ЗАСГИЙН ГАЗРЫН ХЭРЭГЖҮҮЛЭГЧ АГЕНТЛАГ
МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ЕРӨНХИЙ ГАЗАР
УЛСЫН МАЛ ЭМНЭЛЭГ, АРИУН ЦЭВРИЙН ТӨВ ЛАБОРАТОРИ

МОНГОЛ УЛСЫН МАЛ ЭМНЭЛГИЙН АЛБА

МАЛ, АМЬТНЫ ЗАРИМ ӨВЧНИЙ ОНОШИЛГОО, ВАКЦИНЫ ГАРЫН АВЛАГА

НЭГДҮГЭЭР БОТЬ

АЛБАН ХЭРЭГЦЭЭНД

Улаанбаатар хот – 2025 он

© Мал эмнэлгийн ерөнхий газар, Улсын мал эмнэлэг, ариун цэврийн төв лаборатори. 2025 он

Орчуулсан: Содномдаржаагийн ДЭЛГЭРЦЭЦЭГ *(MSc.)*
Рүүрагчийн СОДНОМДАРЖАА, *Профессор (Ph.D)*

Орчуулгын редактор: Өлзийбатын ГЭРЭЛМАА *(MSc.)*
Рүүрагчийн СОДНОМДАРЖАА, *Профессор (Ph.D.)*

Дизайнер:
Цаасны хэмжээ:
Хэвлэлийн хуудас:
Хэвлэсэн газар: ХХК-д хэвлэв.

ӨМНӨХ ҮГ

Монголын мал эмнэлгийн алба Дэлхийн мал, амьтны эрүүл мэндийн байгууллага (ДМАЭМБ)-д гишүүнээр элссэнээс хойш тус байгууллагын бодлого чиглэлтэй уялдсан, өөрийн орны онцлогийг харгалзсан олон улсын стандартад нийцсэн үйл ажиллагаа явуулах чиг баримжааг баримталсаар ирэв. Үүний нэг илрэл бол ДМАЭМБ-ын жил бүрийн ерөнхий чуулганаар батлан гишүүн улсдаа зөвлөмж болгодог Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс (ГАЭМК)-ыг 2022 онд монгол хэлнээ орчуулан хэвлэж мал эмнэлгийн албаны бүтцийн болон малын эрүүл мэндтэй холбогдсон бүхий л байгууллагуудын удирдах болон гүйцэтгэх ажилтан, малын их, бага эмч нар мал, амьтны гаралтай бүтээгдэхүүн, тэжээл үйлдвэрлэгч, экспортлогч, импортлогч, борлуулагч, хэрэглэгч нартаа өргөн барьсан үйл явц билээ. Нэг мянган А4 нүүр бүхий хоёр боть номын цахим эхийг ДМАЭМБ-ын веб хуудсанд байршуулсныг уншигч Та татан авч аль сонирхсон сэдвээ сонгон ашиглах боломжтой юм.

Энэ удаад мал эмнэлгийн лабораторид ажиллагсад болон вакцин, биобэлдмэлийн үйлдвэрлэл эрхлэгч, чанар шалгагч нарын өдөр тутмын албан хэрэгцээнд зориулан Монгол улсын мал сүрэгт өргөн тохиолдож нийтийн эрүүл мэнд, олон улсын худалдаа, хүнсний бүтээгдэхүүний аюулгүй байдал, улс орны эдийн засагт сөргөөр нөлөөлдөг ДМАЭМБ-ын тусгай ангиллын 40 нэрийн халдварт, шимэгчтэх өвчнийг сонгон тэдгээрийн оношилгоо, тандалтын арга, вакцин, оношлох биобэлдмэл болон мал эмнэлгийн лабораторийн менежмент, биохамгааллын талаарх аргазүйн 10-н лавлах мэдээллийг ГАЭМК-ын нэгэн хэсэг болох “Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага’-ын 2023-2025 оны хэвлэлтээс орчуулан албан хэрэгцээнд зориулан ашгийн бус зорилгоор хэвлүүлэн түгээж байна.

ДМАЭМБ-ын 183 гишүүн улсын төлөөлөгчид, нарийн мэргэжлийн экспертүүдийн боловсруулж харилцан хүлээн зөвшөөрсөн мал, амьтны өвчний оношилгооны эдгээр олон улсын стандарт аргыг Монгол улс гишүүн орны хувьд мал эмнэлгийн албаныхаа бүхий л үйл ажиллагаанд нэвтрүүлэх үүргийг хүлээдэг билээ. Ийнхүү мал, амьтны өвчний оношилгоо, тэмцэх арга хэмжээний (вакцины) олон улсын эдгээр стандартыг Монголын Мал эмнэлгийн алба өөрийн үйл ажиллагаандаа байнга мөрдөн ажиллаж, үр дүнтэй хэрэгжүүлснээр манай орны мал, амьтан, тэдгээрийн гаралтай бүтээгдэхүүний олон улсын худалдааны чөлөөт байдал, хүнсний аюулгүй байдал болон хил дамжин халдварладаг мал, амьтны халдварт өвчинтэй тэмцэх шуурхай, баталгаат байдал зүй ёсоор хангагдана.

Сайн үйлс дэлгэрэх болтугай!

Мал эмнэлгийн ерөнхий газрын даргын үүргийг түр орлон гүйцэтгэгч
ДМАЭМБ-ын Монгол Улс дахь төлөөлөгч
Монгол Улсын Ерөнхий малын эмч Х.Алтангэрэл

ӨМНӨХ ҮГ

Монгол улсад нэгэн зууны тэртээ үүсэн байгуулагдаж тасралтгүй бэхжин хөгжсөөр үйл ажиллагаа нь нэгэнт жигдэрсэн Монголын мал эмнэлгийн албаны бүтцийн тулгуур нэг салбар нь Улсын мал эмнэлэг ариун цэврийн төв лаборатори (УМЭАЦТЛ) толгойлсон мал эмнэлгийн үйлчилгээний сүлжээ лабораториуд юм. 1947 оноос эхлээд 1960 он хүртэл нийслэл хот, бүх аймгийн төвд байгуулагдсан мал эмнэлгийн лабораториудын нэг үндсэн чиг үүрэг нь мал, амьтны халдварт өвчнийг шуурхай зөв оношлох, үр нөлөөтэй тандах, түүний үр дүнд суурилсан тэмцэх арга хэмжээг зааварчлах, зөвлөхөд оршино.

Монгол улс Дэлхийн мал, амьтны эрүүл мэндийн байгууллага (ДМАЭМБ)-д 1989 онд гишүүнээр элссэн цагаас хойш түүний гаргасан журам, зөвлөмж, стандартыг үйл ажиллагаандаа мөрдөхийг эрхэмлэж ирэв. Манай лабораторийн ажилтнууд мэргэжлийнхээ мэдээллийг өдгөө англи хэл дээр авч ашиглах чадвартай болж байгаа хэдий ч оношилгоо, тандалтын ажилдаа олон улсын хэмжээний эдгээр стандартыг бүх ажилтан нэгдсэн нэг зөв ойлголтоор, алхам алхмаар нэвтрүүлэх шаардлага тулгарч байна.

ДМАЭМБ-аас гишүүн улс орнуудын мал эмнэлгийн албадын чанарыг сайжруулахад онцгой анхааран кодексын болон гарын авлагын хэлбэрээр гаргасан олон улсын стандартыг ялангуяа мал, амьтны өвчний оношилгоо тандалтын ажилд нэвтрүүлэх шаардлагын талаар ДМАЭМБ- ын төлөөлөгч, Монгол улсын Ерөнхий малын эмчтэй зөвлөлдсөний үндсэн дээр мал эмнэлгийн лабораторийн ажилтан нарын өдөр тутмын албан ажлын хэрэгцээнд зориулан ДМАЭМБ-ын тусгай ангиллын 50 нэрийн халдварт өвчний оношилгоо, тандалтын арга, вакцин, оношлох биобэлдмэл болон мал эмнэлгийн лабораторийн менежмент, биохамгааллын тухай ДМАЭМБ-ын “Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага (ГАӨОВГА)-ын 2023, 2024, 2025 оны хэвлэлт”-ээс орчуулан хэвлэх ажлыг зохион байгуулж байна.

Шинжлэх ухаан, технологийн хурдацтай хөгжлийн үр дүнд мал, амьтны өвчний оношилгоо, вакцин, биобэлдмэлийн үйлдвэрлэл, хэрэглээтэй холбоотой арга, стандартууд тогтмол шинэчлэгдэж байна. Үүнтэй уялдуулан ДМАЭМБ-аас жил бүр шинэчлэн эрхлэн гаргадаг ГАӨОВГА-д орсон өөрчлөлт, шинэчлэлийг жил бүрийн долдугаар сард орчуулж, Мал, амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага (МАӨОВГА)-ын холбогдох сэдвүүдэд тусган шинэчилж байх зорилт тавьж байна. Мөн гарын авлагын цахим хувилбарыг УМЭАЦТЛ-ын цахим хуудсанд байршуулж, хүртээмжийг нэмэгдүүлэхийн зэрэгцээ эхний ээлжид сонгосон 50 сэдвээр хязгаарлахгүйгээр тусгай ангиллын бусад өвчний оношилгоо, тандалт болон холбогдох чиглэлийн сэдвээр үе шаттайгаар баяжуулан шинэчилж байхаар төлөвлөж байна.

Энэхүү гарын авлагыг бэлтгэх ажлыг дэмжиж, англи хэлнээс орчуулан, хянан тохиолдуулахад үнэтэй хувь нэмэр оруулсан малын эмч нарын баг болон орчуулга, хэвлэлийн ажлыг санхүүжүүлсэн “Мал аж ахуйн эдийн засгийн эргэлтийг нэмэгдүүлэх” төслийн хамт олонд гүн талархал илэрхийлье.

“Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага” нь мал эмнэлгийн лабораторийн мэргэжилтнүүдийн мэдлэг, ур чадварыг дээшлүүлэх, оношилгоо, тандалтын чанар, найдвартай байдлыг сайжруулах, олон улсын стандартыг үндэсний хэмжээнд нэвтрүүлэхэд бодитой хувь нэмэр оруулна гэдэгт итгэлтэй байна.

Мал эмнэлгийн онош зүйчдийн оношлох эрдэм төгс, бүтээл туурвил арвин байх болтугай!

Улсын мал эмнэлэг ариун цэврийн
төв лабораторийн захирал Ө.Гэрэлмаа

ЭРХЭМ УНШИГЧ ТАНАА

Дэлхийн мал, амьтны эрүүл мэндийн байгууллага (ДМАЭМБ)-ын нарийн мэргэжлийн экспертүүдийн боловсруулж шаардлагатай үед нь засвар оруулан жил бүр шинэчилж гаргадаг мал, амьтны өвчний оношилгоо, вакцин үйлдвэрлэл, түүний чанарын шалгалтын олон улсын стандарт аргуудаас орчуулан дээрх чиглэлээр ажиллаж байгаа манай мал эмнэлгийн албаны оношилгоо, судалгаа, үйлдвэрлэл, чанарын хяналтын мэргэжилтнүүддээ толилуулж байгаадаа бид туйлын баяртай байна.

ДМАЭМБ-ын Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс - I ба II боть – 2022 (2026) зэрэг мал эмнэлгийн хууль эрх зүй, менежмент, малын өвчнийг оношлох, тэмцэх, устгах, эрүүл мэндийн статусыг тогтоох, баталгаажуулах, олон улсын худалдааг хөнгөвчлөхөд чиглэсэн арав гаруй бүтээлийг орчуулсан болон боловсруулсан туршлагадаа дулдуйдан бид мал эмнэлгийн шинжлэх ухааны ихэнх нарийн мэргэжлийн чиглэлийн онол, арга зүйн орчин үеийн мэдлэг, ойлголтыг багтаасан баялаг утга агуулга, практик ач холбогдол бүхий ДМАЭМБ-ын Мал, амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэхүү гарын авлагаас сонгож өгсөн сэдвийг аль болохоор үг гээлгүй, агуулгыг алдагдуулалгүй орчуулан хүргэхийг зорин хичээсний дүнд дэлхийн мал эмнэлгийн мэргэшсэн шилдгүүдийн харилцан зөвлөлдөж боловсруулсан 50 сэдэв бүхий 1000 гаруй нүүр хуудас нарийн мэргэжлийн тулгуур бүтээлийг өнөөдөр уншигч Танаа хүргэж байна.

Шинжлэх ухаан технологийн ирмүүн хөгжлийн үр дүнд мал, амьтны өвчнийг оношлох, тандах шинжилгээ, вакцины үйлдвэрлэл, чанар шалгалтад шинээр нэвтэрсэн арга технологийн, ихэвчлэн өмнө нь тодийлөн орчуулж хэрэглээгүй зарчим, механизм, ойлголт, нэр томьёоны агуулгыг чадан ядан орчуулснаа тайлбарлах ялдамд уншигч Та бүхний мэргэн оюун ухаан, нарийн мэргэжлийн зөвлөгөө, санал, шүүмжийг хүлээн авч жил бүр шинэчлэх цахим хувилбарт шингээснээр энэхүү гарын авлагын орчуулгын агуулга, нэр томьёо улам төгөлдөржинө гэж найдаж байна. Нөгөөтээгүүр энэхүү бүтээл дэх тодорхой нэрийн өвчин тус бүрд хамаарах арга технологийг эхлэн суралцагсдад бус харин тэр чиглэлийн мэдлэг ойлголтыг нэлээд өөриймшүүлсэн мэргэжилтэнд зориулан тухайн халдвар, өвчний оношилгоо, вакцин үйлдвэрлэл, чанарын шалгалт шинжилгээг биечлэн гүйцэтгэдэг, мэргэшсэн судлагч шинжлэгчид тайлбарласан бүтээл болох тул тухайн арга технологийг элдэв тодотголгүйгээр оноосон нэрээр нь, жишээ нь “олшруулалт”, “дараалал” гэх мэтээр шууд илэрхийлсэн зарим үгийн утгыг өмнөх бичвэрээс нь ухаж ойлгох хэрэгтэй байж магадгүйг уншигчиддаа учирлаж байна.

Шинжлэх ухааны нарийн мэргэжлийн утга төгөлдөр, гүн агуулга бүхий үг хэллэг, нэр томьёог аль болохоор зөв ойлгон орчуулахад чин сэтгэлээсээ тусалж зөвлөсөн профессор Д.Оргил, халдварт өвчин, бактери судлагч, малын зөвлөх эмч Ц.Сугир, математикч, магистр А.Эрдэнэсувд, биологич, доктор (Ph.D) Р.Сүнжидмаа, генетикч, магистр Ж.Тэмүүжин нартаа талархал дахин дэвшүүлье.

ДМАЭМБ-ын Мал, амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлагаас бидний орчуулсан сэдэвтэй холбоотой санал, шүүмж, зөвлөгөө, хүсэлтээ УМЭАЦТЛ-ын захирлын цахим шуудангаар ирүүлнэ үү.

Номын цагаан буян дэлгэрэх болтугай.

Орчуулгын баг

ГАРЧИГ

ӨМНӨХ ҮГ		3-6
НЭР ТОМЬЁОНЫ ТОДОРХОЙЛОЛТ		7-12
БҮЛЭГ 1 (1.1.1)	МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ОНОШИЛГООНЫ ЛАБОРАТОРИЙГ УДИРДАХУЙ.....	13-22
БҮЛЭГ 2 (1.1.2)	ОНОШИЛГООНЫ СОРЬЦ ЦУГЛУУЛАХ, ИЛГЭЭХ, ХАДГАЛАХ.....	23-36
БҮЛЭГ 3 (1.1.4)	БИОАЮУЛГҮЙ АЖИЛЛАГАА БА БИОХАМГААЛАЛ: МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ЛАБОРАТОРИ, ТУРШИЛТЫН АМЬТНЫ БАЙРАНД БИОЛОГИЙН ЭРСДЭЛИЙГ УДИРДАХ СТАНДАРТ.....	37-54
БҮЛЭГ 4 (1.1.8)	МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ВАКЦИН ҮЙЛДВЭРЛЭЛИЙН ЗАРЧИМ.....	55-70
БҮЛЭГ 5 (1.1.9)	МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ЗОРИУЛАЛТААР ХЭРЭГЛЭХ БИОЛОГИЙН МАТЕРИАЛЫН АРИУН, БОХИРДОЛГҮЙ БОЛОХЫГ ТОГТООХ ШИНЖИЛГЭЭ.....	71-89
БҮЛЭГ 6 (2.1.1)	БИЧИЛ БИЕТНИЙ ЭСРЭГ ЭМД БАКТЕРИЙН ТЭСВЭРЖИЛТИЙГ ШАЛГАХ АРГА ЗҮЙ.....	90-104
БҮЛЭГ 7 (2.2.1)	ЭСРЭГБИЕ ИЛРҮҮЛЭХ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГА БОЛОВСРУУЛАХ, ОНОВЧТОЙ БОЛГОХ.....	105-121
БҮЛЭГ 8 (2.2.2)	ЭСРЭГТӨРӨГЧ ИЛРҮҮЛЭХ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГА БОЛОВСРУУЛАХ, ОНОВЧТОЙ БОЛГОХ.....	122-138
БҮЛЭГ 9 (2.2.3)	НУКЛЕИН ХҮЧИЛ ИЛРҮҮЛЭХ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГА БОЛОВСРУУЛАХ, ОНОВЧТОЙ БОЛГОХ.....	139-156
БҮЛЭГ 10 (2.3.4)	ВАКЦИНЫ ҮЙЛДВЭРЛЭЛ, ЧАНАР ШАЛГАЛТАД ТАВИХ НААД ЗАХЫН ШААРДЛАГА.....	157-169
БҮЛЭГ 11 (3.1.1)	БООМ ӨВЧИН.....	170-182
БҮЛЭГ 12 (3.1.3)	ХЭЛ ХӨХРӨХ ӨВЧИН.....	183-203
БҮЛЭГ 13 (3.1.4)	БРУЦЕЛЛЁЗ ӨВЧИН.....	204-251
БҮЛЭГ 14 (3.1.5)	КРЫМ-КОНГИЙН ЦУСАРХАГ ХАЛУУРАЛ ӨВЧИН.....	252-260
БҮЛЭГ 15 (3.1.6)	БЭТЭГ ӨВЧИН (*E. granulosus болон E. multilocularis-ийн халдвар*).....	261-273
БҮЛЭГ 16 (3.1.8)	ШҮЛХИЙ ӨВЧИН.....	274-309
БҮЛЭГ 17 (3.1.12)	ЛЕПТОСПИРОЗ.....	310-322
БҮЛЭГ 18 (3.1.13)	ХӨХТӨН АМЬТНЫ СҮРЬЕЭ ӨВЧИН.....	323-343
БҮЛЭГ 19 (3.1.16)	НИПАХ БОЛОН ХЕНДРА ВИРУСТ ӨВЧИН.....	344-363
БҮЛЭГ 20 (3.1.19)	ГАЛЗУУ ӨВЧИН.....	364-403
БҮЛЭГ 21 (3.1.23)	ТРИХНЕЛТЭХ ӨВЧИН.....	404-415
БҮЛЭГ 22 (3.3.4)	ШУВУУНЫ ТОМУУ (ӨНДӨР ХОРУУТ ТОМУУНЫ ВИРУСИЙН ХАЛДВАР)	416-498
БҮЛЭГ 23 (3.3.14)	НЬЮКАСЛЫН ӨВЧИН (НЬЮКАСЛЫН ӨВЧНИЙ ВИРУСИЙН ХАЛДВАР)....	499-522

НЭР ТОМЬЁОНЫ ТОДОРХОЙЛОЛТ

ДМАЭМБ-ын Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлагын хэрэглэгчдэд хэрэгтэй байх магадлалтай нэр томьёог хязгаартайгаар сонгож тодорхойлолтыг дор оруулав.

- **Ажлын эх омог**

Зорчуулсан түвшнээрээ үндсэн эх омог болон үйлдвэрлэлийн омгийн хооронд байгаа бичил биет.

- **Антропоноз буюу хүнээс амьтанд халдвар дамжих**

Антропоноз гэж байгалийн жамаар хүнээс амьтанд дамжин халдварладаг халдвар эсхүл өвчнийг хэлнэ.

- **Анхдагч эс**

Хэвийн эдээс гарган авсан, дээд тал нь арван удаа сэлгэн өсгөвөрлөсөн, нийлүүлсэн эх эс.

- **Ариун чанар**

Амьдрах чадвартай бохирдуулагч бичил биетэн агуулаагүй болохыг батлагдсан, шаардлага хангах шинжилгээгээр нотлон харуулах

- **Аюулгүй чанар**

Үйлдвэрлэгчийн зөвлөсөн эсхүл санал болгосны дагуу хэрэглэхэд хэсэг газрын болон тогтолцооны гаж урвал үүсгэх шинж чанаргүй мал амьтан, хүн, хүрээлэн буй орчинд хавьцах ойртоход аюул учруулсан мэдээлэлгүй байх.

- **Баталгаажуулалт**

Зөв боловсруулж, ончийг нь тааруулж стандартчилсан шинжилгээний аргыг зориулалтаар нь хэрэглэхэд зорилгоо хангах эсэхийг тодорхойлох үйл явц.

- **Биоаюулгүй ажиллагаа**

Биологийн материалд санамсаргүй өртөх эсхүл тэдгээрийг тохиолдлоор алдахаас хамгаалах зарчим, бодит үйл ажиллагааг лабораторийн биоаюулгүй ажиллагаа гэж тодорхойлно.

- **Биологийн аюул (биоаюул) (CWA 15793:2011)**

Биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хороос үүсэх аюулын болзошгүй эх үүсвэр.

- **Биологийн эмгэг төрүүлэгч (CWA 15793:2011)**

Хүн, амьтан, ургамалд элдэв халдвар, харшил, хордлого үүсгэх боломжтой аливаа бичил биетэн, түүний дотор генетикийн аргаар өөрчилсөн, эсийн өсгөвөр, шимэгч орно. Жич: био эрсдэлийн дүн шинжилгээний хүрээнд прионыг биологийн үүсгэгч гэж үзнэ.

- **Биологийн эрсдэл (био эрсдэл) (CWA 15793:2011)**

Биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл тэдгээрийн хор нь хор хохирлын эх үүсвэр байх тохиолдолд хор хохирол учрах магадлал ба хор хохирлын хэмжээний хослолыг хэлнэ. Жич: хор хохирлын эх үүсвэр нь санамсаргүй өртөх, тохиолдлоор гадагш гаргах эсхүл алдах, хулгайлагдах, буруугаар ашиглах, зориулалтыг нь өөрчлөх, зөвшөөрөлгүй авах, санаатайгаар зөвшөөрөлгүй гадагш гаргах зэрэг байж болно.

- **Биохамгаалал**

Лабораторийн доторх биологийн материал алдагдах, хулгайлагдах, буруугаар ашиглах, зөвшөөрөлгүй авах, санаатайгаар зөвшөөрөлгүй гадагш гаргахтай тэмцэхийг лабораторийн биохамгаалал гэж тодорхойлно.

- **Био эрсдэлийн удирдлага (ДМАЭМБ-ын Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс)**

Био эрсдэлийн түвшинг бууруулахын тулд хэрэглэж болох арга хэмжээг олж тодорхойлох, сонгох, хэрэгжүүлэх үйл явцыг хэлнэ.

- **Био эрсдэлийн удирдлага хариуцсан зөвлөх (CWA 15793:2011)**

Байгууллагад учирч буй биоаюулын талаар мэргэшсэн, дээд удирдлага, ажилтнуудад биоэрсдэлийн удирдлагын асуудлаар зөвлөгөө өгөх мэдлэг, ур чадвартай хувь хүнийг хэлнэ.

- **Био эрсдэлийн удирдлагын тогтолцоо (CWA 15793:2011)**

Био эрсдэлийн бодлогыг боловсруулж хэрэгжүүлэх, био эрсдэлийг удирдахад ашиглах байгууллагын удирдлагын тогтолцооны нэг хэсгийг хэлнэ.

- **Био эрсдэлийн үнэлгээ (CWA 15793:2011)**

Биоаюулаас үүрах био эрсдэлийг үнэлэх үйл явц бөгөөд үүгээр аливаа хэрэгжүүлж байгаа хяналтын арга хэмжээг харгалзан үзэж био эрсдэл(үүд) нь зөвшөөрөгдөх эсэхийг шийдвэрлэнэ.

- **Био эрсдэлийн шинжилгээ (ДМАЭМБ-ын Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс)**

Биологийн аюулыг таньж тогтоох, эрсдэлийг үнэлэх, био эрсдэлийг удирдах, био эрсдэлийн мэдээлэл харилцаа зэргээс бүрдэх үйл явцыг хэлнэ.

- **Босго мөчлөгийн утга (Ct утга)**

Бодит цагийн полимеразагийн гинжин урвалын гэрэлт дохио суурь хэмжээнээс давж гэрэлтэхэд шаардагдах олшруулалтын мөчлөгийн тоо

- **Вакцин**

Бичил биетэн, тэдгээрийн бүрэлдэхүүн хэсэг, хорын төрлөөс үл хамааран тэдгээрээс гаралтай эсхүл тэдгээрийг агуулж амьтанд өвчний эсрэг идэвхтэй дархлаа төрүүлэх зориулалттай бүх бүтээгдэхүүн орно.

- **Вирус саармагжуулах урвалд хэрэглэх шингэлэлт**

Вирус саармагжуулах урвалд хэрэглэдэг шингэлэлтийг илэрхийлэх хоёр өөр арга бий. Европт урвалд эсрэгтөрөгч нэмэхээс өмнө шингэлэлтийг тооцож ирсэн бол Америкийн Нэгдсэн Улс болон бусад улсад ихэвчлэн эсрэгтөрөгч нэмсний дараа шингэлэлтийг илэрхийлнэ. Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлагад дээрх хоёр өөр хувилбарын эхнийхийг “эхний шингэлэлт”, харин хоёрдохыг “эцсийн шингэлэлт” гэж нэрлэсэн болно.

- **Гүйцэтгэлийн үзүүлэлт**

Анализийн мэдрэх болон өвөрмөц чанар, тохирол, нарийвчлал, оношилгооны мэдрэх болон өвөрмөц чанар,таарц, тохирцыг хамарсан шинжилгээний аргын шинж чанар.

- **Гэрлийн нягт**

Гэрэл шингээлтийг үзэх.

- **Дамжмал эс**

in vitro нөхцөлд үржих өндөр чадавхтай, түүнийгээ тогтвортой дамжуулдаг эсийн шугам

- **Дулаан тэсвэрлэх**

Вакцины тухайд дулаан тэсвэрлэх гэдэг нэр томьёог үйлдвэрлэгчийн зөвлөснөөс дээш температурт түр хадгалсны дараа хамгаалах дархлаа төрүүлэх чанараа хадгалах чадварыг тодорхойлоход хэрэглэнэ. Дулаан тэсвэрлэх чанарыг баримтаар нотолно.

- **Дүйцэх чанар**

Шинжилгээний шинэ аргад жижиг өөрчлөлт ороход түүний гүйцэтгэлийн шинж чанар баталгаажсан шинжилгээний адилаар статистикийн тогтоосон хязгаарт байгаа нөхцөлд энэ нэр томёог хэрэглэнэ.

- **Дээж**

Шинжилгээнд хэрэглэх зорилгоор сорьцоос дээжлэн авсан материал.

- **Зааг/Босго**

Дархлаа судлалд шинжилгээний сөрөг болон эерэг үр дүнг хооронд нь ялгаварлахаар сонгож тогтоодог зааг эсхүл босго утга бөгөөд үүнд тодорхойгүй эсхүл эргэлзээтэйд тооцох утгын хязгаарыг оруулж болно.

- **Идэвх**

Биологийн бүтээгдэхүүний идэвх нь дархлаа төрүүлэх идэвхтэй бүрэлдэхүүн хэсгийн төвшрүүлэг юм. Вакцины тухайд энэ нь дархлаа төрүүлэх өвөрмөц бодисын төвшрүүлэг ба эсрэг ийлдсийн тухайд өвөрмөц эсрэгбиеийн төвшрүүлэг юм.

- **Ийлдэсний урвал өөрчлөгдөх**

  i) Тодорхой эсрэгтөрөгчид өвөрмөц ийлдэс судлалын шинжилгээ хийх нөхцөлд ийлдсийн сөрөг урвал эерэг урвалтай болж өөрчлөгдсөнийг нотлон харуулахыг

  ЭСХҮЛ

  ii) Цочмог өвчтэй болон өвчлөөд эдгэрсэн амьтны ийлдсэнд тодорхой эсрэгтөрөгчид өвөрмөц дараалсан шинжилгээ хийхэд эсрэгбиеийн агууламж дөрөв дахин эсхүл түүнээс илүү нэмэгдсэнийг нотлон харуулахыг хэлнэ.

- **Илрүүлэх хязгаар (ИлХ)**

ИлХ гэдэг нь заасан дээжид, наад зах нь цаг хугацааны тодорхой тогтоосон хувьд нь эерэг үр дүн гаргах шинжлэгдэхүүний тооцоолсон хэмжээ бөгөөд анализийн мэдрэх чанарын хэмжүүр юм

- **Лабораторийн хоорондын харьцуулалт (ур чадварын сорил)**

Нэг лаборатори лавлагаа болох шинжилгээний дээжийн шинж чанарыг тодорхойлоод түүнийг шинжлэхэд оролцсон хоёр болон түүнээс олон лабораторийн шинжилгээний аргын гүйцэтгэл болон эсхүл лабораторийн чадамжийн аливаа үнэлгээ.

- **Лабораторийн аюулгүй ажиллагаа**

Биоаюулгүй ажиллагааг үзэх.

- **Лабораторийн биохамгаалал**

Биохамгааллыг үзэх.

- **Лабораторийн дотоод шалгалт**

Шинжилгээний гүйцэтгэл болон техник ур чадварт хяналт шинжилгээ, баталгаажуулалт, тохируулга хийхэд шууд хамаарах лаборатори доторх чанарын үнэлгээний бүх үйл ажиллагаа.

- **Лавлах лаборатори**

Амьтны тухайн заасан өвчнийг эсхүл түүнийг шинжлэх арга зүйн талаар шинжлэх ухааны болон оношилгооны хүлээн зөвшөөрөгдсөн туршлагатай, тэр дундаа лавлагааны урвалж бодис болон дээжийн шинж чанар, хэрэглэх зориулалтыг тогтоох чадвартай лабораторийг хэлнэ.

- **Мэдрэх чанар (анализийн)**

”Илрүүлэх хязгаар”-тай ижил утгатай ба тогтоосон үнэмшилтэйгээр хэмжиж болох шинжлэгдэхүүний хамгийн бага илрэх хэмжээг хэлэх ба шинжлэгдэхүүнд эсрэгбие, эсрэгтөрөгч, нуклеин хүчил, амьд биетэн орно.

- **Мэдрэх чанар (оношилгооны)**

Халдвартай нь тогтоогдсон лавлагааны амьтан шинжилгээгээр эерэг дүн үзүүлсэн хувь хэмжээ. Халдвартай амьтныг шинжлэхэд сөрөг дүн үзүүлбэл хуурамч сөрөг үр дүн гэж үзнэ.

- **Мэдрэх чанар (харьцангуй)**

Нэг эсхүл хавсарсан шинжилгээний аргаар эерэг болохыг нь тогтоосон лавлагааны амьтныг харьцуулах шинжилгээний аргаар шинжлэхэд эерэг дүн үзүүлсэн хувь хэмжээ.

- **Нарийвчлал**

Тодорхой нөхцөлд ижил дээж шинжилгээний олон дахин хэмжилтийн доторх сарнилын (хувьсамж, стандарт алдаа, хувьслын коэффициент) зэрэглэл

- **Өвөрмөц чанар (анализийн)**

Үндсэн дээж доторх илрүүлэх гэж байгаа шинжлэгдэхүүн болон бусад бүрэлдэхүүн хэсгийг хооронднь шинжилгээгээр ялгаварлаж чадах зэрэглэл ба анализийн өвөрмөц чанар өндөр байвал хуурамч эерэг үр дүн гарах түвшин доогуур байна.

- **Өвөрмөц чанар (оношилгооны)**

Халдваргүй нь тогтоогдсон лавлагааны амьтан шинжилгээгээр сөрөг дүн үзүүлсэн хувь хэмжээ. Халдваргүй амьтныг шинжлэхэд эерэг дүн үзүүлбэл хуурамч эерэг үр дүн гэж үзнэ.

- **Өвөрмөц чанар (харьцангуй)**

Нэг эсхүл хавсарсан шинжилгээний аргаар сөрөг болохыг нь тогтоосон лавлагааны амьтныг харьцуулах шинжилгээний аргаар шинжлэхэд сөрөг дүн үзүүлсэн хувь хэмжээ.

- **Өвөрмөц эсрэгбие сөрөг (ӨЭС)**

Тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгч бичил биетний эсрэгбие агуулаагүй нь шаардлага хангасан шинжилгээгээр тогтоогдсон амьтан мөн түүнчлэн ӨЭС сөрөг шувууны өндөгт хамааруулан хэрэглэнэ.

- **Солбицох урвал**

Хуурамч эерэг урвал хэсгийг үзэх

- **Сорьц**

Шинжилгээнд илгээх материал.

- **Стандарт урвалж**
    - Олон улсын стандарт урвалж

Аливаа бусад урвалж, шинжилгээний аргад засвар тохируулга хийхэд ашиглах Олон улсын лавлах лабораторид бэлтгэж түгээдэг стандарт урвалж бодис

- Үндэсний стандарт урвалж

  Үндэсний лавлах лабораторид бэлтгэж түгээдэг, олон улсын стандарт урвалж бодистой харьцуулж засвар тохируулга хийсэн стандарт урвалж бодис

- Ажлын стандарт (урвалж)

  Үндэсний стандарт урвалж бодистой харьцуулж, үндэсний стандарт урвалж бодис байхгүй нөхцөлд өөрийн лабораторид шинж чанарыг нь маш сайн тодорхойлсон стандарт урвалж бодис ашиглан засвар тохируулга хийсэн, тогтмолжсон шинжилгээнд хяналт болон/эсхүл шинжилгээний үр дүнг залруулахад ашигладаг стандарт урвалж бодис

- **Таамагласан утга (сөрөг)**

Шинжилгээгээр сөрөг дүн үзүүлсэн учраас тухайн амьтан халдваргүй байх магадлал: таамагласан утга нь тухайн шинжилгээний оношилгооны мэдрэх чанар, оношилгооны өвөрмөц чанар, халдварын тархалтын функц юм.

- **Таамагласан утга (эерэг)**

Шинжилгээгээр эерэг дүн үзүүлсэн учраас тухайн амьтан халдвартай байх магадлал: таамагласан утга нь тухайн шинжилгээний оношилгооны мэдрэх чанар, оношилгооны өвөрмөц чанар, халдварын тархалтын функц юм.

- **Таарц**

Тодорхой нэг лабораторид шинжилгээний ижил аргаар нэг дор эсхүл өөр өөр цаг хугацаанд зэрэгцүүлэн шинжилсэн дээж хоорондын үр дүн таарах түвшин

- **Тархалт**

Тодорхой цаг хугацаанд популяци дахь халдвартай амьтны эзлэх хувийн үнэлэлт бөгөөд тохиолдолтой андуурч болохгүй

- **Тасалгааны температур**

Тасалгааны температур гэсэн нэр томьёогоор ажлын тохиромжтой орчны температурыг илэрхийлэх зорилготой. Үүнд нарийн хязгаар тогтоож болохгүй ч 18–25°C байлгахыг зөвлөдөг. Тухайн шинжилгээ явуулах температурыг тусгайлан зааж өгсөн тохиолдолд шаардлагатай бол агаар сэлгэгч ашиглан заасан температурыг бүрдүүлнэ; эс бөгөөс шинжилгээний үзүүлэлтэд нөлөөлж болзошгүй.

- **Тогтвортой байдал**

Тогтвортой байдал гэж шинжилгээ хийх нөхцөл байдалд гарч болох бага зэргийн хэлбэлзэлд үл автагдах шинжилгээний чадавхыг хэлнэ

- **Тохиолдол**

Тогтоосон тодорхой хугацаанд мэдрэмтгий популяцид тохиолдсон шинэ халдварын түвшний үнэлэлт, үүнийг тархалттай андуурч болохгүй

- **Тохирол**

Үйлчлэл эсхүл таньц нь мэдэгдэж байгаа лавлагаа стандарт урвалжийн үзүүлэх утгатай шинжилгээний утга ойролцоо байхыг хэлнэ.

- **Тохирц**

Нэг ижил дээжийг таслан хувааж өөр өөр лабораторид ижил аргаар шинжлэхэд тогтвортой үр дүн үзүүлэх шинжилгээний аргын чадвар.

- **Тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгч (ТЗЭТ) үгүй**

Тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгч бичил биетэн агуулаагүй нь шаардлага хангасан шинжилгээгээр тогтоогдсон амьтан, түүнчлэн ТЗЭТ-гүй шувууны өндөг.

- **Ур чадварын сорил**

Адилхан арга, урвалж, хяналт хэрэглэн шинжилгээ хийсэн лабораториудын чанараар илэрхийлсэн үр дүнг хооронд харьцуулж гаргасан лабораторийн чадамжийн нэг үнэлгээ.

- **Уялдуулал**

Ижил төстэй шинжилгээний аргад тохируулга хийх, шинжилгээнд эерэг сөргийг зааглах болон шинжилгээний үр дүнг илэрхийлэх утгыг харилцан тохирох зэргээр лабораториуд шинжилгээний дүнг нэгдсэн нэг аргаар боловсруулж үнэлдэг байх лаборатори дундын тохиролцооны үр дүн.

- **Үйлдвэрлэлийн эх омог**

Цааш өсгөвөрлөхгүйгээр бэлдмэлийн бөөний үйлдвэрлэлийг эхлүүлэхэд хэрэглэх зорчуулалтын тодорхой түвшинд байгаа бичил биетэн.

- **Үндсэн эх омог (үүсгэгч, омог)**

Зорчуулах бусад бүх эх омгийн эх үүсвэр болсон, зорчуулалтын тогтоосон түвшинд байгаа, нэг цувралаас олж бэлтгээд нэг үйл ажиллагаагаар хуваарилан савлаж хамтад нь боловсруулж хадгалсан бичил биетний нэгэн жигд байдал, тогтвортой чанарыг хангах, бохирдохоос хамгаалах үүднээс жижиглэн тасалж авсан бичил биетний цуглуулга

- **Үндсэн эх эс (шугам, эх, нөөц)**

Биологийн бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх эсхүл шинжлэхэд хэрэглэхээр тогтоосон түвшинд зорчуулж, нэг үйл ажиллагаагаар хуваарилан савлаж хамтад нь боловсруулж хадгалсан эсийг нэгэн жигд байдал, тогтвортой чанарыг нь хангах, бохирдохоос хамгаалах үүднээс жижиглэн тасалж авсан эсийн цуглуулга

- **Үр нөлөө**

Зөвлөсөн нөхцөлд хэрэглэхэд үйлдвэрлэгчийн санал болгосон үр дүнд хүргэх биологийн бүтээгдэхүүний онцгой чанар.

- **Филогеограф**

Популяци болон амьтны зүйлийн генетик болон газар зүйн бүтцийг судлах ухаан

- **Харьцуулах арга (эн тэнцүү шинжилгээ)**

Шинэ эсхүл шинжилгээний өөр аргын гүйцэтгэлийн зарим үзүүлэлтийг стандарт шинжилгээний арга хэрэглэсэн лаборатори хоорондын дүнтэй харьцуулж тодорхойлох ба ингэхдээ оролцогч лаборатори өөрийн шинжилгээний арга, урвалж, хяналтыг ашиглан шинжилгээ хийж үр дүнг тоон үзүүлэлтээр илэрхийлнэ.

- **Хурилдуурдах**

Энэхүү гарын авлагад хурилдуурдах хурдыг хурилдуурдах харьцангуй хүчээр илэрхийлэн түүнийг дараах томьёогоор илтгэх ‘g’ үсээр тэмдэглэсэн.

$$\frac{(\text{RPM} \times 0.10472)^2 \times \text{Radius (cm)}}{980} = g$$

RMP нь роторын нэг минутад эргэх тоо (МЭТ) бөгөөд радиус (см) нь роторын гараас хуруу шилний ёроол хүртэлх сантиметрээр илэрхийлэгдэх радиус юм.

Өгөгдсөн g утгад нийцэх МЭТ-г тухайн роторт тохируулан тооцохдоо дараах томьёог ашиглана.

$$\frac{\text{RPM} = \sqrt{g \times 980}\,/\text{Radius (cm)}}{0.10472}$$

- **Хуурамч-сөрөг урвал**

Тодорхой бичил биетний халдварт өртсөн эсхүл халдвар авсан амьтны дээж шинжлэхэд сөрөг урвал үзүүлэх нь анализийн мэдрэх чанар муу, анализийн өвөрмөц чанар хязгаарлагдмал, шинжлэгдэхүүн муудсанаас шалтгаалж болох ба энэ нь оношилгооны мэдрэх чанарыг бууруулна.

- **Хуурамч-эерэг урвал**

Тодорхой бичил биетний халдварт өртөх эсхүл халдвар авах үндэслэлгүй амьтныг шинжлэхэд эерэг урвал үзүүлэх нь дархлааны солбицох урвал, шинжилсэн дээжийн хөндлөнгийн бохирдол, өвөрмөц бус урвалаас шалтгаалж болох ба энэ нь оношилгооны өвөрмөц чанарыг бууруулна.

- **Хэмжих урвал**

Шинжилгээ эсхүл шинжилгээний арга, жишээ нь энзим холбоост дархлааны урвал, хавсарга холбох урвал, полимеразагийн гинжин урвалын шинжилгээтэй ижил утга агуулна

- **Цуврал**

Нэг ижил, үл давтагдах кодолсон дугаараар ялган тогтоох бүх вакцин эсхүл эсрэгтөрөгч, эсрэгбие гэх мэт бусад урвалж.

- **Цэвэршилт**

Эцсийн бүтээгдэхүүн болгон бэлтгэсэн биологийн бүтээгдэхүүний чанар бөгөөд:

а) тухайн бүтээгдэхүүнд шаардагдах шинжилгээний аргад тодорхойлсон хөндлөнгийн аливаа бичил биет болон материал (органик эсхүл органик бус) агуулаагүй (харьцангуй),

б) бүтээгдэхүүний аюулгүй чанар, идэвх, үр нөлөөнд харшлах хөндлөнгийн бичил биетэн эсхүл материал агуулаагүй байна.

- **Шингэлэлт**

Урвалжийг шингэрүүлэхийн тулд хийх шингэлэлтийг жишээ нь 4 дотор 1 эсхүл ¼ гэж заасан бол энэ нь нэг хэсгийг гурван хэсэг дээр нэмнэ гэсэн утгатай, өөрөөр хэлбэл Б-д хийсэн А -гийн 25% уусмал болно.

а) э/э – энэ нь эзлэхүүнд эзлэхүүнийг (хоёр шингэний тухайд).

б) ж/э – энэ нь жинг эзлэхүүнд (шингэнд хатуу бодис нэмэх).

- **Шингээлт эсхүл гэрлийн нягт**

Шингээлтийг гэрлийн нягт (ГН) гэж бас нэрлэх ба тодорхой орчныг нэвтэлсэн гэрлийн хэмжээ юм. Гэрэл шингээлт нь шинжлэгдэхүүний хэмжээтэй хувь тэнцүү болохыг нь тогтоосон олон шинжилгээний арга бий. ГН-ыг тодорхой долгионы уртад спектрофотометргээр хэмжинэ. Түүнийг ГН = log10 (шууд туссан гэрэл/нэвтэлсэн гэрэл) гэж тооцоолно.

- **Шинжилгээ**
  - Илрүүлэх

    Өргөн хүрээнд хэрэглэхэд зохимжтой оношилгооны өвөрмөц чанар өндөр шинжилгээний арга
  - Баталгаажуулах

    Ихэвчлэн шинжилгээний бусад аргаар илэрсэн эерэг үр дүнг баталгаажуулахад хэрэглэдэг оношилгооны өвөрмөц чанар өндөр шинжилгээний арга

- **Шинжилгээний арга**

Аливаа шинжлэгдэхүүнийг илрүүлэх техникийн тусгай аргачлал (хэмжих урвал гэсэнтэй ижил утгатай)

- **Шинжилгээний ач холбогдлыг үнэлэх ROC шинжилгээ**

ROC шинжилгээ нь: хэмжлийн үр дүнг нь дараалсан эсхүл үргэлжилсэн тоон утгаар илэрхийлдэг шинжилгээний аргын ерөнхий тохирлыг босго утгаас хамааралгүйгээр үнэлдэг аргачлал юм. ROC муруйн доорх талбай нь шинжилгээний аргын нийт тохирлыг 0.5-аас (ач холбогдолгүй шинжилгээ) 1-ийн (төгс шинжилгээ) хооронд хэлбэлзэх ганц тоон утгаар тооцоолж илэрхийлнэ.

- **Эрсдэл (Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс)**

Мал, амьтан, хүн амын эрүүл мэндэд хор хөнөөл учруулах үйл явдал эсхүл сөрөг нөлөө үзүүлэх тохиолдол гарах магадлал, биологийн болон эдийн засгийн болзошгүй үр дагаврын цар хүрээг хэлнэ.

- **Эрсдэлийн мэдээлэл харилцаа (Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс)**

Эрсдэлийн шинжилгээ хийх бүхий л явцад эрсдэл, эрсдэлд холбогдох хүчин зүйл, эрсдэлийг танин мэдэхүйн талаарх мэдээлэл, үзэл бодлыг эрсдэлийг үнэлэгч, эрсдэлийн менежер, эрсдэлийн мэдээлэл харилцаа хариуцагч, олон нийт, бусад сонирхогч талын хооронд харилцан дамжуулах, солилцохыг хэлнэ.

- **Эрсдэлийн тоон үнэлгээ (Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс)**

Эрсдэлийн үнэлгээний үр дүнг тоон утгаар илэрхийлэх үнэлгээг хэлнэ.

- **Эрсдэлийн чанарын үнэлгээ (Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс)**

Эрсдэл учрах магадлалыг эсхүл түүнээс үүдэх үр дагаврын цар хүрээг “их”, “дунд зэрэг”, “бага”, “маш бага” гэх мэт чанарын үзүүлэлтийн нэр томьёогоор илэрхийлэх үнэлгээг хэлнэ

- **Эцсийн бүтээгдэхүүн (цуврал)**

Ажлын нэг ээлжид бэлтгэж нэгэн жигд болгосон нэг цуврал вакцин хийж битүүмжилсэн, хэрэв хэрэглэдэг бол үргэлжилсэн нэг ажиллагаагаар хамтад нь хөлдөөж хатаагаад ажлын нэг ээлжид битүүмжилсэн, үл давтагдах ялгах дугаар бүхий нийлүүлэхэд бэлэн бүх савтай бүтээгдэхүүн

- **Явцын хяналт**

Биологийн бүтээгдэхүүнийг чанарын тогтоосон стандартад нийцүүлэхийн тулд түүнийг үйлдвэрлэх явцад хэрэгжүүлдэг шинжилгээний аргачлал

БҮЛЭГ 1 (1.1.1)

МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ОНОШИЛГООНЫ ЛАБОРАТОРИЙГ УДИРДАХУЙ

А. ЕРӨНХИЙ ЗҮЙЛ

1. Удиртгал

Мал эмнэлгийн үйлчилгээ үзүүлэхэд лабораториуд маш чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. Мал эмнэлгийн лабораториос гардаг баримт мэдээлэлгүй бол мал амьтны өвчнийг илрүүлэх, түүнтэй тэмцэх, урьдчилан сэргийлэх ажил үлэмж хэмжээгээр доголдоно (Edwards & Jeggo, 2012). Мөн түүнчлэн цар тахал гэх мэт хүний эрүүл мэндийн томоохон үйл явдлын үеэр үндэсний хэмжээнд лабораторийн чадавхыг бүрдүүлэхэд мал эмнэлгийн лабораториуд үнэтэй хувь нэмэр оруулдаг.

Энэ гарын авлагын 1.1.6. *Газрын амьтны халдварт өвчний оношилгооны аргыг баталгаажуулах зарчим, арга* бүлэгт лабораторийн шинжилгээ хийх нийтлэг зорилгыг дараах байдлаар тодорхойлсон байдаг. Үүнд:

- мал, амьтны тодорхой популяци халдваргүй болохыг нотлон харуулах,
- худалдах/шилжилт хөдөлгөөн хийхийн өмнө бодгаль мал, амьтан эсхүл бүтээгдэхүүн халдваргүй болохыг гэрчлэх,
- мал, амьтны тодорхой популяциас халдварыг арилгахад хувь нэмрээ оруулах,
- сэжигтэй эсхүл эмнэл зүйн шинж тэмдэгтэй тохиолдлыг баталгаажуулан оношлох,
- эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийхэд шаардагдах халдварын тархалт эсхүл өртөлтийг тодорхойлох,
- бодгаль мал, амьтан болон популяцийн дархлааны байдлыг тодорхойлох зэрэг болно.

Эдгээр үүргийг Засгийн газар (төрийн өмчийн лаборатори), үйлдвэрлэлийн салбар (хувийн хэвшлийн лаборатори), их сургууль (их сургуулийн лаборатори), бусад байгууллагууд гүйцэтгэж болно. Янз бүрийн лабораториуд хамтран цогцолбор үйлчилгээ үзүүлэх үед тэдний үйлчилгээг удирдан зохицуулах, төлөвлөсөн үр дүнд хүрэхэд бэрхшээл учирна.

Төрийн мал эмнэлгийн лабораторийн засаглал улс бүрийн төр нийтийн албаны үйл ажиллагаатай уялдан харилцан адилгүй байдаг. Энэ бүлэгт мал эмнэлгийн албыг найдвартай, итгэж болох лабораторийн үйлчилгээ, баримт мэдээлэл, зөвлөгөөгөөр хангадаг мал эмнэлгийн бүх төрлийн лабораторийн засаглал, удирдлагын ерөнхий зарчмыг оруулав. Лабораторийн засаглалын тогтолцоо нь улс төрийн хувьд хариуцлагатай, ил тод, ёс зүйтэй, алсын хараатай, мөн ажиллагсад, үйлчлүүлэгчиддээ үнэнч, шударга хандах зарчмаар тууштай, үр дүнтэй үйлчилгээ үзүүлэх нөхцөлийг бүрдүүлдэг байх ёстой.

2. Хариуцлага, хяналт

Мал эмнэлгийн лабораториуд оношилгооны үндсэн үйлчилгээ үзүүлэхээс гадна хэд хэдэн асуудлаар үүрэг хариуцлага хүлээнэ. Үүнд эрүүл мэнд, аюулгүй ажиллагаа, биохамгаалал, мал, амьтны тавлаг байдал, хүрээлэн буй орчны бохирдол, генетикийн хувиргалт, чанарын баталгаажуулалтын асуудал орно. Лаборатори эдгээр асуудлыг зохицуулах, мэдээлэх үйл ажиллагаа явуулдаг, ажилтан бүр өөрсдийн албан ёсоор хүлээсэн үүргээ хариуцлагатай биелүүлдэг байх нь чухал. Эдгээр үүрэг хариуцлагыг биелүүлээгүйгээс лабораторийн нэр хүнд унаж улсын хэмжээнд малын эрүүл мэндийн үйлчилгээний найдвартай байдал алдагдахад хүргэх учраас энэ асуудлын хүрээнд аливаа нөөц боломжоо үр ашигтай зарцуулан удирдах нь маш чухал юм.

Лабораторийн ажил эрхлэлтийг үнэлж, үзүүлж буй бүх үйлчилгээний хэрэгжилтэд хариуцлага хүлээлгэдэг, үүрэг хариуцлагыг хангуулдаг байх тодорхой, ойлгомжтой мэдээлэх, үр дүнтэй үйл ажиллагаа явуулах ёстой. Үүнийг албан ёсоор байгуулагдсан төрийн байгууллага эсхүл мал эмнэлгийн албаны болон төрийн өөр мэргэшсэн байгууллагын шууд удирдлагаар хэрэгжүүлж болно. Удирдах зөвлөл томилогдсон нөхцөлд лабораторийн үйл ажиллагаа явуулах улс төр, шинжлэх ухааны орчны аль алийг ойлгох хараат бус даргыг сонгоно. Удирдах зөвлөл хэрэглэгчийн болон лабораторийн

өмчлөгчийн хүлээлтийг хэрхэн хангах талаар лабораторийн захиралд[1] зөвлөгөө өгөхөөс гадна өдөр тутмын хэвийн үйл ажиллагаа болон өвчний дэгдэлтийн аль ч үед лаборатори чадамжтай, чадавхтай гэдгийг үйлчлүүлэгч болон лабораторийн эздэд бодитойгоор ойлгуулж лабораторийн ашиг сонирхлыг илэрхийлж байх хэрэгтэй.

Засаглалын бүтэц зохион байгуулалтаас үл хамааран тэдгээр үүрэг хүлээсэн этгээд нь лабораторийн удирдлага, судалгаа шинжилгээний ажилтнууд шинжлэх ухааны орчинд үйл ажиллагаагаа улс төрийн зохисгүй нөлөөнөөс ангид явуулах нөхцөлөөр хангана. Судалгаа шинжилгээний ажлын үр дүнг нийтлүүлэх асуудал ч үүнд хамаарна. Бүх түвшиндээ авлигыг үл тэвчих зармыг баримталдаг байх ёстой.

Лаборатори нь дунд хугацааны стратеги төлөвлөгөөтэй байх бөгөөд санхүү, нөөцийн удирдлагыг багтаасан ирэх жил бүрийн илүү дэлгэрэнгүй бизнес төлөвлөгөөтэй байна. Лабораторийн захирал эдгээр төлөвлөгөөний дагуу лабораторийг удирдаж, засаглан удирдах эрхээ хэрэгжүүлэх зөвшилцөлд хүрсэн байна. Мөн лаборатори нь жилийн тайлангаа бэлтгэдэг, түүнийг зохих хяналт шалгалтаар баталгаажуулдаг байна.

Лабораторийн захирал болон удирдах багийн бүрэн удирдлага дор байх ёстой лабораторийн үйл ажиллагаанд удирдах байгууллагаас оролцох ёсгүй.

Зорилтод үр дүндээ хүрч ажиллаж байгаа гэдгээ ил тод нээлттэй байлгахын тулд лабораторийн нийт үйл ажиллагааны зорилт болон удирдлагатай тохиролцсон ажлын үр дүнг тогтмол нягтлан дүгнэж байх нь чухал ач холбогдолтой. Ямар үр дүнд хүрэхээ ажиллагсаддаа мэдээлдэг, тэд эн тэргүүнд хэрэгжүүлэх ажлын чиглэлийг ойлгодог, лабораторийн санхүү нь найдвартай байдлаа хангаж ажиллагсдынхаа сэтгэлийг тайван байлгадаг байх хэрэгтэй. Ажил хэрэгжүүлэх явцад зөрчилдөөнтэй асуудал тулгарч болох учир захирал энэ асуудлаар ажиллагсдаа байнга манлайлан ажиллаж, зааварчилгаа өгч ажиллах хэрэгтэй.

3. Гүйцэтгэх удирдлага

Лабораторийн үйл ажиллагааг зохих албан тушаалд (жишээ нь: захирал эсхүл гүйцэтгэх захирал) томилогдсон нэг хүний удирдлага дор эрхлэн явуулах нь нэн чухал юм. Лабораторийн захирал (эсхүл түүнтэй дүйцэхүйц албан тушаалтан) лабораторийн үйл ажиллагааг зүй зохистой явуулах, байгууллагын хүрээнд дотоод хөрөнгө нөөцийг бүрдүүлэн зохицуулах ажлыг бүрэн хариуцна. Лабораторийн үндсэн чиг үүрэг бол мал, амьтны өвчний оношилгоо, өвчинтэй тэмцэх хөтөлбөрт оролцох явдал учраас түүнийг удирдах захирал нь малын эмч мэргэжилтэй байхаас гадна мөн лабораторийн орчинд ажиллаж байсан хувийн туршлагатай байвал хамгийн зохимжтой. Хэрэв захирал нь мал эмнэлгийн мэргэжлийн бус хүн бол мал эмнэлгийн асуудал хариуцсан захирлын үүрэг гүйцэтгэх дэд захирлыг томилно. Захирал хүнд байх гол чадвар нь лабораторийн ажлыг явуулах орчин нөхцөлийн талаар ойлголттой байх, ажлын үр дүнг шаардлагад нийцүүлж товлосон хугацаанд найдвартай гаргахын тулд эцсийн хэрэглэгчийн хэрэгцээ шаардлагыг бүрэн мэдэрч ойлгодог, ердийн үйл ажиллагааны болон өвчний дэгдэлтийн аль ч үед лабораторийн ажилтнуудыг ажлаа дээд зэргээр, чанарын стандартыг ханган биелүүлэхэд идэвхжүүлэн манлайлж ажиллах чадвар юм.

Лабораторийн ажлын тодорхой асуудлыг удирдан ажиллах гишүүдээс бүрдсэн дээд удирдлагын баг захиралд тусална. Багийн бүрэлдэхүүн, гишүүн бүрийн ажил үүргийн хамрах хүрээ лабораторийн том багаас хамаарах боловч ерөнхийдөө шинжлэх ухааны төрөл бүрийн чиглэлээр мэргэшсэн (жишээ нь: эмгэг судлал, нян судлал, вирус судлал гэх мэт) удирдагчид, түүнчлэн хүний нөөц, санхүү, худалдан авалт, инженер, мэдээллийн технологи, мэдээлэл харилцааны бизнес үйл ажиллагааны туршлагатай дарга нарыг оролцуулна. Дээд удирдлагын нэгээс доошгүй хүнийг дэд захирлаар томилох ба дэд захирал нь захиралтай нягт хамтран ажиллаж, дэмжин туслах, захирлын түр эзгүйд түүний үүргийг орлон гүйцэтгэнэ.

4. Дэд бүтэц

Лаборатори нь барилга байгууламж, үзүүлэх үйлчилгээ, үйл ажиллагааны хүрээнд маш онцлог шаардлага тавигддаг нарийн төрөлжсөн байгууламж юм. Хэдийгээр зарим жижиг лаборатори ерөнхий зориулалтын барилгыг өөрчлөн тохижуулаад үйл ажиллагаагаа явуулж болох ч мал эмнэлгийн лабораторийн зураг төслийг архитектор, байгаль орчны эксперт, аюулгүй ажиллагааны зөвлөх, зураг төслийн бусад хүмүүсийн хамт шинжлэх ухааны ажилтуудын бодитой оролцоотойгоор лабораторийн

[1] Энэ бүлэгт “захирал” гэсэн нэр томьёог ерөнхийдөө лабораторийн хамгийн өндөр үүрэг хариуцлага хүлээсэн хүн гэж ойлгоно. Тухайн орон нутагт энэ ойлголт янз бүр байж болох ба энэ үүрэг хариуцлагын талаар энэ бүлгийн А.3 хэсэгт дэлгэрэнгүй авч үзнэ.

ажлын зориулалтад нийцэхээр гаргана. Лабораторийн бүтэц, үйл ажиллагааны зохион байгуулалт нь биотусгаарлалт, биоаюулгүй ажиллагаа, байгаль орчинд үзүүлэх нөлөөлөл зэргийг зохицуулсан үндэсний холбогдох бүх хууль тогтоомж, олон улсын стандартад нийцсэн байна. Орон нутгийн жишээлбэл байгаль, цаг уурын онцгой нөхцөл байдал (хүйтэн, халуун уур амьсгал, газар хөдлөлт, далайн шуурга, усны үер), ус, цахилгаан хангамжийн найдвартай байдал зэрэг асуудлыг мөн харгалзан үзэх ёстой.

Лаборатори барихад маш өндөр өртөгтэй байхын зэрэгцээ түүнийг ажиллуулах, хэвийн ажиллагааг хангахад мөн адил их хэмжээний зардал гардаг гэдгийг үндэсний хэмжээний эрх бүхий байгууллагууд ойлгон хүлээн зөвшөөрөх ёстой. Үйл ажиллагааны жилийн зардалд (санхүүгийн талаарх дор дурдсан хэсгийг үзэх) зориулж хангалттай хэмжээний төсөв тогтмол хуваарилах зайлшгүй шаардлагатай. Үүнд мөн мэдээлэл технологийн систем, баримт мэдээлэлд тавигдах шаардлагыг хангах зардал (түүний дотор цаашид хийгдэх технологийн шинэчлэл), ус, цахилгаан зэрэг ашиглалтын зардал, хог хаягдлын менежментийн зардлыг багтаана. Үүний нэгэн адил технологи болон хууль тогтоомж өөрчлөгдөхийн хэрээр тоног төхөөрөмж, лабораторийн шинэчлэлд зориулсан санхүүгийн эх үүсвэрийг урьдчилан сайтар төлөвлөх хэрэгтэй.

5. Хүний нөөц

Ажилтан авч ажиллуулдаг ямарч байгууллагын нэгэн адил мал эмнэлгийн лаборатори бүх хүнд адил тэгш хандсан хүний нөөцийн тодорхой, ил тод бодлого баримталдаг байна. Цалин, урамшуулал олгох, ажлын гүйцэтгэлийг сайн байлгах, сайшаах, албан тушаалд дэвшүүлэх зэргийг тодорхой зохицуулсан зохих журамтай байх бөгөөд ингэснээр ажилтанд урам зориг өгөх ба энэ нь сайтар бэлтгэгдсэн ажилтан ажлаасаа гарах эрсдэлийг бууруулна. Ажлын гүйцэтгэлийг муу байлгахгүй байх оновчтой механизмтай байх зайлшгүй шаардлагатай ба үүнд ноцтой нөхцөлд ажлаас халах тодорхой, шударга шалгууртай журам хамаарна. Мал эмнэлгийн лабораториуд мэргэшсэн хэтэрхий олон ажилтантай байх нь шинэ технологи нэвтрүүлэхийн хэрээр лабораторийн гүйцэтгэх ажлын хэв маяг өөрчлөгдөх нөхцөлд хүндрэл учруулж болзошгүй юм. Хүний нөөцийн бодлогод бүх ажилтны мэдлэг, ур чадварыг бүрэн хөгжүүлж, хөрвөх чадвартай ажиллах хүчийг бий болгоход чиглэсэн сургалт, давтан сургалтын хөтөлбөрийг оруулна. Мэдлэг, ур чадварыг хөгжлүүлэх ажлын нэг болгон ажилтныг, ялангуяа шинэ ажилтныг лабораторийн өөр өөр тасагт сэлгэн ажиллуулах нь оновчтой шийдэл юм. Ийнхүү ажилтан арвин туршлага хуримтлуулснаар өвчний дэгдэлтийн үед хөрвөн ажиллах чадвар сайжирч, өөр мэргэжлийн хүрээнд тулгарч байдаг хүндрэл бэрхшээлийг ойлгон хүндэтгэлтэй хандахын зэрэгцээ илүү сайн удирдагч болоход нь нөлөөлнө.

6. Нийцэл

6.1. Хөдөлмөрийн аюулгүй байдал, эрүүл ахуй

Мал эмнэлгийн лаборатори бол аюултай орчин юм. Ихэнх аюул биологийн, химийн, физикийн аюул гэсэн үндсэн гурван ангилалд хуваагдана. Зоонозын халдварт өвчин үүсгэгч (өөрөөр хэлбэл хүнд халдварладаг үүсгэгч), халдвар үүсгэгчийн рекомбинант хэлбэр, вирусийн халдвар дамжуулагч, туршилтын амьтанд турших биологийн материал, мал, амьтантай харьцах үед үүсэх харшил үүсгэгч зэрэг аюултай эмгэг төрүүлэгчтэй харьцан ажиллах нь биологийн эрсдэлийг дагуулж байдаг. Химийн аюултай бодисыг буруу хэрэглэсэн эсхүл буруу харьцсаны улмаас хэрэглэх үед эсхүл зохисгүй хадгалалтаас болж тэдгээрийн нөлөөнд өртөхөд хүрнэ. Химийн хортой, хавдар үүсгэгч эсхүл бусад аюултай бодист өртөхөөс хамгаалж ажилтан хувийн хамгаалах тохирох хувцас, хэрэгслийг заавал хэрэглэнэ. Физикийн аюулаас үүдэх эрсдэлд биечлэн гүйцэтгэх ажилтай холбоотой хүний хүчин зүйлийн асуудлууд, хурц иртэй зүйлстэй харьцах, ажлын байрны эмх цэгц муу байх, ионжуулагч цацраг, хэт ягаан туяа, гал түймэр, өндөр даралтын уур, шингэн азот, хатуу CO_2-ын сав, амьтан (ажилтныг хазах, тийрэх болон өөр бусад байдлаар гэмтээх) зэрэг орно. Хөдөлмөрийн аюулгүй байдал, эрүүл ахуй (ХАБЭА)-н хүрээнд ХАБЭА-н холбогдох үндэсний хууль тогтоомжийг даган мөрдөх ба ил тод удирдан явуулж баримтжуулна. Лаборатори нь ажилтанд (болон зочдод) учирч болох бүх эрсдэлийг үнэлж, тэдгээр эрсдэлийг хүлээн зөвшөөрөгдөх хэмжээнд хүртэл бууруулах бодлого, журам гарган мөрдөнө. Ашиглах гэж буй эмгэг төрүүлэгчийн онцлог шинж чанар, хэрэглэх тоног төхөөрөмж, аргачлал, ашиглаж болох амьтны төрөл зүйл, тусгаарлах тоног төхөөрөмж, байгууламжийн талаар хамгийн сайн мэддэг хүмүүс эрсдэлийн үнэлгээг гүйцэтгэнэ.

Лабораторийн дээд удирдлага ХАБЭА-н бодлого, журмыг боловсруулах, батлах үүрэгтэй. Шинэ болон одоогийн ажилтнуудаа сургах нь ослоос сэргийлэхэд онцгой ач холбогдолтой. Томоохон хэмжээний лабораториуд ХАБЭА-н мэргэжилтнийг томилоход онцгой ач

холбогдол өгдөг бөгөөд тохирох, тусгайлан зориулсан зардлыг ХАБЭА-н төсөвт суулгаж олгоно. ХАБЭА-н мэргэжилтний үүргийг нарийн тодорхойлж, баримтжуулсан байх хэрэгтэй бөгөөд ажилтнууд ХАБЭА-н тусгайлсан мэргэжилтэн ажиллах болсон учраас өөрсдийн ажлаа баталсан зааврыг мөрдөн аюулгүй, хариуцлагатай явуулах үүрэг хариуцлагаа сулруулна гэсэн үг биш гэдгийг бүх ажилтан (болон зочид) ойлгосон байх хэрэгтэй. Лабораторийн дээд удирдлага ХАБЭА-н мэргэжилтнийг бүрэн дэмжиж ажиллана. Ажилтнуудад тодорхой аюулын талаар мэдээлэл өгөх, лабораторийн аюулгүй байдал, үйл ажиллагааны гарын авлагыг уншиж, ашиглахад бэлэн байлгахаас гадна ажилтнуудыг үйл ажиллагааны стандарт арга дадал, журмыг дагаж мөрдүүлэх, сургалтад тогтмол хамруулдаг байна.

Лабораторийн ажилтан болон удирдлага аль алиных нь төлөөллөөс бүрдэх ХАБЭА-н хороо байгуулна. Энэ хорооны бүтэц, үйл ажиллагаанд тавигдах шаардлагыг ихэвчлэн тухайн улсын хууль тогтоомжид заасан байдаг бөгөөд лабораторийн менежер тэдгээр заасан нөхцөлийг, түүний дотор ХАБЭА-н төлөөлөгчдийг томилох, ХАБЭА-н бүх тохиолдлын үед авах арга хэмжээ, тайлагнах журам, ХАБЭА-н сургалтад тавигдах шаардлага, тэдгээр шаардлагыг хангах лабораторийн дэд бүтэц, үйл ажиллагаа зэргийг бүрэн мэддэг байх ёстой. Судалгаа зэрэг нэмэлт үйл ажиллагаа явуулж болох томоохон хэмжээний байгууламжийн хувьд биологийн болон химийн аюулгүй байдал хариуцсан ажилтан, гадны төлөөллийг оролцуулсан биоаюулгүй ажиллагааны илүү албан ёсны хороог байгуулах нь биоаюулгүй ажиллагаанд учрах эрсдэлийг илүү нарийн үнэлэх, удирдахад тустай. Сайн үр дүнг авчрахын зэрэгцээ сааралр ашиглагдаж болох судалгааны ажилд[2] ийм хороо нь хяналт тавьж, удирдамжаар хангаж ажиллана.

6.2. Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал

ХАБЭА-н асуудлаас гадна мал эмнэлгийн лаборатори ойр орчмын хүн ам, амьтны популяци, байгаль орчинд аюул учруулж болзошгүй эмгэг төрүүлэгчийг санамсаргүй эсхүл санаатайгаар гадагш алдах эрсдэлийг бууруулахын тулд тэдгээрийг тусгаарлаж түүнд зөвшөөрөлгүй нэвтрэхээс хамгаалах үүрэг хүлээнэ. Биоэрсдэлийн удирдлагын талаарх стандартыг энэ гарын авлагын 1.1.4-р бүлэг *“Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын мал, амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт”* болон ДЭМБ[3]-ын Лабораторийн биоаюулгүй ажиллагааны гарын авлагад (WHO, 2020) оруулсан болно. Мал эмнэлгийн бүх лаборатори эдгээр баримт бичигт тусагдсан холбогдох стандартыг ханган ажиллахын зэрэгцээ тухайн улсын стандарт, хууль, дүрэм журмыг дагаж мөрдөнө. Олон улс оронд биохамгаалал эсхүл биотусгаарлалтын шаардлагын биелэлтийг хянах тусгай байгууллагатай байдаг байна. Шинэ болон сэргэж байгаа өвчин эсхүл эмгэг төрүүлэгчийг судлан шинжилж байгаа лабораториудын тухайд ажилтан болон нийт хүн амд учирч болзошгүй зоонозын эрсдэлийг мөн үнэлэх бөгөөд болзошгүй эрсдэлийг илрүүлэн тогтоож тэдгээрийг бууруулахад тохирох арга хэмжээг хэрэгжүүлнэ. Брасс нар (2017) шинэ эмгэг төрүүлэгчээс учирч болзошгүй эрсдэлийг үнэлэхэд хэрэглэх арга зүй, мөн түүнчлэн лабораторийн биоаюулгүй ажиллагаа болон биохамгааллын үндсэн асуудлыг хураангуйлан гаргажээ.

Хэдийгээр наад захын шаардлагыг хуулиар тогтоосон байдаг ч лаборатори бүр биохамгааллын эрсдэлт хүчин зүйл хаана үүсч болох, тэдгээрийг орон нутгийн хэмжээнд хэрхэн оновчтой зохицуулахыг тодорхойлсон өөрийн үйл ажиллагаа, дагаж мөрдөх аргачлалаа нягталж шалгах хэрэгтэй. Бүх үйл ажиллагаанд зориулсан стандарт ажиллагааны заавар (САЗ)-ыг хяналт тавих хувилбарын хамт байнга мөрдөж ажиллана. Ийм САЗ-д биохамгааллын хяналтыг онцлон тусгах бөгөөд түүний дагуу сургалт зохион байгуулан үл тохирлыг залруулах тухайн орон нутгийн журамтай байх нь зүйтэй. Энэ бүгд нь хууль тогтоомж ямар байхаас үл хамаардаг лабораторийн зохистой дадлын асуудал юм.

Лабораторийн биоэрсдэлийн удирдлагаар ялангуяа биотерроризмын аюул заналыг, түүний дотор дотоодоос учирч болох аюул заналыг (жишээ нь: ажилтан эсхүл хүрэлцэн ирсэн эрдэмтэн судлагчид үүсгэж болзошгүй биотеррорист аюул заналыг) олж тогтоох ёстой. Томоохон хор хохирол учруулж болзошгүй эмгэг төрүүлэгчтэй ажиллах үед учрах аюулыг хэрхэн зохицуулах журмыг боловсруулна. Ийм нөхцөлд тавигдах наад захын шаардлагад өөрийгөө хамгаалах арга хэмжээ, ажилтнаас учруулж болзошгүй аюулын жил бүрийн дүн шинжилгээ багтах бөгөөд үүнд ажилтны хувийн хэргийг магадлан шалгах ажлыг мөн авч

[2] ДМАЭМБ-аас гаргасан Мал эмнэлгийн судалгааны ажлыг хариуцлагатай хийх удирдамж https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/BTR/A_GUIDELINES_VETERINARY_RESEARCH.pdf

[3] ДЭМБ: Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага

үзэж болно. Үүнээс гадна зочин судлагчийн юунд нэвтэрч, энэ төрлийн эмгэг төрүүлэгчтэй хэрхэн ажиллаж байгаад хяналт тавьдаг байх хэрэгтэй.

Хууль журам эсхүл байгууллагын бодлогоор тогтоосон бол нууцлал бүхий аливаа мэдээлэл алдагдахаас хамгаалж холбогдох хүмүүстэй, үүний дотор ажилтан, зочин судлагч, гэрээт этгээд, бусад хүмүүстэй нууцлалын гэрээг бичгээр байгуулна.

6.3. Мал, амьтны тавлаг байдал

Мал эмнэлгийн лаборатори өөрийн үйл ажиллагаагаа мал, амьтны тавлаг байдлын стандартад нийцүүлж явуулна (*Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодексын* 7 дугаар хэсэг, ялангуяа 7.8. *Мал, амьтныг судалгаа, сургалтад ашиглах* бүлэг). Мөн түүнчлэн мал, амьтан ашиглахдаа ёс зүйтэй хандах асуудлыг зохицуулсан үндэсний хууль тогтоомжийг бүрэн судалж, хууль тогтоомжийг сахин биелүүлж үйл ажиллагаа явуулдаг байх нь чухал. Амьтантай холбоотой ёс зүйн хороог өөр байгууллагын төлөөллийг оролцуулан байгуулж ажиллуулах нь зүйтэй.

6.4. Генийн талаарх зохицуулалт

Өнөө үед олон лаборатори өөрсдийн үйл ажиллагаандаа хувиргасан ген эсхүл генийн бүтээгдэхүүн хэрэглэж байна. Эдгээрийн хэрэглээг зохицуулсан үндэсний хууль тогтоомж, дүрэм журмын нийцлийг ханган ажиллаж, түүнд хяналт-шинжилгээ хийх тогтолцоог лабораторидоо бий болгоно. Сайн үр дүн авчрахын зэрэгцээ сааралр ашиглагдаж болох судалгааны ажилд (DURC)[4]-ны хүрээнд генетикийн өөрчлөлт хийх ажилбарт баримтлах ёс зүйт байдлын талаарх олон улсын үүрэг хариуцлага мөн хамаарна (WOAH, 2019). Эмгэг төрүүлэгчийн хоруу чанар, эзэн амьтны өвөрмөц байдал өөрчлөгдөж болох "Биологийн үйл ажиллагааг сайжруулах" ангилалд хамаарах туршилтуудад онцгой анхаарал хандуулах хэрэгтэй.

6.5. Байгаль орчин

Лабораторийн хог хаягдал байгаль орчны бохирдлын асуудал үүсгэнэ. Хүүр, сэг зэм болон биологийн бусад материал устгаснаас үүдэн байгаль орчин сүйтгэх эрсдэл нь тусгайлан анхаарал хандуулах асуудал юм. Лабораториос хүрээлэн буй орчинд үзүүлж болзошгүй сөрөг нөлөөллийг аль болох ойлгож, зохицуулах нь чухал бөгөөд үндэсний болон орон нутгийн хууль тогтоомж, дүрэм журмаар зохицуулна. Байгаль орчны удирдлагын тогтолцооны ISO [5] 14001:2015 (ISO, 2015) стандартад нийцэж байгаа эсэхийг баталгаажуулах нь лабораторийн менежерийн үүрэг байх ёстой. Лабораторийг түүний аюулгүй байдалд нөлөөлж болзошгүй бусад байгууламжийн ойролцоо байгуулах зэргээр тохиромжгүй орчинд байгуулж болохгүй.

Б. СУДАЛЖ ШИНЖЛЭХ ҮЙЛЧИЛГЭЭ

1. Оношилгооны үйлчилгээ үзүүлэх

Үндэсний мал эмнэлгийн алба лабораторийг чадавхжуулах зорилт, түүний дагуу хэрэглэгдэх шинжилгээний арга, технологийг маш тодорхой тодорхойлж өгнө. Зорилгоо тодорхойлохдоо хамрах өвчин, халдвар үүсгэгчийн бүлгийн жагсаалт, 1.1.6 дугаар бүлэгт заасан шинжилгээ хийх зорилгын хүрээнд төрөөс дэмжин хэрэгжүүлэх хөтөлбөрийн төрөл, шинжилгээнд дээж ирүүлэх барагцаа хуваарь, дээжийн тоо хэмжээ, шинжилгээний тайлан гаргах хугацаа зэргийг хамруулна. Шаардагдах зардлыг тодорхойлж, зөвшилцөнө. Эдгээр хэлэлцэж тохирсон асуудлыг үйлчилгээний гэрээ эсхүл ижил төстэй бусад баримт бичигт тусгана.

Судалгаа шинжилгээний багаж, тоног төхөөрөмжид тогтмол хяналт-шинжилгээ, шалгалт тохируулга, техник үйлчилгээ хийж байх нь судалгаа шинжилгээний үйлчилгээ үзүүлэх ажлын үндсэн хэсэг юм. Хөрөнгө санхүү, бэлтгэгдсэн инженер, засвар тохируулга хийх тоног төхөөрөмжийн дутагдал нь энэ үйлчилгээнд бодит саад бэрхшээл учруулдаг. Техник үйлчилгээ, шалгалт тохируулга хийгдээгүй тоног төхөөрөмжөөр хийсэн шинжилгээний үр дүн үнэн зөв гэдэгт итгэх боломжгүй тул боломжит нөөцөө тэргүүн ээлжид эдгээр үйл ажиллагаанд зарцуулж зохицуулах нь зүйтэй.

[4] DURC: https://www.who.int/csr/durc/en/
[5] ISO: Олон Улсын Стандарчлалын Байгууллага

Хариу арга хэмжээ яаралтай авах шаардлагатай өвчин гарах үед хэрэгтэй болдог лабораторийн шинжилгээ, үйлчилгээг урьдчилан төлөвлөнө. Лабораторийн дээж боловсруулах дээд хүчин чадлыг тогтоохоос гадна үйл ажиллагаагаа өргөжүүлэх төлөвлөгөө гаргасан байна. Үүнд ач холбогдол бага ажилд зориулсан хөрөнгө нөөцийг өөр тийш хуваарилах асуудлыг оруулж болно. Тухайн өвчнөөс хамаарч гүйцэтгэх ажлын цар хүрээ өөр өөр байх боловч энэ хүрээнд шинжилгээний хариу гаргах хугацаа чухалд тооцогдоно.

Бүх улс орон ДМАЭМБ-аас хүлээн зөвшөөрсөн лавлах төвүүдэд сорьц, халдвар үүсгэгчийн өсгөвөр, бүс нутгийн эсхүл олон улсын хэмжээний ач холбогдол бүхий бусад мэдээллийг ирүүлж тэдний үйл ажиллагаанд дэмжлэг үзүүлдэг. Эдгээрийг хүлээн авснаар л лавлах төвүүд ДМАЭМБ-аас улс орнуудын нэрийн өмнөөс хүлээлгэсэн чиг үүргээ биелүүлэх боломжтой болно. Дэлхий нийтийн сайн сайхан байдлыг хангахад лавлах төвүүдийн оролцоо зайлшгүй шаардлагатай.

Нөгөөтээгүүр тодорхой чиглэлээр тусгайлан мэргэшсэн үндэсний хэмжээний мал эмнэлгийн лабораториуд лавлагаа лаборатори эсхүл хамтын ажиллагааны төв гэж ДМАЭМБ, НҮБ-ын ХХААБ[6], ДЭМБ зэрэг олон улсын байгууллагаар хүлээн зөвшөөрүүлэхээр хүсэлт гаргаж болно. Лабораторийн аргачлалыг дэлхий дахинаа уялдуулах нөхцөлийг бүрдүүлж, ДМАЭМБ болон олон улсын бусад байгууллагын ажилд тууштай дэмжлэг болж байдаг учраас тэдний хүлээн зөвшөөрүүлэх хүсэлтийг бүрэн дэмжинэ. Лавлагаа лабораторийн санхүүжилтийг тухайн улсын нөөцөөс гаргах шаардлагатай бөгөөд үүнийг мал эмнэлгийн албатай хамтран үндэсний хэмжээний төлөвлөлтөд тусган хэрэгжүүлэх хэрэгтэй.

Мал эмнэлгийн олон лаборатори янз бүрийн үйлчлүүлэгчдэд зориулсан ажил үйлчилгээ үзүүлдэг. Мал эмнэлгийн албаны хэрэгцээ шаардлагыг ханган ажиллахын зэрэгцээ лаборатори нь хувийн малын эмч, мал эмнэлгийн байгууллага, мал аж ахуйн салбарынханд оношилгоо, тандалтын үйлчилгээ үзүүлэх, хүнсний аюулгүй байдал, нийтийн эрүүл мэндийн бусад үндэслэлээр хүнс, хүрээлэх орчны дээж шинжлэх, мал эмнэлгийн эмийн бүтээгдэхүүний хяналтын шинжилгээг гүйцэтгэх, эмийн үйлдвэр гэх мэт хувийн хэвшлийнхэнд гэрээгээр шинжилгээ хийх зэргээр үндэсний болон олон улсын хэмжээний гэрээт ажил гүйцэтгэж болно. Олон төрлийн нарийн төвөгтэй цогц үйлчилгээ үзүүлэхийн тулд лабораторийн захирал, удирдлагын баг хөрөнгө нөөцөө тэнцвэртэй хуваарилан ажиллах үүрэгтэй. Хариу арга хэмжээ яаралтай авах шаардлагатай өвчин тохиолдох зэрэг гэнэтийн үйл явдлыг даван туулахад эн тэргүүнд авах арга хэмжээг тодорхой тогтон эрэмбэлсэн байх хэрэгтэй.

Зарим улс оронд лабораторийн үйлчилгээг нэг бус хэд хэдэн лаборатори үзүүлж байдаг. Ийм тохиолдолд аль ч лабораторид хийсэн шинжилгээнийх нь үр дүн адилхан найдвартай гарна гэдэгт эрх бүхий байгууллага итгэдэг байхын тулд лабораториуд шинжилгээний хамгийн сайн арга дадал, мэдээллийг хуваалцах сүлжээг бий болгох нь нэн чухал юм

2. Чанарын баталгаажуулалт

Мал эмнэлгийн лабораторийг энэ гарын авлагын 1.1.5. *Мал эмнэлгийн шинжилгээний лабораторийн чанарын удирдлага* бүлэгт заасан чанарын баталгаажуулалтын тогтолцоог баримтлан удирдах бөгөөд *Сорилтын болон шалгалт тохируулгын лабораторийн чадавхид тавих ерөнхий шаардлага* ISO/IEC 17025 зэрэг олон улсын стандартын дагуу магадлан итгэмжлэлд хамруулсан байхыг эрхэмлэнэ. Лаборатори нь зөвхөн лабораторийн ажил гүйцэтгэхтэй холбоотой төдийгүй нэмэлт баримт бичиг, компьютерийн бүртгэл зэрэгт зориулсан ажлын аргачлал нь оновчтой, найдвартай, дахин давтан хийх боломжтой байна.

Лабораторид хийх оношлох шинжилгээ нь зорилгоо хангаж байгаа эсэхийг баталгаажуулахыг чанарын стандартаар шаарддаг. Оношлох шинжилгээг баталгаажуулах олон улсын стандартыг ДМАЭАМБ-аас тогтоож энэ гарын авлагын 1.1.6 дугаар бүлэгт оруулсан болно. Баталгаажуулалт бол нэг удаа хийгээд дуусах ажил биш харин оношлох шинжилгээг хэрэглэх явцад байнгын хяналт-шинжилгээ, сайжруулалт хийж байх шаардлагатай ажил юм.

3. Судалгаа

Лабораториуд шинжилгээний шинэ арга хөгжүүлэх, нэвтрүүлэх, эсхүл тухайн улс оронд чухалчлах өвчний эмгэг жам, халдварын эпидемиологийг судлах зэргээр судалгааны ажил явуулах боломжтой байдаг. Судалгаа болон оношлох үйлчилгээний тэнцвэрийг хангаж, ажилтны ажиллах цаг зэрэг нөөц бололцоогоо ямар нэг зөрчилдөөнгүйгээр зохицуулах нь чухал юм. Олон лаборатори "тайван цагт"

[6] ХХААБ: Нэгдсэн Үндэстний Байгууллагын Хүнс, Хөдөө Аж Ахуйн Байгууллага

өвчний талаарх мэдлэг ойлголтоо дээшлүүлэх, бэлэн байдлыг хангах, эрсдэлийг бууруулах, бодлого боловсруулахад ашиглах мэдээлэл хуримтлуулах зорилгоор судалгааны ажил явуулдаг бөгөөд судалгаа хийх орчныг тохируулж, өвчнийг судлан шинжлэх, өвчний дэгдэлтийн үед оношилгооны хүчин чадлыг нэмэгдүүлэх зорилгоор судлагчдыг сурган дадлагажуулж, хуваарилан томилдог. Ийм чадавх бүрдүүлэх нь цаашлаад шинэ болон сэргэж буй өвчин, эсхүл мэдэгдээд байгаа өвчний шинэ болзошгүй хувилбарыг судлан шинжлэх нөхцөл бүрдүүлнэ. Шинээр гарч байгаа өвчний аюул, илрүүлэх шинэ аргыг нийтлэх, хэрэглэх зааврыг нь Лавлах лабораториудад ирүүлж байх нь зүйтэй.

4. Өвчний тандалтын мэдээлэл, өгөгдөл

Өвчний тогтмолжсон тандалтад ашиглагдах лабораторийн мэдээлэл, өгөгдлөөр хангахад оношилгооны лаборатори чухал үүрэг гүйцэтгэдэг бөгөөд ингэснээр тухайн улсын өвчний статусыг тогтоож дотоодын болон олон улсын худалдааг хэвийн явуулахад чухал нөлөө үзүүлнэ. Энэ гарын авлага дахь холбогдох өвчин, чанарын удирдлагын бүлгүүдэд зориулсан лабораториуд ажлын зорилгоо хангаж чадах тандах шинжилгээний аргыг хэрэглэхээс гадна өөрт байгаа баримт, тоон мэдээлэл нь үндэсний мал амьтны эрүүл мэндийн тогтолцоонд ашиглагдаж байгаа мэдээлэлтэй хэрхэн нийцэж байгааг хэрэв тэдэнд тийм мэдээлэл байгаа бол харьцуулан баталгаажуулж ажиллахыг хичээх хэрэгтэй.

В. ТУСЛАХ ҮЙЛЧИЛГЭЭ

1. Дотоод засаглал: Бодлого, журам

Энэ бүлэгт тогтоосон бүх үүрэг, хариуцлагыг хамарсан лабораторийн удирдлагын тогтолцооны стандартыг нэвтрүүлэх зорилгоор лабораторийн удирдлага шаардлагад нийцсэн үйл ажиллагаа явуулдаг эсэхийг лаборатори хариуцсан эрх бүхий байгууллага баталгаажуулж байх ёстой. Эдгээр зохицуулалтад тодорхой боловсруулсан бодлого, журам орох ба тэдгээрийн хэрэгжилтийг хангах, аудит хийх, нягтлан дүгнэхэд шаардагдах удирдлагын бүтэц, хөрөнгийн нөөцтэй байна.

Лабораторийн удирдлага үйл ажиллагааны бүхий л асуудалд баримтлах бодлогоо хэлэлцэн тохиролцож, албажуулна. Ийм бодлогыг хэрэгжүүлэх үйл явцыг мөн тодорхой журам хэлбэрээр баримтжуулсан байх бөгөөд тухайн тодорхой үйл ажиллагаанд оролцож буй бүх ажилтанд мэдээлнэ. Чанарын баталгаажуулалтын тогтолцоог бий болгосноор дээрх арга барилыг зарим лабораторид нэвтрүүлсэн ба лабораторийн үйл ажиллагааны бусад асуудалд ч мөн хэрэглэгдэх боломжтой. Бодлого, журмын хэрэгжилтэд хяналт тавих, хэрэгжилтийг хангуулах үүрэг бүхий томилогдсон ажилтны үүрэг хариуцлагыг баримт бичигт тусгаж, лабораторид ажиллаж байгаа бүх ажилтанд тодорхой мэдээлнэ.

