

## ҮХРИЙН ИЖ СҮРЬЕЭ ӨВЧНИЙ ЭМГЭГ БИЕ БҮТЦИЙН СУДАЛГААНЫ ДҮНГЭЭС

Т. Батбаяр, С. Андрей, Ч. Тунгалаг

ХААИС, Мал эмнэлгийн сургууль

И-мэйл: bayar\_vet@yahoo.com

### ХУРААНГУЙ

Үхрийн иж сүрьеэ өвчний үед илрэх эмгэг бие бүтцийн хувиралтууд, тэдгээрийн патоморфологийн зарим онцлогийг үлэмж, бичил, хэт бичил түвшинд судлахын тулд уг өвчний үүсгэгчийн байгалийн халдвар авч, эмнэлзүйн илэрхий шинж тэмдэгтэйгээр өвчилсөн таван үнээг зориудаар нядлан шинжлэхэд энэхүү өвчний үед тохиолддог тодорхойлогч өвөрмөц эмгэг хувиралт болох мөхлөгт зангилаат үрэвсэл ихэвчлэн цутгалан, чацархайн тунгалагийн зангилаа, тунгалгийн судсанд тод илэрсэн ч бусад эрхтнүүдэд тодорхой хувиралт ажиглагдаагүй бөгөөд тархмал буюу лепроматоз (*lepromatous type*) хэлбэртэй мөхлөгт зангилаат үрэвсэл зонхилох агаад, цөөн тохиолдолд голомтолсон буюу туберкулоид хэлбэр (*tuberculoid type*) илэрсний зэрэгцээ тэдгээрт аарцан үхжил, шохойжилт, гэржилтийн үйл явц өрнөөгүй нь бусад хивэгч мал, амьтны иж сүрьеэгээс үхрийн иж сүрьеэ өвчний ялгагдах эмгэг бие бүтцийн хувиралтын онцлог болохыг харуулж байна. Хэт бичил түвшний шинжилгээ буюу электрон микроскопын судалгаагаар макрофаг, эпителиоид эс, Лангхансын аварга эсүүдээр залгиурдагдсан иж сүрьеэгийн үүсгэгчүүд ихэвчлэн задраагүй байсан ба зарим тохиолдолд задарсан байгаа нь үүсгэгч бүрэн задралгүй амьд үлдсэнээр цаашид эсийн дотор үржин олиширч, улмаар үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомт тэлсэнээр иж сүрьеэгийн эмнэл зүйн шинж тэмдэг илрэхэд хүргэдэг ажээ.

**ТҮЛХҮҮР ҮГ:** *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, лимфоцит, нейтрофил, макрофаг, эпителиоид эс, Лангхансын аварга эс, мөхлөгт зангилаа, үлэмж эмгэг хувиралт, эдийн эмгэг судлал, электрон микроскопын судалгаа, Ионегийн өвчин, үхэр

### ОРШИЛ

Иж сүрьеэ буюу Ионегийн өвчин нь хүчилд тэсвэртэй, грам эерэг, микобактин хамааралт савханцар болох *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) савханцараар үүсгэгддэг гэдэсний ужиг явцтай мөхлөгт зангилаат үрэвсэлээр илэрдэг халдварт өвчин бөгөөд үхэр болон бусад тэжээвэр ба зэрлэг хивэгч мал, амьтад зонхилон өвчилдөг [4, 14].

Үхрийн иж сүрьеэ өвчнөөр ихэвчлэн 6 сар хүртэлх тугал халдварлах боловч эмнэл зүйн шинж тэмдэг маш цөөн тохиолдолд 2 хүртэлх насанд илэрдэг [4] боловч халдварласан үхэр нууц халдвараас эмнэлзүйн шинж тэмдэг болох тасалданги, даамжирмал тасралтгүй чацга алдалтын шинж тэмдэг илэрснээр шингэний дутмагшил, тэжээлийн доройтолд автагдаж,

улмаар тураалд нэрвэгдэн эцэстээ үхдэг [15]. Гэвч халдварласан үхрийн олонх нь тэдгээрийн амьдралын хугацаанд үл илрэх удаан үргэлжлэх нууц үеэр төгсдөг бол цөөнхөд нь л дээр дурдсан эмнэл зүйн шинж тэмдгүүд илэрдэг болохыг судлаачид тэмдэглэсэн байдаг [13].

Үхрийн иж сүрьеэ өвчин нь эдүгээ дэлхийд хамгийн өргөн тархсан хөнөөлт халдварт өвчнүүдийн нэг бөгөөд тэрээр сүүний болон махны чиглэлийн үхрийн аж ахуйд эдийн засгийн үлэмж хор хохирол учруулж байна [15]. Үхрийн иж сүрьеэгийн тархалт Австрали, Шинэ Зеланд, Европ, АНУ-д 10-60 %-д хүрсэнийг зарим судлаачид дурдсан байна [20]. Үхрийн иж сүрьеэ өвчнөөс шалтгаалж зөвхөн АНУ-ын хөдөө аж ахуйн эдийн засаг жил бүр 220 сая ам. долларын алдагдал хүлээдэг [20]. Түүнээс гадна анхаарал татаж буй нэг асуудал бол үхрийн иж сүрьеэ өвчин нь зөвхөн эдийн засагт ихээхэн алдагдал учруулаад зогсохгүй *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-г хүний Кроны өвчний (Crohn's disease) шалтгаан байх өндөр магадлалтай гэж үзэж байна [14, 20]. Дээрх нөхцөл байдлаас шалтгаалж дэлхий дахинаа иж сүрьеэ өвчнийг тал талаас нь гүнзгийрүүлэн судлах, түүнтэй тэмцэх ажил мэдэгдэхүйц идэвхжиж буйн үрээр 1990-

ээд оны сүүлчээс эхлэн хөгжингүй орнуудад энэ өвчинтэй тэмцэх үндэсний хөтөлбөрүүд батлагдан хэрэгжиж байгаагийн зэрэгцээ Иж сүрьеэ Судлалын Олон Улсын Холбоо (International Association for Paratuberculosis) байгуулагдан ажиллаж байна. Энэ холбооноос 1983 оноос хойш Иж сүрьеэгийн олон улсын хурлыг (International Colloquium on Paratuberculosis) зохион байгуулж эхэлсэн бөгөөд энэ жил 12-р хурал Италийн Парма хотод хуралдсан. Гэсэн хэдий ч иж сүрьеэгийн халдварын “үүдэнд” явагддаг эзэн эс-үүсгэгчийн харилцан үйлчлэлийн олон асуудлууд хариулт нэхсэн хэвээр үлдсэн [8] бөгөөд иж сүрьеэгийн эмгэг жамын талаарх бидний ойлголт нэн хомс байсаар [17]. Үүний зэрэгцээ сүүлийн жилүүдэд дэлхий нийтэд шинээр оношлогдож байгаа вирусн гаралтай өвчнүүдэд гол төлөв анхаарлаа чиглүүлээд байхад бид бактерийн гаралтай ужиг халдварт өвчнүүдийнхээ талаар хэлэх тоймтой мэдээ, баримт ховор байгаа нь санаа зовоох асуудлын нэг [27] болжээ. Иймээс үхрийн иж сүрьеэ өвчний үед илрэх эмгэг бие бүтцийн үлэмж болон бичил түвшний хувиралтуудыг нарийвчлан судлах шаардлага зүй ёсоор тавигдаж байна.

## ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН, АРГА ЗҮЙ

Япон улсын Китасато их сургуулийн үхрийн аж ахуйд иж сүрьеэ өвчний эмнэл зүйн илрэлтэйгээр өвчилсөн Ангус х Японы хар үүлдрийн 4-6 насны 5 үнээг сонгон авч, тэдгээрийн ялгадас болон гэдэсний салст бүрхүүлээс стандарт арга зүйн дагуу (OIE, 2008, MNS 4395-96) түрхэц ба дардас бэлтгэн Циль-Нильсений аргаар будан хүчилд тэсвэртэй савханцаруудыг илрүүлж, лабораторийн шинжилгээгээр оношийг баталгаажуулсны дараа өвчилсөн бүх үхрийг зориудаар нядалж, эмгэг бие бүтцийн судалгаанд (full necropsy examination) хамруулав. Эмгэг бие бүтцийн бүрэн задлалт үйлдэж, түүнд нарийвчилсан үзлэг шинжилгээ явуулан эмгэг хувиралт илэрсэн эрхтэн бүрт тодорхойлон бичилт хийж, гэрэл зургаар баримтжуулсан. Эмгэг хувиралтанд автагдсан эд, эрхтнүүдээс эмгэг эд судлалын шинжилгээнд дээж авч, нийтээр хэрэглэдэг арга зүйн дагуу 10%-ийн буфержүүлсэн формалинд бэхжүүлэн, угаалт, усгүйжүүлэлт, тунгалагжуулалт хийн, парафинд цутгаж, чарган микротомоор 4-6 мкм зузаан зүсээд гематоксилин-эозиноор будаж гэрлийн микроскопоор (Nikon E-600) дурандаж шинжилсэн.

Холбогч эдийн түрэн ургалт, сорвижилт үүссэн эсэхийг тогтоох зорилгоор цавуурхаг ширхэг илрүүлэх Массон трихром, уян хатан ширхэг илрүүлэх Верхофын ван Гизон зэрэг гистохимийн будалтын тусгай аргуудыг ашиглав. Үүсгэгчийг ялган тодорхойлох, эмгэг хувиралт бүхий эд, эсүүдийн доторх үүсгэгчийн тархалт, нягтрал, байршилыг тодорхойлохын тулд эдийн дээжийг формалинд бэхжүүлж, парафинд цутган, чарган микротомоор 5 мкм зузаан зүсээд, анхдагч эсрэгбиеэр *M. avium* subsp. *paratuberculosis*-ийн эсрэг туулайн олон язгуурын IgG (Dakopatts co. ltd, Denmark), хоёрдогч эсрэгбиеэр ABC цомгийн туулайн IgG-ийн эсрэг биотинээр тэмдэглэсэн ямааны олон язгуурт IgG (Vectastain® ABC kit, Vector Laboratories, inc, Burlingame, CA) болон DAB (3,3'-Diaminobenzidine tetrahydrochloride) ашиглан иммуногистохимийн шууд бус аргаар будаж гэрлийн микроскопоор (Nikon E-600) шинжлэв. Эдийн дээжийг O.C.T compound-д (Sakura Finetechnical Co. ltd, Japan) цутган хөлдөөгч микротомоор 5-8 мкм зузаан зүсээд *M. avium* subsp. *paratuberculosis*-ийн эсрэг туулайн IgG эсрэгбие (Dakopatts co. ltd, Denmark),

флуоресцеинизотиоцианаттай (FITC) холбосон туулайн IgG-ийн эсрэг ямааны эсрэгбие (Cappel laboratories, inc. Cocheranville, PA, USA) ашиглан иммунофлуоресценцийн шууд бус аргаар будаж, 480 нм долгионы уртын мужид флуоресценцийн микроскопоор (Nikon laborphot, Japan) шинжилсэн.

Дээрх аргуудаар илрүүлсэн бичил эмгэг хувиралтуудын түвшин, онцлогийг С.Д.Вюргелт et.al., /1978/, Е.С.Уильямс et.al., /1983/, J.Gonzalez et.al., /2005/, Р.Сивакумар et.al., /2006/ нарын боловсруулсан эмгэг морфологийн загварчлалын шалгуур үзүүлэлтүүдийг ашиглан тодорхойлж, үнэлсэн. Хэт бичил түвшний эмгэг бие бүтцийн судалгааг хавтгайн дүрслэлт электрон микроскопын (TEM) болон орон зайн дүрслэлт электрон микроскопын (SEM) шинжилгээ гэсэн хоёр аргаар явуулав. Эмгэг бие бүтцийн задлалтын үед цутгалан, цутгалан олгойн хуниаст булчин, чацархайн тунгалгийн зангилаанаас электрон микроскопын шинжилгээнд зориулсан дээж авсан. Хавтгайн дүрслэлт электрон микроскопын шинжилгээнд эмгэгт эдээс дээж авч, 0.1 М фосфатын буферт (рН 7.4) уусгасан 1-2%-ийн глутаральдегидад урьдчилсан бэхжүүлэлт хийсний дараа 1мм<sup>3</sup> орчим хэмжээтэй жижиглэн мөн 0.1 М фосфатын буферт уусгасан 1% OsO<sub>4</sub>-г нэмэлт бэхжүүлэлт хийсэн. Дараа нь фосфатын буферт угааж, өгсөх түвшрүүлгийн этилийн спиртүүд болон ацетоноор дамжуулан усгүйжүүлээд QY-1 (бутил глицидилийн эфир), QY-1 III+Эпоны холимогт нэвчүүлэн тунгалагжуулж эпонд цутгасан. Эпонд цутгасан блок бүрээс МТ-1 ультрамикротомоор

(Ivan Sorval, inc., USA) урьдчилан 1 мкм зузаан хагас нимгэн зүсмэг хийж 0.5%-ийн толуидин хөхөөр будан гэрлийн микроскопоор дурандаж, шинжилгээний объектыг сонгосон. Эпон блокийг ультрамикротомоор (Reichert Nissei, Germany) 60-90 нм зузаантай хэт нимгэн зүсмэг бэлтгэж, тэдгээрийг толуолд уусгасан 0.2%-ийн неоплений уусмалаар үйлчилж наалдамтгай чанарыг нь дээшлүүлсэн зэс торонд торгоож аваад Сатогийн хувилбарласан аргаар цитрат хар тугалгаар будалт (ялган тодруулалт) хийж, Hitachi Н-7000 трансмиссив электрон микроскопоор 80 кВ хүчдэлд дурандан, гэрэл зураг авч шинжлэв. Орон зайн дүрслэлт электрон микроскопын (SEM) шинжилгээнд эмгэгт эдийн дээж авч дээрхийн адилаар 2%-ийн глутаральдегид, 1%-ийн OsO<sub>4</sub>-г бэхжүүлэлт хийсний дараа фосфат буферийн уусмалаар угаагаад, өгсөх түвшрүүлгийн этанол, тиокарбогидразид болон ацетоноор усгүйжүүлсэн. Дараа нь вакуум үүсгэгчид тавьж, агаарыг соруулан тохиромжтой цэг хүртэл нь хатаагаад хөнгөн цагааны нимгэн үеэр бүрхэн метал тавцан дээр байрлуулан 15 кВ хүчдэлд Hitachi S 450 сканинг электрон микроскопоор дурандаж шинжлэн, гэрэл зургаар баримтжуулав. Электрон микроскопын шинжилгээний үр дүн, гэрэл зурагт бичилт, тайлбарлалт хийж, өвчний үүсгэгчийн эсийн доторх задрал буюу эмгэг гэмтэлд өртөгдсөн түвшин, хэлбэрийг J.A.Armstrong нарын /1971/ боловсруулсан шалгуураар үнэллээ.

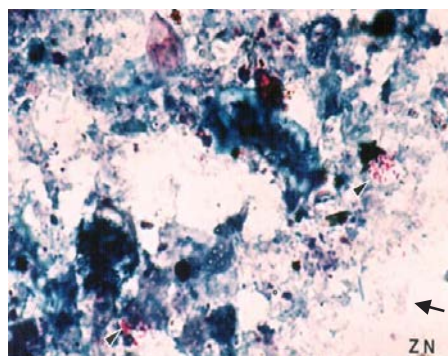
## СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН

Судалгаанд хамрагдсан иж сүрьеэгийн эмнэл зүйн шинж тэмдэгтэйгээр өвчилсөн үнээнүүд даамжралт тураалд автагдсанаас гадна усархаг шингэн, хар ногоовтор өнгөтэй чацга тасралтгүй



Зураг 1. Чацга алдаж, тураалд орсон үнээ

алдаж, бөгсөн бие нь ялгадасаар нэлэнхүйдээ бохирлогдсон байв (1-р зураг) Ялгадснаас түрхэц бэлтгэн Циль-Нильсены аргаар будаж шинжлэхэд түүнд микобактери олноор илэрсэн (2-р зураг).



