., Novoa B. (2018). Analysis of the Long-Lived Responses Induced by Immunostimulants and Their Effects on a Viral Infection in Zebrafish (*Danio rerio*). *Front. Immunol.* 9, 1575. 16pp..
- ♦ Anderson D.P. (1992). Immunostimulants, adjuvants, and vaccine carriers in fish: Applications to aquaculture. *Annu. Rev. Fish Dis.* 2, 281-307.
- ♦ Anderson D.P. (1996). Environmental factors in fish health: immunological aspects. *In:* Iwana G. & Nakanishi T. (Eds.). *The Fish Immune System: Organism, Pathogen, and Environment*. Academic Press, New York, N.Y., U.S.A.. pp.289-310.
- ♦ Austin B. (Ed.) (2012). *Infectious Disease in Aquaculture: Prevention and Control*. Woodhead Publishing, Sawston, England, U.K.. 530pp..
- ♦ Austin B. & Austin D.A. (2016). *Bacterial Fish Pathogens: Disease of Farmed and Wild fish (6th Edn.)*. Springer International Publishing, Switzerland. 761pp..
- ♦ Austin B. & Newaj-Fyzul A. (Eds.) (2017). *Diagnosis and Control of Diseases of Fish and Shellfish*. John Wiley & Sons, Chichester, England, U.K.. 300pp..
- ♦ Awad E. & Awaad A. (2017). Role of medicinal plants on growth performance and immune status in fish. *Fish Shellfish Immunol.* 67, 40-54.
- ♦ Barman D., Nen P., Mandal S.C., Kumar V. (2013). Immunostimulants for aquaculture health management. *J. Marine Sci. Res. Dev.* 3, 134. 11pp..
- ♦ Boltaña S., Roher N., Goetz F.W., Mackenzie S.A. (2011). PAMPs, PRRs and the genomics of gram negative bacterial recognition in fish. *Dev. Comp. Immunol.* 35, 1195-1203.

- ♦ Bowden T.J. (2008). Modulation of the immune system of fish by their environment. *Fish Shellfish Immunol.* 25, 373-83.
- ♦ Bricknell I. & Dalmo R.A. (2005). The use of immunostimulants in fish larval aquaculture. *Fish Shellfish Immunol.* 19, 457-72.
- ♦ Cook M.T., Hayball P.J., Hutchinson W., Nowak B.F., Hayball J.D. (2003). Administration of a commercial immunostimulant preparation, EcoActiva™ as a feed supplement enhances macrophage respiratory burst and the growth rate of snapper (*Pagrus auratus*, Sparidae (Bloch and Schneider)) in winter. *Fish Shellfish Immunol.* 14, 333-45.
- ♦ Cuesta A., Esteban M.A., Meseguer J. (2002). Levamisole is a potent enhancer of gilthead seabream natural cytotoxic activity. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 89, 169-74.
- ♦ Dalmo R.A. & Børgwald J. (2008). β -glucans as conductors of immune symphonies. *Fish Shellfish Immunol.* 25, 384-96.
- ♦ FAO (2018). The State of World Fisheries and Aquaculture 2018 – Meeting the sustainable development goals. Rome, Italy. 227pp.. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- ♦ Hossain M.S., Sony N.M., Koshio S., Ishikawa M., Lieke T., Kumar V. (2021). Long term feeding effects of functional supplement 'cytidine monophosphate' on red sea bream, *Pagrus major* performances. *Aquaculture* 533, 736150 (9pp.).
- ♦ Kiron V. (2012). Fish immune system and its nutritional modulation for preventive health care. *Animal Feed Sci. Technol.* 173, 111-33.
- ♦ Kodama H., Hirota Y., Mukamoto M., Baba T., Azuma I. (1993). Activation of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) phagocytes by muramyl dipeptide. *Dev. Comp. Immunol.* 17, 129-40.
- ♦ Li P., Zhao J., Gatlin D.M. III (2015). Nucleotides. In: Lee C.-S., Lim C., Gatlin D. III, Webster C.D. (Eds.). *Dietary Nutrients, Additives and Fish Health*. John Wiley & Sons Inc., Hoboken, N.J., U.S.A.. pp.249-69.
- ♦ Magnadóttir B. (2006). Innate immunity of fish (overview). *Fish Shellfish Immunol.* 20, 137-51.
- ♦ Magnadóttir B. (2010). Immunological Control of Fish Diseases. *Mar. Biotechnol.* 12, 361-79.
- ♦ Manning M.J. & Nakanishi T. (1996). Cellular defenses. In: Iwana G. & Nakanishi T. (Eds.). *The Fish Immune System: Organism, Pathogen, and Environment*. Academic Press, New York, N.Y., U.S.A.. pp.159-205.