2. Мэдээллийн менежмент

Орчин үеийн лабораториуд баримт мэдээллээ ашиглахдаа компьютержсэн системийг ашиглах нь улам ихэсжээ. Ийм системд лабораторийн мэдээллийн удирдлагын цогц систем (LIMS), лабораторийн тодорхой нэг тоног төхөөрөмжийг хянах тусгайлан зохион бүтээсэн систем, молекул биологи, мэдээлэл зүй, эпидемиологи, эрсдэлийн дүн ашиглан ажиллуулж чадах нарийн анализийн систем зэргийг дурдаж болно. Өндөр түвшний тусгаарлалттай лаборатори дахь ноцтой үр дагаварт хүргэж болзошгүй эмгэг төрүүлэгчдийн байршил, хэмжээг хянах системийг бас түгээмэл хэрэглэж байна. Мөн текст боловсруулах, санхүү, хүний нөөц, ном зүйн мэдээллийн санг бүрдүүлэх оффисын туслах систем, цахим хуудас, цахим шуудан зэрэг дотоод болон гадаад харилцааны систем шаардлагатай болно. Лабораторийн үйл ажиллагааны бусад хэсгийн нэгэн адил мэргэжлийн хүнээр компьютерийн системийг удирдуулж, судалгаа шинжилгээний ажилтнуудад ямар үйлчилгээ шаардлагатай байгааг тэдэнтэй зөвлөлдөж тогтох нь чухал юм. Өгөгдлийн бүрэн бүтэн байдлыг хамгаалах, архивлах, сэргээх, хүний хувийн болон эмзэг мэдээллийн нууцлалыг хамгаалах арга хэмжээг хэрэгжүүлдэг байна. Лаборатори өөрийн хэрэгцээгээ нарийн тодорхойлж, мэдээллийн технологийн компанитай үйлчилгээ авах гэрээ байгуулах аль эсхүл мэдээллийн технологийн мэргэжилтнийг шууд авч ажиллуулах замаар шаардлагатай нөөцийг бүрдүүлэх нь чухал бөгөөд ингэснээр зайлшгүй хэрэг болдог энэ чиглэлийг улам бэхжүүлнэ.

3. Санхүү

Төсөв нь лабораторийн жил бүрийн бизнес төлөвлөгөөний салшгүй хэсэг бөгөөд үйлчлүүлэгч болон санхүүжүүлэгчидтэй хэлэлцэн тохиролцох үндэслэл болно. Захирал лабораторийн ажлын төлөвлөгөөг төсөвт багтаан биелүүлэх үүргийг биечлэн хариуцах ба харин төсөл, үйл ажиллагаа хариуцсан

менежерүүд зорилтот ажлын гүйцэтгэлийн болон санхүүжилтийн үзүүлэлтийг хариуцна. Маш жижиг лабораториос бусад бүх лабораторийн хувьд захирал энэ чиглэлээр нэг эсхүл хэд хэдэн санхүүгийн мэргэжилтнээс туслалцаа авч болно.

Лабораторийн удирдлага бүх зардлаа тодорхойлж, тэдгээрийг үйл ажиллагааны зохих хэсэгт хуваарилах бөгөөд ингэснээр аливаа нэг үйлчилгээг хүргэхэд гарах нийт өртөгийг тооцох боломжтой болно. Үйл ажиллагааны зардалд шууд хамаарах зүйлс (урвалж бодис, тоног төхөөрөмж гэх мэт), шинжилгээ бүрд ажилтны зарцуулах цаг, захиргаа (сорьц бүртгэн хүлээн авах, тайлан гаргах), үндсэн тоног төхөөрөмж (зардлыг хэд хэдэн үйл ажиллагаа эсхүл төсөлд хуваах шаардлага гарч болно), нэмэгдэл зардлын зохих хувь хэмжээ (удирдлага, барилга байгууламж, ашиглалт, мэдээллийн технологийн үйлчилгээ, аюулгүй ажиллагаа болон чанарын үйл ажиллагаа, сорьц болон бүртгэлийг хадгалах, архивлах гэх мэт зүйлийн зардлыг хамруулах) зэрэг орно.

Лабораторийн удирдлагын чухал хэсэг нь өртөг зардалд тавих хяналт байдаг. Чанарыг алдагдуулахгүйгээр ажлын үр ашгийг дээшлүүлэхийн төлөө тасралтгүй хүчин чармайлт гаргах хэрэгтэй. Аль болох бага зардлаар үйлчилгээ авахыг үйлчлүүлэгч хүсэх нь тодорхой ч лаборатори ажиллуулахад маш олон төрлийн зардал гардаг гэдгийг тэд ойлгосон байх нь чухал юм.

Олон лабораторийн хувьд үйлчилгээ, бүтээгдэхүүний борлуулалтаас олсон орлого санхүүгийнх нь чухал эх үүсвэр болдог. Ийм үйл ажиллагаанаас ашиг олох, ашиг, алдагдал тэнцэх, эсхүл төрөөс хуваарилсан хөрөнгөөс татаас авах эсэх нь улс төрийн болон эрх зүйн зохицуулалтаас шалтгаалах хэдий ч лабораторийн үйлчилгээний үнийн бодлого ил тод байх, сорьц илгээгч зардлаа бүрэн нөхөн төлдөг байх ёстой.

Санхүүгийн удирдлагын чухал хэсэг бол тоног төхөөрөмж, лабораторийн бараа бүтээгдэхүүн, ажил, үйлчилгээ худалдан авах явдал юм. Худалдан авах ажиллагааг бодитоор хэрэгжүүлэхэд дагаж мөрдөх төрийн зохицуулалт байх нь бий. Гэсэн хэдий ч лабораторийн судалгаа шинжилгээний ажилтнууд урвалж бодисын хангамж, тоног төхөөрөмж эсхүл гаднаас авах ажил, үйлчилгээ зэрэгт тавигдах шаардлагыг нарийвчлан тусгасан техникийн тодорхойлолт бэлтгэх нь маш чухал. Техникийн тодорхойлолтыг сайн бэлтгэсэн тохиолдолд худалдан авах ажиллагаагаар чанарын шаардлага хангасан бараа бүтээгдэхүүн олж авах бүрэн боломжтой. Нийлүүлэгчийн зүгээс худалдан авалтын мэргэжилтэнд дарамт шахалт үзүүлэх, хээл хахууль өгөхөөс урьдчилан сэргийлэх тодорхой дүрэм журам хэрэгжүүлдэг байх хэрэгтэй. Энэ эрсдэлийг лабораторийн дээд удирдлага, шаардлагатай бол удирдах байгууллага сайтар хянадаг байх ёстой.

4. Инженерчлэл ба техник үйлчилгээ

Мал эмнэлгийн орчин үеийн лабораторид шаардлага хангасан инженерийн техник үйлчилгээ, туслалцаа авах хэрэгцээ их гардаг. Эдгээр шаардагдах техник үйлчилгээг гэрээт гүйцэтгэгчээс авах боломжтой боловч ихэнх тохиолдолд дотооддоо тэрхүү чадавхыг бүрдүүлэх нь энэ хэрэгцээг илүү сайн хангана. Инженер хүмүүс ажилдаа холбогдох биологийн нөлөөлөл, эрсдэлийн талаар ойлголттой байх нь техник үйлчилгээ, засварын аюулгүй ажиллагаанд бас чухал юм. Ихэнх лабораторид тухайн байршил нутгийн онцлогтой холбоотой өвөрмөц хэрэгцээ, шаардлага гарч байдаг бөгөөд тэдгээрийг орон нутгийн нөхцөл байдлыг мэддэг, инженерийн болон худалдааны зохих мэдлэг, ур чадвартай ажилтан хамгийн сайн хангана. Найдвартай ажиллагааг хангах тогтвортой хөтөлбөртэй байх нь үйл ажиллагаанд саатал гарах эгзэгтэй цэгийг илрүүлж, тэдгээрт төлөвлөгөөт, урьдчилан сэргийлэх техник үйлчилгээ хийхэд ач холбогдолтой. Үйл ажиллагаагаа тасалдалгүй явуулахын тулд бараа материалын нөөцийн удирдлагын зөвшөөрсөн сэлбэг хэрэгслийн хангалттай нөөц, хангамжийн эх үүсвэртэй байх хэрэгтэй. Лаборатори техник үйлчилгээний хуваарийг үйлчлүүлэгчтэй зөвлөлдсөний үндсэн дээр сайтар төлөвлөн үйл ажиллагаагаа тасралтгүй хэвийн явуулах нөхцлийг бүрдүүлнэ. Лабораторийн удирдлага эдгээр туслах чанарын үйлчилгээг хэрхэн сайн хангах талаар тогтмол нягтлан хянадаг байна.

5. Мэдээлэл харилцаа

Шийдвэр гаргалт, үйл ажиллагаагааны ил тод байдлыг хангаж чадах үр дүнтэй мэдээлэл харилцаа нь лаборатори амжилттай ажиллахад чухал үүрэг гүйцэтгэнэ. Үүнд лабораторийн дотоод харилцаа багтах бөгөөд үүгээр бүх ажилтанд байгууллагын ажлын одоогийн тэргүүлэх чиглэл, энэ нь тухайн ажилтны өөрийнх нь болон нийт лабораторийн өргөн хүрээтэй үйл ажиллагаанд хэрхэн нөлөөлөх, үүнд тэдний хүчин чармайлт хэрхэн тус нэмэр болохыг мэдээлдэг байх хэрэгтэй. Дээд удирдлага нээлттэй байх нь чухал бөгөөд лабораторийн хэмжээнд дээд удирдлага болон ажилтан аль аль нь хоорондоо харилцах боломжтой механизмтай байх зайлшгүй шаардлагатай. Ахлах менежер ажилтнуудынхаа өмнө тулгарч буй асуудал, хүсэл эрмэлзлийг мэдэхийг аль болохоор хичээж ажиллана.

Гаднах харилцааны хувьд захирал, удирдлагын баг лабораторийнхоо үйл ажиллагааг үр дүнтэй сурталчлан танилцуулж, байгууллагаа төлөөлж мал эмнэлгийн алба болон бусад төрийн албан тушаалтан, улсынхаа болон гадаадын бусад байгууллагын судлагчид, олон нийт, тэр дундаа хэвлэл мэдээллийнхэнтэй хийх уулзалтад оролцоно. Иймээс захирал болон ахлах менежер хэвлэл мэдээллийнхэнтэй хэрхэн харилцах арга ухаанд суралцсан байх шаардлагатай. Энэ нь ялангуяа хариу арга хэмжээ яаралтай авах шаардлагатай өвчин гарсан үед лабораторийн зүгээс оролцогч талуудтай зөв ойлголцон харилцан ажиллахад чухал ач холбогдолтой.

Мал эмнэлгийн лабораторийн үйл ажиллагаанаас гарах гол үр дүн нь түүний анализийн болон судалгаа шинжилгээний ажлаас үүдэн гарах шинжлэх ухааны үр дүн, тайлбар дүгнэлт байдаг. Эдгээрийг үйлчлүүлэгчдэд эсхүл эцсийн хэрэглэгчдэд тодорхой, хоёрдмол утгагүй, ойлгомжтой байдлаар хүргэнэ. Лабораторийн тайланд хэрэв шаардлагатай бол үр дүнд гарсан эргэлзээний түвшин, хүлээгдэж байгаа нэмэлт үр дүн байгаа эсэх, хэрхэн асуулт, тодруулга авах, дараагийн ажлын хүсэлт гаргах зэргийг агуулсан байна. Үйлчлүүлэгчдийн хувьд сорьц хүлээлгэн өгөх үедээ түүнд холбогдох нэмэлт мэдээллийг аль болохоор өгч байх хэрэгтэй байдаг бөгөөд энэ нь лабораторийн судалгаа шинжилгээ хийх, үр дүнг тайлбарлан дүгнэхэд ихээхэн тус болно.

Олон нийтэд мэдээлэл хүргэх бодлого, журамд лабораторийн тодорхой үйл ажиллагааны талаар хувь хүн, гаднын байгууллага асуулт асуух боломжийг бүрдүүлэх механизмыг оруулна. Мэдээлэл харилцааны ажилтан лабораторийн ажил, түүний амжилт, цаашдын ажилд тулгарч буй аливаа саад бэрхшээлийн талаар лабораторийн үйлчлүүлэгчдэд мэдээлэл өгнө. Ийм мэдээлэл өгөхөд туслах цахим хуудас эсхүл бусад мэдээллийн технологид суурилсан стратегийг лаборатори бий болгох хэрэгтэй. Удирдлагын баг мөн заавал тайлагнах, мэдэгдэх шаардлагатай ажлыг хэрхэн ханган биелүүлж ажиллах журам гарган баталсан байх хэрэгтэй.

Эрдэм шинжилгээний ажилтныг хурал, чуулганд оролцох, илтгэл тавихыг сайшаан дэмжих хэрэгтэй бөгөөд эрдэм шинжилгээний чанартай бичигдсэн өгүүллийг мэргэжлийн сэтгүүлд тогтвортой нийтлүүлэх нь лабораторийн амжилтад амин чухал юм. Хамгийн гол нь энэ нь зөвхөн судлаачдад хамаарахгүй; үүнд оношилгоо, тандалтын ажилд оролцон ажилладаг хүмүүс бас чухал үүрэг гүйцэтгэдэг.

Г. ДҮГНЭЛТ

Оношлох үйлчилгээг аюулгүй, тогтвортой, амжилттай үзүүлэхэд мал эмнэлгийн оношилгооны лабораторийн сайн засаглал, удирдлага чухал ач холбогдолтой. Энэ бүлэгт лаборатори олон улсын стандартыг ханган ажиллахын тулд анхаарах асуудлын талаар авч үзэв. Өнөө үед лабораторийн үйлчилгээ үзүүлэхтэй холбоотой олон талын асуудлыг үндэсний эрх бүхий байгууллагаас сайтар зохицуулсан байдаг ба лабораторийн менежер тэдгээр зохицуулалтыг мэдэж, тэдгээрт үйл ажиллагаагаа нийцүүлэн ажиллана. Ажилтны аюулгүй байдал, биотусгаарлалт, биохамгаалал, чанарын баталгаажуулалт, мал, амьтны тавлаг байдал, байгаль орчны удирдлага зэрэг чиглэл нь лабораторийн үйл ажиллагааны чухал бүрэлдэхүүн хэсэг болно. Удирдлага, менежментийн асуудал нь оношилгооны бодит шинжилгээгээр үйлчилгээ үзүүлэхтэй нэгэн адил чухал юм.

Сайн удирдлагатай лаборатори цаашлаад энэхүү *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлагын* 1 дүгээр хэсгийн үлдсэн бүлгүүдийн ерөнхий зааltууд, түүнчлэн 2 дугаар хэсэгт дурдсан тодорхой өвчин үүсгэгчийг оношлох шинжилгээний тусгай стандартын шаардлагыг ханган ажиллана. ДМАЭМБ-ын чанарын стандартыг (1.1.5 дугаар бүлэг) дагаж мөрдөхийн зэрэгцээ ISO 17025 зэрэг чанарын стандартын шаардлагыг ханган магадлан итгэмжлэгдсэн байх нь үйлчлүүлэгчдийг баталгаат үйлчилгээгээр хангах гол ажил юм. Магадлан итгэмжлэгдэх нь лабораторийн ажилтнуудын хувьд бахархуштай маш чухал ололт амжилт бөгөөд шаардлагад нийцүүлэн ажиллах гол асуудлыг шийдвэрлэснийг илтгэнэ.

Оношлох үйлчилгээг үр дүнтэй хүргэх суурь нөхцөл нь тухайн барилга байгууламж, судалгаа шинжилгээний тоног төхөөрөмжийн ашиглалт, техник үйлчилгээ юм. Энэ хүрээнд хангалттай хэмжээний хөрөнгийг тогтмол зарцуулах зайлшгүй шаардлагатай.

Мал эмнэлгийн оношилгооны лаборатори амжилттай ажиллах нь сайтар бэлтгэгдсэн, урам зоригтой ажиллах хүний нөөцөөс хамаарахын зэрэгцээ бүх ажилтанд, түүний дотор тэргүүн эгнээнд ажиллах судалгаа шинжилгээний ажилтнууд болон санхүү, хүний нөөц, аюулгүй байдал, чанарын хяналт, худалдан авалт, инженер, мэдээллийн технологи, мэдээлэл харилцаа зэрэг чиглэлээр чухал үйлчилгээ үзүүлдэг туслах багийнханд хүндэтгэлтэй, дэмжлэг үзүүлж ажиллах хэрэгтэй.

Дээрх бүх зүйлийг биелүүлж, нэр хүндтэй, найдвартай үйлчилгээ үзүүлэхийн тулд хянаж шалгадаг, тэнцвэрийг хангадаг, нягтлан хянах ажил нь ач холбогдлоо өгдөг удирдлагын тогтолцоо шаардагдана. Үүнд тогтвортой ажиллагааг хангах улс төрийн хариуцлага, ил тод байдал, хариуцлагатай байдал, харилцан уялдаатай төлөвлөлт зэргийг хангах механизмууд орно. Лабораторийн үйл ажиллагааг бүх талаар хэрэгжүүлэхэд санхүүгийн удирдлага, стратегийн арга барил хоёулд тусалдаг хяналтын үйл ажиллагаа эрхэлсэн бүтэцтэй байхыг зөвлөж байна.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

BRASS V.H., ASTUTO-GRIBBLE L. & FINLEY M.R. (2017). Biosafety and biosecurity in veterinary laboratories. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.,* **36**, 701–709.

EDWARDS S. & JEGGO M.H. (2012). Governance and management of veterinary laboratories. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.,* **31**, 493–503.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (ISO) (2015). ISO 14001:2015. Environmental management systems. Requirements with guidance for use. ISO, Geneva, Switzerland. www.iso.org.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (ISO) (2017). ISO/IEC 17025:2017. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO, Geneva, Switzerland. www.iso.org.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2020). Laboratory Biosafety Manual, Fourth Edition. WHO, Geneva, Switzerland. www.who.int

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (WOAH FOUNDED AS OIE) (2019). Guidelines for conduct in veterinary research: Identifying, assessing and managing dual use.

https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/BTR/A_GUIDELINES_VETERINARY_RESEARCH.pdf

*

* *

ЖИЧ. АНХ 2015 ОНД БАТАЛЖ, 2021 ОНД ШИНЭЧЛЭВ.

БҮЛЭГ 2 (1.1.2)

ОНОШИЛГООНЫ СОРЬЦ ЦУГЛУУЛАХ, ИЛГЭЭХ, ХАДГАЛАХ

УДИРТГАЛ

Мал, амьтны өвчний лабораторийн шинжилгээ нь түүнд зориулж цуглуулсан сорьцын чанар, тохиромжоос маш их шалтгаална. Энэ бүлэгт сорьц цуглуулах, илгээх, хадгалахтай холбоотой ерөнхий стандартыг оруулав. Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэхүү гарын авлагад орсон тодорхой нэрийн өвчний тухай бүлэгт тухайн эмгэг төрүүлэгч болон хорыг шинжлэхэд тохирох сорьцын мэдээллийг тусад нь оруулсан болно. Өвчнийг оношлох, тандан судлах, эрүүл мэндийг баталгаажуулан гэрчилгээ олгох, эмчилгээний болон вакцинжуулалтын үр дүнд хяналт-шинжилгээ хийх зэрэг төрөл бүрийн зорилгоор бодгаль амьтан, мал, амьтны популяци, хүрээлэн буй орчноос сорьц цуглуулна. Шинжлэх ухааны болон статистикийн хувьд баталгаатай үр дүнд хүрэхэд цуглуулсан сорьц ажлын зорилгод нийцсэн, чанар, хэмжээ, тооны хувьд хийх шинжилгээний шаардлагыг хангасан байх ёстой.

Хүрээлэн буй орчин, мал, амьтантай харьцан ажиллагсад, сорьц цуглуулахад оролцогсдыг бохирдлоос хамгаалах, түүнчлэн цуглуулсан сорьцыг хооронд нь солбицон бохирдуулахаас сэргийлэх үүднээс сорьц цуглуулахдаа шаардлага хангасан биоаюулгүй ажиллагааны болон халдвар хамгааллын арга хэмжээ авна. Үүнээс гадна мал, амьтныг стресст оруулах, гэмтээхээс зайлсхийж мал, амьтантай харьцан ажиллагсдыг бэртэх, гэмтэхээс хамгаалах хэрэгтэй. Биологийн материалыг асгарахаас хамгаалан сайтар таглаж, энэ гарын авлагын 1.1.3. *Биологийн материал тээвэрлэх* бүлэгт оруулсан тээвэрлэлтийн холбогдох дүрэм журамд сайтар нийцүүлэн шошголно.

А. СОРЬЦ ЦУГЛУУЛАХ

1. Ерөнхий зүйл

Сорьц цуглуулах, тусад нь хамгаалж байлгах, хадгалахдаа онцгой анхаарч тэр дундаа хүрээлэн буй орчин бохирдох, халдвар тарааж болзошгүй материалд мал, амьтан, хүн өртөхөөс хамгаалах биоаюулгүй ажиллагааны арга хэмжээг байнга хэрэгжүүлнэ (энэ гарын авлагын 1.1.4. *Биоаюулгүйн ажиллагаа ба биохамгаалал*: *Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* үзэх). Сорьц тээвэрлэхтэй холбоотой мэдээллийг 1.1.3. *Биологийн материал тээвэрлэх* бүлгээс үзнэ үү.

Оношлох шинжилгээний найдвартай байдал дээж (дээжүүд)-ийн тохиромж, шаардлага хангахуйц чанар, шинжилж байгаа өвчний явцыг төлөөлж чадах эсэхээс ихээхэн хамаарна. Сорьц авахын өмнө шаардагдах дээж (дээжүүд)-ийн төрөл, үүний дотор шинжилгээний зорилго, хэрэглэх шинжилгээний аргыг харгалзан үзсэн байх хэрэгтэй. Сорьцын хэмжээ, тоо ширхэг нь эхний болон дараагийн аливаа баталгаажуулах шинжилгээнд хэрэглэгдэхээс гадна лавлагааны эсхүл архивын зориулалтаар авч үлдэхэд хүрэлцэх хэмжээтэй байх хэрэгтэй.

Шинжилгээний зорилго нь энэ гарын авлагын 1.1.6. *Халдварт өвчний оношилгооны аргыг баталгаажуулах зарчим, арга* бүлэгт жагсаасны дагуу баталгаажуулсан шинжилгээний зорилгод нийцсэн байх ба үүнийг дурдвал:

i) Тодорхой популяци халдваргүй болохыг нотлон харуулах,
ii) Худалдаа/шилжилт хөдөлгөөн хийгдэхийн өмнө бодгаль амьтан, тэдгээрийн бүтээгдэхүүн халдваргүй эсхүл халдварын үүсгэгч агуулаагүй болохыг тогтоож гэрчилгээ олгох,
iii) Тодорхой популяциас өвчнийг устгах эсхүл халдварыг арилгах,
iv) Сэжигтэй болон эмнэл зүйн тохиолдлын оношийг баталгаажуулах,
v) Эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийх нөхцөлийг бүрдүүлэх зорилгоор халдварын тархалт болон түүнд өртөлтийг барагцаалах,
vi) Вакцинжуулсны дараа бодгаль амьтан болон популяцийн дархлааны байдлыг тодорхойлох.

Сорьц цуглуулахаас өмнө эпидемиологийн хувьд шаардлага хангахуйц сорьц түүвэрлэлтийн төлөвлөгөөг Б хэсэг болон хавсралт 1.1.2.1-т тодорхойлсны дагуу боловсруулна. Төлөвлөгөөнд түүвэрлэлтэд хамрагдах амьтны эсхүл түүвэрлэлтийн бусад нэгжийн тоог тогтоож өгнө.

Шинжилж байгаа өвчний эпидемиологи, эмгэг жам болон оношлох өвчний хам шинжийг сайтар мэдэж ойлгосны үндсэн дээр сорьц цуглуулна. Ингэснээр цуглуулсан эдийн болон шингэний сорьцод халдварын үүсгэгч эсхүл халдварын нотолгоо болох зүйл агуулагдах магадлал хамгийн өндөр байна. Сорьц авахдаа амархан гэмтдэг эд эсхүл гэмтэлтэй эрхтэн, эдийн төрөл тус бүр дэх халдварын байршил, хугацаа, үүсгэгч гадагшлах хугацаа болон зам, хэрэглэх шинжилгээгээр найдвартай илрэх эсрэгбиеийн хариу урвал гэх мэт өнгөрсөн халдварыг нотлох шинж тэмдэг үргэлжлэх цаг хугацаа зэргийг харгалзан үзнэ. Дээрх зүйлийг харгалзан үзсэнээр сорьц цуглуулах арга (аргууд) тодорхой болно. Мал, амьтны сүрэг эсхүл тэжээвэр шувууны суурийн түвшинд судлан шинжлэх олон өвчний тухайд эпидемиологийн харьцуулсан болон суурь түвшин тогтоох шинжилгээ хийх (жишээ нь оношилгооны зорилгоор өвчний тохиолдлыг мөшгөн сурвалжлах эргэмж судалгаа болон бүлэгчилсэн судалгаа), баталгаажуулалтын ажилд сүргийн доторх эрүүл бүлгээс сорьц авах нь зохистой.

Мал, амьтныг номхотгох зорилгоор химийн бодис хэрэглэн амьтныг унтуулах, мэдээгүйжүүлэх шаардлагатай тохиолдолд хийх шинжилгээний үр дүнд (жишээ нь хор судлалын шинжилгээ) үзүүлэх химийн бодисын нөлөөг харгалзан үзнэ. Лабораторийн зарим шинжилгээнд гепарин, формалин зэрэг тодорхой төрлийн үл бүлэгнүүлэгчтэй цус, хадгалааслагчтай эд, хуурай мөсөнд (CO_2-ын түвшин ихэссэний улмаас шинжлэх сорьцод нэвчсэн) хадгалсан дээж, түүгээр ч үл барам хөлдөөсөн дээж тэнцдэггүй. Сорьцыг аль болохоор үжилд үл хүргэх аргаар цуглуулахыг чухалчлахын зэрэгцээ амьтнаас сорьц авах байршилд ашигладаг лабораторийн шинжилгээнд нөлөөлж болох угаалгын болон халдваргүйжүүлэлтийн бодисоор сорьцыг бохирдуулахаас зайлсхийнэ. Сорьц цуглуулах хэрэгслийг үйлдвэрлэх, бэлтгэхэд нийтлэг хэрэглэдэг химийн болон угаалгын бодис (жишээ нь зарим төрлийн бойтуур үйлдвэрлэхэд ашиглах химийн бодис, шилэн эдлэл цэвэрлэх угаалгын бодис) эмгэг төрүүлэгчийг эд, эс ашиглан өсгөвөрлөхөд болон молекул түвшний олон төрлийн шинжилгээнд сөрөг нөлөөлөх боломжтой.

Оношлох шинжилгээний арга зүй, хэрэглэхийг зөвлөсөн сорьц, хадгалааслагч, сорьцтой харьцах арга ажиллагааны талаарх тодорхой мэдээллийг Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэхүү гарын авлагад орсон өвчин тус бүрийн бүлгээс эсхүл шаардлагатай шинжилгээг гүйцэтгэх лабораторитой шууд холбогдон авч болно. Сорьц цуглуулах, илгээх зааврыг оношилгооны ихэнх лабораторийн, тэр дундаа тухайн улсын болон олон улсын лабораториос авч болох бөгөөд энэ мэдээллийг ихэвчлэн тухайн лабораторийн цахим хуудсанд нэвтэрч авах боломжтой. ДМАЭМБ-ын цахим хуудсанд ДМАЭМБ-ын Лавлах бүх лабораторитой холбогдох мэдээлэл бий[1].

Оношилгоонд хамгийн сайн тохирох сорьц цуглуулах төдийгүй лабораторид ажиллагсад оновчтой шинжилгээг эсхүл шинжилгээний бүлэг аргыг сонгоход зориулан тухайн өвчний эпидемиологийн талаар лабораторид мэдээлэх нь маш чухал юм. Сорьцтой хамт илгээх эпидемиологийн мэдээллийг энэ бүлгийн В хэсэгт оруулав.

Шалтгаан нь тодорхойгүй өвчнийг судлан шинжилж байгаа бол бодгаль амьтан эсхүл амьтны популяцийн өвчлөлийн явцын янз бүрийн үе шатыг (жишээ нь эмнэл зүйн өмнөх үе, эмнэл зүйн эхэн үе, эмнэл зүйн идэвхтэй үе, архагшсан үе, өвчилж өнгөрсөн үе) төлөөлөхүйц олон төрлийн сорьц цуглуулах хэрэгтэй. Сорьц түүвэрлэлтэд эпидемиологийн үүднээс хандах нь популяцитай холбоотой, жишээ нь зөгийн бүл, тэжээвэр шувууны суурь, мал амьтны сүрэгт тохиолддог өвчнийг оношлоход онцгой ач холбогдолтой. Сорьц түүвэрлэлтэд хэрэглэдэг эпидемиологийн зарчмыг энэ бүлгийн Б хэсэгт танилцуулна.

Сорьцыг амьд амьтнаас эсхүл задлан шинжилгээний үеэр цуглуулна. Төрөл бүрийн сорьцод холбогдох тусгайлсан тайлбарыг дор өгүүлэв.

2. Цус

Бүхэл цусны сорьцыг цус судлал, эмнэл зүйн биохими, хор судлал, бактери, шимэгчийг шууд шинжлэх, ПГУ, дархлаа судлал, бактери, вирусийг өсгөвөрлөхөд зориулан цуглуулна. Шинжилгээний хэрэгцээнээс хамааруулан бүхэл цус, цусны эс болон/эсхүл сийвэнгийн сорьцыг тохирох цус үл бүлэгнүүлэгчтэй орчинд авсан бүхэл цуснаас бэлтгэнэ. Цус үл бүлэгнүүлэгчийг сонгохдоо сорьц цуглуулагч тодорхой төрлийн үл бүлэгнүүлэгч болон хадгалааслагч сөргөөр нөлөөлдөг ПГУ-д суурилсан оношилгоо, эмнэл зүйн биохими, хор судлал зэрэг лабораторийн шинжилгээний талаар

[1] https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3

ойлголттой болсон байх хэрэгтэй. Тодорхой шинжилгээний арга, дээжид тавих шаардлагыг *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэхүү гарын авлагад* орсон өвчин тус бүрийн бүлэгт оруулсан болно. Мал, амьтнаас цус авах үед эсхүл авсан даруйдаа цусыг тухайн сонгосон үл бүлэгнүүлэгч бодистой сайтар холих шаардлагатай.

Бүхэл цусыг үл бүлэгнүүлэгч хэрэглэхгүйгээр авч хэт халуун эсхүл хэт сэрүүн нөхцөлд байлгалгүйгээр тухайн орчны температурт хэдэн цагаас хонуут байлган бүлэгнүүлж ийлдэс бэлтгэнэ. Цусны бүлэнг авсны дараа ийлдсийг юүлж эсхүл сорууураар аваад боломжтой бол болгоомжтой хурилдуурдан ийлдэснээс эсийн бүрэлдэхүүн хэсгийг зайлуулж цэвэр ийлдэс бэлтгэнэ. Хурилдуур байхгүй тохиолдолд бүлэнг хялбархан салгах үүднээс шинэ авсан цустай хуруу шилийг ойролцоогоор 45 градус налуулан бүлэн биежтэл тавиад ариутгасан савх эсхүл сорууураар бүлэнг тойруулан хуруу шилний хананаас хөндийрүүлж улмаар бүлэнг хямсаагаар авна. Ийлдсийн шинжилгээний үр дүнд дээжийн чанар нөлөөлнө. Ийлдэсний дээж бактерийн бохирдолтой, цусны улаан эсийн хаягдал үлдэц агуулж байгаа бол наалдуулах зарчим бүхий шинжилгээнд хуурамч эерэг урвал үүсгэнэ. Ийлдсийн дээж задарсан цустай бол ийлдэс судлалын шинжилгээнд сөрөг нөлөөлнө. Ялангуяа амьтныг задлан шинжлэх үед авсан цус, ийлдсийн сорьцод бичил биетний бохирдол, задарсан цус байх нь ихээхэн асуудал дагуулна. Хэтэрхий халуун газар тавих, цусны улаан эсээс ийлдэс ялгахын өмнө удаах, хэтэрхий нарийн сүвтэй зүүгээр цус авах, цус авсан тариураас зүүг нь авалгүйгээр цусыг юүлэх зэргээс шалтгаалан ийлдэс, сийвэн задарсан цус агуулах нь элбэг байдаг.

Ердийн нөхцөлд амьтны хураагуур судсыг шууд хатгаж бүхэл цусыг үл үжих аргаар авна. Амьтны болон сорьц авах тухайн нөхцөл байдлаас хамаарч гүрээний, сүүлний, далны, мөчдийн, толгойн, дэлэнгийн эсхүл хөндийн хураагуур судаснаас цус авч болно. Лабораторийн жижиг амьтнаас сорьц авах өвөрмөц аргуудыг судлан тогтоожээ (Anon, 1993; Hem нар, 1998). Цусны сорьц авах, түгээхдээ аль болохоор болгоомжтой хандаж цус задралд хүргэдэг улаан эсийн гэмтлээс сэргийлэхэд анхаарна. Ерөнхийдөө цус, ийлдсийг үл хагарах цодон, хуруу шил эсхүл лонхонд хийж хүйтнээр (ийлдэс бол хөлдөөнө) тээвэрлэж, хадгалдаг боловч зарим шинжилгээнд захын цусны нэг бөөмт амьд эс шаардагдах тул цусыг температурын хэт өөрчлөлтөд оруулахгүйгээр савлах, тээвэрлэх, хадгалах шаардлагатай. Зарим шинжилгээнд зориулан сорьцыг таслан хувааж жижиглээд боловсруулалгүйгээр хатаах эсхүл тээвэрлэх, хадгалахад тогтвортой байлгахад зориулж тусгайлан боловсруулсан, худалдаанд бэлэн байдаг шүүлтүүрийн цаасанд шингээж хатаана.

3. Баас

Баасыг бичил биетнийг өсгөвөрлөх, шимэгч хорхойг илрүүлэх эсхүл баасанд далдлагдсан цус байгаа эсэхийг тогтоох зорилгоор шинэхэн бааснаас эсхүл аль болохоор шулуун гэдэс/хам сүвнээс цуглуулах ба өсгөвөрлөх аргаар болон молекулын шинжилгээгээр оношлогоход зориулан шулуун гэдэс/хам сүвнээс хөвөн, дакрон, самбайгаар хийсэн бойтууруар, хэрэглэх шинжилгээний арга зүйд шаардагдах хэмжээгээр баасны сорьц авна. Бойтууруар авсан сорьцыг тухайн хийх шинжилгээнд хэрэглэхэд зөвлөсөн, физиологийн ариутгасан уусмалаас эхлээд антибиотик эсхүл тогтворжуулагч агуулсан тэжээлт орчин бүхий зөөвөрлөлтийн орчинд дүрж чийгтэй байлгана. Шинжлэхээр зорьсон бичил биетэн устагдах, бактери хэт ургах эсхүл шимэгч хорхой өндөглөснөөс үүсэх сөрөг нөлөөг хамгийн бага түвшинд барихын тулд баасны сорьцыг хүйтэн нөхцөлд (жишээ нь 4°C-д хөргөх эсхүл мөсөн дээр тавих) байлгаж түүнийг цуглуулснаас хойш аль болохоор удаалгүй шинжлэх хэрэгтэй. Баасыг шурган таглаатай эсхүл битүүмжилдэг саванд давхар савлаад улмаар битүүмжлэлтэй гялгар уутанд хийж тусгаарлах нь сорьц болон савлалтын материал солбицон бохирдохоос хамгаална. Шулуун гэдэсний үзлэгийн бээлий, гялгар уут, резин бөглөөтэй саванд баасны сорьц авах нь тохиромжгүй бөгөөд учир нь ийм савлагаа бактерийн ургалтаас үүсэх хийнд гэмтэх, гялгар уут задрах, савны бөглөө мултрах, сорьц асгарахад хүргэнэ.

4. Хучуур эд

Биопси эсхүл арьсны хусдас хэлбэрийн хучуур эд, ам, хамар, залгиур хоолойн салст бүрхэвч, ходоод гэдэсний замын гадаргуугаас авсан арчдас, сугалж авсан үс, ноосыг хамууны хачиг, ширх гэх мэт шимэгчид, мөөгөнцөр, бактери, вирусийн халдвар, харшлын урвал, шинэ ургалтыг илрүүлэн ялган тогтоохын тулд шууд үзлэг хийж шинжлэх, лабораторийн шинжилгээ хийх зэргээр янз бүрээр ашиглана. Дээжийг үл үжих аргаар авч, түүнийг шинжлэх шинжилгээний арга (аргууд)-д заасны дагуу хадгалааслана. Мэс заслын хутга ашиглан арьсанд гүн зүсэлт хийж хусдас авах нь арьсанд шигдсэн хачгийг ил гаргахад тустай байдаг. Марекийн өвчний вирусийн эсрэгтөрөгчийг илрүүлэхэд шувууны өдний үзүүрийг шинжилбэл оновчтой болохыг тогтоосон бөгөөд шувууны өөр бусад өвчнийг молекул аргаар илрүүлэхэд мөн дээж болгон ашиглана. Шүлхий зэрэг вирусийн зарим тодорхой халдварыг лабораторид оношлоход хучуур эд, ялангуяа цэврүүт гэмтэлтэй болон вирус зөөвөрлөх орчинд цуглуулсан эд маш чухал ач холбогдолтой байдаг.

5. Нүдээс сорьц авах

Шинжилгээнд зориулж нүдний нуух эсхүл нулимсны булчирхайн шингэнийг бус харин эс цуглуулах зорилгоор нүдний гадаргууг арчих эсхүл хусах замаар сорьц авах боломжтой. Нүдний салст бүрхэвчээс сорьцыг ихэвчлэн нүдний зовхийг нээж физиологийн ариун уусмал эсхүл түүнтэй дүйцэх тэжээлт орчноор урьдчилан норгосон хөвөн, дакрон, самбай зэргээр хийсэн бойтуураар нүдний гадаргууг зөөлөн арчиж цуглуулна. Ийм арчдасыг түүнийг шинжлэх шинжилгээний аргад ашиглахыг тусгайлан зөвлөсөн физиологийн уусмал эсхүл зөөвөрлөх тэжээлт орчинд хийж чийгтэй байлгана. Хонины гуравдагч зовхиноос авсан биопси лимфоидоор баялаг эд учраас түүнийг прион уураг илрүүлэхэд ашиглах нь бий.

6. Үржлийн эрхтний замаас сорьц авах

Үржлийн эмгэгийг судлан шинжлэхэд шамархайг эсхүл үтрээг зайлсан шингэн, сав болон савны хүзүүвчийн арчдасыг сорьц болгон ашиглана. Цуглуулсны дараа арчдасыг лабораторийн шинжилгээнд тавигдах шаардлагын дагуу тохирох хэмжээний зөөвөрлөх орчинд, ихэвчлэн физиологийн ариун уусмал эсхүл тусгай өсгөвөрлөх орчинд хийж чийгтэй байлгана. Үрийн шингэний сорьцыг ерөнхийдөө хиймэл үтрээгээр эсхүл чивийг шувтрах маягаар, бас хиймэл өдөөгч ашиглан авна. Сорьц авах мал, амьтан болон байр бэлтгэхэд ашигласан үжилгүйжүүлэгч эсхүл угаалгын уусмалаар сорьцыг бохирдуулахаас зайлсхийнэ.

7. Хамрын гоождос, шүлс, цэврүүний шингэн

Шүүрлийг хуруу шил эсхүл цодонд шууд эсхүл бойтуур ашиглан цуглуулна. Цэврүүний шингэн нь эмгэг төрүүлэгчийг их хэмжээгээр агуулдаг оношлох шинжилгээний эх үүсвэр болдог бөгөөд хагараагүй цэврүүнээс ариун зүү, тариур ашиглан цуглуулж, сайтар битүүмжилсэн хуруу шил эсхүл цодонд шууд шилжүүлэн авч болно. Пробанг хундага зэрэг сорьц авах тусгай зориулалтын хэрэгсэл ашиглан малын залгиур хоолойноос эсийн материал болон салс цуглуулах боломжтой. Амьтан амаараа зуух, зажлах боломжтой хөвөн материалтай олсыг тэжээвэр гахайнаас шүлсний сорьц цуглуулахад ашиглаж боломжтой нь баталгаажжээ.

8. Сүү

Сүүг бодгаль амьтнаас эсхүл сүрэг доторх хэд хэдэн малаас сааж нийлүүлсэн сүү цуглуулах савнаас авч болно. Сорьц цуглуулах дэлэнгийн хөх (хөхнүүд)-ийг цэвэрлэх ба цуглуулахын өмнө сайтар зайлж аливаа угаагч бодисыг бүрэн арилгана. Дэлэнгийн хөх нэг бүрээс сүү цуглуулахдаа эхний шувтралтаар гарсан сүүг асгаад дараагийнхаас нь эхлэн авна. Сорьцыг шинжлэхээс өмнө хадгалааслах арга тухайн шинжилгээнд тавигдах шаардлагаас хамаарч өөр өөр байх ба зарим тохиолдолд хөлдөөж эсхүл химийн хадгалааслагч нэмж огт болдоггүй. Сорьцтой харьцах, хадгалах талаар зохих зөвлөмжийг Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэ гарын авлагад орсон тодорхой өвчин тус бүрд зориулсан бүлгээс эсхүл шинжилгээг гүйцэтгэх лабораториос авна.

9. Задлан шинжилгээний үеэр цуглуулсан эд

Задлан шинжилгээг зөвхөн мэргэшсэн малын эмч болон эмгэг судлагч гүйцэтгэнэ. Малын эмч мал эмнэлгийн техникийн ажилтанд тодорхой зорилгын хүрээнд задлан шинжилгээ хийхэд сургаж болно. Хамгийн гол нь задлан шинжилгээний зорилго нь зөвхөн сорьц цуглуулаад зогсохгүй тухайн эмгэгт байдлыг олон талаас нь үзэж зөв тодорхойлж өгөхөд оршино. Ингэх нь өвчний тохиолдол, дэгдэлтийн талаар мал эмнэлгийн иж бүрэн судалгаа шинжилгээ хийх явцад эпидемиологи болон эмнэл зүйн судалгааны дүнтэй холбон үзэх чухал нэмэлт үр дүн болдог. Мал эмнэлгийн эрх бүхий байгууллага ноцтой тохиолдлын үед хийх задлан шинжилгээг ахлуулахаар мал эмнэлгийн чиглэлээр мэргэшсэн эмгэг судлагчийг авч ажиллуулах нь зохистой. Задлан шинжилгээг мал эмнэлгийн лаборатори хариуцан ажилладаг бол хэрэглэх аргыг лабораторийн чанарын баталгаажуулалтын зааварт албан ёсоор оруулсан байх бөгөөд лабораторийн магадлан итгэмжлэлийн хамрах хүрээнд энэ чадавх орсон байна. Эмгэг судлалын ихэнх сурах бичигт задлан шинжилгээ хийх, эд цуглуулах нарийвчилсан аргачлал байдаг ба эдгээр аргачлалыг үндэсний хэмжээний олон лабораторийн цахим хуудсанд байршуулсан шинжилгээний удирдамжаас мөн авах боломжтой. ДМАЭМБ-ын тусгай ангиллын өвчнийг лабораторид судлан шинжлэхэд чухал ач холбогдолтой сорьцыг Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэ гарын авлагад орсон тодорхой өвчин тус бүрд зориулсан бүлэг бүрд оруулсан болно.

Задлан шинжилгээг зориулалтын лабораторид эсхүл хээрийн нөхцөлд хийж байгаа эсэхээс үл хамааран аюулгүй ажиллагааг хангах, шинжилгээнд зориулж бохирдоогүй, шаардлага хангах эд авах,

хүрээлэн буй орчин болон бусад амьтан эмгэг төрүүлэгчид өртөхөөс хамгаалах үүднээс зохих биоаюулгүй ажиллагаа, халдвар хамгааллын журмыг дагаж мөрдөнө. Сорьц цуглуулагч (цуглуулагчид) наад зах нь арьс, салст бүрхэвчийг хамгаалах, хэрэглээд устгах эсхүл халдваргүйжүүлэх боломжтой хувийн хамгаалах хувцас өмсөх шаардлагатай. Үлдсэн бүх эд, хүүр, шингэнийг тусгаарлаж, тохирох халдваргүйжүүлэгч эсхүл устгах аргаар боловсруулалт хийх ба ойр орчмоо сайтар халдваргүйжүүлнэ.

Сэжиглэж байгаа өвчин, хүүрийн байдал, задлан шинжилгээ хийх боломжтой орчин, багаж хэрэгслээс хамаарч задлан шинжилгээний сорьцыг нэг эсхүл хэд хэдэн эрхтнээс цуглуулж, цааш лабораторийн шинжилгээ хийлгэхээр шинэ (хадгалааслагчгүй) аль эсхүл хадгалаасласан сорьцыг лабораторид хүргүүлнэ. Хүүр өөрөө задрах явцад оношилгооны ач холбогдолтой эрхтэн, халдварын үүсгэгч устаж болох бөгөөд үүнийг задлан шинжилгээний сорьц цуглуулах, лабораторид хүргүүлэхийн өмнө тооцоолж үзнэ.

Шинэ сорьц өөрөө задрах, бактери хэт ургах, мөөгөнцрөөр бохирдохоос сэргийлэхийн тулд шинэ сорьцтой харьцах, хадгалахад онцгой анхаарал хандуулах хэрэгтэй. Сорьцыг цуглуулснаас эхлээд шинжлэхээр боловсруулалт хийх хүртэл байнгын сэрүүн нөхцөлд байлгах нь хамгийн зохистой. Ийм хүйтэн сэрүүн хэлхээг бүрдүүлж чадахгүй нөхцөлд зарим шинжилгээний аргад зориулж шинэ сорьцыг хоёрдогч бичил биетний ургалтыг дарангуйлах этилен гликол зэрэг шингэнд цуглуулж болно. Хэрэв ийм арга хэрэглэхэд дараачийн шинжилгээний аргатай зөрчилдөхгүй гэж үзвэл хэрэглэх боломжтой сонголтыг Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэ гарын авлагын өвчин тус бүрийн зохих бүлэгт дурдсан болно.

Задлан шинжилгээний сорьцыг ихэвчлэн формалины уусмалд хийж хадгалааслана. Хэрэв лаборатори эсхүл эрх бүхий байгууллага эмгэг судлалын мэргэжилтнүүдийг ийм химийн бэхжүүлэгчээр хангадаг бол тэдгээрийг химийн бодис ашиглахтай холбоотой хөдөлмөрийн аюулгүй байдал, эрүүл ахуйн зохих сургалт, түүнчлэн ийм химийн бодисыг тээвэрлэхтэй холбоотой дүрэм журмыг мөрдөх талаар сургалтад хамруулсан байх хэрэгтэй.

10. Хүрээлэн буй орчин, тэжээл

Хүрээлэн буй орчны сорьцыг өвчилсөн амьтны шээс, баас, шүлсээр бохирдсон хог хаягдал, малын хэвтэр, мал услах онгоцны болон усалгааны системийн ус, тэжээлээс цуглуулах эсхүл байр, тоног төхөөрөмж, агааржуулалтын хоолой, ус зайлуулах хоолой, тэжээлийн савны гадаргуугаас арчдас авч цуглуулж болно. Хэрэв зориулалтын тоног төхөөрөмж байгаа бол агаараас сорьц авч болно.

11. Балт зөгий

Зөгийн бүлийн ойр орчмоос үхлүүт эсхүл саяхан үхсэн бие гүйцсэн зөгийг цуглуулна. Амьд зөгийг хөлдөөн үхүүлж болно. Үрвэлдэйн сорьцыг ихэвчлэн үхсэн эсхүл өнгөө алдсан үрвэлдэй бүхий хэвийн бус харагдах сархианаас нэг хэсгийг салган авч цуглуулан бичил биетний хэт ургалтаас сэргийлж тугалган цаас эсхүл лаваар бүрсэн цаасны оронд цаасан алчуур эсхүл сонинд booно. Үүний оронд үрвэлдэйн сархианы өвчилсөн үүрнээс шүдний чигчлүүр эсхүл түүнтэй адил зүйл ашиглах сорьц цуглуулж болно. Зөгийн үүрний хэлтэрхий цуглуулах, тэр дундаа зөөгддөг шимэгчийг барих зорилгоор наалдамхай туузан хавтан ашиглаж болно. Цуглуулах шаардлагатай сорьцын талаарх дэлгэрэнгүй мэдээллийг Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэ гарын авлагын зөгийн өвчинд холбогдох бүлгээс авах боломжтой.

Б. СОРЬЦ ТҮҮВЭРЛЭХ ЭПИДЕМИОЛОГИЙН АРГАЧЛАЛ

Шинжлэх ухааны болон статистикийн хувьд баталгаатай үр дүнд хүрэхэд цуглуулсан сорьц нь судалгаа шинжилгээний тавьсан зорилгод нийцсэн, чанар, хэмжээ, тооны хувьд хийх шинжилгээний шаардлагыг хангасан байх ёстой. Лабораторийн шинжилгээгээр бататгах шаардлагатай судалгаа шинжилгээний ажлын зорилгын хүрээг дээр А хэсэгт оруулав.

Онош тогтоох зорилготой лабораторийн шинжилгээнд халдвар авч эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлсэн, эсхүл илт халдвар авсан гэж үзэхээр сэжигтэй, эсхүл ийлдсийн шинжилгээгээр халдвартай нь тогтоогдсон амьтнаас сорьц авах нь чухал. Хийх шинжилгээний өвөрмөц болон мэдрэх чанар хамгийн өндөр байх магадлал бүхий сорьцыг сонгоно. Ерөнхийдөө халдварын үе шат, үүсгэгч гадагшлах зам ба хугацаанаас сорьц авахад тохирох амьтан (амьтад), эмнэл зүйн шинж үзүүлэн өвчлөх үе шат, сорьц авах цаг хугацаа, эдээс эсхүл биеийн аль хэсгээс сорьц авах нь хамаарна. Эдгээр шалгуур үзүүлэлтийг тогтоохдоо нөхцөл байдал тодорхой бол өвчний эмгэг жамыг ойлгож мэдсэнээр, шалтгаан нь тодорхойгүй бол өвчний эмгэг жамыг таамаглах арга хэрэглэнэ.

Өвчний халдвар авсны нотолгоог илрүүлэхэд хэрэглэх сорьцыг дээрх А хэсэгт жагсаасан шинжилгээний таван зорилгын дагуу тандалтын хөтөлбөрийн хүрээнд цуглуулах хэрэгтэй. Ач холбогдол бүхий тандалтыг төлөвлөх, хэрэгжүүлэх шалгуур үзүүлэлтийг *Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодексын* 1.4. *Малын эрүүл мэндийн тандалт* бүлэгт тодорхойлов. Тандалтын хөтөлбөрийн дагуу сорьц цуглуулах амьтныг зорилтот (эрсдэлд суурилсан) эсхүл санамсаргүй түүврийн аргаар сонгож болно. Судалж байгаа халдварын эпидемиологийн мэдэгдэхүүн эсхүл судалж байгаа популяцийн эпидемиологийн ажиглалт судалгаанд үндэслэсэн эрсдэлд суурилсан түүвэр нь халдвар авсан бодгаль амьтныг хамгийн өндөр магадлалтайгаар илрүүлэх зорилготой.

Санамсаргүй түүврийн аргад суурилан халдварын тархалт, дархлааны байдал, өвчнөөр тайван эсэх зэрэг тухайн популяцийн нөхцөл байдалд дүгнэлт хийнэ. Санамсаргүй түүвэрлэлтээр сорьц авсан амьтан нь хүрээлэн буй янз бүрийн орчин, мал аж ахуйн төрөл бүрийн тогтолцооны хүрээнд тухайн популяцийг баталгаатай төлөөлж чадна. Үүнээс гадна санамсаргүй түүвэрлэлт нь судалгааны үр дүнг нийт популяцид шилжүүлэн баримжаалан тооцоолох (үнэмшлийн тохирох үе шаттайгаар) боломж олгоно. Түүврийн хэмжээг тооцоолох эпидемиологийн зарчмыг хавсралт 1.1.2.1-т авч үзэв.

Өвчингүй/халдваргүй болохыг нотлон харуулах тандалтын тусгай шаардлага болон холбогдох түүвэрлэлтийн шаардлагыг Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодексын 1.4 дүгээр бүлгийн 1.4.6-д дэлгэрэнгүй өгүүлэв.

Сорьц цуглуулах болон лабораторийн шинжилгээний ажлыг өвчний тохиолдлын судалгаа, бүтэцлэгдсэн тууш болон кохорт судалгаа зэрэг эпидемиологид суурилсан оношилгоо, судалгааны ажилд давхар ашиглаж болно (Fosgate & Cohen, 2008; Mann, 2003; Pfeiffer, 2010). Сорьц авах амьтны тоо, түүвэрлэх арга, сорьцын төрлийг судалгааны удирдамжид тусгана.

В. СОРЬЦТОЙ ХАМТ ИЛГЭЭХ МЭДЭЭЛЭЛ

Сорьц нэг бүрийг тохирох аргаар тодорхой ялган тэмдэглэнэ. Тэмдэглэгээ хийхдээ сорьцыг ямар ч нөхцөлд жишээ нь норсон, хөлдөөсөн байхад ч хэвээрээ байх хэрэгсэлийг ашиглана. Арилдаггүй үзэг ашиглан тэмдэглэгээ хийх хэрэгтэй. Харандаагаар тэмдэглэсэн тохиолдолд мөр нь үрэгдэн арилж болзошгүй. Хуванцар дээр наасан шошго –70°C-д хөлдөөхөд ховхорч болзошгүй.

Дор тодорхойлсны дагуу сорьц илгээгчийн байршил, холбоо барих мэдээлэл, сорьц авсан аж ахуй, өвчний тохиолдол, түүнд холбогдох эпидемиологийн мэдээллийг лабораторид илгээх сорьцод ямагт дагалдуулна. Энэ мэдээллийг гялгар хальсан дугтуйд хийж илгээмжийн гадна талд байрлуулан түүнийг тээвэрлэх явцад шалгах боломжтой байлгахаас гадна тэр мэдээллээ хувилан илгээмжийн доторх хоёрдох болон түүний гадуурх савлагааны хооронд хийнэ (мөн 1.1.3 *Биологийн материалыг тээвэрлэх* бүлгийг үзэх). Хүлээн авах лабораторитой холбоо барьж сорьц илгээх маягт, сорьц тээвэрлэх болон сорьцтой харьцахтай холбогдох бусад мэдээлэл авна.

Шаардлагатай мэдээлэлд:

1. Байршил, холбоо барих мэдээлэл

i) Мал өмчлөгч/мал өмчлөгчийг төлөөлөх этгээд, сорьц авсан аж ахуйн нэр, хаяг, өвчин гарсан газарзүйн байршил (боломжтой бол уртраг, өргөрөг), холбоо барих мэдээлэл (утасны дугаар, цахим шуудангийн хаяг)

ii) Илгээгчийн нэр, шуудан, цахим шуудангийн хаяг, утас, факсын дугаар.

2. Өвчний тохиолдлын мэдээлэл

i) Сэжиглэж байгаа өвчний үүсгэгч, хийлгэх шинжилгээ

ii) Сорьц авсан амьтны зүйл, үүлдэр, нас, хүйс, ялгах тэмдэглэгээ, байгаа бол мөшгөн тогтоох дугаар.

iii) Сорьц цуглуулсан, илгээсэн огноо.

iv) Илгээсэн сорьцын жагсаалт, төрөл, ашигласан зөөвөрлөх орчны мэдээлэл.

v) Өвчний тохиолдлын түүх:

   a. Илэрсэн эмнэл зүйн шинж тэмдэг, үргэлжилсэн хугацаа, түүний дотор өвчилсөн мал, амьтны биеийн халуун, ам, нүд, хөлийн байдал, сүү эсхүл өндөгний гарц.

б. Мал, амьтанд үзлэг хийсэн жагсаалт, тодорхойлолт, төхөөрөлтийн өмнөх болон дараах үзлэгийн дүгнэлт.

в. Өвчилсөн мал, амьтан тухайн аж ахуйд байсан хугацаа; Хэрэв авчраад удаагүй бол тэдгээрийн гарал үүсэл.

г. Анхны болон түүний дараагийн тохиолдол эсхүл үхэл хорогдол тохиолдсон огноо, өмнө нь илгээсэн сорьцыг лавлах дугаар.

3. Эпидемиологийн мэдээлэл

i) Мал амьтны сүрэг эсхүл тэжээвэр шувууны суурь дахь халдварын тархалтын тайлбар.

ii) Аж ахуй дахь мал, амьтны тоо (зүйл тус бүрээр), үхсэн мал, амьтны тоо, эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрсэн мал, амьтны тоо, тэдгээрийн нас, хүйс, үүлдэр.

iii) Биохамгаллын арга хэмжээ болон тохиолдлын гаралттай холбоотой бусад холбогдох хүчин зүйлийг багтаасан мал аж ахуйн төрөл, стандарт.

iv) Мал, амьтны өмчлөгч гадаадад зорчсон болон бусад улс эсхүл бүс нутгаас мал, амьтан авчирч нийлүүлсэн түүх.

v) Мал, амьтанд олгосон эм, хэзээ олгосон тухай мэдээлэл.

vi) Хэрэглэсэн вакцины төрөл, олгосон огнооны мэдээллийг багтаасан вакцинжуулалтын түүх.

vii) Тухайн өвчин, мал аж ахуй эрхлэлт, тохиолдож байгаа бусад өвчний талаарх өөр бусад ажиглалт.

Г. ЛАБОРАТОРИД ИЛГЭЭСЭН СОРЬЦЫГ ХҮЛЭЭН АВАХ, ХАДГАЛАХ, АРХИВЛАХ

1. Сорьц хүлээн авах

Сорьцыг найдвартай шинжлэх нөхцөлийг хангах, ажиллагсдыг эрсдэлээс хамгаалахын тулд сорьц хүлээн авах, савлагаанаас гаргах, өөр саванд тасалж хийхдээ солбицон бохирдуулахаас сэргийлнэ.

Шаардлагатай биоаюлгүй ажиллагаа, лабораторийн биохамгаллын зохих арга хэмжээг тогтоох үүднээс өвчний үүсгэгч болон хорт бодистой харьцах тогтолцоог бий болгохын өмнө 1.1.4 бүлэгт заасны дагуу эрсдэлийн үнэлгээ хийнэ. Эрсдэлийн үнэлгээнд үндэслэн лабораторид илгээсэн сорьц хүлээн авах бүх үйл явцыг зохицуулах бодлого, журмыг боловсруулна.

Лабораторид илгээсэн сорьцыг зохих ёсоор сурч дадлагажсан ажилтан зориулалтын стандарт ажиллагааны зааврын дагуу хүлээн авах ба ирсэн илгээмжийг зөв хүлээн авахын тулд боломжтой бол ирэх гэж байгаа сорьцын талаар мэдээлэл авсан байна. Сорьцыг шаардлага гарвал мөшгөх боломжтой байлгахын тулд дараах мэдээллийг бүртгэлд оруулна. Үүнд: а) хүлээн авсан цаг, б) илгээгчийн мэдээлэл, в) сорьц хүлээн авсан хүний мэдээлэл, г) ачааны мөшгөх дугаарыг илгээгчийн мэдээллийн хамт. Хууль ёсны ажиллагаа, мөрдөн мөшгөх зорилгоор ачааг тусгайлан хамгаалах шаардлага гарвал лабораторийн эрх бүхий ажилтанд мэдэгдэж сорьцыг ирж авах боломж бүрдтэл түүнийг задлалгүйгээр хүйтэн, хуурай байранд нарны гэрлээс хол тавьж тусгайлан хамгаална. Лабораториуд ийм илгээмжид зориулж улсынхаа хууль журмын шаардлагад нийцүүлсэн стандарт ажиллагааны бичмэл, дэлгэрэнгүй зааварtай байх хэрэгтэй.

1.1. Сорьц хүлээн авах хэсэг

Ажлын талбар, ажиллагсдыг үл бохирдуулах, сорьц хооронд солбицон бохирдол үүсгэхгүй, савлагаанаас сорьц гоожих үед хялбархан халдваргүйжүүлэлт хийх нөхцөлийг бүрдүүлэхийн тулд сорьц хүлээн авах байрыг оношилгоонд илгээсэн сорьцтой аюулгүй харьцах, цэгцлэх шаардлагатай төхөөрөмжөөр тоноглосон байна. Сорьц хүлээн авах өрөө нь цэвэрхэн, илгээсэн сорьц болон бичиг баримтыг байрлуулах, цэгцлэхэд хүрэлцэх ажлын талбартай байна. Хүлээж авахаар зэхэж байгаа сорьцын тоо болон эрсдэлийн үнэлгээнээс хамаарч сорьц хүлээн авах байрыг оношилгооны лабораторийн дотор эсхүл гадна талд тусад нь гаргаж өгнө.

Сорьц хүлээн авах байр нь дотроо хялбар цэвэрлэгддэг гадаргуутай ажлын талбар, тавиур болон/эсхүл эрсдэлийн үнэлгээнээс хамаарч сорьцыг савлагаанаас гаргах биоаюулгүйн шүүгээгээр тоноглогдсон хэсэгтэй байна. Энэ байранд сорьц хадгалах хугацааг харгалзан сорьц хадгалахад тохиромжтой, шаардлага хангасан зай багтаамжтай хөргөгч эсхүл хөлдөөгч байлгах хэрэгтэй. Мөн компьютер, хэвлэгч, журнал зэрэг сорьц бүртгэх хэрэгсэлтэй

байна. Сорьцыг ялган таних, мөшгөн олоход зориулсан зураасан кодын систем ашиглаж болно.

1.2. Илгээсэн сорьцыг задлах, бүртгэх, дараагийн боловсруулалтад бэлтгэх

Ачаанд дараагийн арга хэмжээ авахаар сорьц хүлээн авах байранд шилжүүлэх хүртэл задлаж болохгүй. Зохих стандарт ажиллагааны зааврын дагуу илгээсэн сорьцын баглаа боодлыг задалж нээнэ. Хөндлөнгийн бохирдол үүсгэхээс сэргийлэхээс гадна эрсдэлийн үнэлгээгээр заасан шаардлагын нэг хэсэг болох тул гадаргуугийн бохирдлыг арилгана.

Сорьц бүртгэлийн журналд эх үүсвэр, илгээсэн оноо, гадна баглаа боодлын байдал, доторх савлагааны байдал (гоожсон эсхүл гэмтсэн байвал заана), сорьцын байдал, доторх савлагааны температур, илгээгчийн аливаа тусгайлсан хүсэлтийг багтаасан сорьцын мэдээллийг бүртгэнэ.

Үүний дараа сорьцыг шошголох, лабораторид шилжүүлэх, сорьц хадгалах ажил орно.

Баглаа боодол, савлагааны материалыг тухайн улсын хууль журмын шаардлагыг ханган устгах ба үүнд эрсдэлийн үнэлгээнээс хамааран баглаа боодол, савлагааны бүх материалыг автоклавдаж устгах арга орно.

Ажиллагсдыг хамгаалахын тулд хувийн хамгаалах хэрэгсэл (ХХХ)-ээр хангана. Хамгийн наад захын ХХХ бол лабораторийн халаад, бээлий юм. Мөн түүнчлэн холбогдох эрсдэлийн үнэлгээнээс хамаарч амьсгалын замыг хамгаалах эсхүл цацагдсан зүйлээс хамгаалах (жишээ нь нүдний хамгаалалтын шил) хэрэгсэл шаардагдаж болно.

Илгээсэн сорьц нь түүнд шаардагдах бичиг баримттай, сорьцыг сайн нөхцөлд байлгаж байгаа эсэхийг тогтоосны дараа зохих туршлагатай лабораторийн ажилтан сорьцыг лабораторийн зохих хэсэгт шилжүүлэх үүрэг хүлээх ба үүний дотор шаардлагатай бол сорьцыг муудахаас хамгаалах хэлхээ бүрдүүлж ажиллана. Зөвхөн зөв зохистой ялган тэмдэглэж бүртгэсэн сорьцыг оношилгооны лабораторид шилжүүлнэ. Эрсдэлийн үнэлгээнээс хамааран биоаюулгүй ажиллагаа, лабораторийн биохамгааллын шаардлага тавигдах үед савлагаатай сорьцыг хоёрдогч савлагаанд хийж лаборатори дотроо аюулгүй аргаар шилжүүлэх нь ажлын сайн дадал болж өгнө.

1.3. Ноцтой нөхцөл байдал

Эрсдэлийн иж бүрэн үнэлгээ нь тулгарч болох ноцтой байдлыг үнэмшихээр, урьдчилан төсөөлөгдөхөөр нарийн тогтоож өгөх бөгөөд хариу арга хэмжээг төлөвлөх үндэслэл болж өгнө. Ялангуяа асгарч гоожиж болох сорьц лабораторийн ажилтанд биологийн аюул учруулахаас гадна хүрээлэх орчин, бусад сорьцыг бохирдуулна. Гэмтсэн эсхүл гоожимхой савтай сорьцтой хэрхэн харьцах бичмэл зааврыг сорьц хүлээн авах хэсэгт байлгана. Ажилтнуудыг ноцтой байдал үүсэхэд хэрхэн ажиллах дасгал, үзүүлэх сургуулилт тогтмол хийж тэднийг сурган дадлагажуулсан байх хэрэгтэй.

Муудсан, шинжилгээнд тэнцэхээргүй сорьцыг өмнөх хэсэгт тэмдэглэсэнчлэн лабораторийн хариу арга хэмжээний төлөвлөгөөний дагуу бохирдолгүй болгоод тохирох аргаар устгана. Лабораторид бохирдсон ажлын талбарын гадаргууг тохирох бодисоор халдваргүйжүүлнэ. Сорьц гологдох, сорьц дагалдах баримт бичигтэй үл тохирох тохиолдолд илгээгчтэй яаралтай холбоо барьж сорьцын хувийг дахин ирүүлэх эсхүл дагалдах баримт бичгийг нягтлах замаар асуудлыг шийдвэрлэнэ.

2. Хадгалах, архивлах

Шинж чанарыг нь сайтар тогтоосон сорьцын цуглуулга, тэр дундаа халдвартай материал, халдвартай эд, шингэн, түүнчлэн хяналтын сөрөг эд, шингэн нь цаашдын судалгаа, хөгжүүлэлтийн ажил, эргэн мөшгөж сурвалжлах судалгаа, эпидемиологийн судалгаа шинжилгээнд чухал ач холбогдолтой бөгөөд шинжилгээний аргыг стандартчилах, баталгаажуулах, ур чадварын сорилын хөтөлбөр хэрэгжүүлэхэд үндсэн гол лавлагааны материал болж өгнө. Үүнээс гадна хууль шүүхийн шийдвэрээр судлан шинжилж байгаа сорьцыг хадгална.

Лавлах стандартаар ашиглах, шинжилгээний аргыг баталгаажуулахад тогтмол хэрэглэгддэг материалыг энэ гарын авлагын 1.1.5 *Мал эмнэлгийн шинжилгээний лабораторийн чанарын удирдлага* бүлэгт тодорхойлов. Лабораторийн архивд хэвийн байдлыг хамгаалан хадгалж байгаа

материал нь судалж шинжилсэн өвчний үүсгэгчийг болон төрөл бүрийн шинжилгээний аргаар шинжлэхэд хэрэглэсэн дээжийг төлөөлүүлэн янз бүрээр оруулсан шинэ болон бэхжүүлсэн эд, шингэн, парафинд цутгасан, эд, тогтворжуулсан эсхүл бусад аргаар хадгалаасласан өсгөвөр байна. Өсгөврийн цуглуулгын дэлхийн холбоо (ӨЦДХ: *www.wfcc.info/collections*) нь өсгөврийн санг хөгжүүлэх, хэвийн байдлыг хамгаалан хадгалах, хамтран ашиглах ач холбогдол бүхий мэдээллийн эх сурвалж, лавлагааны баримт бичиг бөгөөд бичил биетний өсгөврийн сан байгуулах, ажиллуулах иж бүрэн зааварчилгааг нийтэлсэн байна (WFCC, 2010). Энэ нь лавлагааны материал нийлүүлэх ДМАЭМБ-ын үйл ажиллагааны нэг хэсэг юм.

Аль ч лабораторийн архивд байх ёстой зарчмын зүйлд доторх цуглуулгаа арчилж хамгаалахад шаардагдах тогтворжуулалт, хадгалалтын тохирсон арга хэрэгсэл, хадгалж байгаа материалын баримтжуулалт, бүртгэлийн иж бүрэн систем, биоаюулгүй ажиллагаа, лабораторийн биохамгааллын арга хэмжээг хэрэгжүүлэх ажил орно.

2.1. Тогтворжуулах, хадгалах

Эд, шингэн, өсгөврийг хадгалааслах арга нь тэдгээрийг хэрхэн ашиглахаас хамаарна. Шинжилгээнд лавлагаа материал болгон ашиглах гэх мэтийн үе үе авч ашиглах сорьцыг өөр савнуудад хэсэгчлэн хуваж хийвэл дахин дахин авч буцааж хадгалахаас үүдэж болзошгүй асуудал гарахгүй. Тэдгээр сорьцыг түүх болгон эсхүл урт хугацаагаар хадгалах сорьц, дээжээс тусад нь хадгална. Сорьцын амьд байх чадвар, биохимийн болон дархлаа судлалын шинж чанарыг аль болохоор дээд түвшинд байлгаж чадах нөхцөлд түүнийг хадгална. Сорьц чийгээ алдах (жишээ нь зарим хөлдөөгчид тохиолдоно), температур нь байнга эсхүл хэт хэлбэлзэх, хэт ягаан туяанд задрах, чийгтэх, бохирдох, ялгах тэмдэглэгээ, архивын холбогдох бичиг баримт алга болох боломж гаргалгүй хамгаалж түүний бүрэн бүтэн байдлыг хадгална. Цор ганц эсхүл үнэт өсгөвөр, материалыг тогтворжуулж наад зах нь хоёр өөр аргаар тус тусад нь хадгална.

Хэт нам температурт хадгалах нь (жишээ нь шингэн азот, –140°C эсхүл түүнээс нам температурын хөлдөөгчид хөлдүүгээр хадгалах) биологийн материалыг урт хугацаагаар хадгалах төгс аргад тооцогдоно. Нам –80°C болон –20°C температуртай хөлдөөгчид хэдэн сараас 5–10 жилийн хугацаанд хадгална. Хэт нам температурт хөлдөөх нь ашиглалтын зардал өндөр учраас түүнийг тэр бүр сонгон хэрэглэдэггүй ч нам бус температурын хөлдөөгчид хадгалсан сорьцын биологийн задралд орох эрсдэл цаг хугацаа улирахын хэрээр ихэсдэг учраас өртгийн хувьд адилхан юм. Ямар нэг тогтмол хугацаанд авч ашигладаггүй лавлагааны материалыг тохиромжтой хэмжээгээр хуваж хадгалах нь “үндсэн эх нөөц”-тэй хамгийн цөөн удаа харьцах боломж олгоно. Эсрэгтөрөгч задрах, өвчин үүсгэдэг, ургахдаа удаан бичил биетний амьдрах чадвар алдагдах, сорьц дахь бохирдуулагч эсхүл илүүц бичил биетэн хэт үржиж хуримтлагддаг учраас сорьцыг олон удаа хөлдөөж гэсгээхгүй байх хэрэгтэй.

Нуклейн хүчлийг тогтворжуулах, сорьцыг хөлдөөн хатаахад ихэнхдээ чиглэсэн, худалдаанд бэлэн байдаг технологиос эхлээд шингэнийг шүүлтүүрийн зээрэнцгэн цаасанд шингээн хатаах, биологийн сорьцын чийгшлийг шингээх зорилгоор цахиурын гель эсхүл цагаан будаа зэрэг чийг татагчтай хамт сорьцыг хадгалах харьцангуй энгийн технологи хүртэл сорьцыг тасалгааны температурт тогтвортой хадгалах олон арга байна.

Сорьц хөлдөх эсхүл химийн аргаар хадгалааслах хурд, хадгалааслах материалын овор хэмжээ, нягтшил, хадгалах сав, орчин, уусган сэргээх, гэсгээх, өвчин үүсгэгчийг амьдрах чадварыг сэргээх арга ажиллагааг төрөл бүрийн эд болон өвчний үүсгэгчээс хамааруулан авч үзнэ. Сорьцыг хөлдөөж эсхүл тухайн орчны температурт хадгалахаас үл хамааран ихэнх эдийн сорьц болон халдвар үүсгэгч бүлэгт хамгийн сайн тохирох хадгалааслах, тогтворжуулах, хадгалах нөхцөл бүрдүүлэх тусгайлсан аргыг сүүлийн үед хэвлэгдсэн нийтлэлээс лавлах хэрэгтэй.

2.2. Бараа материал, нөөцийн бүртгэл

Архивд байгаа өвчин үүсгэгч, эдийг зөв ялган тогтоож, сорьц эсхүл өвчин үүсгэгчийн шинж чанарыг баталгаажуулсан хангалттай дагалдах баримт мэдээллийн хамт бүртгэж авсан байх хэрэгтэй. Лавлагааны материалын хувьд тухайн өвчин үүсгэгч, эд жинхэнээрээ байгаа болохыг баталгаажуулсан бусад баримт бичиг хэрэгтэй болно. Эд, шингэн, өвчний үүсгэгчийн үл давтагдах ялгах тэмдэглэгээ, хадгалах байршлыг бараа материалын цахим эсхүл цаасан бүртгэлд авч тус бүртгэлд материал ирсэн огноо, хадгалаасласан огноо, хадгалж байгаа материалын овор хэмжээ, олж авсан материалын эх үүсвэр, үүний дотор

сорьц авсан амьтны төрөл зүйл, газар зүйн байршил, эмнэл зүйн өвчлөлийн түүх, тухайн амьтны сүрэг эсхүл суурийн өвчний нөхцөл байдлыг баримтжуулна. Өвчин үүсгэгчийг ялган авсан/сэргээсэн, шинж чанарыг тогтоосон (жишээ нь биохимийн шинж чанар, эсрэгтөрөгч, эсрэгбиеийн таньц, генийн нуклеотидийн дараалал) анхны арга, түүнчлэн материалтай харьцаж ажилласан бусад түүхийг (жишээ нь халдвартай үүсгэгч, дамжмал эсийн зорчуулалтын тоо, архивын материалыг хөлдөөж-гэсгээсэн эсхүл усгүйжүүлсэн огноо, өөр хадгалалтын нөхцөл эсхүл байршилд шилжүүлсэн огноо) үндсэндээ хамарсан нэмэлт мэдээлэл онцгой ач холбогдолтой. Ихэнх тохиолдолд сорьц тус бүрд (сорьцын савлагаанд) үл давтагдах дугаар эсхүл цагаан толгойн үсгээр ялгах тэмдэглэгээ хийж түүнийг баримт бичгийн сан, бараа материалын журналд харилцан лавлаж болохуйцаар бүртгэж, бараа материалын бүртгэлийг зохион байгуулна. Бараа материалын бүртгэлийг гараараа өгөгдөл оруулдаг журналд, компьютер дэх ажлын хуудсанд эсхүл компьютерийн тусгай программаар хөтөлж болно. Ингэхдээ бүртгэлийг байнга шинэчилж байх, оруулсан мэдээллийг эх сурвалж хүртэл нь мөшгөх бололцоотой байх хэрэгтэй. Сорьцын бүртгэлд мэдээлэл оруулсан эсхүл өөрчлөлт оруулсан хувь хүний мэдээллийг бүртгэж авна.

2.3. Биоаюулгүй ажиллагаа, лабораторийн биохамгаалал

Архив байгуулах эхний алхам болгон биоаюулгүй ажиллагаа, лабораторийн биохамгааллын асуудалд холбогдох лабораторийн биологийн эрсдэлийн үнэлгээг хэрэгжүүлэх аливаа хяналт эсхүл эрсдэл бууруулах арга хэмжээг хамруулан хийж дуусгасан байх ёстой. Энэ гарын авлагын 1.1.4 дүгээр бүлэгт дэлгэрэнгүй тодорхойлсончлон архивын сорьцод тохирсон эрсдэлийн үнэлгээ хийхдээ эд, шингэн, өвчин үүсгэгчтэй, тэр дундаа лабораторид болон түүний ойр орчим ажиллагч, мал амьтан, байгаль орчинд халдвар тараах эсхүл хордуулах аюултай материалтай харьцах ажилтнуудын мэргэжлийн мэдлэг, ур чадварыг анхаарна. Лаборатори сорьцын бүрэн бүтэн байдал, мөн түүнчлэн ажиллагсдын эрүүл мэнд, хүрээлэн буй орчныг эх сорьцоо анх хүлээн авсан цагаас эхлэн урт хугацааны турш хадгалах, эцэст нь материал (материалууд)-ыг ашиглах эсхүл устгах хүртэл хамгаалахад шаардагдах биологийн аюулын бүх эрсдэлийг удирдах арга хэмжээг авч үзнэ.

Лабораторид шаардагдах түвшний биохамгаалал хэрэгжүүлэх, түүний дотор архивын сорьц болон бараа материалын бүртгэлийг хяналтанд авдаг байх нь биологийн бараа материалын нөөц, архивыг арчлан хамгаалж байгаа лабораториудад маш чухал ажил юм. Лаборатори нь аюул учруулах боломжтой архивын материалыг цахилгаан тасрах болон хадгалах нөхцөл алдагдах тохиолдолд өөр газар шилжүүлэх эсхүл устгахад зориулсан “аюулаас хамгаалах” төлөвлөөгөөтэй байх хэрэгтэй. Лабораторийн аливаа архив өвчний онцгойлом үүсгэгч, эдийг авах, хамгаалах, ашиглахдаа тухайн улсын болон олон улсын эрх зүйн зохицуулалт, хууль тогтоомж, үүний дотор зөвшөөрөл, лиценз олгоход тавьдаг шаардлагыг мөрдөх ёстой. Биологийн материалыг хүлээн авах, хадгалахтай холбоотой эрх зүйн одоогийн зохицуулалтын мэдээллийг Европын биологийн нөөцийн төв сүлжээний цахим хуудаснаас (www.ebrcn.net/), ӨЦДХ- WFCC-ийн зааварчилгаа (2010), тухайн улсын засгийн газрын холбогдох агентлагаас олж авч болно.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

ANON (1993) Removal of blood from aboratory mammals and birds. First Report of the BVA/FRAME/RSPCA/UFAW/Joint Working Group on Refinement. *Laboratory Animals,* **27**, 1–22.

FOSGATE G.T. & COHEN N.D. (2008) Epidemiological study design and the advancement of equine health. *Eq. Vet. J.,* **40**, 693–700.

HEM A., SMITH A.J. & SOLBERG P. (1998). Saphenous vein puncture for blood sampling of the mouse, rat, hamster, gerbil, guinea pig, ferret and mink. *Laboratory Animals,* **32**, 364–368.

MANN C.J. (2003). Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg. Med. J*., **20**, 54–60.

PFEIFFER D. (2010). Veterinary Epidemiology: An Introduction. Wiley-Blackwell; pp; 37–41.

WORLD FEDERATION FOR CULTURE COLLECTIONS (2010). Guidelines for the establishment and operation of collections of cultures of microorganisms, Third Edition, Revised by the WFCC Executive Board. ISBN 92 9109 043 3.

*

* *

ХАВСРАЛТ 1.1.2.1

СОРЬЦ ТҮҮВЭРЛЭХ ЭПИДЕМИОЛОГИЙН АРГАЧЛАЛ, ТҮҮВРИЙН ХЭМЖЭЭГ ТООЦООЛОХ НЬ

Шаардагдах түүврийн хэлбэр, хэмжээ нь тавьсан зорилгоос хамаарна. Санамсаргүй сонголтын арга хэрэглэж байгаа үед шаардагдах түүврийн тоог шинжилгээний гол зорилго бүрээр дараах аргачлалаар тооцоолно.

1. Тодорхой популяци халдваргүй болохыг нотлон харуулах (өвчний тархалт тэг улс/бүс/ хамгаалалттай аж ахуй/мал, амьтны сүрэг)

Түүвэрлэлт нь голдуу тухайн популяцид тодорхой босго түвшинд (тооцоолсон тархалт) өвчин байна эсхүл байхгүй болохыг тодорхойлох зорилготой байдаг. Түүвэрлэлтийн эдгээр арга нь ДМАЭМБ-ын Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекст заасан вакцинжуулсан болон эс вакцинжуулсан нөхцөлд өвчин, халдваргүй тайван болохыг мөн түүнчлэн өвчний дэгдэлтийн дараа тайван байдлыг сэргээн тогтоох зорилгоор хийх шинжлэх ухаанд суурилсан судалгааны ажилд хэрэглэгдэнэ.

Янз бүрийн хэмжээтэй мал, амьтны сүрэг эсхүл тэжээвэр шувууны суурьд халдварыг эсхүл тэдгээр амьтны зарим хувь өмнө нь өртсөн халдварыг 95%-ийн магадлалтайгаар илрүүлэх сорьц авах амьтны тоог тооцоолох боломжтой. Дараах томьёог ашиглана:

$$n \cong \frac{(1-(1-CL)^{1/D})(N-{}^{1}/_{2}\,(SeD-1))}{Se}$$

n: шаардагдах түүврийн хэмжээ
CL: үнэмшлийн түвшин (ерөнхийдөө 0.95)
N: популяцийн хэмжээ
D: популяцид байж болох өвчилсөн амьтны тоо
Se: хэрэглэх аргын оношилгооны мэдрэх чанар

Жишээ нь 500 толгой малтай сүрэгт халдварын 10%-ийн тооцоолсон тархалттай нөхцөлд наад зах нь 1 халдвартай амьтан 95%-ийн үнэмшилтэйгээр илрүүлэхэд шаардагдах түүврийн тоог тодорхойлохдоо дээрх томьёог дараах байдлаар ашиглана:

$$n \cong (1-(1-0.95)^{1/50})(500-{}^{1}/_{2}\,(50-1)) \cong 28$$

Хэрэв бүх дээжийг шинжлэхэд сөрөг дүн үзүүлбэл эпидемиологич халдварын тархалт 10%-иас бага байна гэж 95%-ийн итгэл үнэмшилтэйгээр дүгнэж болно. Хэрэв судалж байгаа өвчний халдварлах чанар өндөр, мал, амьтны дөнгөж 10%-нь халдвар авсан байх магадлалгүй бол тухайн сүргийг өвчнөөр тайван гэж үзнэ. Гэхдээ нэг эсхүл хэд хэдэн дээж эерэг дүн үзүүлсэн бол эпидемиологич халдварын тархалт наад зах нь 10% байна гэж 95%-ийн итгэл үнэмшилтэйгээр дүгнэж болно.

2. Бодгаль амьтан эсхүл бүтээгдэхүүнд халдвар эсхүл өвчний үүсгэгч байхгүй тайван болохыг худалдаа/шилжилт хөдөлгөөн хийхийн өмнө баталгаажуулах

Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекст худалдааны зорилгоор хийх баталгаажуулалтын талаар тусгайлсан зөвлөмж оруулсан нь бий. Баталгаажуулалтын зарим арга нь мал, амьтны сүрэг болон суурийн түвшинд өвчингүй тайван болохыг нотлон харуулах, зарим нь экспортлох бодгаль амьтныг шинжлэхэд зориулагдсан болно. Мал, амьтны сүрэг болон суурь өвчингүй тайван болохыг баталгаажуулахыг зөвлөсөн нөхцөлд шаардлагатай сорьцын тоог дээрх 1 дүгээр хэсэгт заасан аргачлалыг мөрдөн тооцоолно.

Хэрэв бодгаль амьтныг шинжлэх тохиолдолд бүх амьтныг шинжилнэ гэж ерөнхийдөө тооцно. Энэ тохиолдолд шинжилгээний аргын сөрөг үр дүнгийн таамаглал (NPV) болон тухайн бүлэгт наад зах нь нэг хуурамч сөрөг дүн гарах магадлалтай холбоотой чухал асуулт гарч ирнэ. Шинжилгээний аргын сөрөг үр дүнгийн таамаглал нь шинжилгээгээр сөрөг дүн үзүүлсэн амьтан халдвар аваагүй байсан байх магадлалаар тодорхойлогдоно. Сөрөг үр дүнгийн таамаглал нь хэрэглэж байгаа шинжилгээний аргын өвөрмөц болон мэдрэх чанарын болон шинжилсэн амьтныг авчирсан эх популяци дахь

халдварын тархалтын функцийн хамаарал юм. Ерөнхийдөө тухайн бүлэгт наад зах нь нэг хуурамч сөрөг дүн үзүүлэх магадлалыг дараах томьёогоор олно:

$$P(x \geq 1) = 1 - (1 - NPV)^n$$

Сөрөг үр дүн гарах таамаглалыг дараах аргаар гаргана.

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN} = \frac{(1-p)Sp}{(1-p)Sp + p(1-Se)}$$

TN: жинхэнэ сөрөг
FN: хуурамч сөрөг
Se: оношилгооны мэдрэх чанар
Sp: оношилгооны өвөрмөц чанар
p: тархалт
n: тухайн бүлэг дэх амьтны тоо

Энэ маягийн магадлалыг тооцоолох нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын *Мал, амьтан, тэдгээрийн бүтээгдэхүүнд импортын эрсдэлийн дүн шинжилгээ, эрсдэлийн тоон дүн шинжилгээ хийх гарын авлагаас* авах боломжтой.

3. Тодорхой популяцийн өвчнийг устгах, халдварыг арилгах

Өвчин дэгдсэн тохиолдолд тандалтын зорилго нь халдварын аливаа үлдсэн голомтыг олж тогтоохыг эрмэлзэх явдал юм. Түүвэрлэлтийг халдварт өртсөн байх өндөр эрсдэлтэй болон эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлсэн эсхүл халдвартай амьтантай ойр хавьталд байсан гэж сэжиглэгдэх амьтан бүхий, өвчний үүсгэгч олдох хамгийн их магадлалтай популяцид чиглүүлнэ. Сонгосон мал, амьтны сүрэг болон суурийн дотор эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлээгүй амьтан байвал уг өвчин байгаа эсхүл байхгүйг тогтоохын тулд сонгосон сүрэг/суурийг төлөөлж чадах сорьцыг дээрх 1 дүгээр заалтад үзүүлсэн томьёог ашиглан цуглуулна

4. Сэжигтэй эсхүл эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлсэн тохиолдлын оношийг баталгаажуулах (илрүүлэх шинжилгээгээр эерэг урвалтай дээжийг баталгаажуулах орно)

Илрүүлэх шинжилгээгээр эерэг урвалтай байсан сэжигтэй эсхүл эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлсэн тохиолдлыг баталгаажуулах шинжилгээний арга хэрэглэн дахин шинжилнэ. Илрүүлэх шинжилгээнд ихэвчлэн оношилгооны мэдрэх чанараар өндөр шинжилгээний аргыг хэрэглэх ба харин оношилгооны өвөрмөц чанараар өндөр аргаар баталгаажуулалт хийнэ. Судалж байгаа мал, амьтны сүрэг эсхүл тэжээвэр шувууны суурьт тэрхүү өвчинд хэвшмэл эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлсэн амьтан байвал түүнээс сорьц авна. Ингэснээр халдварыг баталгаажуулах магадлалыг өндөрсгөнө. Хэрэв шаардлагатай бол шаардагдах сорьцын тоог тооцоолоход дээрх 1 дүгээр зүйл дэх өвчин байгаа эсхүл байхгүй болохыг тогтооход зориулсан томьёог ашиглаж болно. Эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлсэн амьтнаас сорьц цуглуулж байгаа нөхцөлд халдварын тооцоолсон тархалт харьцангуй өндөр, түүврийн хэмжээ бага байх боломжтой.