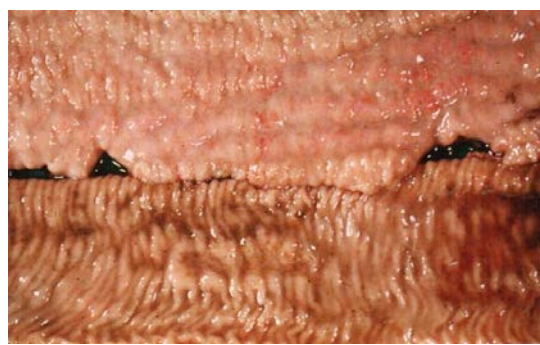
Зураг 2. Үхрийн чацган дахь хүчилд тэсвэртэй нянгууд (MAP) (сум)

Эмгэг бие бүтцийн бүрэн задлалтаар хэвлийн хөндийн өөхөн эдийн хуримтлал ерөнхийдөө усавхижин хатанхайрч, түүнд сүрлэн шар өнгийн тунгалаг шингэн хуримтлагдсан байв. Түүнчлэн зүрхний эпикардын доорх өөхөн эд ч дээрхийн адил эмгэг хувиралтанд илэрхий автагдсан байлаа. Иж сүрьеэ өвчний үлэмж тодорхойлогч өвөрмөц эмгэг хувиралт (pathognomonic lesions) нарийн гэдэсний төгсгөл хэсэг болох цутгалан, ялангуяа түүний олгойтой залгах төгсгөлийн хэсэгт тод томруун ажиглагдаж байсан бол өлөн болон олгойд мэдэгдэхүйц бус илрэлтэй байв. Цутгалан гэдэсний салст бүрхүүл ер бишээр зузааран, хөөж хавагнаснаас гадна түүнд



Зураг 3. Цутгалангийн салст бүрхүүл зузаарч, хөндлөн хуниас (атриа) үүссэн нь

хөндлөн олон тооны хөндлөн хуниас буюу атрианууд үүссэн байлаа. Тэдгээр хуниасуудын хоорондох хэсэг тогтонгинолын цус ихдэлтийн улмаас улайсан ба цэгэн болон толбо маягийн цус харвалтууд цөөнгүй тоогоор үүссэн нь ажиглагдав (3-р зураг). Гэдэсний салст бүрхүүлд илрэх дээрх өөрчлөлтүүд ерөнхийдөө гэдэсний тухайн хэсэгт нэлэнхүй байдлаар илэрч буй боловч хааяа хэсэг газрыг хамарсан шинжтэй байв. Түүнчлэн салст бүрхүүлийн талаас голомтолсон ба үргэлжилсэн цайвар өнгийн, хатуувтар биелэг байдалтай товгорууд үүссэн нь мэдэгдэхүйц ажиглагдаж байв (4-р зураг)



Зураг 4. Цутгалангийн салст бүрхүүлд тархмал мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтууд үүссэн нь

Гэдэсний усавхи буюу серозон бүрхүүл хавагнаж, түүнд усавхи бүрхүүлийн доорх хаван, эсийн нэвчрэлийн улмаас үүссэн голомтолсон ба тархмал толборолт илэрсэн байлаа.

Чацархайн тунгалгийн зангилаа томорч, зөөлрөн тархилаг давхаргын өнгө цайж, бүрээс нь чинэрсэн байх бөгөөд огтлолын гадаргуу нь гүдгэр, холтослог ба тархилаг давхаргын зааг эрс ялгаран харагдахаас гадна цайвар өнгийн

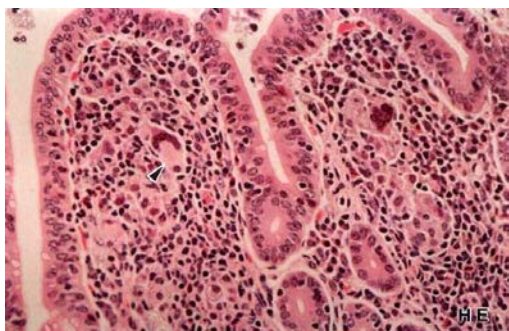
дугуйвтар голомтууд үүссэн нь тунгалгийн зангилааны үржилт үрэвсэл (lymphadenitis) болсоныг илтгэнэ (5-р зураг). Гэдэсний усавхи бүрхүүлийн доорх ба чацархайн тунгалгийн судсууд өргөсөн тэлэгдэж, зузаарснаар бүдүүн татлага мэт болсон нь тунгалгийн судасны үрэвслийн (lymphangitis) үлэмж дүр зураг юм (5-р зураг).



Зураг 5. Чацархайн тунгалгийн зангилаа болон тунгалгийн судасны үрэвсэл

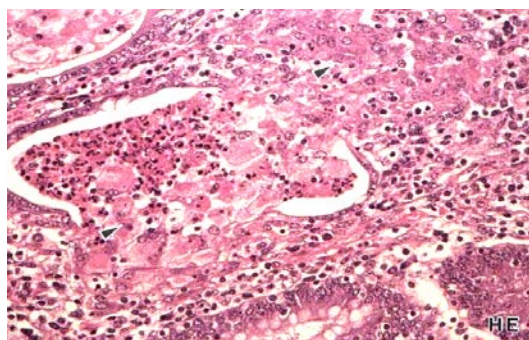
Эмгэг бие бүтцийн үлэмж хувиралтууд бусад эрхтнүүдэд илрээгүй бөгөөд иж сүрьеэгээр өвчилсөн үхрийн зөвхөн тэжээл боловсруулах зам, чацархайн тунгалгийн зангилаануудаар хязгаарлагдсан байв.

Эмгэг эд судлалын шинжилгээгээр (histopathology) гэдэсний салст бүрхүүлийн цэлмэнгүүд өргөссөнөөс гадна голлох эмгэг хувиралт салст бүрхүүлийн үндсэн давхаргад илэрсэн бөгөөд түүнд мөхлөгт зангилаат үрэвслийн эсүүд болох лимфоцит, макрофаг, эпителиоид эсүүд, Лангхансын олон бөөмт аварга эсүүд нэвчирсэн байв (6-р зураг).



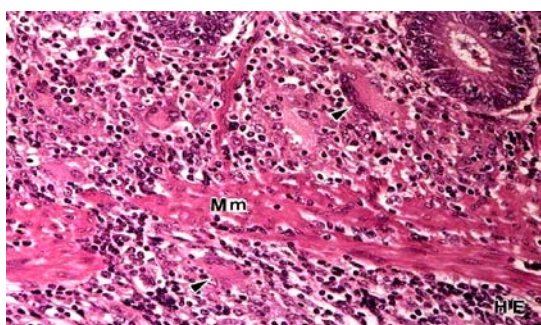
Зураг 6. Гэдэсний цэлмэнгүүд тэлэгдэж, үржилт үрэвслийн эсүүд хуримтлагдсан нь HE-гематоксилин-эозин, х 400

Түүнчлэн гэдэсний салст бүрхүүлийн крипт буюу Либеркюны булчирхай өргөсөж, түүнд нейтрофил, лимфоцит, макрофаг эсүүд зонхилсон үрэвслийн процесс (cystic cryptitis) өрнөсөн байлаа (Зураг 7).