- ♦ Meena D.K., Das P., Kumar S., Mandal S.C., Prusty A.K., Singh S.K., Akhtar M.S., Behera B.K., Kumar K., Pal A.K., Mukherjee S.C. (2013). Beta-glucan: an ideal immunostimulant in aquaculture (a review). *Fish Physiol. Biochem.* 39, 431-57.
- ♦ Neumann N.F., Stafford J.L., Barreda D., Ainsworth A.J., Belosevic M. (2001). Antimicrobial mechanisms of fish phagocytes and their role in host defense. *Dev. Comp. Immunol.* 25, 807-25.
- ♦ Nya E.J. & Austin B. (2010). Use of bacterial lipopolysaccharide as an immunostimulant for the control of *Aeromonas hydrophila* infections in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). *J. Appl. Microbiol.* 108, 686-94.
- ♦ Raa J. (2000). The use of immune-stimulants in fish and shellfish feeds. In: Cruz-Suárez L.E., Ricque-Marie D., Tapia-Salazar M., Olvera-Novoa M.A., Civera-Cerecedo R. (Eds.). *Avances en Nutrición Acuícola V: Memorias del V Simposium Internacional de Nutrición Acuícola.* 19-22 Noviembre, 2000. Mérida, Yucatán, Mexico. pp.47-56.
- ♦ Reverter M., Bontemps N., Lecchini D., Banaigs B., Sasal P. (2014). Use of plant extracts in fish aquaculture as an alternative to chemotherapy: Current status and future perspectives. *Aquaculture* 433, 50-61.
- ♦ Rodrigues M.V., Zanuzo F.S., Koch J.F.A., de Oliveira C.A.F., Sima P., Vetvicka V. (2020). Development of fish immunity and the role of β -glucan in immune responses. *Molecules* 25, 5378. 33pp..
- ♦ Rombout J.H.W.M., Abelli L., Picchietti S., Scapigliati G., Kiron V. (2011). Teleost intestinal immunology. *Fish Shellfish Immunol.* 31, 616-26.
- ♦ Sakai M. (1999). Current research status of fish immunostimulants. *Aquaculture* 172, 63-92.
- ♦ Secombes C.J. (1996). The nonspecific immune system: cellular defenses. In: Iwana G. & Nakanishi T. (Eds.). *The Fish Immune System: Organism, Pathogen, and Environment.* Academic Press, New York, N.Y., U.S.A.. pp.63-103.
- ♦ Segner H., Reiser S., Ruane N., Rösch R., Steinhagen D., Vehanen T. (2019). Welfare of fishes in aquaculture. *FAO Fisheries and Aquaculture Circular No. 1189.* Budapest, Hungary, FAO. 18pp..
- ♦ Shakya S.R. & Labh S.N. (2014). Medicinal uses of garlic (*Allium sativum*) improves fish health and acts as an immunostimulant in aquaculture. *Eur. J. Biotechnol. Biosci.* 2, 44-7.

- ♦ Shen L.L., Stuge T.B., Zhou H., Khayat M., Barker K.S., Quiniou S.M.A., Wilson M., Bengtén E., Chinchar V.G., Clem L.M., Miller N.W. (2002). Channel catfish cytotoxic cells: a mini review. *Dev. Comp. Immunol.* 26, 141-9.
- ♦ Shoemaker C., Xu D.-H., LaFrentz B., LaPatra S. (2015). Overview of Fish Immune System and Infectious Diseases. In: Lee C.-S., Lim C., Gatlin D. III, and Webster C.D. (Eds.). *Dietary Nutrients, Additives and Fish Health*. John Wiley & Sons Inc., Hoboken, N.J., U.S.A.. pp.1-24.
- ♦ Tort L. (2011). Stress and immune modulation in fish. *Dev. Comp. Immunol.* 35, 1366-75.
- ♦ Uribe C., Folch H., Enriquez R., Moran G. (2011). Innate and adaptive immunity in teleost fish: a review. *Veterinari Medicina* 56, 486-503.
- ♦ Vallejos-Vidal E., Reyes-López F., Teles M., MacKenzie S. (2016). The response of fish to immunostimulant diets. *Fish Shellfish Immunol.* 56, 34-69.
- ♦ Xue X., Woldemariam N.T., Caballero-Solares A., Umasuthan N., Fast M.D., Taylor R.G., Rise M.L., Andreassen R. (2019). Dietary immunostimulant CpG modulates microRNA biomarkers associated with immune responses in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Cells* 8, 1592. 22pp..
- ♦ Yin G., Jeney G., Racz T., Xu P., Jun X., Jeney Z. (2006). Effect of two Chinese herbs (*Astragalus radix* and *Scutellaria radix*) on non-specific immune response of tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Aquaculture* 253, 39-47.
- ♦ Zapata A.G., Chiba A., Varas A. (1996). Cells and tissues of the immune system of fish. In: Iwama G. & Nakanishi T. (Eds.). *The Fish Immune System: Organism, Pathogen, and Environment*. Academic Press, New York, N.Y., U.S.A.. pp.1-62.