5. Халдварын тархалтыг тооцоолох

Өвчинтэй тэмцэх хөтөлбөрт тэмцэх арга хэмжээний нөлөөг үе үе үнэлэх шаардлага гарна. Амжилтыг үнэлэх нэг гол шалгуур нь өвчний тархалтыг бууруулахад оршино. Бүлэг амьтны доторх өвчний тархалтыг тодорхойлоход шаардагдах сорьцын тоог тооцоолоход дараах томьёог хэрэглэнэ.

$$n = \frac{Z^2 pq}{L^2}$$

n: шаардагдах сорьцын тоо
Z: хүссэн үнэмшлийн тархцын утга (голдуу 95%)
p: популяци дахь халдварын таамагласан тархалт
q: 1-p
L: нарийвчлалын түвшин (эсхүл зөвшөөрөгдөх алдаа)

Нарийвчлалыг (заримдаа алдааны маржин ч гэж нэрлэдэг) тодорхойлоход хөдлөшгүй тогтоосон журам байхгүй бөгөөд түүнийг судалгаа хийж байгаа эпидемиологич тодорхойлно. Гэвч нарийвчлалыг улам нарийн болгоход түүврийн хэмжээг томсгох шаардлагатай. Z тархцын 95%-ийн үнэмшилтэй байх

шилжүүлсэн утга 1.96 юм. 500 толгой малтай сүрэгт халдварын тархалт 20%-тай гэж таамагласан нөхцөлд ±3% нарийвчлалтайгаар 95%-ийн итгэл үнэмшилтэйгээр илрүүлэхэд шаардагдах түүврийн тоог дараах байдлаар тодорхойлно:

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.2 \times 0.8}{0.03^2} = \frac{0.6146}{0.0009} \cong 683$$

Жич: энэ тохиолдолд шаардагдах түүврийн тоо популяцийн хэмжээнээс их байх ба популяцийн хэмжээг (N) харгалзан үзэж түүврийн хэмжээг тохируулна:

$$n_{adj} = \frac{1}{1/n + 1/N} = \frac{1}{1/683 + 1/500} \cong 289$$

Иймээс 289 амьтныг санамсаргүй сонголтоор түүвэрлэнэ.

6. Бодгаль амьтан эсхүл популяцийн дархлааны байдлыг тодорхойлох (вакцинжуулалтын дараах).

Өвчинтэй тэмцэх ажил ихэнхдээ вакцинжуулалтын арга хэмжээнд тулгуурладаг учраас вакцинжуулсан амьтан эсхүл сүргийг тоолох төдийгүй дархлаа тогтцын хувийг үнэлэх нь чухал байдаг. Популяцийн дотор өвчин тарахыг зогсооход шаардагдах амьтны эзлэх хувь нь халдвар авсан нэг тохиолдлоос цааш тарах хоёрдогч халдварын тооны (тархалтын тоон үзүүлэлт, R0) функц юм. Халдвартай олон өвчний тухайд өвчний тархалттай тэмцэхэд дархлаажуулах шаардлагатай амьтны эзлэх хувь 80% орчим байдаг. Хоёр аргачлал хэрэглэнэ. Хэрэв дархлаатай амьтны эзлэх хувийг гаргах зорилготой бол дээрх 5 дахь хэсэг дэх тархалт тодорхойлдог томьёог ашиглаж болно. Харин өвчинтэй тэмцэх хөтөлбөрийн менежер сүргийн дархлааны түвшин нь тогтоосон босго утгад эсхүл түүнээс дээш байгаа эсэхийг үнэлж үзэхийг хүсвэл уг өвчин байгаа эсхүл байхгүйг тогтооход хэрэглэдэг 1 дүгээр хэсэг дэх томьёог ашиглана. Түүврийн хэмжээ нь янз бүр байх нь ажлын зорилгоос ихээхэн хамаарна.

Вакцинжуулсан 500 толгой амьтантай сүргийн дархлааны байдлыг тооцоолоход дараах аргачлалыг мөрдөнө.

6.1. Амьтны бүлэг дэх дархлааны байдал

- Таамагласан тархалт (дархлаатай амьтны) 80%
- Нарийвчлал, энэ тохиолдолд 3% гэж үзнэ
- Үнэмшлийн түвшин 95%

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.8 \times 0.2}{0.03^2} = \frac{0.6146}{0.0009} \cong 683$$

$$n_{adj} = \frac{1}{1/n + 1/N} = \frac{1}{1/683 + 1/500} \cong 289$$

6.2. Тогтоосон босго түвшинд хүрсэн дархлааг тооцоолох

- Таамагласан тархалт (дархлаатай амьтны) 80%, өөрөөр хэлбэл 500 амьтны 400
- Үнэмшлийн түвшин 95%
- Оношилгооны тохиромжтой мэдрэх чанар

$$n \cong (1 - (1 - 0.95)^{1/400})(500 - {}^1/_2\,(400 - 1)) \cong 3$$

Шинжилсэн гурван дээжийн нэгээс доошгүй нь эерэг урвал үзүүлсэн бол дархлаатай амьтны эзлэх хувь сүргийн наад зах нь 80% байна гэж 95%-ийн итгэл үнэмшилтэйгээр үнэлж болно. Хэрэв нэг ч дээж эерэг урвал үзүүлээгүй бол тухайн сүргийг хангалттай вакцинжуулаагүй байна гэж үзнэ. Ийм арга хандлагыг дархлааны хүртээмж доогуур

байгаа, дахин вакцинжуулах шаардлага гарч магадгүй газар зүйн байршил эсхүл мал аж ахуйн үйлдвэрлэлийн системийг тодорхойлоход хэрэглэж болох юм.

Цахим эх сурвалж

Open Epi: http://www.openepi.com/OE2.3/Menu/OpenEpiMenu.htm
Free Calc: http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=FreeCalc2
Win Episcope: http://www.winepi.net/

*

* *

ЖИЧ: ОНОШИЛГООНЫ СОРЬЦ ЦУГЛУУЛАХ, ИЛГЭЭХ ГЭСЭН ГАРЧИГТАЙГААР 2008 ОНД АНХ, ЭНЭ ГАРЧИГТАЙГААР 2013 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 3 (1.1.4)

БИОАЮУЛГҮЙ АЖИЛЛАГАА БА БИОХАМГААЛАЛ: МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ЛАБОРАТОРИ, ТУРШИЛТЫН АМЬТНЫ БАЙРАНД БИОЛОГИЙН ЭРСДЭЛИЙГ УДИРДАХ СТАНДАРТ

А. ЛАБОРАТОРИЙН БИОАЮУЛГҮЙ АЖИЛЛАГАА БА БИОХАМГААЛЛЫН ҮНДЭС

Энэхүү гарын авлагын 1.1.1-р бүлэг “Мал эмнэлгийн оношилгооны лабораторийг удирдахуй”-д дурдсанчлан ямар зорилгын үүднээс лабораторийн үйлчилгээ шаардлагатай болохыг тодорхой заасан мал, амьтны эрүүл мэндийн албан ёсны бодлогынхоо хүрээнд мал эмнэлгийн лабораторийг удирдах нь мал эмнэлгийн оношилгооны лабораторитой Гишүүн улс оронд тогтсон стандарт юм. Ямар өвчний үүсгэгчийг илрүүлэх, оношлох, судлах чадавхтай болох шаардлагатай байгааг ихэвчлэн мал, амьтны эрүүл мэндийн дээрх бодлогод тусгайлан оруулж өгсөн байдаг нь зорилгоо хангаж чадах лабораторийн чадавхыг цаашид бүрдүүлэх, бэхжүүлэх боломж олгоно. Лабораторийн ямар чадавхтай байхыг төлөвлөх нь лабораторид тодорхой халдвар үүсгэгч эсхүл хор (токсин)-той хэрхэн харьцах, цааш олшруулан өсгөвөрлөх, хадгалах шаардлага гардаг лабораторийн шинжилгээний шууд болон шууд бус аргуудыг хэрэглэх эсхүл үл хэрэглэх талаар шийдвэр гаргах чиглэл болж өгнө. Энэ ажлын үр дүнд лабораторид хадгалагдах биологийн материалын, түүний дотор тодорхой халдвар үүсгэгч нэг бүрийн жагсаалт гарна.

Тухайн лабораторид биологийн материал нэг бүртэй ажиллахад баримтлах лабораторийн арга ажиллагаа нь тухайн улсын мал, амьтан, хүн амд аюул учруулах эрсдэлгүй гэдгийг итгэл үнэмшилтэйгээр харуулах, түүнчлэн цаашдын бодлого, зохицуулалтыг тодорхойлох зорилгоор биологийн эрсдэлийн үнэлгээ хийдэг. Биологийн эрсдэлийн үнэлгээг ихэвчлэн үндэсний эсхүл засаг захиргааны нэгжийн буюу орон нутгийн түвшинд хийх бөгөөд тэдгээрийн үр дүнд тухайн улсын эсхүл орон нутгийн мал эмнэлгийн бүх лаборатори, туршилтын амьтны байранд сахин мөрдөх биологийн эрсдэлийн удирдлагын үндэсний болон орон нутгийн стандарт, дүрэм журмыг боловсруулж гаргана. Биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээг хариуцсан агентлаг болон лаборатори нь Дэлхийн мал, амьтны эрүүл мэндийн байгууллага (ДМАЭМБ)-ын Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс, Усны амьтны эрүүл мэндийн кодекс, энэ гарын авлагын тодорхой бүлэг, түүнчлэн олон улсад хүлээн зөвшөөрөгдсөн байгууллагаас гаргасан бүтээл зэрэг нийтлэгдсэн бэлэн техникийн баримт бичигт орсон өгөгдөл, мэдээлэл, зааварчилгааг ашиглах боломжтой.

Энэ бүлгийн зорилго нь аливаа улс орон, лаборатори өөрсдийнхөө нөхцөл байдалд тохирсон стандарт, бодлого, журмыг боловсруулахдаа ашиглаж болох зааврааар хангах явдал юм. Нэмж дурдахад энэ үйл явц нь тухайн улс оронд лабораторийн биологийн эрсдэлийг хэр үр дүнтэй удирдан зохицуулж байгааг албан ёсоор сонирхож болох бусад гишүүн улс оронд ил тод байх шаардлагатай. Энэ бүлэг мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд хэрэглэгдэх бөгөөд нийтийн эрүүл мэндэд нөлөөлдөг асуудлыг олон улсын хэмжээний гэрээ хэлэлцээрт тусгаж шийдвэрлэгдэхийг тэмдэглэх нь зүйтэй. Иймээс мал эмнэлгийн биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээг хийхдээ тухайн улс зооноз өвчний талаар хүлээсэн үүргээ, тухайлбал Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага (ДЭМБ)-ын Олон улсын эрүүл мэндийн дүрэм (ОУЭМД)-ээр хүлээсэн үүргээ биелүүлэхэд хувь нэмэр болохуйц үр дүн гаргадаг байх ёстой. Үндэсний стандартаа боловсруулж буй улс орны хувьд тухайн улсын мал, амьтны эрүүл мэндийн эрсдэл, лабораторийн удирдлагын холбогдох стратегийг тодорхойлох, үнэлэхэд энэ бүлэг зааварчилгаа болж өгнө.

Лабораторийн биоаюулгүй ажиллагаа нь биологийн эмгэг төрүүлэгч болон хорыг лабораториос санамсаргүй байдлаар гадагш алдах эсхүл тэдгээрт өртөхөөс урьдчилан сэргийлэх зарчим, арга дадлыг тодорхойлдог бол лабораторийн биохамгаалал нь лабораториос биологийн эмгэг төрүүлэгч, хор гадагш алдагдах, хулгайлагдах, зүй бусаар ашиглагдах, тэдгээрийн агуулахад зөвшөөрөлгүйгээр нэвтрэх, санаатайгаар зөвшөөрөлгүй гадагш гаргахаас сэргийлэхийн тулд тэдгээрт тавигдах биет хяналт ямар байхыг тодорхойлж өгдөг. Эдгээр тодорхойлолт болон бусад нэр томьёог энэхүү гарын авлагын нэр томьёоны тайлбар хэсэгт тодорхойлсон болно.

Лабораторийн эрсдэлийн үнэлгээ хийхдээ лаборатори эсхүл туршилтын амьтны байранд биологийн тодорхой үүсгэгч, хорыг тусгаарлах, аюулгүй ажиллахад шаардлагатай биоаюулгүй ажиллагааны болон биохамгааллын тусгайлсан арга хэмжээг тодорхойлох зорилго тавина. Биологийн эмгэг төрүүлэгчийг тодорхой түвшний био-тусгаарлалттай уялдуулах нийтлэг үйл ажиллагаа нь биологийн эмгэг төрүүлэгч болон хорыг *биоаюул* гэж тогтоон, тэдгээрийг хувь хүн, олон нийтэд өвчин үүсгэх магадлалаар нь эрсдэлийн дөрвөн бүлгийн аль нэгэнд ангилахад оршино. Эрсдэлийг ангилах шалгуур үзүүлэлт нь улс бүрд ялгаатай ч түүнд ерөнхийдөө үүсгэгчийн эмгэг төрүүлэх чадвар, халдвар дамжих зам, эзэн бие мах бодийн хүрээ, халдвар дамжуулагч үе хөлтний тархалт, популяцийн тухайн үеийн дархлааны түвшин, урьдчилан сэргийлэх ажлын тохиромжтой байдал, эмчилгээний хүртээмж, эзэн амьтны популяцийн нягтшил, шилжилт хөдөлгөөн, хүрээлэн буй орчны холбогдох хүчин зүйлсийг оруулдаг.

Биологийн эмгэг төрүүлэгчийн "эрсдэлийн бүлэг"-ийн ангиллаас үл хамааран лабораторийн биоаюулгүйн зэрэглэлийг (өөрөөр бас “биет тусгаарлалтын түвшин” гэж нэрлэх нь бий) хувь хүн, олон нийтэд янз бүрийн түвшний эрсдэл учруулдаг төрөл бүрийн биологийн эмгэг төрүүлэгч болон хортой аюулгүй харьцаж ажиллахад шаардагдах лабораторийн биет хийцийн онцлог, барилга байгууламж, тоног төхөөрөмж, үйл ажиллагааны журам, лабораторийн арга дадал зэргийг үндэслэн лабораторийг ангилах зорилгоор бий болгосон түүхтэй. Лабораторийн байгууламжийг ДЭМБ-аас дараах байдлаар тодорхойлсон байдаг: Үндсэн – Биоаюулгүйн 1-р зэрэглэл (үндсэн сургалт, судалгаа); Үндсэн – Биоаюулгүйн 2-р зэрэглэл (эрүүл мэндийн анхан шатны үйлчилгээ, оношилгоо, судалгаа); Тусгаарлалт – Биоаюулгүйн 3-р зэрэглэл (тусгай оношилгоо, судалгаа); ба Дээд зэргийн тусгаарлалт – Биоаюулгүйн 4-р зэрэглэл (аюултай эмгэг төрүүлэгч) (ДЭМБ, 2004). Биоаюулгүй ажиллагааг ангилах систем нь дэлхий нийтийн хэмжээнд нэгдсэн нэг стандарт, тодорхойлолтыг ашигладаггүй тул шүүмжлэлд өртөх нь бий. Ийм учраас өөр өөр улсад тоон ангиллаар лабораториудыг харьцуулах нь бүгдэд нь жигд таарч өгөхгүй буюу бодит байдлыг төлөөлж чадахгүй байх магадлалтай.

Биологийн тодорхой үүсгэгчдийг эрсдэлийн бүлэгт ангилах нь лабораторийн хоорондын төстэй байдлаар нь тогтоосон биоаюулгүй ажиллагааны зэрэглэлтэй шууд дүйцүүлэх зорилго анхнаасаа агуулаагүй гэдгийг тэмдэглэх нь зүйтэй. Харин үүний оронд биологийн тодорхой нэг эмгэг төрүүлэгч болон биоаюулгүй ажиллагааны тодорхой арга хэмжээ хоорондын уялдаа холбоог биологийн тухайн байгаа үүсгэгч нэг бүртэй харьцахад гарч болох биологийн эрсдэлийн үнэлгээгээр, түүнчлэн тухайн байгууламж эсхүл хүрээлэн буй орчинд хэрэгжүүлж буй холбогдох арга ажиллагаагаар тодорхойлох зорилго тавьсан юм. Эрсдэлийн бүлгийн ангилал нь биологийн аюулгүйн тогтоосон зэрэглэлээс илүүтэйгээр биологийн эмгэг төрүүлэгч болон хор тус бүртэй аюулгүй байдлаар, хамгаалалттайгаар харьцахад туслах биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгаалалын тодорхой нэг арга хэмжээ эсхүл цогц арга хэмжээг тодорхойлох явдал юм. Биоаюулгүй ажиллагаа болон биохамгааллын тэдгээр тусгай арга хэмжээг биологийн эрсдэлийн үнэлгээний явцад биологийн эмгэг төрүүлэгч, хортой харьцаж ажиллах лабораторийн зохион байгуулалт, өрөө тасалгаа, тоног төхөөрөмж, хүрээлэн буй орчныг харгалзан тогтоодог. Олон лабораторид биологийн эрсдэлийг бууруулахад тохирох арга хэмжээг сонгохдоо албан ёсны эрсдэлийн үнэлгээг ашиглах нь цаг хугацааны явцад багасан үл ойшоох болж, оронд нь биологийн эмгэг төрүүлэгчийг эрсдэлийн бүлгийн ангиллынх нь дагуу био-тусгаарлалтын 4 түвшингийн аль нэгнээр тогтоосон лабораторийн байгууламжид ерөнхийлөн хуваарилах болсон байна. Ийм практик нь биологийн эрсдэлийг мэдээлэлд тулгуурлан удирдах стратегийг тэр бүр бий болгож чаддаггүй.

Цаашлаад өндөр түвшний тусгаарлалт бүхий лаборатори барьж байгуулах, урсгал засвар, техник үйлчилгээ хийх зардал нь зарим улс орны хувьд боломжгүй эсхүл хэтэрхий өндөр өртөгтэй байх, эсхүл биологийн тодорхой эрсдэлийг удирдан зохицуулахад нийцэхгүй, боломжгүй байж болох юм. Эндемик тархалттай өвчний статус, хүрээлэн буй орчин, мал, амьтны шилжилт хөдөлгөөн, худалдааны гэрээ хэлэлцээр, газар зүйн хил зэргийг харгалзан үзсэн тухайн улс орон эсхүл бүс нутгийн мал, амьтны эрүүл мэндийн стратегид суурилсан лаборатори бүрд өвөрмөц биологийн эрсдэлийн үнэлгээ болон лабораторийн холбогдох эрсдэлийг хянах шийдвэр аль аль нь практикт илүү нийцсэн, үр дүнтэй байх хандлагатай байдаг.

Энэ бүлэгт биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийхэд хэрэглэдэг нэр томьёо, арга хандлагыг тодорхойлсон бөгөөд ингэхдээ улс орон, хууль тогтоох байгууллага, мал эмнэлгийн лабораториудыг биологийн эрсдэлийн тодорхой үйл ажиллагаатай, үр нөлөөтэй удирдлагын тогтолцоог бий болгож чадах биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгааллын тохиромжтой арга хэмжээг боловсруулах, хэрэгжүүлэх, үргэлжлүүлэх практик аргачлалаар хангана.

Б. БИОЛОГИЙН ЭРСДЭЛИЙН ДҮН ШИНЖИЛГЭЭ, БИОЛОГИЙН ЭРСДЭЛИЙН УДИРДЛАГЫН ТОГТОЛЦОО

Биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээнд биоаюулыг илрүүлэн тогтоох, биологийн холбогдох эрсдэлийг удирдахад чиглэсэн лабораторийн үнэлгээ, биологийн эрсдэлийн мэдээлэл харилцаа зэрэг багтана. Мал эмнэлгийн лабораториудын хувьд биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээ нь лабораториос санаатай эсхүл санамсаргүй байдлаар биологийн эмгэг төрүүлэгч, хорыг гадагш алдахад мал, амьтан, хүн, хүрээлэн буй орчин өртөх магадлалыг голлон анхаарна. Лабораторийн биологийн эрсдэлийн удирдлагын тогтолцоо нь эцсийн дүндээ биологийн эрсдэлийг үнэлэх, эргэж нягтлах, хянах харилцан уялдаатай үйл ажиллагааг лабораторийн менежер, түүнчлэн тухайн улсын эсхүл орон нутгийн эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллага явуулдаг болгоход оршино.

Лабораторийн биологийн эрсдэлийн удирдлагын тогтолцоонд лабораторид тодорхой нэг биологийн эмгэг төрүүлэгчтэй хэрхэн харьцан ажиллаж байгаатай холбоотойгоор тэрхүү биологийн эмгэг төрүүлэгчээс үүдэн гарах өвчин, эдийн засгийн эрсдэлийн цар хүрээг тогтоох, тодорхойлох, удирдан зохицуулах, мэдээлэхэд шаардагдах бодлого, аргачлал, үйл ажиллагаа орно.

Лаборатори нь биологийн эрсдэлийн үнэлгээний үр дүнг үндэслэн цаашид хийвэл зохих ажлыг төлөвлөх, түүний дотор ажлын хуваарь гаргах, хариуцах этгээдийг томилох, ямар ажлыг тайлагнах, баталгаажуулах механизмыг тодорхойлох, хэрэгжүүлэх, сахин мөрдөхөд тохирох арга зүйгээр хангах үүрэгтэй (CEN, 2011). Энэ нь байр байгууламж, үйл ажиллагаа, тэдгээрт холбогдох биологийн эрсдэлийн шинж чанар, цар хүрээнд шаардагдах эрсдэлийн удирдлагын бодлогыг боловсруулах замаар биелэх боломжтой. Энэ бодлого (эсхүл бодлогууд) нь (а) байр байгууламжид хадгалж, харьцаж байгаа биологийн эмгэг төрүүлэгч, хорыг санаатай эсхүл санамсаргүй байдлаар гадагш алдах тохиолдолд эсхүл тэдгээрт өртөхөөс ажилтнууд, гэрээт ажиллагсад, зочид, олон нийт, ойр орчмын мал, амьтны популяци, хүрээлэн буй орчныг хамгаалах; (б) лабораторийн байгууламж, ажлын арга дадалд эрсдэлийн үнэлгээ хийж эрсдэлтэй тэмцэхэд шаардагдах арга хэмжээг тогтоох, тэдгээр арга хэмжээг хэрэгжүүлэн түүний үр дүнд хяналт-шинжилгээ хийх замаар биологийн эмгэг төрүүлэгчийг гадагш алдах, түүнд өртөхөд хүргэж болзошгүй лабораторийн эрсдэлийг зөвшөөрөгддөг түвшин хүртэл бууруулах; (в) эрсдэлийн удирдлагаар хүлээсэн үүрэг, түүнээс гарсан үр дүнг нийт ажилтан, холбогдох оролцогч талд сайтар мэдэгдэх, харилцах зэрэг зорилго агуулна.

Биологийн эрсдэлийг удирдахтай холбоотой хүмүүсийн гүйцэтгэх үүрэг, хариуцлага, бүрэн эрхийг тодорхойлж, баримтжуулж, тэдгээрийг лаборатори дахь биологийн эмгэг төрүүлэгч, хортой харьцаж ажиллахыг удирддаг, гүйцэтгэдэг, баталгаажуулдаг ажилтнуудад мэдээлж санал солилцон ажиллах лабораторийн удирдлагын ил тод бөгөөд тууштай үйл ажиллагаа хэрэгжүүлдэг байвал биологийн эрсдэлийн удирдлагад амжилт олно. Лабораторийн удирдлага нь (а) шаардагдах хөрөнгө нөөцөөр хангах; (б) биоаюулгүй ажиллагааны болон биохамгааллын бодлогыг эн тэргүүнд тавьж, мэдээлэх; (в) лабораторийн хэмжээнд биоаюулгүй ажиллагааны болон биохамгааллын арга дадлыг нэгдлийг хангах болон (г) тэдгээрийг сайжруулж байх боломжийг эрэлхийлнэ. Тааламжгүй нөхцөл байдалд хүргэсэн үндсэн шалтгааныг тодорхойлж түүнийг дахин давтагдахаас сэргийлэх бодлого, журмыг өөрчлөн шинэчлэх үндэслэл болж өгдөг найдвартай хяналт-шинжилгээ, үнэлгээ хийдэг байх хэрэгтэй. Лаборатори өөрийн эрсдэлийг удирдах ажлын үр нөлөөг байнга магадлан шалгаж тасралтгүй сайжруулж байх нь биологийн эрсдэлийн удирдлагын иж бүрэн, үр дүнтэй тогтолцооны гол ажил юм.

Лаборатори бүр лабораторийн дээд шатны удирдлагад ажлаа шууд тайлагнадаг, лаборатори эсхүл байгууламжийн хэмжээнд биологийн эрсдэлийн удирдлагын тогтолцоог боловсруулах, хэрэгжүүлэх ажлыг удирдан чиглүүлэх бүрэн эрхтэй, тус тогтолцооны бүх талын баримт бичгийг боловсруулж хөтлөх, хяналт-шинжилгээ хийх үүрэгтэй биологийн эрсдэлийн удирдлага хариуцсан зөвлөхийг томилж ажиллуулна. Биологийн эрсдэлийн удирдлага хариуцсан зөвлөх нь лабораторийн байгууламж, ашиглаж байгаа лабораторийн аргачлал, тухайн лабораторид байх магадлалтай биологийн эмгэг төрүүлэгч, хор зэргийн талаар мэдлэгтэй хувь хүн байна. Жижиг лабораториудад биологийн эрсдэлийн удирдлага хариуцсан зөвлөх нь өөр ажил хавсран гүйцэтгэж болох ба ихэвчлэн чанарын эсхүл аюулгүй ажиллагааны удирдлагыг хариуцан ажиллана. Биологийн эрсдэлийн удирдлагыг хариуцан ажиллахаар томилогдсон зөвлөх нь дээд шатны удирдлагаас олгосон бүрэн эрхийнхээ хүрээнд тухайн лабораторийн эрсдэлийн бодлого, журамд нийцээгүй аливаа ажлыг цуцлахыг шаардах эрхтэй байна.

Биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээний гол үйл ажиллагаанд (а) биоаюулыг илрүүлэн тогтоох (ө.х. юу буруу болж болох вэ?); (б) биологийн эрсдэлийн үнэлгээ хийх (ө.х аюултай үйл явдал тохиолдох магадлал хэр зэрэг, хор хохирол нь хэр хэмжээнд байх вэ?); (в) эрсдэлийг удирдах (ө.х тэдгээр эрсдэлээс хэрхэн хамгаалах эсхүл зөвшөөрөгдөх хамгийн доод түвшин хүртэл хэрхэн бууруулах вэ?); (г) эрсдэлийг мэдээлэх (ө.х эрсдэлийг хэрхэн илрүүлэн тогтоож, шинж чанарыг нь тодорхойлж, хянаж байсан бэ?) зэрэг ажил орно. Түүнчлэн (д) магадлан шалгаж, тасралтгүй сайжруулалт хийх шаардлагатай (ө.х биологийн аюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгааллын арга хэмжээ нь биологийн эрсдэл гаргахгүй байхад үр дүнтэй байна уу, тэдгээрийг сайжруулах боломжтой юу?). Эдгээр үйл ажиллагааг хангах зохион байгуулалтын бүтэц, үүрэг хариуцлага, бодлого, арга

дадал нь лабораторийн биологийн эрсдэлийн удирдлагын тогтолцоог бүрдүүлнэ. Биологийн эрсдэлийн удирдлагын тогтолцооны хүрээнд хийгдэх зохицуулалтын бүх шаардлагыг тодорхойлж хэрэгжүүлэх нь чухал. Хууль эрх зүйн шаардлагад лабораторийн сахин мөрдөх ёстой аливаа улс, холбооны улс, бүс нутаг, муж, аймаг, хот, орон нутгийн хууль, дүрэм журам багтана.

1. Биоаюулыг илрүүлэн тогтоох

Эрсдэлийн шинжилгээний эхний алхам бол лабораторийн болзошгүй биоаюул (биоаюулууд)-ыг илрүүлэн тогтоож, баримтжуулах явдал юм. Биоаюулд хор хохирол, гэмтэл учруулж болзошгүй аливаа биологийн эмгэг төрүүлэгч, хор, эсүл лаборатори, туршилтын амьтны байранд тэдгээртэй ажиллах арга ажиллагаа орно. Биоаюулыг ялган тогтоох явцад тэдгээрийн аюултай ямар шинж чанарыг хорон санаат хүмүүс сонирхож хулгайлахад хүрдгийг олж тогтоох шаардлагатай. Хэдийгээр энэ бүлгийн төвлөрөх гол асуудал биш ч гэсэн лабораториуд аюулын зөвхөн биологийн мөн чанарыг тодорхойлоод зогсохгүй орчин тойрондоо гарч болзошгүй бүх аюулыг (хор хохирол учруулж болзошгүй аливаа эх үүсвэр, нөхцөл байдал, үйлдэл) маш сайн мэддэг байх зайлшгүй шаардлагатайг энд нэмж тэмдэглэх нь зүйтэй. Жишээ нь цахилгааны аюулгүй байдал, биет зүйлийн аюулгүй хэрэглээ, цацрагийн аюул, түүнчлэн цахилгаан, ус, дулааны доголдол, ажиллагсдыг хангалтгүй сургаж дадлагажуулсан, ханган нийлүүлэлт найдваргүй гэх мэт асуудал нь биологийн эмгэг төрүүлэгч, хортой шууд холбоогүй мэт боловч биологийн эмгэг төрүүлэгч, хорыг гадагш алдах, бусдад хор хохирол учруулахад хүргэж болзошгүй юм.

Лабораторийн эрсдэлийн удирдлагын тогтолцоогоор бүх аюул, түүний дотор дор дурдсан аюулыг бүрэн илрүүлж, удирддаг байх ёстой.

1.1. Лабораторид байгаа болон/эсхүл ашиглаж байгаа биологийн материалын нөөц

Лабораторид байгаа биологийн бүх материалыг тодорхой судалж мэдсэн, бүртгэсэн, биологийн эрсдэлийн үнэлгээний явцад тэдгээрийг тус тусад нь авч үзсэн байх ёстой. Лаборатори өөрийн ашиглах биологийн тодорхой эмгэг төрүүлэгч, хор, тэдгээрт холбогдох техникийн аргачлалыг нарийн тогтоосон байх шаардлагатай. Энэ нь биологийн эрсдэлийн үнэлгээ хийхдээ хамгийн их төвлөрөх асуудал юм.

1.2. Оношилгооны сорьц

Мал эмнэлгийн оношилгооны төвүүд элдэв янзын өвчинд сэжиглэн ирүүлсэн сорьцыг тогтмол хүлээн авч байдаг. Хүлээн авсан сорьц халдвартай эсэх нь тодорхойгүйн зэрэгцээ оношлох материалд янз бүрийн үл мэдэгдэх үүсгэгч, бодис агуулагдаж болохоос гадна тэдгээрийн зарим нь хүний эрүүл мэндэд маш их аюултай эсүл мал, амьтны популяцид ноцтой эрсдэл учруулж болзошгүй. Мал эмнэлгийн оношилгооны лабораторид оношлох сорьцод агуулагдаж байж болзошгүй эмгэг төрүүлэгчдэд ажилтнууд өртөх, тэдгээрийг гадагш алдаж хүн амд тархах эрсдэлийг хамгийн доод түвшин хүртэл бууруулахын тулд биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгааллын шаардлагатай арга хэмжээг хэрэгжүүлэх үүрэг хүлээнэ. Оношилгооны үл мэдэгдэх бүх сорьцод лабораторийн анхан шатны боловсруулалт хийхдээ ирүүлсэн сорьцод халдвартай үүсгэгч эсүл хор агуулагдаж байх магадлалтай гэж тооцоолон хийх ёстой. Тухайн дээжийг халдваргүй гэж тогтоох хүртэл мал эмнэлгийн лабораториуд урьдчилан сэргийлэх шаардлагатай арга хэмжээг хэрэгжүүлж эмгэг төрүүлэгч арьс, салст бүрхэвчээр нэвтрэх, ялангуяа амьсгалах, залгих зэргээр тэдгээрийн нөлөөнд өртөхөөс сэргийлнэ. Үүсгэгч эсүл хорыг лабораторийн шинжилгээгээр илрүүлсний дараа цаашид авах арга хэмжээг холбогдох био-тусгаарлалт болон эрсдэлийн хяналтаар хэрэгжүүлнэ.

1.3. Эмгэг төрүүлэгчийг тээвэрлэх, хадгалах

Сорьцыг аюулгүй, найдвартай тээвэрлэхэд тавигдах шаардлагыг энэ гарын авлагын 1.1.3. “*Биологийн материалыг тээвэрлэх*” бүлэгт оруулав. Лаборатори, болон туршилтын амьтны байранд амьд үүсгэгч хадгалах нь нийтлэг байдаг дадал бөгөөд үүнийг мал эмнэлгийн бараг бүх лаборатори, туршилтын амьтны байранд биоаюул гэж тооцдог. Биологийн эмгэг төрүүлэгч, хортой санамсаргүйгээр хүрэлцэх эсүл тэдгээрийн байгаа газарт зөвшөөрөлгүй нэвтрэхтэй холбоотой үүсэх эрсдэлийг тэдгээрийн хадгалалт болон эд хөрөнгийн бүртгэлийн хүрээнд авч үзэж шийдвэрлэдэг байна. Өмнө дурдсанчлан, эмгэг төрүүлэгчийг гадагш алдаж улмаар хүн, түүнчлэн тэжээвэр болон зэрлэг аль ч амьтны популяцид тархах аливаа эрсдэлийг илрүүлэн тогтоох, хамгийн доод түвшин хүртэл

бууруулахад мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд хэрэгжүүлэх биохамгаалал чухал үүрэг гүйцэтгэнэ.

1.4. Физик, химийн аюул

Биоаюулыг илрүүлэн тогтоох ажлын хүрээнд лаборатори болон амьтанд тогтмол хийгддэг ажилбартай холбоотой үүсэх физик, химийн аюулыг үл тоомсорлон орхигдуулж болохгүй. Лаборатори, туршилтын амьтны байранд ажиллагсдыг биоаюулгүй ажиллагаагаар найдвартай хамгаалахын тулд эхлээд тухайн лаборатори, амьтны байранд тэдгээр аюулыг илрүүлэн тогтоох ёстой. Мал эмнэлгийн лабораторид тогтмол тохиолддог аюулын жишээнд шил, зүү, хурц иртэй багаж хэрэгсэлтэй харьцах, устгах, халуун хатуу болон шингэн зүйлд түлэгдэх, цацраг туяанд өртөх, шингэн азоттой ажиллах үед хайрагдах, амьсгал боогдох эрсдэл; химийн бодисыг буруу, шаардлага хангахгүй нөхцөлд хадгалахтай холбоотойгоор түүнд өртөх эрсдэл; мутаци, хавдар үүсгэх чанартай хортой химийн бодист арьс, амьсгалын замаар нэг болон удаа дараа өртөх (тунгийн нөлөө) зэрэг орно.

1.5. Лабораторийн амьтан

Лабораторийн амьтантай ажиллах нь мөн чухалчлан авч үзэх лабораторийн аюул мөн. Лабораторийн амьтан их хэмжээний халдварын үүсгэгч ялгаруулах, түүнчлэн хазах, самардах, тийрэх, бусад байдлаар гэмтэл учруулах зэргээр амьтан хариуцагч, лабораторийн ажилтанд тодорхой хэмжээгээр эрсдэл учруулж байдаг. Лабораторийн амьтны байранд тавигдах аюулгүй байдал, эрүүл ахуйн талаарх дэлгэрэнгүй мэдээллийг авах боломжтой (Wood & Smith, 1999).

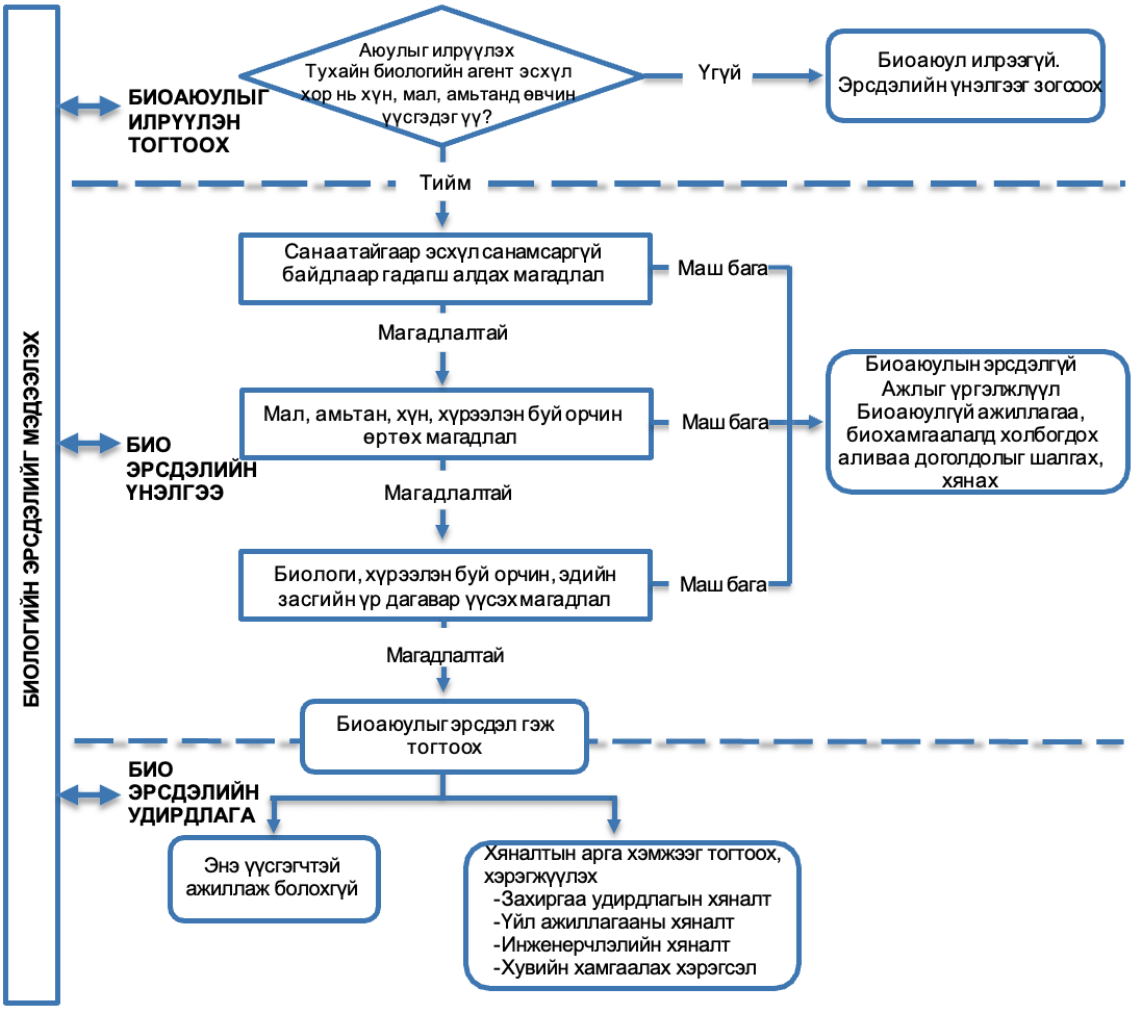
2. Биологийн эрсдэлийн үнэлгээ

Үнэлгээний хамрах хүрээ, төрөл, хийгдэх цаг хугацааг тодорхойлж байдаг лабораторийн эрсдэлийн удирдлагын бодлогын бүрэлдэхүүн хэсэгт биологийн эрсдэлийг үнэлэх лабораторийн арга дадал орох бөгөөд ингэснээр ийм аюул тохиолдсоны дараа хариу үйлдэл үзүүлэх бус харин урьдчилан хариу арга хэмжээ авах нөхцөлийг бүрдүүлнэ. Биоаюулыг илрүүлэн тогтоосны дараа хийгдэх биологийн эрсдэлийн үнэлгээний дараагийн алхмаар биоаюулын улмаас үүсэх үр дагавар эсхүл хор хохирол учрах магадлал, түүнээс үүдэх хор хохирлын хэмжээг тодорхойлно. Хор хохирлын хэмжээ (эсхүл хор хохирол) гэдгийг биоаюулыг гадагш алдах, түүнд өртөхтэй холбоотой биологийн, хүрээлэн буй орчны, эдийн засгийн нөлөөлөл гэж ойлгож болно. Мал, амьтны эмгэг төрүүлэгч, тэдгээрийн хороос үүдэн гарах хор хохиролд хүн, мал, амьтны өвчин, түүнчлэн мал, амьтны шилжилт хөдөлгөөн болон мал, амьтан, тэдгээрийн гаралтай бүтээгдэхүүний худалдаанд орон нутаг, улс, бүс нутаг, олон улсын хэмжээнд хориг тавигдсаны улмаас гарах эдийн засгийн хохирол зэрэг орно.

Эрсдэлийг хор хохирол (эсхүл үр дагавар) учруулах магадлал ба хэмжээний нэгдэл гэж тодорхойлж болно; биологийн эрсдэл гэсэн нэр томьёог хор хохирлын эх үүсвэр нь биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хор байх үед хэрэглэнэ. Биологийн эрсдэлийн үнэлгээ хийх ажлын энэ үе шатад (1-р бүдүүвчийг үзэх) лаборатори өөрийн биологийн эрсдэлийн удирдлага хариуцсан зөвлөхийн тусламжтайгаар тодорхой нэг нөхцөл байдалд биоаюулыг хэрхэн хяналтдаа авч, удирдахаа тодорхойлохын тулд өөрийн бүх байгууламж, хүний нөөц, журам, заавар, арга зүй, аргачлалд үзлэг, үнэлгээ хийх; түүнчлэн хор хохирол учрах магадлал, хор хохирлын хэмжээг тогтоохын тулд хүрээлэн буй орчноо үнэлэх, түүний дотор мэдрэмтгийн зүйлийн мал, амьтан болон биологийн эмгэг төрүүлэгч дамжин тархах тодорхой үзүүлэлтийг тогтоох ажлыг гүйцэтгэнэ.

Биологийн эрсдэлийн иж бүрэн үнэлгээнд биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгааллын арга дадлын аль алины үнэлгээ орно. Биоаюулгүй ажиллагааны хүрээнд биологийн материалд өртөх, тэдгээрийг санамсаргүй байдлаар гадагш алдахаас үүдэх эрсдэлийг авч үздэг бол харин лабораторийн биохамгаалал нь биологийн материалыг хулгайд алдах, буруугаар ашиглах, санаатайгаар гадагш гаргаж болзошгүй нөхцөл байдлыг хэрхэн шийдвэрлэхэд чиглэдэг. Эрсдэлийн иж бүрэн үнэлгээнд тухайн байгууламжийг хулгайд өртөхөд хүргэж буй хулгайлагдах эсхүл зүй бусаар ашиглагдах эрсдэл үүсгэх бүх зүйлийг (жишээ нь: электрон бараа, компьютер, жин гэх мэт) авч үзнэ. Хэрэгжүүлж байгаа эрсдэлийн хяналтын арга хэмжээ хоорондоо зөрчилддөггүй, аль нэг хяналтын арга хэмжээ нь бусад арга хэмжээний үр нөлөөг сулруулдаггүй байлгахын тулд биоаюулгүй ажиллагаа, лабораторийн биохамгааллын аль алиныг нь авч үзэх шаардлагатай.

Бүдүүвч 1: Биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээний үйл явц



Жич: Биологийн эрсдэлийн удирдлагын үйл явцад тодорхой аюул (биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хор)-тай холбоотой лабораторийн бүхий л үйл ажиллагааны явц, аргачлалыг авч үзнэ. Биологийн эрсдэлийн үнэлгээ, биологийн эрсдэлийн хяналтыг төлөвлөх ажлыг лабораторийн зохион байгуулалтын асуудал, тухайн үүсгэгчийн биологийн шинж чанар, өвчин үүсгэх эмгэг жам, тухайн биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хорыг санамсаргүй байдлаар эсхүл санаатай гадагш алдах, тэдгээрт өртсөний улмаас үүсэх нөлөөлөл зэргийн талаар ойлголттой хувь хүмүүсээс бүрдэх баг гүйцэтгэнэ.

Биологийн эрсдэлийн үнэлгээг математик загварчлал ашиглан тооны (WOAH, 2010b), эсхүл чанарын аргаар хийж болно. Энд авч үзсэн биологийн эрсдэлийн чанарын үнэлгээний аргын тухайд хор хохирол учрах магадлал болон учрах хор хохирлын хэмжээ аль алинд нь тоон бус үнэлгээ өгөх буюу зэрэглэл тогтоох арга бөгөөд ингэснээр бага, дунд, их, эсхүл бусад тоон бус адилтгал гэх мэт чанарын тодорхойлолтыг ашиглан биологийн эрсдэлийг "тоон" утгаар илэрхийлэх боломж олгодог. Хор хохирол учрах магадлал болон гарах хохирлын хэмжээг тогтоон зэрэглэх нь лаборатори өөрт шаардагдах биоаюулгүй ажиллагаа болон биохамгааллын хяналтын арга хэмжээ, хамгаалалтын олон давхар арга хэмжээ, биологийн тодорхой эрсдэлийг бууруулахад зарцуулах нийт санхүүжилтийг тодорхойлох зорилгоор өөрийн биологийн эрсдэлийн шинж чанарыг улам гүнзгийрүүлэн тодорхойлоход ач холбогдолтой байх болно.

Биологийн эрсдэлтэй тэмцэхэд зориулах хөрөнгийн зарцуулалт, санхүүжилт нь эрсдэлийн үнэлгээгээр тогтоосон биологийн эрсдэлтэй хувь тэнцүү байна (“харандааг харандаа байдлаар нь, алмаз эрдэнийг алмаз хэвээр нь хамгаалах” гэдэгтэй утга ижил). Жишээлбэл биологийн эрсдэлийн үнэлгээний нэг үр дүнгээр хор хохирол учрах магадлал (ж.нь: хог хаягдлыг боловсруулах гэх мэт зарим тодорхой үйл ажиллагаагаар дамжуулан лабораторийн бохирдлоос биологийн эмгэг төрүүлэгч санамсаргүй байдлаар гадагш алдагдах гэх мэт) нь маш бага, харин хор хохирлын хэмжээ (ж.нь: халдварт мэдрэмтгий популяцийн дунд өвчлөл, хорогдол ихтэйгээр эрчимтэй дамжин халдварлах, худалдааны статус алдагдахад хүргэх, нийгэм, эдийн засагт сөргөөр нөлөөлөх эндемик бус биологийн эмгэг төрүүлэгч гадагш алдагдах гэх мэт) нь маш их гэж үнэлэгдсэн гэж үзье. Иймт тохиолдолд лаборатори өөрийн байгууламжид тухайн биологийн эмгэг төрүүлэгчтэй харьцан ажиллах нөхцөлийг хангаж чадахуйц биоаюулгүй ажиллагааны болон биохамгаллын арга хэмжээг бууруулах эсхүл хослуулах боломжгүй гэсэн дүгнэлт гаргаж болно. Тухайн биологийн эмгэг төрүүлэгч эндемик тархалттай улс эсхүл бүс нутагт бол дээрх жишээний хувьд хор хохирол учрах магадлал нь ижил боловч хор хохирлын хэмжээ мэдэгдэхүйц бага байна. Иймт улс биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн хамгаалллын зохих арга хэмжээг тодорхойлж түүнийг хэрэгжүүлэхэд хөрөнгө оруулан биоаюул санамсаргүй байдлаар гадагш алдагдах магадлалыг хамгийн доод зөвшөөрөгддөг түвшин хүртэл бууруулах боломжтой.

Тодорхой нэг биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хоронд өртөх, тэдгээрийг гадагш алдсанаас үүдэн хор хохирол учрахгүй гэж үзвэл биологийн эрсдэлийн үнэлгээг дуусгаж болно.

3. Биологийн эрсдэлийн удирдлага

Биологийн эрсдэлийн үнэлгээгээр биологийн үл зөвшөөрөгдөх эрсдэл илэрсэн тохиолдол бүрд лаборатори өөрийн байгууламжид байгаа тухайн эмгэг төрүүлэгчтэй харьцах, хадгалахаас татгалзах; орлуулах өөр арга аргачлал ашиглах; эсхүл биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгаллын ямар арга хэмжээ тохирохыг тодорхойлох, хэрэгжүүлэх, сахин мөрдөх замаар хариу арга хэмжээ авах үүрэг хүлээнэ. Биологийн эрсдэлийн үнэлгээний хариу арга хэмжээг хэрэгжүүлэх ажлын хуваарь гаргах, хариуцах хүмүүсийг томилох, холбогдох тайлан, баталгаажуулалт зэргийг баримтжуулах шаардлагатай. Биологийн эрсдэлийн үнэлгээний үр дүн (хор хохирол учрах магадлал, хор хохирлын хэмжээ)-ээс хамаарч лабораторийн менежер биологийн эрсдэлийн удирдлага хариуцсан зөвлөхтэй хамтран ажиллаж тухайн биоаюулыг гадагш алдах, түүнд өртөхөөс сэргийлэх зорилгоор лаборатори, туршилтын амьтны байранд биоаюулгүй ажиллагааны болон биохамгаллын аль арга хэмжээ (хэмжээнүүд) нь тохиромжтой бөгөөд хэрэгжүүлэх боломжтой байгааг тогтооно. Лабораторийн орчноос биологийн эмгэг төрүүлэгч, хорыг гадагш алдах, тэдгээрт өртөхөд хүргэх гол зам:

i) гадаргуугийн бохирдол, халдвар, эсхүл санаатай үйлдлээр ажилтан;
ii) агаар дусал;
iii) шингэн болон хатуу хог хаягдал;
iv) тоног төхөөрөмж, материал;
v) сорьц, урвалж;
vi) судалгааны амьтан эсхүл өвчин дамжуулагч үе хөлтөн.

Лаборатори биологийн эмгэг төрүүлэгч болон хортой зүйл бүхий хэсэгт зөвшөөрөлгүй нэвтрэх эсхүл тэдгээрийг ашиглахаас хамгаалахын тулд лабораторийн харуул хамгаллын асуудлыг анхаарч үзэх хэрэгтэй. Лабораторийн хамгаалалтад ерөнхийдөө дараах бүрэлдэхүүн хэсэгтэй:

i) биет хамгаалалт (ж.нь: барилгын хийц бүтээц, түгжиж болдог хаалга гэх мэт);
ii) ажилтан (үүнд аливаа ажилтан аюулгүй ажиллагаа эсхүл хамгаалалтад эрсдэл учруулахаас сэргийлэх арга хэмжээ авах орно)
iii) материалын хяналт, хариуцлага (хөрөнгийн хяналт, хадгалалтын бүртгэл);
iv) мэдээлэл, мэдээллийн технологийн аюулгүй байдал;
v) материал тээвэрлэх үеийн хамгаалалт (байгууламж дотор эсхүл байгууламж хооронд тээвэрлэх үеэр биологийн материал хулгайлагдах эсхүл өөр тийш тээвэрлэгдэхээс хамгаалах).

Эрсдэлийг нь хянах боломжтой гэж үзэн хасах эсхүл орлуулахаас бусад тохиолдолд захиргааны, үйл ажиллагааны, инженерчлэлийн, хувийн хамгаалах хэрэгслийн хяналтыг багтаасан стратегийг хэрэглэж биологийн эмгэг төрүүлэгчийн нөлөөнд өртөх, санаатай эсхүл санамсаргүй байдлаар гадагш алдахаас сэргийлнэ. Хяналтын янз бүрийн стратеги нь нэг нөгөөгөө нөхөх бөгөөд эрсдэлийг зохих ёсоор бууруулахын тулд тэдгээрийг хослуулан хэрэглэж болно. Биоаюулгүй ажиллагааны болон биохамгаллын хамгийн энгийн хөтөлбөрт ч эцсийн дүндээ төрөл бүрийн хяналтын стратегийг янз бүрийн түвшинд хэрэгжүүлэх шаардлагатай байдаг.

i) *Захиргааны хяналт:* мэргэшсэн, тохирох хүний нөөц; биологийн эмгэг төрүүлэгч, хортой аюулгүй, хамгаалалт дор харьцаж ажиллах талаар, түүнчлэн хэрэглэгдэх техникийн аргачлал, хувийн хамгаалах хэрэгсэл, тоног төхөөрөмжийг ашиглах талаар ажилтанд зориулсан сургалт, ур чадварын шалгалт; хөдөлмөрийн аюулгүй байдал, эрүүл ахуйн хөтөлбөр; вакцинжуулалт зэрэг эрүүл мэндийн урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээ; шуурхай хариу арга хэмжээ, бэлэн байдлын төлөвлөгөө; аюултай тохиолдол, ослыг судлан шинжлэх хөтөлбөр; биологийн эмгэг төрүүлэгч болон хорын одоогийн нөөцийн бүртгэл, нөөцийн менежмент, түүний дотор тэдгээрт нэвтрэх, тэдгээрийг хадгалах, шилжүүлэх, устгах, хяналт шалгалт хийхэд тавигдах шаардлага; байгууламжийн хамгаалалт, зочин нэвтрүүлэх, ажилтны аюулгүй байдал, биологийн эмгэг төрүүлэгч, хорт бодис нэвтрэх зэрэг асуудлыг зохицуулсан хамгаалалтын бодлого, мэдээллийн аюулгүй байдал.

ii) *Үйл ажиллагааны хяналт:* Микробиологийн зохистой арга дадал (GMT) зэрэг биоаюулгүй ажиллагаа болон лабораторийн биохамгаалалд холбогдох үйл ажиллагааны стандарт ажиллагааны заавар; халдваргүйжүүлэлт, бохирдолгүй болгох арга дадал; тээвэрлэлтийн журам; лабораторийн ерөнхий аюулгүй ажиллагаа; сорьц, урвалжтай харьцах, хадгалах арга дадал; халдваргүйжүүлэлт, идэвхгүйжүүлэлт зэргийг багтаасан хог хаягдлын менежментийн арга дадал; осол/аюултай тохиолдлыг мэдээлэх, хариу арга хэмжээ авах, хянан үзэх заавар.

iii) *Инженерчлэлийн хяналт:* агааржуулалт, агаарын урсгал, хашлага, хана, хаалт, харших үйл ажиллагаа хоорондын тусгаарлалт зэрэг барилгын хийц бүтээц, зохион байгуулалт; тоног төхөөрөмж, тэдгээрт хийгдэх техник үйлчилгээ, тохируулга, баталгаажуулалт; шалган нэвтрүүлэх, хамгаалалтын хашаа, нууц үгээр удирдах түгжээтэй байр, өрөө тасалгаа, тоног төхөөрөмж, үнэмлэх уншигч, илрүүлэгч, мэдрэгч, хувь хүнийг таних төхөөрөмж гэх мэт биет хамгаалалт. Лаборатори өөрийн барилгын хийц, ашиглалт, засвар үйлчилгээтэй холбоотойгоор байгууламжид гарсан бүх өөрчлөлтийг баримтжуулж, тэдгээр өөрчлөлт нь биологийн эрсдэлийн өмнө хийсэн үнэлгээг өөрчлөхөөр бол баримтыг тэрхүү үнэлгээг шинэчлэхэд ашиглана. Инженерчлэлийн хяналтад тусгаарлалтын дараах арга орно.

   а. *Нэгдүгээр түвшний тусгаарлалт:* биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хорыг битүүмжилсэн саванд эсхүл биоаюулгүй ажиллагааны I, II, III ангиллын шүүгээнд тусгаарлаж байлгана. Зохих ажиллагааг хангахын тулд биологийн биоаюулгүй ажиллагааны шүүгээг үндэсний эсхүл үйлдвэрлэгчийн стандартын дагуу суурилуулж, баталгаажуулна. Биоаюулгүй ажиллагааны I ангиллын шүүгээ ажилтан болон орчныг хамгаалах бөгөөд харин шүүгээнд байгаа зүйлийг орчны бохирдлоос хамгаалахгүй. Биоаюулгүй ажиллагааны II ангиллын шүүгээ нь түүний дотор байгаа зүйл, ажилтан, орчныг хамгаалахын тулд шүүгээний доторх зүйлийг ариутгасан агаараар халхалж нарийн тоосонцрыг өндөр бүтээмжит шүүлтүүрээр (HEPA) дамжуулан шүүж гадагшлуулна. Биоаюулгүй ажиллагааны III ангиллын шүүгээ нь гаднаас агаар эсхүл хий нэвтрэн орохоос бүрэн хамгаалагдсан бөгөөд дээд зэргийн тусгаарлалт болж өгнө. Биоаюулгүй ажиллагааны III ангиллын шүүгээ нь аюултай материал болон агаарт шууд хүрэлцэхээс сэргийлсэн инженерийн шийдэл, (жишээ нь: шүүгээнд бэхэлсэн бээлий, шингэний сав гэх мэт) ашиглалтын заавартай. Бүх хог хаягдлыг боловсруулж, агаарыг шүүн цэвэршүүлдэг байхаар тусгайлан байгуулсан өрө

   б. *Хоёрдугаар түвшний тусгаарлалт* халдвартай материалыг болон халдвартай материалтай харьцан ажиллах хүнийг байлгах, хаалттай, биет зүйлээр тусгаарласан хяналттай орчин бөгөөд энд амьд үүсгэгчийг арилгах эсхүл идэвхгүйжүүлэх баталгаажсан шүүлтүүр, боловсруулалтын арга ашиглан хатуу болон шингэн зүйлс, агаарыг боловсруулдаг байна

   в. *Гуравдугаар түвшний тусгаарлалт* нь мэдрэмтгий зүйлийн амьтан өртөх явдлыг биет зүйлээр хязгаарлаж чадах зохих арга хэмжээг авч биологийн эмгэг төрүүлэгч болон мэдрэмтгий зүйлийн амьтны хооронд хавьтал үүсэхээс сэргийлэх зориулалттай.

iv) *Хувийн хамгаалах хэрэгсэл:* биеийн хамгаалалт (ө.х хувцас), гарын хамгаалалт (ө.х бээлий), нүд, ам, хамрын хамгаалалт.

Лабораторийн биоаюулгүй ажиллагаа нь лабораторийн бүх ажилд мөрдөгддөг микробиологийн зохистой дадалд суурилсан байх ёстой. Халдвар үүсгэгч эсхүл хэдийгээр аюулгүй мэт харагдах боловч халдвар үүсгэгч агуулж байж болзошгүй сорьцтой харьцах аливаа ажилд дараах шаардлага зайлшгүй тавигдана:

i) Лаборатори нь цэвэрлэхэд хялбар, ус нэвчдэггүй, лабораторид хэрэглэгдэх химийн бодист тэсвэртэй гадаргуутай байна. Лабораторийн өрөө тасалгаа бүрд ашиглаж байгаа химийн бодис болон бусад аюулаас хамгаалахад тохирсон гар угаалтуур, яаралтай үед хэрэглэх шүршүүр, нүд угаалтууртай байна. Ажлын үеэр эсхүл ажил дуусах үед ажлын талбайг тогтмол цэвэрлэх,

халдваргүйжүүлэх журамтай байна;

ii) Ажилтны ажлын талбар руу нэвтрэх эрхийг хязгаарласан байна (өндөр эрсдэлтэй үүсгэгчтэй ажиллах үед хяналтын дор нэвтрэх зэрэг хамгаалалтын арга хэмжээ авах шаардлагатай);

iii) Лабораторийн урт ханцуйтай халаад, нөмрөг, битүү хийцийн гутал, нэг удаагийн бээлий, хамгаалалтын нүдний шил гэх мэт хувийн хамгаалалтын үндсэн хувцас, хэрэгслийг лабораторид ороходоо өмсөх ба гарахдаа тайлна. Эрсдэлийн тусгай үнэлгээгээр тогтоосон бол амны хаалт, түүний дотор нүүрний халхавч, амьсгалын баг зүүх шаардлагатай;

iv) Ажил хийж байх үед лабораторийн хаалгыг хаалттай байлгах бөгөөд нэвтрэх боломжийг хязгаарласан, анхааруулсан, эсхүл биоаюулгүй ажиллагааны ялгах тэмдэг, тэмдэглэгээг ил тод харагдахаар байрлуулсан байна;

v) Хэдийгээр механик агааржуулалттай байх нь үндсэн шаардлага биш боловч ажилтны эрүүл мэндийг хамгаалах, эрүүл орчныг бүрдүүлэх үүднээс түүнчлэн эрсдэлийн үнэлгээгээр шаардлагатай гэж тогтоосон бол шаардлага хангах агааржуулалтын системийг суурилуулсан байна;

vi) Лабораторид юм идэх (үүнд бас бохь, чихэр, хоолойн болон ханиалга дарах хүлхдэг эм орно), уух зүйл хадгалах, хэрэглэх, тамхи татах, нүүрээ будаж болохгүй;

vii) Амаараа шингэн соруулж болохгүй.

viii) Агаарт шингэн зүйл мананцаржуулахыг аль болохоор хамгийн бага түвшинд байлгана;

ix) Аюулгүй ажиллагаа эсхүл хамгаалал алдагдсаны улмаас үүссэн аливаа аюултай тохиолдлын үед биоаюулыг арилгах шуурхай хариу арга хэмжээний төлөвлөгөө боловсруулсан байх хэрэгтэй. Тус төлөвлөгөөнд наад зах нь шаардлага хангах халдваргүйжүүлэх бодистой байх, асгарсан зүйлийг цэвэрлэх, хувийн хамгааллын бохирдсон хувцсыг тайлж бохирдлыг арилгах, гар угаах, ажлын тавцанг цэвэрлэж халдваргүйжүүлэх зааварчилгаа зэргийг оруулна;

x) Лабораторийн хэрэглэсэн шилэн хэрэглэгдэхүүн болон бусад бохирдсон материалыг ялган тэмдэглэж (шошголох), аюулгүй байхаар хадгална. Устгах материалыг бат бөх саванд хийж гоожиж асгарахааргүй байхаар тээвэрлэнэ. Хаягдал материалыг устгахын өмнө даралтат ууранд ариутгах, шатаах, эсхүл өөр бусад аргаар бохирдолгүй болгосон эсхүл идэвхгүйжүүлсэн байна. Дахин хэрэглэгдэх материалыг шаардлага хангах аргаар бохирдолгүй болгоно.

xi) Халдвартай ямар ч материалыг лабораторийн угаалтуур эсхүл бусад аливаа ус зайлуулах хоолой руу хаяж болохгүй;

xii) Биологийн эрсдэлийн удирдлагын тогтолцоог тасралтгүй сайжруулахын тулд биологийн эрсдэлийн удирдлага хариуцсан зөвлөх аливаа осол, аюултай тохиолдлыг бүртгэж, эргэж нягтална;

xiii) Ажилтнууд нь зохих ёсоор дадлагажиж бэлтгэгдсэн, хүлээлгэсэн үүрэг даалгаврыг гүйцэтгэх мэдлэг, ур чадвартай болохыг нь баталгаажуулсан байна.

Эрсдэлийн үнэлгээг тухайн биоаюул (биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хор) болон лаборатори, амьтны байранд шаардагдах биоаюулгүй ажиллагаа болон лабораторийн биохамгааллын ямар шаардлага хэрэгжүүлэх шаардлагатайг тогтооход ашиглана.

4. Эрсдэлийн мэдээлэл харилцаа

Аюулыг илрүүлэн тогтоох, эрсдэлийг үнэлэх, эрсдэлийг удирдах бүхий л явцад лабораторийн эрсдэлийн мэдээлэл харилцааны ажлыг тасралтгүй хэрэгжүүлэх бөгөөд энэ нь өвчний гаралт, дэгдэлтийн үеийн бэлэн байдал, хариу арга хэмжээний төлөвлөгөөний нэг бүрэлдэхүүн хэсэг болдог. Лабораторийн оролцогч талууд, олон нийт өөрсдийнхөө төдийгүй мал сүргийнхээ эрүүл мэндэд хамааралтай мэдээллийг авах эрхтэй гэдгийг ойлгон тэдэнд өгөх эрсдэлийн мэдээлэл харилцааны зорилго нь биоаюултай тулгарах, тэдгээр биоаюулыг гадагш алдсан, тэдгээрт өртсөний улмаас үүсэж болзошгүй аюултай тохиолдлын үед хариу арга хэмжээ авахад ашиглах техникийн арга дадал, шийдвэрийг мэдээлэхэд оршино. Мал, амьтны эмгэг төрүүлэгч болон хортой харьцаж ажилладаг лабораториуд аливаа нэг улс эсхүл бүс нутгийн мал эмнэлгийн албаны чухал бүрэлдэхүүн хэсэг байдаг тул лабораторийн биологийн эрсдэлийг удирдах үйл ажиллагааг бүрэн гүйцэд, бодитой, ил тод, тодорхой мэдээлж байх зайлшгүй шаардлагатай юм (Covello & Allen, 1988).

Эрсдэлийг үр дүнтэй байдлаар мэдээлж биологийн эрсдэл, биологийн эрсдэлийг хянах арга хэмжээ (хэрэгжүүлж буй биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгааллын арга дадал), түүнчлэн нэгэнт тогтоосон биоаюултай тулж ажиллах нь ямар ач холбогдолтой болох талаар нэгдсэн нэг

ойлголтыг тухайн лаборатори болон холбогдох оролцогч талуудын дунд бий болгодог байх хэрэгтэй. Ийм нэгдсэн ойлголттой байх нь итгэлцлийг бий болгоод зогсохгүй эрсдэлийн нөлөөлөлд өртсөн хувь хүн, агентлаг тухайн лабораторийн гаргасан шийдвэрийг хүлээн авдаг байх, гарч болзошгүй тохиолдлын үед хариу арга хэмжээг зохих ёсоор хэрэгжүүлэхэд чухал ач холбогдолтой. Мэдээллийг тодорхой, ойлгомжтой байдлаар хүргэхийн тулд бодлого боловсруулагч, өвчинтэй тэмцэх эрх бүхий байгууллага, мал эмнэлгийн үйлчилгээний байгууллага, эсхүл олон нийт аль нь ч гэсэн тухайн зорилтот бүлэгт тохирсон хэлбэр, үг хэллэгээр эрсдэлийг мэдээлнэ. Биологийн эрсдэлийн үр дүнтэй мэдээлэл харилцааг бий болгоход техникийн үг хэллэг, шинжлэх ухааны баримт мэдээ, таамаглал, биологийн эрсдэлийн үнэлгээнд ашигласан таамаглалуудын үндэслэлийг нарийн, бүрэн баримтжуулсан байх шаардлагатай.

Ерөнхийдөө лабораторийн биологийн эрсдэлийн мэдээлэл харилцаагаар эхний ээлжид эрүүл мэндийг хамгаалах, өвчинтэй тэмцэх чиг үүрэгтэй зохих байгууллагуудад мэдээлэл өгөх бөгөөд үүнд (1) биоаюул (биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хор); (2) биоаюултай тулж ажиллаж байгаа оролцогч талуудад лабораторийн зүгээс үзүүлэх тус дэм; (3) биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийж, түүнийгээ баримтжуулсан тухай мэдээлэл; (4) биологийн эмгэг төрүүлэгч, хорыг санамсаргүй эсхүл зориуд санаатайгаар гадагш алдахаас сэргийлсэн биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгааллын арга хэмжээг лаборатори хэрэгжүүлж байгаа тухай мэдээлэл зэрэг орно.

Биологийн эмгэг төрүүлэгчийг санамсаргүй эсхүл санаатайгаар гадагш алдах үед бэлэн байдлыг хангаж ажиллах үүднээс лаборатори тухайн аюултай тохиолдол, түүний хариу арга хэмжээний талаар мэдээлэл өгөх бэлтгэлтэй байх хэрэгтэй. Аливаа нэг биоаюултай тулж ажиллахын өмнө лабораториос бэлтгэн гаргасан байх шаардлагатай баримт бичигт (1) лабораторийн албан ёсны мэдээлэл харилцааг хариуцах, мэдээллийг боловсруулах, хянах, зөвшөөрөл олгох, түгээх ажилд оролцох хүмүүсийн үүрэг, хариуцлагыг заасан бичиг баримт, (2) нэр, утасны дугаар, цахим шуудан, бусад холбогдох мэдээллийг агуулсан мэдээлэл хүргэх агентлаг, хувь хүний холбоо барих мэдээллийн жагсаалт, (3) биологийн эмгэг төрүүлэгч, хорыг санамсаргүй эсхүл санаатайгаар гадагш алдах магадлал багатай тохиолдолд авбал зохих хариу арга хэмжээний төлөвлөгөө зэрэг орно.

Холбоо барих хаягийн жагсаалтад (1) үндэсний, бүсийн, орон нутгийн хэмжээнд өвчинтэй тэмцэх үүрэгтэй байгууллага (Мал эмнэлэг болон нийтийн эрүүл мэнд хариуцсан байгууллагууд), биологийн аюулт үүсгэгч болон эрсдэлтэй тэмцэх тусгай чиг үүрэг бүхий аюулгүй байдлыг хангах үүрэгтэй байгууллагууд, (3) хүний эрүүл мэндэд эрсдэлтэй эмгэг төрүүлэгч, биологийн эрсдэл, эрсдэлд өртөж болзошгүй ажилтнуудын талаар мэдэгдэх үүрэг хүлээсэн эмч эсхүл мэргэжлээс шалтгаалах эрүүл мэндийг хамгаалах хөтөлбөр, (4) нөлөөлөлд өртөж болзошгүй жишээ нь тээвэрлэгч, бутлан боловсруулах үйлдвэр, хог хаягдал устгах үйлдвэр, цэвэрлэгээ үйлчилгээний ажилтан, лабораторийн техникийн бус ажилтан зэрэг лабораторитой хамтран ажиллагсад, нөлөөлөлд өртөж болзошгүй орон нутгийн мал бүхий иргэд, үйлдвэрүүд зэрэг оролцогч талууд орно.

5. Магадлан шалгах, залруулах арга хэмжээ, тасралтгүй сайжруулалт

Биологийн эрсдэлийн удирдлага бол биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгааллын тодорхой арга хэмжээ зохих ёсоор хэрэгжиж байгааг баталгаажуулахаар тэдгээрт тогтмол хяналт-шинжилгээ хийхэд чиглэсэн тасралтгүй үргэлжлэх үйл явц юм. Өмнө тодорхойлсон эрсдэлийг өөрчлөхөд хүргэх өөрчлөлт шинэчлэлт хийгдээгүй болохыг баталгаажуулахын тулд лабораторийн байгууламж, удирдлага, аргачлалыг бас тогтмол хянан үзэх ёстой. Биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгааллын хэрэгжүүлсэн арга хэмжээний үр дүнг баримтжуулах, залруулах шаардлагатай үл тохирол болон сайжруулалт хийх хэсгийг тогтоох зорилгоор хяналт шалгалтыг тогтмол төлөвлөж хэрэгжүүлнэ. Хяналт шалгалтаар хяналтын хэрэгжүүлсэн арга хэмжээ (жишээ нь: захиргааны, үйл ажиллагааны, инженерчлэлийн, хувийн хамгаалах хэрэгслийн хяналт) нь тодорхой биоаюул гадагш алдагдах, тэдгээрт өртөх эрсдэлийг амжилттай бууруулсан гэдгийг лаборатори баталгаажуулж, баримтжуулах шаардлагатай. Үүний энгийн жишээг дурдвал: лабораторийн үнэлгээ хийх үед биет хамгаалалт хангалтгүйн улмаас хулгайд өртөж биоаюул гадагш алдагдах эрсдэлтэй гэж тодорхойлсон бөгөөд хэрэгжүүлэх биохамгааллын хяналт нь биоаюулыг хадгалж байгаа хөлдөөгчийг цоожтой болгох байсан бол лабораторийн захиргаа хөлдөөгчийг цоожтой болгож хяналтыг хэрэгжүүлснээр хулгайд өртөх эрсдэлийг хэрхэн бууруулснаа баталгаажуулна. Хөлдөөгчийн түлхүүрийг хөлдөөгчийн дэргэдэх амархан хүрэхээр дэгээнд өлгөснийг захиргаанаас илрүүлсэн бол хулгайд өртөх эрсдэлийг дутуу үнэлсэн гэж үзэж залруулах арга хэмжээг (жишээ нь: хөлдөөгчийн түлхүүр ашиглах нэмэлт бодлого, журмыг хэрэгжүүлэх гэх мэт биохамгааллын хяналтын нэмэлт эсхүл өөр орлуулах арга хэмжээ) хэрэгжүүлнэ.

Баримтжуулсан бодлого, журам, ажилтанд зориулсан сургалт, ажилтны мэдлэг, ур чадварын баталгаажуулалт, дотоод болон хөндлөнгийн хяналт, зохих тохиолдолд залруулах, урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээ, менежментийн тогтмол хяналтаар дамжуулан лабораторийн зөв зохистой үйл

ажиллагааг тасралтгүй хянан сайжруулах нь лабораторийн менежерийн үүрэг байдаг. Биологийн эрсдэлийг үнэлэх, хяналтын арга хэмжээг хэрэгжүүлэх, үр дүнг магадлан шалгах, аливаа сул талыг засаж залруулах ажлын мөчлөг нь чанарын удирдлагыг сайн зохион байгуулахтай адил шинж чанартай байдаг. Энэ гарын авлагын 1.1.5-р бүлэг “Мал эмнэлгийн шинжилгээний лабораторид баримтлах чанарын удирдлага”-д энэ сэдвийг ерөнхийд нь тоймлон тусгасан бол Европын стандартчиллын байгууллага (CEN)-ын *“Лабораторийн биологийн эрсдэлийн удирдлагын талаарх баримт бичиг”*-т биологийн эрсдэлийн удирдлагын цогц тогтолцооны бүрэлдэхүүн хэсгийг нарийвчлан тусгасан байна (CEN, 2011).

В. ТЕХНИКИЙН УДИРДАМЖ, ҮНЭЛГЭЭНИЙ АРГА ХЭРЭГСЭЛ

Лаборатори болон туршилтын амьтны байранд хэрэгжүүлэх эрсдэлийн хяналтын арга хэмжээг сонгох техникийн зөвлөгөө, шаардагдах биоаюулгүй байдлын зэрэглэлийн дэлгэрэнгүй мэдээллийг ДЭМБ-ын Биоаюулгүй ажиллагааны гарын авлага (WHO, 2004), *АНУ*-ын *Өвчинтэй тэмцэх,* урьдчилсан *сэргийлэх төв (ӨТУСТ)-ийн* Микробиологи болон Био-анагаахын лабораторийн биоаюулгүй ажиллагаа (CDC, 2009), Канад улсын Биоаюулгүй ажиллагааны стандарт, удирдамж (Канад улсын Засгийн газар, 2013), Биологийн эмгэг төрүүлэгчид: Лаборатори болон эрүүл мэндийн үйлчилгээний байгууламжид эрсдэлийг удирдах нь (HSE, 2005), Лабораторийн биохамгааллын гарын авлага (Salerno & Gaudioso, 2007) зэрэг мал эмнэлэг, нийтийн эрүүл мэндийн талаар нийтлэгдсэн хэд хэдэн эх сурвалжаас авах боломжтой. Нэгдсэн Үндэстний Байгууллага (НҮБ)-ын Хүнс, Хөдөө Аж Ахуйн Байгууллага (ХХААБ)-аас гаргасан LMT (Лабораторийн зураглал гаргах арга хэрэгсэл), ДЭМБ болон АНУ-ын ӨТУСТ-ийн Биоаюулгүй ажиллагааны гарын авлагад орсон лабораторийн үнэлгээний шалгах хуудас зэрэг лабораторийн чадавхыг баримтжуулах, лабораторийн удирдлагын стандарт болон лабораторийн зохистой дадлыг хангаж байгаад хяналт-шинжилгээ хийхэд ашиглах үнэлгээний арга хэрэгслүүд нь хөндлөнгийн болон дотоодын үнэлгээ аль алиныг нь хийхэд бас хэрэгтэй.

Г. ДҮГНЭЛТ

Мал эмнэлгийн лабораториудын үүрэг бол орон нутгийн, үндэсний, бүс нутгийн, дэлхийн хэмжээнд мал, амьтны популяцийн эрүүл мэндийг хамгаалах, тавлаг байдлыг хангах, түүнчлэн мал, амьтны гаралтай биологийн эрсдэлээс нийтийн эрүүл мэндийг хамгаалахад чиглэсэн мал, амьтны эрүүл мэндийг хамгаалах үндэсний стратегийн салшгүй бүрэлдэхүүн хэсэг болж үйл ажиллагаагаа явуулах явдал юм. Тухайн улсын лабораториудын боломж чадавхыг хэзээ ч зориулахад бэлэн байлгах ёстой ямар ямар биологийн материал, нэн ялангуяа халдвар үүсгэгч байхыг мал, амьтны эрүүл мэндийг хамгаалах үндэсний стратегийн хүрээнд тодорхойлж өгнө.

Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд мал, амьтан болон хүн аль алинд биологийн эрсдэл учруулж болзошгүй биологийн материалыг байлгаж тэдгээртэй зайлшгүй харьцаж ажиллах шаардлага гарна. Иймд лаборатори, туршилтын амьтны байрны менежер нь өөрийнхөө байгууламжид биологийн эрсдэлийг тодорхой илрүүлэн тогтоодог, мэддэг, хянадаг, зохих оролцогч талуудад мэдээлэл өгдөг байх нь нэн чухал юм. Улс орнууд лабораторийн биологийн эрсдэлийн удирдлагыг нэгэн жигд хэрэгжүүлдэг байхын тулд эдгээр эрсдэлийг удирдах үндэсний хууль тогтоомжтой байх нь чухал төдийгүй тийнхүү удирдахыг зөвлөмж болгодог. Энэ бүлэгт дурдсан стандартыг лабораторитой холбоотой биологийн эрсдэлийг удирдах үндэсний стандартыг боловсруулахад төдийгүй лаборатори өөрийн биологийн эрсдэлийн удирдлагын тогтолцоог бий болгоход хэрэглэнэ.

Биологийн эрсдэлийн удирдлагын иж бүрэн тогтолцоотой хосолсон биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээний арга ухаан нь хяналт шалгалтыг хэрэгжүүлэхэд ашигладаг лабораторийн биоаюулгүй ажиллагааны болон биохамгааллын арга дадлыг үнэлэх, баримтжуулах боломжийг ажил хариуцсан хүмүүст олгох ба ингэснээр биоаюулгүй ажиллагаа болон лабораторийн биохамгаалал шаардлага хангаж байгаа нь баталгаажна. Лабораторийн биологийн эрсдэлийн удирдлагын иж бүрэн бөгөөд үйл ажиллагаа нь хэрэгждэг тогтолцоо нь биоаюулгүй ажиллагаа болон лабораторийн биохамгааллын талаарх орон нутаг, бүс нутаг, олон улсын тохирох стандарт, шаардлагыг лаборатори хэрхэн ханган ажиллаж байгааг баталгаажуулна.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION) (2009). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute of Health, US Government Printing Office.

CEN (EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION) (2011). CEN Workshop agreement (CWA) on Laboratory Biorisk Management (CWA 15793). CEN Management Centre: Avenue Marnix 17, B-1000 Brussels, Belgium.
CEN (EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION) (2012). CEN CWA on Laboratory Biorisk Management – Guidelines for the Implementation of CWA 15793:2008 (CWA 16393). CEN Management Centre: Avenue Marnix 17, B-1000 Brussels, Belgium.

COVELLO V.T. & ALLEN F. (1988). *Seven Cardinal Rules of Risk Communication*. US Environmental Protection Agency, Office of Policy Analysis, Washington, DC, USA.

GOVERNMENT OF CANADA (2013). Canadian Biosafety Standards and Guidelines, First Edition. Ottawa, Ontario, Government of Canada.

HSE (HEALTH AND SAFETY EXECUTIVE, UNITED KINGDOM) (2005). Biological agents: Managing the risks in laboratories and healthcare premises. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Available online at http://www.hse.gov.uk/biosafety/biologagents.pdf

SALERNO R.M. & GAUDIOSO J. (2007). Laboratory Biosecurity Handbook. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) (2004). Laboratory Biosafety Manual, Third Edition. WHO, Geneva, Switzerland.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) (2005). International Health Regulations, Second Edition. WHO, Geneva, Switzerland.
WOOD M. & SMITH M.W. (EDS) (1999). Health and Safety in Laboratory Animal Facilities. Royal Society of Medicine Press, London, UK.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (WOAH, FOUNDED AS OIE) (2010a). Handbook on Import Risk Analysis for Animals and Animal Products. Volume 1: Introduction and qualitative risk analysis, Second Edition. WOAH, Paris, France
WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (WOAH, FOUNDED AS OIE) (2010b). Handbook on Import Risk Analysis for Animals and Animal Products. Volume 2: Quantitative Risk Assessment, Second Edition. WOAH, Paris, France

*

* *

ХАВСРАЛТ 1.1.4.1.

БИОЛОГИЙН ЭРСДЭЛИЙН ДҮН ШИНЖИЛГЭЭ ХИЙХ ҮЕ ШАТ

1. Эрсдэлийн дүн шинжилгээг гүйцэтгэх дараах чиглэлийн мэдлэг, ойлголттой хувь хүмүүсээс баг бүрдүүлнэ.

   i) Биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хорын физик, биологийн шинж чанар (жишээ нь: халдварлуулах тун, халдвар дамжих зам, мэдрэмтгийн зүйл, байгаль орчинд амьд үлдэх чадвар гэх мэт),

   ii) Биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хортой ажиллахад ашиглах лабораторийн технологи, аргачлал, холбогдох техникийн чадавх, ашиглах лабораторийн байгууламж, тоног төхөөрөмж,

   iii) Лабораторийн биоаюулгүй ажиллагаа, биохамгааллын арга дадал,

   iv) Эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийх зарчим, арга дадал.

   Багийн нэг гишүүн олон чиглэлийн үүрэг гүйцэтгэж болох бөгөөд дүн шинжилгээ хийж буй лабораторийн гаднаас мэргэшсэн хүмүүсийг авч ажиллуулж болно. Гүйцэтгэсэн эрсдэлийн дүн шинжилгээний чанар багийн гишүүдийн мэдлэг, ойлголтын түвшингээс шууд хамаарна.

2. Биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээний хамрах хүрээг тодорхойлно.

   i) Биоаюулыг илрүүлэн тогтоох: Зорилтот биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хорыг тогтооно. Холбогдох биологийн эмгэг төрүүлэгч нэг бүрд тусад нь биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийнэ.

   ii) Биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хортой ажиллахад ашиглах лабораторийн орчныг тодорхойлно.

      а. Үнэлж байгаа биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хортой ажиллахад тусгайлан ашиглах техник аргачлал, арга, үйл явцыг тогтоох (жишээ нь: оношилгооны сорьц эсхүл лавлагаа материал, тэжээлт орчинд өсгөвөрлөн олшруулах, хурилдуурдах, хэт авианы долгионоор үйлчлэх, сорох, хөлдөөн гэсгээх, архивлах арга дадал, тухайн биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хорын төвшрүүлэг болон эзлэхүүн, мал, амьтантай харьцах гэх мэт). Эдгээр зүйл нь эрсдэлийн үнэлгээнд хамаарах лабораторийн орчныг тодорхойлж, лабораторийн орчноос биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хорыг гадагш алдах, тэдгээрт өртөх боломжит эх үүсвэрийг баримтжуулна.

      б. Удирдлагын болон техникийн чадавх (жишээ нь: техникийн сургалт, ур чадварын хөтөлбөр, чанарын удирдлагын арга дадал, эрүүл мэнд, аюулгүй байдлын удирдлагын хөтөлбөр гэх мэт) зэрэг одоо байгаа лабораторийн нөөцийг тодорхойлох.

      в. Лабораторид хамаарах байгууламж, тоног төхөөрөмж, холбогдох нөөцийг (жишээ нь: байгууламжийн хамгаалалт, агаарын урсгал, автоклав, шатаах зуух гэх мэт) тодорхойлох. Эдгээр зүйл нь эрсдэлийн хяналтын одоо байгаа болон нөлөөлж болох эх үүсвэрийг баримтжуулна.

3. Эрсдэлийн мэдээлэл харилцааны төлөвлөгөөг боловсруулж, хэрэгжүүлэх ажлыг эхлүүлнэ. Эрсдэлийн дүн шинжилгээний баримтжуулалт болон мэдээлэл харилцаа нь ойлгомжтой бөгөөд бүрэн гүйцэд байна. Эрсдэлийн дүн шинжилгээг үйл явдлын өрнөлийг урьдчилан таамаглах явцад тодорхойгүй байдал гарах үед шийдвэр гаргахад ашигладаг тул дээрх үйл явц нь ил тод, бодитой, ойлгомжтой байх нь нэн чухал. Эрсдэлийн дүн шинжилгээний тайланг дүн шинжилгээний эхний үе шатнаас боловсруулж эхлэх нь холбогдох бүх мэдээлэл, судалгаа, дүн шинжилгээ, гарах үр дүнг бүрэн тусгахад тустай.

4. Лабораториос биоаюул алдагдах эсхүл биоаюулд өртөхтэй холбоотой хор хохирлын хэмжээг тогтооно. Биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хор гадагш алдагдсан эсхүл тэдгээрт өртсөний улмаас хүн, мал, амьтны эрүүл мэнд, эдийн засагт учрах магадлалтай хор хохирлын хэмжээг тогтооно. Биологийн дан нэг эмгэг төрүүлэгчийн хувьд түүнд холбогдох өвчнөөс үүдэх эдийн засгийн хохирол тухайн биологийн эмгэг төрүүлэгч эндемик тархалттай болон тухайн биологийн эмгэг төрүүлэгч байхгүй улс орнуудын хооронд ихээхэн ялгаатай байж болохыг анхаарах нь зүйтэй. Өвчлөл, хорогдол, эдийн засгийн хохирлын тодорхой тооцоолол байгаа

бол мэдээллийн эх үүсвэр, агуулгыг тусгасан байна. Жишээлбэл улс эсхүл бүс нутагт холбогдох импорт эсхүл экспортод хийсэн эрсдэлийн дүн шинжилгээг эдийн засгийн өгөгдлийн чухал эх сурвалж болгон ашиглаж болно.

5. Биологийн эрсдэлийн үнэлгээг хийж, лабораторид биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хортой ажиллах лабораторийн аргачлал (жишээ нь: сорьц хүлээн авах, задлан шинжилгээ хийх, тэжээлт орчинд өсгөвөрлөн олшруулах, хурилдуурдах, нуклеин хүчин ялгах, хадгалах, архивлах, амьтанд турших гэх мэт) тус бүрээр биологийн эмгэг төрүүлэгч гадагш алдагдах болон түүнд мэдрэмтгий мал, амьтан, хүн өртөх магадлал, учрах хор хохирлын хэмжээг зэрэглэн тогтооно (жишээ нь: сорьц хүлээн авах, задлан шинжилгээ хийх, тэжээлт орчинд өсгөвөрлөн олшруулах, хурилдуурдах, нуклеин хүчил ялгах, хадгалах, архивлах, амьтанд турших гэх мэт). Биоаюулгүй ажиллагааны үнэлгээгээр тухайн биологийн эмгэг төрүүлэгчийг санамсаргүй алдах, түүнд өртөх магадлал, учрах хор хохирлын хэмжээг тодорхойлох бол биохамгааллын үнэлгээгээр биологийн эмгэг төрүүлэгч хулгайлагдах, алдагдах, санаатай зүй бусаар ашиглагдах асуудлыг авч үзнэ.

6. Лабораторид хэрэгжүүлэх боломжтой эрсдэлийн хяналтын зохих арга хэмжээг тодорхойлно. Үүнд биоаюулгүй ажиллагааны болон биохамгааллын аль хэдийн хэрэгжиж байгаа болон хэрэгжих боломжтой арга хэмжээ орно. Дангаар нь эсхүл хослуулан хэрэглэхэд адилхан эсхүл ихээхэн ялгаатай зардлаар ижил үр дүн өгөх хяналтын хэд хэдэн өөр арга хэмжээ байдаг. Гадагш алдагдах, өртөх нийт эрсдэлийг бууруулах үр нөлөөг тодорхойлохын тулд биоаюулгүй ажиллагааны болон лабораторийн биохамгааллын арга хэмжээ эсхүл арга хэмжээнүүдийн хослол тус бүрийг тус тусад нь үнэлнэ. Хяналтын янз бүрийн арга хэмжээний эдийн засаг, ложистикийн боломж бололцоог тодорхойлох, биоаюул, түүнтэй харьцахтай холбоотой эрсдэл, үр ашгийг зохих ёсоор тэнцвэртэй байлгах ажлыг орон нутгийн, үндэсний, бүс нутгийн хэмжээнд өвчинтэй тэмцэх эрх бүхий байгууллагуудтай хамтарч лабораторийн менежер гүйцэтгэнэ.