Зураг 7. Цутгалангийн салст бүрхүүлийн Либеркюны булчирхайнд үүссэн үрэвсэл болон тархмал мөхлөгт зангилаат үрэвсэлд криптүүд автагдсан нь HE-гематоксилин-эозин, х 240

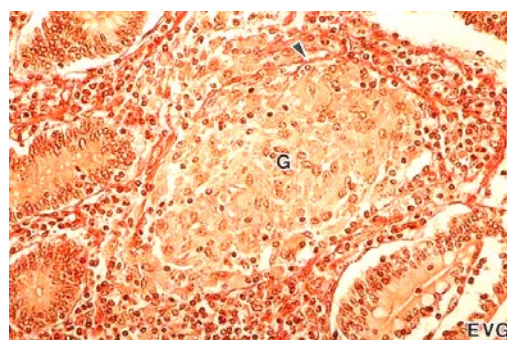
Мөхлөгт зангилаат үрэвсэл нь зөвхөн салст бүрхүүлийн үндсэн давхаргаар зогсохгүй түүний булчинт давхаргыг даван салстын доорх суурьт нэвтрэн нь ажиглагдсан (Зураг 8).



Зураг 8. Иж сүрьеэгийн үед гэдэсэнд үүссэн тархмал мөхлөгт зангилаат үрэвсэл салст бүрхүүлийн үндсэн давхаргаар үл хязгаарлагдан салст бүрхүүлийн булчинт давхаргыг (Mm) сэтлэн салстын доорх суурин давхаргад нэвтрэн орсон байдал HE-гематоксилин-эозин, х 240

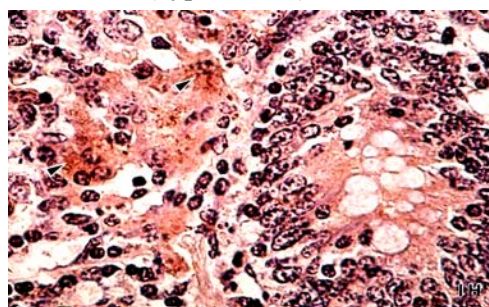
Иж сүрьеэгээр өвчилсөн үхрийн цутгалан гэдэсэнд үүссэн бичил эмгэг хувиралтын ерөнхий дүр зургаас харахад олон савханцарт буюу

тархмал лепроматоз хэлбэр (multibacillary or lepromatous type) зонхилон тохиолдож буй боловч цөөн савханцарт буюу голомтолсон туберкулоид хэлбэр ч (paucibacillary or tuberculoid type) түүнээс дутахгүй хэмжээнд илэрч буй нь ажиглагдлаа. Холбогч эдийн цавуурхаг ширхэг илрүүлэх Массон трихром, уян хатан ширхэг илрүүлэх Верхофын ван Гизон зэрэг гистохимийн будалтын тусгай аргуудыг ашигласан судалгаагаар мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтын эргэн тойронд холбогч эдэн бүрээсжилт буюу гэржилтийн үйл явц үл мэдэг үүсэлтэй буюу бараг илрэлгүй байгаа нь үхрийн иж сүрьеэ өвчний үед гэржилт буюу бүрээсжилт бүрэн явагддаггүйг илтгэнэ (Зураг 9).

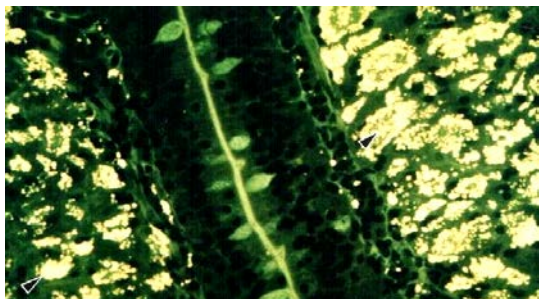


Зураг 10. Өвчилсөн үхрийн цутгалан гэдэсний салст бүрхүүлийн үндсэн давхаргад үүссэн голомтолсон бичил мөхлөгт зангилаат (G) хүрээлсэн сул илрэлтэй бүрээсжилтийн ул мөр (сум). Ван Гизоны будалт, х 240

Иж сүрьеэгийн эмнэл зүйн шинж тэмдэгтэйгээр өвчилсөн үхрийн цутгалан гэдэсний салст бүрхүүлд үүссэн тархмал ба голомтолсон мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтонд макрофаг, эпителиоид эс, Лангхансын олон бөөмт аварга эсүүдээр *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) үлэмж их хэмжээгээр залгиурдагдсан байгаа нь иммуногистохимийн ба иммунофлуоресценцийн аргуудаар шинжлэхэд батлагдаж байна. (Зураг 11,12).

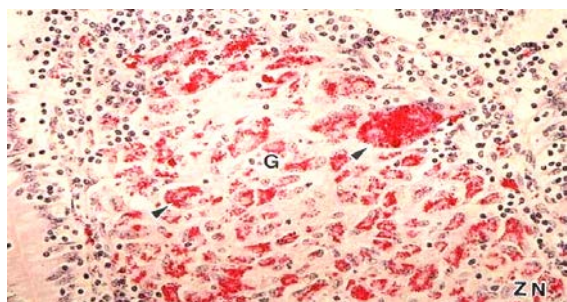


Зураг 11. Цутгалан гэдэсний үндсэн давхаргад үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтонд *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* үрэвслийн эсүүдээр олон тоогоор залгиурдагдсан нь Иммуногистохимийн шууд бус арга, х 400



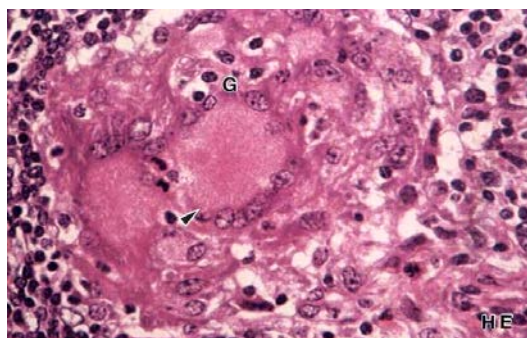
Зураг 12. Иж сүрьеэгээр өвчилсөн үхрийн цутгалангийн салстын үндсэн давхаргад үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтонд Лангхансын олон бөөмт аварга эс, эпителиоид эс, макрофагуудаар үүсгэгч залгиурдагдсаныг илрүүлсэн байдал Иммунофлуоресценцийн шууд бус арга, х 400

Цутгалан гэдэсний Циль-Нильсений аргаар будсан бэлдмэлд ч дээрх дүр зургийг харах боломжтой (Зураг 13).



Зураг 13. Цутгалангийн голомтолсон мөхлөгт зангилааны (G) үрэвслийн эсүүдээр залгиурдагдсан *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-ууд ZN-Циль-Нильсены будалт, х 240

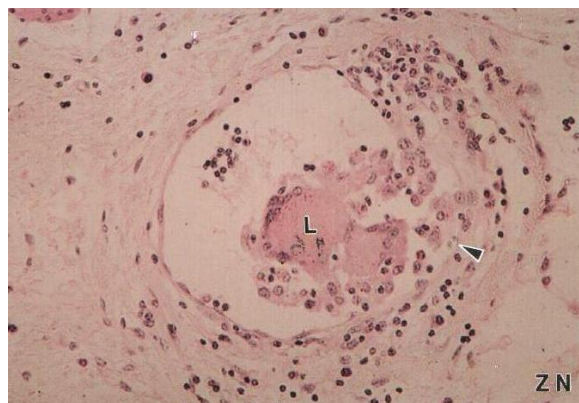
Чацархайн тунгалагийн зангилаанд үүссэн бичил эмгэг хувиралтууд нь цутгалан гэдсэнд үүссэн өөрчлөлттэй ерөнхийдөө ижил төстэй байгаа боловч, мөхлөгт зангилаат үрэвсэл (lymphadenitis) голомтолсон буюу туберкулоид хэлбэрээр тохиолдох хандлага давуутай байв. Тунгалагийн зангилааны холтослог давхаргад лимфоцитийн үржилт нэвчрэл ихээхэн тохиолдож байлаа (Зураг 14).