7. Эрсдэлийн үнэлгээнд ашигласан мэдээлэл, арга ажиллагааг баримтжуулна. Баримтжуулалтыг ашигласан өгөгдөл, дүн шинжилгээний арга, үр дүн, хэлэлцүүлэг, тайлбар тэмдэглэл, дүгнэлт, огноо, хариуцсан ажилтан зэргийг багтааж бүрэн гүйцэт хийнэ. Шинжлэх ухааны болон лабораторийн холбогдох өгөгдөл, мэдээллийг (жишээ нь: халдварлуулах тун, халдвар дамжих зам, ажлын төвшрүүлэг, байгаль орчинд гэх мэт) ашигласан бол эш татсан эх сурвалжийг тусгана. Ашигласан бүх таамаглалыг тодорхойлж, тэдгээр таамаглалын үндэслэлийг тусгана.

8. Лабораторид биологийн эрсдэлийг хянахаар сонгосон арга хэмжээг (биоаюулгүй ажиллагааны болон биохамгааллын арга дадал) сахин мөрдөж, хэрэгжүүлнэ.

9. Эрсдэлийн бүрэн дүн шинжилгээ, түүний дотор биоаюулгүй ажиллагааны болон биохамгааллын арга хэмжээний хэрэгжилтийг бүртгэж, эрх бүхий холбогдох байгууллага, оролцогч талуудад мэдээлнэ. Эрсдэлийн дүн шинжилгээг баримтжуулах тайлангийн олон хэлбэр, загвар бий. Үүний жишээг ДМАЭМБ-ын *Мал, амьтан, тэдгээрийн гаралтай бүтээгдэхүүнд импортын эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийх тухай гарын авлага* (WOAH, 2010a; 2010b) болон *Эрсдэлийн мэдээлэл харилцааны долоон үндсэн дүрэм* (Covello & Allen, 1988) зэргээс авах боломжтой.

*
* *

ХАВСРАЛТ 1.1.4.2.

БИОЛОГИЙН ЭРСДЭЛИЙН ХЯНАЛТЫН АРГА ХЭМЖЭЭГ ҮНЭЛЭХ, ХЭРЭГЖҮҮЛЭХЭД ХАРГАЛЗАХ ЗҮЙЛС

Бүлэг 2.1.3: Биоэрсдэлийг удирдах*:* Үнэлэн тогтоосн биоэсрдэлийг хэрхэн эрсдэлийн удирдлагын стратегитэй уялдуулах жишээ. *Тодорхой үүсгэгчид өвөрмөц эрсдэлийн үнэлгээг дүрслэн мөн жишээгээр харуулав.*

Лабораторийн аюулыг илрүүлэн тогтоох, үнэлэхэд харгалзах зүйл	**Лабораториос алдагдах эсхүл ажилтан өртөх эрсдэлийг тодорхойлох хүчин зүйл, эрсдэлийн түвшин**	**Биологийн эрсдэлийг хянах арга хэмжээний жишээ**
Биологийн эмгэг төрүүлэгчийн эпидемиологи; халдвар дамжих зам, түүний дотор агаар дусал, шууд хавьтал, халдвартай эд зүйл, халдвар дамжуулагч үе хөлтөн; халдварлуулах тун, мэдрэмтгий зүйл, халдвар хэр хүрээнд дамжин тархах магадлал. Эзэн амьтнаас гадуур үүсгэгчийн гарал үүсэл	Халдвар дамжих зам (замууд) нь лабораториос алдагдах эсхүл өртөх боломжит механизмыг тодорхойлно. Дээжийн гарал үүсэл: зэрлэг амьтнаас гаралтай сорьц ердийн нөхцөлд тохиолдоод байдаггүй хүн эсхүл амьтны эмгэг төрүүлэгч агуулж байж болзошгүй. Сорьцын газар зүйн эх үүсвэр.	Халдвар дамжих замаас шалтгаалж эрсдэлийг бууруулах арга хэмжээ өөр өөр байна: - Агаар дусал: анхдагч тусгаарлалт (жишээ нь: биоаюулгүйн шүүгээ), микробиологийн зохистой техник аргачлал (GMT), агаарын шүүлтүүр, чиглэлийг нь тохируулсан агаарын урсгал ашиглана. - Гадаргуугийн бохирдол: халдваргүйжүүлэлт, хувцас, бээлий зэрэг хувийн хамгааллын хувцас хэрэгсэл, лабораториос гарахдаа усанд орох шүршүүр. - Хатуу ба шингэн хог хаягдал: хог хаягдлын менежментийн арга хэмжээ (жишээ нь: даралтат уураар ариутгах, химийн бодис гэх мэт) - Лаборатори дахь халдвартай эд зүйл, материал: ариутгал халдваргүйжүүлэлтийн стратеги.
Хүний эсхүл мал, амьтны өвчин үүсгэж болзошгүй; *Лабораторийн ажилтан, нийтийн эрүүл мэнд, мал, амьтны эрүүл мэндэд учирч болзошгүй хор хохирлын зэрэглэл*	Өндөр эрсдэлтэй: эмчлэх, урьдчилан сэргийлэх ерөнхийдөө боломжгүй, үхэлд хүргэж болзошгүй өвчин. Хүн: хувь хүн, олон нийтэд өндөр эрсдэлтэй. Мал, амьтан: албаны ёсны тэмцэх хөтөлбөрт орсон тухайн газар нутагт экзотик эсхүл энзоотик тархалттай, лабораториос хүрээлэн буй орчин болон үндэсний/бүс нутгийн мал, амьтны популяцид тархах өндөр эрсдэлтэй.	Захиргааны, үйл ажиллагааны, инженерчлэлийн хяналтыг хослуулан, хувийн хамгаалах хэрэгсэл хэрэглэж биологийн эмгэг төрүүлэгчийг гадагш алдахаас сэргийлэх. Анхаарах зүйлд биотусгаарлалт, ариутгал, халдваргүйжүүлэлтийн хатуу арга хэмжээ, хэрэглэж буй хамгаалалтын давхар арга хэмжээ, микробиологийн зохистой арга техник; ажилтанд зориулсан заавал хамрагдах сургалт, эзэмшвэл зохих ур чадвар; заавал хэрэгжүүлэх ажилтны эрүүл мэндийг мэдээлэх хөтөлбөр; лабораторийн хамгаалалтын заавал байх бодлого, журам: давхар хамгаалалт, нэвтрэх эрхийн хяналт, ажилтанд нэвтрэх эрх олгоход хийх магадлан шалгалт, эх болон ажлын омог, эсийн нөөцийн бүртгэл, гаднын халдлага нэвтрэх оролдлогыг илрүүлэгч, шуурхай арга хэмжээ авах төлөвлөгөө орно.
	Дунд эрсдэлтэй: үр дүнтэйгээр урдчилан сэргийлэх, эмчилгээ хийх ерөнхийдөө боломжтой боловч үр дүн нь харилцан адилгүй байж болно. Хүн: хувь хүнд өндөр эрсдэлтэй, олон нийтэд бага эрсдэлтэй. Мал, амьтан: албаны ёсны тэмцэх хөтөлбөрт орсон тухайн газар нутагт ховор (экзотик) эсхүл түгээмэл (энзоотик) тохиолддог, лабораториос тархах эрсдэл дунд зэрэг.	Захиргааны, үйл ажиллагааны, инженерчлэлийн хяналтыг хослуулан, хувийн хамгаалах хэрэгсэл хэрэглэх. Анхаарах зүйлд халдвартай тэмцэх үр дүнтэй журам, бохирдолгүй болголт, халдваргүйжүүлэлт, хувийн хамгаалллын хэрэгсэл болон биоаюулгүйн шүүгээ хэрэглээ гэх мэт микробиологийн зохистой арга техник; ажилтанд зориулсан эрүүл мэндийн хөтөлбөр (жишээ нь: холбогдох тохиолдолд вакцинжуулах, эрүүл мэндийн талаар мэдээлэх гэх мэт); ажилтанд зориулсан заавал хамрагдах сургалт, эзэмшвэл зохих ур чадвар; лабораторийн хамгаалалтын бодлого, журам: нэвтрэх эрхийн хяналт, нэвтрэх зөвшөөрөлгүй этгээдийг дагалдан замчлах, ажлын эх омог, эсийн нөөцийн бүртгэл орно.

	Бага эрсдэлтэй: үр дүнтэйгээр урьдчилан сэргийлэх, эмчилгээ хийх боломжтой. Хүн: хувь хүнд дунд эрсдэлтэй, олон нийтэд бага эрсдэлтэй. Мал, амьтан: албаны ёсны тэмцэх хөтөлбөрт орсон тухайн газар нутагт ховор (экзотик) эсхүл түгээмэл (энзоотик) тохиолддог, лабораториос тархах эрсдэл бага. Хүн: хувь хүн болон олон нийтэд эрсдэлгүй эсхүл бага эрсдэлтэй Мал, амьтан: албаны ёсны тэмцэх хөтөлбөрт ороогүй тухайн газар нутагт түгээмэл (энзоотик) тохиолддог.	Анхаарах зүйлд ариутгал, халдваргүйжүүлэлт, хувийн хамгааллын хэрэгсэл болон биоаюулгүйн шүүгээ хэрэглэх зэрэг халдварыг хяналтад байлгах үр дүнтэй журам гэх гэх мэт микробиологийн зохистой арга дадлын тогтмол хэрэглээ; ажилтанд зориулсан үндсэн сургалт, ур чадвар. лабораторийн хог хаягдлыг халдваргүйжүүлэх зэрэг хог хаягдлын менежмент. Анхаарах зүйлд микробиологийн зохистой дадлын тогтмол хэрэглээ зэрэг орно (энэ бүлгийн Б.3-ыг үзэх).

Лабораторийн аюулыг илрүүлэн тогтоох, үнэлэхэд харгалзах зүйл	**Лабораториос алдагдах эсхүл ажилтан өртөх эрсдэлийг тодорхойлох хүчин зүйл, эрсдэлийн түвшин**	**Биологийн эрсдэлийг хянах арга хэмжээний жишээ**
Биологийн эмгэг төрүүлэгч тухайн улс эсхүл бүс нутагт ховор тохиолддог эсхүл нутагшмал эсэхээс хамааарч мал, амьтны популяцийн өвчлөл, хорогдолд үзүүлэх нөлөөлөл, түүнтэй холбоотой эдийн засгийн үр дагавар (жишээ нь: худалдаа, хүнсний аюулгүй байдал, өвчинтэй тэмцэх болон шилжилт хөдөлгөөнийг хянах зардал, малын тоо толгойг бууруулах эсхүл вакцинжуулалт гэх мэт)	Өндөр эрсдэлтэй: Үндэсний хэмжээнд үл зөвшөөрөгдөх зардал	Захиргааны, үйл ажиллагааны, инженерчлэлийн хяналтыг хослуулан, хувийн хамгаалах хувцас, хэрэгсэл хэрэглэж биологийн эмгэг төрүүлэгчийг гадагш алдахаас сэргийлэх. Анхаарах зүйлд биотусгаарлалтын хатуу арга хэмжээ; өртөх замд үндэслэсэн онцлог шинж; хувийн хамгаалах хэрэгсэл; микробиологийн зохистой арга техник, ариутгал, халдваргүйжүүлэлтийн хатуу арга хэмжээ, анхдагч тусгаарлалтын систем; ажилтан заавал хамрагдах сургалт, эзэмших ур чадвар; лабораторийн хамгаалалтын заавал байх бодлого, журам: давхар хамгаалалт, нэвтрэх эрхийн хяналт, ажилтанд нэвтрэх эрх олгоход хийх магадлан шалгалт, эх болон ажлын уусмалын нөөцийн бүртгэл, гадны халдлага нэвтрэх оролдлогыг илрүүлэгч, шуурхай арга хэмжээ авах төлөвлөгөө орно.
	Дунд эрсдэлтэй: тохиолдол тус бүрээр үнэлэгдэх санхүүгийн зардал.	Захиргааны, үйл ажиллагааны, инженерчлэлийн хяналтыг хослуулан, хувийн хамгаалах хувцас, хэрэгсэл хэрэглэх. Анхаарах зүйлд ариутгал, халдваргүйжүүлэлт, хувийн хамгаалллын хэрэгсэл болон биоаюулгүйн шүүгээ хэрэглэх зэрэг халдварыг хяналтад байлгах үр дүнтэй журам гэх гэх мэт микробиологийн зохистой арга техник; агаарын урсгал, бохир усны урсгалын хяналт; ажилтанд зориулсан заавал хамрагдах сургалт, эзэмшвэл зохих ур чадвар; лабораторийн хамгаалалт: нэвтрэх эрхийн хяналт, нэвтрэх зөвшөөрөлгүй этгээдийг дагалдан замчлах, ажлын уусмалын нөөцийн бүртгэл орно.
	Бага эрсдэлтэй: зохицуулах боломжтой эсхүл одоо байгаа түвшний санхүүгийн нөлөөлөл	Анхаарах зүйлд бохирдлыг арилгах, халдваргүйжүүлэлт, хувийн хамгаалллын хэрэгсэл болон биоаюулгүй ажиллагааны шүүгээ хэрэглэх зэрэг халдварыг хяналтад байлгах үр дүнтэй журам гэх гэх мэт микробиологийн зохистой арга дадлын тогтмол хэрэглээ; ажилтанд зориулсан үндсэн сургалт, ур чадвар.
Байгууламжид явуулах лабораторийн үйл ажиллагааны шинж чанар (жишээ нь: үүсгэгчийн бага эсхүл их хэмжээгээр үржүүлэн олшруулах, хэрэглэх, хадгалах)	Дундаас өндөр эрсдэлтэй: Бичил биетнийг их хэмжээгээр үржүүлж үйлдвэрлэдэг эсрэгтөрөг эсхүл вакцины үйлдвэрлэл гэх мэт үйл ажиллагаа Лабораторийн арга	Бохирдолгүй болгох, халдваргүйжүүлэх, бусад ажлын хэсгээс биет хашлагаар тусгаарлах анхдагч тусгаарлалтын зохих системийг хэрэглэх зэрэг халдварыг хяналтад байлгах үр дүнтэй ажиллагааны хэрэглээ

	ажиллагаанаас (жигдрүүлэх, хэт авианы долгиогоор үйлчлэх, хурилдуурдах) агаарт цацагдах мананцар Дээжийн түүх: үүсгэгчийн анхдагч өсгөвөр/цөөн тооны зорчуулалт нь лабораторид дасгасан омогтой харьцуулахад илүү хоруу чанартай байдаг	зэрэг микробиологийн зохистой арга техник. Ажилтны аюулгүй ажиллагаа, үүний дотор эмгэг төрүүлэгч болон тухайн арга аргачлалын чиглэлээр сургалт зохион байгуулах, эмнэлгийн тандалт хийх. Тусгаарлах хэсэгт ямар нэг битүүмжилсэн сав доторх агуулагдахуун асгарахад түүнийг тусгаарлаж чадах хийц бүтээцтэй байна. Өвчний эпидемиологи, тухайн улс, бүс дэх амьтны өвчлөлийн нөлөөнөөс хамаарч анхаарал татсан хэсгээс гадагш тээвэрлэлт хийхэд учрах эрсдэлийг авч үзнэ. Лабораторид заавал мөрдөх аюулгүй ажиллагааны бодлого, аргачлал нь: давхар хамгаалалт, нэвтрэхэд тавих хяналт, ажилтанд эрх олгохын өмнө хийх магадлагаа, эх болон ажлын омог, эсийн нөөцийн бүртгэл, халдлага нэвтрэх оролдлогыг илрүүлэх, шуурхай арга хэмжээ авах төлөвлөгөө орно.
Биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хорыг мал, амьтанд хэрэглэх	Лабораторийн амьтанд үүсгэгчийг зориуд халдаах үед учрах эрсдэлийн түвшин өндөр байна. Эрсдэлийн үнэлгээнд дараах хүчин зүйлийг харгалзан үзнэ: i) Эзэн зүйл болон зориуд халдвар хийсэн зүйлийн амьтан; ii) Зориуд халдвар хийсэн омог, боловсруулалт, төвшрүүлэг; iii) Зориуд халдвар хийсэн зам; iv) Амьтны байр; v) Туршилтын үед авах сорьцын төрөл Жишээ: • Амьтанд биологийн урвалж (жишээ нь: эсрэгбие) үйлдвэрлэх • Амьтанд суурилсан оношилгоо, эмгэг төрүүлэх чанарыг тодорхойлох ажил • Судалгаа	Бохирдолгүй болгох, халдваргүйжүүлэх, халдвартай үр дүнтэй тэмцэх аргачлал, хамгааллын хувцас, тохирсон багаж төхөөрөмж хэрэглэх зэрэг амьтантай зохистой харьцах болон микробиологийн зохистой арга техник. Ажиллагсдын сургалт, эрүүл мэндийн тандалт. Байгууламжийн хийц бүтээц нь биологийн эмгэг төрүүлэгч эсхүл хор бохирдсон агаарын урсгал, лабораторын материал, шингэн, хатуу хог хаягдал, амьтны хүүр сэгээр тарахааргүй, эсхүл тархах эрсдэл аль болохоор хамгийн бага түвшинд байхаар хийгдсэн байна. Том амьтанд эхний тусгаарлалт хийх өрөөтэй байна. Лабораторийн амьтныг агааржуулагчтай тор, тусгаарлагч эсхүл анхан шатны тусгаарлах хэрэгсэлд байлгана. Биохамгаалалд амьтан эсхүл эмгэг төрүүлэгчийг санаатайгаар гадагш алдаж биоаюул учруулахаас хамгаалах, үүний тулд хамгаалалтын хашаа, ялгах тэмдэглэгээ, халдлагыг илрүүлэх дохиолол, хяналтын арга хэмжээг хамтатгах ажил хэрэгжүүлнэ.

Жич: Энд өгүүлсэн хяналтын арга хэмжээ нь зөвхөн жишээ бөгөөд бүх тохиолдолд тохирно гэсэн хэрэг биш. Биоаюулгүй ажиллагаа, биохамгааллын цогц мэдээлэл ДЭМБ-ын Биоаюулгүй ажиллагааны гарын авлага (WHO, 2004), Микробиологи, эмнэлгийн лаборатори дахь биоаюулгүй ажиллагаа (CDC, 2009) зэрэг олон улсад хүлээн зөвшөөрөгдсөн техникийн гарын авлага болон холбогдох зөвлөмжид орсон байгаа

ЖИЧ: МАЛ ЭМНЭЛГИЙН МИКРОБИОЛОГИЙН ЛАБОРАТОРИЙН АЮУЛГҮЙ АЖИЛЛАГАА ГЭСЭН ГАРЧИГТАЙГААР 1992 ОНД АНХ, 2015 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 4 (1.1.8)

МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ВАКЦИН ҮЙЛДВЭРЛЭЛИЙН ЗАРЧИМ

НЭРШИЛ

Мал эмнэлгийн биологийн бүтээгдэхүүний нэршил улс орнуудад янз бүр байдаг. Жишээ нь Америкийн Нэгдсэн Улс (АНУ)-д “вакцин” гэсэн нэршлийг амьд[1] эсхүл идэвхгүйжүүлсэн вирус, эгэл биетэн, амьд бактери, эсхүл нуклейн хүчил агуулж байгаа бүтээгдэхүүнд хэрэглэнэ. Үхүүлсэн бактери болон бусад бичил биетэн агуулсан бүтээгдэхүүнийг түүнд агуулагдаж байгаа эсрэгтөрөгчийн төрлөөс хамааруулан бактерин, бактерийн хандмал, ердийн эсхүл рекомбинант дэд нэгж, бактерин, токсойд гэж нэрлэнэ. Жишээ нь бичил биетний эсрэгтөрөгчийн эсхүл дархлаа төрүүлэх бүрэлдэхүүн хэсгийг “дэд нэгж” эсхүл “бактерийн хандмал” гэж нэрлээд идэвхгүйжүүлсэн хороор бэлтгэсэн бол “токсойд” гэж нэрлэнэ. Европын холбоо (EU)-нд мал эмнэлгийн дархлааны бүтээгдэхүүн гэж “идэвхтэй эсхүл идэвхгүй дархлаа тогтоохоор мал, амьтанд олгодог эсхүл дархлааны статусыг тогтоодог бүтээгдэхүүн” гэж тодорхойлсныг 2004/28/EC журмаар нэмэлт өөрчлөлт оруулсан 2001/82/EC журмаас үзнэ үү. Гэвч энэ бүлгийн тухайд “вакцин” гэсэн нэр томьёонд өвчний эсрэг мал, амьтанд идэвхтэй дархлаа тогтооход зориулсан бүх бүтээгдэхүүнийг бичил биетний эсхүл бичил биетний хороос гаралтай эсхүл тэдгээрийг агуулсныг үл харгалзан оруулна. Ингэж нэрлэх нь олон улсын нэршилд илүү нийцнэ. Идэвхгүй дархлаа тогтоох, дархлааны хариу урвалыг өөрчлөх, харшлын эмчилгээ, эсхүл оношилгооны ажилд хэрэглэхийг зөвлөдөг биологийн бүтээгдэхүүнд “вакцин” гэсэн нэрийг энэ бүлэгт хамааруулан авч үзэхгүй.

ВАКЦИНЫ ТӨРӨЛ, ХЭЛБЭР

Вакциныг амьд эсхүл идэвхгүйжүүлсэн (үхүүлсэн) бүтээгдэхүүн хэлбэрээр бэлтгэдэг. Байгалийн бус замаар олгоход эсхүл бичил биетэнд өртөхөд өвчин үүсэх бус харин дархлаа тогтдог бусад нөхцөлд аюулгүй бөгөөд үр дүнтэй болох нь тогтоогдсон өвчин үүсгэгчийн сул хоруу чанартай хээрийн омгоос зарим амьд вакциныг бэлтгэдэг. Хоруу чанар нь суларсан хувилбарыг сонгон хэрэглэх үүднээс өвчний үүсгэгчийг лабораторийн амьтан, эсийн өсгөвөр, эсхүл шувууны хөврөлөөр зорчуулах замаар өөрчилсөн өсгөврөөс бусад амьд вакциныг бэлтгэнэ. Рекомбинант ДНХ (рДНХ) бэлтгэх аргачлал боловсруулсан нь вакцины үйлдвэрлэлд цоо шинэ хэд хэдэн боломжийг бүрдүүлж өгөв. Бичил биетнээс түүний хоруу чанарыг тодорхойлогч генийг нь салгах аргаар эдүгээ өөрчилсөн амьд вакциныг тусгайлан бэлтгэж байна. Өвчин үүсгэгч бичил биетний дархлаа төрүүлэгч өвөрмөц эсрэгтөрөгчийг кодлогч генийг нь хоруу чанаргүй вектор бичил биетэнд шилжүүлэн суулгах замаар бусдыг нь үйлдвэрлэнэ. Плазмидийн ДНХ агуулсан нуклейн хүчлээр дамжуулан дархлаа төрүүлэх вакциныг боловсруулаад байна. ДНХ ихэвчлэн плазмидийн хэлбэртэй байж өвчин үүсгэгч бичил биетнээс дархлаа төрүүлэгч эсрэгтөрөгчийг нь кодолно.

Үхүүлсэн биологийн бүтээгдэхүүн нь: 1) химийн эсхүл физикийн аргаар идэвхгүйжүүлсэн бичил биетний өсгөвөр; 2) идэвхгүйжүүлсэн хор; эсхүл 3) рДНХ-ийн аргачлалаар бэлтгэсэн эсхүл өсгөврийг хандлан гаргаж авсан дэд нэгж (бичил биетний эсрэгтөрөгчийн хэсэг) агуулж болно.

Амьд болон идэвхгүйжүүлсэн аль ч вакцины эсрэгтөрөгчийн бүрэлдэхүүн янз бүр байх ба хүчлүүр, тогтворжуулагч, бичил биетний эсрэг үйлчлэлтэй хадгалааслагч бодис, шингэлэгчээс сонгон найруулна. Хүчлүүр нь вакцинаар үр нөлөөтэй дархлаа тогтооход зориулагдана. Ихэнхдээ эрдсийн болон ургамлын тос болон цийдмэгжүүлэгч ашиглан ердийн тосонд-ус төрлийн цийдмэг (дан эсхүл давхар) хэрэглэнэ.

Хөнгөн цагааны усан ислийн гель, сапонин зэрэг бусад хүчлүүрийг бас хэрэглэдэг. Уламжлалт эдгээр хүчлүүрээс гадна вакциныг үр нөлөөтэй байлгах үүднээс вакцинжуулах амьтны үзүүлэх дархлааны хариу урвалыг өөрчилдөг нэмэлт бодис-орц-хольц агуулсан вакциныг хөгжүүлж байна. Эдгээр орцод вакцинд агуулагдах бусад фракцад үзүүлэх дархлааны хариу урвалыг идэвхжүүлдэг үхүүлсэн бактери эсхүл биотехнологийн аргаар үйлдвэрлэдэг бүтээгдэхүүнд хэрэглэдэг рДНХ-д ордог бөгөөд дархлааны

[1] Вирусийн тухайд жинхэнэ амьд гэж үзэж болохгүй гэж хүлээн зөвшөөрдөг хэдий ч идэвхгүйжүүлсэн бичил биетнээс ялгаварлах зорилгоор энэхүү гарын авлагад ”амьд” (голдуу өөрчилсөн эсхүл сулруулсан) гэсэн ерөнхий нэршлийг хэрэглэв.

тогтолцооны өвөрмөц үйл ажиллагааг зохицуулж байдаг цитокин гэх мэт бичил биетэнд агуулагддаг дархлаа төрүүлэгч бүрэлдэхүүн хэсгүүд орно.

Биотехнологийн аргаар бүтээсэн олон бүтээгдэхүүн эдүгээ эрх мэдэл бүхий байгууллагаар албан ёсоор бүртгэгдсэний дээр олон бүтээгдэхүүнийг боловсруулж байна. рДНХ технологийн бүтээгдэхүүн уламжлалт бүтээгдэхүүнээс зарчмын хувьд ялгаагүй учраас эдгээр шинэ бүтээгдэхүүнд одоо үйлчилж байгаа хууль, тогтоомжийг хэрэглэж бүрэн боломжтой.

Шийдвэр гаргах эрх мэдэл бүхий байгууллага бүхэн рекомбинантын технологи ашиглан гарган авсан бичил биетэн болон бүтээгдэхүүн нь нийтийн эрүүл мэнд, хүрээлэн буй орчинд элдэв хорт нөлөө үзүүлэхгүй гэдгийг баталгаажуулсан байх ёстой. рДНХ технологиор бэлтгэсэн мал эмнэлгийн вакциныг гурван үндсэн ангилалд хувааж болно. Ийнхүү хуваахдаа бүтээгдэхүүний биологийн шинж чанар болон тэдгээрийн болзошгүй аюулаас хамгаалах шаардлагыг харгалзсан болно.

Хүрээлэн буй орчинд маш бага эрсдэлтэй, аюулаас хамгаалах шинэ эсхүл ер бусын шаардлага тавигддаггүй, амьдрах чадваргүй эсхүл үхүүлсэн бүтээгдэхүүнийг I ангилалд оруулна. Ийм бүтээгдэхүүнд рДНХ технологи ашиглан гарган авсан идэвхгүйжүүлсэн бичил биетэн бүхлээрээ аль эсхүл түүний бүрэлдэхүүний нэгж орно.

II ангилалд нэг эсхүл хэд хэдэн ген (үүд) нэмсэн эсхүл хасаж өөрчилсөн амьд бичил биетэн агуулсан бүтээгдэхүүн орно. Нэмсэн ген нь маркер эсрэгтөрөгч, энзим эсхүл биохимийн дагалдах бусад бүтээгдэхүүнийг кодолно. Бүтээгдэхүүнийг албан ёсоор бүртгүүлж зөвшөөрөл авах өргөдөлд ДНХ-ийн нэмэлттэй эсхүл хасалт хийсэн хэрчмийн шинж чанар, мөн түүнчлэн өөчлөгдсөн бичил биетний гадаад шинж чанарыг тодорхойлж оруулсан байх хэрэгтэй. Генетикийн өөрчлөлтийн үр дүнд тухайн бичил биетний зэрлэг хэвшилтэй харьцуулахад өөрчлөгдсөн бичил биетэн нь хоруу чанар, эмгэг төрүүлэх чанар, амьдрах чадвар нь ямар нэг байдлаар ихсээгүй байх ёстой. Генетикийн өөрчлөлт хийхдээ тухайн бичил биетний аюулгүй байх шинж чанарыг дордуулаагүй байх нь чухал юм.

III ангиллын бүтээгдэхүүнд дархлаа төрүүлэгч эсрэгтөрөгчийг кодолдог рекомбинантын технологиор гарган авсан гаднын генийг тээх амьд вектор ашигласан байдаг. Амьд вектор нь тухайн вакциныг хэрэглэх эзэн амьтныг дархлаажуулахад үр дүнтэй нь тогтоогдсон нэг эсхүл хэд хэдэн генийг зөөнө. Дархлаа төрүүлэгч эсрэгтөрөгчийг (плазмидийн ДНХ вакцин) кодолдог рекомбинантын технологиор гарган авсан гаднын ген агуулдаг ДНХ вакциныг хэрэглэх нь вакцин зохион бүтээх шинэ арга чиглэл болж байна. рДНХ технологиор бэлтгэсэн энэ төрлийн бүтээгдэхүүний шинж чанарыг нарийвчлан ангилснаар түүний биологийн шинж чанар болон аюулгүйн шинж чанар тогтоогдоно. Эдгээр шинэ вакцин уламжлалт бүтээгдэхүүний нэгэн адилаар янз бүрийн нөхцөл байдалд ихээхэн хэмжээгээр хэрэглэгдэх боломжтой.

ВАКЦИНЫ ҮЙЛДВЭРЛЭЛ

1. Чанарын удирдлага

Чанарын удирдлага нь бүтээгдэхүүний чанарт дангаараа эсхүл хамтдаа нөлөөлөх бүх зүйлийг хамарсан өргөн хүрээтэй үзэл баримтлал юм. Энэ нь бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх явцын хяналтаас эхлээд хийх сайжруулалт, хяналт шалгалт, вакцины чанар, үр нөлөө, аюулгүй чанарын шалгалтыг хамарсан, зориулалтаар нь хэрэглэхэд шаардагдах чанарыг хангасан болохыг эрх бүхий төрийн байгууллагын тогтоосон аргачлалаар баталгаажуулсан эмийн бүтээгдэхүүнээр хангах зорилготойгоор зохион байгуулдаг бүх арга хэмжээний нийлбэр юм. Энэ нь энэ бүлэгт дурдсан стандартын дагуу эрсдэлийн үнэлгээ хийх, үйл явцыг алхам алхмаар боловсронгуй болгох замаар үе шаттай, тодорхой давтамжтайгаар хийх ажил юм. Чанарын удирдлагын үндсэн үзэл баримтлал нь үйлдвэрлэлийн зохистой дадал (ҮЗД), эрсдэлийн удирдлагын чанар, чанарын хяналтын харилцан уялдаа юм. 2.3.3 бүлгээс бүх мэдээллийг үзэх.

2. Үйлдвэрлэлийн байгууламж

Вакцин үйлдвэрлэх байгууламжийн зураг төслийг боловсруулахдаа үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны бүхий л явцад бүтээгдэхүүний цэвэр байдлыг хангах, ажиллагсдын эрүүл мэндэд аюул учруулахгүй байх, өвчний аливаа үүсгэгчийг найдвартай тусгаарлаж байлгахаар тооцоолно.

Вакцин тус бүрийн үйлдвэрлэлийн явцад тохиолдох үе шат бүрийг тодорхойлсон үйлдвэрлэлийн нарийвчилсан төлөвлөгөөтэй байна. Энэ төлөвлөгөөг стандарт ажиллагааны дэлгэрэнгүй аргачлал (САА)-д эсхүл барилгын зураг төсөл болон түүнийг дагалдах тайлбарт оруулж баримтжуулсан байна. Байгууламжийн өрөө тус бүр үл давхцах ялгах тэмдэглэгээтэй, өрөө тус бүрд хийх бүх үйл ажиллагаа,

ашиглаж байх бүх бичил биетнийг тогтоож өгсөн байх хэрэгтэй. Үйлдвэрлэлийн явцад бохирдол үүсгэх эсхүл алдаа гаргахаас сэргийлэх үүднээс халдваргүйтгэлийн журам, багаж төхөөрөмжийн хяналт-шинжилгээ, байгууллагад явуулах үйл ажиллагаанд ашиглах журмыг албажуулсан байх хэрэгтэй. Энэ төлөвлөгөөг байгууллагад шинэ бүтээгдэхүүн эсхүл бичил биетэн нэмэгдэх эсхүл журам дүрэмд бусад өөрчлөлт эсхүл сайжруулалт шинээр хийхийн хэрээр шинэчилж байх хэрэгтэй.

Вакцин үйлдвэрлэх байгууламжид тавих шаардлагыг 2.3.2 бүлэгт илүү дэлгэрэнгүй тодорхойлсон болно.

3. Үйлдвэрлэлийн явцыг албажуулах болон бүртгэл хөтлөлт

Байгууллагад үйлдвэрлэх бүтээгдэхүүн нэг бүрийг үйлдвэрлэх болон чанарыг шалгах аргачлалыг тодорхойлсон Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт (вакциныг хэрхэн үйлдвэрлэж чанарыг шалган хэрэгцээнд нийлүүлэх ажлыг маш нарийн тодорхойлсон), стандарт ажиллагааны бүлэг аргачлал, бусад баримт бичгийг бэлтгэнэ.

Хэрэглэх эх материалд тавигдах шалгуур үзүүлэлт болон стандартыг тодорхой, нягт нямбай баримтжуулна.

Мал эмнэлгийн вакцинд зориулсан ийм баримт бичгийг бэлтгэх зааварчилгааг хяналтын эрх мэдэл бүхий хяналтын байгууллага гаргасан байдаг. Энэ баримт бичиг нь бүтээгдэхүүний тодорхойлолт болон түүний шинж чанарын үзүүлэлт, стандартыг тодорхойлоход зориулагдана. Энэ нь зураг төсөл, зураг төслийн тайлбарын хамт (эсхүл үйлдвэрлэлийн төлөвлөгөө болон САА), бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх нэг маягийн тогтвортой арга хэрэгсэл болж чадах ба түүнийг бүтээгдэхүүний цуврал бүрийг (бүтээгдэхүүн бүрээр нэг үндсэн цувралын бүртгэл) бэлтгэхэд мөрдөх ёстой.
Үйлдвэрлэгч биологийн бүтээгдэхүүн тус бүрийг үйлдвэрлэхэд амжилттай байсан үе шат бүрийн гүйцэтгэлийг мөшгөн судлах боломжтой нарийвчилсан бүртгэл тооцооны системийг бий болгоно. Хөтөлсөн бүртгэлд чухал гэж үзсэн үе шат бүрийн огноог зааж, тухайн ажлыг гүйцэтгэсэн ажилтны нэр, үе шат бүрд нэмсэн эсхүл хассан орцын ялгагдах онцлог болон тоо хэмжээ, температур, хугацаа зэрэг чухал хэмжигдэхүүн, бэлтгэх явцад гарсан аливаа алдагдал эсхүл ашгийг тоон үзүүлэлтээр оруулна. Цуврал бүрд хийсэн бүх шалгалтын бүртгэлийг хөтөлж хадгална. Бүтээгдэхүүний цуврал хамаарах бүх бүртгэлийг уг бүтээгдэхүүний шошго дээрх хүчинтэй хугацаа дууссанаас хойш 2 жилээс доошгүй хугацаанд эсхүл эрх бүхий төрийн хяналтын байгууллагын гаргасан шаардлагад нийцүүлэн хадгална.

Үйлдвэрлэл явуулах газарт шаардагдах баримтжуулалтыг 2.3.2 бүлэгт илүү дэлгэрэнгүй тодорхойлов.

4. Үйлдвэрлэл

Маш олон янзын бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэдэг, вакцины үйлдвэрлэл голдуу олон шат дамжлагатай байдаг, түүнчлэн биологийн үйлдвэрлэлийн онцлогоос шалтгаалан үйлдвэрлэлийн үе шат бүрд тогтмол хяналт-шинжилгээ хийж байх хэрэгтэй. Үйл ажиллагааны баталгаажсан аргачлал хэрэглэх болон үйлдвэрлэлийн явцад хяналт тавих нь маш чухал юм.

Бүтээгдэхүүний бүх орцын техникийн үзүүлэлт, эх үүсвэрийг батлагдсан баримт бичигт бүртгэнэ. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолтыг эрх бүхий төрийн байгууллагаар батлуулсан байх ёстой ба түүнийг хяналт шалгалтад болон зохицуулалтын эсхүл хууль эрх зүйн арга хэмжээнд ашиглана. Үйлдвэрлэл болон шалгалтын гол чухал хэсгийг тодорхойлон эрх бүхий тохируулагч байгууллагаар батлуулах нь зүйтэй. Баталгаажсан арга хэрэглэн ариутгаагүй амьтны гаралтай бүх орцыг гаднын бактери, мөөгөнцөр, вирусийн бохирдолгүй болохыг 1.1.9. *Мал эмнэлгийн зориулалтаар хэрэглэх биологийн материалын ариун чанар, бохирдолгүйг шалгах* бүлэгт заасны дагуу шалгана. Гарал үүслийн улс нь тодорхой байх хэрэгтэй. Үйлдвэрлэгч амьтны гаралтай орцоор тархи сархиатах өвчний үүсгэгч дамжин халдварлах эрсдэл үүсгэхгүй байх арга хэмжээ хэрэгжүүлнэ.

Хяналтын эрх бүхий зарим байгууллага үйлдвэрлэлийн явцад тохиолдож болох гаднын бохирдолтой тэмцэх арга болгон хадгалааслагч бодис, ялангуяа антибиотик хэрэглэхийг хориглон цэвэр байдлыг хангахын тулд үжил үл үүсгэх хатуу чанга арга хэмжээ хэрэгжүүлэхийг чухалчилдаг. Гэвч хяналтын эрх бүхий байгууллага зарим үед ялангуяа олон тунгаар савласан бүтээгдэхүүнийг ашиглах явцад бохирдуулахгүй байх үүднээс хадгалааслагч хэрэглэхийг зөвшөөрч болох юм. Эдгээр байгууллага ихэвчлэн бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэхдээ эсийн өсгөврийн шингэн, бусад тэжээлт орчин, өндөг халдварлуулах үүсгэгч, арьс болон бусад боломжтой эдээс авсан суулгац материалд ямар нэг антибиотик нэмэхийг зөвшөөрдөггүй. Хяналтын эрх бүхий зарим байгууллага мананцаржуулах эсхүл самшуу замаар олгох вакцинд пенициллин эсхүл стрептомицин хэрэглэхийг хориглодог. Хэрэв хэрэглэсэн антибиотик нь уг вакциныг хэрэглэж болох заалттай амьтанд хэрэглэхийг зөвлөдөггүй бол вакцинжуулсан амьтанд хортой нөлөө үзүүлэхгүй, вакцинжуулсан амьтнаас бэлтгэсэн хүнс бохирдохгүй гэдгийг нотлон харуулсан

байх шаардлагатай. Хүрээлэн буй орчныг хамгаалах үүднээс олон улс оронд тиомеросал хэрэглэхийг хориглодог.

Үйлдвэрлэлийн хэсэгт вакцин үйлдвэрлэхэд шаардагдах нарийвчилсан үйл ажиллагаа, үүний дотор үйлдвэрлэлийн анхан шатны материал, эсийн банкны болон эх омгийн бэлдцийн системд тавигдах шаардлагыг 2.3.2. бүлэгт дэлгэрэнгүй тодорхойлов.

5. Баталгаажуулалтын үйл явц

Бүтээгдэхүүнээ батлагдсан стандартад ямагт нийцүүлэн үйлдвэрлэдэг болохоо харуулахын тулд ямар ч шинэ бүтээгдэхүүндээ эрх бүхий холбогдох байгууллагаас зөвшөөрөл авахын өмнө вакцин үйлдвэрлэлийн байрандаа эцэслэн бэлтгэж шалгаад чанар нь хангалттай болохыг тогтоосон вакцины дараалсан гурван цувралыг үйлдвэрлэнэ. Хэрэгжүүлсэн үйл ажиллагаандаа Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт эсхүл түүнтэй тэнцэх баримт бичигт тодорхойлж оруулсан вакцины үр нөлөө болон аж ахуйн нөхцөлд хэрэглэхэд аюулгүй байх чанарыг тогтоон нотолсон үйлдвэрлэлийн тэрхүү арга ажиллагааг мөрдсөн байх хэрэгтэй. Эрх бүхий зарим байгууллага вакцины гурван цуврал тус бүрийн хэмжээ нь бүтээгдэхүүнийг цаашид цувралаар тогтмол үйлдвэрлэж байх хэвийн дундаж хэмжээний хамгийн багадаа гуравны нэгтэй тэнцүү байхыг шаарддаг.

Үйлдвэрлэгч эдгээр багц тус бүрийн цэвэршилт, аюулгүй чанар, идэвхийг батлагдсан баримт бичгийн дагуу шалгана. Мөрдвөл зохих стандарт шаардлага болон шинжилгээний аргачлалыг жишээлбэл АНУ-ын Холбооны дүрэм журмын кодекс (9CFR), 113 хэсэг, Европын фармакопей дахь ЕХ-ны 2001/82/ЕС хуулийн хавсралт (нэмэгдсэнээр), эсхүл *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлагад* тус тус тодорхойлсноор хэрэглэж болно. Вакцин үйлдвэрлэх байгууламжид вакцин үйлдвэрлэх зөвшөөрөл олгохын өмнө болон вакциныг зах зээлд нийлүүлэхээс гаргахаас өмнө бүх гурван цуврал вакцин чанарын шалгалтаар хангалттай үр дүн үзүүлснийг нотлон харуулсан байх хэрэгтэй. Дараа дараагийн цуврал бүрийг зах зээлд гаргахаас өмнө дээрх байдлаар шалгахад хангалттай үр дүн үзүүлдэг байх хэрэгтэй.

6. Тогтвортой чанарын шалгалт

Тогтвортой байх чанарыг тасралтгүй тодорхойлдог байх хөтөлбөрийн хүрээнд бүтээгдэхүүн тус бүрийн тогтвортой чанарт хяналт-шинжилгээ хийж байх нь чухал юм.

Бүтээгдэхүүний чанарт нөлөөлж байдаг хадгалалтын нөхцөл, тэр дундаа гэрэл, температур, савлагааны материалын наалдуулан шингээх/нэвчүүлэн шингээх шинж чанарыг уг бүтээгдэхүүнд албан ёсоор зөвшөөрөл авах үед тогтоосон хэмжээнд байлгахад анхаарах нь зүйтэй. Бүх вакцин халуунд ямар нэг хэмжээгээр, харин зарим вакцин бусдаасаа онцгой их мэдрэмтгий байдаг. Хадгалалтын тохиромжгүй нөхцөлийг тэсвэрлэж чадах вакцин хөгжүүлэх сонирхол нэмэгдэж байна. *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлагад* (нэр томьёоны тайлбарыг үзэх) тодорхойлсноор дулаан тэсвэрлэх гэж үйлдвэрлэгчийн зөвлөснөөс дээш температурт түр хадгалсны дараа хамгаалах дархлаа төрүүлэх чанараа хадгалах вакцины чадвар юм. Хүйтэн хэлхээний температурын хяналт-шинжилгээнд янз бүрийн электрон хэрэгсэл, халуун мэдрэгч хэрэглэнэ. Бүтээгдэхүүний дулаан тэсвэрлэх өвөрмөц чанарыг хадгалалт эсхүл тээвэрлэлтийн холбогдох нөхцөлийн дор цаг хугацаа-температурын судалгаа хийж түүний үр дүнгээр тогтооно.

7. Вакцины аюулгүй чанар, үр нөлөөг нотлон харуулах шалгалт

Лабораторийн бүх аргачлал болон шинжилгээг 2.3.3 бүлэг дэх Лабораторийн зохистой дадал (ЛЗД) гэх мэт олон улсын стандартаар гүйцэтгэнэ. Үүний адилаар амьтанд хийх шинжилгээг Эмнэл зүйн практикийн зохистой дадал (ЭЗПЗД), үүний дотор амьтныг арчлан хамгаалах болон ашиглах олон улсын стандартад нийцүүлэн явуулна. Эрх бүхий холбогдох байгууллагаас зөвшөөрөл хүссэн өргөдөлд ихэвчлэн шаарддаг дор дурдсан шинжилгээний үр дүнг илгээнэ.

7.1. Аюулгүй чанарын шалгалт

7.1.1. Вакцин хэрэглэх амьтанд аюулгүй байх чанар

Мал эмнэлгийн эмийн бүтээгдэхүүнд тавих техникийн шаардлагыг уялдуулах олон улсын хамтын ажиллагааны (МЭОУХ) байгууллагаас аюулгүй чанарыг шалгах олон улсын хэмжээнд уялдуулсан удирдамжийг Вакцинжуулах амьтанд хэрэглэх мал эмнэлгийн амьд болон идэвхгүйжүүлсэн вакцины аюулгүй чанар - VICH GL 44 баримт бичигт (http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animalsafety.html)

нийтэлсэн байна. Амьд вакцины тухайд уг өвчинд-өвөрмөц шинж тэмдэг эсхүл гэмтэл өөрчлөлт үүсгэн эмгэг төрүүлэх үлдэц чанартай байгаа эсэхийг тунг хэтрүүлэх аргаар шалгана. Ерөнхийдөө бусад вакцинд тун хэтрүүлэх шалгалт хийхийг шаарддаггүй.

Дан тунгаар амьдралынх нь туршид дархлаа тогтоодог эсхүл зөвхөн нэг удаа олгодог вакцины тухайд вакцин эхлэн олгоход баримтлах дэглэмийг мөрдөнө. Вакциныг дан тунгаар эсхүл эхлэн олгосны дараагаар сэргээн вакцинжуулах шаардлагатай вакцины тухайд вакцин эхлэн олгосон дэглэм дээр нэмээд нэмэлт тун хэрэглэх хэрэгтэй. Вакцины үр нөлөөг судалсны үндсэн дээр вакцинжуулалтын хөтөлбөрийг хэрэгжүүлнэ.

Вакцин угаасаа өөрөө аюулгүй болохыг түүнийг зохион бүтээх эхний шатад нотлон харуулж баримтжуулсан болохоо вакциныг албан ёсоор бүртгүүлж зөвшөөрөл авах өргөдөлд оруулсан байх хэрэгтэй. Вакцин зохион бүтээх явцад хийх аюулгүй чанарын судалгаанд бүтээгдэхүүний дан тунгийн болон хэтрүүлсэн тун, амьтны амьдралын хугацаанд нэгээр үл барам тун олгох шаардлагатай байдаг вакцины дан тунг дахин давтан олгоход аюулгүй байх чанарын шалгалтыг тус тус оруулж өгнө. Дор авч үзсэний дагуу амьд вакцины хоруу чанар сэргээгүй болохыг тогтоох судалгаанаас болон хүрээлэн буй орчин болон ойр хавьталд байсан амьтанд үзүүлэх эрсдэлийг үнэлэх замаар нэмэлт баримт мэдээллийг бүрдүүлнэ. Бүтээгдэхүүнийг хэрэглэх заалттай зүйлийн амьтан бүрд зөвлөсөн бүх замаар олгож аюулгүй болохыг нь нотлон харуулна. Хээлтэй амьтанд аюулгүй байх чанарыг хээлээ тээж яваа хугацаа нь уг судалгаанд тохирох амьтныг сонгон хяналтын бүлэгтэй харьцуулан тусад нь тогтооно.

Идэвхгүйжүүлсэн вирус эсхүл бактерийн бүтээгдэхүүний тухайд, тэдгээрийн идэвхийг шалгахдаа уг вакциныг хэрэглэх заалттай амьтан ашиглаж байгаа нөхцөлд вакцинжуулсны дараа түүний хэсэг газар болон тогтолцоонд үзүүлж байгаа хариу урвалыг вакцины дархлаа төрүүлэх идэвхийг зориудын халдвар хийж шалгахаас өмнө нь тогтоох замаар тэдгээрийн аюулгүй чанарыг ямар нэг төвшинд тогтоож болно. Бүтээгдэхүүний аюулгүй чанарт холбогдох бусад нотолгоог аж ахуй үйлдвэрлэлийн нөхцөлд аюулгүй байх чанарын туршилтаар тогтооно (дор авч үзэв). Биотехнологийн аргаар гарган авсан вакцинд биотехнологийн гаралтай вакцин болон рДНХ амьд вакцин хэрэгцээнд гаргах гэсэн дор өгүүлэх ангилалд авч үзэн үнэлгээ өгнө.

7.1.2. Хоруу чанарын ихсэлтийг шалгах

Хэрэв амьд вакцин хоруу чанарын үлдэцтэй эсхүл өвчлөмтгий амьтнаар дахин давтан зорчсоны улмаас түүний хоруу чанар эргэж сэргэсэн тохиолдолд бичил биетэн өвчлөмтгий эзэн амьтнаас гадагшлах болон ойр хавьтлын амьтанд дамжин өвчин үүсгэж болзошгүй. Шинжилгээний аргыг МЭОУХ байгууллагаас “Вакцин хэрэглэх заалттай амьтанд мал эмнэлгийн амьд вакцины хоруу чанар эргэж сэргээгүй болохыг шалгаж тогтоох GL 41 арга”- нэртэйгээр нийтэлсэн (http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-safety.html) байна.

Бүх амьд вакцины тухайд түүний хоруу чанар эргэж сэргэсэн эсэхийг амьтанд зорчуулалт хийх аргаар шалгана. Уг вакциныг хэрэглэх заалттай, мэдрэмтгий насны бүлгийн амьтанд эцсийн бүтээгдэхүүнийг бус, харин вакцинд хэрэглэсэн үндсэн эх омгийн бичил биетнийг *in vivo* халдварлуулах замаар шалгах ба ийнхүү халдварлуулахдаа тухайн бичил биетэн халдварлах болон хоруу чанар нь сэргэх хамгийн их магадлалтай байдаг байгалийн замаар эсхүл энэ эх омгийн вакцин үйлдвэрлэгчийн зөвлөсөн замаар амьтанд олгоно. Биеийн эдээс эсхүл шүүрлээс ялган авсан вакцины омгийг дараагийн бүлэг амьтанд халдварлуулах гэх мэтээр халдвар хийхэд шууд ашиглана. Дөрвөөс доошгүй зорчуулалтын дараа, өөрөөр хэлбэл нийтдээ таван бүлэг амьтанд зорчуулаад гаргасан өсгөврийн шинж чанарыг үндсэн эх омгийн шинж чанарыг тодорхойлсонтой адил аргачлалаар бүрэн тодорхойлно. Хоруу чанар нь хэр зэрэг суларсан байснаас хамааран таван удаа зорчуулах боломжгүй бичил биетнийг зорчуулах замаар *in vitro* үржүүлж болохыг хүлээн зөвшөөрөх эсэх дээр эрх бүхий тохируулагч байгууллагууд янз бүрийн үзэлтэн бодолтой байдаг. Вакцины бичил биетний омгийн сулралт нь дээрх аргаар өсгөвөрлөсний дараа ч хүлээн авч болох төвшинд хэвээрээ хадгалагдаж үлдсэн байх ёстой.

7.1.3. Хүрээлэн буй орчинд учрах эрсдэлийг үнэлэх

Амьд вакцин бүрд түүний бичил биетний омог гадагшилж уг вакциныг хэрэглэх заалттай болон үл хэрэглэх ойр хавьтлын амьтанд тараах болон уг вакцины хүрээлэн буй орчинд

учруулах эрсдэлийг хүний эрүүл мэндийн асуудлыг хамруулан үнэлэхэд шаардагдах мэдээллээр хангах үүднээс хүрээлэн буй орчинд орогнох боломжид үнэлгээ хийх ёстой. Зарим тохиолдолд үүнийг хоруу чанарын ихсэлтийн шалгалттай хамтруулан хийж болно. Амьд вакцины омог хүнд халдварлах боломжтой бол түүнээс хүнд учрах эрсдэлийг тооцно. Биотехнологи эсхүл рекомбинант ДНХ-д суурилсан бүтээгдэхүүний тухайд дээрхээс гадна бусад арга хандлага ч чухал ач холбогдолтой бөгөөд ийм төрлийн бүтэгдэхүүний тухай нэмэлт мэдээллийг бусад хэсэгт оруулав.

7.2. Үр нөлөөний шалгалт

7.2.1. Вакцины үр нөлөөг лабораторид шалгах

Мал эмнэлгийн вакцины үр нөлөөг тухайн вакциныг хэрэглэх зааллтай, илүү мэдрэмтгий, ихэвчлэн хамгийн залуу амьтныг вакцинжуулаад дараа нь зориудын халдвар хийх статистикийн хувьд хүчин төгөлдөр судалгаагаар нотлон харуулах хэрэгтэй. Бүтээгдэхүүний шошго дахь зөвлөмжид дурдсан вакцинжуулалтын горим тус бүрээр вакцин хэрэглэх зааллтай амьтны зүйл бүрд вакцины үр нөлөөг баримттайгаар баталгаажуулна. Үүнд вакцины шошго дээр заасан дархлааны хамгаалалт эхлэх болон үргэлжлэх хугацааг заасан нөхцөлд дархлааны хамгаалалт хэзээ тогтож эхлэхэд холбогдох судалгаа орно. Шалгалтыг аль боломжтой нөхцөлд ийлдсийн сөрөг урвалтай амьтан ашиглан хяналтын бүлэгтэй харьцуулан гүйцэтгэнэ. Идэвх тогтоох баталгаажсан шинжилгээний арга байгаа болон ийлдэс судлалын шинжилгээний үр дүнгээр урьдчилан таамаглах боломжтой бол вакцин хэрэглэх зааллтай зүйлийн амьтныг вакцинжуулаад дараа нь амь сорил хийх шалгалт шаардлагагүй байж болно. Амьтан ашиглан хийх шалгалтыг орлох, багасгах, төгөлдөржүүлэх (гурван R-ийн дүрэм’) аргачлал хэрэглэхийг аль болохоор эрхэмлэнэ.

Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт эсхүл түүнтэй тэнцэх батлагдсан баримт бичигт зөвшөөрсөн үндсэн эх омгоос авч боломжит хамгийн олон удаагийн зорчуулалт хэрэглэн үйлдвэрлэсэн эцсийн вакциныг ашиглан үр нөлөөний судалгааг явуулна. Зөвшөөрөгдсөн хадгалах хугацааны туршид эцсийн бүтээгдэхүүний нэгж тун тутамд байх ёстой эсрэгтөрөгчийн хамгийн бага хэмжээг энэ судалгаагаар зааж өгөх болно. Вакцины тун тутамд байх эсрэгтөрөгчийн хэмжээний тогтоосон хязгаарыг зөвшөөрсөн тохиолдолд үр нөлөөг нь шалгаж байгаа вакцины тун тутамд байх эсрэгтөрөгч зөвшөөрөгдсөн хамгийн бага хэмжээнд эсхүл түүнээс доош хэмжээнд байх ёстой. Дархлаажуулалтад ямар омгийн үүсгэгч ашигласнаас хамааран амь сорил хийх оновчтой арга болон дархлааны хамгаалалтыг тогтоох шалгуур үзүүлэлт нь янз бүр байх ба тэдгээр нь эмнэл зүйн ач холбогдолтой, аль болохоор стандартчилагдсан байх хэрэгтэй.

Лабораторийн судалгааны үр дүнг батлах эсхүл вакцинжуулалтын дараа амь сорил хийж судлах бололцоогүй нөхцөлд вакцины үр нөлөөг мал аж ахуйн үйлдвэрлэлийн нөхцөлд судалж болно. Гэвч ерөнхийдөө үйлдвэрлэлийн нөхцөлд статистикийн магадлал бүхий баримт, тоон мэдээлэл гаргаж авах илүү хэцүү байдаг. Үйлдвэрлэлийн судалгаанд илүү олон талыг хамарсан заавар хэрэглэгдэх ба баталгаатай үр дүнд хүрэхийн тулд судалгаад ашиглах хяналтыг зөв сонгон хэрэглэхэд анхаарах ёстой. Хээрийн судалгааг хэдий зөв төлөвлөсөн ч гаднын давагдашгүй хүчин зүйлийн улмаас үнэмшилгүй үр дүнд хүрч болзошгүй. Дараах асуудал үүсэж болзошгүй: зориудын халдварыг маш их ялгаатай хийдэг байдал, вакцинжуулаагүй хяналтын амьтдад өвчний тархалт бага байх, ижил төстэй өвчин үүсгэдэг бусад бичил биетэнд өртөх байдал. Ийм учраас зарим бүтээгдэхүүний үр нөлөөг тогтооход вакцины үр нөлөөг лаборатори болон үйлдвэрлэлийн аль аль нөхцөлд судалсан үр дүн, мөн вакцинжуулалтын гаж нөлөөний хяналтад холбогдох үйлдвэрлэлийн шалгалтаас гарах “хүлээгдэж байгаа үр дүн” шаардагдана.

7.2.2. Харилцан нөлөөллийг тогтоох шинжилгээ

Нэг үйлдвэрлэгч хийж хамт савласан хоёр өөр вакциныг хам тунгаар олгох эсхүл тэдгээрийг нэг амьтанд 2 долоо хоногийн дотор олгохыг зөвлөсөн бол тэдгээр нь аль алиндаа нөлөө үзүүлж болохыг анхаарах хэрэгтэй. Вакциныг ийм байдлаар хамтруулан хэрэглэхэд аюулгүй чанар болон үр нөлөө нь ямар байхыг судалж тогтоох хэрэгтэй. Ийм судалгааг голдуу “нөлөөгүйг тогтоох судалгаа” гэж нэрлэдэг бөгөөд Х нь Y-д, Х-д Y нь нөлөөлөх эсэхийг тогтооно. Зарим тохиолдолд үүнийг ийлдэс судлалын аргаар тогтоож болно.

7.2.3. Үйлдвэрлэл дээрх шалгалт (аюулгүй чанар ба үр нөлөө)

7.2.3.1. Бүх вакцинд

Амьтанд олгох мал эмнэлгийн бүх вакцины аюулгүй чанарыг аж ахуй үйлдвэрлэлийн нөхцөлд, хэрэглээнд гаргах албан ёсны зөвшөөрөл авахын өмнө үр нөлөө нь хэрэв бололцоотой бол үйлдвэрлэлийн нөхцөлд ямар байхыг шалгана. Үйлдвэрлэл дээр хийх судалгаа нь ажлын орчин нөхцөл, хадгалалт хамгаалалт, хэрэглээний ердийн нөхцөлд аюулгүй чанар, үр нөлөө нь ямар байхыг нотлон харуулах зорилготой ба бүтээгдэхүүний хөгжүүлэлтийн явцад ажиглагдаагүй байж болзошгүй гэнэтийн урвал, тэр дундаа үхэл хорогдлыг илрүүлэх шаардлагатай. Үр нөлөөг үнэнээр нь илтгэх баримт бүрдүүлэхэд амаргүй болгодог санаанд оромгүй хувилбарууд хээрийн нөхцөлд олон гарах ба харин аюулгүй чанарыг харуулах нотолгоо нь илүү найдвартай байдаг. Шалгалтад уг бүтээгдэхүүнийг хэрэглэх зааллтай бүх насны амьтан, аж ахуйг төлөөлөх амьтныг сонгох ба вакцинжуулаагүй хяналтын амьтныг шинжилгээнд бас оруулах ёстой. Шалгах бүтээгдэхүүн ердийн хоёр эсхүл түүнээс олон цувралынх байна. Эмнэл зүйн үзлэг ажиглалтын арга болон бүртгэл тайлагналтын аргыг багтаасан уг шинжилгээний зааврыг боловсруулна.

7.2.3.2. Амьд рДНХ бүтээгдэхүүнд тавих нэмэлт шаардлага

Зөвшөөрөгдсөн бүтээгдэхүүн болохынх нь хувьд амьд рДНХ бүхий бичил биетнийг (II ба III зэрэглэлийн) хээрийн шалгалт шинжилгээ эсхүл ерөнхий хэрэглээнд зориулан гаргах нь хүн болон мал амьтныг хүрээлэх орчны чанарт ихээхэн нөлөөтэй. Тэдгээрийг гаргаж түгээхийн өмнө вакцины үйлдвэрлэгч хүн болон мал амьтныг хүрээлж байгаа орчинд үзүүлэх нөлөөг үнэлэх эрсдэлийн үнэлгээ хийсэн байх ёстой. АНУ-д жишээ нь бусад улсад үлгэр загвар болгон ашиглах аргачлалыг баталсан байна. Үүнд эрсдэлийн бүх эх үүсвэр болон түүний талаарх хэлэлцүүлгийн үзэл санааг хураангуйлж, тэр дундаа үндсэн эх омгийн лабораторийн шинжилгээ, шинж чанарын үзүүлэлт эсхүл амин хүчлийн дараалал болон бусад зүйлийн амьтан, хүрээлэн буй орчинд эрсдэл учруулах эх үүсвэрт чиглэсэн судалгааны үр дүнг багтаасан “хураангуйлсан мэдээллийн хураангуй”-г ашиглажээ. Үүнд орсон мэдээлэл эрх бүхий тохируулагч байгууллагаас хийх эрсдэлийн үнэлгээнд ашиглагдана. Хэрэв эрсдэлийн үнэлгээний дүн хангалттай гарвал эрх бүхий тохируулагч байгууллага “онцын нөлөөгүй хүчин зүйл” гэсэн албан ёсны баримт бичиг гаргана.

Европын холбоо дараах байдлаар хэрэгжүүлэх ижил төстэй системийг нэвтрүүлжээ:

Дараах мэдээллийг агуулсан эрсдэлийн үнэлгээ хийнэ:

i) хийх гэж байгаа ажлын зорилго, хэрэгцээ;

ii) авч үзсэн бусад хувилбар;

iii) санал солилцсон төрийн агентлаг, байгууллага, хувь хүний нэрийн жагсаалт;

iv) нөлөөнд нь өртсөн байгаль орчин болон хүрээлэн буй орчинд үзүүлэх үр дагавар.

Дараах сэдвийг хамруулан авч хэлэлцэнэ:

i) вакцины бичил биетний омгийн шинж чанар;

ii) хүний эрүүл мэндийн эрсдэл;

iii) вакцин хэрэглэх зааллтай болон үл хэрэглэх амьтны эрүүл мэндийн эрсдэл;

iv) хүрээлэн буй орчинд бичил биетэн орогнох байдал, хоруу чанарын ихсэлт,

Эрх бүхий төрийн байгууллагын эрсдэлийн үнэлгээгээр рекомбинант вакцин байгаль орчинд хүчтэй нөлөөлөхгүй нь тогтоогдож түүнийг хүрээлэн буй орчинд явуулах үйлдвэрлэлийн туршилтад эсхүл өргөн хэрэглээнд зориулан гаргахыг санал болгосон бол үүнийг олон нийтэд сонордуулах, эрсдэлийн үнэлгээ болон түүний үр дүнг олон нийтээр нягтлан хянах, саналаа ирүүлэх боломжтой талаар хэвлэн нийтэлж олон нийтэд түгээнэ. Хэрэв эрсдэлийн үнэлгээний үр дүнг няцаасан бодитой санал ирүүлээгүй бол эрх бүхий төрийн байгууллага үйлдвэрлэлийн нөхцөлд туршихыг зөвшөөрөх эсхүл албан ёсоор бүртгэж өргөн хэрэглээнд гаргах зөвшөөрөл олгоно.

Эрсдэлийн үнэлгээ хийхээр, хийсэн үнэлгээнийхээ үр дүнг гаргахаар бэлтгэх ажилд хэрэв уг танилцуулах ажил нь байгаль орчны эсхүл нийтийн эрүүл мэндийн ач холбогдолтой байгаа бол олон нийтийн нэг бус удаагийн уулзалт зохион байгуулах ажлыг бас хамруулж болно. Ийм уулзалтыг олон нийтэд зарлан мэдэгдэнэ. Уулзалтад сонирхсон этгээдийг урьж бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэгч, төрийн албан хаагчийн адилаар илтгэл тавиулж болно. Ийм уулзалтын тэмдэглэлтэй олон нийт танилцах боломжтой байлгана.

Эрсдэлийн үнэлгээнд бэлтгэх хугацаанд хэрэв санал болгож байгаа үйл ажиллагаа нь хүрээлэн буй орчинд ихээхэн нөлөөтэй байж болзошгүй талаар эрх бүхий төрийн байгууллага дүгнэлт гаргасан бол хүрээлэн буй орчны нөлөөллийн мэдэгдэл (ХОНМ) бэлтгэнэ. ХОНМ-д хүрээлэн буй орчинд үзүүлэх томоохон нөлөөг иж бүрнээр нь үнэнч шударгаар авч хэлэлцсэн дүнг оруулж тэдгээр сөрөг нөлөөг гаргахгүй эсхүл багасгах үндэслэл бүхий аливаа хувилбарыг шийдвэр гаргагчид болон олон нийтэд мэдээлнэ. Хүрээлэн буй орчинд холбогдох баримт бичгийн талаар АНУ-ын Холбооны дүрэм журмын кодекс (CFR), 40-1508 хэсэгт авч үзэв. Европын холбооны зааварчилгаа дараах хуульд орсныг үзэх: 2001/18/EC: *Мал эмнэлэгт хэрэглэх рекомбинант, векторт амьд вакцин* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004590.pdf

8. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолтыг шинэчлэх

Үйлдвэрлэлийн арга ажиллагааг өөрчлөхийн өмнө хэрхэн өөрчлөхөө эрх бүхий тохируулагч байгууллагаар зөвшөөрүүлнэ. Үүний тулд үндсэндээ нэмэлт хийсэн Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт эсхүл түүнтэй тэнцэх баримт бичгийг илгээнэ. Бүх өөрчлөлтөө хэрэгжүүлэхийн өмнө тэдгээр аргачлалаа байгууллага дотроо нягтлан хянаж үнэлж үзнэ.

Үйлдвэрлэлийн үе шатад томоохон өөрчлөлт орох тохиолдолд бүтээгдэхүүний цэвэршилт, аюулгүй чанар, дархлаа төрүүлэх идэвх, үр нөлөө, тогтвортой чанарын баталгааг дахин авч үзэхэд нэмэлт баримт мэдээлэл шаардагдаж болно. Эцсийн бүтээгдэхүүнийг үндэсний лабораториудад шинжлэн баталгаажуулдаг зохицуулалттай улсад эрх бүхий төрийн байгууллагаар өөрчлөлтөө батлуулахын өмнө шинэчилсэн бүтээгдэхүүнийг шалгаад өөрчлөлтөө хийж болно.

ВАКЦИН ҮЙЛДВЭРЛЭЛИЙН ЧАНАРЫН ХЯНАЛТ

1. Зарчим

Чанарын хяналт нь сорьц түүвэрлэх, үзүүлэлтийг тогтоох, шинжилгээ хийх, мөн түүнчлэн энэ бүх ажлыг зохион байгуулах, албажуулах, бүтээгдэхүүнийг хэрэгцээнд гаргах арга ажиллагааг хамарна. Чанарын хяналт нь шаардлагатай бөгөөд оновчтой шинжилгээ хийж чанарын шаардлага хангах хүртэл материал, багаж төхөөрөмжийг хэрэглээнд нийлүүлээгүй, ямар ч бүтээгдэхүүнийг худалдан борлуулах эсхүл ханган нийлүүлээгүй болохын баталгаа болж өгнө. Чанарын хяналт нь зөвхөн лабораторийн үйл ажиллагаагаар хязгаарлагдахгүй бөгөөд бүтээгдэхүүний чанарт хамаарах бүх шийдвэр, техникийн үзүүлэлтүүдийг хамрах ёстой. Чанарын хяналт үйлдвэрлэлээс хараат бус байх нь түүний зүй ёсны үйл ажиллагаа хангагдах үндэс нь юм. 2.3.3 бүлэгт чанарын хяналтыг дэлгэрэнгүй тодорхойлов.

2. Бүтээгдэхүүний цувралыг хэрэгцээнд гаргах

Хэрэгцээнд гаргахаас өмнө үйлдвэрлэгч цуврал бүрийг төлөөлөх сорьцод цэвэршилт, аюулгүй чанар, идэвх, мөн түүнчлэн тухайн бүтээгдэхүүний үйлдвэрлэгчийн баталсан үйлдвэрлэлийн үйл явцын баримт бичигт заасан бусад шалгалт шинжилгээг хийсэн байх ёстой. Эцсийн бүтээгдэхүүнд дахин шалгалт хийх албан ёсны хяналтын эрх бүхий зохицуулалт хэрэгжүүлдэг улсад бүтээгдэхүүнийг худалдаанд гаргахын өмнө цуврал бүрээс сорьц авч эрх бүхий төрийн лабораторид илгээж шинжлүүлнэ. Хэрэв бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэгчийн эсхүл эрх бүхий төрийн байгууллагын аль нэгний шалгалтад тэнцээгүй бол тухайн цувралын бүтээгдэхүүнийг нийлүүлэхгүй. Ийм тохиолдолд юуны өмнө бүтээгдэхүүний дараагийн цувралыг сонгон эрх бүхий төрийн лабораторийн хяналтын шинжилгээнд оруулна

1.1. Цувралын цэвэршилтийн шалгалт

Ихэвчлэн хууль тогтоомжид заагдсан төрөл бүрийн бохирдуулагчийг шалгаж цэвэршилтийг тогтооно. Эцсийн бүтээгдэхүүнийг хэрэгцээнд гаргахын өмнө бүтээгдэхүүний цуврал тус бүрийг төлөөлж чадах сорьц авч бохирдуулагчийг илрүүлэх шинжилгээ хийнэ.

Цэвэршилтийг шалгах, тухайлбал гаднын вирус, бактери, микоплазм, мөөгөнцөр илрүүлэх аргачлалыг АНУ-ын Холбооны дүрэм журмын кодекс (9CFR), 113 хэсэг, Европын фармакопей дахь ЕХ-ны 2001/82/ЕС хуулийн хавсралт (нэмэгдсэнээр), эсхүл энэхүү *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага* (бүлэг 1.1.9)-д тус тус нийтэлсэн байна. Жишээ нь тахианд эсхүл тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөнд халдвар хийж *Salmonella*, *Brucella,* хламидийн үүсгэгч, цус наалдуулагч вирус, шувууны лимфоид эсийн лейкоз эмгэг төрүүлэгчдийг илрүүлэх арга, энзим холбоост дархлааны урвал, полимеразагийн гинжин урвал, флюоресцент эсрэгбиеийн аргаар цусны цагаан эсийн хориоменингитийн вирус, эс эмгэгшүүлдэг болон цус наалдуулан шингээх онцлогтой үүсгэгчид, бусад эмгэг төрүүлэгчдийг илрүүлэх шинжилгээний арга тус тус орно.

1.2. Цувралын аюулгүй чанарын шалгалт

МЭОУХ байгууллагаас 3R зарчмыг баримтлан вакцины цувралын аюулгүй чанарыг тухайн вакцин хэрэглэх заалттай амьтанд шалгахаас татгалзах 50 (идэвхгүйжүүлсэн вакцинд) болон 55-р удирдамж (амьд вакцинд) гаргасан байна. Мөн МЭОУХ байгууллагаас 3R зарчмыг баримтлан вакцины цувралын аюулгүй чанарыг лабораторийн амьтанд шалгах (LABST)-аас татгалзах 59-р удирдамжаа гаргажээ. МЭОУХ байгууллагын 50, 55, 59-р удирдамжид зааснаар (http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-safety.html) хэрэв эх омгийн бэлдцийн системийн хяналтын дор хангалттай тооны цуврал бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэсэн, үйлдвэрлэл нь батлагдсан стандартаар тогтвортой явагдаж байгааг нотлон харуулах шалгалтад тэнцсэн тохиолдолд эрх бүхий тохируулагч байгууллага цувралын аюулгүй чанарын дээрх шалгалтаас татгалзаж болох юм. Зарим улсын тохируулагч байгууллага вакцины цуврал бүрийг хэрэгцээнд нийлүүлэхийн өмнөх аюулгүй чанарын шалгалтыг шаарддаг хэвээрээ байгаа ба шалгалтын ердийн аргыг АНУ-ын Холбооны дүрэм журмын кодекс (9CFR), 113 хэсэг, энэхүү *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага,* бусад хэвлэлд тодорхойлсон байна. Аюулгүй чанарыг усан гахай, хулгана, муур, гахай, адуу гахай, хонинд шалгах стандарт аргачлалыг боловсруулан нийтэлсэн бөгөөд ерөнхийдөө вакциныг албан ёсоор бүртгүүлэхэд шаарддаг аюулгүй чанарын шалгалтад хэрэглэдгээс цөөн тооны амьтанд шалгана. Хэрэгцээнд нийлүүлэх тухайн цувралын вакцинаар вакцинжуулахад үзүүлэх хэсэг газрын болон тогтолцооны урвал уг бүтээгдэхүүнийг албан ёсоор бүртгүүлэх өргөдөл болон бүтээгдэхүүний танилцуулга мэдээлэлд нийцэж байгаа тохиолдолд уг цуврал бүтээгдэхүүнийг шаардлага хангана гэж үзнэ. Эрх бүхий тохируулагч зарим байгууллага цувралын аюулгүй чанарын шалгалтыг лабораторийн амьтанд бус харин уг бүтээгдэхүүнийг хэрэглэх заалттай аль нэг зүйлийн амьтанд хийх шаардлага тавьдаг. Европын фармакопейд вакцины цуврал бүрийн аюулгүй чанарыг уг бүтээгдэхүүнийг хэрэглэх заалттай аль нэг зүйлийн амьтанд болон аюулгүй чанарын ерөнхий шалгалтыг (этгээд хортой чанар) хулгана эсхүл усан гахайд хийхийг шаардахаа болиод байна.

1.3. Цувралын идэвхийн шалгалт

Вакцины цувралыг хэрэгцээнд гаргахаас өмнө хийх вакцины цувралын дархлаа төрүүлэх идэвхийн шалгалтыг тухайн вакциныг хэрэглэх заалттай амьтныг вакцинжуулсны дараа зориудын халдвар хийж вакцины хамгаалалтын үр нөлөөг тогтоох судалгаатай уялдаатай байхаар төлөвлөнө. Вакцины дархлаа төрүүлэх идэвхийг амьд болон идэвхгүйжүүлсэн вакцин хоёулд сайтар шалгаж баталгаажуулна. Идэвхгүйжүүлсэн вирусийн болон бактерийн бүтээгдэхүүний дархлаа төрүүлэх идэвхийг лабораторийн эсхүл вакцин хэрэглэх заалттай амьтанд эсхүл гол чухал эсрэгтөрөгч(үүд)-ийг *in-vitro* нөхцөлд тогтоосон дүн нь вакцины *in-vivo* тогтоосон үр нөлөөний дүнтэй найдвартай шүтэлцээтэй болох нь баталгаажсан тоон илэрхийлэл бүхий *in-vitro* аргаар тогтоож болох юм. Амьд вакцины дархлаа төрүүлэх идэвхийг ерөнхийдөө бактерийн тоог тоолох эсхүл вирус таньцлах аргаар тогтоож байна. Рекомбинант ДНХ эсхүл биотехнологид суурилсан вакциныг мөн адил шалгах ёстой. Генийн өөрчлөлттэй амьд бичил биетний тоог аливаа бусад вакцин шиг таньцлах аргаар, харин рекомбинант технологиор экспресслэсэн бүтээгдэхүүнийг үйлдвэрлэх явцдаа хүссэнээрээ цэвэршүүлчихдэг учраас уламжлалт өсгөвөрлөх аргаар бэлтгэсэн эсрэгтөрөгчийг шалгах аргатай харьцуулахад хялбар байж болох *in-vitro* шалгалтын аргаар тогтоож тоон утгаар илэрхийлнэ.

Хэрэгцээнд нийлүүлэхийн өмнө амьд вирусийн вакциныг шалгах үед вирусийн таньц нь вакцины хүчинтэй хугацаа дуусахаас өмнөх аль ч хугацаанд хамгаалж чадна гэж дархлаа төрүүлэх чанарын (үр нөлөөний) судалгаагаар тогтоосон төвшнөөс илт дээгүүр байх ёстой ба вирусийн таньц нь наад зах нь дархлаа төрүүлэх идэвхийн судалгаанд ашигласан цувралынхтай тэнцүү байна. Зарим улсын хяналтын эрх бүхий байгууллага бактерийн болон вирусийн агууламжийг дээрхээс ч өндөр тогтоодог. Вакциныг хэрэгцээнд нийлүүлэх үеийн таньц юуны өмнө дархлаа төрүүлэх идэвхэд тавих шаардлага, хоёрдох нь вакцины тогтвортой чанарын шалгалтаар илэрдэг вакцин дахь бактери болон вирусийн задралын зэргээс тус тус хамаарна.

Хэд хэдэн вакцины дархлаа төрүүлэх идэвхэд тавих стандарт шаардлагыг эрх бүхий төрийн байгууллагууд боловсруулж нийтэлсэн байна. Шалгалтын эдгээр аргыг АНУ-ын Холбооны дүрэм журмын кодекс (9CFR), 113 хэсэг, Европын фармакопей, энэхүү *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага* -аас олж авч болно.

2. Бусад шинжилгээ

2.1. Эцсийн бүтээгдэхүүнд хийх шалгалт

Үйлдвэрлэж байгаа вакцины хэлбэрээс хамааралд зарим тодорхой зарим шалгалт шинжилгээг үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны батлагдсан баримт бичигт тодорхой зааж өгсөн, шаардлага хангах шинжилгээ гэж тодотгон оруулсан байж болно. Эдгээр шинжилгээний арга нь: хуурайшуулсан/хөлдөөн хатаасан бүтээгдэхүүн дэх чийгшлийн төвшин, үхүүлсэн бүтээгдэхүүн дэх идэвхгүйжүүлэгч бодисын үлдцийн хэмжээ, үхүүлсэн бүтээгдэхүүний бүрэн идэвхгүйжүүлэлт, pH, хадгалааслагч болон антибиотик, хүчлүүрийн физик тогтвортой чанар, хуурайшуулсан/хөлдөөн хатаасан бүтээгдэхүүний чанараа хадгалах байдал, эцсийн вакцины физик шинж чанарын ерөнхий үзлэг шалгалтад тус тус хамаарна. Вакцин дахь хуурайшуулсан/хөлдөөн хатаасан амьд бичил биетэн бүхий хэсгийг шингэлэхэд ашигладаг үхүүлсэн шингэн бүтээгдэхүүнд вирус устгах эсхүл бактери устгах идэвхтэй идэвхгүйжүүлэх бодисын үлдэц байх нь амьд бичил биетний амьдрах чадварыг бууруулдаг учраас дархлаа төрүүлэх чанараа алдаж болзошгүй. Ийм учраас амьд вакциныг шингэлэхэд ашиглах үхүүлсэн шингэн вакцины цуврал бүрийг хэрэгцээнд нийлүүлэхийн өмнө вирус устгах эсхүл бактери устгах идэвхийг шалгаж байх ёстой.

Эдгээр зорилгоор хэрэглэх шалгалтын аргыг АНУ-ын Холбооны дүрэм журмын кодекс (9CFR), 113 хэсэг, Европын фармакопей, энэхүү *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага*-аас олж авч болно.

2.2. Бусад бүтээгдэхүүнд хийх шалгалт

2.2.1. Цэвэршилт

Янз бүрийн бохирдлыг шалган цэвэршилтийг тодорхойлно. Бохирдол илрүүлэх шинжилгээг үндсэн эх омог, анхдагч эс, үндсэн эсийн нөөц (MCS), хэрэв ариутгаагүй бол амьтны гаралтай орцын (жишээ нь үнээний хээлийн ийлдэс, үхрийн альбумин, эсхүл трипсин) дээжид хийнэ.

Хээлийн эсхүл тугалын ийлдэс болон үхрийн гаралтай бусад орц нь пестивирус агуулаагүйг тогтооход ашиглах аргачлалд онцгой анхаарч сайтар албажуулна. Бохирдох эрсдэлийг багасгахад хэрэглэх шинжилгээ нь бүтээгдэхүүний мөн чанараас хамааран өөр өөр байх ба түүнийг үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны батлагдсан баримт бичигт зааж өгсөн байх хэрэгтэй.

2.2.2. Тархи сархиатах дамжин халдварладаг өвчний үүсгэгчийг илрүүлэх шинжилгээ

Амьтны гаралтай орцод тархи сархиатах дамжин халдварладаг өвчний үүсгэгчийг илрүүлэх шинжилгээний арга боловсрогдоогүй байгаа учраас вакцин үйлдвэрлэгч амьтны гаралтай орцод дээрх бохирдол байх эрсдэлийг багасгахаар хэрэгжүүлдэг арга хэмжээг өөрийн Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт эсхүл САА-д албажуулж оруулна. Энэ арга хэмжээ нь дараах гурван зарчимд суурилна: нэгдүгээрт үйлдвэрлэлийн байранд байгаа амьтны гаралтай бүх орц үхрийн тархи сархиатах өвчний болзошгүй эрсдэл хамгийн бага болох нь хүлээн зөвшөөрөгдсөн улсаас гаралтайг баталгаажуулсан байх, хоёрдугаарт ашиглаж байгаа эд болон бусад бодис

нь тархи сархиатах дамжин халдварладаг өвчний үүсгэгч агуулах эрсдэл бага эсхүл тэг гэж өөрсдөө хүлээн хүлээн зөвшөөрсөн байх, гуравдугаарт хэрэв холбогдолтой бол материалыг боловсруулахад ашиглаж байгаа арга ажиллагаа нь тархи сархиатах дамжин халдварладаг өвчний үүсгэгчийг идэвхгүйжүүлдэг нь *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага*-ын дагуу баталгаажсан байх зэрэг болно. Үйлдвэрлэлийн явцад бага болон өндөр эрсдэлтэй материал солбицон бохирдохоос хамгаалах арга хэмжээг үйлдвэрлэлийн аргад мөн баримтжуулан оруулсан байх хэрэгтэй.

ЗАХ ЗЭЭЛИЙН ХЯНАЛТ-ШИНЖИЛГЭЭ

1. Гүйцэтгэлийн хяналт шинжилгээ

Вакцины албан ёсны бүртгэлийн гэрчилгээ эзэмшигч эсхүл үйлдвэрлэгчдэд вакцины гаж урвалыг мэдэгдэх систем, бүтээгдэхүүнийг яаралтай эгүүлэн татах механизмтай байх шаардлага тавигддаг. Эдгээр нь хоёул тохируулагч этгээдийн аудитаар шалгуулна. Олон улс оронд үйлдвэрлэгч илэрсэн бүх гаж урвал, түүнийг залруулахаар авсан аливаа арга хэмжээг эрх бүхий тохируулагч байгууллагад мэдэгддэг. Зарим улс оронд бүтээгдэхүүний цэвэршилт, аюулгүй чанар, идэвх, үр нөлөөтэй холбоотой асуудал үүсэх эсхүл бүтээгдэхүүнийг бэлтгэх, шалгах, нийлүүлэхтэй холбоотой шийдвэрлэх асуудал тулгарвал үйлдвэрлэгч түүний нөхцөл байдал, авсан арга хэмжээг эрх бүхий тохируулагч байгууллагад яаралтай мэдэгддэг өөр хувилбар бий.

Бүтээгдэхүүнийг нийлүүлсний дараа үйлдвэрлэлийн нөхцөлд хэрэглэхэд түүний үр дүн ямар байгаад эрх бүхий төрийн байгууллага болон үйлдвэрлэгч үргэлжлүүлэн хяналт-шинжилгээ хийдэг байна. Хэрэглэгчийн гомдлыг мэдээллийн нэг эх үүсвэр гэж авч үзэх боловч түүнд дурдагдсан ажиглалт мэдээлэл нь тухайн бүтээгдэхүүний хэрэглээнд холбогдох эсэхийг мөшгөн тогтоох судалгаа шинжилгээ хийнэ. Мал эмнэлгийн вакцин хэрэглэгчдэд гомдол хэрхэн гаргах тодорхой аргачлалыг мэдээлнэ. Эрх бүхий төрийн байгууллага хүлээн авсан бүх гомдлыг бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэгчид мэдээлнэ. Эрх бүхий төрийн байгууллага уг бүтээгдэхүүний талаар ижил төстэй өөр гомдол санал хүлээн авсан эсэхээ тодотгож хэрэв авсан бол үйлдвэрлэгчийн зүгээс шаардлагатай арга хэмжээ авсан эсэхийг тогтооно. Шаардлагатай бол эрх бүхий төрийн байгууллагын томилсон хяналтын лаборатори анхааралд орсон тухайн цувралын бүтээгдэхүүнээс сорьц авч шинжилнэ.

Мал эмнэлгийн вакцины хэрэглэснээс үүдэлтэй ноцтой асуудлыг аль болохоор эрт илрүүлж ялган олж тогтоох үүднээс бүтээгдэхүүний албан ёсны бүртгэлийн гэрчилгээ эзэмшигч эсхүл үйлдвэрлэгч гаж урвалыг мэдэгдэх (вакцинжуулалтын гаж нөлөөний хяналт, зөвшөөрлийн дараах хяналт-шинжилгээ) ажилд хяналт-шинжилгээ хийх найдвартай системтэй болохоо экспортлогч болон импортлогч улс орон баталгаажуулах хэрэгтэй. Вакцинжуулалтын гаж нөлөөний хяналт нь байнга хэрэгждэг бөгөөд мал эмнэлгийн вакцинд, ялангуяа амьд вакцинд хэрэглэх бүхий л зохицуулалтын ажлын салшгүй хэсэг нь байх хэрэгтэй. Вакцинжуулалтын гаж нөлөөнд тасралтгүй хийх бүхий л хяналт үнэлгээний ажлын гол оролцогч нь бүтээгдэхүүний албан ёсны бүртгэлийн гэрчилгээ эзэмшигч эсхүл үйлдвэрлэгч юм. Бүтээгдэхүүний чанар хангалтгүй байгааг тогтоосон нөхцөлд мал амьтны эрүүл мэндийн эрх бүхий байгууллага түүнийг нарийвчлан тогтоож бүтээгдэхүүнийг зах зээлээс хураан авч боломжтой бол эцсийн хэрэглэгчдэд мэдээлнэ.

2. Шаардлага хангуулах

Мал эмнэлгийн вакцины цэвэршилт, аюулгүй чанар, дархлаа төрүүлэх идэвх, үр нөлөөг баталгаажуулахаар хэрэгжүүлж байгаа үндэсний хөтөлбөр нь тухайн бүтээгдэхүүнийг албан ёсоор бүртгүүлэн зөвшөөрөл авахад шаардагдах нөхцөл болон бусад хөтөлбөрийн шаардлагыг хангуулах эрх зүйн чадамжтай байх ёстой. Үүний зорилго нь бүтээгдэхүүнд албан ёсоор зөвшөөрөл авахад тавигдах шаардлагыг сайн дурааараа биелүүлдэг байлгахад оршино. Гэвч зөрчил гарахад эрх бүхий төрийн байгууллага мал амьтан, хүний эрүүл мэнд, нийтийн ашиг сонирхлыг хамгаалахад шаардагдах хууль эрх зүйн бүрэн чадамжтай байх ёстой. Хэрэглэгдэхээргүй болсон, бохирдсон, аюултай, хортой гэж тогтоогдсон бүтээгдэхүүнийг дээрх зорилгын үүднээс саатуулах, хураах, гологдол болгох эрхтэй байх нь чухал. Ийм эрх мэдлийн хүрээнд бүтээгдэхүүнийг тодорхой хугацаагаар саатуулж хэрэв энэ хугацаанд тавьсан шаардлагыг хангахгүй бол эрх бүхий төрийн байгууллага тэдгээрийг хураан авах, гологдол болгох хууль ёсны эрхээ эдэлнэ.

Үйлдвэрийн газар болон эсхүл бүтээгдэхүүний албан ёсны зөвшөөрлийг цуцлах эсхүл түдгэлзүүлэх, эрх зүйн хязгаарлалт тогтоох, бүтээгдэхүүний борлуулалтыг зогсоох эрх мэдэл бас хэрэгтэй. Мөн ноцтой

эсхүл санаатай гаргасан үйлдэлд торгууль ноогдуулах эсхүл эрүүгийн хариуцлага хүлээлгэх хэрэгтэй болно.