Зураг 14. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-ийн халдварын үед чацархайн тунгалагийн зангилаанд

үүссэн Лангхансын олон бөөмт аварга эс зонхилсон голомтолсон мөхлөгт зангилаа (G) HE-гематоксилин-эозин, х 400

Тунгалгийн судасны үрэвсэл бол үхрийн иж сүрьеэгийн салшгүй шүтэлцээт үндсэн эмгэг хувиралтуудын нэг бөгөөд бидний судалгаанд хамрагдсан үхрийн олонхийнх нь тунгалгийн судас эмгэг бие бүтцийн үлэмж хувиралтаар бүдүүн татлага мэт болсон байсан ба эдийн эмгэг судлалын шинжилгээгээр тэдгээр тунгалгийн судаснуудын ихэвчлэн хөндийд, зэрим тохиолдолд тэдгээрийн хананд эпителиоид эс, макрофаг, аварга эсүүд хуримтлагдаж нэвчирсэн байлаа (Зураг 15).



Зураг 15. Тунгалгийн судасны хөндий ба хананд үрэвслийн эсүүд нэвчирсэн нь ZN-Циль-Нильсены будалт, х 400

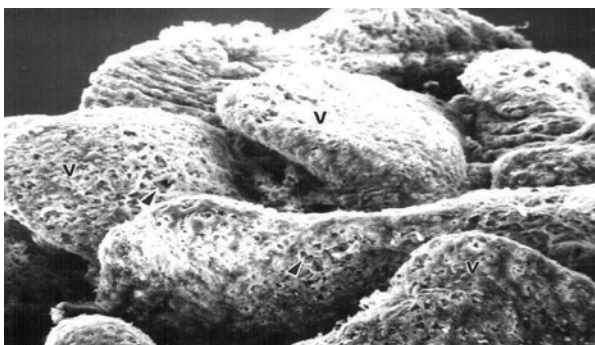
Эд, эрхтэнүүдэд үүссэн бичил эмгэг хувиралтуудын түвшин, онцлогийг C.D.Buergelt et.al., /1978/, E.S.Williams et.al., /1983/, J.Gonzalez et.al., /2005/, P.Sivakumar et.al., /2006/ нарын боловсруулсан эмгэг морфологийн загварчлалын шалгуур үзүүлэлтүүдийг ашиглан тодорхойлж, үнэлгээ өгөхөд:

Buergelt C.D. нарын (1978) боловсруулсан эмгэг бие бүтцийн шалгуураар иж сүрьеэ өвчний үед тэжээл боловсруулах зам, чацархайн тунгалгийн зангилаанд үүсэх бичил эмгэг хувиралтын эрчимжилтийн түвшинг мөхлөгт зангилааны хэв шинж, макрофагийн хэлбэр болон эмнэл зүйн шинж тэмдгийн илрэл, үлэмж өөрчлөлтийн зарим үндсэн үзүүлэлттэй уялдуулан хөнгөн буюу бага зэргийн эмгэг хувиралттай, дунд зэргийн эмгэг хувиралттай, үлэмж их буюу даамжирмал эмгэг хувиралттай гэсэн гурван зэрэглэлд ангилдаг бөгөөд бидний судалгааны үр дүн энэ ангилалын үндсэндээ үлэмж их эмгэг өөрчлөлттэй гэсэн ангилалд хамаарч байна.

Williams E.S. нарын (1983) эдийн бичил эмгэг өөрчлөлтийн зэргийг тодорхойлох хэмжүүрээр

мөхлөгт зангилаа, үхжил, макрофагийн нэвчрэл, аварга эсүүдийн болон хүчилд тэсвэртэй савханцруудын тоо зэргийг харгалзан 0-хэвийн, 1+ бага зэргийн хувиралттай, 2+ дунд зэргийн хувиралттай, 3+ үлэмж их хувиралттай гэсэн дөрвөн түвшинд ангилдаг бөгөөд бидний судалгааны үр дүн бүхэлдээ энэхүү загварчлалын 2+ буюу дунд зэргийн эмгэг хувиралттай болон 3+ буюу үлэмж их хувиралттай ангилалд хамаарч байна. Иж сүрьеэ өвчний байгалийн халдвартай үхрийн эд, эрхтэнд үүссэн эдийн эмгэг өөрчлөлтүүдийг J.Gonzalez, M.V.Geijo нар (2005) эдэд үүсэх эмгэг хувиралт, үрэвслийн голомтонд зонхилох эсүүдийн хэлбэр, үүсгэгчийн тоо зэрэг шалгуур үзүүлэлтүүдийг баримтлан голомтолсон гэмтэлт хэлбэр, олон голомтот хэлбэр, тархмал олон савханцарт хэлбэр, тархмал лимфоцит зонхилсон цөөн савханцарт хэлбэр, тархмал дундаж гэмтэлт хэлбэр гэсэн таван хэлбэрт ангилсан бөгөөд бидний судалгааны үр дүн олон голомтот, тархмал олон савханцарт хэлбэрүүдэд үндсэндээ хамаарч байна.

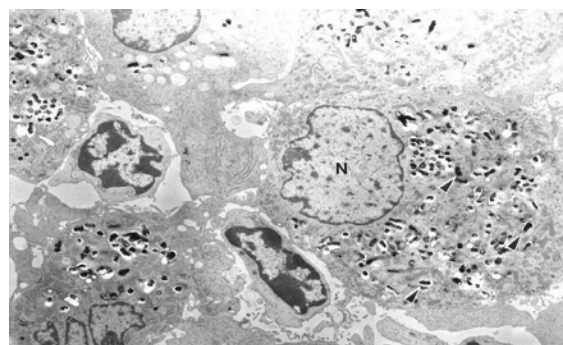
Sivakumar P. нар (2006) иж сүрьеэ өвчний үеийн бичил эмгэг хувиралтуудыг мөхлөгт зангилааны эсийн бүрдлийн давамгайлах шинжийг харгалзан гурван категорид ангилж, 1, 2, 3-р түвшин тогтоосон ба бидний судалгааны үр дүн энэ түвшингээр бүхэлдээ 3-р түвшинд хамаарч байна. Орон зайн дүрслэлт электрон микроскопын (Scanning electron microscopy, SEM) судалгааны үр дүнгээс харахад иж сүрьеэ өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэгтэй өвчилсөн үхрийн нарийн гэдэс, нэн ялангуяа цутгалан гэдэсний төгсгөлийн Пейерийн товгор (Peyer's patch)-гүй хэсгийг хучсан цэлмэнгүүд (absorptive villi) богиносч, муруйсан байснаас гадна гадаргуу нь ер бишээр барзайж, цэлмэнгийн ерөнхий хэлбэр депресст өртсөн байв (Зураг 16).



Зураг 16. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)-аар халдварласан үхрийн цутгалан гэдэсний орон зайн дүрслэлт электрон микроскопын зураг.

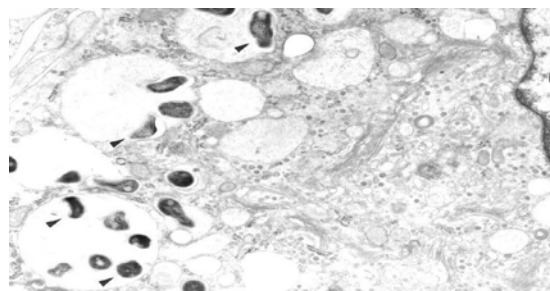
Цэлмэнгүүд богиносон муруйж, гадаргуу нь барзайсан байдал (сум). V- цэлмэн. Зураас = 50 мкм

Иж сүрьеэ өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэгтэйгээр өвчилсөн үхрийн цутгалан болон чацархайн тунгалгийн зангилаануудад үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтыг хавтгайн дүрслэлт электрон микроскопоор (Transmission electron microscopy, TEM) судалсан үр дүнгээс үзэхэд макрофаг, эпителиоид эс, Лангхансын аварга эсүүдээр залгиурдагдсан иж сүрьеэгийн үүсгэгч *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) савханцарууд их төлөв задраагүй (intact), цахилгаан-тунгалаг бүстэйгээ (ETZ) байгаа хэдий ч задарсан (degraded) үүсгэгч ч цөөнгүй ажиглагдаж байв (Зураг 17).



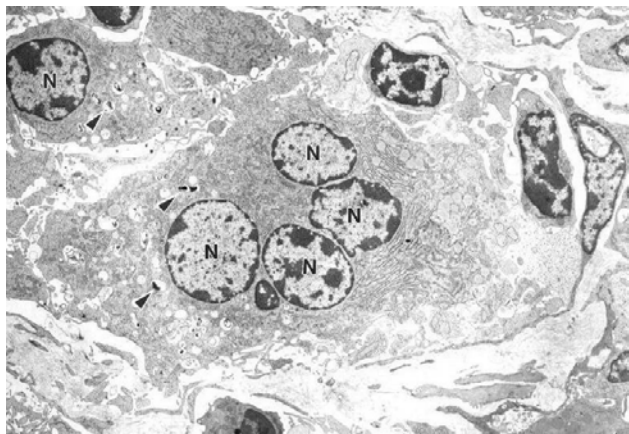
Зураг 17. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)-аар халдварласан үхрийн цутгалангийн салст бүрхүүлийн үндсэн давхарга дахь макрофагууд олон тооны үүсгэгчийг залгиурдсан байгаа нь (сум). N-бөөм. Зураас= 3 мкм

Цутгалангийн салст бүрхүүлийн үндсэн давхаргад үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн доторх макрофагуудаар залгиурдагдсан иж сүрьеэгийн үүсгэгч *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)-ууд тэдгээрийн фагосомуудад задраагүй, хэсэг бүлгээрээ кластерууд үүсгэсэн байна. Хэдий тийм боловч фагосомууд лизосомуудтай (нягт мөхлөгүүд) нэгдэн нийлэх замаар үүссэн фаголизосомуудад хэсэгчлэгдэн задарсан байв (Зураг 18).



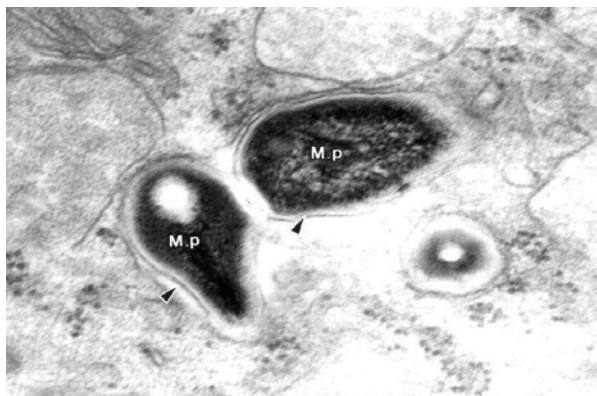
Зураг 18. MAP-аар халдварласан үхрийн цутгаланд үүссэн мөхлөг зангилаат үрэвслийн голомтон дахь макрофагийн фагосом дахь задраагүй савханцрууд ба фаголизосом дахь задарсан үүсгэгчүүд (сум). N-бөөм. Зураас = 1 мкм

*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-ууд цутгалангийн салст бүрхүүлд үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтон дахь макрофагаас үүссэн эпителиоид эс, Лангхансын аварга эсүүдийн дотор цахилгаан-тунгалаг бүстэй буюу задарч гэмтээгүй болон задарсан байдалтай байна (Зураг 19).



Зураг 19. Цутгалангийн салст бүрхүүлд үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтон дахь эпителиоид ба Лангхансын аварга эсүүдэд залгиурдагдсан *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-ууд (сум). N-бөөм. Зураас=5 мкм

Чацархайн тунгалгийн зангилаануудад үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн доторх макрофагуудаар залгиурдагдсан савханцрууд ихэвчлэн задарч гэмтээгүй байгаа хэдий ч тэдгээрийн фаголизосомд агуулагдаж буй үүсгэгчид огт задраагүй, эсвэл хэсэгчлэгдэн задарсан байгааг харах боломжтой байна (Зураг 20).



Зураг 20. Чацархайн тунгалгийн зангилааны холтослог давхаргад үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтон дахь макрофагийн фаголизосом доторх цахилгаан-тунгалаг бүс бүхий задраагүй болон задарсан савханцрууд (сум). M.p- *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, Зураас=1 мкм.

*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-ийн цахилгаан-тунгалаг бүсийн (electron-transparent zone) гэмтэлд өртөгдсөн байдлаар нь Armstrong J.A and Hart P.D [2] нарын шалгуурыг ашиглан үнэлэхэд макрофаг, эпителиоид эс, Лангхансын аварга эсүүдээр залгиурдагдсан иж сүрьеэгийн үүсгэгч ихэвчлэн “үелэн давхраажих” (lamination), “иврэн цоорох” (herniation) хэлбэрийн гэмтэлд өртсөн байгаа нь тогтоогдсон.

## ШҮҮН ХЭЛЭЛЦЭХҮЙ

Бидний судалгаанд хамрагдсан иж сүрьеэ өвчний байгалийн халдвартай таван үхэрт эмгэг хувиралтууд нь тэжээл боловсруулах зам, тухайлбал нарийн гэдэсний төгсгөл хэсэг болох цутгалан, чацархайн тунгалгийн зангилаанууд, тунгалгийн судсуудад зонхилон үүссэн байна. Энэ нь иж сүрьеэгийн үед савханцар болон мөхлөгт зангилаат үрэвсэл бусад эрхтнүүдэд илэрч болох боловч эмгэг бие бүтцийн гол хувиралт ихэвчлэн ходоод гэдэсний самшуу зам болон түүний ойролцоох тунгалгийн зангилаагаар хязгаарлагддаг [4, 9, 10] гэсэнтэй дүйж байгаагаас гадна энэ нь иж сүрьеэ өвчний үед түгмэл халдвар цөөн тохиолддог гэдгийг давхар нотолж байна. Өвчтэй үхрийн 93,3-96,6 %-д өлөн болон цутгалан гэмтсэн байх бөгөөд 60 %-д нь арван хоёр хуруу гэдэс, 43,3 %-д хос гэдэс, 36,6 %-д олгой, 6,6 %-д нь шулуун гэдэс тус тус эмгэгт автагдсан байдгийг мэдээлсэн байдаг [24].

Бидний судалгаагаар иж сүрьеэгийн тодорхойлогч сонгомол эмгэг хувиралтуудын дийлэнх нь цутгалан, харин цөөн тохиолдолд өлөн ба олгойд тохиолдож байгаа нь дээрх мэдээлэлтэй үндсэндээ тохирч байна. Үхрийн иж сүрьеэ өвчний үед гэдэсний цэлмэн болон салст бүрхүүлийн үндсэн давхаргад макрофаг, эпителиоид эс, Лангхансын аварга эсүүд зэрэг ужиг үрэвслийн эсүүд голомтолсон ба тархмал хэлбэрээр нэвчирсэн байхаас гадна лимфоцитүүд нэгэн жигд тархацтай юм уу эсвэл нэг дор хуримтлагдан бөөгнөрдөг нь гэдэсний цэлмэнгүүд өргөсөж, хоккейн цохиур маягийн хэлбэртэй болж хатанхайтах үндэс болдог аж [9, 10]. Үрэвслийн эсүүдийн нэвчрэл нь гэдэсний салст бүрхүүлийн крипт буюу Либеркюны булчирхайг салган тусгаарлан байршлыг өөрчлөх зэргээр бүтцийн гажуудалд оруулсанаар тэдгээр нь сунаж, ханын хучуур эсүүд нь үржилт томролтонд автагдахаас гадна тэлэгдсэнээс тэдгээрт салс, үрэвслийн эс болон шүүрдэс хуримтлагддаг [4, 9, 10].



Макрофаг, эпителиоид эсүүд салстын доорх суурин давхаргад нэвчин тархсан байх нь цөөнгүй боловч гэдэсний ханын булчинлаг бүрхүүлд их төлөв үл нэвтэрдэг [9, 10] гэсэн судлаачдын ажлын үр дүнтэй үндсэндээ тохирч байна.