ҮЙЛДВЭРЛЭЛИЙН БАЙРАНД ХИЙХ ХЯНАЛТ ШАЛГАЛТ

Мал эмнэлгийн биологийн бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх зөвшөөрөл бүхий үйлдвэрийн газрын бүх байгууламж үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааныхаа тодорхойлолт, зураг төсөл, түүний тайлбар, САА болон үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаанд хамаарах бусад баримт бичгийн шаардлагыг ханган ажилладаг байлгах үүднээс тухайн улсын эрх бүхий төрийн байгууллага төрөл бүрийн нарийвчилсан хяналт шалгалт хийдэг байна. Эдгээр шалгалтыг тогтмол хийж тухайн үйлдвэрийн газар ҮЗД-ын стандартыг хэрхэн хангаж байгаад үнэлгээ өгдөг байх хэрэгтэй.

Эдгээр хяналт шалгалт нь хүний нөөцийн ур чадвар, бүртгэл тайлагналт, ерөнхий ариун цэвэр, лабораторийн стандарт, үйлдвэрлэлийн арга аргачлал, ариутгал, пастерийн аргаар хийх халдваргүйтгэл, өсгөвөрлөлт, хөргөлт хариуцсан ажилтны үйл ажиллагаа, савлах, хуурайшуулах, эцэслэн боловсруулах аргачлал, амьтны арчилгаа болон хяналт, шинжилгээний аргачлал, бүтээгдэхүүний нийлүүлэлт, борлуулалт, болон бүтээгдэхүүний устгалыг хамарна.

2.3.3 бүлэгт үйлдвэрлэлийн байгууламжид хийх хяналт шалгалт, түүнийг явуулах этгээдэд тавих шаардлагыг дэлгэрэнгүй тодорхойлов.

НЭМЭЛТ УНШИХ МАТЕРИАЛ

Вакцины үйлдвэрлэлийн асуудалд холбогдох зааварчилгаа бүхий зарим сэдвийг дор жагсаав.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (OF THE UNITED STATES OF AMERICA) (CFR) (2000). Title 9, Parts 1–199. US Government Printing Office, Washington DC, USA. http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2006-title9-vol1/pdf/CFR-2006-title9- vol1-chapI.pdf or ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS, accessed at http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=a96ece744f88b16cc39202d9cbc5bdae&tpl=/ecfrbrowse/Title09/9tab_02.tpl

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.0. (2012). European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France.

ESPESETH D.A. (1993). Licensing Veterinary Biologics in the United States. The First Steps Towards an International Harmonization of Veterinary Biologicals; and Free circulation of vaccines within the EEC. *Dev. Biol. Stand.,* **79**, 17– 25.

ESPESETH D.A. & GOODMAN J.B. (1993). Chapter 13. *In:* Licensing and Regulation in the USA. Vaccines for Veterinary Application. Butterworth Heinemann, London, UK, 321–342.

EUROPEAN COMMISSION (2006). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Eudralex. Volumes 1–9. European Commission Enterprise and Industry DG; Directorate F – Consumer goods. Latest versions only available at http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm.

GAY C.G. & ROTH H.J. (1994). Confirming the safety characteristics of recombinant vectors used in veterinary medicine: a regulatory perspective. Recombinant vectors in vaccine development. *Dev. Biol. Stand.*, **82**, 93–105.

ROTH H.J. & GAY C.G. (1996). Specific safety requirements for products derived from biotechnology. *In:* Veterinary Vaccinology, Pastoret P.-P., Blancou J., Vannier P. & Verschueren C., eds. Elseviers Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands.

PASTORET P.P., BLANCOU J., VANNIER P. & VERSCHUEREN C., EDS (1997). Veterinary Vaccinology. Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands.

PIC/S GUIDE AVAILABLE AT THE FOLLOWING ADDRESS: WWW.PICSCHEME.ORG

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1999). Categories of Inspection for Licensed Veterinary Biologics Establishments. Veterinary Services Memorandum No. 800.91. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1999). Veterinary Biological Product Samples. Veterinary Services Memorandum No. 800.59. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS- VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). Guidelines for Submission of Materials in Support of Licensure. Veterinary Biologics Memorandum No. 800.84. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). Veterinary Biologics General Licensing Considerations No. 800.200, Efficacy Studies. USDA-APHIS-Veterinary Biologics, 4700 River Road, Riverdale, Maryland 20737, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). Veterinary Biologics General Licensing Considerations No. 800.201, Back Passage Studies. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES (1964–1994). Standard Assay Methods, Series 100–900. National Veterinary Services Laboratories, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1984). Basic License Requirements for Applicants. Veterinary Biologics Memorandum No. 800.50. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1988). Guidelines for the Preparation and Review of Labeling Materials. Veterinary Services Memorandum No. 800.54. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

*

* *

ХАВСРАЛТ 1.1.8.1.

МАЛ ЭМНЭЛЭГТ ХЭРЭГЛЭХ БИОЛОГИЙН БЭЛДМЭЛИЙН ЭРСДЭЛИЙН ШИНЖИЛГЭЭ

ЕРӨНХИЙ ЗҮЙЛ

Амьтны гаралтай бүх бүтээгдэхүүн, үүний дотор мал эмнэлэгт хэрэглэх вакцин зарим таалар мал амьтны өвчин дамжуулах боломжтой байдаг. Энэ боломж нь бүтээгдэхүүний угийн мөн чанар, эх үүсвэр, хэрэглэсэн байж болох боловсруулалт, хэрэглэх зориулалтаас хамаарна. Ялангуяа *in-vivo* хэрэглэх биологийн бэлдмэл амьтанд халдвар дамжуулах хамгийн өндөр магадлалтай учраас хамгийн өндөр эрсдэлтэй байдаг. ı*n- vitro* зориулалтаар ашиглах бүтээгдэхүүнийг санаатай эсхүл санамсаргүйгээр *in vivo*,хэрэглэх, бусад бүтээгдэхүүнээр бохирдуулах, эсхүл бусад аргаар тараасnаас шалтгаалан мал амьтны популяцид өвчин халдварлуулах боломжтой. Оношилгоо, судалгааны зориулалттай бүтээгдэхүүнийг ч мал амьтанд хэрэглэнэ. Харь гарлын, зарим нь өндөр хоруу чанартай бичил биетнийг тэдний үүсгэж болох халдвар эсхүл өвчнөөр тайван улс оронд судалгаа болон оношилгооны зориулалтаар хадгалж ашигладаг бол биологийн бусад бүтээгдэхүүнийг бохирдуулах боломжтой.

Импортлогч улсын эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллага мал эмнэлэгт хэрэглэх биологийн бүтээгдэхүүнийг албан ёсоор хэрхэн бүртгэж зөвшөөрөл олгоход тавих тодорхой шаардлагыг гаргасан байх хэрэгтэй. Хэрэв ингэх боломжгүй бол зөвхөн бүртгэлтэй байгууллагад эсхүл зөвхөн *in-vitro* хэрэглээнд эсхүл мал эмнэлгийн бус зориулалтаар нийлүүлэхийг зөвшөөрөх хэрэгтэй.

*
* *

ХАВСРАЛТ 1.1.8.2.

МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ВАКЦИНЫ ЭРСДЭЛИЙН ШИНЖИЛГЭЭ

УДИРТГАЛ

Мал эмнэлгийн вакцины эрсдэлийн дүн шинжилгээ нь мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэлд чанарын хяналтыг багтаасан чанарын удирдлагыг хангах зарчимд суурилах ёстой. Энд оруулсан зөвлөмж нь халдварын үүсгэгчээр вакцин бохирдох эрсдэл, ялангуяа харь гарлын өвчин гаднаас нэвтрэхтэй холбоотой эрсдэлд голлон төвлөрнө. Улс оронд өвчин нэвтрэх гол эрсдэл нь амьд мал амьтан эсхүл амьтны гаралтай бүтээгдэхүүн импортлохоос учирдаг бол харин мал эмнэлгийн вакцинаар дамжих нь ховор юм. Гэхдээ вакцины үйлдвэрлэлд ашигладаг үндсэн эх материал, омог, эсийн өсгөвөр, амьтан эсхүл үнээний хээлийн ийлдэс гэх мэт амьтны гаралтай орц нь өвчний үүсгэгчээр эсхүл үйлдвэрлэлийн явцад хөндлөнгийн бохирдол үүсвэл мал эмнэлгийн вакцин бохирдоход хүрнэ.

ЗАРЧИМ

Экспортлогч болон импортлогч улс орнууд мал эмнэлгийн вакцинтай холбоотой эрсдэлийг цэвэршүүлэлтэд хэрэглэх аргачлал гэх мэт хүчин зүйлийг харгалзан ангилах системийг харилцан тохиролцоно.

Экспортлогч болон импортлогч улсууд тодорхой асуудал болон бүтээгдэхүүнд холбогдуулан эрсдэлийн дүн шинжилгээ хэрхэн хийх загвараа тохиролцоно. Эрсдэлийн дүн шинжилгээний ийм загварт эрсдэлийн шинжлэх ухааны үнэлгээ, эрсдэлийн удирдлагын зөвлөмж өгөх болон эрсдэлийн харилцааны талаар албан ёсны болгосон аргачлалыг оруулна. Мал эмнэлгийн вакцины талаарх хууль журамд чанарын эсхүл тооны аль нэг загварын оруулж өгнө.

Эрсдэлийн дүн шинжилгээ нь аль болохоор бодитой бөгөөд ил тод байх хэрэгтэй. Үйлдвэрлэл болон бүтээгдэхүүний хэрэглээнд эрсдэл гарч болох чухал үе шат болон тэдгээр эрсдэлийн шинж чанарыг олж тогтоодог учраас эрсдэлийг шат шатаар үнэлэх, хувилбар бүрийг мод шигээр дүрслэн үзүүлэх аргыг боломжтой бол эрсдэлийн дүн шинжилгээнд ашиглах хэрэгтэй. Янз бүрийн арга хэрэглэхэд эрсдэлийн дүн шинжилгээний ижилхэн дүгнэлт гарч болно. Эрсдэлийн дүн шинжилгээний арга улс орнуудад өөр өөр байх бөгөөд боломжтой бол адил тэнцүү байлгах үзэл баримтлалыг хэрэгжүүлэх үүднээс тэдгээр аргын мэдрэх чанарын дүйцлийг хангахын тулд тухайн аргыг баталгаажуулдаг байна.

ҮЙЛДВЭРЛЭЛИЙН АРГА ДАДАЛ

Мал эмнэлгийн вакцины үйлдвэрлэлд чанарын удирдлагын систем хэрэгжүүлэх болон үнэлгээ хийхдээ харгалзан авч үзвэл зохих өвөрмөц шинж чанар байдаг. Олон төрөл зүйлийн амьтан, тэдгээрт эмгэг төрүүлэгч бичил биетэн байдгийн улмаас элдэв янзын бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэдэг ч хэмжээ нь голдуу бага байдгаас бүлгээрээ ажиллах дадал хэвшсэн байдаг. Үүнээс гадна үйлдвэрлэлийн мөн чанар маш онцлог (өсгөвөрлөх үе шат олон, төгсгөлд нь ариутгах боломжгүй гэх мэт) учраас бүтээгдэхүүнийг шууд бохирдох болон хөндлөн бохирдохоос маш сайн хамгаалсан байх ёстой. Ялангуяа эмгэг төрүүлэгч эсхүл биологийн харь үүсгэгч ашиглан үйлдвэрлэл явуулахдаа хүрээлэн буй орчноо хамгаалсан байх, хүнд эмгэг төрүүлэгч биологийн үүсгэгч ашиглан үйлдвэрлэл явуулахдаа ялангуяа ажиллагсдыг маш сайн хамгаалсан байвал зохино.

Дархлааны бүтээгдэхүүний угийн хувьсамхай чанарыг дээрх хүчин зүйлстэй хамтатган авч үзвэл чанарын удирдлагын системийн гүйцэтгэх үүрэг маш чухал юм. Вакциныг багаж төхөөрөмж, байр байгууламж, ажиллагсдын мэргэшил, мөн түүнчлэн чанарын удирдлага, тогтмол хийх хяналт шалгалт ямар байхыг тодорхойлон хүлээн зөвшөөч кодолсон системийн дагуу үйлдвэрлэх нь чухал байдаг.

Итгэл үнэмшлийг хангахын тулд байгууллагад хяналт шалгалт хийх нийтээр хүлээн зөвшөөрсөн системийг мэргэшсэн бөгөөд тусгайлан томилогдсон байцаагч нар байнга хэрэгжүүлдэг байна.

ИМПОРТЛОГЧ УЛСАД АЛБАН ЁСООР БҮРТГҮҮЛЖ ЗӨВШӨӨРӨЛ АВАХ ӨРГӨДӨЛ ГАРГАХАД ИЛГЭЭХ МЭДЭЭЛЭЛ

Экспортлогч улсын үйлдвэрлэгч эсхүл мал эмнэлгийн эрх бүхий байгууллага ашиглаж байгаа фармакопейг импортлогч улс танилцах боломжтой байлгана. Чанар шалгахад хэрэглэсэн арга болон цуврал бүрийн анхдагч материалын аль аль нь импортлогч улсад баримтжуулсан байдлаар байх шаардлагатай. Мал эмнэлгийн вакцины үйлдвэрлэлийн гол чухал үе шатыг эрсдэлийн дүн шинжилгээнд зориулж дэлгэрэнгүй тодорхойлсон байвал зохино. Эрсдэлийн дүн шинжилгээ нь гаргасан өргөдөл дэх чанар болон аюулгүй ажиллагаа хэсэгт төвлөрөх ёстой. Биологийн холбогдолтой баримт мэдээлэл хангалттай бүрдүүлэхийн тулд лабораторийн аюулгүй байдлын шалгалтыг зорилтот болон зорилтот бус бичил биетнийг хамруулан хийх хэрэгтэй. Шинжилгээнд хэрэглэж байгаа бүх аргачлал тухайн үеийн шинжлэх ухааны шилмэл мэдлэгт суурилсан бөгөөд баталгаажсан байх хэрэгтэй.

Эцсийн бүтээгдэхүүнийг үйлдвэрлэх аргын тодорхойлолтод ажлын эх омгийг бэлтгэхэд хэрэглэхэд тохирох бодисын шинж чанарын үзүүлэлт, анхдагч материалыг бохирдохоос хамгаалах зорилгоор хийх боловсруулалтын тодорхойлолт, үйлдвэрлэлийн явцыг хянах шинжилгээ хийхийн тулд дээж авах үйлдвэрлэлийн үе шатны тайлбар тус тус орно.

Үйлдвэрлэлийн явцад болон эцсийн бүтээгдэхүүнд хийх хяналтын шинжилгээний үр дүн, мөн түүнчлэн тэдгээр шинжилгээний аргын мэдрэх чанарыг эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийхэд бэлэн байлгана. Хяналтын шинжилгээний шат дараалсан аргачлалыг бас бэлэн байлгана.

МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ВАКЦИНЫ АНГИЛАЛ

Хийх эрсдэлийн дүн шинжилгээнд туслах үүднээс улс орнууд мал эмнэлгийн вакцинд идэвхтэй бүрэлдэхүүн хэсэг болгон ашиглаж байгаа эмгэг төрүүлэгч, тэдгээрт байдаг төрөлх шинж чанар, учруулах эрсдэл зэрэг шалгуур үзүүлэлтээр тэдгээрийг ангилах системийг бий болгосон байх хэрэгтэй.

Вектор ашиглан хийсэн амьд вакцины тухайд вектор нь уг вакциныг хэрэглэх болон үл хэрэглэх заалттай зүйлийн амьтан болон хүмүүний биед аюулгүй болохыг тогтоосон байх ёстой. Тухайн рекомбинант нь тодорхой эдийг сонгон орших эсхүл эзэн амьтны хүрээг өөрчлөх боломжтой эсэхэд онцгой анхаарал хандуулбал зохино.

ВАКЦИНЫ ХЭРЭГЛЭЭНИЙ ХЯНАЛТ

Экспортлогч болон импортлогч улсууд мал эмнэлгийн вакцин хэрэглэсний улмаас тохиолдсон аливаа ноцтой асуудлыг удаашруулахгүйгээр учрыг олж тогтоодог вакцины хэрэглээнд тавих хяналтын (зөвшөөрөл олгосны дараах хяналт-шинжилгээ) найдвартай системтэй байх хэрэгтэй. Вакцины хэрэглээнд тавих хяналт байнга хэрэгждэг мал эмнэлгийн вакцин, ялангуяа амьд вакциныг албан ёсоор бүртгэн зөвшөөрөл олгох бүх ажлын салшгүй нэг хэсэг байх ёстой.

ЭРСДЭЛИЙН МЭДЭЭЛЭЛ ХАРИЛЦАА

Экспортлогч улсын үйлдвэрлэгч эсхүл эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллага импортлогч улсад илгээх өргөдөлд оруулах найдвартай баримт, тоон мэдээллийг бэлтгэж өгнө. Эрсдэлийн дүн шинжилгээ, мал амьтны эрүүл мэндийн байдал болон вакцины чанарын хяналтад гарсан өөрчлөлтөд хамаарах баталгаатай баримт мэдээллийг эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллагууд байнга солилцож байна.

*
* *

ЖИЧ: 1996 ОНД АНХ, 2022 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ .

БҮЛЭГ 5 (1.1.9)

МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ЗОРИУЛАЛТААР ХЭРЭГЛЭХ БИОЛОГИЙН МАТЕРИАЛЫН АРИУН, БОХИРДОЛГҮЙ БОЛОХЫГ ТОГТООХ ШИНЖИЛГЭЭ

УДИРТГАЛ

Амьтан, хүнд эмгэг төрүүлэгч тархах эрсдэлийг хамгийн бага түвшинд байлгах зорилгоор мал эмнэлэгт зориулсан биологийн материалын олон улсын худалдаатай холбоотой шилжилт хөдөлгөөнд зарим хязгаарлалт тавьдаг. Улс орнууд амьтны гаралтай материал болон ийм материал агуулж байгаа урвалж, бодисыг импортлохын өмнө тэдгээр нь ямар ч халдваргүй болохыг эрх зүйн тодорхой зохицуулалтын хүрээнд шинжилж тогтоосон байх шаардлага тавьж болно. Химийн эсхүл физикийн аргаар хийсэн боловсруулалт нь тохироогүй эсхүл үр нөлөөгүй, бас боловсруулалтыг үр дүнтэй хийсэн болохоо нотлоогүй нөхцөлд ийм материал хүлээн авч байгаа улс орны эрх бүхий байгууллага ерөнхий эсхүл тусгайлсан шинжилгээ хийх шаардлага тавьж болно. Энэ бүлэгт ялангуяа вакцины эх омог, эх эсийн нөөцийг шилжүүлэхэд, түүнчлэн үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаанд хэрэглэгдэх биологийн материалд хийх баталгаажсан шалгалт шинжилгээний талаарх зааварчилгааг оруулав. Үйлдвэрлэгч бүтээгдэхүүнийхээ аюулгүй байдлыг хангах үүрэгтэй бөгөөд түүнийгээ хэрхэн хангах арга ажиллагааг дүрэм журмаараа зохицуулж болох боловч харин энэ бүлэгт бохирдуулагчийг мал эмнэлгийн бүтээгдэхүүн болон биологийн урвалжид илрүүлэлгүй өнгөрөөснөөс үүдэн өвчний ноцтой үүсгэгч, бодис хил даван импортлогч улс орнуудад тархах эрсдэлийг аль болохоор хамгийн бага түвшинд байлгахад чиглэсэн арга ажиллагааг оруулсан болно. Фарсанг ба Кульжар (2012) болон ДЭМБ-аас (2015) мал болон хүн эмнэлгийн вакцин гаднын бичил биетнээр бохирлогдсон тохиолдлуудад хийсэн судалгаагаар бохирдлыг үр дүнтэй илрүүлж хянадаг болоход шинжлэгдэхүүний олшруулалт болон илрүүлэлтийн маш нарийн, баталгаажсан арга чухал шаардлагатай байгааг тэмдэглэжээ. Тархи сархиатан дамжин халдварладаг эмгэгийн үүсгэгчийн бохирдлыг хянах арга энэ бүлэгт хамаарахгүй ба учир нь эдгээр өвчний үүсгэгч агуулагдаагүй болохыг тогтооход хэрэглэх стандарт шинжилгээ, физик боловсруулалтын арга байдаггүй юм. Энэ гарын авлагын *3.4.5. Үхрийн тархи сархиатах өвчин* бүлэгт илрүүлэлтийн иаргыг тодорхойлов.

Энэ бүлгийн зорилгын үүднээс ариун гэдгийг амьдрах чадвартай бичил биетэн, үүний дотор вирус агуулаагүй гэсэн утгаар ойлгоно. Ариун болгохын тулд үжил үл үүсгэх аргаар боловсруулах, ариутгалын баталгаатай арга, үүний дотор ажлын зорилгоос хамааран дулааны, шүүлтийн, химийн бодис болон цацраг туяагаар үйлчлэх арга хэрэглэнэ. Бохирдолгүй болгох гэж, амьдрах чадвартай тусгайлан заасан бичил биетэнгүй болгохыг хэлнэ. Үүний тулд хэрэглэх материалаа тусгайлан заасан бичил биетэн агуулаагүй нь тогтоогдсон эх үүсвэрээс сонгоод дараа дараагийн ажлыг үжилгүй аргаар гүйцэтгэнэ. Хэрэглэх анхдагч материал болон түүний дараагийн боловсруулалтад шаардлага хангасан эсэхэд хяналт тавих замаар л ариун, бас бохирдуулагч бичил биет агуулаагүй болохыг илтгэх баталгаа өгч чадна. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны явцад хийх завсрын бүтээгдэхүүний шалгалт нь хяналтын ажлыг үр дүнтэй болгоно.

Биологийн материалын бохирдлын тухайд ийлдэс, трипсин, анхдагч болон дамжмал эс, шугаман эс, вирус эсхүл бактерийн эх нөөц омог зэрэг амьтны гаралтай орцыг вакцины үйлдвэрлэлд хэрэглэхийн өмнө эсхүл хэрэглэх явцад ариутгаж болдоггүй учраас хэрэглэхийнхээ өмнө тэдгээрт амьдрах чадвартай гаднын үүсгэгч агуулагдаж байгаа эсэхийг шалгана. Вирусийн бохирдлыг илрүүлэхэд эс/хөврөлжүүлсэн өндгөнд өсгөвөрлөн эс эмгэгшүүлэх нөлөө (ЭЭН), хөврөл үхүүлэх байдлыг илрүүлэн баталгаажуулах, флюоресцент эсрэгбиеийн урвал, полимеразагийн гинжин урвал (ПГУ), эсрэгтөрөгч илрүүлэх энзим холбоост дархлааны урвал (ЕЛИЗА) гэх мэт (ажлын зорилгод нийцсэн) аль тохирох аргыг хэрэглэнэ. Энэ бүлэгт илүү дэлгэрэнгүй тайлбарласанчлан ПГУ, ЕЛИЗА арга нь өвчний амьд үүсгэгчийг үхсэн үүсгэгчээс ялгаварлаж чадахгүй гэдгийг тэдгээр аргыг хэрэглэхдээ харгалзан үзэх хэрэгтэй. Мөөгөнцөр, эгэл биетэн, бактери (риккетс, микоплазмыг оруулаад) зэрэг бусад бохирдуулагчийг илрүүлэх тусгайлсан аргыг мөн оруулав.

Хэрэглэх аргачлалаа энэ гарын авлагын 1.1.6 дугаар бүлгийн дагуу баталгаажуулж “ажлын зорилгод нийцсэн” болохыг тогтооно. Боломжтой бол газрын амьтны халдварт өвчин оношлох шинжилгээний аргыг баталгаажуулна.

Лабораторид баталгаажсан аргачлал хэрэглэх, баталгаажуулсан аргачлалаа хүлээн авч болох шалгуур үзүүлэлтийг оруулан дэлгэрэнгүй тайлбарлахыг зохицуулалтын олон байгууллагаас шаардсан нь лабораторийн шинжилгээний тайланд тэмдэглэгдсэн байдаг. Ингэснээр оношилгоо шинжилгээний лабораторид хэрэглэгдэж байгаа шинжилгээний аргачлал зохицуулагч этгээдэд ил тод байх боломжтой болно.

Эсийн өсгөврөөр үржүүлэн олшруулах аргыг хэрхэн баталгаажуулж байгаад найдвартай, үнэн зөв үнэлгээ өгөхийн тулд гаднын үүсгэгчийг ялган үгүйсгэхэд хэрэглэсэн дамжмал эс, лавлагааны эрэг хяналт, тэжээлт орчны түүхийг баримтжуулсан баримт бичгийг ашиглана. Баталгаажуулалтыг үнэлэх ажил нь шинжилгээний үр дүнд нөлөөлж болох хүчин зүйлийн талаар, түүнчлэн эсийн өсгөвөр бүрд шинж чанарыг нь сайтар тодорхойлсон лавлагааны найдвартай эрэг хяналт ашиглан тогтоосон анализийн мэдрэх болон өвөрмөц чанар зэрэг гүйцэтгэлийн үзүүлэлтийн үнэлгээний талаар мэдээлэл (хэвлэмэл эсхүл дотоод хэрэгцээний) өгөх ёстой.

Тухайн шалгуулах бүтээгдэхүүнийг төлөөлж чадахуйц сорьц сонгох, шалгалт хийлгэх бүтээгдэхүүний нэр төрлийг илгээгч тал хариуцна. Энэ гарын авлагын 1.1.2. *Оношилгооны сорьцыг цуглуулах, илгээх, хадгалах* бүлгийн Хавсралт 1.1.2.1. *Түүвэрлэлтийн эпидемиологийн аргачлал, түүврийн хэмжээг тооцоолох нь* хэсэгт тодорхойлсон зарчмыг баримтална. Энэ гарын авлагын 1.1.2-р бүлэг болон 1.1.3. *Биологийн материал тээвэрлэх* бүлэгт тээвэрлэлтэд тавих шаардлагыг оруулав.

А. ШИНЖИЛГЭЭ ХИЙХ АРГА ХАНДЛАГЫН ТАЛААРХ ТОЙМ

Мал эмнэлгийн зориулалтаар хэрэглэх биологийн бүтээгдэхүүнийг шалган шинжлэх нь түүний биоаюулгүй чанарыг тогтоох гол арга гэж үздэг ч энэ нь тухайн бүтээгдэхүүн халдварлах чадвартай, эмгэг төрүүлэгч бохирдуулагч агуулаагүйг баталгаажуулахад хангалтгүй байдаг учраас энэ асуудлыг олон талаас нь цогцоор нь авч үзэх шаардлагатай. Үүний тулд эрсдэлийн үнэлгээ, эрсдэлийг бууруулах, удирдах стратегийг хэрэгжүүлэх (Barone нар, 2020) ба ерөнхийд нь авч үзвэл:

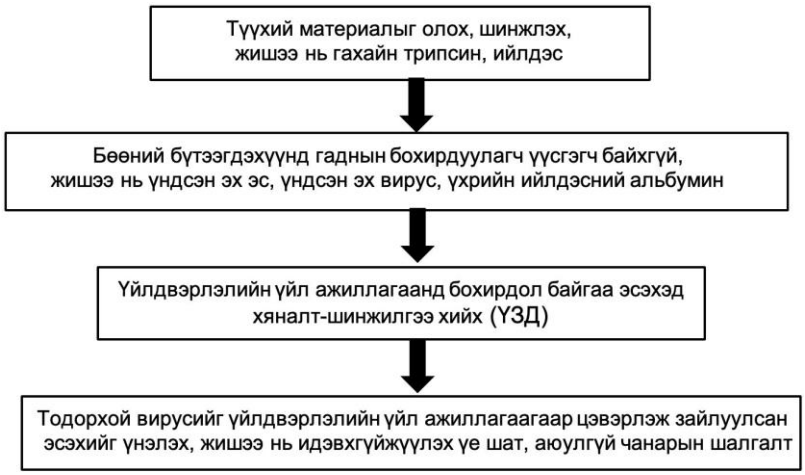
- Анхдагч материалыг бохирдолгүй болохыг нь тогтоон эх үүсвэрээс цуглуулах ба тэдгээртэй бохирдол болон бохирдуулагч үржин олшрох нөхцөлийг хамгийн бага байх аргаар харьцана (Зураг 1).

- Ариутгаагүй болон ариутгасны дараа цааш нь боловсруулах материалтай үжил үл үүсгэх аргаар харьцана. Ийм материалын бохирдолгүй болохыг үйлдвэрлэлийн тодорхой үе шатад нэмж шалган шинжилж бохирдуулагч гаднын үүсгэгч байхгүй болохыг баталгаажуулна.

- Ариутгалд биологийн идэвх нь үл алдагдах материалыг ариутгахдаа тухайн онцлон авч үзэж байгаа бохирдуулагч бичил биетэнд идэвхтэй нөлөөлж чадах аргыг хэрэглэнэ. Ариутгалд хэрэглэсэн арга нь шаардлага хангасан ариутгалын шалгалтын аргаар шалгахад бохирдлыг илрэхээргүй болтол бууруулсан байх ёстой. Хэрэглэж байгаа ариутгах ажиллагаа ажлын зорилгод нийцэж байгаа эсэхийг баталгаажуулна. Ариутгал хийх бүрдээ түүний үр дүнг үнэлэхэд тохирох хяналтын дээж хэрэглэнэ.

- Үжил үл үүсгэх аливаа ажил хийгдэх орчныг байнга цэвэрхэн байлгаж гадаад эх үүсвэрээс бохирдохоос хамгаалахын зэрэгцээ дотоод бохирдлоос хамгаалах хяналт хэрэгжүүлнэ. Вакциныг үжилгүй бэлтгэхэд мөрдөх журмыг энэ гарын авлагын 2.3.3 *Вакцин үйлдвэрлэх байгууламжийн зохион байгуулалт, менежментэд тавих наад захын шаардлага* бүлэгт оруулсан болно.

Зураг 1. *Вакцины үйлдвэрлэлд зориулсан эрсдэлийн үнэлгээний бүдүүвч*



Шалгалтын зарим аргачлалыг сайтар баталгаажуулж ажлын зорилгод нийцэж байгааг тогтоосон боловч зарим нь бүрэн баталгаажаагүй хэвээр байна. Жишээ нь бактерийн болон мөөгөнцрөөс ариун болохыг шалгах аргыг хэдийгээр олон жил хэрэглэж ирсэн ч тэдгээр нь албан ёсоор баталгаажаагүй байна. Ялангуяа *in-vivo* болон *in-vitro* аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанар (Sheets нар, 2012) үнэн хэрэгтээ тодорхойгүй байгаа бөгөөд онолын хувьд эсийн өсгөвөрт хүлээн зөвшөөрч болох мэдрэх чанарыг Вируст толбонцор үүсгэх нэгж (ТҮН) нь 1 гэж тогтоожээ. Ийм нэг жишээ дурдахад ийлдсэнд үхэр, гахайн вирус болон трипсинийг илрүүлэх АНУ-ын Холбооны хуулийн эмхэтгэлийн 9-р зүйлд (9CFR) суурилсан аргын үнэлгээ нь вирусийн овог дотроо ч мэдрэх чанарын хувьд асуудалтай байгааг илрүүлсэн байна (Marcus-Secura нар, 2011). Ийм учраас үр дүнг боловсруулах, тайлагнахдаа илрүүлэлтэд хэрэглэх аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанар, хэрэглэж байгаа өсгөврийн онцлог нөхцөлийг харгалзаж байх нь чухал юм.

Уламжлалт өсгөврийн аргаар сайтар өсгөвөрлөн олшруулж чаддаггүй байсан бохирдуулагч бичил биетнийг молекул шинжилгээ зэрэг сүүлийн үеийн, илүү мэдрэмтгий шинжилгээгээр илрүүлэх боломжтой болж байна. Тухайн овгийн бохирдуулагч бичил биетэнд өвөрмөц праймер, пробыг оновчтой зохиож хэрэглэвэл илрүүлэлтийн хүрээ өргөснө. Гэвч молекулд суурилсан шинжилгээний иймэрхүү арга бүгдээрээ биш ч гэсэн ихэнх нь идэвхгүй болчихсон бохирдуулагч бичил биетийн нуклейн хүчлийн үлдэц зэрэг үл халдварлах чанартай болчихсон бохирдуулагчийн ул мөрийг мөн илрүүлэх чадвартай байдаг. Молекул шинжилгээний аргыг анх тавьсан ажлын зорилгод нийцэж чадахааргүй зохион бүтээсний улмаас жинхэнэ бохирдуулагч үүсгэгчийг илрүүлж чадахгүй өнгөрөөх эсхүл илрүүлэх мэдрэх чанар нь хүрдэггүй тохиолдол бий (Hodinka, 2013).

Геномын бүрэн дарааллыг өндөр бүтээмжтэй аргаар тогтоох шинжилгээ (ГДӨБШ) нь биологийн бүтээгдэхүүн (van Borm нар, 2013) болон вакцинд (BaylБУДАХ АРГА нар, 2011; Farsang & Kulcsar, 2012; NeBepov & Chumakov, 2010; Onions & Kolman, 2010; Victoria нар, 2010) чанарын шалгалт хийх, ялангуяа оношилгооны сонгодог арга хэрэглэхэд илрэхгүй үлдчихэж болохоор, өмнө мэдэгдэж байгаагүй эмгэг төрүүлэгчийн ихээхэн өөр хувилбаруудыг (Miller нар, 2010; Rosseel нар, 2011) ялган тогтоох, шинж чанарыг судлах боломжтой нь сүүлийн үед тогтоогдоод байна. Гэсэн хэдий ч тодорхой үүсгэгчийг ялган тогтоох зорилгоор эхэлж эсийн өсгөвөрт өсгөвөрлөөд улмаар ПГУ-аар шинжлэх арга мэдрэх чанараар илүү учраас (Wang нар, 2014) ГДӨБШ-ээс давуу талтай байж болох юм. Энэ гарын авлагын 1.1.7 дугаар бүлэгт дараалал тогтоох өндөр бүтээмжит арга, биомэдээлэл зүй, геномын дарааллын компьютержсэн судалгаа, боловсруулалтын стандартыг тоймчлон оруулав. Үүний адилаар сүүлийн үед уураг болон пептидийг ялгаж салгах ажлын үр ашгийг сайжруулснаар тухайн шинжлэх дээжид өндөр нарийвчлалтай масс спектрофотометрээр уургийг ялган тогтоож тоон утгаар илэрхийлэх ажилд дэвшил гарчээ. Тэдгээр шинэ технологийн ихэнх нь өвчний амьдрах чадвартай үүсгэгчийг амьдрах чадваргүйгээс нь ялгаварлаж чаддаггүй учраас өргөн хүрээнд хийдэг илрүүлэх шинжилгээнд хэрэглэгдэнэ.

Шинэ технологи нэвтэрч байгаа нь мал эмнэлэгт хэрэглэх биологийн бүтээгдэхүүнд гаднын үүсгэгч байгаа эсэхийг үйлдвэрлэлийн салбарын болон хяналт шалгалтын эрх бүхий этгээдэд зориулан тогтоож өгөх шинэ боломж олгохын зэрэгцээ бас бэрхшээл дагуулна. Молекул түвшний шинжилгээгээр геномын хувьд эерэг дүн үзүүлэхэд түүнийг эмгэг төрүүлэх бохирдуулагч байгаагийн нотолгоо гэж үзэх юм бол асуудал үүсгэнэ (Mackay & Kriz, 2010). Молекулын технологи ашиглахдаа геномын түвшний илрүүлэлт болон амьд үүсгэгч илрүүлэхийн хоорондын шүтэлцээг ойлгох нь маш чухал. Геномыг илрүүлснээр халдвартай эмгэг төрүүлэгч байна гэж үзэж болохгүй.

Б. ТАРИХ, УСТАЙ ХАМТ УУЛГАХ, ШҮРШИХ, АРЬСАНД ЗУРАХ ЗАМААР ОЛГОДОГ АМЬД ВИРУСТ ВАКЦИН

1. Амьтны гаралтай материалыг бэлтгэхдээ уг материалыг бэлтгэсэн зүйлийн амьтнаас вакцинжуулах зүйлийн амьтанд, эсхүл тэдэнтэй хавьталд орсон бусад зүйлийн амьтанд дамжин халдварлаж болзошгүй эмгэг төрүүлэгч агуулаагүй эрүүл болохыг нь гаднын бичил биетэн илрүүлдэг шинжилгээний аргаар тогтоосон амьтнаас аль болохоор бэлтгэхийн зэрэгцээ ариутгасан байх хэрэгтэй.

2. Вирус өсгөвөрлөхөд хэрэглэх вирусийн эх омог, дамжмал эсийн өсгөвөр, биологийн бэлдмэл нь тэдгээрийг бэлтгэсэн зүйлийн амьтнаас вакцинжуулах зүйлийн амьтанд, эсхүл тэдэнтэй хавьталд орсон бусад зүйлийн амьтанд дамжин халдварлаж болзошгүй бактери, мөөгөнцөр, микоплазм, эгэл биетэн, риккетс болон гаднын вирус агуулаагүй болохыг тогтоосон байх хэрэгтэй.

   Тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөнд вакцин үйлдвэрлэх, тэдгээр вакцинд чанарын шалгалт хийхэд тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгч агуулаагүй шувууны өндөг ашиглана.

3. Вакцины цуврал бүрийг шалгаж гаднын үүсгэгч агуулаагүй болохыг тогтоон вакциныг хэрэглэх зөвшөөрөл олгоход импортлогч улсаас тавьдаг шаардлагыг хангасан байх ёстой Янз бүрийн улсад зөвшөөрөгдсөн шинжилгээний аргын зарим жишээ дараах бүтээлд нийтлэгдсэн байна:
   - Холбооны хуулийн эмхэтгэл, Сэдэв 9 (9CFR) (АНУ) (2015).
   - Хөдөө аж ахуй, ой, загасны департамент (Австрали) (2013).
   - Хөдөө аж ахуй, ой, загасны департамент (Австрали) (2021Б) Мал эмнэлгийн амьд вакцин.
   - Мал эмнэлгийн эмийн зохицуулалтын журам (БНХАУ) (2020).
   - Европын эм, шинжлэх ухаан, эрүүл мэндийн агентлаг, (2016).
   - Европын Фармакопей, 11 дэх хэвлэлт (2023)
   - Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ) (1998; 2013).

4. Бохирдуулагч агуулаагүй ариун болохыг тогтоох шинжилгээ нь тухайн вакцин амьдрах чадвартай гаднын вирус, бактери, үүний дотор риккетс, микоплазм, мөөгөнцөр, эгэл биетэн агуулаагүй болохыг баталгаажуулж чадах шаардлагыг хангасан байх хэрэгтэй. Улс орон бүр ямар үүсгэгчийг юунд, ямар аргачлалаар шалгах өөрийн гэсэн шаардлагыг тогтооно. Эдгээр шалгалтын аргад гаднын үүсгэгчийг тухайн онцлох зүйлийн вируст мэдрэмтгий эсийн өсгөвөр ашиглан үржүүлэх, хөврөлжүүлсэн өндөг, бактери, микоплазм, мөөгөнцөр өсгөвөрлөх арга ашиглах, өөр арга байхгүй бол амьтанд халдвар хийнэ. Олшруулалтын (үүнд өсгөвөр орно) аргыг мэдрэмтгий байлгахын тулд гаднын үүсгэгч байхгүйг тогтоох шинжилгээ хийхийн өмнө “амьд вирусийн эсхүл вакцины эх омгийг идэвхгүйжүүлэх” эсрэг ийлдэс хэрэглэх нь зүйтэй. Өсгөвөрлөх аргаар бичил биетнийг олшруулсны дараа түүнийг илрүүлэх шинжилгээнд ПГУ, ФЭБУ, колони тоолох эсхүл ЭЭН шалгах, эсрэгтөрөгч тодорхойлох ЕЛИЗА аргыг ашиглана. Сонирхсон үүсгэгчийг *in-vitro* эсхүл *in-vivo* орчинд олшруулах боломжгүй нөхцөлд хэрэв энэ зорилгоор хэрэглэхээр баталгаажуулалт хийсэн бол ПГУ-ын шууд арга ач холбогдолтой.

В. ИДЭВХГҮЙЖҮҮЛСЭН ВИРУСТ, БАКТЕРИЙН БОЛОН ШИМЭГЧИЙН ЭСРЭГ ВАКЦИН

1. Вакцины вирусийн идэвхгүйжүүлэлтийн шалгалтад вакцины цуврал бүр тэнцсэн байх ёстой ба хэрэв вакцины вирус, бактери, эсхүл шимэгчийн эх омгийг өмнө нь шалгаагүй, гаднын эмгэг төрүүлэгч агуулаагүйг нь тогтоогоогүй бол гаднын эмгэг төрүүлэгчийн төлөөлөл болгон авах үүсгэгчийг хэрхэн идэвхгүйжүүлэх талаар судалгаа хийнэ. Идэвхгүйжүүлэх ажлын ердийн *in-vitro* судалгааны жишээнд идэвхгүйжүүлэлтийн өмнө болон хойно эсийн өсгөвөр дэх таньц нь log-аар буурч байгаа эсэхийг вирусийн вакцинд тогтоох явдал юм. Ингэснээр идэвхгүйжүүлэх үйл явцын үр нөлөө ямар байсныг харуулна. Вирусийн таньц тогтоох шалгалт нь бүрэн идэвхгүйжсэнийг тогтооход мэдрэх чанарын хувьд хангалтгүй байна гэсэн нотолгоо бий. Ийм нөхцөл байдалд хоргүй чанарыг шалгах тусгайлсан аргыг боловсруулах, мэдрэх чанар нь шаардлага хангах түвшинд нэмэгдсэн эсэхийг баталгаажуулах хэрэгтэй. Мэдрэх чанарыг нь сайжруулахад тухайн онцлон авч үзэж байгаа вирус, бактери, шимэгчээс хамаарч нэгээс цөөнгүй удаагийн зорчуулалт хийх шаардлага гарна. Энэ аргачлалын жишээг дараах цахим хуудаснаас олж үзэж болно: https://www.aphis.usda.gov/animal_health/vet_biologics/publications/memo_800_117. pdf (тус линкээр 2023 оны 07-р сарын 25-нд нэвтэрсэн).

2. Хэрэв гаднын эмгэг төрүүлэгчийн төлөөлөл болгон авах үүсгэгчийг судлах шаардлага тавигдвал тэрхүү төлөөлөл болгож байгаа гаднын амьд үүсгэгчийг идэвхгүйжүүлсэн вакциндаа нэмээд

идэвхгүйжүүлэлтийн судалгааны жишээг баримтлан ажиллах хэрэгтэй. Идэвхгүйжүүлэлтийн арга болон идэвхгүйжүүлэлт хийсний дараа амьд вирус илрүүлэхэд хэрэглэх шалгалтын аргыг баталгаажуулсан, тэдгээр нь хэрэглэх зорилгодоо тохирсон байх ёстой.

Үүнээс гадна ариун чанарыг тогтоох эсхүл шалгахад хэрэглэх өөрийн шаардлагыг улс бүр дээр Б хэсэгт дэлгэрэнгүй заасны дагуу гаргаж болно.

Г. АМЬД БАКТЕРИЙН ВАКЦИН

1. Б хэсгийг үзэх.

2. Бактерийн эх омог нь бусад бактери, түүнчлэн мөөгөнцөр, микоплазм, эгэл биетэн, риккетс, гаднын вирус агуулаагүй болохыг тогтоосон байх хэрэгтэй. Ямар үүсгэгчийг шалгалтад үл хэрэгсэх нь вакциныг хэрэглэхээр хүлээн авч байгаа улсаас хамаарна. Олшруулалтын (үүнд өсгөвөр орно) аргыг мэдрэмтгий байлгахын тулд бактерийн амьд эх омог эсхүл вакциныг “идэвхгүйжүүлэх” антибиотикийг гаднын үүсгэгч ялгаварлан үгүйсгэхийнхээ өмнө хэрэглэх хэрэгтэй. Өндөр таньцтай бактерийн эх омгийн бэлдцэд гаднын бактери, зарим микоплазм, эгэл биетэн, риккетс байхгүйг тогтооход бэрхшээлтэй болон мэдрэх чанар сул байдаг учраас хэрэв бохирдуулагч бактерийн үржилтэд нөлөөлөхөөргүй бол эх омгийн бактерийн тоог тусгайлан бууруулах зорилгоор үйлчлэлийн хүрээ нь хязгаарлагдмал антибиотик хэрэглэх нь ач холбогдолтой. Антибиотикийн хамгийн оновчтой түвшрүүлгийг 9CFR хэсэг 113.25(d) гэх мэтэд бичсэн шингэлэлтийн аргаар тодорхойлж болно. Бактерийн эх омогт гаднын бактери байхгүй болохыг тогтоох бусад аргад микоплазмын бохирдлыг илрүүлэхийн тулд эх омгоос бактерийг хэмжээгээр нь ялган шүүх болон сонгомол тэжээлт орчин хэрэглэж болно. Гаднын эмгэг төрүүлэгч агуулаагүй болохыг тогтоох шинжилгээний мэдрэх чанарт нөлөөлөхгүй байлгахын тулд эдгээр аргыг баталгаажуулсан байх шаардлагатай.

3. Бактерийн амьд эх омгийг хэт богино авиагаар боловсруулах нь вирусийн өвөрмөц үүсгэгчийг арилгах ач холбогдолтой. Дахин дурдахад байх ёсгүй гаднын вирус боловсруулалтын явцад идэвхгүйжихгүй үлдэхээс сэргийлж идэвхгүйжүүлэх аргачлалыг баталгаажуулсан байх шаардлагатай. Гаднын вирус агуулаагүйг тогтоох шинжилгээний явцад зохих хяналтын лавлагааны вирусийг ашиглаж байх шаардлагатай.

4. Амьд бактерийн эх омог эсхүл вакцинаас гаднын бактерийг илрүүлэхэд өсгөвөрлөх аргаар амжилт олоогүй бол ПГУ шууд арга хэрэглэх нь ач холбогдолтой.

Д. ШИМЭГЧИЙН АМЬД ВАКЦИН

1. Б хэсгийг үзэх.

2. Шимэгчийн амьд эх омгийн бэлдэц бусад шимэгч, мөн түүнчлэн бактери, мөөгөнцөр, миккоплазм, эгэл биетэн, гаднын вирус гэх мэтийг агуулаагүй байх ёстой. Түүнд агуулагдах ёсгүй үүсгэгчийг тухайн вакциныг хэрэглэхийг зөвшөөрсөн улс тодорхойлно. Олшруулалтын аргыг мэдрэмтгий байлгахын тулд шимэгчийн амьд эх омог эсхүл вакциныг “идэвхгүйжүүлэх” шимэгчийн эсрэг бодисыг гаднын үүсгэгчийг ялгаварлан үгүйсгэхийнхээ өмнө хэрэглэх хэрэгтэй (хэсэг H.5.5. шалгалт 5. Тахианы цус багасах өвчний вирус [ТЦБАВ] for an Кокцидиозын вакцины жишээ үзэх).

Е. АМЬТАНД ОЛГОХ ИЙЛДЭС, СИЙВЭН, ОНОШИЛГООНЫ БОДИС

Зарим улс ийлдсийн болон сийвэнгийн донор бүх амьтныг хорио цээрт оруулсан, эрүүл мэндийн гэрчилгээтэй, тусгайлан заасан өвчний шинжилгээ хийлгэсэн байхыг шаарддаг. Жишээ нь АНУ-ын 9CFR (2015) болон Австрали улсын Мал эмнэлгийн бөөний болон эцсийн хэрэглээний зориулалттай амьд болон шинэ вакцин импортлоход тавих хорио цээрийн бодлого (1999) зэрэг баримт бичигт энэ талаар тусгасан байдаг. Зарим өвчний, жишээ нь адууны цус багасах халдварт өвчний тухайд бүтээгдэхүүн (сийвэн)-ийг түүнийг бэлтгэсэн амьтны ийлдэсний урвалд өөрчлөлт гарч болох хугацаа өнгөртөл болон шинжилгээгээр донор амьтан сөрөг дүн үзүүлэх хүртэл хэрэглэлгүй хадгалж байх ёстой.

Ё. ХӨВРӨЛ, ӨНДГӨН ЭС, YP

Хөврөл, өндгөн эс, үр шалгахдаа онцгой анхаарал хандуулж байх ёстой (Hare, 1985). Ихэнх улс эдгээр биологийн бэлдмэлийг мал эмнэлгийн зориулалтаар импортлоход мөрдөх журам заавар гаргадаг. Ийм зааварчилгааг Европын холбоо (2015), ДХХААБ болон Хөдөө аж ахуй, Ой, Загасны департаментын (2021a; 2021b) янз бүрийн цахим хуудаснаас авах боломжтой ба зарим зааварчилгаа нь хүнсний аюулгүй байдлын талаар илүү дэлгэрэнгүй мэдээлэл агуулна.

Ж. ЖИШЭЭ ЗААВРУУД

1. Удиртгал

Энэ хэсэгт шинжилгээний аргачлалыг хэрэглэж болох чиглэл болон дутагдалтай талыг харуулсан зарим жишээг оруулав. Энэ хэсэг нь зааварчлах эсхүл бүгдийг хамруулах зорилго агуулаагүй болно. Эдгээр жишээ нь ерөнхий болон тусгай арга техникийг ашиглан гаднын үүсгэгчийг сайтар мэдэрч ялгаварлах стандарт болон нийтлэгдсэн аргад үндэслэгдсэн болно.

Зарчмын хувьд тухайлсан үүсгэгч бүрийг дангаар нь эсхүл үүсгэгчийг ерөнхий бүлгээр нь ургуулах өсгөвөрлөлтийн аргыг ашиглан амьдрах чадвартай үүсгэгчийг зориуд ялган авах шалгалтын аргыг хэрэглэнэ. Өсгөвөрлөх шатны дараа ФЭБУ, ПГУ зэрэг мэдрэх болон өвөрмөц чанар сайтай аль тохирох аргаар тухайн үүсгэгч эмгэг төрүүлж болзошгүй эсэхийг тогтооно. Илрүүлэх шинжилгээний ерөнхий аргад цус шингээлтийн арга болон иммунгистохимийн Будах аргаар ЭЭН-г тогтоох арга орно. Бохирдлыг илрүүлэх шинжилгээний болон вирус, мөөгөнцөр микоплазм, бактерийг (риккетс, микоплазм орно) ерөнхийд нь илрүүлэх жишээ аргачлалыг 9CFR (2015), Европын фармакопей, 11 дэх хэвлэлт (2023), Европын эм, шинжлэх ухаан, эрүүл мэндийн агентлаг (2016), Хөдөө аж ахуй, ой, загасны департамент (Австрали) (2013), Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ 1998; 2012) зэргээс гаргасан стандартаас авав.

Улс орон, бүс нутаг бүр шалгалт шинжилгээндээ өөрийн мал, амьтны эрүүл мэндийн байдлыг харгалзан эрсдэлд суурилсан, цогц арга аргачлал хэрэглэхээр сонгох хэрэгтэй. Мөн түүнчлэн тухайн улс, бүс нутгийн стандарт нэгэнт болчихсон шалгалтын нийтлэг аргыг дээр дурдсанаар хэрэглэхдээ тухайн улс, бүс нутагт харь холын өвөрмөц эмгэг төрүүлэгчийг хэрэгсэхгүйгээр шалгалт шинжилгээ хийх хэрэгтэй байж болох юм.

Биологийн материалд байж болзошгүй гаднын бүх үүсгэгчийг ерөнхий аргачлалаар илрүүлнэ гэж байхгүй бөгөөд харин ерөнхий аргачлал нь анхны илрүүлэх шинжилгээнд ач холбогдолтой. Биологийн бэлдмэлд илрүүлэхэд тусгай арга шаардагдах үүсгэгчийн зарим жишээг доорх 1 дүгээр хүснэгтээс харна уу. Австрали улсад импортлох мал эмнэлгийн вакцинд эмгэг төрүүлэгч илрүүлэх шалгалтын нийтлэгдсэн (2013) арга зүйг Австралийн Хөдөө аж ахуй, ой, загас агнуурын департаментаас авч болох ба эрдэм шинжилгээний нэр хүндтэй бүтээлд тулгуурласан шалгалтын мэдрэмтгий арга, аргачлал хэрэглэн дээрх үүсгэгчдийг илрүүлэх боломжтой. Мал эмнэлгийн эмийн бүтээгдэхүүний зөвлөлөөс 2016 онд нийтлүүлсэн тусгай мэдээлэлд шинжилгээний ерөнхий аргачлалаар тодорхойлж болдоггүй хэд хэдэн эмгэг төрүүлэгчийг илрүүлэх өвөрмөц аргын жагсаалтыг нийтэлжээ (Хүснэгт 1).

Тусгайлан зааж өгсөн эмгэг төрүүлэгчдийг агуулаагүй гэдгийг тогтоохын тулд тэдгээр эмгэг төрүүлэгчийг маш найдвартай өсгөвөрлөн илрүүлэх хамгийн сайн мэдрэх чанартай шинжилгээний аргачлалтай байх шаардагдана. Маеди висна өвчний вирус (болон бусад ретровирус), Trypanosoma evansi, гахайн амьсгалын замын коронавирус гэх мэтийн гаднын үүсгэгчдийг хамгийн мэдрэмтгий арга аргачлал хэрэглээд ч өсгөвөрлөхөд хэцүү. Ийм нөхцөлд тухайн шалгаж байгаа биологийн материалд гаднын үүсгэгчийн нуклейн хүчлийг илрүүлэхээр молекул шинжилгээний аргыг шууд хэрэглэх хувилбар бий бөгөөд гэхдээ амьдрах чадваргүй болон уг эзэн амьтанд хамааралтай үүсгэгчийг мөн ийм аргаар илрүүлж болохыг бас анхааран үзвэл зохино.

Мал эмнэлэгт хэрэглэх зориулалттай, амьтны гаралтай биологийн бэлдмэлд байж болзошгүй халдварт өвчин үүсгэгчдийг, жишээлбэл ротавирусийн вакцинд гахайн кирковирус -1 байж болзошгүйг 1 дүгээр хүснэгтээр жишээлэн үзүүлэв (WHO, 2015). Үхэртэй холбоотой биологийн олон бэлдмэлд, тэр дундаа эсийн өсгөвөрт үхрийн диарей өвчний вирус (ҮДӨВ) байх нь элбэг. Саяхан үнээний хээлийн ийлдэс болон эсийн өсгөвөрт эс эмгэгшүүлдэггүй пестивирус-ҮДӨВ-3 (НоВі төст) илэрсэн байна. Гахайн сонгомол мялзан өвчний вирус гахайн төрөл бүрийн эсийн өсгөвөр, жишээ нь гахайн Африк мялзан, шүлхий өвчний оношилгоонд хэрэглэдэг эсийн өсгөврийг бохирдуулсан байсан нь тогтоогдсон бөгөөд энэ нь гахайд зориулсан вакцин бохирдох бодит эрсдэлтэйг харуулж байна. Гахайн эпидемик диарейн вирусийг гахайн сийвэнг тэжээлд зориулан тоосруулан хатаасантай холбож үздэг. Энэ

жагсаалт нь биологийн материалд байж болзошгүйг нь эрсдэлд суурилан зарим улс орны тогтоосон анхаарал татсан, эмгэг төрүүлэгчдийн бүрэн бус жагсаалт бөгөөд тэднийг ерөнхий аргаар өсгөвөрлөх бус харин тусгай аргачлалаар өсгөвөрлөх, илрүүлэх шаардлагатайг харуулсан халдварлах чадвартай үүсгэгчдийн төлөөлөл юм. Тухайлбал: үүсгэгчийн хэвшлийн зарим дэд хэвшлийг ерөнхий аргаар илрүүлж болох боловч заримыг нь илрүүлэхэд шинжилгээний нэлээд өвөрмөц илрүүлэх арга шаардагдана. Жишээ нь үхрийн аденовирусийн 1 дүгээр дэд бүлгийг (ийлдсэн хэвшил 1, 2, 3, 9) ерөнхий арга (Веро эс) ашиглан хялбархан ялган авч болох ч үхрийн аденовирусийн 2 дугаар дэд бүлгийг (ийлдсэн хэвшил 4, 5, 6, 7, 8, 10) ерөнхий арга ашиглан хялбархан ялгах боломжгүй ба ялган авахад тусгай арга шаардагдана.

Хүснэгт 1. Өсгөвөрлөх мэргэжилтэн, илрүүлэх техник, технологи шаарддаг, мал эмнэлгийн хор холбогдол бүхий халдварт өвчин үүсгэгчийн жишээ

Ротавирус	Пестивирус (ЭЭН-гүй)	Цацагт хяруулын хамар, мөгөөрсөн хоолойн үрэвсэл
Гахайн эпидемик диарейн вирус	Хэл хөхрөх өвчний вирус	*Brucella abortus* (Ж.2.3 хэсгийг үзэх)
Гахайн цирковирус	Гахайн цэцэг өвчний вирус	Риккетс
Гахай/адууны томууны вирус, зарим омог	Зарим аденовирус	Эгэл биетэн
Үхрийн амьсгалын замын вирус	Галзуу өвчний вирус Рабдовирус (жишээ нь галзуу өвчний вирус)	Зарим мөөгөнцөр (жишээ нь *Histoplasma*)

2. Бактери, мөөгөнцөр илрүүлэх жишээ

2.1. Амьдрах чадвартай бактери, мөөгөнцөргүй, ариун болохыг үнэлэх ерөнхий аргачлал

Түүхий эд, үндсэн эх эсийн нөөц, эцсийн бүтээгдэхүүнд гаднын бактери, мөөгөнцөр илрүүлэх (ариун чанарын шалгалт) стандарт шалгалт нь мембран шүүлтүүрийн эсхүл шууд халдвар хийж ариун чанарыг шалгах арга юм.

Мембран шүүлтүүрийн арга хэрэглэхдээ 0.45 мкм-ээс хэтрэхгүй сүвтэй, 47 мм-ээс доошгүй голчтой шүүлтүүр хэрэглэнэ. Шүүх материал нь усархаг эсхүл тослог бол целлюлоз нитратын, хатуу спиртлэг, тосорхог, тосон хүчлүүртэй материалд целлюлоз ацетатын шүүлтүүр хэрэглэнэ. Шинжлэх зүйлийг яаралтай шинжлэхээр шүүж байгаа нөхцөлд шүүлтүүрийг 20–25 мл А эсхүл Б шингэлэгчээр норгоно.

2.1.1. А шингэлэгч

Ус ихтэй бүтээгдэхүүн, материалд А шингэлэгчийг хэрэглэнэ. Энзимээр задалсан 1 г амьтны эдийг усанд уусгаж 1 литр болгоод шүүж эсхүл хурилдуурдан тунгалагшуулаад pH-ийг 7.1 ± 0.2-д тохируулан 100 мл хэмжээний саванд хуваж хийгээд ууранр ариутгана.

2.1.2. Б шингэлэгч

Тосон хүчлүүртэй бүтээгдэхүүн, материалд Б шингэлэгчийг хэрэглэнэ. 1 мл полисорбат 80-ыг 1 литр А шингэлэгчид хийгээд pH-ийг 7.1 ± 0.2-д тохируулан 100 мл хэмжээний саванд хуваж хийгээд ууранр ариутгана.

Хэрэв шалгагдаж байгаа биологийн бэлдмэл нь бичил биетний эсрэг үйлчлэлтэй бол дээж шинжилсний дараа мембраныг 100 мл тохирох (А эсхүл В) шингээгчээр гурван удаа угаана. Дараа нь мембраныг үжил үл үүсгэх аргаар тэнцүү олон хэсэгт хуваж тэжээлт орчинд шилжүүлэн хийх эсхүл тэжээлт орчныг шүүлтүүрийн аппаратад угсарсан шүүлтүүрт шилжүүлэн хийнэ. Хэрэв шалгагдаж байгаа дээжид хадгалааслагчаар мертиолат орсон бол тиогликолатын шингэн орчныг (ТШО) шинжилгээ хийж байгаа саванд хэрэглэх ба 30–35°С ба 20–25°С аль алинд өсгөвөрлөнө. Тогтмол дулаанд шаардлагатай хугацаагаар байлгасны дараа ургалт нь тод харагдах ёстой (Ё.2.1.3. *Бичил биетний ургалтыг идэвхжүүлэх болон шинжилгээний үр дүнд нөлөөлөх байдал* хэсгийг үзэх). Хэрэв шалгагдаж байгаа дээж нь мертиолат агуулаагүй, үхүүлсэн био бэлдмэл эсхүл амьд бактерийн бэлдмэл бол ТШО-г 30–35°С-д, ЭЗШБКО (энзимээр задалсан шар буурцаг, казейнт орчин) 20–25°С-д тус тус ашиглана. Хэрэв шалгагдаж байгаа бэлдмэл нь амьд вирусийн бэлдмэл бол ЭЗШБКО-д өсгөвөрлөх дээрх аль аль температурыг мөрдөнө. Мембран шүүлтүүрийн арга хэрэглэж байгаа нөхцөлд сульфид- полимиксин-сулфадиазины агар хэрэглэвэл *Clostridium* зүйлийн илрүүлэлт сайжирна (Tellez нар, 2005).

Хэрэв тэжээлт орчинд шууд тарилт хийхээр бол ариун соруур эсхүл тариур, зүү ашиглан биологийн материалыг шингэн тэжээлт орчинд үжил үл үүсгэх аргаар шууд тарьж шилжүүлнэ. Шинжилж байгаа биологийн бэлдмэл бичил биетийн эсрэг үйлчлэлтэй бол тарилт хийх бэлдмэлийн болон тэжээлт орчны эзлэхүүний харьцааг шалгалтын ажил эхлэхээс өмнө тогтоох ба үүний тулд 9CFR-ын 113.25 (d) хэсэгт тайлбарласнаар шинжилгээний дэлгэрэнгүй арга зүйг жишээ нь ариун чанар шалгалтын нэмэлт арга (USDA SAM 903)-аас харж болно.
https://www.aphis.usda.gov/animal_health/vet_biologics/publications/sam903.pdf (2025 оны 6-р сарын 30-нд нэвтэрсэн). Бичил биетний эсрэг үйлчлэлийг идэвхгүй болгож чадах тэжээлт орчны эзлэхүүнийг зөв тогтооход 2 дугаар хүснэгтэд жагсаасан 100 КҮН (колони үүсгэх нэгж) хяналтын бичил биетнийг ашиглана. Хэрэв шинжилж байгаа бэлдмэлд мертиолатыг хадгалааслагчаар оруулсан эсхүл мертиолатгүйгээр үхүүлсэн биологийн бэлдмэл эсхүл бактерийн амьд бэлдмэл бол дээрх догол мөрний зөвлөмжийг мөрдөнө. Хэрэв шалгагдаж байгаа дээж амьд вирусийн бэлдмэл бол ЭЗШБКО-д өсгөвөрлөх дээрх аль аль температурыг мөрдөнө. Хэрэв идэвхгүйжүүлсэн бактерийн вакцин нь клостридийн био бэлдмэл эсхүл клостридийн бүрэлдэхүүн хэсгийг агуулж байгаа бол ТШО-ны оронд үхрийн махны ханд 0.5%-иар нэмсэн ТШО хэрэглэнэ. Бүх шалгалтад ТШО болон ЭЗШБКО хоёулыг хэрэглэх нь тохиромжтой.

Хүснэгт 2. Америкт хуриматлуулсан өсгөврийн цуглуулга[1] (ATCC) дахь зарим омог, тохирох орчин, өсгөвөрлөлтийн нөхцөл

Орчин	Шалгалтын бичил биетэн	Өсгөвөрлөх	
		Температур (°C)	Нөхцөл
ТШО	*Bacillus subtilis* ATCC # 6633	30–35	Агаартай
ТШО	*Candida krusei* ATCC # 6258	20–25	Агаартай
ЭЗШБКО	*Bacillus subtilis* ATCC # 6633	30–35	Агаартай
ЭЗШБКО	*Candida krusei* ATCC # 6258	20–25	Агаартай
үхрийн махны ханд бүхий ТШО	*Clostridium sporogenes* ATCC # 11437	30–35	Агааргүй
үхрийн махны ханд бүхий ТШО	*Staphylococcus aureus* ATCC #6538	30–35	Агаартай
ТДА[2]	*Aspergillus brasiliensis* ATCC #16404	20–25	Агаартай
Мах пептоны агар, Мах пептоны шөл	*Pseudomonas aeruginosa* ATCC #9027	30–35	Агаартай

Ариун чанар шалгах мембран шүүлтүүрийн болон шууд халдвар хийх аль ч аргад бүх тэжээлт орчныг 14-өөс доошгүй хоногийн турш дулаан тогтоогуурт байлгана. Энэ хугацааны тодорхой үеүдэд болон 14 хоног ийнхүү байлгасны дараа дээжийн савнуудад бичил биетний ургалтыг шалгана. Өсгөвөрлөгдсөн бичил биетнийг сэлгэн өсгөвөрлөх болон Грамаар Будах аргаар баталгаажуулна.

2.1.3. Бичил биетний ургалтыг идэвхжүүлэх болон шинжилгээний үр дүнд нөлөөлөх байдлыг тогтоох жишээ

Тэжээлт орчны ариун чанарыг шалган баталгаажуулахдаа төлөөлөл болж чадах тооны савласан тэжээлт орчныг сонгон шалгалт бүрийг хийхэд тогтоосон хугацааны турш тохирох температурт байлгах замаар гүйцэтгэнэ.

Шалгаж байгаа бүтээгдэхүүн, түүний бүрэлдэхүүн хэсэг, эх эс, эх омог, шинжлэх бусад материалыг нэмсэн эсхүл огт оруулаагүй тэжээлт орчинд тухайн тэжээлт орчин бичил биетний ургалтыг дэмжих эсэхийг баталгаажуулахдаа шалгах бүтээгдэхүүн бүрд болон тэжээлт орчны шинэ цуврал бүрд жишээ нь 9CFR 113.25(б)-д тодорхойлсноор гүйцэтгэнэ. Шалгалтын дэлгэрэнгүй аргачлалыг жишээ нь USDA SAMs 900-902, USDA APHIS нэмэлт шинжилгээний арга – 900 цувралаас (2022 оны 7-р сарын 4-нд ашигласан) авч болно.

Шалгаж байгаа материал нэмээгүй тэжээлт орчинд тухайн тэжээлт орчин бичил биетний ургалтыг дэмжих эсэхийг 2 дугаар хүснэгтэд зөвлөсөн ATCC-ийн амьдрах чадвартай хяналтын 10-100 омгийг тэжээлт орчинд халдварлуулаад шаардлагатай нөхцөлийн дагуу өсгөвөрлөж шалгана.

[1] American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, Virginia 20110-2209, USA.
[2] ТДА: төмс декстроэтой агар

Шалгаж байгаа материал нэмсэн орчинд уг тэжээлт орчин бичил биетний ургалтыг дэмжих эсэхийг шалгахдаа шалгаж байгаа материал болон амьдрах чадвартай хяналтын 10-100 бичил биетийг шинжилгээ хийх саванд нэгэн зэрэг тарьж өгнө. Хэрэглэх савны тоо шалгах бүтээгдэхүүний эсхүл бүтээгдэхүүний бүрэлдэхүүн хэсгийн тооны хагасаас цөөнгүй байх хэрэгтэй. Тарилт хийсэн тэжээлт орчин бүхий бүх саванд хяналтын бичил биетэн өсгөвөрлөгдөж байгаа нь 7 хоногийн дотор илэрхий мэдэгдвэл шалгаж байгаа тэжээлт орчныг шаардлага хангана гэж үзнэ. Өсгөвөржилт илэрхий болсон тохиолдолд тэжээлт орчинд анх нэмсэн тэр бичил биетэн зөвхөн ургаж байгаа эсэхийг ялган тогтоож баталгаажуулах хэрэгтэй. Аль нэг тэжээлт орчинд өсгөвөржилт хангалтгүй явагдсан эсхүл ялган авсан бичил биетэн нь анх суулгасан материалынхаас өөр байгаа бол ариун чанарын шалгалтыг хүчингүйд тооцно.

Хэрэв шалгаж буй материал тэжээлт орчныг булингартай болгосны улмаас бичил биетэн ургаж байгаа эсэхийг шууд харж тодорхойлох боломжгүй болсон бол өсгөвөрлөж эхэлснээс хойш 14 хоногийн дараа тодорхой хэсгийг (тус бүр нь 1 мл-ээс багагүй) ижил тэжээлт орчинтой шинэ сав руу шилжүүлж дараа нь анхны болон шилжүүлж хийсэн савыг 4-өөс доошгүй хоног өсгөвөрлөнө.

2.2. Эх омгийн бэлдэц, амьд бактерийн биобэлдмэлийн цэвэршилтийг шалгах ерөнхий аргачлалын жишээ

Бактерийн эх омгийн бэлдэц эсхүл амьд бактерийн биобэлдмэлийн цуврал бүрийн цэвэршилтийг ЭЗШБКО-д тарилт хийж 20–25°С-д 14 хоног, харин ТШО-д тарилт хийгээд 30–35°С-д 14 хоног өсгөвөрлөж шалгана. Ариун, нямбай үйл ажиллагаагаар лабораторийг бохирдолгүй байлгаж ариун соруур, тариур, зүү ашиглан биологийн бэлдмэлээс шаардагдах хэмжээгээр авч үжил үүсгэлгүйгээр дээрх хоёр төрлийн тэжээлт орчинд шууд шилжүүлэн хийнэ. Биологийн бэлдмэлээс суулгалт хийсэн хэмжээ болон тэжээлт орчны харьцаа 1/15 байна. Эерэг болон сөрөг хяналтыг хэрэглэнэ.

Хэрэв хийсэн тарилтын эсхүл бактерийн вакцины ургалтаас тэжээлт орчин булингартвал бичил биетний хэвийн бус ургалт биш гэдгийг нүдээр харж шалган тогтоох боломжгүй учраас булингар үүссэн бүх хуруу шилнээс 3 дахь өдрөөс 11 дэх өдөр хүртэл сэлгэн өсгөвөрлөнө Сэлгэн өсгөвөрлөхдөө 0.1–1.0 мл-ийг ялгаварлах шөлөн орчин болон агарт шилжүүлж хийгээд адилхан 14 хоног тогтмол дулаантай газар байлгана. Грамын будгаар будаж микроскопоор давхар шалгах хэрэгтэй.

Хамт шалгасан эерэг хяналттай харьцуулахад шалгалт хийж байгаа аль ч саванд хэвийн бус ургалт байхгүй бол тухайн биобэлдмэлийн цуврал цэвэршилтээрээ шаардлага хангана гэж үзнэ. Хэвийн бус ургалт илэрсэн ч энэ нь тэжээлт орчин эсхүл технологиос шалтгаалсныг сөрөг хяналт харуулсан бол эхний шинжилгээгээ давтан хийнэ. Харин хэвийн бус ургалт илэрсэн ч шинжилгээг хүчингүй болгох шалтгаан гараагүй бол хийсэн шинжилгээгээ давтана. Давтах шинжилгээнд эхний шинжилгээнд хэрэглэсэн биологийн бэлдмэлийн савлагаа болон шалгалтын савны тоог хоёр дахин нэмнэ. Давтах шинжилгээгээр хэвийн бус ургалт илрээгүй бол биологийн бэлдмэлийг цэвэршилтийн хувьд шаардлага хангана гэж үзэж болох боловч эхний хийсэн шалгалт лабораторийн дотоод бохирдлоос шалтгаалаагүй гэдэгт итгэлтэй байгаа бол эхний болон давтах шинжилгээний аль аль үр дүнг тухайн улсын хяналт зохицуулалтын холбогдох агентлагт тайлагнаж үнэлгээ хийлгэнэ. Хэрэв шинжилгээний аль нэг саванд хэвийн бус ургалт илэрсэн бол биологийн бэлдмэлийг цэвэршилтийн хувьд шаардлага хангахгүй гэж үзнэ. Гэхдээ хэрэв давтах шинжилгээ хийхэд тэжээлт орчин эсхүл технологиос шалтгаалсан алдаа гарсныг сөрөг хяналт харуулсан бол давтах шинжилгээг дахин хийнэ.

2.3. *Brucella sp*. тэр дундаа *B. abortus* агуулаагүйг тогтоох тусгай шалгалтын аргачлалын жишээ (ерөнхий шалгалтын арга үр дүнд хүрээгүй үед)

Өсгөвөрлөгдөхдөө хэцүү *B. abortus*-ын 2-р биохэвшлийн тодорхой тооны (10–100 КҮН орчим) эсийг аягатай баяжуулах шөлөн тэжээлт орчинд тарилт хийх замаар уг тэжээлт орчин *B. abortus*-ын ургалтыг дэмжиж байгаа эсэхийг тэжээлт орчны цуврал бүрд шалгаж тогтооно. Тэжээлт орчин энэ биохэвшлийн ургалтыг дэмжиж байвал бусад бүх биохэвшлийн ургалтыг хангана.

Бэлтгэсэн үндсэн эсхүл ажлын эх омог эсхүл эх эсийн материалаас 1 мл-ийг авч 9 мл баяжуулах шөлөнд хийнэ. Энэ үеэр 1 аяга Феролын тэжээлт орчин (B. Abortus-д зориулсан) эсхүл ийлдэсний дектроз агарт (ИДА) (B. MelitensБУДАХ АРГА-д зориулсан) шинжилж байгаа бүтээгдэхүүнээс 100 мкл тарьж L хэлбэрийн, ариун тараагчаар тараана. Тарилт

хийгээгүй аягатай агар болон баяжуулах шөлөн тэжээлт орчинтой колбыг сөрөг хяналтаар авна.

Саатуулагч бодисын шалгалт хийхдээ өмнө нь бэлтгэсэн вирусийн үндсэн болон ажлын эх омог эсхүл эх эсийн материал болон *B. abortus*-ын 10-100 КҮН-ээс 100 мкл-ийг хос аяганд тарилт хийнэ. Хос аяганд *B. abortus*-ын 10-100 КҮН-ээр тарилт хийж эерэг хяналт бэлтгэнэ.

Аяга болон шөлийг 5–10% CO_2 орчинд 37°C-д байлгана.

Тарилт хийснээс хойш 4 ба 8 дахь хоногт аяга дахь колонийн ургалтыг шалгана. Нийт 21 хоногт баяжуулах шөлийг 7 хоног тутамд Феролын эсхүл ИДА агартай аяганд нэмээд ургалтыг илүү нэг 7 хоног үргэлжлүүлэн шалгана.

Өсгөвөрлөлтийн хугацаанд эерэг хяналт болон шинжлэх материал агуулсан аягыг зөвхөн эерэг хяналтын аягатай харьцуулалт хийж хэрэв шинжлэх материал нэмсэн орчинд бичил биетэн сааталгүй ургасан бол шинжилгээний үр дүнд нөлөөлөх эсэхийн шалгалт амжилттай болсон, уг шинжилгээ мэдрэмтгий гэдэг нь батлагдана.

Баяжуулах шөлөн орчинтой колбын орчин бүүдийж эсхүл аяганд бохирдуулагч бичил биетэн ургасан ямар нэг сэжигтэй шинж илэрвэл ПГУ-аар шинжилж *B. abortus* байгаа эсэхийг баталгаажуулна.

2.4. *Salmonella* илрүүлэх ерөнхий аргачлалын жишээ

Өндөг ашиглан үйлдвэрлэдэг биологийн урвалжийн цуврал бүр *Salmonella*-ийн бохирдолгүй байх ёстой. Энэ чанарыг цуврал бактерийн үржлийг зогсоох болон бактери устгах бодис нэмэх шатнаас өмнө шалгана. Цуврал бүрээс таван сорьц авч шалгана: сорьцоос 5 мл дээж авч 100 мл триптозын шөл болон тетратионатын шөлөнд тарина. Тарилт хийсэн шөлийг 35–37°C-д 18–24 цаг өсгөвөрлөнө. Эдгээр шөлнөөс Макконкей болон *Salmonella–SЦНУgella* агарт шилжүүлэн 18–24 цаг өсгөвөрлөсний дараа шалгана. Хэрэв *Salmonella*-ийн хэв шинжит ургалт илрэхгүй бол агартай аягатай зүйлийг ахин 18–24 цаг өсгөвөрлөөд дахин шалгаж үзнэ. Хэрэв *Salmonella*-ийн хэв шинжит ургалт ажиглагдвал түүний мөн эсэхийг ялган тогтоох зорилгоор ялгаварлан оношлоход тохирох тэжээлт орчинд сэлгэж өсгөвөрлөнө. Өсгөвөрлөж байгаа материалд *Salmonella* ийлдсэн хэвшлийг илрүүлэх зорилгоор мэдрэмтгий ПГУ хэрэглэж болно. Хэрэв *Salmonella* илэрвэл тухайн багцыг шаардлага хангахгүй гэж үзнэ.

3. *Mycoplasma* илрүүлэх жишээ

3.1. *Mycoplasma mycoides* дэд зүйл *mycoides* агуулаагүйг тогтоох тусгай аргачлалын жишээ (ерөнхий шалгалтын арга үр дүнд хүрээгүй үед)

Шалгалтыг эхлүүлэхийн өмнө тэжээлт орчны цуврал бүр *M. mycoides* subsp. *mycoides (Mmt)* PG1 хэвшлийн омгийн ургалтыг нөхцөлдүүлдэг эсэхийг тодорхойлох шаардлагатай. Микоплазмын ердийн шөл, агарыг хэрэглэдэг боловч эдгээрт гахайн ийлдэс нэмсэн байдаг. Шөл болон агарын цуврал бүрд *Mmt* 10–100 КҮН-ээр халдвар хийнэ. Үүнийг 5–10% CO_2-той нөхцөлд 37°C-д 3-7 хоног өсгөвөрлөхөд *Mmt* зохих хэмжээний ургалт өгсөн бол хатуу тэжээлт орчин нь тохирч байгааг харуулна. Шөлөн өсгөвөөс сэлгэн өсгөвөрлөсөн аягатай агарт эхний сэлгэх өсгөвөрлөлтөөс хэтрэлгүй ургалт илэрсэн бол шингэн тэжээлт орчин нь тохирч байгааг харуулна. Хэрэв ургалт нь буурвал өөр цувралын тэжээлт орчин авч дахин шалгана.

Шалгах 1 мл эс эсхүл эх омгийн вирусийг 9 мл шингэн тэжээлт орчин руу тарьж энэ материалаас 100 мкл-ийг микоплазмын хатуу агар дээр шилжүүлнэ. Халдварлуулах бүтээгдэхүүний эзлэхүүн тэжээлт орчны эзлэхүүний 10%-иас хэтэрч болохгүй. Шингэн тэжээлт орчинд 5–10% CO_2-той нөхцөлд 37°C -д өсгөвөрлөж 7, 14, 21-дэх хоног дээр 100 мкл шөлийг сэлгэн өсгөвөрлөнө. Аягатай агарыг 5–10% CO_2-той нөхцөлд 37°C-д 14-өөс доошгүй хугацаагаар, харин 21 дэх хоногт сэлгэсэн өсгөврийг 7 хоног тус тус өсгөвөрлөнө. Халдвар хийгээгүй микоплазмын шөл болон агартай аягыг сөрөг хяналтын адилаар тогтмол дулаантай газар байлгана. Саатуулагч бодис агуулж байгаа эсэхийг тогтоохын тулд 1 мл дээжийг 9 мл шингэн тэжээлт орчин руу хамт тарьж энэ шингэлэлтээс 100 мкл-ийг авч шөл болон аяга тус бүрд Ммт 10–100 КҮН агуулсан хатуу тэжээлт орчин дээр шилжүүлнэ. Эерэг хяналтууд болгон тус бүр нь *Ммт* 10–100 КҮН бүхий 9 мл микоплазмын шингэн тэжээлт орчин болон миккоплазмын хатуу тэжээлт орчин бэлтгэд дээжийн адилаар өсгөвөрлөнө.

Хамт тарьсан шөлний өөрчлөлтийг өсгөвөрлөлтийн хугацаанд эерэг хяналттай харьцуулан харж хэрэв бичил биетний ургалтыг саатуулаагүй байгаа бол тухайн нөхцөлд шалгагдаж байгаа бүтээгдэхүүн нь бичил биетний эсрэг идэвхгүй байсан аль эсхүл ийм идэвх нь

шингэлэлтийн үр дүнд ихээхэн буурсныг илтгэнэ. Шингэн болон хатуу тэжээлт орчинд *Ммт* огт ургаагүй бол шалгагдаж байгаа бүтээгдэхүүн бичил биетний эсрэг идэвхтэй байгааг харуулах ба шалгалтад үл тэнцэх ба шалгалтыг давтах шаардлагатай.

Хэрэв бичил биетний эсрэг идэвхтэй байгаа бол шинжилж байгаа бүтээгдэхүүнийг цааш нь шингэлэх шаардлагатай байж магадгүй. Жишээ нь дээрх шалгалтыг дахин хийхдээ 39 мл микоплазмын шөл болон 1.0 мл дээж (өөрчлөлтийн хяналтад *Ммт* 10–100 КҮН-ээр, эерэг хяналтад Mmm 10–100 КҮН-ээр болон шөл, тарилт хийгээгүй тэжээлт орчныг сөрөг хяналтаар) ашиглан шинжилнэ. Бүх шөл болон аяганд ургалт илэрхий явагдаж байгаа эсэхийг шалгана. Шинжилгээний өсгөврийг сөрөг хяналт, эерэг хяналт, саатуулалтын хяналттай харьцуулж бичил биетэн ургаж байгаа эсэхийг нотлон харуулна.

Шинжилж байгаа дээжид бичил биетэн ургаж байгаа нь нотлогдвол өвөрмөц ПГУ-ын шинжилгээгээр бохирдуулагч бактерийг ялган тогтоох ба *Ммт* байгаа эсэхийг баталгаажуулна.

3.2. *Mycoplasma* spp.-ийг ялгаварлан үгүйсгэх ерөнхий шинжилгээ

Өсгөвөрлөхөд 28 хүртэл хоног шаарддаг буюу төдийлөн хэцүү бус *Mycoplasma* spp-ыг ялгаварлан үгүйсгэх шинжилгээний нийтлэг аргад микоплазмын энгийн тэжээлт орчин хэрэглэнэ. Зарим микоплазмыг өсгөвөрлөж чадахгүй тохиолдолд Веро эс гэх мэт илрүүлэлтийн дамжмал эс ашиглах, ДНХ-ийг будах, ПГУ хэрэглэх зэргээр биологийн амьд дээжид шинжилгээ хийнэ.

Нэмэлт дэлгэрэнгүй аргачлалыг Мал эмнэлгийн эмийн бүтээгдэхүүн GL34 бүтээл: https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl34-biologicals-testing-detection-mycoplasma-contamination- scientific-guideline болон АНУ-ын ХАА департаментаас SAM 910: https://www.aphБУДАХ АРГА.usda.gov/animal_ health/vet_biologics/publications/910.pdf авч болно (аль аль цахим холбоосоор 2023 оны 07-р сарын 25-нд нэвтэрсэн).

4. Риккетс болон эгэл биетнийг илрүүлэх жишээ

Риккетс эсхүл эгэл биетнийг ялгаварлан үгүйсгэх ерөнхий шинжилгээний аргачлал байхгүй. *Coxiella burnetti* (Ку-халуурал), *Ehrlica canis*, *Trypanosoma evansi, Babesia caballi* зэрэг анхаарал татсан өвөрмөц үүсгэгчдийг ялгаварлан үгүйсгэх аргачлал жишээ нь Австралид импортлох зориулалтын мал эмнэлгийн вакцинд эмгэг үүсгэгч илрүүлэх аргын эмхэтгэлд (Австралийн Засгийн газрын ХАА, ой, загасны департмент (2013]) бий.

4.1. *Babesia caballi* болон *Theileria equi*-г ялгаварлан үгүйсгэхэд зориулж мэдээлсэн аргуудад суурилсан өвөрмөц шинжилгээний зааврын жишээ

Babesia caballi болон *Theileria equi*-г *in vitro* нөхцөлд адууны ийлдэс 40%-иар нэмсэн адууны цусны улаан эс 10% бүхий тэжээлт орчинд маш бага хүчилтөрөгчтэй нөхцөлд өсгөвөрлөж болно. Өсгөвөрлөх аргаар *T. equi*-г ялгахад *B. caballi*-аас илүү нарийн төвөгтэй байдаг. Өсгөврөөс 7 хоногийн турш өдөр бүр түрхэц бэлтгэн Гимзээр будна (Avarzed нар, 1997; Ikadai нар, 2001). *Babesia caballi*-ийн онцлог шинж нь нэг төгсгөлөөрөө холбогдсон хос мерозоиттой байдаг. Харин *Theileria equi* нь мерозоит нь дөрвөлсөн хэлбэр буюу ‘Мальтын загалмай’ үүсгэдэг гол онцлог шинжтэй. ПГУ-аар оношийг баталгаажуулна. (2.5.7 *Адууны хачгийн халуун өвчин* бүлгийг үзэх). Бүхэл цус эсхүл эрхтэн агуулаагүй биологийн бэлдмэл шинжлэхэд молекул оношилгооны арга хэрэглэнэ. Адууны хачгийн халуун өвчний үүсгэгчийг илрүүлэхэд хамгийн мэдрэмтгий бөгөөд өвөрмөц шинжилгээний аргад молекул оношилгооны ПГУ болон гогцоон холбоост изотермийн олшруулах (LAMP) арга орно (Alhassan нар, 2007).

5. Шимэгчийн эсрэг вакцинд гаднын зүйл байгаа эсэхийг шалгах аргачлалын жишээ

Шимэгчийн эсрэг амьд вакциныг амьд вирус/бактерийн вакцинд хэрэглэдэгтэй адилхан шинжилгээний аргачлал ашиглан шалгана. Амьд тахиа ашиглан үйлдвэрлэж тахиаг дархлаажуулахаар ашиглах *Eimeria spp* шимэгчийн эсрэг амьд вакцинд шувууны гаралтай халдварын үүсгэгч байхгүй болохыг тогтоох аргын жишээг дор оруулав. Тахианы кокцидиозын амьд вакциныг (Eimeria spp.) нь кокцид шимэгчийн тохирох зүйлийн омог эсхүл омгуудын бүрээсжсэн ооцитээр бэлтгэх ба вакцины эх нөөцийг тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй тахианд үйлдвэрлэнэ. Вакцин үйлдвэрлэх, шалгах аргыг Европын фармакопеид (2023) нарийн тодорхойлсон.

Амьд вакцинд гаднын өвчний үүсгэгч агуулагдаагүйг тогтоохын тулд тахианы кокцидийн амьд вакцины тусгайлсан монографын 2.6.24: Шувууны вируст вакцин: эх омгийн бэлдцэд өөр өвчний үүсгэгч байгаа эсэхийг шалгах 1-ээс 6 дахь шинжилгээний аргыг мөрдөнө. Дурдсан шалгалтын аргыг ашиглахдаа үндсэн эх омгийн бэлдцэд ашиглаж байгаа бичил биетнийг үндсэн эх омгийн бэлдцээс таваас илүүгүй зорчуулсан (уг шалгалт эхлэх үед) байх ёстой.

Европын фармакопеин 2.6.24 бүлэгт дурдсан аргачлалын дагуу кокцидиоз өвчний вакцины шалгалтад a) -aac d) хүртэл, f) болон h)-д заасан ерөнхий нөхцөлийг баримтална. Хураангуйлбал: шалгалтад ашигласан тахиа, тахианы гаралтай зүйл, эсийн өсгөвөр тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгч агуулаагүй, ашигласан эсийн өсгөврийн шинж чана\арыг сайтар тогтоосон, илүү олон байж болох ч эсийн өсгөврийг хоёроос доошгүй ихэрлүүлж хэрэглэх, тарилт хийх test substance вакцины 10-аас доошгүй тун агуулсан, вакцины эх омогт өөр үүсгэгч байхгүйг тогтоох/саармагжуулахад ашиглах урвалж бодис нь шувууны гаралтай өөр халдварын үүсгэгч байхгүйг тогтооход нөлөөлж болзошгүй саатуулагч бодис болон өөр эсрэгбие агуулаагүй байх шаардлагатай.

5.1. Шалгалт 1. Өндөглөгч тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг шинжлэх замаар гаднын үүсгэгч байгаа эсэхийг шалгах

Шинжлэх материалыг 0.2 мл тарьц тутамд вакцины наад зах нь 10 тун агуулагдаж байхаар тооцож шингэлнэ. Дараа нь 0.2 мл саармагжуулсан эх омгийг тарилтад ашиглана.

Үе шат 1

i) 10 × 9- -өөс 11-хоногийн хөврөлжүүлсэн өндөгний аллантойны хөндийд тарьж амьдрах чадварыг 7 хоног шалгана.

ii) 10 × 9- өөс 11- хоногийн хөврөлжүүлсэн өндөгний хорио аллантойны мембран дээр (CAM) тарьж амьдрах чадварыг 7 хоног шалгана.

iii) 10 × 5- аас 6- хоногийн хөврөлжүүлсэн өндөгний шар уургийн уутанд тарьж амьдрах чадварыг 12 хоног шалгана.

Эхний 24 цагийн дотор үхвэл өвөрмөц бус гэж үзэн хаяж зайлуулна. 24 цагийн дараа үхсэн болон өсгөвөрлөх хугацаа дуусахад амьд үлдсэн бүх хөврөл болон CAM-ыг харж хэвийн бус хувирал байгаа эсэхийг харж шалгана. Бүх аллантойны шингэнээс авч цус наалдуулагч үүсгэгч байгаа эсэхийг шинжилнэ.

.Амьд хөврөлийн материалыг нийлүүлээд, харин үхсэн хөврөлийг тус тусад нь авч дээрх 1-р шатны аргачлалаар дараагийн шатны өндөгний шинжилгээ хийнэ.

Хэрэв хөврөл/CAM-д ил харагдах гажиг илрэхгүй бол хөврөл хорон чанар эсхүл шинжилгээний материалаас шалтгаалан үхэхгүй бөгөөд аллантойны шингэний цус наалдуулах урвал сөрөг гарвөл эх омгийн бэлдэц тэнцэнэ.

5.2. Шалгалт 2. Тахианы бөөрний эсэд шалгах

Шинжлэх 0.1 мл материалыг (1 дэх шинжилгээнд бэлтгэсэн) 5 × 25 см^2 тахианы бөөрний зайгүй битүү ургасан дан үе эсэд тарина. 2 × 25 см^2 дан үе эсийг сөрөг хяналтаар авч адилхан байдлаар боловсруулах ба гэхдээ шинжлэх материал оруулахгүй. Тогтворжуулагч тэжээлт орчин нэмэхийн өмнө 1 цаг тогтмол дулаанд байлгана.7 хоног өсгөвөрлөж 24- өөс 48 цаг тутамд ЭЭН-г шалгана. 1 ба 2-р үе шатны хооронд –80°C-д нэг эсхүл хоёр удаа хөлдөөж гэсгээн эсийг задална.

Илрүүлэлтийг шалгахын тулд 3-р үе шатад эсийг сэлгэн өсгөвөрлөнө. Илрүүлэлтийн үнэлгээнд шаардагдах дан үе эс нь (таван дан үе тутмаас from each of the five monolayers) 10 см дан үе эсийг Гимза, гематоксилин болон эозинээр будахад, 25 см^2 дан үе эс тахианы улаан эс наалдуулан шингээхэд, колбо тус бүрээс эсийн өсгөврийн дээд талын шингэнийг тахианы цусны улаан эс ашиглан цус наалдуулах урвалаар үнэлэхэд ашиглана.

Өөр халдварын үүсгэгч гэж үзэхээр өсгөвөр гарахгүй бол шинжилгээг хүчинтэй гэж үзнэ. Өөр халдварын үүсгэгч байх нотолгоо илрээгүй вакцины цуврал шалгалтад тэнцэнэ.

5.3. Шалгалт 3. Шувууны леикоз өвчний (ШЛӨ) вирусийн шалгалт

Шинжлэх 0.1 мл материалыг (1 дэх шинжилгээнд бэлтгэсэн) 5 × 25^2 см, зайгүй битүү ургасан DF-1 эс (хувилмал эс)–д тарина. Хувилмал эс тус бүр 10 × 25^2 см = нийт 50 см талбайтай байх ёстой. Хэрэв боломжтой бол тахианы хөврөлийн фибробластын анхдагч/хоёрдогч

эсийг ашиглах ба ингэхдээ ШЛӨ-ий A, B, J дэд хэвшилд генетикийн хувьд мэдрэмтгий болох нь тогтоогдсон, зөвхөн гаднын гаралтай ШЛӨ-ий вирусийн C/E омгийн үржилтийг дэмждэг, тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй тахианы 9- өөс 11 хоногтой хөврөлийн эдээс бэлтгэнэ. Нэмээд илүү 2 × 25 см^2 хувилсан (× 4) дан үе эсийг сөрөг хяналтаар ашиглана.

Нэмээд илүү 2 × 25 см ^{2} хувилсан дан үе эс тус бүрийг ШЛӨ-ий A, B, J дэд бүлгийн тохирох омгоор (0.1 мл-дэх эсийн өсгөврийн халдварлуулах тунгийн [CCID] голч 10-аас хэтрэхгүй) халдварлуулж эерэг хяналтаар ашигласан (нийт 12 эсрэг хяналтын колбо.). Тогтворжуулах тэжээлт орчин нэмэхийн өмнө шингээх зорилгоор 1 цаг өсгвөрлөнө. Нийтдээ 9 хоног өсгөвөрлөх ба 3-4 хоногт сэлгэн өсгөвөрлөнө.

Зорчуулалт бүрээс эсийг авч үлдэн өсгөвөрлөх хугацааны төгсгөлөөр хураан авна. Хувилсан эс бүхий колбо тус бүрийн эсийг авч нийлүүлээд барбиталаар буферждүүлсэн физиологийн уусмалд 10 эс/мл байхаар тооцож уусган сэргээнэ. Аливаа холбогдсон эсрэгтөрөгчийг салгахын тулд гурван удаа хөлдөөж гэсгээгээд дараа нь ШЛӨ-ий вирус байгаа эсэхийг хавсарга холбох урвал эсхүл эсрэг төрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА аргаар шинжилнэ.

Хэрэв ижилхэн хувилмал дан үе эсийн эерэг зургаан хяналтын таваас доошгүйд бүлэг өвөрмөц эсрэгтөрөгч илэрвэл шинжилгээг хүчинтэй гэж үзэх ба шинжилгээний сөрөг дан үе эсэд эсрэгтөрөгч илрэхгүй. Шинжилсэн нэгээс олон дан үе эс эргэлзээтэй байвал эсийн задардасыг сөрөг гартал нэмж шинжилгээ хийнэ.

ШЛӨВ-ийн эсрэгтөрөгч байх нотолгоо гарахгүй бол тухайн цуврал вакцин шалгалтад тэнцэнэ.

5.4. Шалгалт 4. Шувууны ретикоэндотелийн хавдрын вирус (РЭХВ)

Шинжлэх 0.1 мл материалыг (1 дэх шинжилгээнд бэлтгэсэн) тахианы хөврөлийн фибробластын зайгүй битүү дөнгөж ургасан дан үе 5 × 25 см^2 эс (тусгайлан заасан эмгэгтөрүүлэгчгүй тахианы 9-11 хоногтой хөврөлийн эдээс бэлтгэсэн) дээр тарина. Нэмээд илүү 2 × 25 см^2 дан үе эсийг сөрөг хяналтаар, бас нэмээд 4 × 25 см^2 дан үе эсийг РЭХВ тохирох омгоор халдварлуулж (0.1 мл-д 10 CCID-аас илүүгүй) эерэг хяналтаар ашиглана. Тогтворжуулах тэжээлт орчин нэмэхийн өмнө шингээх зорилгоор 1 цаг өсгвөрлөнө. Нийтдээ 10 хоног өсгөвөрлөх ба 3-4 хоногт сэлгэн өсгөвөрлөнө.

Хэрэв аль ч зорчуулалтын дараа таван дан үе эсээс дөрөв хүрэхгүй нь, эерэг дөрвөн хяналтын гурав хүрэхгүй нь эсхүл хоёр сөрөг хяналтын дан үе эсийн аль нь ч амьд бус байвал шинжилгээг хүчингүйд тооцно.

Сүүлийн дэд өсгөврийн тухайд 11 × колбо тус бүрийн дэд өсгөврийг колбо тус бүрд багадаа 10 см^2 дан үе эс байхуйцаар тооцож тохирох субстратад хийнэ. Өвөрмөц үүсгэгчийг илрүүлэхийн тулд дархлааны будалтын арга (ФЭБ) хэрэглэн РЭХВ байгаа эсэхийг шалгана.

ФЭБ аргаар шинжлэхэд дөрвөн эерэг хяналтын гурваас цөөнгүй нь РЭХВ-д эерэг байвал шинжилгээг хүчинтэйд тооцно. ФЭБ аргаар шинжлэхэд сөрөг хяналт болон шиинжилгээний колбо эерэг дүн үзүүлэхгүй байх ёстой.

РЭХВ-ийн эсрэгтөрөгч байх нотолгоо гарахгүй бол тухайн цуврал вакцин шалгалтад тэнцэнэ

5.5. Шалгалт 5. Тахианы цус багасах өвчний вирус (ТЦБӨВ)

Шинжлэх 0.1 мл материалыг (1 дэх шинжилгээнд бэлтгэсэн) 5 × 20 мл MDCC-MSBI эсийн цийдмэгт 5 × 10 эс/мл хэмжээгээр халдварлуулна. Цийдмэг тус бүрийг дан 25 см^2 колбод хийнэ. Нэмээд 2 × 25 см^2 колботой эсийн цийдмэгийг сөрөг хяналт болгоод бас нэмээд 4× 25 см^2 колботой эсийн цийдмэгт ТЦБӨВ-ийн тохирох омгоор халдварлуулж (0.1 мл-д 10 CCID-аас илүүгүй) эерэг хяналтаар ашиглана. Нийтдээ 24 хоног өсгөвөрлөх ба 3-4 хоногийн зайтайгаар найман удаа сэлгэн өсгөвөрлөнө. Дэд өсгөвөр хийх явцад түүнд бодис солилцооны улмаас өнгө өөрчлөгдөнө. Тэжээлт орчин хяналтын колботой харьцуулахад улаан болно. ЭЭН бас илэрнэ.

Шинжилгээний дүн эерэг байх төлөвтэй байвал эсхүл өсгөвөрлөлтийн сүүлчээр колбо тус бүрээс эсийг хураан авч бага хурдаар хурилдуурдан тунааж түүнийг ойролцоогоор 1 × 10 /м-ээр уусган сэргээнэ. 25мкл эсийн цийдмэгийг тохирох шилэн тавиур шил дээр хатаагаад ТЦБӨВ илрүүлэх дархлаа судлалын будалт хийх зорилгоор бэхжүүлнэ.

ФЭБ аргаар шинжлэхэд дөрвөн эерэг хяналтын гурваас цөөнгүй нь ТЦБӨВ.д эерэг байвал шинжилгээг хүчинтэйд тооцно. ФЭБ аргаар шинжлэхэд сөрөг хяналт болон шинжилгээний колбо ТЦБӨВ-д эерэг дүн үзүүлэхгүй байх ёстой.

ТЦБӨВ-ийн эсрэгтөрөгч байх нотолгоо гарахгүй бол тухайн цуврал вакцин шалгалтад тэнцэнэ

5.6. Шалгалт 6. Гаднын өөр үүсгэгчийг тахиа ашиглан шалгах

Наад зах нь 10 × 2 долоо хоногтой дэгдээхэйд вакцины 100 тунг булчинд тарьж, 10 тунг нүдэнд дусааж олгоно. Хэрэв уг тун дээр дурдсан хоногийн бойжилттой дэгдээхэйд эмгэг үүсгэвэл хэрэв шаардлагатай бөгөөд үндэслэлтэй бол илүү олон хоногтой дэгдээхэй ашиглана. 2 долоо хоногийн дараа давтан халдвар хийнэ.

Дэгдээхэйг халдвар хийсэн өдрөөс хойш 5 долоо хоног ажиглана. Туршилтын хугацаанд бичил биетний эсрэг бодис хэрэглэхгүй.

Турших хугацаа дуусах үед дэгдээхэйн 80%-иас илүү нь амьд байвал шинилгээг хүчинтэйд тооцно.

Туршилтын төгсгөлд бүх дэгдээхэйнээс цусны ийлдэс цуглуулж 3-р хүснэгтэд заасан үүсгэгч тус бүрийг илрүүлэх шинжилгээний аргыг сонгон ийлдсэнд эсрэгбие тодорхойлно. Шинжилж буй материалтай холбоогүй өвчний илрэл болон 3-р хүснэгтэд жагсаасан ямар нэг үүсгэгчийн эсрэгбие илэрвэл гаднын өөр үүсгэгч байгаагийн нотолгоо болно.

Хүснэгт 3. Заасан шинжилгээний аргаар дараах өвчний үүсгэгчийн эсрэгбие илэрвэл гаднын өөр халдвар байгаагийн нотолгоо болно.

Үүсгэгч	Шинжилгээний аргын төрөл
Шувууны аденовирус 1	ВСУ, ЕЛИЗА, АГНТУ
Шувууны тархи нугасны үрэвслийн вирус	ЕЛИЗА, АГНТУ
Шувууны гуурсан хоолойн үрэвслийн вирус	ЕЛИЗА, ЦНУ
Шувууны залгиур, гуурсан хоолойн халдварт үрэвслийн вирус	ВСУ, ЕЛИЗА, Будах арга
Шувууны лейкоз өвчний вирус	ВСУ, Будах арга
Шувууны бөөрний үрэвслиын вирус	Будах арга
Шувууны ортореовирус	Будах арга, ЕЛИЗА
Шувууны торлог хөхөлжийн өвчний вирус	АГНТУ,Будах арга, ЕЛИЗА
Тахианы цус багасах өвчний вирус	Будах арга, ЕЛИЗА ВСУ
Өндөглөлт буурах хам шинж	Будах арга, ЕЛИЗА, ВСУ
Шувууны үений халдварт үрэвсэл өвчний вирус	Ийлдсэн хэвшил 1: АГНТУ, ЕЛИЗА, ВСУ
	Ийлдсэн хэвшил 2: ВСУ
Томууны А вирус	АГНТУ, ЕЛИЗА, ЦНУ
Марекийн өвчний вирус	АГНТУ
Ньюкаслын өвчний ьирус	ЦНУ, ЕЛИЗА
Шувууны мета уушгины үрэвсэл	ЕЛИЗА
Салмонелла цагаан чацга	ИНУ

АГНТУ: агарын гельд нэвчин тунадасжих урвал; ЕЛИЗА: энзим холбоост дархлааны урвал; ЦНУ: цус наалдалтыг саатуулах урвал; Будах арга: Дархлааны будах арга (үүнд гэрэл цацруулалтын арга орно); ИНУ ийлдэсний наалдуулах урвал; ВСУ: вирус саармагжуулах урвал.

6. Вирус илрүүлэх жишээ

Товч өгүүлбэл: ерөнхий шинжилгээний аргад ихэвчлэн вакцин хэрэглэх заалттай зүйлийн амьтны гаралтай дамжмал болон анхдагч эс ашиглах, бохирдуулагч байж болзошгүй вируст мэдрэмтгий нь тогтоогдсон, ихэвчлэн 3-4 долоо хоногийн хугацаанд долоо хоног тутамд сэлгэн өсгөвөрлөхөөр халдвар хийсэн эс ашигладаг. Вирусийн эх омгийг эцсийн бүтээгдэхүүнийг хэрэглэх заалттай зүйлийн амьтны гаралтай анхдагч эсийн өсгөвөрт шалгах шаардлагатай. Дан үе эс өсгөвөрлөлтийн 21 ба 28 дахь хоногт бичил бие бүтцийн судалгааны будалтын тохирох арга ашиглан ЭЭН-г үнэлэх, усан гахай болон тахианы цусны улаан эс ашиглан цус шингээх бодис байгаа эсэхийг цус наалдуулан шингээх урвалаар тогтооно. Ерөнхий шинжилгээний арга нь тухайн анхаарал татсан вирусийг бүгдийг нь бүх улс оронд бүрэн мэдэрч илрүүлж чадахгүй ч анхны илрүүлэх шинжилгээнд ач холбогдлоо өгнө.

Тусгай шинжилгээнд хэрэглэх шинжилгээний материалыг ялгаварлан үгүйсгэх гэж байгаа вируст мэдрэмтгий, мэдрэх чанар сайтай дамжмал эсэд халдварлуулдаг бөгөөд эсийн өсгөврөөр олшруулахад ихэвчлэн 28 хүртэл хоног шаардлагатай боловч вирусээс хамааруч илүү удаан хугацаагаар өсгөвөрлөх шаардлага гарч болно. Тусгайлан авч үзэх вирусийн бохирдлыг илрүүлэхдээ ЭЭН-г тогтоох аргыг эсрэгтөрөгч илрүүлэх илүү мэдрэмтгий аргатай эсхүл эсийн өсгөврөөр олшруулсны дараа ФЭБУ, ПГУ зэрэг молекулын шинжилгээ, ЕЛИЗА урвалтай хамтруулан ашиглана.

Шинжлэхээр зорьж байгаа ямар нэг вирусийг үржүүлэн олшруулахад дамжмал эс ашигладаг бүх шинжилгээ нь тухайн эс тэрхүү вируст мэдрэмтгий эсэх, түүнчлэн тухайн эсэд вирус агуулагдаж байгаа эсэхийг таних эсэхээс хамааралтай. Хэрэглэж байгаа дамжмал эсийн чанар, шинж чанар, вирусийн аюулгүй чанарын үзүүлэлт нь ажлын зорилгыг хангаж байгаа эсэхийг тогтоож тэдгээр чанарыг зохих ёсоор хадгалдаг байх хэрэгтэй.

Хэрэв вирусийн эх омог вирусийн репликацийг хангадаг дамжмал эсэд ЭЭН үзүүлдэг нь тодорхой тогтоогдсон бол тэрхүү нөлөө нь ялган авах гэж байгаа үүсгэгчийг ялган авах магадлалд нөлөөлөхгүйгээр өвөрмөцөөр саармагжуулдаг байх ёстой. Илрүүлэхээр зорьж байгаа аливаа үүсгэгчийн эсрэгбие ийлдсэнд байхгүй байх ёстой. Эсрэг ийлдэс нь өвөрмөц бус саатуулагч бодис агуулж байгаа эсэхийг шалгаж тогтоох хэрэгтэй. Үүнийг ерөнхий шинжилгээгээр тогтооход хэцүү байдаг. Ийлдэсний таньц нь ойролцоогоор ийлдэсний эзлэхүүнтэй тэнцүү эсхүл түүнээс бага эзлэхүүнтэй эх вирусийг найдвартай саармагжуулах өндөр таньцтай байх хэрэгтэй. Бичил хавтанд таньцлах арга нь ЭЭН үзүүлж байгаа эх вирусийн тодорхой тогтоогдсон хэмжээг саармагжуулахад шаардагдах эсрэг ийлдсийн хэмжээг тодорхойлоход ач холбогдолтой. Үүнийг хэвийн нөхцөлд ч шинжилгээ хийх (ө.х. цаг хугацаа, температур, эсийн төрөл) бүрдээ хийнэ.

Хэрэв эх вирусийн таньц өндөр тогтоогдсон эсхүл саармагжуулахдаа удаан байсан бол эсрэг ийлдсийг 1–2%-ийн эцсийн төвшрүүлэгтэй байхаар тооцож шинжилгээний тэжээлт орчинд нэмж болно.

Эх эсийн нөөцөд саармагжуулалт хийх шаардлагагүй.

6.1. Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэхэд ашигладаг вирус болон эх эсэд вирусийг ялгаварлан үгүйсгэх ерөнхий шинжилгээний аргын жишээ

6.1.1. Эсийн өсгөврөөр олшруулах жишээ

Тохирох зүйлийн амьтны (болон тухайн шалгагдаж байгаа бүтээгдэхүүнийг хэрэглэх заалттай зүйлийн амьтны гаралтай, аль тохирох) гаралтай дамжмал болон анхдагч дан үе 75 см^2 талбайтай эсэд эх эсийн нөөцөөс 1 мл авч халдварлуулаад 21-28 хоног хүртэл долоо хоног тутамд зорчуулалт хийнэ. Хэрэглэж байгаа аргачлалаас хамаарч зорчуулалтын хооронд дан үе эсийг сэлгэн өсгөвөрлөх эсхүл хөлдөөх гэсгээх замаар эсийг гэмтээж өгнө. Түүнчлэн зорчуулалт бүрдээ сөрөг болон эерэг хяналтыг эсийн адилхан популяциас бэлтгэнэ. Тохирох зарим вирусийг мэдрэмтгий чанар болон шинжилгээний үр дүнд нөлөөлөх байдлыг (эерэг хяналт) харуулахад зориулан сонгон авч болох ч эдгээр нь ерөнхий шинжилгээгээр илрүүлэхийг зорьдог олон төрлийн үүсгэгчид баталгаажуулалт болохгүй. Эсийн эмгэгшил, цус шингээлтийг эсийн эцсийн өсгөвөрт шалгана.

6.1.2. Илрүүлэх нийтлэг аргачлалын жишээ: эсийн эмгэгшил

Вирус өсгөвөрлөх явцад эсэд гарах эмгэг өөрчлөлтийг тогтооход Мей Грьйнвал Гимза эсхүл гематоксилин-эозины (Г&Э)-оор будах аргыг хэрэглэнэ. Дан үе эсийн гадаргуугийн талбай 6 см^2-аас багагүй байх ба эдийн өсгөвөрт зориулсан үүр бүхий тохирох тавиур шил бэлтгээд 7 хоног тогтмол дулаанд байлгана. Тавиур шилнээс хуванцар үүрийг ховхолж тэнд наалдсан резинийг үлдээнэ. Тавиур шилийг Далбескогийн фосфатын буфержүүлсэн давсны уусмалд зайлаад хэрэглэх будгаас хамааруулан ацетон, метилийн спирт, формалины аль нэгэнд бэхжүүлж будах саванд хийнэ. Мей Грьйнвал Гимза: тавиур шилийг усгүйгүйжүүлсэн метилийн спиртээр 1/5 шингэлсэн Мей Грьйнвал Гимзийн будгаар тасалгааны температурт 15 минут будна. Тавиур шилийг хөмрүүлэх замаар Грьйнвал Гимзийн будгийг авна. Дараа нь тавиур шилийг ионгүйжүүлсэн усаар 1/15-аар шингэлсэн Гимзийн будгаар 20 минут будна. Тавиур шилийг хөмрүүлэх замаар Гимзийн будгийг зайлуулсны дараа ионгүйжүүлсэн усанд 10-20 секунд зайлна. Тавиур шилийг агаарт хатааж бүрхүүл шилийг парафины тосоор бэхэлнэ. Мей Грьйнвал Гимзийн будаг рибонуклеин уургийг (РНУ) ялгавартайгаар будах буюу ДНХ-ийн РНУ улаан-нил ягаанаар, харин РНХ-ийн РНУ хөхөөр будагдана. Дан үе эсийг ердийн микроскопоор харж оршихууны бүтэц, аварга эсийн ер бусын олшрол, шинжилж байгаа бүтээгдэхүүн вирусийн бохирдолтой байснаас шалтгаалсан байж болохоор эсийн бусад эмгэгшил байгаа эсэхийг шалгана. Хэрэв гаднын вирусээс шалтгаалсан байж болох эсийн өвөрмөц эмгэгшил илэрвэл үр дүнг мэдэгдэж нэмж тусгайлсан шинжилгээ хийж болох юм.

6.1.3. Илрүүлэх нийтлэг аргачлалын жишээ: цус шингээх

Энэ шинжилгээнд усан гахай, тахиа, бусад амьтны цусыг Алсеверийн адил эзлэхүүнтэй уусмалд тосож аваад 4°C-д 7 хоног хүртэл хадгалж болно. Алсеверийн хадгалсан уусмалтай 5 мл цусыг 45 мл кальци, магнигүй фосфатын буфер уусмалд (ФБУА) нэмээд 50 хуруу шилэнд хийж 500 g-д 10 минут хурилдуурдах замаар яг хэрэглэхийнхээ өмнө улаан эсийг дахин угаана. Дээд талын шингэн хэсгийг соруулж авчхаад улаан эсийг ФБУА-д хийж холиод дахин хурилдуурдана. Угаах энэ аргыг дээд талын шингэнийг тунгалаг болтол буюу хоёроос доошгүй удаа давтана. 100 мл ФБУА-д тунасан улаан эсийн төрөл бүрээс 0.1 мл-ийг нийлүүлэх замаар цусыг нь авсан амьтны зүйл бүрийн улаан эсийг нийлүүлнэ. Янз бүрийн зүйлийн амьтны улаан эсийг дангаар нь эсхүл нийлүүлж, аль тохирохоор нь байлгана. Колбо тус бүрд улаан эсийн цийдмэгээс 5 мл-ийг нэмж 4°C -д 30 минут байлгана. Дан үе эсийг ФБУА-аар хоёр удаа угаасны дараа цус шингээлтийг шалгана. Хэрэв цус шингээлт илэрхий явагдсан бол колбо бүрд 5 мл шинэ улаан эсийн цийдмэг нэмээд 20–25°C (тасалгааны хэм)-д 30 минут байлгасны дараа өмнөхийн адилаар зайлаад улмаар цус шингээлтийг шалгана. Дурын температурт байлгах бол тусдаа колбо ашиглаж болно. Дан үе эсийн цус шингээлтийг микроскопоор эсхүл гэрэлтүүлэгчтэй хайрцаг ашиглан шалгана. Суулгалт хийгээгүй дан үе эсийг сөрөг хяналтаар ашиглана. ФБУА болон шинэ улаан эс ихэнх өвөрмөц бус цус шингээлт тохиолдохоос сэргийлнэ. Гаднын үүсгэгчээс шалтгаалсан байж болох өвөрмөц цус шингээлт илэрвэл үр дүнг тайлагнаж нэмж тусгайлсан шинжилгээ хийж болох юм.

6.2. Мал эмнэлгийн вакцины үйлдвэрлэлд ашигладаг биологийн бэлдмэлд өвөрмөц үүсгэгчийг ялгаварлан үгүйсгэх шинжилгээний жишээ

6.2.1. Гахайн эпидем диареин вирусийн жишээ

Вирусийг эзэн эсэд баттай нэвтрүүлж гахайн эпидем диареин вирус (ГЭДВ)-ийг Веро эсэд (CCL81, ATCC) ялган авах зорилгоор халдвар хийх үедээ болон тэжээлт орчинд трипсин нэмэх шаардлагатай байдаг. Зайгүй үргэлжилсэн дан үе эс трипсинд илүү мэдрэмтгий (<90%) байдаг учраас зайгүй үргэлжлэн ургасан дан үе эс шаардагдана. Зайгүй үргэлжлэн ургасан эсхүл хуучирсан дан үе эс н ьГЭДВ өсгөвөрлөхөд мэдрэмтгий бус байдаг. Тогтворжуулах тэжээлт орчин (ТТО)-ы найрлага: Ийглийн МЕМ (хамгийн бага тогтворжуулагч орчин) (5.6 М HEPES [N-2-гидроксиэтилпиперазин, N-2- этанесульфоны хүчил] болон глутаминтай) + 0.3% триптоз, фосфатын шөл, 0.02% хөрөнгийн ханд, 4 мкг/мл ТРСК-аар боловсруулсан трипсинээс бүрдэнэ. Хэрэглэх өдрөө тогтворжуулах тэжээлт орчинд трипсин нэмнэ.

Үнээний хээлийн ийлдэс (ҮХИ)-ийг зайлуулахын тулд зайгүй үргэлжлэн ургасан 75 $см^2$ талбайтай дан үе эсийг ТТО-оор хоёр удаа угаана. Вирус эсхүл эх эсийг (1 мл) дээр 1 мл ТТО-той хамт дан үе эс бүрд нэмж 37°C-д 2 цаг өсгөвөрлөөд дараа нь ТТО 30 мл/ колбо хэмжээгээр нэмнэ. Шинжлэх материалыг суулгахаас өмнө сөрөг хяналтад ижил хэмжээний дан үе эс бэлтгэнэ. Эерэг болон шинжилгээний үр дүнд нөлөөлөх эсэхийн хяналтыг бохирдлоос сэргийлэх үүднээс боломжтой бол сүүлд нь тусдаа лабораторид бэлтгэнэ. Мэдрэх чанар болон шинжилгээний үр дүнд нөлөөлөх бодисыг тодорхойлоход таньцыг нь тодорхой тогтоосон лавлагааны вирус хэрэглэх шаардлагатай. Шинжилгээний үр дүнд нөлөөлөх эсэхийг хянахын тулд шинжлэх дээж болон ГЭДВ-ийг хамтад нь тарилт хийх гэж байгаа бол зөвхөн анхны зорчуулалт дээр хийнэ. Харин дан үе эс бүрд байх ёстой мэдрэх чанарыг тогтоож байхын тулд эерэг хяналтыг зорчуулалт бүр дээр шинжилнэ. ГЭДВ-ийн таньцыг эдийн өсгөврийн 24 үүртэй хавтангийн 6 үүрийг хосоор нь авч түүнд ТТО-д 10–1 -ээс 10–6 хүртэл (лавлагааны вирусийн эцсийн цэгийн таньцаас хамаарна) log шингэлэлтэд тогтооно. Шинжилгээний үр дүнд нөлөөлөх эсэхийг тогтоох шинжилгээнд ГЭДВ-ийг ижил шингэлэлтээр таньцлах ба харин ТТО-ны эзлэхүүний 10% нь шинжлэх материал байна. Тэжээлт орчныг тунааж асгана. Хавтанд ҮХИ байхгүй болтол угаана. Хавтанг ойролцоогоор 400 мкл/үүр ТТО (трипсин нэмсэн)-оор хоёр удаа угаахад хангалттай.

Хос үүр тус бүрд 100 мкл шингэлсэн вирусийг нэмнэ. Тарьсан зүйлийг дан үе эсийн гадаргууд нэгэн жигд тархаахын тулд тарилт хийсэн хавтанг болгоомжтой зайлж өгнө. 37°C-д 5% CO_2-той нөхцөлд 2 цаг өсгөвөрлөөд дараа нь ТТО-г 1 мл эзлэхүүн/үүр хэмжээгээр нэмнэ.

Долоо хоногийн дараа –80°C-д хоёр удаа хөлдөөх гэсгээх аргаар 75 см^2 дан үе эсийг эвдэж өгнө. Эцсийн цэгийн таньцыг тогтоохын тулд эерэг хяналтын хавтанг уншуулаад түүнийгээ шинжлэх материал нэмсэн орчинд байсан вирустэй харьцуулснаар таньц нь харьцуулах боломжтой болох ба шинжилгээний үр дүнд нөлөө орохгүй. Хөлдөөн хатаалтын үр дүнд үүссэн задардсыг 2000 *g*-д 5 минут хурилдуурдан тунгалагшуулаад шинээр бүрэлдэн тогтсон, өмнө нь зорчуулалт хийгээгүй дан үе эсэд дахин зорчуулалт хийнэ. Зорчуулалтыг нийт дөрвөн удаа хийж дуусгах ба энэ үед эсийн задардасыг ПГУ- аар шинжилж ГЭДВ-ийг илрүүлэх ба 7 дахь хоног дээр нь 24 үүртэй хавтан дахь дан үет эсийг ФЭБУ-ын шинжилгээнд зориулан будна. Хэрэв эх омгийн вирусийг шалгах, түүнд саармагжуулах эсрэг ийлдэс шаардагдах бол ГЭДВ-ийг ялган авахдаа онцгой болгоомжтой хандах хэрэгтэй. Трипсин ийлдэсний уураг байгаа нөхцөлд идэвхгүй болох ба харин трипсин байхгүй нөхцөлд ГЭДВ удаан ургах эсхүл огт ургахгүй. Мэдрэх чанарыг хүлээн зөвшөөрөгдөх хэмжээнд хүргэхийн тулд 4 хүртэл цагаар уртасгасан шингээлт хийсний дараа тарилт хийсэн материалаа ТТО-оор хоёр удаа угаах шаардлагатай.

3. ИМПОРТЫН ЛИЦЕНЗ ХҮСЭХЭД ИЛГЭЭХ МЭДЭЭЛЭЛ

Биологийн бэлдмэлд эрсдэлийн шинжилгээ хийхдээ мал эмнэлгийн эрх бүхий байгууллага Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодексыг мөрдөх ба үйлдвэрлэгч нь импортлогч орны шаардлагыг дагаж мөрдөнө. Импортлогч улс бүр тавих шаардлагаа хүртээмжтэй, цахимаар нийтэд ил тод байлгах хэрэгтэй. Экспортлогч улсын мал эмнэлгийн эрх бүхий байгууллага эсхүл үйлдвэрлэгч бүтээгдэхүүн (жишээ нь үндсэн суурь материал) үйлдвэрлэхэд хэрэглэх материалын эх үүсвэрийн дэлгэрэнгүй мэдээллийг бэлэн байлгах, гэхдээ шаардлагатай гэж үзвэл нууцлах хэрэгтэй. Тэд үндсэн суурь болон бүрэлдэхүүний материалын үйлдвэрлэлийн дэлгэрэнгүй арга (боломжтой бол идэвхгүйжүүлэлт), үйлдвэрлэлийн үе шат бүрийн чанарын үнэлгээний аргачлал, эцсийн бүтээгдэхүүний шалгалтын горим, уг бүтээгдэхүүний гарал үүслийн улсдаа нийцэж байх ёстой фармакопейг бэлэн байлгах хэрэгтэй. Тэд бас зориудын халдвар хийдэг бичил биетэн, тэдгээрийн биохэвшил, лавлагааны ийлдэс, бүтээгдэхүүний шинжилгээнд шаардагдах бусад хэрэглэгдэхүүнийг бэлэн байлгана.

Импортлох зориулалттай биологийн бэлдмэлд эрсдэлд суурилсан үнэлгээ хийх дэлгэрэнгүй жишээг доорх улс орны холбогдох этгээдээс лавлана:

- Европын комисс (2015). Европын холбооны эмнэлгийн бүтээгдэхүүнийг зохицуулах дүрэм. Боть 6, Мал эмнэлэгт хэрэглэх эмийн бүтээгдэхүүний хэрэглэгч, хянагчдад өгөх анхааруулга,
- Австрали улсын Хөдөө аж ахуй, ой, загасны департамент, (2021b), Мал эмнэлгийн амьд вакцин, Биохамгааллын эрсдэлийн үнэлгээнд шаардагдах мэдээллийн хураангуй, Хувилбар 6: Мал эмнэлгийн идэвхгүйжүүлсэн вакцин.
- Япон улсын мал эмнэлгийн эмийн зохицуулалтын тогтолцооны тойм (2015). Эм, эмнэлгийн хэрэгслийн чанар, үр нөлөө, аюулгүй байдлыг хангах тухай хуульд суурилсан чанар, үр нөлөө, аюулгүй байдлын үнэлгээ.
- БНХАУ-ын ХАА, хөдөөгийн асуудал хариуцсан яам, Мал эмнэлгийн эмийн захиргаа, (2020 онд хянасан)

Импортын лизенц авахад биобэлдмэлийн төрлөөс хамааран зохицуулалтын бусад шаардлагыг хангах хэрэг гарч болох ба зарим сорьцыг тухайн улсын гадна ажиллах шинжилгээний лабораторид илгээх хэрэгтэй болно. Жишээ нь дамжмал эх эс, түүний уламжлалууд нэн ховордож байгаа зүйлийн амьтнаас гаралтай бол тэдгээрт зөвшөөрөл авахад Нэн ховордож байгаа зэрлэг амьтан, ургамлын олон улсын худалдааны конвенц (CITES) зэрэг байгууллагын зарим шаардлага тавигдана. Ийм зөвшөөрөл хүсэж олж авахад цаг хугацаа их зарцуулдаг тул экспортлогч болон импортлогч улс аль аль талаасаа хүчин чармайлт гаргана.

Үйлдвэрлэлийн технологи өөрчлөгдөж илүү нарийн төрөлжсөн, цаг хугацаа их шаардах арга ажиллагаа шаардагдах болсноор хувиргасан гентэй бичил биетний (ХГББ) хэрэглээ илүү нэмэгдэж байна. ХГББ-тэй бүтээгдэхүүн шинжилгээнд хүлээн авдаг лабораториуд ХГББ-ий асуудлыг судлахад туслах үүднээс Ген зохицуулалтын байгууллагын аргачлалыг мөрдөх хэрэгтэй.

И. ЭРСДЭЛИЙН ДҮН ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ҮЙЛ ЯВЦ

Эрсдэлийн үнэлгээг Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодексын 2 дугаар хэсгийн дагуу аль болохоор бодитой, ил тод хийж гэрчилгээ олгохдоо 5 дугаар хэсгийн заалтад нийцүүлнэ. Шаардлагатай гэж үзвэл үйлдвэрлэгчийн баримт мэдээлэлд тулгуурлан улс орны болон бараанд холбогдох үзүүлэлтэд

үнэлгээ өгөх, эрсдэлийг бууруулах арга хэмжээ авна. Эдгээр баримт мэдээлэл нь дан эцсийн бүтээгдэхүүнийг шалгалтын дүнгээс илүүтэй үйлдвэрлэлийн бүх шатан дахь чанарын баталгаажуулалтаас хамаарна.

Бүтээгдэхүүний зөвшөөрөгдсөн хэрэглээ нь улс орны дотор халдвар гарах эсэхэд нөлөөлж болзошгүй. Эрх бүхий байгууллага зарим бүтээгдэхүүний хэрэглээг хязгаарлаж болно (жишээ нь биохамгаллын холбогдох байгууллагуудад хэрэглэхийг хязгаарлах).

К. БИОТУСГААРЛАЛТ

Биологийн олон төрлийн бэлдмэлд тохирох биотусгаарлалт хэрэгтэй байж болох юм. Ялангуяа харь гарлын бичил биетэн импортлохдоо Бүлэг 1.1.4 Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт-ыг дагаж мөрдөнө.

Өндөр эрсдэлтэй эмгэг төрүүлэгч ашигладаг лаборатори ажиллагсдын болон лабораторийн аюулгүй ажиллагааг хангахын тулд дээрх үүсгэгчтэй ажиллахын өмнө маш сайн судалгаанд тулгуурласан эрсдэлийн үнэлгээ хийж баримтжуулсан байх ёстой.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

ALHASSAN A., GOVIND Y., TAM N.T., THEKISOE O.M., YOKOYAMA N., INOUE N. & IGARASЦНУ I. (2007). Comparative evaluation ofthe sensitivity of LAMP, PCR and in vitro culture methods for the diagnosIS of equine piro-plasmosIS. Parasitol. Res., 100, 1165–1168.

AUSTRALIAN QUARANTINE POLICY AND REQUIREMENTS FOR THE IMPORTATION OF LIVE AND NOVEL VETERINARY BULK AND FINISHED VACCINES (1999). Available online at: https://www.agriculture.gov.au/sites/default/files/sitecollectiondocuments/ba/memos/1999/animal/99- 085acleaned.pdf (Accessed 25 July 2023).

AVARZED A., IGARASЦНУ I., KANEMARU T., ЦНУRUMI, K., OMATA T., SAITOY., OYAMADA A., NAGASAWA H., TOYODA Y. & SUZUKIN. (1997). Improved in vitro cultivation of Babesia caballi. J. Vet. Med. Sci., 59, 479–481.

BARONE P., WIEBE M.E., LEUNG J.C., HUSSEIN I.T.M., KEUMURIAN F.J., BOURESSA J., BRUSSEL A., CHEN D., CHONG M., DEHGHANI H., GERENTES L., GILBERT J., GOLD D., KISS R., KREIL T.R., LABATUT R., LI Y, MÜLLBERG J., MALLET L., MENZEL C., MOODY M., MONPOEHO S., MURPHY M., PLAVSIC M., ROTH N.J., ROUSH D., RUFFING M., SCЦНУСНО R., SNYDER R., STARK D., ZHANG C., WOLFRUM J., SINSKEY A.J. & SPRINGS S.L. (2020). Viral contamination in biologic manufacture and implications for emerging therapies. Nat. Biotechnol., 38, 563–572.

BAYLIS S.A., FINSTERBUSCH T., BANNERT N., BLUMEL J. & MANKERTZ A. (2011). AnalysIS of porcine circовирус type 1 detected in Rotarix vaccine. Vaccine, 29, 690–697.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (OF THE UNITED STATES OF AMERICA) (CFR) (2015). Subchapter E. Вирус es, serums, toxinsand analogous products; organISms and vectors. In: Code of Federal Regulations, Animals and Animal Products. Title 9, Parts 101–124. US GovernmentPrinting Office, WasЦНУngton DC, USA. Available online; https://www.law.cornell.edu/cfr/text/9/part-113 (Accessed25 July 2023).

DEPARTMENT OF AGRICULTURE, WATER AND ENVIRONMENT (OF AUSTRALIA) (2013). Review of PublIShed Tests to DetectPathogens in Veterinary Vaccines Intended for Importation into Australia, Second Edition. CC BY 3.0. Available onlinat:https://www.agriculture.gov.au/biosecurity-trade/policy/rISk-analysIS/animal/review-of-publIShed-tests-to-detect-pathogens (Accessed25 July 2023).

DEPARTMENT OF AGRICULTURE, WATER AND ENVIRONMENT (OF AUSTRALIA) (2021a). Inactivated veterinary vaccines Summary of information required for biosecurity rISk assessment. Version 8. Available online at: https://www.agriculture.gov.au/sites/default/files/sitecollectiondocuments/aqIS/importing/bio-products/vet- vaccines/inact-vet-vacs.pdf (Accessed 25 July 2023).

DEPARTMENT OF AGRICULTURE, WATER AND ENVIRONMENT (OF AUSTRALIA) (2021b). Live veterinary vaccines. Summary of information required for biosecurity rISk assessment. Version 6. Available online at: https://www.awe.gov.au/sites/default/files/sitecollectiondocuments/aqIS/importing/bio-products/vet- vaccines/live-vet-vaccines.doc (Accessed 25 July 2023).

EUROPEAN COMMISSION (2015). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Eudralex. Volumes 4–9. European CommISsion, DG Health and Food Safety, Public health, EU Pharmaceutical information, Eudralex. Available online at: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm (accessed 25 July 2023).

EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCES MEDICINES HEALTH (2016). EMA/CVMP/IWP/251741/2015. Reflection paper on methods found suitable witЦНУn the EU for demonstrating freedom from extraneous agents of the seeds used for the production of immunological veterinary medicinal products. Available online at: https://www.edqm.eu/en/d/95422?p_l_back_url=%2Fen%2Fsearch-edqm%3Fq%3DEMA%252FCVMP%252FIWP%252F251741%252F2015%26delta%3D40%26category%3D302281 (Accessed 25 July 2023).

EUROPEAN PHARMACOPOEIA (2023). European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France. Current version available online at European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 11th Edition – European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (edqm.eu) (accessed 25 July 2023).

FARSANG A. & KULCSAR G. (2012). Extraneous agent detection in vaccines – a review of technical aspects. Biologicals, 40, 225–230.

HARE W.C.D. (1985). DISeases TransmISsible by Semen and Embryo Transfer Techniques. OIE Technical Series No.4. World OrganISation for Animal Health (OIE), ParIS, France.

HODINKA R.L. (2013). Point: IS the era of viral culture over in the clinical microbiology laboratory? J. Clin. Microbiol., 51, 2–4.IKADAI H., MARTIN M.D., NAGASAWA H., FUJISAKI K., SUZUKI N., MIKAMI T., KUDO N., OYAMADA T. & IGARASЦНУ I. (2001). Anal-ysIS of a growth-promoting factor for Babesia caballi cultivation. J. Parasitol., 87, 1484–1486.

MARCUS-SECURA C., RICHARDSON J.C., HARSTON R.K., SANE N. & SHEETS R.L. (2011). Evaluation of the human host range of bovine and porcine вирус es that may contaminate bovine serum and porcine trypsin used in the manufacture of biological products. Biologicals, 39, 359–369.

MACKAY D. & KRIZ N. (2010). Current challenges in viral safety and extraneous agents testing. Biologicals, 38, 335– 337.

MILLER P.J., AFONSO C.L., SPACKMAN E., SCOTT M.A., PEDERSEN J.C., SENNE D.A., BROWN J.D., FULLER C.M., UHART M.M., KARESH W.B., BROWN I.H., ALEXANDER D.J. & SWAYNE D. (2010). Evidence for a new шувууны paramуховирус serotype 10 detected in rockhopper penguins from the Falkland ISlands. J. Virol., 84, 11496–11504.

NEBEPOV A. & CHUMAKOV K. (2010). Massively parallel sequencing for monitoring genetic consIStency and quality control of live viral vaccines. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 107, 20063–20068.

ONIONS D. & KOLMAN J. (2010). Massively parallel sequencing, a new method for detecting adventitious agents. Biologicals, 38,377–380.

OUTLINE OF THE REGULATORY SYSTEM OF VETERINARY DRUGS IN JAPAN (2015). Assurance of the Quality, Efficacy, and Safety Based on the Law for Ensuring the Quality, Efficacy, and Safety of Drugs and Medical Devices. https://www.maff.go.jp/nval/englISh/regulatory/pdf/Outline_RegulatorySystem_VMPs.pdf (Accessed 25 July 2023).

ROSSEEL T., LAMBRECHT B., VANDENBUSSCHE F., VAN DEN BERG T. & VAN BORM S. (2011). Identification and complete genome sequencing of paramуховирус es in mallard ducks (Anas platyrhynchos) using random access amplification and next sequencing technologies. Virol. J., 8, 463.

SHEETS R., LOEWER, J., RAYDCHAUDHURI G. & PETRICCIANI J. (2012). Adventitious agents, new technology, and rБУДАХ АРГАk assess- ment, 19–20 May 2011, Baltimore, MD. Biologicals, 40, 162–167.

TELLEZ S., CASIMIRO R., VELA A.I., FERNANDEZ-GARAYZABAL J.F., EZQUERRA R., LATRE M.V., BRIONES V., GOYACHE J. ULLIDO R., ARBOIX M. & DOMINGUEZ L. (2005). Unexpected inefficiency of the European pharmacopoeia sterility test for detecting contamination in clostridial vaccines. Vaccine, 24, 1710–1715.

VAN BORM S., ROSSEEL T., STEENSELS M., VAN DEN BERG T. & LAMBRECHT B. (2013). What's in a strain? Viral metagenomics identifies genetic variation and contaminating circовирус es in laboratory БУДАХ АРГАolates of pigeon paramуховирус type 1. Вирус Res, 171, 186–193.

VICTORIA J.G., WANG C., JONES M.S., JAING C., MCLOUGHLIN K., GARDNER S. & DELWART E.L. (2010). Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious вирус . J. Virol., 84, 6033–6040.

WANG J., LUNT R., MEEHAN B. & COLLING A. (2014). Evaluation of the potential role of next-generation sequencing (NGS) in innocuity testing. Technical Report CSIRO, Australian Animal Health Laboratory.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (1998). WHO Expert Committee on Biological Standardization. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 858. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2012). WHO Expert Committee on Biological Standardization. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 964. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Available online at: https://apps.who.int/irБУДАХ АРГА/ bitstream/handle/10665/89142/9789241209779_eng.pdf (Accessed 25 July 2023).

World Health OrganБУДАХ АРГАation (WHO) (2015) Expert Committee on Biological Standardization Sixty-fifth report. Technical report series 993, 2015. Annex 2 Scientific principles for regulatory rБУДАХ АРГАk evaluation on finding an adventitious agent in a marketed vaccine. Available online at: https://cdn.who.int/media/docs/default- source/biologicals/cell- substrates/annex2 adventious_agent_in_marketed_vaccine_ eng.pdf?sfvrsn=e5de04a_3&download=true (Accessed25 July 2023)

Цааш лавлах эх сурвалж

Шинжилгээний арга, тэжээлт орчны талаарх дэлгэрэнгүй мэдээллийг дараах ном, мөн худалдааны каталогоос авах боломжтой.

BARROW G.I. & Feltham R.K.A., eds. (1993). Cowan and Steel's Manual for the Identification of Medical Bacteria, ТЦНУrd Edition. Cam- bridge University Press, Cambridge, UK.

COLLINS C.H., LYNE P.M. & GRANGE J.M., eds. (1995). Collins and Lyne's Microbiological Methods, Seventh Edition. Butterworth Heinemann, Oxford, UK.

MURRAY P.R., ED. (2003). Manual of Clinical Microbiology, Eighth Edition. American Society for Microbiology Press, WasЦНУngton DC, USA.

*

* *

ЖИЧ: 1989 ОНД АНХ, **2025** ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 6 (2.1.1)

БИЧИЛ БИЕТНИЙ ЭСРЭГ ЭМД БАКТЕРИЙН ТЭСВЭРЖИЛТИЙГ ШАЛГАХ ЛАБОРАТОРИЙН АРГА ЗҮЙ

УДИРТГАЛ

Бичил биетний эсрэг олон эмд тэсвэржсэн, эмгэг төрүүлэгч бактериийн тархалт нь даян дэлхийн хүн, мал амьтны эрүүл мэндийн ноцтой асуудал болохыг Дэлхийн мал, амьтны эрүүл мэндийн байгууллага (ДМАЭМБ), НҮБ-ын Хүнс, хөдөө аж ахуйн байгууллага (НҮБ-ын ХХААБ), Дэлхий эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ) хүлээн зөвшөөрөөд байна. Бичил биетний эсрэг эмд бактери тэсвэртэй болох нь өмнө нь огт төсөөлөгдөж байгаагүй эсхүл цоо шинэ зүйл биш юм. Гэхдээ эмгэг төрүүлэгч олон бактери, коммесиал бичил биетний дотор карбапенем, колистин, линезолид, макролид зэрэг эмд шинээр тэсвэржсэн фенотипүүд бий болох нь элбэгшиж байгаа учраас энэ асуудал улам ноцтой болж байна.

Эмч нар туулж өнгөрүүлсэн эмнэл зүйн практикийнхаа дагуу болон халдвар ямар эмд мэдрэг байдгийг бараг андалгүй таамаглачихдаг байсан учраас (туршлагад суурилсан эмчилгээ) олон халдварыг амжилттай эмчилж ирсэн түүхтэй ч одоо ингэх нь улам бэрхшээлтэй болж байна (Walker, 2007). Хэдийгээр эдүгээ хүний болон мал, амьтанд хэрэглэхийг зөвшөөрсөн бичил биетний эсрэг бүх бодист мэдрэг чанар өндөр хэвээр байгаа ч тэсвэржилт ямар нэг хэмжээгээр ажиглагдаж байна. Энэ нөхцөл байдал нь эмнэл зүйчдийг бичил биетний мэдрэг чанарын шинжилгээ (ББМЧШ)-ний дүнгээс илүү хамааралтай болгохын зэрэгцээ эмнэл зүйн практикт оношилгооны лаборатори ач холбогдолтой болохыг улам тод харуулж байна.

Энэ хүрээнд ББМЧШ-ний үр дүнг ашигласнаар эмнэл зүйч нарт эмнэл зүйн өвчлөлийн тухайн болон цаашид гарах тохиолдолд хамгийн сайн тохирох бичил биетний эсрэг эм (ББЭЭ)-ийг нотолгоонд суурилан сонгох боломж олгоно. Үүнээс гадна энэ нь цаашид хийх тандалтад харгалзвал зохих тэсвэржилтийн чиг хандлагыг тогтооход үнэт мэдээлэл болж өгнө.

Хэрэглэх ББМЧШ-ний аргыг сонгохдоо ялангуяа түүнийг хэрэглэхэд хялбар, олон талаар ашиглах, автоматжуулах боломж, үнэ өртөг, үр дүнгийн тохирц, нарийвчлал, хэрэглэх боломж, хувь хүний сонголт зэрэг олон хүчин зүйлд тулгуурлана. Хэрэв бичил биетний эсрэг эмд тэсвэржилтийн эпидемиологийн тандах судалгааны баримт, тоон мэдээллээ ДМАЭМБ-ын гишүүн улсуудын үндэсний эсхүл олон улсын тандалт/хяналт-шинжилгээний хөтөлбөрийнхтэй харьцуулан ашиглах бол уг судалгаанд хэрэглэх ББМЧШ-ний арга, гарсан үр дүнг боловсруулан үнэлэх аргыг стандартчилах, харилцан уялдуулах нь үнэхээр чухал юм. Одоогоор ББМЧШ-ний жиших арга нь Эмнэл зүй, лабораторийн стандартын хүрээлэн (CLSI) болон EUCAST байгууллагаар дэмжигдсэн Олон улсын стандартчиллын байгууллага (ОУСБ)-аас гаргасан саатуулах хамгийн бага төвшрүүлэг (СХБТ)-ийг тодорхойлж өгдөг шөлний бичил эзлэхүүнд шингэлэх арга юм (Олон улсын стандартчиллын байгууллага, 2019). Стандартчилагдсан арга эсхүл жиших аргачлал байхгүй нөхцөлд янз бүрийн лабораторид хийсэн мэдрэг чанарын шинжилгээний үр дүнг найдвартай харьцуулах боломжгүй юм. Тандалтын баримт, тоон мэдээллийг янз бүрийн бүс нутгийн хооронд шууд харьцуулах боломжтой болгохын тулд тандалтын хөтөлбөрт хамруулах сорьц сонгох арга, мөн түүнчлэн бактерийг ялган авч дүйн тогтооход хэрэглэх аргачлалыг стандартчилан уялдуулах нь мөн чухал хүчин зүйл бөгөөд эдгээр асуудлыг хэрхэн шийдвэрлэх талаар ДМАЭМБ болон ДЭМБ-ын Хүнсний хууль эрх зүйн хороо (Кодекс Алиментариус)-ны баримт бичигт тусгажээ (Хүнсний хууль эрх зүйн хороо 2021; ДЭМБ, 2017;ДАЭМБ, 2024).

Энэ бүлэгт ББМЧШ-ний стандартчилсан арга зүй, үр дүнг боловсруулан үнэлгээ өгөх аль аль асуудлыг зөвлөсөн болно.

1. Шинжилгээнд тавих шаардлага

ДМАЭМБ-ын гишүүн улс орнуудад дотоодын эсхүл олон улсын тандалт судалгаа, хяналт шинжилгээний хөтөлбөр хэрэгжүүлэн ББМЧШ-ний харилцан дүйцэх үр дүн гарган авахад дараах шаардлага тавигдана:

i. Тохирц сайтай үр дүн гаргаж байхын тулд ББМЧШ-ний стандартчилагдсан арга хэрэглэх нь чухал бөгөөд үүнд тэжээлт орчин, тарилт хийх материалын нягт, өсгөвөрлөх нөхцөл, хугацаа, чанарын хяналтын дээж, бичил биетний эсрэг эмийн сонголт, үр дүнг үнэлэх шалгуур зэрэг ББМЧШ-ний уялдуулсан параметрүүд орно,

ii. ББМЧШ-ний стандартчилагдсан арга, үүний дотор түүний нэн чухал бүх үзүүлэлт болон үр дүнг үнэлэх шалгуурыг ойлгомжтой тодорхойлж бүрэн баримтжуулсан байх болон оролцогч бүх лабораторид хэрэглэдэг байх,

iii. Мэдрэг чанарын тоон өгөгдлийг (ж.нь: СХБТ, бүсийн голчийн хэмжээ) мэдээлдэг байх,

iv. Стандартчиллын байгууллагуудын ж.нь: ББМЧШ хариуцсан Европын хороо [EUCAST] болон CLSI) зөвшилцөн хамтран ажиллаж үндэсний эсхүл бүсийн лавлах лаборатори байгуулах нь ББМЧШ-ий арга зүй, үр дүнгийн үнэлгээ болон шинжилгээний нарийвчлал, тохирцыг хангахад ашиглагддаг арга техникийг зохицуулж байхад ач холбогдлоо өгнө.

v. Бичил амь судлалын лаборатори албан ёсны чанарын удирдлагын хөтөлбөр хэрэгжүүлдэг, түүнийгээ байнга сайжруулдаг байх хэрэгтэй (1.1.5. *Мал эмнэлгийн шинжилгээний лабораторийн чанарын удирдлага* бүлгийг үзэх),

vi. Лаборатори нь гуравдагч этгээдээр итгэмжлэгдсэн, энэ нь итгэмжлэлийн хүрээнд ашиглах ББМЧШ-ний арга зүйг хамарсан, итгэмжилсэн этгээд нь Олон улсын лабораторийн итгэмжлэлийн холбоо (ОУЛИХ)-ны хүлээн зөвшөөрсөн, итгэмжлэлийн үйл ажиллагаанд хэрэглэдэг стандарт болон заавар[1] хамарсан байх хэрэгтэй. Мөрдөж байгаа итгэмжлэлийн стандартад үр чадварын сорилын хөтөлбөрт оролцоход тавих шаардлагыг оруулна.

vii. Жиших омог/чанарын хяналтын бактерийн тусгай омогтой байх нь лаборатори доторх болон хоорондын чанарын хяналт, чанарын баталгаа, үр чадварын сорилтод ач холбогдолтой.

2. Шинжилгээ хийх, тайлагналтад зориулан бичил биетний эсрэг эм сонгох

Маш олон тооны бодис байдаг учраас ББМЧШ-нд тохирох бичил биетний эсрэг эмийг сонгоход хэцүү юм. Хамгийн сайн арга дадлыг дор дурдвал:

i. Хүнд үл хэрэглэх бичил биетний эсрэг эмийн хэрэглээ болон бичил биетний эсрэг эмд тэсвэржсэн бичил биетний талаарх ХХААБ/ДМАЭМБ/ДЭМБ-ын экспертүүдийн ажлын уулзалтаар ББМЧШ тогтмол хийж тайлагнахад зориулсан мал эмнэлэг болон хүн эмнэлэгт нэн чухал бичил биетний эсрэг эмийн жагсаалт гаргахыг лабораториуд эсхүл хөтөлбөрүүдэд зөвлөсөн байна.

ii. Шинжлэх бичил биетний эсрэг хамгийн тохирох эмийг сонгохдоо ДМАЭМБ-ын Гишүүн бүр холбогдох этгээд, байгууллагатай зөвлөлдөх нь зөв шийдэл болно.

iii. Бичил биетний эсрэг нэг ангиллын эм нь сонгон шинжилж байгаа эмгэг төрүүлэгч бактерт *in-vitro* үзүүлэх нөлөө нь адилхан байж болно. Ийм тохиолдолд бичил биетний эсрэг нэг ангиллын бусад эмд бактерийн мэдрэг чанар ямар байхыг урьдчилан таамаглаж болох эмийг төлөөлөл болгон сонгох нь зүйтэй.

iv. Бичил биетний эсрэг тодорхой ангийн бодист зарим бактери угийн (байгалиасаа) тэсвэртэй байдаг (тэсвэртэй болох нь тодорхой фенотип гэж нэрлэдэг)[2] учраас зарим тодорхой бодисын хувьд шалган шинжлэх шаардлагагүй бөгөөд үр дүнг тайлангнах нь төөрөгдөлд хүргэж болзошгүй. ДМАЭМБ-ын Гишүүн улсууд шинжлэн судлагдсан бактериуд дундаас байгалиасаа тэсвэржилттэйг нь (тэсвэртэй болох нь тодорхой фенотипүүдийг) эрдэм шинжилгээний эх сурвалжид тулгуурлан тогтоож болно.

v. Шинжилгээ хийх шаардлагатай бичил биетний эсрэг эмийн тоо нь мөрдөж байгаа зааварчилгаанд (CLSI/EUCAST/ISO) нийцсэн байх бөгөөд наад зах нь ББМЧШ-нд хамаарах, шинжилж болох ангиллын эмийг төлөөлсөн байх хэрэгтэй (бас ДЭМБ, 2017-г үзэх).

vi. Шинжлэх ББЭЭ-ийн багц ямар байх нь судалж байгаа бактери, халдвар анх орсон зам, тэдгээр ББЭЭ тухайн улс эсхүл олон улсын хэмжээнд эмнэл зүйн эсхүл эпидемиологийн хувьд хэр хамааралтай эсэхээс хамаарна.

vii. Шинжилсэн ББЭЭ-ийн багцын үр дүнгийн нийцэл болон дүйцэх чанарыг хангахын тулд түүнийг тухайн улсын хяналт шинжилгээ эсхүл тандах судалгааны хөтөлбөрт оруулж нягт

[1] ILAC P9:01/2024 ILAC Policy for Proficiency Testing and/or Interlaboratory comparisons other than Proficiency Testing (https://ilac.org/?ddownload=3259

[2] https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2023/Expected_Resistant_Phenotypes_v1.2_20230113.pdf

уялдуулсан байх хэрэгтэй.

viii. Шинжлэх ББЭЭ-ийн багцыг хүний эрүүл мэнд, үндэсний нөхцөл байдал, тэсвэржилт үүсэхэд тэдний нөлөөлөх байдлыг үндэслэн эрэмбэлж болно.

Өмнө нь төсөөлж байгаагүй тэсвэржилт үүсэхэд цаг тухайд нь илрүүлж, эмчилгээнийхээ зааварчилгааг шинэчилж байх үүднээс бичил биетний эсрэг зарим бодист мэдрэг гэж одоогоор таамаглаж байгаа бактерийг тодорхой хугацаанд үе үе нягтлан хянаж байх нь зүйтэй. ББМЧШ-г цаг хугацааг нь зөв олж хийвэл шинээр үүсэж болох тэсвэржилтийг эмнэл зүйн үйлчилгээ энд тэндгүй доголдохоос өмнө илрүүлж ялган тогтооно.

3. Бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанар шалгах арга зүй

Дараах шаардлагыг хангасан байх хэрэгтэй:

i. ББМЧШ хийж байгаа бактерийн өсгөврийг лабораторид ирүүлсэн сорьцоос ургуулсан цэвэр өсгөврөөс бэлтгэсэн байх ёстой ,

ii. шалгаж байгаа бактерийг төрөл, зүйлийн, хэрэв шаардлагатай бол ийлдсэн хэвшлийн төвшинд хөдөлшгүй зөв ялган тогтоосон байх шаардлагатай учраас бактерийг ялган тогтооход лабораторийн стандарт аргачлал, өсгөвөрлөх аргыг хэрэглэх хэрэгтэй,

iii. Хамгийн чухалд тооцогддог бактерийн өсгөвөр болон сонгосон бусад өсгөвөр болон жиших лавлагаа/чанарын хяналтын омгийг цаашдын шинжилгээнд зориулан омгийн шинж чанар, цэвэршилтийг алдагдуулахгүй байх нөхцөлд хадгална (хөлдөөн хатаах аль эсхүл –70°C-аас –80°C хүртэл хэмд хөлдүүгээр хадгалах)

ББМЧШ-нд нөлөөлдөг дараах хүчин зүйлийг тодорхойлж, тэдгээрийг хамгийн оновчтой болгон стандарт ажиллагааны дэлгэрэнгүй зааварт баримтжуулан оруулна.

i. Мэдрэг чанарын шалгалтын үр дүнг нарийвчлал болон таарц сайтай байлгахад колони үүсгэх нэгжийн тоог тодорхой тогтоосон байх ёстой учраас бактерийн цэвэр өсгөврийг ялган авсны дараа тарьц материалыг МакФарландын бүүдэгшлийн стандарттай харьцуулан нүдээр харж эсхүл непелометр, спекрофотометр ашиглан стандартчилагдсан төвшрүүлэгтэйгээр бэлтгэнэ. Хэрэглэсэн аргачлал нь баталгаажсан шинжилгээний аргатай (CLSI/EUCAST/ISO) нийцсэн байх хэрэгтэй. ББМЧШ-д ашиглаж байгаа бактери эсхүл бусад бичил биетнийг 24 цагийн шинэ өсгөврөөс авсан байх хэрэгтэй.

ii. Хэрэглэх агар ба шөлний найрлага болон бэлтгэх арга нь (жишээ нь pH, катион, тимидин эсхүл тимин, нэмэлттэй тэжээлт орчин хэрэглэх) CLSI/EUCAST/ISO баталгаажсан шинжилгээний аргад нийцсэн байх хэрэгтэй. Түүнчлэн тухайн цувралын тэжээлт орчин хэрэглээнд тэнцэх эсэх болон ариун чанарыг тодорхойлж баримтжуулсан байх хэрэгтэй.

iii. Хэрэглэж байгаа бичил биетний эсрэг бодисын (бичил таньцын хавтантай, зээрэнцэг хэлбэртэй) агууламж, хэрэглэх хязгаар/давтамж, төвшрүүлэг нь CLSI/EUCAST/ISO зааварчилгаанд нийцсэн, шинжилж байгаа бактерийн зүйлд тохирсон байх хэрэгтэй.

iv. Бичил биетний эсрэг эмийн нөөц уусмал бэлтгэхэд хэрэглэх уусгагч,шингэлэгчийн найрлага

v. Ургуулах, дулаан тогтоогуурт өсгөвөрлөх нөхцөл (хугацаа, температур, атмосфер, жишээ нь. CO_2)

vi. Агарын зузаан

vii. Шинжилгээнд хэрэглэх хяналт, тэр дундаа жишиг болгон хэрэглэх бичил биетэн

viii. Гарсан үр дүнгийн үнэлгээний ямар шалгуур үзүүлэлт (мал эмнэлэгт хэрэглэх, халдварыг зогсоож чадах төвшрүүлэг эсхүл хүн эмнэлэгт хэрэглэх, халдварыг зогсоож чадах төвшрүүлэг, эпидемиологийн босго утга) байгаа болох, түүнийг хэзээ хэрэглэх эс хэрэглэх. Жишээ нь ББТЧШ-ний үр дүнг боловсруулан үнэлэхэд эпидемиологийн босго утга тодийлөн их хэрэглэгдэхгүй бөгөөд амьтны эмчилгээнд өгөх зөвлөгөөнд ашиглана. Хүний эрүүл мэндэд тэсвэржилтийн болзошгүй нөлөөг үнэлэхэд зориулан хүнсээр дамждаг эмгэг төрүүлэгч (*Salmonella*, *Campylobacter* гэх мэт) болон илрүүлэгч бактер (*Escherichia coli*, *Enterococcus* гэх мэт)-ийг эрүүл мал амьтанд хянан шинжлэхэд халдварыг зогсоож чадах эмийн төвшрүүлгийг (CBP) хэрэглэх нь зүйтэй.

Ийм шалтгаантай учраас бэлтгэж албажуулсан аргачлал, сайтар боловсруулж баталгаажуулсан арга хэрэглэхэд онцгой ач холбогдол өгөх хэрэгтэй бөгөөд зөвхөн ийм арга зүй хэрэглэснээр шинжилгээний үр дүнгийн тохирц сайжирна.

4. Бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанар шалгах арга зүйн сонголт

ББМЧШ-ний арга зүй сонгоход дараах хүчин зүйлийг харгалзана:

i. гүйцэтгэхэд хялбар эсэх,
ii. уян хатан байх чанар,
iii. автоматжуулсан эсхүл хагас автоматжуулсан системд зохицох эсэх,
iv. үнэ өртөг (зардал),
v. үр дүнгийн тохирч,
vi. үр дүнгийн найдваршил,
vii. үр дүнгийн нарийвчлал,
viii. ДМАЭМБ-ын тухайн Гишүүн улсын сонирхолд нийцэх бичил биетэн, ББЭЭ,
ix. мэдрэг чанарыг нь шалгах гэж байгаа бичил биетнүүдийн баталгаажуулалтад холбогдох баримт, тоон мэдээлэл байгаа эсэх

5. Бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанар шалгах арга

Дараах гурван аргыг хэрэглэн стандартчилсан аргачлалын ([CLSI], 2024a) дагуу шинжилгээг хийсэн тохиолдолд тохирц, таарц сайтай үр дүнг тогтмол өгдөг:

1. Фенотипийн (уламжлалт) арга

    i. зээрэнцгээс нэвчүүлэх буюу диск диффузийн шинжилгээний арга (мэдрэг чанарыг шалгах Кирби Бауэрийн зээрэнцгээс нэвчүүлэх шинжилгээний арга),

    ii. шөлөнд шингэлэх шинжилгээний арга

    iii. агарт шингэлэх шинжилгээний арга

    iv. фенотипийн бусад арга (E-сорил/үелүүлэх арга, VITEK/ББМЧШ-ний автомат арга)

2. Тэсвэржилтийг илрүүлэх генд суурилсан арга

    i. ПГУ

    ii. Бичил чип ашиглах шинжилгээ

    iii. ПГУ болон тэсвэржилтийн генийг онилон илрүүлэх арга

    iv. Бүтэн геномын дараалоал тогтоох (WGS)

5.1. Зээрэнцгээс нэвчүүлэх арга

Зээрэнцгээс нэвчүүлэх гэдэг нь бичил биетний эсрэг тодорхой хэмжээтэй бодис (ж.нь: зээрэнцэг дэх агууламж) агуулсан зээрэнцгээс цэвэр өсгөвөр тарьсан хатуу тэжээлт орчны гадаргууд (ерөнхийдөө Мюллер Хинтоны агар) ББЭБ нэвчүүлэхийг хэлнэ (3 дугаар хэсгийг үзэх). Зээрэнцгийн эргэн тойронд бактерийн ургалтыг саатуулсан бүсийн голчийг хэмжих замаар зээрэнцгээс нэвчүүлсэн үр дүнг тодорхойлох ба тэрхүү бүсийн голч нь зээрэнцэгт шингээсэн ББЭЭ-д бактери хэр зэрэг мэдрэг байгаатай хувь тэнцүү байна. Саатуулсан бүсийг хэмжиж тухайн шинжилсэн ББЭЭ-д бактерийн омог мэдрэг (S), дунд зэргийн мэдрэг (I), тэсвэртэй (R) гэж ангилна. Энэ арга нь хагас тооны арга учраас бактерийн өсөлтийг саатуулж чадах антибиотикийн төвшрүүлгийг найдвартай тогтоож чадахгүй.

Өсгөвөрлөх тэжээлт орчинд бичил биетний эсрэг бодис нэвчихэд түүний төвшрүүлэг үечлэгдэн тогтоно. Шалгаж байгаа бактерийн ургалтыг саатуулж чадахгүй болтол нь бичил биетний эсрэг бодисыг шингэлэхэд ургалтыг саатуулсан бүсийн зааг тод харагдана. Бичил биетний эсрэг үйлчлэлтэй, агарт муу нэвчдэг маш том молекултай бодисыг (ж.нь: полимиксин) зээрэнцгээс нэвчүүлж шинжлэх нь найдваргүй аргад тооцогдоно. (Matuschek нар, 2018).

Жич: Саатуулсан бүсийг хэмжсэн хэмжээг гаргалгүйгээр саатуулалт илэрсэн эсэхээр зээрэнцгээс нэвчүүлэх аргын үр дүнг тайлж уншихыг ББМЧШ-д зөвшөөрдөггүй.

5.1.1. Зээрэнцгээс нэвчүүлэх арга зүйг хэрэглэхдээ анхаарах зүйл

Нэвчүүлэх аргын давуу тал нь:

i. Зардал бага,

ii. гүйцэтгэхэд хялбар,

iii. шаардлагатай бол бичил биетний эсрэг эмийн зээрэнцгийг солиод шинжилгээг хялбархан өөрчилж болно,

iv. олон тооны ББЭБ хамруулан илрүүлэх шинжилгээнд ашиглах боломжтой,

v. зээрэнцгээс нэвчүүлэх аргаар шинжилж байгаа бичил биетний эсрэг бодис тус бүрд шинжилгээ хийхдээ саатуулалтын бүсийн хэмжээ хязгаарыг нь тогтоосон (эсхүл тооцож гаргасан) чанарын хяналтын бичил биетнийг ашиглах замаар уг шинжилгээний аргачлалд хяналт тавих боломжтой.

Нэвчүүлэх арга зүйн дутагдалтай тал нь:

i. Мал эмнэлгийн онцлог хэрэгцээнд нийцэх бичил биетний эсрэг бодисын шаардлагатай төвшрүүлэг бүхий зээрэнцгийн олдцоос хамаардаг,

ii. Эмнэл зүйн практикт, халдварыг зогсоох хамгийн бага тун тогтоогдоогүй байгаа нөхцөлд саатлын бүсийг уг бодисын төвшрүүлэгтэй уялдаатай тогтоож чадахгүй учраас түүнийг тогтооход *in vivo* арга хэрэглэх нь СХБТ-тэй харьцуулахад онцын ач холбогдолгүй,

iii. Саатуулалтын бүсийг гараар хэмжих тул цаг их зарцуулдаг, шинжлэгчээс хамаарсан хэлбэлзэл гардаг,

iv. Урт хугацаанд өсгөвөрлөгддөг бактерид (*Mycobacterium* spp. гэх мэт) зориулагдаагүй

Саатуулалтын бүсийг автоматаар хэмждэг хэрэгсэл байдаг бөгөөд түүнийг лабораторийн мэдээллийн болон өгөгдөл боловсруулах системд холбон ажиллуулж болно. Зээрэнцгээс нэвчүүлэх шинжилгээний явцад бичил биетний эсрэг эмтэй зээрэнцгүүдийг тойрон үүсэх саатуулалтын бүсүүд хоорондоо нийлэхээргүй, саатлын бүсийг хэмжиж болох зайтай байхаар зээрэнцгүүдийг агарын гадаргууд жигд тараан байрлуулна. Зэрэгцээ зээрэнцгийн төв цэгийн хоорондын зай зээрэнцэг дэх бодисын төвшрүүлэг, бичил биетний эсрэг эмийн агарт нэвчих чанараас хамаарах хэдий ч түүнийг ихэвчлэн 24 мм-ээс илүү байлгадаг.

Зээрэнцгээс нэвчүүлэх шинжилгээ хийхэд үүсэх саатуулалтын бүсийн голчид тэжээлт орчинд тарьж ашиглаж байгаа бактерийн нягтшил илт нөлөөлдөг учраас тарьж өсгөвөрлөх бактерт материалыг (бактерийн тарьцыг) CLSI/EUCAST/ISO зааварчилгааны дагуу стандартчилах шаардлагатай. Тэжээлт орчинд тарьсан бактери төлөвлөж байснаас шигүү болсон бол саатуулалтын бүс багасах ба харин сийрэг байвал саатуулалтын бүс тэлнэ (BSAC) [Британы бичил биетний эсрэг химийн эмчилгээний нийгэмлэг], 2015.

5.2. Шөл болон агарт шингэлэх арга

Шөл эсхүл агарын аль нэгэнд өсгөвөрлөн шалгаж байгаа бактерийн илт харагдах ургалтыг саатуулах бичил биетний эсрэг эмийн хамгийн бага төвшрүүлгийг (СХБТ [MIC], голдуу мкг/мл эсхүл мг/литрээр илэрхийлнэ) тогтоох зорилгоор шөл эсхүл агарт шингэлэх аргыг хэрэглэнэ. Шөл эсхүл агар шингэлэх аргаар тогтоох ББЭБ-ын төвшрүүлгийн хязгаар дотор ерөнхийдөө бактерийн халдварыг зогсоож чадах төвшрүүлгийн (эмнэл зүйн болон эпидемиологийн) босго утга, хэрэв шаардлагатай гэж үзвэл уг утгын хоёр талд хоёр дахин шингэлсэн төвшрүүлгийн утга багтаж байх ёстой. Гэвч СХБТ нь шинжилсэн дээж дэх төвшрүүлгийг тэр бүр яг нарийн илэрхийлдэггүй. Харин “жинхэнэ” СХБТ нь бактерийн ургалтыг саатуулсан хамгийн бага төвшрүүлэг болон түүний дээд талд тогтоогдсон хамгийн бага төвшрүүлгийн хооронд байдаг. Ийм учраас дараалан шингэлэх арга хэрэглэн тогтоосон СХБТ нь ±1 шингэлэлтийн хэлбэлзэлтэй байдаг гэж үзэж болно. Бактери/антибиотикийн тодорхой хослол болон чанарын хяналтын шаардлага хангасан жиших бичил биетний аль алины шинжилгээний үр дүнг хэрхэн тайлах шалгуурыг (мэдрэг, дунд зэргийн мэдрэг, тэсвэртэй) харгалзан бичил биетний эсрэг эмд үйлчлэх чадамжийн хүрээг тогтооно. Шинжилж байгаа ББЭБ тус бүрд мөрдөх зорилтот СХБТ-ийн хязгаарыг тогтоосон байх хэрэгтэй.

Шинжилсэн ББЭБ-ын төвшрүүлэг нь тодорхой бактери/ББЭБ-д тогтоосон халдвар зогсоох тун болон эпидемиологийн босго утга аль алиныг хамарсан байх хэрэгтэй. ББЭБ тус бүрийн

төвшрүүлэг нь ББЭБ тус бүрд ашиглаж байгаа чанарын хяналтын омгийн шинжилгээний бүх хүлээн авч болох үр дүнг бас хамарсан байх хэрэгтэй.

Шингэлэлтийн арга хэрэглэх, бас өөрийн урвалж бодис, ББЭБ-ын шингэлэлтийг хийх гэж байгаа аль ч лаборатори химийн-цэвэр ангиллын ББЭБ олж авч нөөц уусмал бэлтгэн зөв хадгалж ашиглах болон ажлын шингэлэлт бүхий уусмалыг иж бүрдлээр нь тогтмол бэлтгэх чадвартай болсон байх хэрэгтэй. Нийтлэгдсэн арга ашиглана. Үүнээс гадна, лабораториуд чанарын хяналтад хэрэглэх бичил биетэн ашиглах нь шинжилгээний аргачлалынхаа нарийвчлал болон стандартчиллыг баталгаатай байлгахад (дор үзэх) ач холбогдолтой.

5.2.1. Шөлөнд шингэлэх

Шөлөнд шингэлэх арга гэдэг нь бактерийн хамгийн оновчтой нягтшил бүхий цийдмэг болон найрлагыг нь урьдчилан тогтоож баримтжуулсан, шинжилгээний шингэн тэжээлт орчинд янз бүр төвшрүүлэгтэйгээр (голдуу хоёр дахин дараалсан шингэлэлтээр) бэлтгэсэн ББЭБ-ыг ашиглан шинжилгээ хийх арга юм. Шөлөнд шингэлэх аргад хамгийн багадаа 2 мл эзлэхүүнтэй хуруу шил (том эзлэхүүнд шингэлэх) аль эсхүл түүнээс бага эзлэхүүнд бичил таньцын хавтангийн аль нэгийг хэрэглэнэ. ББЭБ-ыг урьдчилан шингэлээд үүрэнд нь хийж хөлдөөн хатаасан эсхүл энгийн аргаар хатаасан бичил таньцын хавтан бүхий цомог худалдаанд бэлэн гарсан байна.

Шөлөнд шингэлэх шинжилгээний аргын давуу тал нь:

i. Худалдаанд бэлэн гарсан зориулалтын хавтан (бичил шингэлэлтийн) хэд хэдэн ББЭБ хэрэглэж болно.

ii. Худалдаанд бэлэн гарсан зориулалтын хавтан ашиглахад үр дүнгийн болон төвшрүүлгийн хэлбэлзэл багасна.

iii. Үр дүнг нүдээр харж эсхүл автоматаар гаргах тул үр дүнг буруу үнэлэх нь багасна.

iv. Худалдаанд бэлэн гарсан зориулалтын хавтан (бичил шингэлэлтэд) ашиглахад шинжилгээний чадавх хялбархан нэмэгдэнэ.

v. *in vivo*-д хамаарах тоон утгаар шинжилгээний хариу (ж.нь: СХБТ) гарна.

vi. Шинжилгээний хавтанд эерэг болон сөрөг хяналтын оруулж болно.

Шөлөнд шингэлэх шинжилгээний аргын сул тал нь:

i. Худалдаанд гарсан бэлэн хавтан хэрэглэх тул харьцангуй үнэ ихтэй,

ii. СХБТ-ийг автоматаар уншихад тусгай багаж хэрэглэнэ.

iii. Худалдаанд гарсан бэлэн хавтан хэрэглэхэд ББЭБ болон төвшрүүлгийн хүрээ бага

5.2.2. Агарт шингэлэх

Агарт шингэлэх арга нь ихэвчлэн дараалсан хоёр дахин шингэлэлтээр янз бүрийн төвшрүүлэгтэй ББЭБ-ыг агартай тэжээлт орчинд хийж бэлтгээд улмаар тодорхой тогтоосон бактерийн цийдмэгээс Петрийн аяга эсхүл хавтантай агарын гадаргууд тарилт хийнэ. Энэ аргыг шөлөнд шингэлэх аргыг бүрэн баталгаажуулаагүй байгаа лабораторид зарим ББЭЭ-ийн (фосфомицин, мециллинам) болон зарим бактерийн СХБТ тодорхойлох хамгийн найдвартай аргад тооцогдоно.

Агарт шингэлэх аргын давуу тал нь:

i. бөөгнөрөл үүсгээгүй л бол олон төрлийн бактерийн өсгөврийг (ерөнхийдөө 32-60) нэг цомог болгосон агарын хавтангуудад нэгэн зэрэг шинжлэх боломжтой,

ii. СХБТ-ийг илүү нарийн сайн хэмжих боломжтой (ж.нь: төвшрүүлгийг хоёр дахин шингэлдэг уламжлалт шингээлтээс бага хэмжээгээр тухайлбал 3, 2, 1.5, 1, 0.75, 0.5, 0.25 мкг/мл хэмжээгээр шинжилнэ),

iii. Бактерийн цийдмэгээс агартай хавтан ижилхэн тарилт хийх багаж ашиглан шинжилгээг хагас автоматжуулах боломжтой. Ижил хэмжээгээр тарилт хийх багаж хэрэглээнд гарсан бөгөөд ийм багажаар агартай нэг аяганд янз бүрийн

бактерийн өсгөврийн дээжээс бэлтгэсэн 32-оос 60 хүртэл тарьц бэлтгэн тарина.

Агарт шингэлэх аргад зарим дутагдалтай тал бий, жишээ нь:

i. хэрэв автоматжуулахгүй бол хөдөлмөр зарцуулалт маш их, санхүүгийн болон техникийн багагүй хөрөнгө шаардагдана,

ii. хавтанг нэгэнт бэлтгэсэн тохиолдолд чанарын хяналтын үр дүнгээс хамаарч үндсэндээ 1-3 долоо хоногийн дотор (шалгаж байгаа ББЭБ-ын тогтворшлоос хамаарч үүнээс ч богино хугацаанд) хэрэглэх хэрэгтэй болдог,

iii. эцсийн цэгийг тогтооход тэр бүр хялбар биш.

Агарт шингэлэх аргыг өсгөвөрлөгдөхдөө амаргүй агааргүйтэн болон *Helicobacter* зүйлийн бичил биетний (CLSI, 2017) ББМЧШ-ий стандарт аргаар хэрэглэхийг ихэвчлэн зөвлөдөг.

5.3. Бусад бактерийн ББМЧШ болон бичил биетний тэсвэржилтийн өвөрмөц арга

Бактерийн өсөлт үржилтийг саатуулах хамгийн бага төвшрүүлгийг нь урьдчилан тогтоосон ББЭЭ-ийг үелүүлэн шингээсэн туузаар (худалдаанд гарсан) бас тодорхойлж болно. Гэвч эмийг үелүүлэн шингээсэн энэхүү тууз их үнэтэйгээс гадна зарим бактери болон ББЭЭ-ийн хослолыг түүгээр шинжилж бусад аргын үр дүнтэй харьцуулахад СХБТ-ийн хувьд зөрөө гарч болох юм (Ge нар, 2002). Үечлэлтэй туузаар шинжлэх арга нь молекулын хэмжээ нь том, агарт нэвчихдээ муу колистинд мэдрэг чанарыг шалгах шинжилгээнд хэрэглэхийг зөвлөдөггүй (Matuschek нар, 2018). Колистиний СХБТ-ийг тодорхойлох нарийн, хялбар, практик аргад колистиний зээрэнцгийг шөлөнд өсгөвөрлөх арга орно (Simner нар, 2019).

ББМЧШ-нд ямар арга хэрэглэж байгаагаас үл хамааран шинжилгээний үр дүнг нарийвчлал, тохирц сайтай гаргахын тулд хэрэглэх аргачлалаа нарийн боловсруулж албан ёсны болгох, шинжилгээний үр дүнгийн нарийвчлал, баталгааг хангахын тулд жишин харьцуулах болон чанарын хяналтын шаардлага хангах бичил биетнийг ямагт хамт шинжилж байх хэрэгтэй.

Хийх ББМЧШ-нд тохирох аргыг хэрхэн сонгох нь шалгах гэж байгаа тухайн бактерийн өсгөвөржилтийн шинж чанараас гадна шинжилгээний зорилтоос хамаарна. Шинээр боловсруулсан шинжилгээний аргыг өвөрмөц тэсвэржилттэй бичил биетний фенотипийг илрүүлэхэд хэрэглэх нь илүү тохиромжтой байж болох юм. Жишээ нь цефалоспорин ашиглан өнгө үүсгэдэг шинжилгээгээр (CLSI, 2024a) (жишээ нь нитросепин) зарим бактерид бета-лактамаза үүсэлтийг илүү найдвартай үр дүнг хурдан гаргадаг бол клиндамицинд тэсвэртэй болсон *Staphylococcus* spp-ийг эритромицин, клиндамициний стандарт зээрэнцгийг зэрэгцүүлэн байрлуулж антибиотикийг нэвчүүлээд үүссэн саатуулалтын бүсийг хэмжих (жишээ нь D-бүс эсхүл D-шинжилгээ) аргаар илрүүлж болох юм.

Үүний нэгэн адилаар зээрэнцгээс нэвчүүлэх стандарт аргаар тодорхой цефалоспоринуудыг (цефотаксимин болон цефтазидим) тус тусад нь болон бета-лактамазагийн саатуулагчтай (клавуланы хүчил) хамтад нь шинжилж саатуулалтын бүсийг хэмжин (ESBL) (CLSI, 2024a) зарим бактерийн бета-лактамазын үйлчлэлийн хүрээ хэрхэн тэлснийг тогтоож болно. Латекс наалдуулах урвалаар метицилинд тэсвэртэй стафилококкод пенициллинд холбогдсон 2а ууураг (PBP 2a) илрүүлж болно (Stepanovic нар, 2006). Шинжилгээний үр дүнг нарийн гаргахын тулд эерэг эсхүл сөрөг болохыг нь урьдчилан тогтоосон омгийг эмнэл зүйн дээжийн өсгөвөртэй хамт шинжилж байх нь чухал юм.

Эмнэл зүйн болон нийтийн эрүүл мэндэд анхаарвал зохих ямар тэсвэржилт үүсэж байгаа механизмыг тогтооход, тухайлбал хүнд маш их тэсвэржсэн бактерийн халдварыг дарангуйлахад хэрэглэхээр нөөцөлж ирсэн карбапенемд мэдрэг чанар нь хэрхэн буурсныг эмнэл зүйн босго утга (халдварыг зогсоож чадах ББЭЭ-ийн босго төвшрүүлэг) эсхүл эпидемиологийн босго утгад ойрхон өөр өөр төвшрүүлгийг ашиглан мэдрэг чанарын шинжилгээг бас хийж болно (EUCAST [Бичил биетний мэдрэг чанарын шинжилгээ хариуцсан Европын хороо], 2017).

5.4. Гентэй холбоотой тэсвэржилтийг илрүүлэх

Аль боломжоороо молекул шинжилгээний аргыг хэрэглэх нь фенотипийн шинжилгээний эргэлзээтэй үр дүнг хэрхэн шийдэх эсхүл баталгаажуулахад ач холбогдолтойн дээр нийтийн эрүүл мэндийн хор холбогдол бүхий тэсвэржсэн бичил биетнийг эрт илрүүлэх эсхүл аль ч үед хэзээ ч илрүүлэх шинжилгээнд ашиглаж болно.