Чацархайн тунгалгийн зангилаанд ихэвчлэн энэ хэлбэрийн үрэвсэл тохиолдох бөгөөд үрэвслийн эхэн үед түүний бүрээсийн доорх хөндийд гистиоцит эсүүд олшрох төлөв ажиглагдах агаад эцэстээ эпителиоид болон аварга эсүүд ихэвчлэн голомтолсон байдлаар, заримдаа тархмал хэлбэрээр холтослог болон тархилаг давхаргад тохиолдоно [4, 9, 10] гэсэн нь бидний судалгааны ажлын үр дүнгээр батлагдаж байна.

Тунгалгийн судасны үрэвсэл олон тооны лимфоцит, сийвэнт эсээр хүрээлэгдсэн байхаас гадна түүний хөндий болон тунгалгийн судасны хананд эпителиоид эс, макрофаг, аварга эсүүд хуримтлагддаг [10] гэсэн үр дүнтэй бидний судалгааны үр дүн дүйж байна. Энд онцлон тэмдэглэхэд цутгалан, чацархайн тунгалагийн зангилаанд үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтонд аарцан үхжил, шохойжилт, гэржилтийн үйл явцын аль аль нь илрээгүй. Энэ нь үхрийн иж сүрьеэ өвчний бусад хивэгч мал, амьтдын иж сүрьеэгээс ялгагдах үндсэн онцлог болохыг судлаачид дурдсан байдаг [9]. Иж сүрьеэ өвчний үед хамгийн анхны эмгэг гэмтлүүд нь халдварын анхдагч голомтонд буюу ихэвчлэн цутгалангийн салст бүрхүүлд үүсч хөгждөг бөгөөд түүнд үүссэн халдварын анхдагч голомтоос үүдэж эмгэг хувиралтууд тунгалгийн судас болон ойролцоох тунгалгийн зангилаанд хам байдлаар үүсэхийг Ранкегийн анхдагч цогц гэмтэл (primary complex of Ranke) хэмээн нэрлэдэг [10]. Тэгвэл бидний судалгаанд хамрагдсан таван үхрийн олонхид нь иж сүрьеэ өвчний Ранкегийн анхдагч бүрэн цогц гэмтэл (complete primary complex) үүсч байгаа бол цөөнхөд нь халдварын анхдагч голомтоос гадна зөвхөн чацархайн тунгалгийн зангилаа гэмтсэн буюу анхдагч бүрэн бус цогц гэмтэл (incomplete primary complex) илэрч байна.

Хэдийгээр дийлэнх тохиолдолд гэдэсний самшуу зам, түүнтэй хобоо бүхий тунгалгийн зангилаа зэргээр энэ өвчний эмгэг хувирал хязгаарлагддаг ч зарим тохиолдолд тухайлбал түгмэл халдварын үед үхрийн элэг, дэлүү, уушиг, бөөр, чацархайн бус тунгалгийн зангилаа, сав, хээлтэй малын эхэст эмгэг өөрчлөлтүүд илэрдэг аж [9,10].

Тэжээл боловсруулах замаар дамжин халдварласан *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-ууд нь нарийн гэдэсний салст бүрхүүлийн хучуур эсүүдийн дунд орших М

эсүүдээр (M-membrane microfold cells) эсүүдээр транцитозын замаар дамжин (энтероцитүүдээр цөөн тоогоор) салст бүрхүүлийн үндсэн давхаргад орших макрофагуудаар залгиурдагддаг [20]. Цутгалангийн салст бүрхүүлийн гадаргууд үүссэн эмгэг хувиралтууд нь мөхлөгт зангилаат үрэвслээс шалтгаалдаг болохыг орон зайн дүрслэлт электрон микроскопын судалгаа хийсэн судлаачдын ажлын үр дүнд тусгалаа олсон байдаг. Үхрийн хэвийн цутгалан гэдэсний шимэгдүүлэгч цэлмэнгүүд нь урт, хуруу мэт эгц босоо байхаас гадна зарим цөөхөн нь хавтгайдуу, навч хэлбэртэй ч байдаг аж [7]. Бидний судалгааны үр дүнгээс үзвэл цутгалан гэдэсний Пейерийн товгоргүй хэсгийг хучсан цэлмэнгүүд богиносч, муруйсан байснаас гадна гадаргуу нь ер бишээр барзайж, цэлмэнгийн ерөнхий хэлбэр депресст өртсөн байгаа нь тэдгээрийн салст бүрхүүлийн үндсэн давхаргад үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвсэлтэй холбоотой гэж үзэж байна. Хавтгайн дүрслэлт электрон микроскопын судалгааны үр дүнгээс үзэхэд цутгалан болон чацархайн тунгалгийн зангилаануудад үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтууд дахь макрофаг, эпителиоид эсүүд, Ланхансын аварга эсүүдийн фагосомуудад ихэвчлэн задраагүй савханцрууд, фаголизосомуудад задарсан болон задраагүй үүсгэгчүүд агуулагдаж байгаа нь *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-ууд тэдгээрийн дотор тэр бүр бүрэн задралд өртдөггүйг илтгэнэ. Микобактериудын эмгэг жамын нэг гол онцлог бол макрофагуудын дотор задралгүй үлдэж, бүр үржин олшрох чадвартай байдаг аж [1]. Эсийн дотор амьдрагч микобактериуд нь 70-100 нм зузаантай цахилгаан-тунгалаг бүсээр (electron-transparent zone, ETZ) хүрээлэгдсэн байх агаад тэрээр микобактериудыг эзэн амьтны нян устгах механизмуудаас хамгаалдагаас гадна цахилгаан-тунгалаг бүс нь үүсгэгч болон лизосомуудын хооронд шууд холбоо тогтохоос хамгаалдаг байна [18]. Макрофагуудаар залгиурдагдсан савханцрууд ихэвчлэн бүрэн задарч устахгүй байгаа нь үүсгэгч макрофагуудын апоптоз буюу программчлагдсан үхлийг саатуулсанаар цаашид амьд үлдэж, улмаар үржиж олшрох бололцоог олгодог гэж сүүлийн үед судлаачид нотлох болсон [20]. Бидний судалгаагаар макрофаг, эпителиоид эс, Ланхансын аварга эсүүдээр залгиурдагдсан *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)-ууд задарч устсан байгаа бөгөөд ихэвчлэн “үелэн давхраажих”, “иврэн цоорох” хэлбэрийн гэмтэлд өртөж задарсан байв. Иж сүрьеэгийн үүсгэгчийн үхрийн макрофагуудтай харилцан үйлчлэлцэх үйл явц нь

үүсгэгч амьд үлдэх, улмаар үржиж олшрох болон эс үхэж мөхөхийг багтаасан цогц үйл явц бөгөөд энэ нь макрофаг нэг бүрээр залгиурдагдаж буй үүсгэгчийн тооноос (халдварын үүсгэгчийн үржил-МОИ) хамаардаг байна. Иж сүрьеэгийн үүсгэгч нэгийг залгиурдсан макрофаг аюулгүй бөгөөд харин 10 үүсгэгч залгиурдсан макрофаг апоптоз буюу программчлагдсан үхэлд хүрдэг бөгөөд тэрээр 50 хүрэхэд уг макрофаг апоптоз болон үхжилд нэгэн зэрэг автагддаг нь иж сүрьеэгийн үүсгэгч амьдарч, үржих орчныг бүрдүүлдэг гэж судлаачид дүгнэсэн байна [17]. Маш олон тооны үүсгэгч залгиурдсан макрофагуудын мембран эцэстээ задарч, улмаар үүсгэгчүүд чөлөөлөгдсөнөөр эс залгиурдалтын орчил мөчлөг дахин давтагддаг байна [9].