ББЭЭ-д тэсвэржсэнийг тодорхойлогч генийг илрүүлэхэд чиглэсэн генийн хэвшил тогтоох арга хэрэглэх нь мэдрэг чанарын шинжилгээний хурд, нарийвчлалыг сайжруулах нэг арга зам болж байна (Cai нар, 2003; Chen нар, 2005). ББЭЭ-д тэсвэржсэн бактерийг генетикийн түвшинд илрүүлэх ДНХ-д суурилсан шинжилгээний хэд хэдэн аргыг боловсруулжээ. Тэсвэржилт үүсэх өвөрмөц механизмыг тодорхойлдог гэдэг нь нэгэнт тогтоогдсон генийг илрүүлж ялган тогтоогоод шинж чанарыг нь тодорхойлох замаар ББЭЭ-д тэсвэржсэн бичил биетний фенотипийг урьдчилан таамаглаж болохыг эмгэг төрүүлэгч цөөн хэдэн бактери дээр жишээлэн харуулсан геномын бүрэн дараалал тогтоох арга нь хамгийн сүүлийн үеийн шинэ шийдлийн арга юм

5.4.1. Молекулын инжилгээ

Генийн бүрдлийг харьцуулах, генийн проб хэрэглэх, бичил чип, нуклейн хүчлийг олшруулах арга (жишээ нь полимеразагийн гинжин урвал [ПГУ]) болон ДНХ-ийн дараалал тогтоох аргууд нь тэсвэржилт үүссэн эсэхийг тодорхойлогч болох нь нэгэнт тогтоогдсон генийг илрүүлэх арга нь шинжилгээний мэдрэх болон өвөрмөц чанар, хурдыг сайжруулна гэж үзэж байна (Cai нар, 2003; Chen нар, 2005;). Генийн хэвшил тогтоох арга нь метициллинд тэсвэртэй стафилококк, ванкомицинд тэсвэртэй энтерококкын фенотипийг ялган тогтоох уламжлалт ББМЧШ-ний аргад нэмэлт болохын дээр флюороквинолонд тэсвэртэй мутацыг илрүүлэхэд үр дүнтэй хэрэглэгдэж байна (Cai нар, 2003; Chen нар, 2005;). Бета-лактамаза, аминогликозидийг идэвхгүйжүүлэгч энзимүүд болон тетрациклинийг эсээс гадагшлуулдаг ген, колистинд тэсвэржсэн ген зэрэг ББЭЭ-д тэсвэржсэн янз бүрийн генийг тодорхойлох ПГУ-ыг боловсруулжээ (Cai нар, 2003; Chen нар, 2005; Frye нар, 2010; Rebelo нар, 2018).

5.4.2. Бүтэн геномын дараалал тогтоох (БГДТ)

Өнгөрсөн арван жилд бүтэн геномын дараалал тогтоох (БГДТ) арга хэрэглэн бичил биетний тэсвэржилтийг илрүүлэх болон маш өргөн хүрээнд хянан-шинжилгээ хийх боломжтой болов (EFSA, 2021; McDermott нар, 2016). БГДТ өндөр хүчин чадалтай технологи бий болсноор харьцангуй хямд зардлаар бичил биетний геномын дараалыг хурдан тогтоодог (Allard нар, 2019), ББЭТ-ийг (болон бусад) тодорхойлогч хүчин зүйлийг, тэр ч бүү хэл уламжлалт ББМЧШ аргаар тогтмол шинжилдэггүй нэгдлийг нарийн ялган тогтоодог болов. Нэгэнт мэдэгдэж байгаа тэсвэржилтийг тодорхойлогч хүчин зүйлийг илрүүлсэн дүн нь СХБТ-ийн тогтоосон дүнтэй эмгэг төрүүлэгч ихэнх үүсгэгч болон зарим дунд зэргийн мэдрэг (мэдрэг чанар нь буурсан) эмгэг төрүүлэгчийн халдварыг зогсоож чадах төвшрүүлэгт эсхүл “тэсвэртэй” түвшнөөс дээгүүр төвшрүүлэгт харилцан нягт шүтэлцээтэй болохыг нотолсон баримтууд олширч байна (Feldgarden нар, 2019; Tyson нар, 2015; 2017; Zhao нар, 2016). Эдүгээ БГДТ шинжилгээний баримт мэдээлэлд дүн шинжилгээ хийхэд техникийн өндөр мэдлэг, биоинформатикийн туршлага шаардагдаж байна. Технологийг сайжруулан, үйл ажиллагаа эхлэн явуулах зардлыг бууруулснаар эмнэлэг болон амбулатори, нийтийн эрүүл мэндийн байгууллагад БГДТ аргыг ашиглан эмгэг төрүүлэгчид хяналт-шинжилгээ хийж боломжтой болох юм.

БГДТ баримт мэдээллийг боловсруулах, үр дүнг тайлах нь нарийн төвөгтэй учраас биоинформатикийн мэргэжлийн ур чадвар шаардагдах ба энэ ажилд тухайн улсын үйлчилгээний лабораториуд эсхүл АНУ-ын Эрүүл мэндийн үндэсний хүрээлэн дэх геномын олон улсын өгөгдлийн сан болон ББТ-ийн мэдээллийг хураангуйлан автоматжуулсан бусад газраас тодорхой хэмжээгээр дэмжлэг үзүүлж тэдгээр мэдээллийг хүссэн бүх хэрэглэгчдэд нээлттэй байлгах нь чухал байна.

Зориулалтын тоног төхөөрөмж, бактерийн зүйл, ийлдсэн хэвшил, эмгэг төрүүлэх чанарыг тогтоох гэх мэт төрөлжсөн нарийн мэргэжлийн ур чадвар ашиглан бичил биетний шинж чанарыг тодорхойлдог уламжлалт бичил амь судлалын аргыг орлодог нь БГДТ-ын өөр нэг ач холбогдол юм. Энэ арга нь ББЭЭ-д тэсвэржсэн омгийг мөшгөн судлах болон ББЭЭ-д тэсвэржих шалтгаан болсон эх үүсвэрийг тогтоох ажилд томоохон ахиц гаргав.

ДНХ-ийг олноор нь нэгэн зэрэг олшруулах гэх мэт хуучин арга хэрэглэн тэсвэртэй генийн хэвшлийг тогтоох боломжтой ч тэдгээр аргаар тогтоох боломжгүйд тооцогдох генийн хэвшлийг БГДТ аргаар олон янзын зорилгоор тогтоох давуу талтай ба ДНХ-ийн олшруулсан бүтээгдэхүүн ашиглахад илэрдэггүй шинэ аллелийг энэ аргаар бас

илрүүлж болно. Үүнээс гадна БГДТ аргаар зөвхөн фенотипийн мэдрэг чанарыг төдийгүй СХБТ-ийг бодитойгоор урьдчилан таамаглах боломжтой (Nguyen нар, 2019; Tyson нар, 2017) байгаа нь энэ нь БГДТ аргыг фенотипийн мэдрэг чанарын хүрээнд уламжлалт ББМЧШ аргатай бүрэн адилтгах боломжтойг зарим судалгаа харуулжээ.

Мал эмнэлгийн эмнэл зүйн ач холбогдол бүхий, хүнд эмгэг төрүүлдэг бактерийн тэсвэржих механизмыг мэдэж ойлгоход ихээхэн төвөгтэй бөгөөд энэ талаар хийсэн дүн шинжилгээний дүнг олон нийтэд хүртээмжтэй мэдээллийн сувагт оруулаагүй байна. Ийм мэдээллийг биоинформатикийн мэдээлэл авах боломжгүй лаборатори, улс орон, үнэ төлбөргүй, олон нийтэд нээлттэй мэдээлэл авах хэн бүхэнд хүргэх хэрэгтэй. Генетикийн болон геномын өгөгдөл мэдээлэл түргэн нэмэгдэж байгаа хэдий ч эмгэг төрүүлэгч бактерийн дунд шинээр үүсэх тэсвэржилтийг илрүүлэхэд болон генетикийн шинжилгээг боловсруулах, баталгаажуулахад тэсвэржилтийн шинээр нээгдэж байгаа механизмыг илрүүлэн шинж чанарыг тогтоож өгөхөд фенотипийн ББМЧШ–ний арга ойрын ирээдүйд ч шаардлагатай хэвээр байх болно. Энэ ажлыг тэсвэржсэн генийн баримт мэдээллийг шинэчлэхэд ашиглах ба үүнд хиймэл оюун ухаан болон машинд суурилсан аргыг геномд суурилсан ББМЧШ-д хэрэглэж болно. Нуклеотидийн дараалалд суурилсан ББМЧШ–ний шинэлэг аргыг хэзээ бий болох нь хиймэл оюун ухааны алгоритмийг хөгжүүлэхэд ашиглах геномын тоо болон олон янз байдал, зонхилох эмгэг төрүүлэгчийн СХБТ-ийг урьдчилан найдвартай таамаглахад шаардагдах нуклеотидийн тогтвортой бөгөөд ялгаатай дан эсхүл хосолмол дараалал байх боломжоос хамаарна. Үүнээс гадна лабораторийн стандартчилагдсан арга болон биоинформатикийн мэдээлэл нь БГДТ ажлын үр дүнг олон улсын байгууллага хооронд уялдуулахад хэрэгтэй.

6. Бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанарын шинжилгээний үр дүнг тайлах шалгуур

ББМЧШ хийх зорилго нь юуны өмнө эмгэг төрүүлэгч бактери *in vivo* нөхцөлд ББЭБ-д хэрхэн хариу урвал үзүүлэхийг урьдчилан таамаглахад оршино. ББМЧШ-ий дүнг үнэлэхдээ ерөнхийдөө халдварыг зогсоож чадах ББЭЭ-ийн босго төвшрүүлгийг харгалзан бактерийг тэсвэртэй (R), мэдрэг (S), дунд зэргийн мэдрэг (I) гэж ангилах эсхүл эпидемиологийн босго утгыг ашиглан байгалийн (WT) эсхүл байгалийн бус (NWT) гэж ангилан мэдээлнэ.

Халдварыг зогсоож чадах ББЭЭ-ийн босго төвшрүүлэг болон эпидемиологийн босго утгыг ерөнхийдөө стандартчиллын байгууллага, мэргэжлийн нийгэмлэг, эсхүл тохируулагч агентлагууд тогтооно. Үүнд шаардагдах бичиг баримтыг судална. Гэвч бичил биетний эсрэг адилхан эмд мэдрэг чанарын босго утга улс дотроо болон улс хооронд мал эмнэлэгт өвөрмөц, халдварыг зогсоож чадах босго утгын хувьд мэдэгдэм ялгаатай байдаг ба энэ нь ихэвчлэн эмийн найрлага болон эмчилгээний дэглэм нь өөр өөр байдагтай холбоотой (de Jong нар, 2009; Kahlmeter нар, 2006).

Бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанарын шинжилгээний үр дүнг:

i. СХБТ-ийн тархалтыг мг/литр эсхүл мкг/мл,

ii. Саатуулалтын бүсийн голчийн тэлэлтийг миллиметрээр гэсэн тоон үзүүлэлтээр бүртгэн мэдээлж байх хэрэгтэй.

Дараах гурван анхдагч хүчин зүйл бактерийн өсгөврийг бичил биетний эсрэг эмд S, I, R, WT, эсхүл NWT гэж ангилах боломж олгоно:

i. Зээрэнцгээс нэвчүүлэх эсхүл шингэлэлтийн аргад чанарын хяналтаар ашиглах жиших бичил биетний чанарын хяналтын чадамжийн хязгаарыг (CLSI, 2015) боловсруулж тогтоож өгөх.

   ББМЧШ-ний тусгайлсан аргаар гаргаж авсан үр дүнг баталгаажуулахад хяналтын бичил биетний чанарын хяналтын чадамжийн хязгаарыг тогтоож өгөх нь чухал.

ii. Халдварыг зогсоож чадах босго утгыг тогтоосон байдал (CLSI, 2024b).

   Халдварыг зогсоож чадах ББЭЭ-ийн босго төвшрүүлгийг стандартчиллын байгууллага, мэргэжлийн нийгэмлэг эсхүл тохируулагч агентлагууд тогтооно

   а. Холбогдох бичил биетний популяци дахь СХБТ-ийн тархалтын байдал

   б. Хэрэв байгаа бол ББЭБ-ын фармакинетикийн үзүүлэлт болон фармадинамикийн индекс

   в. Эмнэл зүйн туршилтын үр дүн болон эмгэг төрүүлэгч бичил биетний ББМЧШ-ний дүнтэй

iii. Эпидемиологийн босго утга тогтоогдсон эсэх (CLSI, 2018; EUCAST 2021).

Эпидемиологийн босго утгыг EUCAST (2021 (ECOFFs гэж товчилно) болон CLSI (2018) (ECVs гэж товчилно) тус тус тогтоосон. Эдгээр утгыг тогтоох зорилгоор аль аль байгууллага ББМЧШ-ний дүнд маш адилхан байдлаар үнэлгээ хийсэн Эпидемиологийн босго утгыг - (бактери болон ББЭБ-д хэрэглэх СХБТ-ийн хамгийн өндөр утга ба үүнд бактери нь фенотипээр тодорхойлогддог бүх тэсвэрт чанараа тухайн ББЭБ-д алдсан байх гэж томьёолсон. Эдгээр утгыг ББЭЭ-ийн зарим тандалтын хөтөлбөрт хэрэглэхэд ихэвчлэн илүүтэй тохиромжтой байдаг. СХБТ бүхий популяцийн тархалт хэр зэрэг байгааг хэд хэдэн лабораторид бактерийн тодорхой зүйлүүдэд болон ББЭЭ-д шөлний бичил шингэлэлтийн стандартчилагдсан аргаар шалгах замаар (Turnidge нар, 2006) эдгээр утгыг тогтоосон болно. Бактерийн өсгөвөр фенотипийн ямар нэг олдмол тэсвэржилттэй болсон байдаг (энэ нь “эпидемиологийн босго утга”-аас дээгүүр СХБТ-эй байна гэсэн үг юм) учраас хэвийн байгалийн WT хэв шинжийн бүрэн мэдрэмтгий популяциас өөр болсныг нь байгалийн бус NWT хэв шинжид хамааруулдаг. Энэ арга нь ба тодорхой ББЭБ-д мэдрэг болж өөрчлөгдөж байгаа эсэхийг илрүүлэх боломж олгоно (Kahlmeter, 2015; Kahlmeter нар, 2006; Turnidge нар, 2006). ББМЧШ-ний үр дүнг тоон утгаар бүртгэдэг болсноор тэдгээрт бактерийн халдварыг зогсоож чадах ББЭБ-ын төвшрүүлэг, мөн түүнчлэн “эпидемиологийн босго утга”-ыг ашиглан дүн шинжилгээ хийх томоохон давуу тал бүрджээ.

Бактерийн зүйл бүр дээр гаргасан саатуулалтын бүсийг СХБТ-ийн 2 суурьтай логарифмын эсрэг тэмдэглэн бактерийн популяцийн (бактерийн өсгөврийн төлөөлөл) тархалтын сарнилын бүдүүвчийг гаргах замаар зээрэнцгээс нэвчүүлэх шинжилгээний үр дүнг ихэвчлэн шингэлэлтээр шинжлэх аргын үр дүнтэй харьцуулж зээрэнцгээс нэвчүүлэх аргад ашиглах, халдварыг зогсоож чадах босго утгыг боловсруулна. Дараа нь босго утгыг сонгохдоо олон хүчин зүйлийг, үүний дотор СХБТ болон саатуулалтын бүсийн голчийн шүтэлцээг харуулдаг регрессийн шугаман анализын дүн, бактерийн популяцийн тархалт, алдаа гарах түвшин, фармакинетик, эмнэл зүйн төвшний баталгаажуулалтыг үндэслэнэ.

7. Бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанарын шинжилгээ хийх зааварчилгаа

Бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанарын шинжилгээ хийх олон улсын хэмжээнд уялдуулсан стандарт, зааварчилгааг Эмнэл зүйн лабораторийн болон стандартын хүрээлэн (CLSI, 2018) болон Бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанарын шинжилгээний Европын зөвлөл (EUCAST, eucast.org) боловсруулж гаргасан.

Заавар, зааварчилгааг хэд хэдэн стандартчиллын байгууллага, мэргэжлийн нийгэмлэг, тэр дундаа хүнд халдварладаг бактерийн ижилхэн зүйлийн ББМЧШ-ний зааврыг дээр дурдсан байгууллагаас авч болно. Эдгээр аргыг мал амьтнаас ялгасан бактерийн мэдрэг чанарыг шалгахад зориулан хэрэглэж болно. Гэвч ББМЧШ-ний аливаа боловсруулсан үр дүнг авч ашиглахдаа болгоомжтой хандах хэрэгтэй. Олон улсын хэмжээнд уялдуулахад чиглэсэн чухал алхам болох учраас CLSI болон EUCAST аль нэг бүлэг стандарыг нэвтрүүлэхийг ДМАЭМБ-ын Гишүүн улс оронд уриалж байна.

Усны амьтанд өвчин үүсгэдэг олон бактерийг өсгөвөрлөхөд газрын амьтанд эмгэг төрүүлэгч бактеритай харьцуулахад ихээхэн өөр нөхцөл (жишээ нь нам температур, нэмэлттэй эсхүл хагас хатуу агар) шаардагдана. Үүнээс үүдэн усны амьтнаас ялган өсгөвөрлөсөн бактерийн ББЭЭ-ийн тэсвэржилтийн шинжилгээний аргыг боловсруулах хэрэгцээ гарч байна. Усны амьтнаас ялган авсан бактерийн ББЭЭ-д мэдрэг чанарыг шинжлэх зээрэнцгээс нэвчүүлэх эсхүл шөлөнд шингэлэх арга, түүний үр дүнг боловсруулах талаар нэмэлт мэдээллийг CLSI-ийн хоёр баримт бичгээс олж авч болно (CLSI, 2020a, 2020b). Үүнээс гадна тэр бүр ялган авч болдоггүй эсхүл өсгөвөрлөхөд амаргүй зарим бактерийн (жишээ нь *Campylobacter*, *Pasteurella*) ББЭЭ-д мэдрэг чанарыг шинжлэх зээрэнцгээс нэвчүүлэх эсхүл шөлөнд шингэлэх аргын талаар нэмэлт мэдээллийг CLSI-ээс олж авч болно (CLSI, 2017). Өсгөвөрлөхөд амаргүй эмгэг төрүүлэгчид зориулсан тусгай найрлагатай тэжээлт орчны талаар EUCAST (2022) цахимаар нийтэлсэн байна

Хяналт-шинжилгээ болон тандалтын баримт, тоон мэдээллийг дүйн харьцуулах ажлын эхний үе шат болгож Гишүүн улс орнууд харилцан уялдаатай, стандартчилсан ББМЧШ-ний аргатай болохыг дэмжих хэрэгтэй (Kahlmeter нар, 2006;). Улс орнуудаас ирүүлсэн баримт, тоон мэдээллийг янз бүрийн арга, хөтөлбөр ашиглан шууд дүйн харьцуулах боломжгүй байж болно (Brown & MacGowan, 2010).

Хүснэгт 1. Фенотипийн ББМЧШ-ний арга, тэдгээрийн шинж чанар

ББМЧШ	Олон улсын стандарт байгаа юу?	Нийтлэдсэн арга байгаа юу?	Улсын тандалтын хөтөлбөрт ашиглсан эсэх ?	Эмчилгээний шийдвэр гаргахад ашигладаг	Хэрэглэж болох босго утга	Шинжилгээний үр дүн

Шөлөнд (бичил) шингэлэх арга	Тийм (ISO 20776-1), CLSI, EUCAST	Тийм (CLSI, EUCAST)	Тийм, шөлөнд бичил шингэлэх арга	Тийм	Эмнэл зүйн босго утга эсхүл эпидемиологийн босго утга(ECOFFs)	СХБТ
Агарт шингэлэх арга	Үгүй	Тийм (CLSI, EUCAST)	Үгүй, ерөнхий хэрэглэнэ	Тийм	Босго утга ECOFFs	СХБТ
Үелүүлэх туузын арга	Үгүй	Тийм (зөвхөн үйлдвэрлэгч)	Үгүй, ерөнхий хэрэглэнэ	Тийм	Эмнэл зүйн босго утга эсхүл EUCAST Стандартчилагдсан аршга байхгүй тул болгоомжлох	СХБТ
Зөөрэнцгээс нэвчүүлэх (ЗН) арга	Үгүй	Тийм (CLSI, EUCAST)	Тийм, шөлөнд	Тийм	Эмнэл зүйн босго утга эсхүл EUCAST	саатуулалтын бүсийн голчоор

Мэдрэг чанарыг шалгахаар сонгосон аргын тухайд уг арга, шаардагдах хяналт, чанарын хяналт хийх хүрээ, босго утгыг дэлгэрэнгүй бичиж баримтжуулна. Тандалтын хөтөлбөр хэрэгжүүлээд гарсан үр дүнг дүйн харьцуулах боломж нь зөвхөн лабораторид хэрэглэж байгаа арга зүй төдийгүй судалгаанд хамруулсан малын популяци, түүвэрлэлтийн аргаас хамаарна.

8. Үр дүнгийн дүйцэх чанар

Тандалтын янз бүрийн судалгааны зөвхөн стандарт ББМШ-нээс гарсан үр дүнгийн дүйцэх чанарыг тогтоохын тулд тандалтын үр дүнг, үүний дотор чанарын шалгалт, жиших омгийн чанарын шалгалт, ашиглаж байгаа, халдварыг зогсоож чадах босго утга/эпидемиологийн босго утгыг тоон үзүүлэлтээр мэдээлнэ.

Дээжийн эх үүсвэр, анализын арга ББМШ-ний арга үр дүнг үнэлэх шалгуурыг ойлгомжтой тодорхойлж, шууд дүйцүүлэх боломжгүй өгөгдөл хаана байгааг харуулахын тулд тэдгээрийн ялгааг тодорхой тайлбарлана.

Мэдрэг чанарын хуримтлагдсан болон одоо байгаа үзүүлэлтийн хураангуй бүхий ББМЧШ-ний баримт мэдээллийг тогтоосон хугацаанд үе үе бэлтгэж, бүртгэлжүүлэн дүн шинжилгээ хийж байх хэрэгтэй (CLSI, 2014a). Тэсвэржилтийн судалж тогтоож болох шинэ хэв маяг болон хэвийн бус хэлбэр аль алийг баталгаажуулсан эсхүл үгүйсгэсэн байхаар баримт тоон мэдээллийг ойлгомжтой, тууштай байдлаар мэдээлэх нь чухал. Эдгээр баримт, мэдээллийг ашиглахад бэлэн байдлаар өгөгдлийн төв санд байлгаж жил бүр нийтийн хүртээл болгож байх хэрэгтэй.

ББМЧШ-ний нэгтгэсэн мэдээлэл мэдрэг чанар/тэсвэржилтийн тухайн бүс нутаг дахь чиг хандлагад урт хугацааны туршид хяналт-шинжилгээ хийхэд болон ББЭЭ-д тэсвэржилтийг бууруулах арга хэмжээний үр нөлөөг үнэлэхэд ач холбогдолтой.

9. Чанарын хяналт (ЧХ) ба чанарын баталгаажуулалт (ЧБ)

ББМЧШ хийдэг лабораториуд 1.1.5 бүлгийн дагуу чанарын хяналт/чанарын баталгаажуулалтыг хэрэгжүүлнэ.

i. Чанарын баталгаажуулалт гэж ББМЧШ-ний үр дүнгийн нарийвчлал, тохирцыг хангах үйл ажиллагааг хэлнэ.

ii. Чанарын баталгаажуулалтад хяналт-шинжилгээ, бүртгэлжүүлэлт, үнэлгээ, шаардлага гарсан үед залруулах үйл ажиллагааг хэрэгжүүлэх боломж, багаж төхөөрөмжийн тохиргоо, засвар, үйлчилгээ, ур чадварын сорилт, сургалт, ЧХ орно. Гэхдээ зөвхөн эдгээрээр хязгаарлахгүй. Чанарын баталгаажуулалт нь шинжилгээнд хэрэглэсэн материал болон уг шинжилгээний үйл явц ямагт чанартай байдгийн баталгаа болж өгнө.

Дараах бүрэлдэхүүн хэсгийг тодорхойлон өгч хяналт-шинжилгээ хийдэг байх хэрэгтэй

i. ББМЧШ-ний аргачлалын нарийвчлал

ii. ББМЧШ-ний аргачлалын тохирол

iii. Мэргэшил, өрсөлдөх чадвар, лабораторийн ажилтан, мөн түүнчлэн үр дүнг боловсруулан үнэлгээ өгөх ажилтан, ББЭЭ-д тэсвэржилтийн хяналт-шинжилгээнд оролцдог хүмүүсийн ур чадвар,

iv. Шаардагдах урвалж бодисын үзүүлэлт

Дараах шаардлагыг мөрдөх хэрэгтэй:

i. Тэжээлт орчин, урвалж бодисын чанарын хяналттай (жишээ нь гүйцэтгэлийн болон бусад гол шалгуур үзүүлэлтийн баталгаажуулалт) холбогдуулан нэгэнт тогтоон өгч албажуулсан арга техникийг чанд мөрдөнө.

ii. Дараах бүртгэл хөтөлнө:

   а. шаардагдах бүх материал, урвалжийн цувралын дугаар,

   б. шаардагдах бүх материал, урвалжийн хүчинтэй хугацаа,

   в. багаж төхөөрөмжийн тохиргоо, хяналт-шинжилгээ, үзлэг,

   г. ББМЧШ-ний гүйцэтгэлийн гол үзүүлэлт (жишин харьцуулсан дүн, цаг хугацаа,температур гэх мэт).

iii. Шинжилж байгаа бичил биетний эсрэг бодист чанарын хяналтын боломжтой шинжилгээнд тулгуурлан шаардагдах чанарын хяналтын жишиг бичил биетэн(үүд)-ийг ББМЧШ-нд ямагт ашиглана.

iv. Чанарын хяналтын жиших бичил биетнийг Америкийн стандарт өсгөврийн сан (ATCC®) зэрэг найдвартай эх үүсвэрээс олж авна.

v. Чанарын хяналтын жиших омгийг ажлын омог бэлтгэдэг өсгөврийн нөөцийн адил хадгална. Чанарын хяналтын бактерийн жиших омгийг хадгалах албан ёсны чиг үүрэгтэй төвийн эсхүл бүсийн лабораторид хадгална. Бохирдол ордог учраас ажлын өсгөврийг ойр ойрхон сэлгэн өсгөвөрлөөд байх шаардлагагүй ба ажлын өсгөврийг бэлтгэхэд үндсэн нөөц өсгөврийг аль болохоор цөөн ашиглах хэрэгтэй. Үүний тулд үндсэн эх өсгөврөөс завсрын нөөц өсгөвөр бэлтгээд түүнээсээ өдөр тутам ашиглах ажлын өсгөвөр бэлтгэх хэрэгтэй.

vi. Лаборатори бүхэн мэдрэг чанарын шинжилгээ хийх өдөр бүр чанарын хяналтын тохирох жиших омгийг шинжилж байх нь шинжилгээнийхээ ерөнхий гүйцэтгэлд дүн шинжилгээ хийхэд чухалчлан хэрэглэх арга юм.

   Ийм чанарын хяналтын шинжилгээг үргэлж хийгээд байдаггүй, бас үрэлгэн арга учраас хэрэв тухайн лаборатори шинжилгээний үр дүнгийн тохирц нь хангалттай байдгаа нотлон харуулж чадвал чанарын хяналтын ийм шинжилгээ хийх давтамжийг бууруулж болно. Хэрэв лаборатори ББМЧШ-нд хэрэглэж байгаа аргынхаа үр дүнг тохирцтой байдгийг албан ёсоор баримтжуулсан бол шинжилгээг долоо хоног тутамд хийж болно. Хэрэв нарийвчлал, тохирц эсхүл аргын баталгаажилттай холбоотой асуудал гарвал түүний шалтгааныг лаборатори хариуцан тогтоох ба жиших материал ашиглан шинжилгээг давтан хийнэ. Шалтгаанаас хамаарч өдөр бүр жиших материал хэрэглэх болон аливаа бусад залруулах үйл ажиллагааг дахин эхэлж болох юм.

vii. Жиших бичил биетнийг шинэ цувралын тэжээлт орчин эсхүл зээрэнцгийг ашиглах бүрдээ, бас шинжилж байгаа бичил биетэнтэй тогтмол зэрэгцүүлэн шинжилнэ.

viii. Оролцогч лабораториуд бичил биетэн олж авах болон лабораториудад тараахдаа биохамгаалллын асуудлыг анхааран авч үзнэ.

10. Ур чадварын хөндлөнгийн шалгалт

Лабораториуд чанарын хөндлөнгийн чанарын үнэлгээ болон/эсхүл ур чадварын сорилд 1.1.5. бүлэгт заасны дагуу оролцож байх хэрэгтэй. Түүнчлэн лабораториуд олон улсын лаборатори хоорондын үр дүнг дүйн харьцуулах сорилд оролцохыг дэмжинэ (жишээ нь ДЭМБ-ын чанарын хөндлөнгийн баталгаажуулалтын систем) (Hendriksen нар, 2009). Бактерийн бүх зүйлийг ББМЧШ-д хамруулна.

Тухайн улсын жиших лабораториуд дараах үүрэгтэйгээр ажиллана:

i. Тандалтад оролцогч лабораторийн чанарын үнэлгээнд болон ББЭЭ-д тэсвэржилтэд хяналт-шинжилгээ хийх,

ii. Чанарын хяналтын жиших омгийн багцын шинж чанарыг тодорхойлж тандалтад оролцогч лабораториудад нийлүүлэх,

iii. Ур чадварын хөндлөнгийн шалгалтад ашиглах дээж шинээр бэлтгэх, арчлах, түгээх,

iv. Тандан судалж байгаа бактерийн зүйл тус бүрийн мэдрэг чанар/тэсвэржилтийн янз бүрийн үзүүлэлт бүхий өгөгдлийг нэгтгэх (жишээ нь Европын ББЭЭ-ийн тэсвэржилтийн тандалтын систем [EARSS])-д нийтлүүлэх.

11. Дүгнэлт

Бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанарыг мал эмнэлгийн эмнэл зүй, тандалт, хяналт шинжилгээнд зориулан шалгах төрөл бүрийн арга байгаа ч тэдгээрийн зорилго нь ижилхэн буюу халдвар авсан амьтны эмчилгээнд хэрэглэх ББЭЭ-д уг халдварын үүсгэгч бичил биетэн хэрхэн хариу урвал үзүүлэх магадлалыг урьдчилан найдвартай таамаглахад оршино. Ийм мэдээлэл эмнэл зүйч эмч нарт ББЭЭ-ийг аль тохирох байдлаар нь сонгон хэрэглэх, тандалтад хэрэгтэй баримт мэдээлэл бүрдүүлэхэд болон ББЭЭ-ийг зохистой хэрэглэх бодлого боловсруулахад ач холбогдолтой (Бүлэг 6.10, Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс).

Бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанарын шалгалтыг төрөл бүрийн аргаар хийдгээс хамгийн нийтлэг нь шөлний бичил эзлэхүүнд шингэлэх арга юм. Эдгээр аргачлал тус бүрд шинжилгээний өвөрмөц нөхцөл болон арга, түний дотор тэжээлт орчин, өсгөвөрлөх нөхцөл, цаг хугацаа шаардагдахаас гадна чанарын хяналтад хэрхэн хэрэглэгдэх чадамжийг нь тогтоосон чанарын хяналтын шаардлага хангах бичил биетнийг ялган тогтоосон байх шаардлагатай. ББМЧШ арга нь өдөр бүр лабораторид хэрэглэхэд тохирц сайтай үр дүн үзүүлдэг, түүний үр дүнг газар зүйн янз бүрийн бүсэд дүйн харьцуулж болдог байх нь чухал юм. Стандартчилагдсан арга эсхүл жиших аргачлал байхгүй нөхцөлд бичил биетний эсрэг эмд мэдрэг чанар/тэсвэржилтийн янз бүрийн лабораторийн гаргасан үр дүнг найдвартай дүйн харьцуулах боломжгүй юм.

Сүүлийн хэдхэн жилд генийн хэвшил тогтоох арга хэрэглэж ББЭЭ-д тэсвэржсэн генийг илрүүлэхэд чухал алхам хийсэн бөгөөд баримт мэдээллийг боловсруулан үнэлгээ хийх, мэдээлэхэд биоинформатикийн өргөн хүрээтэй арга хэрэгслийг ашиглах боломжтой болов. Өмнө нь нэгэнт тогтоогдсон тэсвэржилтийн генийг геномын судалгаагаар найдвартай ялган тогтоож байгаа болов ч эмгэг төрүүлэгч олон бичил биетний бодит СХБТ-ийг одоохондоо урьдчилан таамаглаж чадаагүй байна. Эмгэг төрүүлэгч бактерийн дунд шинээр үүсэж байгаа тэсвэржилтийн механизмыг илрүүлэх болон генетикийн аргаар илрүүлсэн дүнг баталгаажуулахад бактерийн фенотипийн мэдрэг чанарын стандартчилагдсан аргууд одоо ч шаардлагатай хэвээр байна. (Ellington нар, 2017).

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

Allard M.W, Stevens E.L. & Brown E.W. (2019) All for one and one for all: the true potential of whole-genome sequencing. Lancet Infect. Dis., 19, 683–684.

British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (2015). BSAC Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing Version 14 January 2015 Available at http://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2012/02/BSAC-disc-susceptibility-testing-method-Jan-2015.pdf (accessed 03/06/2025).

Cai H.Y., Archambault M., Gyles C.L. & Prescott J.F. (2003). Molecular genetic methods in the veterinary clinical bacteriology laboratory: current usage and future applications. Anim. Health Rev., 4, 73–93.

Chen S., Zhao S., McDermott P.F., Schroeder C.M., White D.G. & Meng J. (2005). A DNA microarray for identification of virulence and antimicrobial resistance genes in Salmonella serovars and Escherichia coli. Mol. Cell. Probes, 19, 195–201.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2015). Document M45. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline, Third Edition. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2017). Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria Isolated from Animals, First Edition. CLSI supplement VET06. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087- 1898, USA.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2018). Document Vet08. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals, Approved Standard, Fourth Edition. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2020a). Methods for Antimicrobial Broth Dilution and Disk Susceptibility Testing of Bacteria Isolated from Aquatic Animals, Second Edition, CLSI Guideline VET03. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2020b). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria Isolated from Aquatic Animals, Third Edition. CLSI supplement VET04. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2020.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2022). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data, Fifth Edition. CLSI guideline M39. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2024a). Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals, Sixth Edition. CLSI standard VET01. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2024b). Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals, Seventh Edition. CLSI supplement VET01S. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.

Codex Alimentarius (2021) Guidelines on integrated monitoring and surveillance of foodborne antimicrobial resistance and Code of Practice to minimize and contain foodborne antimicrobial resistance. CXG 94-2021. https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXG%2B94-2021%252FCXG_94e.pdf

De Jong A., Bywater R., Butty P., Deroover E., Godinho, K., Klein U., Marion H., Simjee, S., Smets, K., Thomas, V., Valle, M., & Wheadon A. (2009). A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food producing animals. J. Antimicrob. Chemother., 63, 733–744.

European Food Safety Authority (EFSA) (2021). https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2021-03/EFSA-statement-EFSA-Q-2019-00434.pdf

Ellington M.J., (2017). The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee, Clin. Microbiol. Infect., 23, 2–22.

EU Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2017). EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or public health importance v2.0 July 2017. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf (Accessed 03/06/2025).

EU Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2021). Standard Operating Procedure 10.2 MIC distributions and the setting of epidemiological cut-off (ECOFF) values. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_SOPs/2021/EUCAST_SOP_10.2_MIC_distributions_and_epidemiological_cutoff_value__ECOFF__setting_20211202.pdf (Accessed 03/06/2025).

EU Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2022). Media preparation for EUCAST disk diffusion testing and for determination of MIC values by the broth microdilution method, Version 7.0. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/Media_preparation_v_7.0_EUCAST_AST_2022.pdf (Accessed 03/06/2025).

Feldgarden M.,. (2019). Using the NCBI AMRFinder Tool to Determine Antimicrobial Resistance Genotype- Phenotype Correlations Within a Collection of NARMS Isolates. Antimicrob. Agents Chemother., 63 (11).

Frye J.G., (2010). Development of a DNA microarray to detect antimicrobial resistance genes identified in the National Center for Biotechnology Information Database. Microb. Drug Resist., 16, 9–19.

Ge B., Bodeis S., Walker R.D., White D.G., Zhao S., McDermott P.F. & Meng J. (2002). Comparison of Etest and agar dilution for in vitro antimicrobial susceptibility testing of Campylobacter. J. Antimicrob. Chemother., 50, 487–494.

Hendriksen R.S., (2009). Results of use of WHO Global Salm-Surv external quality assurance system for antimicrobial susceptibility testing of Salmonella isolates from 2000 to 2007. J. Clin. Microbiol., 47, 79–85.

Humphries R.M., Miller L., Zimmer B., Matuschek E. & Hindler J.A. (2023). Contemporary Considerations for Establishing Reference Methods for Antibacterial Susceptibility Testing. J. Clin. Microbiol., 61(6): e01886-22.

International Organization for Standardization (ISO) (2019). ISO 20776-1:2019(E). Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices (ISO), www.iso.org.

Kahlmeter G. (2015). The 2014 Garrod Lecture: EUCAST – are we heading towards international agreement? 70, 2427-2439.

Kahlmeter G., Brown D.F., Goldstein F.W., MacGowan A.P., Mouton J.W., Odenholt I., Rodloff, A., Soussy C.J., Steinbakk M., Soriano F. Stetsiouk. (2006). European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) technical notes on antimicrobial susceptibility testing. Clin. Microbiol. Infect., 12, 501–503.

Matuschek E., Åhman J., Webster C. & Kahlmeter G. (2018). Antimicrobial susceptibility testing of colistin –evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. Clin. Microbiol. Infect., 24, 865–870.

McDermott P. F., Tyson G. H., Kabera C., Chen Y, Li C., Folster J. P., Ayers S. L., Lam C., Tate H. P. & Zhao S. (2016). Whole-Genome Sequencing for Detecting Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal Salmonella. Antimicrob. Agents Chemother., 60, 5515–5520.

Nguyen M, Long W, McDermott PF, Olsen RJ, Tyson GH, Zhao S, Davis JJ. (2019). In Silico Prediction of Minimum Inhibitory Concentrations for Nontyphoidal Salmonella Genomes. J. Clin. Microbiol., 57(2).

Rebelo A.R.. (2018). Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, mcr-1, mcr-2, mcr-3, mcr-4 and mcr-5 for surveillance purposes. Euro Surveill., 23, 17-00672

Simner P.J., Bergman Y., Trejo M., Roberts A.A., Marayan R., Tekle T., Campeau S., Kazmi A.Q., Bell D.T., Lewis S., Tamma P.D., Humphries R. & Hindler J.A. (2019). Two-Site Evaluation of the Colistin Broth Disk Elution Test to Determine Colistin In Vitro Activity against Gram-Negative Bacilli. J. Clin. Microbiol., 57, e01163-18.

Stepanovic S., Hauschild T., Dakic I., Al-Doori Z., Svabic-Vlahovic M., Ranin L. & Morrison D. (2006). Evaluation of phenotypic and molecular methods for detection of oxacillin resistance in members of the Staphylococcus sciuri group. J. Clin. Microbiol., 44, 934–937.

Turnidge J., Kahlmeter G., & Kronvall G. (2006). Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. Clin. Microbiol. Infect. 12:418-425.

Tyson G.H.,S. (2015). Whole-Genome Sequencing Effectively Predicts Antimicrobial Resistance in Escherichia coli. J. Antimicrob. Chemother., 70, 2763–2769.

Tyson G., Zhao S., Li C., Ayers S., Sabo J., Lam C., Miller R. & McDermott P. (2017). Establishing Genotypic Cutoff Values to Measure Antimicrobial Resistance in Salmonella. Antimicrob. Agents Chemother., 61(3): e02140-16.

World Health Organization (WHO) (2017). Integrated surveillance of antimicrobial resistance in foodborne bacteria: application of a one health approach: guidance from the WHO (AGISAR) . WHO, Geneva, Switzerland, pp 76. https://www.who.int/publications/i/item/9789241512411

World Organization for Animal Health (WOAH) (2024). Chapter 6.8. Harmonization of National Antimicrobial Resistance Surveillance and Monitoring Programs. In: Terrestrial Animal Health Code. WOAH, Paris, France. Codes and Manuals - WOAH

Zelazny A.M., (2005). Selection of strains for quality assessment of the disk induction method for detection of inducible clindamycin resistance in staphylococci: a CLSI collaborative study. J. Clin. Microbiol., 43, 2613–2615.

Zhao S.,. (2016). Whole-Genome Sequencing Analysis Accurately Predicts Antimicrobial Resistance Phenotypes in Campylobacter spp. Appl. Environ. Microbiol., 82, 459–466.

ЖИЧ: ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори (https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3) болон Бичил биетний тэсвэржилт хариуцсан ДМАЭМБ-ын хамтарсан төвүүд (https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/collaborating-centres/#ui-id-3) бий.

Бичил биетний тэсвэржилтийн талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудаас авна уу.

ЖИЧ: 2004 ОНД АНХ, ХАМГИЙН СҮҮЛД 2025 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 7 (2.2.1)

ЭСРЭГБИЕ ИЛРҮҮЛЭХ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГА БОЛОВСРУУЛАХ, ОНОВЧТОЙ БОЛГОХ

А. ЭСРЭГБИЕ ИЛРҮҮЛЭХ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГА БОЛОВСРУУЛАХ ҮЕ ШАТ

1. Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээг хэрэглэх зорилго

Шинжилгээний арга боловсруулахдаа юуны өмнө боловсруулах гэж байгаа шинжилгээний аргынхаа зорилго болон түүний хэрэглээг маш сайн тодорхойлж өгнө. Ингэснээр шинжилгээний аргыг боловсруулах явцад гаргах олон шийдвэрийг тэрхүү тодорхойлсон зорилго болон хэрэглээнд үндэслэн гаргах боломжтой болно. Энэ нь эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА гэх мэт шинжилгээний аргын (энэ бүлэгт цаашид “эсрэгбие тодорхойлох арга” гэх) зорилгод нийцэх эсрэгбие илрүүлэх хамгийн тохиромжтой системийг сонгох чиглэл болж өгнө. Тухайн аргыг хэрэглэх зорилго, хэрэглээ, тохиромжид хамаарах олон хүчин зүйлийг анхаарах хэрэгтэй. Тодорхой зорилгоор хийх оношлох шинжилгээний аргын жишээг Гарднер нар (2021) нийтэлсэн байна. Энэхүү гарын авлагын 1.1.6. *Газрын амьтны халдварт өвчний оношилгооны аргыг баталгаажуулах* бүлгийн 1 дүгээр хүснэгтэд оношилгооны мэдрэх болон өвөрмөц чанар, таамагласан утга гэх мэт шинжилгээний үзүүлэлтийн хоорондын хамаарлыг тодотгож оруулсан байна.

ДМАЭМБ-ын хүрээнд хамаарах оношлох шинжилгээний 6 үндсэн зорилгыг 1.1.6-р бүлэгт дурдсан ба эдгээрт: 1. Тодорхой популяцид халдвар байхгүй болохыг нотлон харуулах; 2. Худалдах/шилжилт хөдөлгөөн хийхийн өмнө бодгаль амьтан эсхүл бүтээгдэхүүн халдваргүй эсхүл үүсгэгч агуулаагүй болохыг баталгаажуулах; 3. Тодорхой популяциас өвчнийг устгах, халдварыг арилгахад оролцох; 4. Эмнэл зүйн өвчлөлийг оношлох (илрүүлэх шинжилгээний эерэг үр дүнг баталгаажуулах; 5. Халдварын тархалт болон түүнд өртөлтийг тооцоолж эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийх нөхцөлийг бүрдүүлэх, 6. Бодгаль амьтан эсхүл популяцийн дархлааны статусыг (вакцинжуулалтын дараах) тодорхойлох зорилго тус тус орно.

Аргын зохиомж

- Шинжилгээний аргын зохиомж нь түүнийг хэрэглэх зориулалтад нийцтэй юу?
- Аргыг ямар өвөрмөц зорилгоор хэрэглэх вэ?
- Статистикийн хувьд тохирох ямар төрлийн хэдэн дээж шинжлэх вэ? (Бүлэг 2.2.5)
- Шинжилгээний аргыг үйлдвэрлэлийн нөхцөлд эсхүл лабораторид ашиглах уу?

Жич: Доор өгүүлэх хэлэлцүүлгийг уншихын өмнө энэ бүлгийн Б.4 хэсгийн 4-р үе шат: Хөтөлбөрийн хэрэгжилт хэсгийг уншихыг зөвлөж байна. Энэ хэсэгт оношилгооны мэдрэх чанар болон өвөрмөц чанарын, шинжилгээний хуурамч эерэг болон сөрөг үр дүнгийн алдааны, эерэг болон сөрөг таамагласан утгын хоорондын харилцан хамаарлыг авч үзнэ. Тархалтын функц болдог таамагласан утгын талаар илүү лавшруулан авч үзэх бол Жеикопсоны 1998 оны бүтээлийг үзнэ үү.

1.а. Зорилго 1а: Түүхэндээ өвчнөөр тайван тодорхой популяцийг халдваргүй болохыг нотлон харуулахад оролцох (вакцинжуулалт хэрэглэдэг эсхүл хэрэглэдэггүй)

Түүхэнд нь тухайн өвчин/эмгэг төрүүлэгч тохиолдож байгаагүй популяцид тэдгээрийн тархалт тэг (эсхүл тэгтэй ойрхон) байна. Зорилгоо хангахын тулд шинжилгээний арга болон шинжилгээний алгоритм нь хуурамч эерэг үр дүн гарах боломжийг хамгийн бага байлгахыг зорих бөгөөд үүний тулд оношилгооны өвөрмөц чанар (ОӨч), таамагласан эерэг утга (ТЭУ), эерэг магадлалын харьцаа (LR+) тус тус бүгд өндөр байх шаардлагатай. Үүнийг ОӨч өндөр дан шинжилгээгээр эсхүл дараалсан шинжилгээгээр биелүүлнэ.

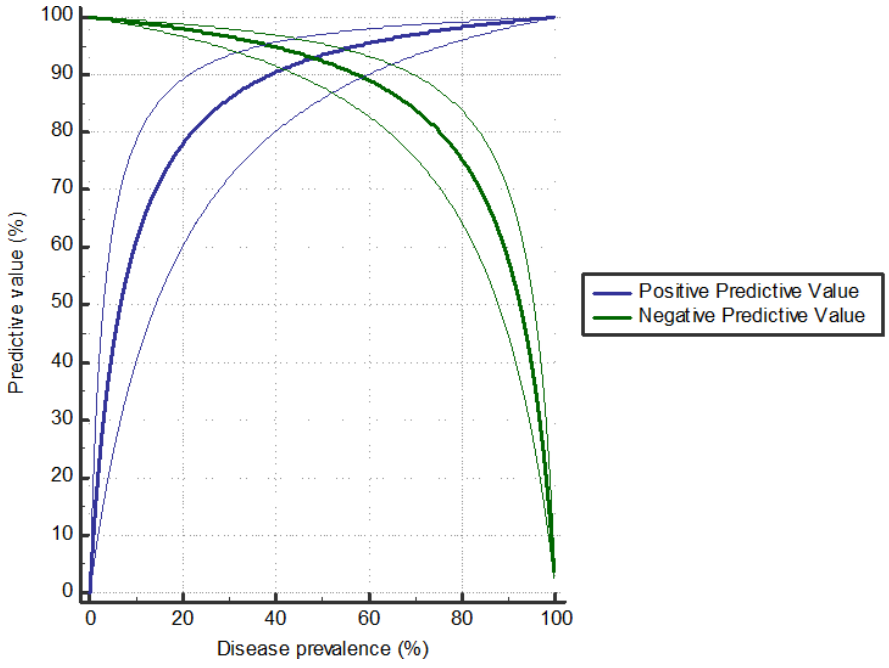
1.б. Зорилго 1б: Тодорхой популяцийг халдваргүй болохыг нотлон харуулахад оролцох: өвчний дэгдэлтийн дараа халдваргүй болсныг дахин тогтоох

Өвчинтэй тэмцэх арга хэмжээ амжилттай хэрэгжих хугацаанд өвчний тархалт ихээс (өвчний дэгдэлтийн оргил үед) бага уруу (дэгдэлтийн төгсгөл үед) аажмаар буурна гэж төсөөлдөг. Өвчний

тархалтад гарах энэ өөрчлөлт тухайн шинжилгээний таамагласан эерэг утга (ТЭУ) болон таамагласан сөрөг утга (ТСУ)-д нөлөөлдөг (Зураг 1) учраас түүнийг харгалзан аль тохирох шинжилгээг сонгоно. Тайван болохыг баталгаажуулах шинжилгээний эхлэлийн үе шатны өвчний тархалт бүрэн хумигдаагүй байх үед ажлын зорилгыг хангах үүднээс оношилгооны мэдрэх чанар (ОМч), ТСУ, сөрөг магадлалын харьцаа (LR–) тус тус бүгд өндөр байх шинжилгээний арга шаардлагатай. Энэ арга нь хуурамч сөрөг дүн гарах боломжийг үлэмж багасган эерэг бодгаль амьтныг илрүүлэх боломж олгоно. Үүнийг ОӨч өндөр дан шинжилгээгээр эсхүл зэрэгцүүлсэн шинжилгээгээр хэрэгжүүлнэ. Өвчинтэй тэмцэх хөтөлбөрийн төгсгөлд халдвартай амьтныг популяциас тусгаарлан салгах үеэр өвчний тархалт маш багасах ба тайван болохыг баталгаажуулах шинжилгээний алгоритмийг 1а-д дурдсаны адилаар ОӨч (ингэснээр ТЭУ болон LR+ нэмэгдэнэ)-ыг нэмэх шаардлага гарч болох юм.

Өвчний дэгдэлттэй, ж.нь: шүлхий өвчинтэй тэмцэх зорилгоор вакцинжуулалт хэрэглэсэн нөхцөл байдалд халдвартай амьтныг вакцинжуулсан амьтнаас ялгаварлах ХАВАЯ шинжилгээ хийх чадамжийг харгалзан үзвэл зохино. Үүний зэрэгцээгээр ийм үед халдварын үүсгэгч биеэс гадагшлах болон/эсхүл эргэлдэх нь зогссон эсэхийг баталгаажуулахад эсрэгтөрөгч болон нуклейн хүчил илрүүлэх шинжилгээ хийх шаардлагатай болж болзошгүй.

Тохиромжтой төвшний ОМч болон ОӨч-ын үзүүлэлттэй шинжилгээний олон арга хэрэглэж болно. Үүний тулд амьтны халдварын байдлыг тогтооход нэг бус шинжилгээний арга хэрэглэнэ. Шинжилгээг дараалан эсхүл зэрэгцүүлэн хийх хэлбэрээр шинжилгээ хийх нь илүү нийтлэг байна. Жишээ нь хоёр шинжилгээг дараалан хэрэглэсэн тохиолдолд дээжийн эхний болон хоёрдох шинжилгээний дүн эерэг байвал эерэг гэж үзнэ. Дараалсан шинжилгээгээр ОӨч нэмэгдэвч ОМч бууран харин ТЭУ болон LR+ нэмэгдэнэ. Илрүүлэх шинжилгээгээр (ОМч өндөр) эерэг гарсан үр дүнг ОӨч өндөр хоёрдох шинжилгээгээр баталгаажуулдаг учраас дараалсан шинжилгээний арга нь баталгаажуулах шинжилгээ болж өгнө. Баталгаажуулах шинжилгээний ОМч наад зах нь илрүүлэх шинжилгээнийх шиг байх хэрэгтэй бөгөөд эс бөгөөс энэ шинжилгээгээр жинхэнэ сөрөг байж болох хуурамч эерэг дүн үзүүлнэ. Баталгаажуулах шинжилгээний ОӨч ихсэж ОМч буурч харин ТЭУ болон LR+ нэмэгдэнэ. Хэрэв зэрэгцээ хоёр шинжилгээ хийж байгаа бол хоёр шинжилгээний аль нэг нь эсхүл хоёул эерэг бол дээжийг эерэгт тооцно. Зэрэгцээ шинжилгээний ОМч ихсэж ОӨч буурч харин ТСУ болон LR- нэмэгдэнэ. Үүнээс гадна илрүүлэх болон баталгаажуулах шинжилгээнд тохирох олон шинжилгээ нь тодорхой нөхцөлөөс хамааралгүй (жишээ нь нэг ижил эсрэг төрөгч ашигладаг хоёр ЕЛҮЙД аргаар нэг ижил шинжлэгдэхүүн шинжлэх). Шинжилгээний аргын мэдрэх чанарын эерэг хамааралт байдал зэрэгцээ шинжилгээний үр дүн боловсруулахад мэдрэх чанарыг бууруулдаг бол шинжилгээний аргын өвөрмөц чанарын эерэг хамааралт байдал дараалсан шинжилгээний үр дүнг боловсруулахад мэдрэх чанарыг бууруулна (Gardner нар, 2000)



Зураг 1. Халдварын тархалтад харьцуулсан таамагласан эерэг утга (ТЭУ) болон таамагласан сөрөг утга (ТСУ). Тархалт бага байхад ТСУ өндөр харин ТЭУ бага. The higher Тархалт өндөр байхад ТСУ бага, харин ТЭУ өндөр (аргын мэдрэх чанар 92.3% болон өвөрмөц чанар 93.5%, нарийн шугам нь 95% үнэмшлийн интервал, бүдүүн шугам нь цэгээр таамагласан утгыг тооцоолов [https://www.medcalc.org/])

1.1. Зорилго 2: Тодорхой популяцид халдвар эсхүл үүсгэгч байхгүйг нотлон харуулах;

Бодгаль амьтныг өөр улс оронд шилжүүлэхэд тавих шаардлагад тэнцэх эсэхийг тогтооход мөн л эрсэгбие илрүүлэх, оношилгооны мэдрэх чанар (ОМч) өндөр шинжилгээний аргыг сонгоно. СТУ-ын тухайд дээр дурдсантай адилхан үндэслэлийг баримтална. Мөн адилхан бүх эерэг урвал үзүүлсэн амьтанд зарим төрлийн баталгаажуулах шинжилгээ хийж жинхэнэ статусыг тогтоох эсхүл нэмж шинжилгээ хийлгүй, өөр улс руу тээвэрлэлгүй үлдээж болно. Урвалын дүн эерэг утгын зааг дээр байгаа тохиолдолд тухайн сүрэг/суурьт ойрын хугацаанд халдвар гараагүй байгааг нотлон харуулахын тулд амьтан (үүд)-аас тогтоосон хугацааны дараа дахин сорьц авч шинжлэхийг санал болгох нь зохистой.

1.2. Зорилго 3: Тодорхой популяциас өвчнийг устгах эсхүл халдварыг арилгахад оролцох

Шинжилгээг тодорхой популяциас өвчнийг устгах, халдварыг арилгахад ашиглах зорилгоор хийх бол эсрэгбие илрүүлэх оношилгооны мэдрэх чанар нь (ОМч) дунд зэргээс өндөрт багтах аргыг сонгоно. Гэвч шинжилгээг сүргийн эсхүл хамгаалалттай аж ахуйн төвшинд хийх магадлалтай учраас мэдрэх чанарт тавих шаардлага ялимгүй өөр байдаг. Өвчний тархалт өндөр үед хийсэн тэмцэх цогц арга хэмжээний эхэнд ХУЭЕ болон ХУСӨ урвалын төвшин хоёул энэ үед ач холбогдол багатай, шинжилгээний алдаа дунд зэрэг байхад болох учраас ОМч болон ОӨч дунд зэрэг байхад тохиромжтой. Өвчний уг мөн чанар болон тархах хурднаас хамааран шинжилгээний хүчин чадал өндөр, шинжлэх хугацаа богино байх нь хамгийн чухал үзүүлэлт болж магадгүй.

Тэмцэх цогц арга хэмжээний сүүлийн шатад ХУСӨ урвалын төвшин илүү шийдвэрлэх хүчин зүйл болдог учраас ОМч өндөр арга хэрэглэх шаардлагатай. 1 ба 2-р зорилгод дурдсантай яг адилхнаар эерэг урвал үзүүлсэн амьтанд зарим төрлийн баталгаажуулах шинжилгээ хийж жинхэнэ статусыг тогтоох шаардлагатай. Сүүлийн энэ шатад эмнэл зүйн шинж тэмдэггүй өвчтэй болон халдварыг нууцаар тээгч байж болзошгүй амьтныг илрүүлэх зорилгоор ихэвчлэн эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээг эсрэгтөрөгч болон/эсхүл нуклейн хүчил илрүүлэх аргатай хамтруулан хэрэглэнэ.

1.3. Зорилго 4: Эмнэл зүйн өвчлөлийг оношлох (илрүүлэх шинжилгээний эерэг үр дүнг баталгаажуулах);

Эмнэл зүйн шинжээр өвчилсөн тохиолдолд эсрэгбие илрүүлэн баталгаажуулах оношилгоонд ОӨч өндөр аргыг сонгоно. Энэ тохиолдолд ХУЭЕ төвшнийг багасган шинжилгээний ТЭУ-ыг хадгалахыг-хангахыг-нийцүүлэхийг зорино. Ерөнхийдөө халдварыг хангалттай авахад дархлааны хариу урвал хүчтэй үзүүлэх зүй тогтолтой. Зарим нөхцөлд ОМч өндөр, гэхдээ ОӨч доогуур арга хэрэглэн илрүүлэх шинжилгээ хийгээд эерэг урвал үзүүлсэн амьтныг дараа нь ОӨч баталгаажуулах аргаар шинжлэхийг чухалчилж болох юм. Эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлэн өвчилсөн зарим тохиолдолд, жишээ нь газрын амьтны цэврүүт амтас өвчний үед эмнэл зүйн ижилхэн шинж тэмдэгтэйгээр өвчлүүлдэг эмгэг төрүүлэгчдээс ялгаварлахын тулд хэд хэдэн төрлийн шинжилгээ хийх шаардлагатай болно. Зарим тохиолдолд хэрэв шинжилгээнд зарцуулах цаг хугацаа богино бол эсрэгтөрөгч болон/эсхүл нуклейн хүчил шууд илрүүлэх шинжилгээ хийж эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах нь илүү зохистой. Ингэх шаардлагатай болохыг шувууны өндөр хоруу чанартай томуу өвчнөөр өвчилсөн шувуу дархлааны хариу урвал эхлэхээс өмнө хорогддог жишээ тод харуулна.

1.4. Зорилго 5: Халдварын тархалт болон түүнд өртөлтийг тооцоолж эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийх нөхцөлийг бүрдүүлэх

Мал, амьтны эрүүл мэндийн судалгаа, сүргийн эрүүл мэндийн статуст хийх эрсдэлийн дүн шинжилгээг хөнгөвчлөх, өвчинтэй тэмцэх арга хэмжээнд хяналт-шинжилгээ хийх зорилгоор халдварын тархалт эсхүл халдварт өртөлтийг тооцоолоход эсрэгбие илрүүлэх ОМЧ болон ОӨЧ-аар дунд төвшний аргыг сонгоно. Ерөнхийдөө энэ нь ХС & ХЭ хоёулын төвшинг тэнцвэржүүлж үүний үр дүнд зорилтот популяци дахь халдварын жинхэнэ тархалтыг илүү нарийн тооцоолно. Гэвч ОМЧ болон ОӨЧ хоёулыг зөв тооцоолсон бол ХС & ХЭ гарах давтамжаас үүсдэг хазайлтыг багасгах статистик аргыг ашиглана (Бүлэг 2.2.5 *Баталгаажуулалтын статистик арга* үзэх).

1.5. Зорилго 6: Бодгаль амьтан эсхүл популяцийн дархлааны статусыг (вакцинжуулалтын дараах) тодорхойлох

Бодгаль амьтан эсхүл популяцийн дархлааны статусыг жишээ нь вакцинжуулалтын дараа тодорхойлоход эсрэгбие илрүүлэх, ОӨЧ өндөр арга хэрэглэх шаардлагатай. Ийм арга хэрэглэхэд ХУЭЕ хувь бага байх учраас үр дүнгийн ТЭУ-ын үнэмшлийн төвшин өндөр байна. Нохой, муурт галзуу өвчний вирусийн эсрэг вакцинаар үүсгэсэн саармагжуулах эсрэгбиеийн төвшинг бодгаль амьтанд илрүүлэхэд эсийн өсгөвөрт вирус саармагжуулах урвалаар шинжлэх нь эсрэгбиеийн таньцыг олон улсын нэгжээр илэрхийлэн гаргадаг ОӨч өндөр шинжилгээний аргын тодорхой жишээ юм. Гэвч эдгээр аргаар шинжилгээ хийхэд төвөгшил ихтэй, шинжилгээний байнгын бэлэн байдлыг хангах, гүйцэтгэхэд зардал ихтэй, биохамгааллын хатуу дэглэм шаардагдана. Бүс нутгийн хэмжээний вакцинжуулалтын хөтөлбөрт хяналт-шинжилгээ хийх зэрэг томоохон шинжилгээний ажилд хэрэглэхэд хялбар, зардал нь үр ашгаа өгөх, богино хугацаанд олон дээж шинжлэх боломжтой ЕЛИЗА-д суурилсан шинжилгээний арга илүү хэрэгцээтэй. Эдгээр төрлийн шинжилгээ ОӨч-ын хувьд адилхан байх хэрэгтэй.

Лабораторийн онош зүйчдийн хуримтлуулсан туршлага нь тавьсан зорилгыг биелүүлж чадах шинжилгээний аргыг зөв сонгоход ач холбогдолтой байх төдийгүй уг шинжилгээний шиншлэх ухааны ач холбогдол, гарах зардал, хэрэглэгдэх багаж төхөөрөмж, урвалж бодис, лабораторийн шинжилгээ хийх хүчин чадал, шинжилгээнд зарцуулах цаг хугацаа зэрэг практик асуудлыг ч найдвартай тодорхойлоход хэрэг болно.

2. Шинжилгээний арга боловсруулах - турших

2.1. Лавлагааны материал, урвалж, хяналтууд

2.1.1. Шинжилгээний дээж

Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээ хийх сорьцтой 1.1.2 *Оношилгооны сорьц цуглуулах, илгээх, хадгалах* бүлэгт заасны дагуу харьцаж ажиллана. Эсрэгбиеийг ихэвчлэн ийлдсэнд илрүүлэх боловч сийвэн, бүхэл цус, сүү, махны шүүс, өндөгний шар, нулимс, шүлс ашиглаж болно.

Шийдвэрлэвэл зохих гол зүйл

- Матрикс дахь шинжлэгдэхүүний төвшрүүлэг эсрэгбие илрүүлэх доод хязгаар болон шинжилгээний чадамжид ихээхэн нөлөөлдгийг харгалзан үзсэн үү?
- Хэрэгцээт эсрэгбие (ижил гарлын/өөр гарлын) байгаа юу?
- Хангалттай цэвэршүүлсэн эсрэгтөрөгч байгаа юу?
- Урвалжууд худалдаанд байгаа юу? Хэрэв байхгүй бол дотооддоо бэлтгэх боломжтой юу?
- Жиших лавлагааны стандарт урвалж байгаа юу? байхгүй бол түүнийг яаж олох вэ? (1.1.6-р бүлгийн А.2.6. хэсгийг үзэх)

2.1.2. Жиших лавлагааны стандарт

Эмгэг төрүүлэгчийн лавлагааны омгийн эсрэг ийлдсийг лавлагааны ийлдэс эсхүл лавлагааны стандарт гэж нэрлэдэг (Wright нар, 1993; Бүлэг 1.1.6, *Лавлагааны дээж болон багцыг сонгох, хэрэглэх* 2.2.6 бүлгийн 1.4 дүгээр хэсэг). Шинжилгээний аргыг эхлэн боловсруулахдаа төвшрүүлэг/идэвхийг нь тогтоосон эсрэгбие бүхий ийлдэс хэрэглэх шаардлагатай. ДМАЭМБ-ын тусгай ангиллын хэд хэдэн өвчинд зориулсан (жишээ нь шувууны томуу, шүлхий, гахайн сонгомол мялзан гэх мэт) олон улсын лавлагааны стандарт ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори болон хамтран ажиллагч төвүүдэд бэлэн бий. Хэрэв өөр эх үүсвэрээс олдохгүй бол ажлын (үйлдвэрлэлийн явц болон чанарын хяналтад ашиглах) стандартад тохиргоо хийж байхад ашиглах лавлагааны стандартыг дотооддоо бэлтгэх хэрэгтэй.

2.1.3. Жиших лавлагааны эерэг болон сөрөг хяналтын багц

Эсрэгбиеийн шинжилгээний арга боловсруулах, стандартчилахдаа нь уг шинжилгээгээр илрүүлэхээр зорьсон хязгаарт (динамик хязгаар гэж бас нэрлэдэг) багтах хэмжээний эсрэгбие агуулсан хяналтын ийлдэс ашиглах хэрэгтэй. Тэдгээр ийлдсийг төрөл бүрийн баталгаажуулалтад хэрэглэж болзошгүй учраас хангалттай хэмжээгээр бэлтгэх нь зүйтэй. Тэдгээр дээжийг баталгаажуулалт хийсэн аргаа хожим туршин шалгаж байхаар төлөвлөсөн популяцийг төлөөлүүлж сонгосон, халдвартай болон халдваргүй нь нэгэнт тогтоогдсон амьтнаас авсан байх ёстой.

Хэрэв ийм популяци-өвөрмөц дээж байхгүй тохиолдолд (жишээ нь өвчнөөр тайван популяцид хэрэглэх зориулалттай шинжилгээний аргыг баталгаажуулах үед) оронд

нь зориудаар мэдрэгжүүлсэн амьтнаас авсан ийлдэс ашиглаж болно. Гэхдээ байгалийн халдвар болон мэдрэгжүүлэлтээр үүссэн эсрэгбие хоорондоо ялгаатай байх магадлалтай тул шинжилгээний гүйцэтгэлийн үзүүлэлтүүдийг үнэлж үзэхдээ анхааралтай байх хэрэгтэй.

Мөн тэдгээрийг бодгаль амьтнаас бэлтгэхийг эрхэмлэх хэрэгтэй ч хэд хэдэн амьтнаас авч авч нийлүүлсэн сорьц байж болно (Бүлэг 2.2.6). Ийлдэсний дээжийг нийлүүлсэн/жижиглэн тасалж хуваасан аль ч хэмжээгээр –20°C-иос нам температурт удаан хугацаагаар хадгална. Олон дахин хөлдөөж гэсгээхгүй байлгахын тулд ажлын нөөц ийлдсийг бага бага хэмжээгээр тасалж бэлтгэнэ.

2.1.4. Ижил гарлын эсрэгбиеийн урвалж

Ижил гарлын эсрэгбие гаргаж авснаар дархлааны урвал эрс сайжирсан юм. Иммунглобулины коньюгатын эсрэг өөр гарлын эсрэгбие ихэнх шууд бус ЕЛИЗА-д хэрэглэгддэг бол ижил гарлын эсрэгбиеийн коньюгатаар иммунгобулиныг төрөл тус бүрээр нь өвөрмөцөөр илрүүлж болно. Иммунглобулины ямар эпитоптой холбогдох зорилтоос хамааран уг шинжлэх амьтны зүйлийн, жишээ нь хивэгч амьтны эсрэгбие илрүүлэхэд хэрэглэх ижил гарлын эсрэгбиеийг олон төрлөөр гарган авч амжилттай хэрэглэж болно. Иммунглобулины хүнд эсхүл хөнгөн аль нэг гинжний эпитопуудыг таньж холбогдох ижил гарлын эсрэгбиеийн коньюгатыг ашиглан шууд бус ЕЛИЗА аргын ОӨч болон ОМч хэр зэрэг байхыг тохируулж болно.

Ижил гарлын эсрэгбиеийг өрсөлдөөнт эсхүл саатуулагч ЕЛИЗА шинжилгээний аргад хэрэглэхэд хамгийн тохиромжтой. Энэ тохиолдолд ижил гарлын эсрэгбие тухайн сонирхон шинжилж байгаа эмгэг төрүүлэгч дэх эпитопд өвөрмөц байхад чиглэгдэнэ. Ямар эпитопыг таньж холбогдохоос хамааруулан шинжилгээний аргын анализийн өвөрмөц чанарыг тохируулж болно.

Ижил гарлын эсрэгбиеийг бас сэндвич ЕЛИЗА аргад эсрэгтөрөгчийг барьж хавтанд холбох эсхүл барьж холбогдсон эсрэгтөрөгчийг илрүүлж өгөх зорилгоор ашиглаж болно. Өөр гарлын эсрэгбиеийн бэлдмэл ерөнхийдөө эсрэгтөрөгчтэй холбогдох өндөр чанартай эсрэгбие агуулдаг учраас илрүүлэхээр зорьж байгаа эсрэгтөрөгчийн хэмжээ болон хэр зэрэг нарийн бүтэцтэйгээс хамааруулан зарим үед түүнийг сонгон хэрэглэхийг чухалчилдаг.

2.1.5. Эсрэгтөрөгч

Шинжилгээг сонгоход нөлөөлөх хүчин зүйл

- Тухайн шинжилгээг илрүүлэх эсхүл батлах шинжилгээнд, аль эсхүл алинд нь ашиглах вэ?
- Нэг эсхүл түүнээс олон зүйлийн амьтан шинжлэхэд хэрэглэх үү? Ямар зүйлийн амьтанд?
- Уг шинжилгээний аргаар халдварыг эрт аль эсхүл хожуу үед нь илрүүлэхэд ашиглах зорилготой юу?
- Уг шинжилгээг ийлдсэн хэвшилд өвөрмөц, аль эсхүл дэд хэвшилд өвөрмөц эсрэгбие илрүүлэхэд ашиглах уу?
- Уг шинжилгээг вакцинжуулалтын дараа ийлдэсний урвал өөрчлөгдсөнийг баталгаажуулахад ашиглах уу?
- Уг арга ХАВАЯ (халдвартай амьтныг вакцинжуулсан амьтнаас ялгаварлах) шинжилгээний арга мөн үү?
- Худалдааны өмнөх шинжилгээнд уг аргыг ашиглаж болох уу?

ЕЛИЗА аргад ашиглах эсрэгтөрөгч нь тодорхой зорилгоор хэрэглэх оношилгоонд онцгой ач холбогдолтой. Вирусийн зарим матриксийн эсхүл нуклеопротейнд байдаг шиг маш тогтвортой эпитоп экспреслэдэг эсрэгтөрөгч нь ерөнхийдөө томууны А хүрээний бүх вируст үзүүлэх хариу урвалыг илрүүлэх ЕЛИЗА гэх мэт тодорхой бүлэг-өвөрмөц шинжилгээнд ач холбогдолтой.

Эсрэгтөрөгчийн бусад эпитоп нь зөвхөн зарим ийлдсэн хэвшил илрүүлэхэд ашиглагдана. Эсрэгтөрөгчийг нарийвчилсан судалгааны үр дүнд суурилан сонгох хэрэгтэй.

Эсийн задардас гэх мэт боловсруулалт хийгээгүй эсрэгтөрөгчийг өргөн хэрэглэж байсан ба зарим шинжилгээнд хэрэглэсээр ирэв. Цэвэршүүлэх технологид дэвшил гарч, ялангуяа аффинит хроматограф гэх мэт арга хөгжсөнөөр эсрэгтөрөгчийн цэвэршилт болон чанар сайжрав. Цэвэршүүлэх эдгээр технологи болон

рекомбинант уургийг экспреслэх, пептидийг нийлэгжүүлэх аргаар дархлаа судлалд илүү нарийн үр дүн гаргах боломжтой найдвартай эсрэгтөрөгч бэлтгэх болов.

2.2. Шинжилгээний аргын зохиомж

Шинжилгээний аргын төрлийг сонгох практик алхам

- Шинжилгээ хийхэд ямар хугацаа шаардагдах вэ? Энэ хугацаа тохиромжтой юу?
- Хийх шинжилгээний төвөгшил хэр зэрэг вэ?
- Шинжилгээний үр дүнг боловсруулан үнэлэхэд ямар мэдлэг туршлага шаардагдах вэ?
- Уг аргыг ямар ч лабораторид ашиглах боломжтой юу?
- Бусад лабораторид нэвтрүүлэн ашиглахад хялбар байх уу?

Шинжилгээний удирдамж гаргахад уг шинжилгээний зориулалтаас хамааран зорилгод хамгийн сайн тохирох шинжилгээний аргын төрлийг сонгоно. Жишээ нь уг аргыг юуны өмнө тандалтад ашиглах бол ЕЛИЗА аргын төрөл нь дээрх “зорилго” хэсэгт тодорхойлсончлон ОМч нь өндөр байвал тохиромжтой. Хэрэв илрүүлэх шинжилгээний аргын ОМч хэтэрхий өндөр байвал хуурамч эерэг урвал олноороо илрэх учраас түүнийг баталгаажуулах зорилгоор хамтруулан ашиглаж болох аргыг бас авч үзэх хэрэгтэй. Боловсруулж гаргаад байгаа олон төрлийн ЕЛИЗА арга тус бүрийн давуу болон сул талыг харгалзан үзсэний үндсэн дээр тэдгээрээс шинжилгээний ажлын тодорхой зорилгод нийцүүлэн сонгож ашиглана

Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээний аргын төрлийг сонгоход нөлөөлдөг чухал хүчин зүйл нь шинжилгээний ажлыг зөвхөн төлөвлөх, оновчтой болгох үе шатад төдийгүй төлөвлөсөн хэмжээгээр хэрэгжүүлэх урвалж бодис бэлэн байх, хойшид тасралтгүй нийлүүлэгдэх боломж юм. Тухайн төрлийн шинжилгээнд шаардагдах эсрэгбиеийн урвалж, жишээ нь өрсөлдөөнт эсхүл саатуулагч төрлийн шинжилгээнд шаардлагатай эсрэгтөрөгч-өвөрмөц ижил гарлын эсрэгбие бэлэн бус байвал шинжилгээ саатна. Өөр нэг жишээ нь сайн чанарын баригч эсрэгтөрөгчийн хэрэгцээ бөгөөд илрүүлэх шинжилгээнд хэрэглэх сэндвич маягийн ЕЛИЗА-д бараг боловсруулалт хийгээгүй эсрэгтөрөгч хэрэглэж болдог бол баталгаажуулах шинжилгээнд цэвэршүүлсэн эсрэгтөрөгч шаардагдана. Тухайлан хэрэглэх ЕЛИЗА шинжилгээний төрлийг сонгоход харгалзан үзэх бусад чухал үзүүлэлтэд эсрэгбиеийн төрөл, төвшрүүлэг, эсрэгтөрөгчтэй холбогдох чанар болон эсрэгтөрөгчийн өвөрмөц чанар оношилгоонд чухал эсэх, аль эсрэгтөрөгч нь, ялангуяа түүний аль эпитоп нь хамаатай, шинжилгээний илрүүлэх хязгаар ямар байх зэрэг тус тус орно. Энэ бүхэн бүгдээрээ ЕЛИЗА шинжилгээний төрлийг сонгон хэрэглэхэд ихээхэн үүрэгтэй (Хүснэгт 1). Хэрэв янз бүрийн төрөл зүйлийн амьтан, түүний дотор зэрлэг амьтан шинжлэхээр төлөвлөж байгаа бол өрсөлдөөнт/саатуулагч ЕЛИЗА аргыг сонгох нь зүйтэй (Berguido нар, 2016; 2021; Soubrier нар, 2022). Мөн түүнчлэн шинжилгээний төрлийг сонгохдоо түүний хэрэглээг харгалзан үзэх шаардлагатай. Дээр хайрцагласан *“Шинжилгээний төрлийг сонгох практик алхам”*-д харгалзан үзвэл зохих асуултыг, доорх 2-р хүснэгтийн нүднүүдэд практик асуултуудыг оруулав. Шинжилгээний аргын хөгжүүлэлт болон хэрэглээний амжилтад чухал ач холбогдолтой учраас эдгээр асуултыг уг шинжилгээний аргыг боловсруулж байх үедээ харгалзан шийдвэрлэж байх нь чухал юм.

Хүснэгт 1. ЕЛИЗА аргын төрөл: давуу болон сул тал*

ЕЛИЗА аргын хэлбэр	***Давуу тал***	***Сул тал***
Шууд бус арга - холбогдсон эсрэгбиеийг амьтны зүйлийн эсрэг коньюгатаар эсхүл A/G уургийн коньюгатаар илрүүлнэ	Голдуу IgM, IgG1, IgG2 гэх мэт тухайлсан эсрэгбиеийн дэд бүлгийг зорилтот амьтны зүйлийн эсрэг өвөрмөц маш олон янзын коньюгат хэрэглэдэг, тэдгээр нь олдоц сайн А болон G уургийн коньюгат нь маш олон зүйлийн амьтанд өвөрмөц бөгөөд Ig-ийн эсрэг урвалжтай харьцуулахад урвалын үр дүнд суурь нөлөө бага үзүүлнэ. Маш олон тооны дээжид хийх илрүүлэх шинжилгээнд өргөн ашигладаг	Бодгаль амьтны ийлдсэнд өвөрмөц бус холбогдолтын төвшин янз бүр байдаг Энэ асуудлыг гаргахгүй байхын тулд урвалын эхэнд өндөр шингэлэлт хийх шаардлагатай Энэ нь өрсөлдөөнт /саатуулагч төрлийн ЕЛИЗА-тай харьцуулахад ОМЧ-ыг бууруулахад хүргэнэ. Зөвхөн нэг эсхүл цөөн хэдэн амьтны зүйлд нэг дор хэрэглэнэ.
Сэндвич – эсрэгтөрөгч нь хавтанд шингээсэн баригч эсрэгбиетэй холбогдоно	Хавтан дахь эсрэгбие эсрэгтөрөгчийн молекулыг чиглүүлснээр дээж дэх эсрэгбие холбогдох боломж нэмэгдэнэ Баригч эсрэгбие боловсруулаагүй эсрэгтөрөгчийг сонгон холбогдох учир цэвэршүүлээгүй эсрэгтөрөгчийн бэлдмэл хэрэглэж болно Баригч эсрэгбиеэр хавтанг урьдчилан бүрэх нь шинжилгээний явцад өвөрмөц бус уурагтай цаашид холбогдох боломжийг бууруулна.	Эсрэгтөрөгч нь хоёроос доошгүй эсрэгтөрөгчийн хэсэг эсхүл эпитоптой байх ёстой ба энэ шинжилгээнд харьцангуй том эсрэгтөрөгчийн хам нэгдэл эсхүл илүү нийлмэл уураг хэрэглэхгүй Эпитопын хэмжээ болон хоорондын алгасал шинжилгээнд нөлөөлнө
Өрсөлдөөнт (шууд бус болон сэндвич төрөл) – урьдчилан таньцалсан илрүүлэгч эсрэгбиетэй хольсон шинжлэх дээж дэх эсрэгбие	Зүйл-өвөрмөц коньюгатласан эсрэгбие байхгүй тохиолдолд өөр өөр зүйлийн амьтанд хийх шинжилгээнд хэрэглэж болно. Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээнд хэрэглэхэд төвөггүй Өвөрмөц чанар өндөр ИГЭБ хэрэглэж байгаа үед эсрэгтөрөгчийн цэвэршилт өндөр байх шаардлагагүй. Өрсөлдөөнт/саатуулагч сэндвич хэлбэрийн аргын давуу тал нь эсрэгтөрөгчийг барьж холбогдох чанараас хамаарна. Эсрэгбие өвөрмөц бусаар холбогдохгүй буюу урвалд нөлөөлөхгүй учраас ийлдсийг бага шингэлэлтээр шинжилж болно. Энэ нь ийм төрлийн аргын мэдрэх чанар өндөр байхад нөлөөлнө. Анализын мэдрэх чанар болон өвөрмөц чанарыг нэмэхийн тулд эсрэгбиеийн янз бүрийн төвшрүүлгийг ашиглаж болно. Энэ нь ялангуяа ийлдсийг янз бүрээр шингэлж хэрэглэхэд илүү нөлөөлдөг өөр гарлын эсрэгбие хэрэглэдэг шинжилгээнд хамаарна.	Ерөнхийдөө илүү олон үе шат, оновчийг илүү олох хэрэгтэй болно. Ө.х. шингэн болон хатуу фазд хэрэглэх урвалжийг урьдчилан таньцлах болон оновчийг олох хэрэгтэй. Илүү өндөр төвшний техник хангамж шаардагдана.

*Анхдагч эх үүсвэр Кровтер (2001)

2.3. Концепцийг шалгах туршилт (хэрэгжих боломжийн судалгаа)

Концепцийг хэрэглэх боломжтой эсэхийг нотлох ??

- Хэрэглэх боломжтой эсэхийг нотлох туршилт судалгааг шинжилгээний илрүүлэх чадамжийн хүрээг бүтэн хамарч чадах наад зах нь 4-5 дээжид хийсэн үү?
- Гарсан үр дүнг хэвийн болгоход шаардагдсан бол нэг, түүнээс олон жиших лавлагаа стандарт оруулж өгсөн үү?
- Сөрөг, сул эерэг, илт эерэг дээжийн үр дүнг хооронд нь зааглах зааг нь тохиромжтой байсан уу?

ЕЛИЗА-ийн форматыг сонгосны дараа эхлээд тухайн шинжилгээг практикт хэрэглэхэд боломжтой эсэхийг туршина. А.2.1.3 хэсэгт дурдсан гэх мэт жиших лавлагааны багцыг шинжилгээний загвар аргаар шинжилж үзнэ. Хэрэв жиших лавлагаа стандартыг шинжилгээний үр дүнг хэвийн болгоход хэрэглэх бол уг аргын хөгжүүлэлтийн яг энэ үед тэдгээрийг сонгон ашиглана. Цаашдын шинжилгээний үр дүнг тасралтгүй үнэлж байхын тулд жиших лавлагааны багц болон жиших лавлагааны стандарт аль алиныг баталгаажуулалтын бүх үлдсэн шинжилгээнд оруулж байх хэрэгтэй. Хэрэгжих боломжийн судалгаанд ашиглаж байгаа жиших лавлагааны багц нь уг шинээр боловсруулсны дараа үнэлүүлж байгаа шинжилгээний зэхэц арга (ҮБШЗА) -ын илрүүлж чадах үндсэн чадамжийг хамарч байх ёстой бөгөөд түүний тохирцыг шалгах үүднээс дээжээ ихэрлүүлэн бэлтгээд шинжлэх хэрэгтэй.

Шинжилгээ нь эсрэгбиеийн идэвхийг илрүүлэх түүний чадамжийг хамарсан гэрлийн нягт ГН-г хооронд нь сайтар зааглаж чаддаг байх хэрэгтэй. Ялангуяа сөрөг болон сул эерэг дээжийг хооронд нь нарийн зааглаж чаддаг байх нь их чухал. ГН-ын доод хязгаар шууд бус ЕЛИЗА аргаар сөрөг дээжид болон өрсөлдөөнт/саатуулагч ЕЛИЗА аргаар илт эерэг дээжид 0.1, бүр түүнээс доош байх ёстой. Шинжилгээний чадамжийн дээд утгад ойрхон ГН нь 2.0-оос хэтрэх ёсгүй ба энэ төвшнөөс их утгыг хавтан уншигч нарийн тогтоож чадахгүй. Хэрэв шинжилгээний үр дүн найдвар төрүүлж байвал дараагийн шатанд уг аргын оновчийг тохируулна.

2.4. Сорьц ба үр дүнгийн илэрхийлэл

2.4.1. Оновчийг тохируулах судалгаанд хэрэглэх ийлдсийн багцыг бэлтгэх, хадгалах

Тухайн судлах халдварын үүсгэгчийн эсрэгбие сөрөг байхаас эхлээд өндөр агууламжтай ийлдсийн хэд хэдэн (наад зах нь дөрвөөс тав) дээж сонгон эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээнд хэрэглэх нь хамгийн зөв арга юм. Эдгээр дээжийг эхлээд хэрэгжих боломжийг нотлон харуулахад зориулсан туршилтад хэрэглэсэн. Авсан ийлдэсний сорьц бүрийн эзлэхүүн их (жишээ нь 10 мл-ээс багагүй) байх ба –20°C-д болон түүнээс нам температурт хадгалахад зориулж 0.1 мл дээж болгон жижиглэн тасалж хуваана. Тасалж хуваасан дээж тус бүрийг гэсгээж туршилтад хэрэглээд устгана. Хэрэв устгах болоогүй бол жижиглэн хуваасан дээжийг 2 долоо хоног орчим хугацаанд 4°C -д хадгалж хэрэглэж болох болов ч ийм нөхцөлд хадгалахад дээж муудаж болзошгүй. Тасалж хадгалсан дараагийн дээжийг гэсгээн шинжилгээндээ хэрэглэнэ. Ингэснээр хөлдөөх гэсгээх адилхан горимд байлгасан нэг ижил ийлдсийг (эсрэгбиеийн уг чанар нь алдагдах учир ийлдсийг олон дахин хөлдөөх гэсгээхээс зайлсхийх) шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой болно. Бүлэг 1.1.2. Түүнчлэн шинжлэгч этгээд бүх туршилтад нэг ижил ийлдэс хэрэглэвэл янз бүрийн ийлдэс хэрэглэхтэй харьцуулахад үр дүнгийн хэлбэлзэл багасна. Энэ аргын өөр нэг давуу тал нь дээжийг дахин дахин шинжилсний үр дүнд баримт мэдээлэл цувралаар хуримтлагдана.

Шинжилгээний аргын баталгаажуулалтын эхний үе шат дууссаны дараа нэг эсхүл хэд хэдэн дээжийг шинжилгээний үр дүнг гаргахад ашиглах лавлагааны стандарт маягаар, харин ийлдсийн бүх багцыг шинжилгээний аргын үр дүнгийн тохирц тухайн хийж байгаа шинжилгээнд болон хийсэн шинжилгээний хооронд ямар байгааг үнэлэхэд ашиглаж болно (Jacobson, 1998). Тэдгээр нь мөн лабораторидоо бэлтгэсэн ажлын стандарт ба ө.х. тэдгээрийн урвалжит чанарыг сайтар тогтоож өгсөн тохиолдолд чанарын эсхүл үйл ажиллагааны хяналтаар ашиглаж болох ба ийм хяналт нь хийх шинжилгээний үр дүн найдвартай байхын баталгааг хангаж өгнө.

2.4.2. Үр дүнг зөв болгох, илэрхийлэх

ЕЛИЗА уншигчийн хэмжсэн гэрлийн нягт (ГН) нь дээж дэх эсрэгбиеийн агууламжаас хамааран үүсэх өнгөний тодролын хэмжигдэхүүн юм. Өнгөний тодролт нь хромогентэй орчин дахь энзим болон субстратын урвалын үр дүн бөгөөд энэ нь температур, урвал явуулсан хугацаа гэх мэт гадаад хүчин зүйлээс шалтгаалан үргэлж адилхан байдаггүй. Шинжилгээ хийх бүрдээ хамт шинжилдэг жиших лавлагааны стандартын үр дүн өөр өөр гардаг учраас нэг лабораторид эсхүл өөр лабораториудад нэг ижил дээжийг өөр өөр хугацаанд шинжлээд гэрлийн нягтыг харьцуулахад түүний нарийвчлал хангалтгүй байдаг. Ийм учраас нэг эсхүл хэд хэдэн жиших лавлагааны стандартыг тусгайлан шинжилж тэдгээрийн ГН-аас хамааруулан дээжийн шинжилгээний ГН-ын үр дүнд тохируулга хийх шаардлагатай. Үүнийг ЕЛИЗА шинжилгээний үр дүнг “хэвийн болгох” гэж нэрлэдэг (Бүлэг 1.1.6, А.2.7 хэсэгт дэлгэрүүлэн оруулсныг үзэх). Үр дүнг хэвийн болгох болон илэрхийлэх аргыг уг шинжилгээний хэрэгжих боломжийн судалгаа дуусахаас өмнө боловсруулсан байхыг эрхэмлэнэ.