### ДҮГНЭЛТ

1. Иж сүрьеэ өвчний байгалийн халдвартай үхрүүдэд тодорхойлогч эмгэг хувиралтууд гэжээл боловсруулах зам, тухайлбал нарийн гэдэсний төгсгөл хэсэг болох цутгалан, чацархайн тунгалгийн зангилаанууд, тунгалгийн судсуудад зонхилон үүсч, тэдгээрээр хязгаарлагдаж байна.
2. Иж сүрьеэгийн эмнэл зүйн шинж тэмдэгтэйгээр өвчилсөн үхрүүдийн цутгалан гэдэс, цөөн тохиолдолд өлөн, олгойд ихэвчлэн тархмал буюу лепроматоз мөхлөгт зангилаат үрэвсэл, заримдаа голомтолсон буюу туберкулоид мөхлөгт зангилаат үрэвсэл, харин чацархайн тунгалгийн зангилаанд голомтолсон буюу туберкулоид мөхлөгт зангилаат үрэвсэл зонхилж буй бөгөөд тэдгээр нь “их эргэлтэт мөхлөгт зангилаа” –нд (high turnover granuloma) хамаарч байна.
3. Иж сүрьеэгээр өвчилсөн үхрийн эд, эрхтэнд үүсэх голлох эмгэг хувиралтууд ихэвчлэн халдварын анхдагч голомт болох цутгалан болон чацархайн тунгалгийн зангилаа, тунгалгийн судас зэргийг хамарч Ранкегийн анхдагч бүрэн цогц гэмтэл (primary complete complex of Ranke) үүсч байна.
4. Цутгалан, чацархайн тунгалгийн зангилаа, тунгалгийн судсанд үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтонд аарцан үхжил, шохойжилт, гэржилтийн үйл явц илрээгүй нь үхрийн иж сүрьеэ өвчний бусад хивэгч мал, амьтдын иж сүрьеэгээс ялгагдах онцлог юм.
5. Цутгалангийн салст бүрхүүлийн цэлмэнгүүд богиносч, муруйн гадаргуу нь барзайсан

болон тэдгээрийн дотор үүссэн мөхлөгт зангилаат үрэвслийн голомтон дахь макрофаг, эпителиоид эс, Лангхансын аварга эсүүдээр залгиурдагдсан *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)-ууд ихэвчлэн цахилгаан-тунгалаг бүсээ (ETZ) хадгалан бүрэн задралгүйгээр интакт хэлбэртэй байгаа нь тэдгээрийн үржил хуваагдлыг нөхцөлдүүлсэнээр үрэвслийн процесс улам гүнзгийрч, улмаар өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг илрэхэд хүргэдэг байна.

6. Мөхлөгт зангилаат үрэвслийн эсүүдээр залгиурдагдсан *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)-уудын зарим хэсэг нь задарсан байгаа бөгөөд тэдгээр нь ихэвчлэн “үелэн давхраажих”, “иврэн цоорох” хэлбэрийн гэмтэлд өртөж задарсан байна.

### АШИГЛАСАН ХЭВЛЭЛИЙН ЖАГСААЛТ

1. Bannantine J.P, Stabel J.R., (2002), Killing of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* within macrophages. BMC Microbiology, 2002, 2:2.
2. Bendixen P.H, Bloch B, Jorgensen J.B., (1981), Lack of Intracellular Degradation of *Mycobacterium paratuberculosis* by Bovine Macrophages Infected in Vitro and in Vivo: Light Microscopic and Electron Microscopic Observations. Amer. J. Vet. Res., v. 42:1, p. 109-113.
3. Buergelt C.D., Hall C., McEntee K., Duncan J.R. (1978) Pathological evaluation of paratuberculosis in naturally infected cattle. Vet. Pathol. 15: 196-207.
4. Chiodini R.J., van Kruningen H.J., Merkal R.S. (1984) Ruminant paratuberculosis (Johne's) disease: The current status and future prospects. Cornell Vet. 74: 218-262.
5. Geijo M.V., Molina M.E., Sevilla I.A. et.al., (2005) New proposed immunopathological model for paratuberculosis in ruminants. Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Colloquium on paratuberculosis. 14-17 August, Copenhagen, Denmark.
6. Gonzalez J., Geijo M.V., Garcia-Pariente. et.al., (2005) Histopathological classification of lesions associated with natural paratuberculosis infection in cattle. J. Comp. Path. 133 (2-3), 184-196.
7. Frost A.J. Bland A.P. et.al., (1997), *S.typhimurium* and Calf Ileal Epithelium. Vet. Pathol. 34:5, 1997, p. 368-386

8. Griebel P, Arsenault R. et.al., (2014) Models and methods to dissect mucosal immune responses following MAP infection. Proceedings of 12 th ICP, Parma, Italy, p. 4.
9. Jones T.C., Hunt R.D., King N.W. (1997) Paratuberculosis (Johne's disease). In: Veterinary pathology, 6<sup>th</sup> edition, p. 498-500.
10. Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N. (1993) Mycobacterial enteritis: Paratuberculosis (Johne's disease). In: Pathology of Domestic Animals, 4<sup>th</sup> edition, v. 2, p.247-251.
11. Kennedy D.J., Benedictus G. (2001) Control of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis infection in agricultural species. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 20 (1), 151-179.
12. Kim J.C.S, Sanger V.L, Whitenack D.L., (1976), Ultrastructural studies of Bovine Paratuberculosis. Veterinary medicine / Small animal clinics, v. 71, p. 78-83.
13. Koets A. (2014) Pathogenomics of MAP: powers of ten. Proceedings of 12 th ICP, Parma, Italy, p. 16.
14. Manning E.J.B., Collins M.T. (2001) Mycobacterium avium subsp.paratuberculosis: pathogen, pathogenesis and diagnosis. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 20 (1), 133-150.
15. Mohammed K.B, Ibrahim I.G, Mohamed Z.A. (2012) Biochemical analysis on cattle naturally infected with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. Proceedings of 11 th ICP, Sydney, Australia, p. 119-121..
16. Paratuberculosis /Johne's disease/ (2008) OIE. Manual of diagnostics and vaccines for Terrestrial Animals. 6<sup>th</sup> edition, Chapter. 2.1.11. 276-291.
17. Periasamy S, Tripathi B.N, Singh N., (2012) Mechanisms of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) induced apoptosis and necrosis in bovine macrophages. Proceedings of 11 th ICP, Sydney, Australia, p. 103-104.
18. Rastogi N, Legrand E, Sola C., (2001), The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz. 2001, 20 (1), 21-54.
19. Rodrigues A.B.F, Ristow P, Marassi C.D.et.al., (2005) Anatomopathology of paratuberculosis in dairy cattle from Rio de Janeiro, Brazil. Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Colloquium on paratuberculosis. 14-17 August, Copenhagen, Denmark.
20. Shigetoshi E., (2014), Current thoughts and future directions on host response to MAP. Proceedings of 12 th ICP, Parma, Italy, p. 174-175.
21. Sivakumar P., Tripathi B.N., Singh N., Sharma A. (2006) Pathology of naturally occurring paratuberculosis in water buffaloes. Vet. Pathol. 43: 455-462.
22. Vazquez P., Molina E., Alonso-Hearn M., Geijo M., Sevilla I.A. et.al., (2012) Characterization of immunopathological forms of bovine paratuberculosis: implications for infection control. Proceedings of the 11<sup>th</sup> International Colloquium on paratuberculosis, 5-10 Feb. Sydney, Australia, 136-137.
23. Williams E.S., Snyder S.P., Martin K.L. (1983) Pathology of Spontaneous and Experimental infection of North American wild ruminants with *Mycobacterium paratuberculosis*. Vet. Pathol. 20: 274-291.
24. Дашням Г. Мал, амьтны халдварт өвчин судлал. УБ. 1998. х. 119-121
25. Дорофеев К.А. Паратуберкулез. В кн.: Эпизоотология. под ред. Р.Ф. Сосова. М. "Колос", 1974. стр. 289-295
26. Стрижаков А.А. Паратуберкулез крупного рогатого скота в мире и в России. Ветеринария 2013, №11, стр. 3-10.
27. Тунгалаг Ч. Мал амьтны халдварт өвчин дэлхийн болон бүс нутаг, улс орны эдийн засаг, нийгэмд нөлөөлөх нь. Монголын мал эмнэлэг, 2005. №5 (64) х. 3-6