Гэрлийн нягтын утгыг хэд хэдэн аргаар илэрхийлнэ (Wright нар, 1993). Илэрхийлэх хялбар арга нь шинжилгээний хавтан бүрд оруулж хамт шинжилсэн хамгийн өндөр эерэг урвалтай хяналтын нэг ийлдсийн ГН-ын утгад эзлэх хувиар бүх ГН-ыг илэрхийлнэ. Ингэж тооцоолоход хяналтын энэ ийлдэсний ГН-ын утга уг шинжилгээний чадамжийн хязгаарын шугаман хамааралтай байдаг тэр хэсэгт багтаж байх хэрэгтэй. Зөвд оруулах илүү шулуухан арга нь хэмжсэн ГН-ын утга болон эсрэгбие илрүүлэх уг шинжилгээний чадамжийн хязгаарт багтах хэд хэдэн хяналтын ийлдсийн эсрэгбиеийн төвшрүүлгийг (эсхүл шингэлэлтийг) координатын хавтгайд байрлуулж түүнээс үүсгэсэн стандартын муруйгаас харж үр дүнг тооцоолно. Үүнд шугаман регресс, магадлалыг тоон утгад хувиргах, эсхүл ложистик регресийн шинжилгээ гэх мэт бусдаасаа илүү төвөгшилтэй алгоритм шаардагдана. Энэ арга нь шинжилгээний үр дүнг хэвийн болгоход илт эерэг ганцхан дээж бус байх ёстой утгад нь оруулж тохируулсан хэд хэдэн хяналтын ийлдэс ашиглаж байгуулсан стандартын муруйгаас дээжийн утгыг олдог учраас илүү нарийвчлалтай арга юм. Бас энэ арга нь хяналтын дээжийн утга нь байвал зохих үнэмшилтэй хязгаарыг давсан тохиолдолд түүнийг хасаж тооцох боломжтой болгоно.

2.5. Оновчийг тохируулах

Оновчтой болгох болон стандартчилах

- Бүх чухал урвалжийг шатрын хөлгөн таньцлалтын аргаар өөр хооронд нь шалгасан уу?
- Урвалж тус бүрийн хамгийн оновчтой төвшрүүлэг/шингэлэлтийг олж тогтоосон уу?
- Чанарын болон явцын хяналтын аргачлал, хэрэглэх урвалж хамрагдсан уу?
- Шинжилгээний үр дүнг хэвийн болгох арга хамрагдсан уу?

ЕЛИЗА аргын тухайд оновчтой болговол зохих хамгийн чухал хувьсагчууд нь хавтангийн үүрний хананд наалдуулан шингээх эсрэгтөрөгчийн төвшрүүлэг/шингэлэлт, шинжлэх ийлдсийн ажлын шингэлэлт, энзимийн молийн төвшрүүлэг, эсрэгбие-коньюгатын шингэлэлт, субстратын уусмалын төвшрүүлэг юм. Эдгээрийг шатрын хөлгөн хэлбэрийн үнэлгээний аргаар (шинжилгээг хэд хэдэн удаа давтан хийж үүнээс нэг шинжилгээгээр хувьсагч нэг бүрийг бусад бүх хувьсагчтай харьцуулах замаар) тогтооно. Харгалзах шаардлагатай бусад хувьсагчид pH, урвалжийн ионы шинж чанар, эсрэгтөрөгчийн валент, эпитопын нягтшил, зорилтот эсрэгбиеийн төрөл, холбогдох чанар тус тус орно (Bowden нар 2021). Шинжилгээний нарийвчлалыг графикаар дүрслэх эсхүл янз бүрийн статистикийн арга хэрэглэн тоон утгаар илэрхийлнэ (Crowther, 2001). ЕЛИЗА шинжилгээнд шаардлагатай байдаг багаж төхөөрөмжийг (хавтан уншигч, угаагч гэх мэт) хэрэглэхийнхээ өмнө сайтар тохируулах нь лабораторийн чанарын удирдлагын хөтөлбөрийн нэг хэсэг юм.

2.6. Дээжийн матрикст агуулагдах саатуулагч хүчин зүйл

Эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА арга хэдийгээр саатуулагч хүчин зүйлд авсаар автдаггүй ч Бүлэг 1.1.6, А.2.4 хэсэг болон Грайнер нарын (1997) бүтээлд энэ шинжилгээнд нөлөөлж болох янз бүрийн саатуулагчийн тодорхойлолтын оруулсан байна. Шинжилгээ хийхдээ саатуулагч хүчин зүйлийг харгалздаг, хянадаг байхын тулд эдгээр лавлагаа мэдээллийг анхааралтай нягтлан судлах хэрэгтэй.

2.7. Жиших лавлагааны стандарт ийлдсэнд тохируулга хийх

Хэрэв олон улсын, дотоодын эсхүл бусад гарлын жиших лавлагаа ийлдэс байгаа бол тохируулга хийдэг ийлдсэнд хэрэглэж байгаа хэмжлийн нэгжид анализын мэдрэх чанарыг нийцүүлэх үүднээс шинжилгээний аргадаа тохируулга хийж байх хэрэгтэй (Wright, 1998).

Б. ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГЫГ БАТАЛГААЖУУЛАХ ҮЕ ШАТ

1. Үе шат 1 –Шинжилгээний гүйцэтгэлийн үзүүлэлт-шинж чанар

Оношлох шинжилгээний анализын шинж чанарт нөлөөлөх хүчин зүйл олон бөгөөд шинжилгээний төрлөөс хамаарч янз бүр байна, жишээ болгон ийлдэс судлалын шинжилгээний анализын шинж чанарт нөлөөлдөг хүчин зүйлсийг Боуден нар (2021) тодорхойлжээ.

1.1. Тохирц

Анализын гүйцэтгэлийн шинж чанар

- Тухайн хийж байгаа шинжилгээнд болон хийсэн шинжилгээний хооронд эерэг болон сөрөг хэд хэдэн дээжид тохирц ямар байгааг тогтоосон уу?
- Тухайн шинжилгээний хяналтын хамгийн дээд болон доод хязгаарыг тогтоосон уу?
- Энэ шинжилгээний АМч болон Гч-ыг тодорхойлсон уу?
- Шинжилгээний зэхэц аргыг тоо болон чанарын бодит шалгуур үзүүлэлтийг ашиглан стандарт шинжилгээний аргатай харьцуулсан уу?

Нэг дээжийг ихэрлүүлж бэлтгээд тэдгээрийг нэг лабораторид нэг ижил аргаар нэг болон олон удаа шинжлэхэд гарсан үр дүн нь өөр хоорондоо хэр зэрэг тохирч байгаа төвшинг тохирц гэнэ. Шинжилгээний хэрэгжих боломжийн судалгаанд ашигласантай ижил эсхүл түүнтэй адилхан багц дээж ашиглаж болно. Шинжилгээний илрүүлэх чадамжийг хамарч чадахаар гурваас цөөнгүй (5 бол илүү тохирно) дээжийг хэдэн өдрийн турш 20-иос доошгүй удаа шинжлэхэд хангалттай. Дээж хэрхэн бэлтгэх, түүнтэй харьцах онцлогийг 2.2.6-р бүлэг болон 1.1.6-р бүлгийн B.1.1. хэсэгт оруулсан ба шууд бус ЕЛИЗА аргад наад зах нь нэг жиших лавлагаа дээж (эерэг хяналтын ийлдэс) оруулах нь чухал бөгөөд эерэг хяналтын хувь хэмжээгээр шинжлэх дээжийн үр дүнг хэвийн болгож болно. Нэг шинжилгээний доторх хувьслыг ГН-ын дундаж болон дээж тус бүрээс ихэрлүүлсэн дээжийн хувьслын коеффициент (ХК)-оор тодорхойлно.

Хувьслын коеффициент нь 20 орчим хувиас ихсэхгүй байх ёстой (сөрөг болон ХК нь өндөр (болон утгагүй) маш сул эерэг дээж үл хамаарна). Хэрэв бүх дээжид өмнө нь лавлагааны стандартаар тохируулга хийчихсэн, үүний үр дүнд тэдгээрт байх ёстой ГН нь тодорхой болсон бол шинжилгээ хийх бүрд хэмжих дээж тус бүрийн ГН-ыг шугаман регрессийн шинжилгээгээр хэвийн болгож болно. Үүний үр дүнд, байвал зохих утга хангагдсаны нотолгоо болдог болон хэвийн болгосон утгыг хяналтын график дээр байрлуулах боломжтой болгодог шүтэлцээний коэффициент бий болно (Crowther, 2001).

1.2. Анализын өвөрмөц чанар

Тухайн шинжилгээгээр илрүүлбэл зохих бүх зүйл/омгийн эмгэг төрүүлэгчийг халдвар авсан/халдварт өртсөн нь тогтоогдсон амьтнаас авсан ийлдсийг шинжлэх замаар анализын өвөрмөц чанар (АӨч)-ыг тогтооно (Бүлэг 2.2.6, хэсэг Б.1). Холбогдох зүйлийн эмгэг төрүүлэгчээр халдварласан амьтны ийлдсийн солбицон урвалд орох чанарыг АӨч-ыг тогтооход судалж ашиглана. ЕЛИЗА нь саатуулагч бодис хэрэглэхгүй бол хуванцар хавтанд ийлдэс эсхүл коньюгат өвөрмөц бусаар холбогддог (сонгон холбогдох) гэх мэт гаднын хүчин зүйлээс улбаатай хуурамч эерэг дүн үзүүлэх нь бий. Алдаа гарах ийм шалтгааныг арилгахад анхаарах хэрэгтэй. Саатуулагч болон өрсөлдөөнт ЕЛИЗА аргын өвөрмөц чанарт уургийг холбогдох ёстой хэсэгт нь хүргэдэггүй химийн урвалаас шалтгаалсан асуудал бас үүснэ.

Сонгон олж холбогдох чанар, явцуу эсхүл өргөн хүрээг хамран илрүүлэх байдлаар нь цаашид нарийн тогтоох эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээний анализын өвөрмөц чанарыг шинж чанарыг нь сайтар тогтоосон дараах дээж ашиглан үнэлнэ (Bowden нар, 2021):.

i. Халдварт өртсөн эсэх нь тодорхой амьтны ийлдэс нь:
   a. Халдвар аваагүй, вакцинжуулаагүй амьтан

б. Халдвар аваагүй, вакцинжуулсан амьтан

в. Халдвар авсан, вакцинжуулаагүй амьтан

г. Халдвар авсан, вакцинжуулсан амьтан

ii. амьтны зүйл, үүлдэр, нас, хүйс, нөхөн үржихүйн байдал, вакцинжуулсан түүх, сүргийн түүх, туршилтын эсхүл аж ахуйн нөхцөл, газар зүйн байршил, эмнэл зүйн шинж

iii. шинжилгээгээр илрүүлэх гэж байгаа бичил биетний зүйл омгоор халдварласан нь тогтоогдсон амьтны ийлдэс

iv. амьтанд эмнэл зүйн төсөөтэй шинж тэмдэг үүсгэн солбицох урвал үзүүлдэгт холбогдох бичил биетэн болон эмэг төрүүлэгчээр халдварласан амьтны ийлдэс

1.3. Анализын мэдрэх чанар

Анализын мэдрэх чанар гэдэг нь дээжид агуулагдах эсрэгбиеийг илрүүлж чадах хамгийн бага хэмжээ (ИХБХ)-тэй ижил утгатай. Эсрэгбие илрүүлэх янз бүрийн аргын эсрэгбие илрүүлэх босго төвшин нь нэлээд өөр байдаг. Жишээ нь эсрэгбие илрүүлэх найман өөр төрлийн шинжилгээний аргын ИХБХ нь 1000 нг/мл (тойрон нэвчин тунадасжих дархлааны урвал)-ээс 0.01 нг/мл (химийн люминесценц) (Nielsen нар, 1996) (Nielsen нар, 1996). ИХБХ -г ихэвчлэн шингэлэлт тус бүрийн эцсийн шингэлэлтээр тогтоох ба ингэхдээ шингэлэлт тус бүрийн ихэр (10 байвал бүр сайн) дээжүүдийг хоёрын log-оор дараалан шингэлээд шинжилнэ.

1.4. Шинжилгээний стандарт аргыг үнэлгээнд байгаа шинжилгээний зэхэц арга (ҮБШЗА)тай харьцуулах нь

ҮБШЗА-аар шинжилж үзэхэд стандарт аргаар шинжилж гаргасантай ижилхэн тоон болон чанарын үзүүлэлт гаргаж байгаа эсэхийг тогтоохын тулд ҮБШЗА-ыг ДМАЭМБ эсхүл бусад хүлээн зөвшөөрөгдөн жиших лавлагаа аргатай зэрэгцүүлэн аль алинаар нь нэг ижил дээжийн багцыг шинжлэх хэрэгтэй. Харьцуулж үзэхэд хангалттай байвал ҮБШЗА нь жиших лавлагаа аргыг сайн орлож чадна гэсэн итгэл үнэмшлийг бататгаж өгнө (бүлэг 2.2.5 харьцуулах судалгаа).

2. Үе шат 2 –Оношилгооны гүйцэтгэлийн үзүүлэлт

ОМч болон ОӨч нь баталгаажуулалтын үйл явцад шинжилгээний аргын гүйцэтгэлийг харуулдаг үндсэн үзүүлэлт юм. Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээнд буса бүх төрлийн шинжилгээнд мөрддөг ерөнхий аргачлалаар ОМч болон ОӨч-ыг тооцоолно (дэлгэрэнгүй чухал мэдээллийг бүлэг 1.1.6, хэсэг В.2 -т үзэх). Эсрэгбие илрүүлэх тухайн шинжилгээнд тэдгээрийг тооцоолоход хэрэглэх дээжийн тоог гаргахад олон хувьсагчийг харгалзсан түүвэрлэлт хийх удирдамж боловсруулах шаардлагатай. Үүнд ялангуяа тухайн шинжилгээний зорилгод (ж.нь: илрүүлэх болон баталгаажуулах) нийцүүлсэн дээжийн багцыг зориуд тохируулан бэлтгэнэ. Мөн ОМч болон ОӨч-ын байвал зохих төвшин (хуурамч эерэг болон хуурамч сөрөг үр дүнгийн хүлээн авч болох төвшинг заах) тэдгээр ОМч болон ОӨч-ын тооцоололд зөвшөөрч болох алдаа болон тэдгээр тооцоололд шаардагдах үнэмшлийн төвшинг урьдчилан тодорхойлох шаардлагатай.

Хүлээн зөвшөөрч болохуйц ОМч болон ОӨч-ыг тооцоолоход шаардагдах амьтны тоо нь хүссэн ОМч болон ОӨч-ын тооцооллын үнэмшлийн төвшин болон зөвшөөрч болох алдаанаас хамаарна. Жишээлэхэд шүлхий гэх мэт эмгэгт өвчний үед халдвартай амьтныг халдвар аваагүй мэтээр буруу ангилагдах магадлалыг бууруулах шаардлагатай ба үүний тулд шинжилгээнд зөвшөөрөгдөх алдааг багасгах, ОМч-ыг тооцооллын үнэмшлийн төвшинг өндөр байлгахад шаардагдах дээжийн тоог нэмэгдүүлнэ. Үүнээс гадна баталгаажуулах шинжилгээний тухайд халдвар аваагүй амьтныг халдвартай мэтээр ангилагдах магадлалыг бууруулах нь чухал. ОӨч-ыг өндөр, зөвшөөрөгдөх хамгийн бага алдаатай байлгахад халдвар аваагүй амьтнаас маш олон сорьц авч шинжлэх шаардлагатай. ОМч болон ОӨч-ыг тооцоолоход дээжийн тоо, үнэмшлийн зэрэглэл, зөвшөөрөгдөх алдаанд хамаарах эдгээр бүх ерөнхий асуудлыг оруулсан Бүлэг 1.1.6, Б.2 хэсэг болон шаардагдах дээжийн тоог нийтлэгдсэн эх үүсвэрээс иш татан хүснэгтэд оруулав (Jacobson, 1998).

Шинжилгээний хэрэглэх зорилгод нийцүүлэн ОМч болон ОӨч-ыг тооцоолоход хангалттай, шинж чанарыг нь сайтар тогтоосон хүрэлцэх хэмжээний ийлдэс олж бэлтгэхэд ихэнхдээ бэрхшээлтэй байдаг. Эхлээд шинжилгээг статистикийн хувьд ач холбогдолтой, практикт хэрэгжих боломжтой байх аль аль шаардлагыг зөөлрүүлж түүнийг түр зуур хэрэглэхээр шийдвэрлэж болно (Бүлэг 1.1.6, Б 2.6

хэсэг. Коллинг нар (2018). Халдвартай амьтнаас цөөхөн дээж цугларсан нөхцөлд Хендра вирусийн эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА арга хэрэглэхийг түр хүлээн зөвшөөрсөн байна. Гэхдээ шинж чанарыг нь сайтар тогтоосон дээж хуримтлагдахын хэрээр ОМч болон ОӨч-ын тооцоололд тавих шаардлагыг чангатгаж болно (Бүлэг 1.1.6, хэсэг 5.4 хэсгийг үзэх).

2.1. Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээний аргын ОМч болон ОӨч-ын үзүүлэлтийг нарийн тогтооход учрах бэрхшээл

Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээний аргыг баталгаажуулахад уг аргын гүйцэтгэлийн үзүүлэлтийг тогтооход ашиглах эерэг урвалтай болон сөрөг урвалтай болох нь нэгэнт тогтоогдсон дээжийг хангалттай хэмжээгээр цуглуулахад бэрхшээл учирна. Эсрэгбие нь халдварын үүсгэгч эсхүл тэдгээрийн бүрэлдэхүүн хэсэг агуулагдаж байгаа эсхүл тэдгээрт өртөөгүй байгаагийн шууд бус илрүүлэгч юм. Эсрэгбие илрүүлээд (эсхүл тэдгээр нь байхгүй нөхцөлд) ямар дүгнэлт хийх нь халдвар авсан эзэн амьтнаас халдвар үүсгэгчийн эсрэг үзүүлсэн тооны болон чанарын хариу урвалаас хамаарна. Ийлдэсний дээж дэх өвөрмөц эсрэгбиеийн төвшрүүлэг болон бүрэлдэхүүнд нөлөөлөх хүчин зүйл нь халдвар авсан эзэн амьтанд заяагдмал (ж.нь: нас, хүйс, үүлдэр, тэжээллэгийн байдал, хээл тээлт, дархлааны хариу урвал үзүүлэх чанар) эсхүл олдмол (ж.нь: амьтанд бэлэн олгосон эсрэгбие, эсхүл вакцинжуулалт эсхүл халдварын улмаас тогтсон идэвхтэй дархлаа) шинжтэй байна. Онолын хувьд энэ бүх хувьсагчийг төлөөлөл болж чадах амьтдаас дээж авч ОМч болон ОӨч-ыг тооцоолон тогтооход ашиглах дээжийн багцад оруулах хэрэгтэй. Мэдээж хэрэг энэ нь хэцүү ч хэрэгжих боломжгүй гэсэн үг биш. ОМч болон ОӨч-ын төвшинг эхлэн тогтооход ашиглах эхний дээжийн багц нь зорилтот популяцид зонхилох амьтныг төлөөлсөн баймааж нь энэ асуудлыг шийдвэрлэнэ. Үнэн хэрэгтээ шинж чанарыг нь сайтар тогтоосон илүү олон дээжийг шинжилсний дараа ОМч болон ОӨч-ын төвшин бодитойгоор тооцож гаргана (доорх 5.4 хэсгийг үзэх).

Оношилгооны гүйцэтгэлийн үзүүлэлт-

- Эерэг болон сөрөг популяцийг тогтооход ашиглах шалгуур үзүүлэлтийг албан ёсоор гаргасан уу?
- Лавлагаа болгон ашиглах дээж нь шинжилгээ хийх зорилтот популяцийг бүрэн төлөөлөх үү?
- Хангалттай тооны дээж олж бэлтгэхэд бэрхшээл тохиолдов уу? Байсан бол асуудлыг хэрхэн шийдвэрлэсэн бэ?

Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээг газар зүйн өргөн уудам бүс нутагт оршин (ж.нь: илрүүлэх шинжилгээнд бүх тивийг хамруулах) амьдрах асар олон амьтныг хамруулан өргөжүүлмээр байв ч оношилгоонд хамааралтай тэрхүү хэт олон хувьсагчийг бүрэн төлөөлөх дээжийн багц бүрдүүлнэ гэдэг бараг боломжгүй юм. ОМч болон ОӨч-ын төвшинг эхлээд дан нэг ижил амьтны популяцид тогтоох нь чухал хувилбар юм. Хэрэв уг шинжилгээг янз бүрийн халдварын эх үүсвэр байж болзошгүй (эхниий шинжилсэн популяцид тохиолдож байгаагүй солбицох урвал илэрч болзошгүй) амьтны өөр өөр популяцид хэрэглэхээр төлөвлөж байгаа бол зорилтот популяцийг төлөөлөх шинэ дээжийн багц ашиглан ОМч болон ОӨч-ыг дахин тогтоох шаардлагатай.

2.2. Жиших лавлагаа болгон ашиглах амьтны популяци

2.2.1. “Халдвартай болох нь тогтоогдсон” амьтад

ОМч болон ОӨч-ыг тогтооход хамгийн сайн тохирох дээжийн эх үүсвэр нь халдвартай болох нь эсхүл халдваргүй болох нь нэгэнт тогтоогдсон жиших лавлагаа амьтад юм. Гэвч ийм эх үүсвэр ховор бөгөөд түүнийг бий болгоход хэцүү. ОМч болон ОӨч-ыг тогтооход ашиглах жижих лавлагааны амьтан эсхүл дээжийг хамгийн түгээмэл нэрлэдэг “алтан стандарт” гэх буруу ойлголт төрүүлэхээр нэршлийг өргөн ашиглаж жиших лавлагааны бараг бүх амьтныг халдвартай/халдварт өртсөн эсхүл халдвар аваагүй гэж, тэдгээрээс авсан дээжийг эерэг эсхүл сөрөг гэж ангилдаг (Бүлэг 1.1.6, Б.2.1–2.3 хэсгийг үзэх).

Шинжилгээний арга боловсруулахдаа жиших лавлагаа амьтныг халдвартай эсхүл халдваргүй гэж ангилахад хэрэглэдэг янз бүрийн аргын давуу болон ялангуяа эрсдэлтэй талыг судалж мэдсэн байвал зохино. Эдгээр амьтнаас авсан дээж эерэг аль эсхүл сөрөгт, хамтдаа жиших лавлагааны стандартад тооцогдох ба түүнийг зэхэц аргын ОМч болон ОӨч-ыг тогтооход ашиглана. Ийм учраас янз бүрийн жиших лавлагаа стандартыг дараах дөрвөн жишээг судлан анхааралтай авч үзэх нь маш чухал:

i. жиших лавлагааны баталгаатай стандарт: өвчлөмтгий амьтанд үүсгэгч

агуулагдах аль эсхүл бичил бүтцийн эмгэг судлалаар тогтоогдсон (тухайн өвчний үеийн өвөрмөц хувирал) нотолгоо

Хэрэв тухайн амьтанд халдварын үүсгэгч агуулагдах аль эсхүл бичил бүтцийн өвөрмөц эмгэг хувирал илэрсэн бол энэ нь ерөнхийдөө тэр амьтанд баталгаатай жиших лавлагаа стандарт болж өгнө. Тэдгээр амьтнаас авсан ийлдсийн дээж ҮБШЗА-ын ОМч болон ОӨч-ыг тогтооход ийлдэсний баталгаатай жиших лавлагаа стандарт болж өгнө. Гэдээ ийм дээж бас асуудалтай. Популяцийн төвшинд авч үзвэл, зарим амьтанд өвчний үүсгэгч баталгаатай агуулагдах боловч халдварын эхний үе шатад дархлааны хариу урвал хангалттай өрнөөгүйгээс энэ үед цуглуулсан ийлдсэнд шинжилгээгээр мэдрэгдэх хэмжээний эсрэгбие үүсээгүй байх боломжтой. Ийм тохиолдолд ийлдсийн дээжийг жиших лавлагаа стандартаар ашиглавал халдвар аваад удаагүй байгаа хэсэг бүлэг амьтан хуурамч сөрөг урвалтайд тооцогдож болзошгүй. Үүний эсрэгээр, өсгөвөрлөх аргаар эсхүл бичил бүтцийн эмгэг хувирлаар баталгаажуулсан жиших лавлагаа амьтан ашиглан нэлээд архагшсан халдварын үед шинжилгээ хийвэл ОМч нь тухайн шинжилгээ хийхээр зорьсон популяцид байх бодит төвшнөөс өндөр тогтоогдох ба учир нь дархлааны хариу урвал тогтвортой сайн өрнөнө. Хиаяа & Стивенсон (2021) нар эерэг эсхүл сөрөг урвалтай амьтанд эсхүл аль алинд нь сайн тохирох жиших лавлагаа стандарт байгаа нөхцөлд оношлох шинжилгээг хэрхэн баталгаажуулах аргачлалыг боловсруулсан байна.

ii. Жиших лавлагааны нэгдсэн стандарт: тухайн амьтан халдвар аваагүй эсхүл халдварт өртөөгүй болохыг баталгаажуулах

Энэ стандартыг тухайн сүргийн түүх, эмнэл зүйн үзүүлэлт, өмнөх шинжилгээний үр дүн, бусад үзүүлэлт нь эмгэг төрүүлэгч агуулаагүйг нотолж чадах тийм газар зүйн бүс нутгийн амьтнаас сонгон авч бэлтгэнэ. Учир нь ингэж сонгосон амьтанд уг ҮБШЗА-аар илрүүлэхийг зорьж байгаа эмгэг төрүүлэгчийн эсрэгбиеийн хариу урвал өдөөгдөөгүй байгаа нь тодорхой. Жиших лавлагааны энэ төрлийн материал, тэдгээрийн сайн, саар талыг тогтоож өгсөн олон эх үүсвэр (Jacobson, 1998) байгаа бөгөөд ҮБШЗА-ын ОМч болон ОӨч-ыг тогтооход тэдгээр эх үүсвэрээс авсан дээжийг ашиглахдаа болгоомжтой хандах хэрэгтэй.

iii. Жиших лавлагааны харьцангуй стандарт: харьцуулалт хийх ийлдэс судлал

Энэхүү стандартад нэг ижил дээжийг ийлдэс судлалын өөр агаар шинжилсэн дүнтэй харьцуулж халдварын байдлаар нь ангилсан жиших лавлагаа болгон ашиглах амьтад орно. Эдгээр нь ийлдэс судлалын шинэ аргыг үнэлэхэд тохирох лавлагааны бэлэн материал болдог. Хэрэв ҮБШЗА-ын оношилгооны гүйцэтгэлийн үзүүлэлтийг ийм жиших лавлагааны шинжилгээний үр дүнгээр тодорхойлох стандартаар сонгосон бол ОМч болон ОӨч-ын гаргасан тооцоолол нь жиших лавлагааны шинжилгээг баримтжуулж, хүлээн зөвшөөрсөн, гүйцэтгэлийн үзүүлэлтийг хүлээн авч болохуйц байгаа нөхцөлд л зөвхөн ач холбогдолтой байх болно. Лавлагааны харьцангуй стандарт дээжийн дутагдалтай тал нь түүнд тогтоосон хуурамч эерэг болон хуурамч сөрөг үр дүнгийн төвшин бөгөөд энэ нь шинжилгээний ҮБШЗА-ын ОӨч болон ОМч-ыг тооцоолоход гарч болох алдааны эх үүсвэр болно. Гэвч ерөнхийдөө, хэрэв зөвхөн лавлагааны харьцангуй стандартыг хэрэглэхэд үүсдэг хэвийн хазайлтыг харгалзах боломжтой бол сайтар боловсруулсан бусад аргыг жиших лавлагаа болгон шинжилгээнд ашиглах амьтны статусыг тогтооход ач холбогдолтой гэж үзэн хэрэглэдэг

iv. Нэмэлт лавлагааны стандарт: зориудын халдвар эсхүл вакцинжуулалт

Энэ төрлийн стандартын гол сул талыг Бүлэг 1.1.6, Б.2.3 хэсгээс үзэх. Зарим тохиолдолд зөвхөн зориудын халдвар хийх замаар эерэг дээж бэлтгэнэ. Энэ арга нь халдварын динамикийг загварчлах болон шинжилгээний шинэ аргын “оношилгооны хүрээ”-г тодорхойлоход маш сайн тохирно. Жишээ нь эмгэг төрүүлэгчид өртсөн хугацааны хоорондын зай болон эсрэгбие шинжилгээнд мэдрэгдэж эхлэх хугацаа эсхүл халдвар авсан амьтны 25, 50, 75, 100% хэзээ эерэг урвалтай болохыг тооцоолох боломжтой болно. Гэсэн хэдий ч цаг хугацааны дараалаар гарах үр дүнг ашиглахад байнга алдааг гаргахгүй байх хэрэгтэй. Нэг амьтныг дахин дахин шинжилсэн үр дүнг ОӨч болон ОМч-ыг

тооцоолоход ашиглаж болохгүй ба ОӨч болон ОМч-ыг тооцоолоход ашиглах статистик загвар ёсоор өөр өөр амьтанд тус тусад нь шинжилгээ хийх (нэг амьтнаас зөвхөн нэг дээж) шаардлагатай байдаг. Тодорхой цаг хугацаанд гүйцэтгэх статистикийн үндэслэлтэй судалгааны ажилд эсхүл туршилтын олон мал тус бүрээс нэг нэг дээж ашиглах тохиолдолд өсгөвөрлөсөн бичил биетний омог, халдварлуулсан зам, тун, солбицох урвал үзүүлдэг холбогдох бусад халдвар, солбицох урвал үзүүлдэггүй, хамааралгүй бусад бичил биетэн гэсэн хувьсагчууд нь зорилтот популяцид тохиолдож болох байгалийн халдварт байдаггүй, хэв шинжит бус, тоо болон чанарын хариу урвал үзүүлж болзошгүй юм. Туршилт хийхдээ жишээ нь туршилтын халдвар хийх тунг зохиомлоор ихэсгэх болон тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй амьтныг сөрөг хяналтаар ашиглах замаар шинжилгээний аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг өндөр тогтоох явдал гардаг.

Дээж цуглуулахдаа авсан цаг хугацааг (халдварын дараах хоног) заасан байх ёстой. Туршилтын амьтны түүх, гарал үүслийг тодорхойлно. Халдварыг байгалийн замаар авдаг амьтны популяцийг төлөөлдөггүй учраас шинжилгээний аргын баталгаажуулалтыг дан туршилтын амьтанд хийгээд байдаггүй.

2.2.2. Далдлагддаг хэсгийг тооцох загварыг ОМЧ болон ОӨч тооцоолоход ашиглах

Оношилгооны гүйцэтгэлийг тооцох энэ аргын талаарх хэлэлцүүлгийг Бүлэг 1.1.6,Б. 2.5 хэсэг, 2.2.5-р бүлэгт тодорхойлсныг үзнэ үү Cheung нар, (2021).

2.3. Босго мөчлөгийн утгыг (зааг босго утга) тодорхойлох

Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээний сөрөг болон эерэг үр дүнг зааглах босго утгыг тогтоох аргачлалыг 1.1.6-р бүлэг, Б.2.4 хэсэгт тодорхойлов.

3. Үе шат 3 –Шинжилгээний тохирц болон таарцыг тооцоолох

Тохирц гэдэг нь хоорондоо алслагдсан бүс нутаг эсхүл улс орны хэд хэдэн лаборатори нэг ижилхэн шинжилгээний аргаар (заавар, урвалж, хяналт) нэг ижил багц дээж шинжилсэн дүнгийн нарийвчлалын хэмжүүр юм. Лаборатори дундын шинжилгээний тохирцод нөлөөлөх хүчин зүйл, тохирцын шинжилгээний практик жишээ, лаборатори хоорондын үр дүнгийн харьцуулалтын талаар Жонсон, Кабуан (2021) болон Ваух, Кларк (2021) нар нийтэлсэн байна. Шүлхий өвчний шинжилгээнд зориулан жиших лавлагаа багц дээжийг сонгон хэрэглэх талаар Люди нар (2021) танилцуулжээ. Шинжилгээний арга боловсруулах, баталгаажуулахад хэрэглэх урваж бодис, дээжид хамаарах био виртуал санг Уатсон нар (2021) ил тод байдлыг хангах үүднээс мэдээлэн байна. Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээний үр дүнгийн тохирцыг тогтооход бусад ямар ч төсөөтэй шинжилгээний аргын тохирцыг тогтоохоос өөр өвөрмөц ялгаа байхгүй. Ийм учраас шинжилгээний тохирцыг тогтоох болон жиших дээж, лавлагааны багцын талаар дэлгэрэнгүй мэдээллийг ДМАЭМБ-ын Бүлэг 1.1.6, 2.2.6-р бүлэгт тодорхойлсныг үзнэ үү.

4. Үе шат 4 Хөтөлбөрийн хэрэгжилт

4.1. Шинжилгээний үр дүнг боловсруулан үнэлэх, таамагласан утгыг тогтоох

Бүх төрлийн шинжилгээг хэрэгжүүлэхэд нийтлэг баримтлах сайн арга дадал бий. (Халдвар байхгүйг батлах эсхүл тодорхой популяциас өвчнийг устгах эсхүл халдварыг арилгах тандах судалгааны хөтөлбөрт ихэвчлэн Эб-ЕЛИЗА аргыг сонгон хэрэглэдэг бөгөөд хэдийгээр түүний оношилгооны өвөрмөц чанар маш өндөр хэдий ч өвчний тархалт багассан, өөрөөр хэлбэл өвчний дэгдэлтийн дараа халдваргүй болсныг батлах шинжилгээ хийж байх хугацаанд хуурамч эерэг үр дүн илрэх нь томоохон асуудал үүсгэнэ. Шинжилгээний үр дүнг боловсруулахад таамагласан утга (ТУ) болон магадлалын харьцаа (LR) -г өргөн ашигладаг. ОМч болон ОӨч хэрхэн хосолсон байхаас хамааран LR нь халдварын тархалтаас хамааралгүй байдаг давуу талтай (Бүлэг 1.1.6, В.4.2 хэсэг, Caraguel & Colling, 2021; Jacobson, 1998).

Шинжилгээний аргын ОМЧ болон ОӨЧ нь 99% байхад амьтны 1% нь хуурамч эерэг болон хуурамч сөрөг урвалтай гэж ангилагдана гэсэн буруу ойлголт нийтлэг байдаг. Хуурамч эерэг болон хуурамч сөрөг урвалын хязгаар нь зорилтот популяци дахь халдварын тархалтаас хамаарна. Өвчнийг устгах цогц арга хэмжээний хүрээнд хуурамч эерэг

урвалтай амьтан уг ажлын эхэн үед халдварын тархалт харьцангуй өндөр (жишээ нь 10%) байсан үеийнхээс өвчин устгах ажлын төгсгөл үед тархалт 0.1%. болох хүртэл ихээхэн хэлбэлзэнэ. Дараа нь шинжилгээний үр дүнгийн таамагласан утга маш их ач холбогдолтой. Таамагласан утга гэдэг нь шинжилгээний үр дүн жинхэнэ эерэг эсхүл жинхэнэ сөрөг болох эсэхийн магадлал юм. 99%-ийн ОМч болон ОӨч-тай шинжилгээний аргаар өвчний тархалт 10%-тай байсан популяцийг шинжилсэн манай жишээн дээр авч үзвэл эерэг дээжийн үр дүнг таамагласан утга (ЭТУ) 91.7% байгаа нь тэдгээр амьтан жинхэнэ халдвартай байх магадлал нь 91.7% гэсэн үг юм. Шинжилгээний сөрөг үр дүнг таамагласан утга (СТУ) 99.9 гэж үзье. Халдварын тархалтыг 5%-д бууруулахад эерэг үр дүнг таамагласан утга болон сөрөг үр дүнг таамагласан утга тус тус 83.9% ба 99.9% байна. Гэвч тухайн популяциас халдвартай амьтныг ялгаж салгаад халдварлалтыг цааш 0.1%-д бууруулахад нэг ижил шинжилгээгээр ЭТУ нь 9% болон СТУ 99.9% болж байгаа нь урвалын эерэг үр дүнгийн дөнгөж 9% нь жинхэнэ халдвартай амьтныг илрүүлэх боломжтой гэсэн үг юм (1000 мал шинжлэхэд 10 эерэг урвалтай амьтны дөнгөж 1 нь халдвар авсан харин бусад 9 нь хуурамч эерэг урвалтай). Иймд тухайн шинжилгээ тодорхой популяциас өвчнийг устгах эсхүл халдварыг арилгах зорилготой бол хуурамч эерэг үр дүн гарах магадлалыг бууруулах үүднээс дээрх цогц арга хэмжээний сүүлийн үе шатад шинжилгээний ОӨч-ыг өндөр байлгахаар хоёрдох босго утгыг тогтоохыг уг аргыг боловсруулагчид анхааран авч үзэх нь зүйтэй. ОМч болон ОӨч нь хэлбэлздэг шинжилгээний аргын тухайд шинжилгээний аргын таамагласан утгад өвчний тархалтын бууралт хэрхэн нөлөөлж байгааг харуулахын тулд шинжилгээний аргын таамагласан утгын картыг шалгаж байх нь зүйтэй (ДМАЭМБ-ын Баталгаажуулалтын стандарт, Хүснэгт 2, болон Жэйкопсоны 1998 оны бүтээл).

5. Шинжилгээний аргын гүйцэтгэлийн хяналт шинжилгээ

5.1. Шинжилгээний аргын хяналт шинжилгээ

Шинжилгээний гүйцэтгэлд хийх хяналт-шинжилгээ

- Шинжилгээг хэрэглэх зорилго өөрчлөгдсөн үү?
- Авч үзэж байгаа өвчний эпидемиологид өөрчлөлт орсон уу, ж. нь: тархалт, шинэ ийлдсэн хэвшил эсхүл омог гэх мэт
- Хэрэглэгдэх гол урвалж өөрчлөгдсөн үү?, тийм бол шинэ урвалжийн дүйцэх чанарыг тогтоосон уу?
- Өдөр тутмын хийх шинжилгээнд түүний гүйцэтгэлийг илтгэх шалгуурыг (хяналтын карт, үндсэн статистик) оруулсан уу?
- Хяналтын дээж хэрэглэх туршлага нэмэгдэхийн хэрээр хяналтын картын дээд болон доод хязгаарыг шинэчилдэг үү?
- Хяналт нь зөвшөөрөгдсөн хязгаараас давсан тохиолдолд хэрхэхийг тодорхойлсон аргачлал бэлэн байна уу?
- Тохирцын үнэлгээ? Шинжилгээнд тасралтгүй үнэлгээ өгч байх ажилд ур чадварын сорилыг оруулдаг уу?

Шинжилгээ нэгэнт тогтмол ашиглагдаад ирэх үед шинжилгээний тохирц болон тохирлыг үнэлэхэд зориулсан чанарын дотоод хяналтын картыг ашиглан шинжилгээнд тогтмол хяналт-шинжилгээ хийж чанарын дотоод хяналтыг хэрэгжүүлнэ. Наад зах нь 30 удаагийн шинжилгээг хамардаг тус карт нь хяналт болон стандарт дээжийн үзүүлэлтэд гарсан чиг хандлага эсхүл бага зэргийн өөрчлөлтийг харуулна. Наад зах нь нэмэх/хаах 3 стандарт хазайлттайгаар 30 удаа шинжилсэн хяналтын дээжийн дундаж утгыг заах шугам нь аль шинжилгээг оруулж эсхүл хасах хасаж тооцохыг шийдэх шалгуур болох ач холбогдолтой. Нэг хяналт/стандарт ± 3 стандарт хазайлт (STD)-аас хэтэрвэл эсхүл 2 хяналт (эсхүл илүү) нь ± 2 STD -ээс хэтэрвэл шинжилгээг зогсооно (Crowther, 2001). Эзэн амьтан эмгэг төрүүлэгчийн харилцан үйлчлэлээс үүдэлтэйгээр шинжилгээ бүр хоорондоо угаасаа ялгаатай учраас шийдвэр гаргахад харгалзах шалгуур үзүүлэлтийг тухайн шинжилгээнд тохируулан өөрчилж болно. Эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА аргын хэмжлийн үл тохирох байдлыг эерэг дотоод хяналтын дээж ашиглаад хэрхэн ашиглах талаар 2.2.4 дүгээр бүлэгт өгүүлнэ. ISO 17025 стандартаар итгэмжлэгдсэн лабораториудад тавигдах чухал шаардлага болох лаборатори хоорондын шинжилгээний үр дүнгийн тохирцыг чанарын гадаад үнэлгээгээр жилд нэгээс доошгүй удаа тогтоож байх хэрэгтэй. Гаргасан үр дүндээ үнэлэлт өгдөг байх сонирхол бүхий лабораторийн консорциум байгуулах нь чухал ач холбогдолтой.

5.2. Шинжилгээний аргад оруулах жижиг өөрчлөлт-хугацаа дууссан урвалжийг солих

Чанарын болон явцын хяналтын дээж дуусах дөхөхөөр тэднийг сольж орлох дээжийг бэлтгэж дахин давтан шинжилнэ. Сольж орлуулах дээжийг наад зах нь 10 удаагийн тогтмолжсон шинжилгээнд оруулж түүний үр дүнг жиших лавлагааны байгаа стандартаа ашиглан хэвийн болгосон байх хэрэгтэй. Орлуулах хяналтын дээжийн үзүүлэлт сольсон хяналтын дээжийн үзүүлэлттэй дүйцэж байх ёстой. Хэрэв жиших лавлагаа стандартыг

солих шаардлага гарвал өмнөх эх ийлдсийн бүх үзүүлэлттэй аль болохоор ойрхон байх үзүүлэлт бүхий дээжийг сонгон орлуулан солиход анхаарах ба ингэснээр дээжийн шинжилгээний үр дүнг дүйцүүлж болохуйцаар хэвийн болгосон орлуулан солих дээж хэрэглэх боломжтой болно (Мөн бүлэг 2.2.8: *шинжилгээний баталгаажуулсан аргад өөрчлөлт оруулсны дараах шинжилгээний дүйцэх чанар*-ыг үзэх).

Эсрэг бид баригдан холбогдох эсрэгтөрөгч гэх мэт бусад урвалжийг орлуулан солихдоо өмнөх эх урвалжид хэрэглэсэнтэй ижилхэн заавар эсхүл шалгуур үзүүлэлт ашиглан үйлдвэрлэх эсхүл захиалан авах ёстой. Тэдгээрт үнэлгээ хийхдээ лабораторид ердийн ирүүлдэг ийлдсэнд одоо хэрэглэж байгаа болон шинэ урвалж (ууд)-ыг ашиглан шинжилгээг 5-10 зэрэгцүүлэн хийж үнэгээ хийх шаардлагатай. Урвалжуудын дүйцэх чанарыг тогтооход ур чадварын сорилын дээжийн багц гэх мэт янз бүрийн төлөөллийн дээжийн багц бас ач холбогдолтой (Бүлэг 2.2.6).

Кровтер нар (2006) мал амьтны өвчний оношилгоо, тандалтад ашиглах цомгийн баталгаажуулалтад цомог үйлдвэрлэгч болон эцсийн хэрэглэгчийн хариуцлагыгн асуудлыг нягтлан хянаж шүүмж гаргасан байна.

5.3. Шинжилгээний аргад орох томоохон өөрчлөлт-шинэ төрлийн ЕЛИЗА аргыг сонгох эсхүл газар зүйн өөр бүсэд хэрэглэх

Хэрэв шинжилгээний аргад өөрчлөлт оруулах, жишээ нь сэндвич ЕЛИЗА аргыг өрсөлдөөнт/саатуулагч төрлийн арга болгоно гэвэл маш олон хувьсагч шинжилгээний гүйцэтгэлийн үзүүлэлтэд нөлөөлөх учраас шинжилгээг дахин баталгаажуулах шаардлагатай. Газар зүйн өөр бүс нутагт, ж.нь: шинжилгээг хойд өргөргөөс өмнөд өргөрөгт шилжүүлэн хийхэд тухайн орон нутагтаа оршин амьдрах амьтны популяциас авсан ийлдэс ашиглан түүнийг дахин шалгаж баталгаажуулах нь чухал юм. Дээрх популяцийг төлөөлөх жиших лавлагаа ийлдсэнд үнэлгээ хийх нь уг шинжилгээг анх шинжилсэн популяциас өөр бүтэцтэй популяцийг шинжлэхэд тохирох эсэхийг баталгаажуулах зөв арга болно.

5.4. Баталгаажуулалтын шалгуур үзүүлэлтийн үнэмшлийг сайжруулах

Ийлдсийн оношлох шинжилгээний аргын гүйцэтгэлд олон хувьсагч нөлөөлдөг учраас түүврийн хэмжээг ихэсгэхийн хэрээр алдаа буурдаг зарчмын дагуу аль боломжоороо жиших лавлагааны дээжийн тоог олшруулах нь чухал байдаг. Ийм лавлагаа ийлдэсний өргөтгөсөн санд ОМч болон ОӨч-ыг тооцооллыг шинжлэхээр зорьсон популяцид зориулан шинэчлэхэд тогтмол ашиглагддаг, шинж чанарыг нь сайтар тогтоосон ийлдэс хуримтлагддаг байх хэрэгтэй.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

BERGUIDO, F.J., BODJO S.C., LOITSCH A. & DIALLO A. (2016). Specific detection of peste des petits ruminants virus antibodies in sheep and goat sera by the luciferase immunoprecipitation system. J. Virol. Methods, 227, 40–46. doi: 10.1016/j.jviromet.2015.10.008.

BERGUIDO F.J., BURBELO P.D., BORTOLAMI A., BONFANTE F., WERNIKE K., HOFFMANN D., BALKEMA-BUSCHMANN A., BEER M., DUNDON W.G., LAMIEN C.E. & CATTOLI G. (2021). Serological Detection of SARS-CoV-2 Antibodies in Naturally-Infected Mink and Other Experimentally-Infected Animals. Viruses, 13, 1649. doi: 10.3390/v13081649.

BOSSUYT P.M., REITSMA J.B., BRUNS D.E., GATSONIS C.A., GLASZIOU P.P., IRWIG L., LIJMER J.G. MOHER D., RENNIE D., DE VET H.C.W., KRESSEL H.Y., RIFAI N., GOLUB R.M., ALTMAN D.G., HOOFT L., KOREVAAR D.A., COHEN J.F. & STARD

(2015). STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BJM, 351:h5527. doi: 10.1136/bmj.h5527

BOWDEN T.R., CROWTHER J.R. & WANG J. (2021). Review of critical factors affecting analytical characteristics of serological and molecular assays. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 53–73. doi:10.20506/rst.40.1.3208.

CARAGUEL C.G.B. & COLLING A. (2021). Diagnostic likelihood ratio – the next generation of diagnostic test accuracy measurement. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 299–309. doi:10.20506/rst.40.1.3226.

CHEUNG A., DUFOUR S., JONES G., KOSTOULAS P., STEVENSON M.A., SINGANALLUR N.B. & FIRESTONE S.M. (2021). Bayesian latent class analysis when there is an imperfect reference test. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 271–286. doi:10.20506/rst.40.1.3224.

COLLING A. & GARDNER I.A. (EDS). (2021). Diagnostic test validation science: a key element for effective detection and control of infectious animal diseases. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40. The Special Issue is available at: https://doc.woah.org/dyn/portal/index.xhtml?page=alo&aloId=41245&req=21&cid=1e3ba84f-604f-47b7-bec3-927e54e04b42

COLLING A., (2018). A network approach for provisional assay recognition of a Hendra virus antibody ELISA: test validation with low sample numbers from infected horses. J. Vet. Diag. Invest., 30, 362–369. https://doi.org/10.1177/1040638718760102

CROWTHER J.R. (2001). The ELISA guidebook. In: Methods in Molecular Biology. Humana Press, Totowa, NJ, USA, 1–421.

CROWTHER J.R., UNGER H. & VILJOEN G.J. (2006). Aspects of kit validation for tests used for the diagnosis and surveillance of livestock diseases: producer and end-user responsibilities. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 25, 913–935. doi:10.20506/rst.25.3.1706

CULLINANE A. & GARVEY M. (2021). A review of diagnostic tests recommended by the World Organisation for Animal Health Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 75–89. https://doi.org/10.20506/rst.40.1.3209.

GARDNER I.A., STRYHN H., LIND P. & COLLINS M.T. (2000). Conditional dependence between tests affects the diagnosis and surveillance of animal diseases. *Prev. Vet. Med*., **45**, 107–122. doi: 10.1016/s0167-5877(00)001

GARDNER I.A., COLLING A., CARAGUEL C.G., CROWTHER J.R., JONES G., FIRESTONE S.M. & HEUER C. (2021). Introduction: validation of tests for OIE-listed diseases as fit-for-purpose in a world of evolving diagnostic technologies. Rev. Sci. Tec. Off. Int. Epiz., 40, 19–28. doi:10.20506/rst.40.1.3207.

GARDNER I.A., COLLING A. & GREINER M. (2019). Design, statistical analysis and reporting standards for test accuracy studies for infectious diseases in animals: Progress, challenges and recommendations. Prev. Vet. Med., 162, 46–55. oi:10.1016/j.prevetmed.2018.10.023.

GREINER M., BHAT T.S., PATZELT R.J., KAKAIRE D., SCHARES G., DIETZ E., BÖHNING D., ZESSIN K.H. & MEHLITZ D. (1997). Impact of biological factors on the interpretation of bovine trypanosomosis serology. Prev. Vet. Med., 30, 61–73.

HEUER C. & STEVENSON M.A. (2021). Diagnostic test validation studies when there is a perfect reference standard. In Diagnostic test validation science: a key element for effective detection and control of infectious animal diseases. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 261–270. doi:10.20506/rst.40.1.3223.

JACOBSON R.H. (1998). Validation of serological assays for diagnosis of infectious diseases. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 17, 469–

JOHNSON P. & CABUANG L. (2021). Proficiency testing and ring trials. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 189–203. https://doi.org/10.20506/rst.40.1.3217

KIRKLAND P.D. & NEWBERRY K.M. (2021). Your assay has changed – is it still 'fit for purpose'? What evaluation is required? Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 205–215. https://doi.org/10.20506/rst.40.1.3218

KOSTOULAS P., NIELSEN S.S., BRANSCUM A., JOHNSON W.O., DENDUKURI N., DHAND N., TOFT N. & GARDNER I.A. (2017). STARD–BLCM: standards for the reporting of diagnostic accuracy studies that use Bayesian latent class models. Prev. Vet. Med., 138, 37–47. doi:10.1016/j.prevetmed.2017.01.006

Report of the Meeting of the Biological Standards Commission / February 2025 113

LUDI A.B., MIOULET V., BAKKALI KASSIMI L., LEFEBVRE D.J., DE CLERCQ K., CHITSUNGO E., NWANKPA N., VOSLOO W., PATON D.J.& KING D.P. (2021). Selection and use of reference panels: a case study highlighting current gaps in the materials available for foot and mouth disease. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 239–251. doi:10.20506/rst.40.1.3221

NIELSEN K., GALL D., KELLY W., VIGLIOCCO A., HENNING D. & GARCIA M. (1996). Immunoassay Development: Application to Enzyme Immunoassay for the Diagnosis of Brucellosis, Copyright, Agriculture and Agri-Food Canada.

REISING M.M., TONG C., HARRIS B., TOOHEY-KURTH K.L., CROSSLEY B., MULROONEY D., TALLMADGE R.L., SCHUMANN K.R., LOCK,A.B. & LOIACONO C.M. (2021). A review of guidelines for evaluating a minor modification to a validated assay. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 217–226. doi:10.20506/rst.40.1.3219.

SOUBRIER H., BANGURA U., HOFFMANN C., OLAYEMI A., ADESINA A.S., GÜNTHER S., OESTEREICH L., FICHET-CALVET E. (2022) Detection of Lassa Virus-Reactive IgG Antibodies in Wild Rodents: Validation of a Capture Enzyme-Linked Immunological Assay. Viruses, 14, 993. doi: 10.3390/v14050993

WATSON J.W., CLARK G.A. & WILLIAMS D.T. (2021). The value of virtual biobanks for transparency purposes with respect to reagents and samples used during test development and validation. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 253–259. doi:10.20506/rst.40.1.3222.

WAUGH C. & CLARK G. (2021). Factors affecting test reproducibility among laboratories. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 131– 143. doi:10.20506/rst.40.1.3213.

WRIGHT P.F. (1998). International standards for test methods and reference sera for diagnostic tests for antibody detection. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 17, 527–533.

WRIGHT P.F., NILSSON E., VAN ROOIJ E.M., LELENTA M. & JEGGO M.H. (1993). Standardization and validation of enzyme linked immunosorbent assay techniques for the detection of antibody in infectious disease diagnosis. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 12, 435-

*

* *

ЖИЧ: 2014 ОНД АНХ, 2025 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 8 (2.2.2.)

ЭСРЭГТӨРӨГЧ ИЛРҮҮЛЭХ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГА БОЛОВСРУУЛАХ, ОНОВЧТОЙ БОЛГОХ

А. ЭСРЭГТӨРӨГЧ ИЛРҮҮЛЭХ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГА БОЛОВСРУУЛАХ УЕ ШАТ

1. Эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээний зорилго

Шинжилгээг юунд хэрэглэх зориулалт нь түүнд хэрэглэж болохоор аргыг сонгон цаг алдалгүй боловсруулах болон баталгаажуулахад харгалзах гол зүчин зүйл болдог. ДМАЭМБ-ын баримт бичгийн хүрээнд хамаарах оношлох шинжилгээний 6 үндсэн зорилгыг 1.1.6-р бүлэгт дурдсан ба эдгээрт: 1. Тодорхой популяци халдваргүй болохыг нотлон харуулахад хувь нэмэр оруулах: а) “тайван” бөгөөд вакцинжуулалт хэрэглэдэг эсхүл хэрэглэдэггүй, болохыг. б) өвчний дэгдэлтийн дараа халдваргүй болсныг сэргээн тогтоох, 2. Худалдах/шилжүүлэх бодгаль амьтан эсхүл бүтээгдэхүүн халдваргүй эсхүл үүсгэгч агуулаагүйг баталгаажуулах, 3. Тодорхой популяциас өвчнийг устгах, халдварыг арилгахад; 4. Эмнэл зүйн өвчлөлийг оношлох (илрүүлэх шинжилгээний эерэг үр дүнг баталгаажуулах); 5. Халдварын тархалт болон түүнд өртөлтийг тооцоолж эрсдэлийн дүн шинжилгээнд туслах; 6. бодгаль амьтан эсхүл популяцийн дархлааны статусыг (вакцинжуулалтын дараах) тодорхойлох зорилго тус тус орно. Тодорхой зорилгоор хийх оношлох шинжилгээний аргын жишээг Гарднер нар (2021) үзүүлсэн. *Газрын амьтны халдварт өвчний оношилгооны аргыг баталгаажуулах* 1.1.6 бүлгийн 1 дүгээр хүснэгтэд оношилгооны мэдрэх болон өвөрмөц чанар, таамагласан утга гэх мэт шинжилгээний үзүүлэлтийн хамаарлыг тодотгож оруулсан байна.

1.1. Зорилго 1а: түүхэндээ өвчнөөр тайван байсан тодорхой популяци халдваргүй болохыг нотлон харуулахад хувь нэмэр болох (вакцинжуулалт хэрэглэдэг эсхүл хэрэглэдэггүй)

Дархлааны хариу урвал илрэх нь халдвар авсны гол илэрхийлэл болдог нөхцөлд ихэвчлэн оношилгооны мэдрэх чанар (ОМч) өндөр, эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээг өвчнөөр тайван гэсэн ангилалд (Хүснэгт 1)-д орох зорилгоор сонгон хэрэглэдэг. Гэвч шингэний дархлааны хариу урвалыг авч үзэн буруу дүгнэлтэд хүргэж болох зарим өвчний (ж.нь: микобактери эсхүл трипаносомын халдвар) тухайд эмгэг төрүүлэгчийг илрүүлэх нь илүү зохистой байж болох юм. Ийм тохиолдолд эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээ илүү үр дүнтэй. Эсрэгтөрөгч илрүүлэхэд ашиглах шинжилгээний аргынхаа ОМч өндөр гэдгийг нотлон харуулсан байх хэрэгтэй. ОМч өндөр шинжилгээгээр хуурамч эерэг дүн үзүүлэх нь цөөн байдаг ба түүнийг халдварын тархалт бага популяцид хэрэглэхэд ТСУ хамгийн өндөр төвшинд байна. ОМч болон оношилгооны өвөрмөц чанар (ОӨч) ихэвчлэн урвуу хамааралтай байх учраас ОӨч буурахад хуурамч эерэг дүн байнга нэмэгдэнэ. Ийм учраас илрүүлэх бүх шинжилгээний эерэг үр дүнг баталгаажуулах шинжилгээнд хамруулж тэдгээр урвалын жинхэнэ үр дүнг үнэлнэ. Баталгаажуулах шинжилгээний ОӨч өндөр байдаг учраас хуурамч эерэг дүн бага гарна. Илүү төвөгшилтэй эдгээр шинжилгээний үр дүнг боловсруулан үнэлгээ өгөхөд туршлага шаардагдана.

Зорилго 1б: тодорхой популяцийг халдваргүй болохыг нотлон харуулахад хувь нэмэр болох: өвчний дэгдэлтийн дараа халдваргүй болсныг сэргээн тогтоох

1б зорилгод дурдсанаар өвчний дэгдэлтийн дараа тухайн халдвараар тайван болсныг сэргээн тогтооход хэрэв халдвар байгааг заах дархлааны хариу урвал шинжилгээгээр илрэх төвшинд үүссэн байгаа бол оношилгооны өвөрмөц чанараар өндөр, эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээний аргыг ихэнхдээ сонгон хэрэглэдэг. Гэвч зарим өвчний тухайд шингэний дархлааны хариу урвал төөрөгдүүлдэг учраас эмгэг төрүүлэгчийг (ж.нь: сүрьеэ эсхүл нийлүүлгийн өвчний үүсгэгчийн халдварын үед) илрүүлэх арга илүү тохирно. Энэ тохиолдолд бас эсрэгтөрөгч илрүүлэх арга илүү үр дүнтэй. Эсрэгтөрөгч илрүүлэхэд ОӨч өндөр арга тохирно. ОӨч болон LR+ өндөр арга хэрэглэхэд хуурамч эерэг урвалын харьцаа багасдаг учраас халдварын тархалт бага популяцид ашиглах хэрэгтэй. ОӨч болон

оношилгооны мэдрэх чанар (ОМч) хоорондоо ихэвчлэн урвуу харьцаатай байдаг учраас илүү өндөр мэдрэмтгий арга сонгоход ОӨч нь буурч болох ба тэр хэмжээгээр хуурамч эергийн төвшин нэмэгдэхэд хүрнэ. Өвчнөөр тайван болохыг нотлон харуулахад мэдрэх чанараар өндөр илрүүлэх шинжилгээ хийж эерэг урвал үзүүлсэн дээжийг ямар нэг төрлийн баталгаажуулах аргаар шинжилж жинхэнэ ямар урвалтай болохыг тогтоодог нийтлэг жишиг бий. Баталгаажуулах шинжилгээ ОӨч-тай байх шаардлагатай бөгөөд үүний шр дүнд хуурамч эерэг урвалын төвшин буурна. Эдгээр арга нь голдуу төвөгшил ихтэй бөгөөд түүнийг хийх, үр дүнг боловсруулах, үнэлэхэд дадал туршлага, лабораторийн сайн нөхцөл, өндөр ур чадвартай ажилтан шаардагдана. Баталгаажуулалтад тохирсон арга сонгон хэрэглэж байгаа нөхцөлд ийнхүү дэс дараалсан шинжилгээ хийх нь тандах шинжилгээг илүү хэмнэлттэй болгож байгаа хэдий ч халдварын тархалт бага эсхүл бүр арилсан популяцид таамагласан эерэг урвалын төвшин нь зөв тогтоогдсон гэдгийг баталгаатай харуулахын тулд шинжилгээний ОМч-ыг өндөр хэвээр нь хадгалах шаардлагатай.

1.2. Зорилго 2: бодгаль амьтан эсхүл худалдах/шилжүүлэх бүтээгдэхүүнд халдвар эсхүл үүсгэгч байхгүйг нотлон харуулах;

Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлагад орсон хэд хэдэн өвчний үүсгэгчийг ялган тогтоох аргыг “Өөр нутагт шилжүүлэхийн өмнө бодгаль амьтан халдваргүй болохыг“ тогтоох зорилгоор чухалчлан хэрэглэх аргын жагсаалтад оруулжээ. Үүсгэгчийг өсгөвөрлөх эсхүл нуклеин хүчлийг илрүүлэх олон аргыг энэ жагсаалтад оруулсан хэдий ч дээр дурдсан зорилгыг хангахад эсрэг төрөгч илрүүлэх шинжилгээ тохирохоор нөхцөл үүсэж бас болзошгүй. Жишээ нь *Гахайн Африкийн мялзан* (*Гахайн Африкийн мялзангийн вирусийн халдвар*) 3.9.1. бүлэгт ГАМ өвчний вирус илрүүлэх ЕЛИЗА аргыг “зөвхөн зарим тохиолдолд л хэрэглэх”-ийг зөвлөжээ. Энэ аргыг өөр хувилбар арга болгон хэрэглэж болох ч түүний мэдрэх чанар молекулын шинжилгээнээс хамаагүй бага учраас зөвхөн вирус илрүүлэхэд хэрэглэн үр дүнг нь полимеразагийн гинжин урвалаар (ПГУ) баталгаажуулах хэрэгтэй. Худалдаагаар дамждаг өвчин үүсгэчихгүйн тулд оношилгооны мэдрэх чанар өндөр шинжилгээний аргаар эсхүл тэдгээрийг хамтруулан хэрэглэхийг чухалчилна. Энэ зорилгоор дээжийг зэрэгцүүлэн шинжлээд аль нэг нь эерэг гарвал уг дээжийг эерэгт тооцно. Эпидемиологийн тодорхой нэгжийн дотор лабораторид дээжээ зэрэгцүүлэн шинжлэхэд оношилгооны мэдрэх чанарыг сайжруулдаг ч оношилгооны өвөрмөц чанар буурдгийг харгалзан үзэх нь зүйтэй.

1.3. Зорилго 3: тодорхой популяциас өвчнийг устгах эсхүл халдварыг арилгахад оролцох

Өвчнийг устгах эсхүл тодорхой популяциас халдварыг арилгах зорилготой шинжилгээнд эсрэгбие илрүүлэх болон эсрэгтөрөгч илрүүлэх, ОӨч нь дундаас өндөр төвшинтэй аргыг сонгоно. Гэхдээ энэ нь шинжилгээг сүргийн төвшинд аль эсхүл хамгаалалттай аж ахуйн төвшинд хийхээс хамааран бага зэрэг ялгаатай байна. Өвчнийг устгах цогц ажлын эхэнд буюу өвчний тархалт өндөр байх үед ОМч болон ОӨч-аар дунд зэргийн арга хэрэглэх нь зохистой бөгөөд учир нь үүний үр дүнд хуурамч эерэг болон хуурамч сөрөг үр дүн аль аль нь үл нөлөөлөхүйц төвшинд, харин алдаа нь дунд зэргийн төвшинд гардаг байна.

Энэ цогц ажлын сүүлийн шатанд хуурамч эерэг үр дүн гарвал илүү анхааран авч үзэх шаардлагатай учраас ОӨч өндөр арга шаардагдана. 1 дүгээр зорилготой бараг адилхнаар, эерэг урвалтай амьтны жинхэнэ статусыг тогтоох үүднээс тэдгээрийг зарим төрлийн баталгаажуулах аргаар шинжлэх хэрэгтэй. Дээрх цогц ажлын сүүлийн шатад өвчний шинж тэмдэггүй, өвчний үүсгэгчийг гадагшлуулсаар байгаа болон өвчний шинж тэмдэг үзүүлэлгүйгээр түүнийг тээж байж болзошгүй амьтныг илрүүлэхэд эсрэгтөрөгч болон/эсхүл нуклейн хүчил илрүүлэх арга хэрэглэх нь маш чухал.

1.4. Зорилго 4: Эмнэл зүйн өвчлөлийг баталгаажуулан оношлох (илрүүлэх шинжилгээний эерэг үр дүнг баталгаажуулах);

Эсрэгбие илрүүлдэг өндөр ОМч-тай шинжилгээний аргыг илрүүлэх шинжилгээний эерэг үр дүнг баталгаажуулахад ихэнхдээ хэрэглэдэг ч эмнэл зүйн шинжээр өвчилсөн тохиолдлыг баталгаажуулахад, ялангуяа дархлааны хариу урвал өрнөхөөс өмнө эмнэл зүн шинж тэмдэг илэрсэн тохиолдолд сайн тохирдоггүй байж магадгүй жишээ нь шувууны өндөр хоруу чанартай томууны халдварын үед дархлааны хариу урвал нь шинжилгээнд эсрэгбие мэдрэгдэн илрэх хэмжээнд хүрээгүй байхад ч шувуу үхчхэж болзошгүй. Ийм нөхцөл байдалд эмнэл зүйн тохиолдлын оношийг баталгаажуулахад хэрэв цаг их зарцуулахааргүй

бол эсрэгтөрөгч эсхүл нуклейн хүчил илрүүлэх шинжилгээг ихэнхдээ сонгон хэрэглэдэг. Эдгээр тохиолдолд гарч болзошгүй аливаа хуурамч эерэг урвалыг багасгахын тулд ОӨч хамгийн өндөр шинжилгээний арга хэрэглэнэ. Эмнэл зүйн зарим тохиолдолд, жишээ нь газрын амьтны цэврүүт өвчнүүдийн үед эмнэл зүйн төсөөтэй шинж тэмдэг үзүүлдэг тодорхой эмгэг төрүүлэгчдийг түргэн ялгаварлаж тогтооход шинжилгээний хэд хэдэн арга шаардагдаж болох юм. Дээрх төрлийн шинжилгээнд зарцуулах хугацаа бага байх нь өвчний дэгдэлтийн шалтгааныг ялган тогтооход маш чухал байдаг. Шувууны томууны вирус, гемаглютинин, неироаминидазаг гэрэл цацаргагч пробоор шинжлэхэд эерэг дүн үзүүлэх нь баталгаажуулах шинжилгээний нэг жишээ (үүний дотор эмгэг төрүүлэгч хэвшил /дараалал тогтоох орно) юм.

1.5. Зорилго 5: Халдварын тархалт болон түүнд өртөлтийг тооцоолж эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийх нөхцөлийг бүрдүүлэх

Эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийхэд ашиглах зорилгоор халдварын тархалт болон/эсхүл өвчний үүсгэгч амьтны биеэс гадагшлах байдлыг тоймлон тогтооход, жишээ нь эрүүл мэндийн судалгаа явуулах, сүргийн эрүүл мэндийн статусыг тогтоох, өвчинтэй тэмцэх арга хэмжээнд хяналт үнэлгээ хийхэд эсрэг төрөгч илрүүлэх дунд зэргийн ОМч болон ОӨч-тай шинжилгээний аргыг сонгоно. Ингэснээр ерөнхийдөө хуурамч эерэг болон хуурамч сөрөг үр дүнг гарах давтамжийг тэнцвэржүүлж зорилтот популяци дахь халдварын жинхэнэ тархалтыг илүү нарийн тогтооно. Гэвч ОМч болон ОӨч хоёулыг нарийн тогтоочихвол хуурамч эерэг болон хуурамч сөрөг үр дүнгийн давтамжаас үүдэн гарах хазайлтыг статистикийн аргачлал ашиглан багасгаж болно (Бүлэг 2.2.5 *Баталгаажуулах статистикийн арга* үзэх).

1.6. Зорилго 6: Бодгаль амьтан эсхүл популяцийн дархлааны статусыг (вакцинжуулалтын дараах) тодорхойлох

Эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээг энэ зорилгоор ашигладаггүй.

2. Шинжилгээний аргын хөгжүүлэлт, туршилт

2.1. Лавлагааны материал, урвалж, хяналт

2.1.1. Шинжилгээний сорьц

Бүлэг 1.1.2. *Оношилгооны дээжийг цуглуулах, илгээх, хадгалах* бүлэгт заасны дагуу эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээнд хэрэглэх сорьцтой харьцаж ажиллана. Эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээнд маш олон төрлийн сорьц (жишээ нь цус, баас, сүү, арьс, үрийн шингэн, шүлс, үлхий, цэврүү эсхүл ам залгиурын хусдас (пробанг), мөгөөрсөн хоолой, үржлийн эрхтнүүд, хам сүв, улаан хоолой гэх зэрэг гэмтсэн эдээс авсан арчдас) ашиглаж болно. Цуглуулж бэлтгэхэд хялбар, шинжлэгдэхүүнийг ихээр агуулсан сорьц хамгийн зохистойд тооцогдоно. Олон тохиолдолд цус эсхүл арчдасны сорьцыг ашигладаг боловч эмгэг төрүүлэгчийн төрлөөс хамаарч жишээ нь арьс, тархи (галзуу, тархи сархиатан дамжин халдварладаг үрэвсэл [TSE]), дэлүү, тунгалгийн зангилаа зэрэг тунгалгийн эрхтэн (гахайн сонгомол мялзан), бөөр, элэг, зүрх, амьсгалын замын (шувууны томуу) болон тэжээл боловсруулах (парвовирус) замын эрхтэн, үрийн шингэн, шүлс, хавдрын материал (үхрийн энзоот лейкоз) болон бусад эд болон шингэний сорьц шаардагдана.

Бүлэгт 1.1.2-т заасанчлан сорьцыг бактери болон мөөгөнцрөөр бохирдуулахгүй байх байнгын шаардлагыг мөрдөнө. Оношилгооны лабораторид сорьц явуулахдаа, хүйтэн хэлхээгээр аль болохоор удаалгүй илгээх шаардлагатай бөгөөд ердийн нөхцөлд хадгалааслагч болон бэхжүүлэгч бодис хэрэглэхгүй байх нь зүйтэй. Сорьцыг тээвэрлэх, хадгалах явцад эмгэг төрүүлэгчид шардагдах физик, химийн нөхцөлийг (ж.н: бага pH-д шүлхий өвчний вирусийн амьдрах чадвар өндөр байх pH-ыг 7-оос дээш байлгахад тэнцүү хэмжээний глицерин фосфатын буфер шаардагдана) мэдэж байх нь чухал юм. Буфержүүлсэн глицеринд эдийн сорьцыг зөөвөрлөхөд эсрэг төрөгч илрүүлэх шинжилгээний мэдрэх чанарт ж.нь: галзуугийн флюоресцент эсрэгбиеийн шинжилгээнд нөлөөлж болзошгүй юм. Флюоресценцийг саатуулахаас хамгаалдаг учир шинжилгээнд бэлтгэхийн өмнө эдийн дээжийг фосфатын буфержүүлсэн уусмалаар зайлах нь зүйтэй (Бүлэг 3.1.19. *Галзуу өвчин*).

Хэрэв сорьцыг нийлүүлж бэлтгээд шинжлэх бол уг шинжилгээг хэрэглэх зорилгод нийцэх эсэхийг туршилтаар нотлон харуулна (ж.нь: амьтнаас авч нийлүүлсэн дээжид халдвартай нэг амьтан илрүүлэхэд анализын мэдрэх чанар хангалттай өндөр байгааг нотлон харуулна) (үзэх бүлэг 2.2.6 *Жиших лавлагаа дээж болон дээжийн багцыг сонгон хэрэглэх* .

2.1.2. Лавлагааны стандарт

Бүлэг 1.1.*6 Газрын амьтны халдварт өвчнийг оношлох шинжилгээний аргыг баталгаажуулах,* 2.2.1 *Эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээний арга боловсруулах, оновчтой болгох,* 2.2.6 *Жиших лавлагаа дээж болон дээжийн багцыг сонгон хэрэглэх* бүлгүүд болон Уатсрн (2021) нарын бүтээлийг үзэх.

2.1.3. Эерэг болон сөрөг жиших лавлагааны дээжийн багц

Тухайн шинжилгээгээр илрүүлж чадна гэж тогтоосон хязгаараас давсан төвшрүүлэг бүхий эсрэгтөрөгч агуулж байгаа дээжийг эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээний аргыг боловсруулах болон стандартчилахад хяналт болгон ашиглах хэрэгтэй. Тэдгээрийг хээрийн сорьцыг лабораторид амьтанд туршсаны дараа бэлтгэх эсхүл шинжлэгдэхүүнийг зориуд дээр нь нэмсэн дээжээс (Бүлэг 2.2.6 үзэх) тус тус бэлтгэж болно. Сөрөг дээжийг халдвар аваагүй болохыг нь тодорхой тогтоосон амьтнаас бэлтгэх ба үүнтэй ижилхэн дээжийг шинжлэгдэхүүнийг зориудаар нэмсэн дээж бэлтгэхэд ашиглана. Индонезид галзуу өвчний оношилгоог сайжруулах зорилгоор эсрэгтөрөгч илрүүлэх иммун пероксидазагийн аргыг боловсруулж баталгаажуулсан, энэ ажилд галзуу өвчний шинж тэмдэг үзүүлсэн, хүн хазсан тохиолдолд холбоотой 116 нохойн тархи, галзуу өвчинтэй тэмцэх Засгийн газрын хөтөлбөрийн хүрээнд галзуу өвчний вирус байхгүй, галзуу өвчингүй нутгийг тогтоох зорилгоор цуглуулсан 110 нохойн тархийг шинжилсэн байна.

2.1.4. Эсрэгбие үйлдвэрлэхэд хэрэглэх цэвэршүүлсэн болон боловсруулаагүй эсрэгтөрөгч

Дархлааны шинжилгээний урвалжаар ашиглах эсрэгбие үйлдвэрлэхэд ашиглах эсрэгтөрөгч нь байгальд тохиолддог хэлбэртэйгээ бүтэц, нийлэгжин бий болсноос хойших өөрчлөлтийн хувьд ойр тохирдог байх хэрэгтэй. Ингэснээр эсрэгбие үйлдвэрлэхэд сонгосон амьтны дархлааны тогтолцоо дахь эпитоп нь амьд эмгэг төрүүлэгчид байдаг эпитоптой адил төстэй болж энэ нь улмаар оношилгоонд хэрэглэхэд тохиромжтой эсрэгбиеийг үйлдвэрлэх хамгийн сайн боломж болж өгдөг. Ийм учраас боловсруулаагүй эсхүл цэвэршүүлсэн эсрэгтөрөгч хэрэглэх эсэхээс үл хамааран эсрэгтөрөгчийг ялган авах эсхүл цэвэршүүлэх аргыг зохион бүтээхдээ шинжлэх гэж байгаа үүсгэгчийн эсрэгтөрөгчийг анх байснаар нь хадгалдаг байх хэрэгтэй. Боловсруулаагүй эсхүл цэвэршүүлсэн эсрэгтөрөгч аль нь шаардлагатайг тодорхойлохдоо өөр гарлын эсхүл ижил гарлын эсрэгбиеийн алиныг нь ямар тодорхой оношлох шинжилгээнд хэрэглэхээ тогтсон байх нь чухал (Доор оруулсан *эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээнд ашиглах өөр гарлын болон ижил гарлын эсрэгбие* А.2.1.5 хэсгийг үзэх). Эдгээр хүчин зүйлийг харгалзан үзэхгүй бол шинжилгээний аргын өвөрмөц чанарт ноцтой нөлөөлнө.

Өөр гарлын дархлаат ийлдэс эсхүл ИГЭб бэлтгэхэд хэрэглэдэг байх эсрэгтөрөгчийн бэлдмэлд боловсруулаагүй бүхэл бүтэн эмгэг төрүүлэгчээс (ж.нь: эдийн өсгөврийн тэжээлт орчин дахь вирион) эхлээд эмгэг төрүүлэгчээс ялгасан уургийн өндөр цэвэршилттэй нэг бүрэлдэхүүн хэсэг (ж.нь: бүтцийн эсхүл бүтцийн бус уураг), тэр бүү хэл ийм уургийн цэвэршүүлсэн дэд нэгж (ж.нь: нийлэг пептид) хүртэл хамрагдана. Цохлон шинжилж байгаа эмгэг төрүүлэгч болон бусад хамааралгүй эсрэгтөрөгчийн элементүүд агуулсан боловсруулаагүй бэлдмэлүүд эсрэгбиеийн олон талын хариу урвал үзүүлэх ба энэ нь эцэстээ шинжилгээний өвөрмөц чанарт нөлөөлнө. Үнээний хээлийн ийлдэс агуулсан эдийн өсгөврийн тэжээлт орчинтой боловсруулаагүй бэлдмэлээр жишээлж үзвэл вирус болон үнээний хээлийн ийлдсэнд агуулагдах эсрэгтөрөгчийн бүрэлдэхүүн хэсгүүдэд өвөрмөц эсрэгбие үүсгэж болох ба үүссэн энэ эсрэг ийлдэс нь туулай эсхүл хулгана гэх мэт үхрээс өөр зүйлийн амьтанд үүссэн гэж үндсэндээ үзэж болно. Үхрийн эдийн дээжид зорилтот

вирусийг илрүүлэхээр ийм эсрэг ийлдсийг иммунгистохимийн шинжилгээнд ашиглах нь уг ийлдсэнд байгаа үхэр-эсрэг эсрэгбие өвөрмөц бус будагдалт үүсгэснээс төөрөгдүүлэм үр дүн өгнө. Боловсруулаагүй бэлдмэл хэрэглэснээс үүдэлтэй энэхүү өвөрмөц байдлын хязгаарлалт нь хэрэглээнээс хамаардаг бөгөөд жишээлбэл, IHC шинжилгээ нь үхрийн бус зүйлийн эд эсийн үед асуудал үүсгэхгүй байж болохыг энд тэмдэглэх нь зүйтэй. Боловсруулаагүй эсрэгтөрөгчийн бэлдмэлийн өвөрмөц чанар ийнхүү хангалтгүй байгаа нь түүнийг ямар дээжид хэрэглэснээс шалтгаалах ба жишээ нь үхрээс өөр амьтны дээжийг иммунгистохимийн аргаар шинжлэхэд хэрэглэвэл дээрх асуудал гарахгүйг тэмдэглэх нь зүйтэй. Энэ нь өөр гарлын эсрэг ийлдэс хэрэглэхэд бас гардаг асуудал юм. Боловсруулаагүй эсрэгтөрөгчийн бэлдмэлээр дархлаажуулсан хулганаас бэлтгэсэн эрлийз эс вирус-өвөрмөц болон өвөрмөц бус ИГЭб-ийг ижил хэмжээгээр нийлэгжүүлэн гаргадаг хэдий ч зөвхөн вирус-өвөрмөц эсрэгбие гаргадаг ИГЭб-ийг эсрэгбие үйлдвэрлэхэд сонгоно.

Эсрэгбие тогтмол үйлдвэрлэхэд цэвэршүүлсэн эсрэгтөрөгчийн бэлдмэл хэрэглэхэд дархлаа төрүүлэх идэвхтэй эсрэгтөрөгч зөвхөн дангаараа эсхүл популяциар өвчлөмтгий амьтны дархлааны системд танигдах учраас боловсруулаагүй эсрэгтөрөгч хэрэглэхэд гардаг өвөрмөц чанартай холбоотой асуудал гардаггүй. Цэвэршүүлсэн эсрэгтөрөгч нь цэвэршүүлсэн эмгэг төрүүлэгч (ж.нь: цэвэршүүлсэн вирус эсхүл бактерийн бэлдмэл), эмгэг төрүүлэгчийн нэг хэсэг (ж.нь: эсийн ханын бэлдмэл), эмгэг төрүүлэгчийн уургийн бие даасан бүрэлдэхүүн хэсэг (ж.нь: нуклеопротейний бэлдмэл) эсхүл ийм уургийн пептидийн хэрчим хэлбэртэй байж болно. Эсрэгтөрөгчийг цэвэршүүлэхэд зааглах болон үелүүлэн хурилдуурдахаас эхлээд төрөл бүрийн хроматографын арга хэрэглэдэг.

Эсрэгтөрөгч нь эсрэгбиеийг нийлэгжин бий болоход шаардагдах дархлаа төрүүлэх идэвхтэй байх ёстой. Ерөнхийдөө эмгэг төрүүлэгч бүтнээрээ эсхүл эмгэг төрүүлэгчээс ялгасан уураг бүрэн бүтцээрээ байхад дархлаа төрүүлэх заяагдмал идэвхтэй байх ба харин уургийн пептидийн дан хэрчим эсхүл нийлэг пептидэд ийм идэвх байхгүй. Дархлаа төрүүлэх идэвхгүй пептидийг гаптен гэж нэрлэх ба тэдгээрийг дархлаа төрүүлэх идэвхтэй болгохын тулд томоохон зөөгч молекултай (ж.нь: keyhole limpet hemocyanin [KLH]) холбож өгнө. Хүчлүүр ашиглан эсрэгтөрөгчийн дархлаа төрүүлэх чанарыг ихэсгэж эсрэгбиеийн таньцыг ихээхэн нэмж болно. Эзэн амьтныг дархлаа төрүүлэгч бодисоор дахин давтан үе үе үйлчилснээр эсрэгбиеийн таньц илүү өснө. Эсрэгбие гарган авах зорилгоор дархлаажуулалт хийдэг хэвшмэл загвараар бол дархлаа төрүүлэх эсрэгтөрөгчийг хүчлүүртэй холиод хулгана эсхүл туулайн арьсан дор тарьж хоёрдох болон ихэвчлэн гуравдах дархлаажуулалтыг сүүлийн дархлаажуулалтаас хойш ойролцоогоор 3 долоо хоногийн зайтай хийнэ

Эсрэгтөрөгч илрүүлэхэд ашиглах эсрэгбие үйлдвэрлэхэд тохирох эсрэгтөрөгчийг сонгоход харгалзах чухал зүйл бол дархлааны урвалд түүний эпитопын давамгайлан оролцох чанар болон гадаргууд ил байрших чанар юм. Эмгэг төрүүлэгчийн гадаргууд гарч ирэх эсрэгтөрөгчийг онилсон эсрэгбие оношлох шинжилгээнд өргөн ашиглагдах ба түүнийг эсрэгтөрөгч илрүүлэх стандарт шууд бус ЕЛИЗА, эсрэгтөрөгч баригч/сэндвич хэлбэрийн шинжилгээний арга, иммунгистохимийн шинжилгээнд ашиглахад тохиромжтой. Дархлааны урвалд давамгайлан оролцдог эпитоп агуулсан эсрэгтөрөгч хэрэглэхэд эсрэгбие нийлэгжүүлж байгаа эзэн амьтны ийлдэсний урвал эерэгжин тогтворжиж ялангуяа өрсөлдөөнт хэлбэрийн шинжилгээний аргад тохирохоор өндөр таньцтай эсрэг ийлдэс бий болно. Дархлаанд давамгайлан оролцдог, шаардлага хангах эсрэгтөрөгч, уураг, пептидийн талаар бэлэн мэдээлэл байхгүй бол эмгэг төрүүлэгчид өртсөн амьтны дархлаат ийлдэс ашиглан бичил чипийн шинжилгээ хийж дархлааны хариу урвалыг илүү өдөөх магадлалтай эсрэгтөрөгчийг олж тогтоох нь чухал юм.

2.1.5. Эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээнд ашиглах өөр гарлын болон ижил гарлын эсрэгбие

Үндсэндээ эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээнд ашиглах өөр гарлын эсрэгбие нь илрүүлэхийг зорьсон тухайн эсрэгтөрөгчөөр дараалан дархлаажуулаад өвөрмөц эсрэгбие хангалттай таньцад хүрсэн амьтны ийлдэснээс бэлтгэсэн хэт дархлаат,

цэвэршүүлээгүй ийлдэс юм. Ийм учраас өөр гарлын эсрэг ийлдэс нь илрүүлэхийг зорьж байгаа эсрэгтөрөгч, шинжлэх амьтанд өмнө нь байсан эсрэгбие, ийлдсэнд угаасаа байдаг уургуудыг онилсон өөр өөр эсрэгбиеийн популяци юм. Илрүүлэхээр зорьж байгаа эсрэгбиеийг шинжлэх амьтанд өмнө нь байсан эсрэгбиеэс (эсхүл эсрэг байдлаар) төвөгшил ихтэй хроматографын арга хэрэглэн нэгдүүлэн авч салгах боломжтой ч үүнийг харгалзан үзэж уг шинжилгээг хэрхэн зөв явуулахаа нарийн төлөвлөсөн бол хийх шаардлагагүй.

Эсрэг ийлдэс бэлтгэхэд эсрэгтөрөгчийн нарийн нийлмэл бүтэцтэй бэлдмэл (ж.нь: идэвхгүйжүүлсэн вирус эсхүл олон төрлийн уургийн нэгдэл) хэрэглэсэн бол өөр гарлын популяцийн доторх эсрэгбие бэлдмэл дэх олон төрлийн уураг, уураг бүрийн эпитопуудыг онилно. Үүний улмаас ИГЭб ашиглан хөгжүүлсэн эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээний аргатай харьцуулахад ӨГЭб нь: i) өвөрмөц чанар олон янз, ii) холбогдох чанар ерөнхийдөө өндөр, iii) мэдрэх чанар өндөр байх боломжтой; iv) ижилхэн бай хэсэгтэй солбицох урвалд орох нь элбэг v) өвөрмөц бус холбогдолтоос шалтгаалан шинжлэгдэхүүний бус суурь хэмжигдэлт үүсэх боломжтой байдаг.

ӨГЭб-ийн эдгээр хэд хэдэн шинж чанар нь түүнийг нарийн нийлмэл эсрэгтөрөгчийг барьж холбогдож чаддаг ач холбогдол бүхий шинжилгээ болгож өгдөг. Тухайлбал тэдний олон зүйлд өвөрмөц чанартай болон холбогдон нэгтгэх чанар өндөр байдаг учраас дээжид байгаа эсрэгтөрөгчийг ахиухан хэмжээгээр барьж авч холбогдог учраас уг шинжилгээний аргын мэдрэх чанарыг ихэсгэхэд нөлөөлнө. Илрүүлэхийг зорьсон эмгэг төрүүлэгчийн янз бүрийн хэсэгтэй холбогдож чаддаг учраас ӨГЭб-ийг эмгэг төрүүлэгчийн өвөрмөц омог эсхүл хувилбарыг бус харин төрөл, зүйл эсхүл бүлгийг өвөрмөцөөр оношлох шинжилгээнд ашиглаж болох давуу талтай. Өөр гарлын эсрэг ийлдэс шинжилгээнд өвөрмөц бус холбогдолт үүсгээд байх хандлагатай байдгийг харгалзан үзэж, жишээ нь урвалын хавтангийн үүрийн угаалт, тохирох хяналт эсхүл өрсөлдөөнт урвал явуулах форматын сонголтыг илүү чанаржуулах гэх мэтээр шинжилгээнд тогтоосон үзүүлэлтийг оновчтой болгосноор энэ асуудлыг шийдвэрлэнэ. Барьж холбогддог хэлбэрийн шинжилгээнд ИГЭб-ийг мөн адил ашигладаг ба холбогдож болох тодорхой нэг хэсэг рүү өрсөлдөхгүйгээр хоёр өөр эпитопыг чиглэсэн хоёр ИГЭб ашигладаг учраас сэндвич хэлбэрийн шинжилгээний арга давуу талтай байдаг. Энгийн аффинит хроматографын аргаар хялбархан цэвэршүүлж болдог учраас ИГЭб-ийг үндсэндээ цэвэршүүлсэн бэлдмэл хэлбэрээр эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээнд ашигладаг. Тодорхой нэг зүйлд өвөрмөц, цэвэршүүлчихсэн ИГЭб–ээс уг шинжилгээнд үзүүлэх суурь нөлөө хамгийн бага байдаг.

Гэвч тэдгээрийг эсийн өсгөврийн дээд талын хэсгээс боловсруулалт хийлгүй ашиглах нь нийтлэг боловч боловсруулаагүй энэ хэсэгт анх ялгарч үүссэн ИГЭб болон эрлийз эсийн өсгөврийн бүрэлдэхүүн хэсэг агуулагдах учраас шинжлэгдэхүүний бус хэмжигдэлт ихэсгэнэ. Орчин үеийн ёс зүйн зохицуулалтаар амьтны хэвлийн хөндийн шингэнд бэлтгэсэн ИГЭб-ийг шинжилгээнд илрүүлэгч урвалжаар ашиглахаа болиод байна.

ИГЭб нь нэг өвөрмөц эпитопыг онилдгоороо ӨГЭб-ээс ялгаатай. Ийм учраас нэг л өвөрмөц эсрэгтөрөгч эсхүл эсрэгтөрөгчийн эпитоп илрүүлэх зорилготой шинжилгээнд ашиглахад тохиромжтой. Жишээ нь эмгэг төрүүлэгч зүйлийн ийлдсэн хэвшил эсхүл дэд хэвшлийг түүний бүрэлдэхүүнд ордог нэг уургийн эпитоп хэр ялгаатай байгаагаар тодорхойлдог.

ИГЭб-ийг янз бүрийн эпитоп нэг бүрийг онилон гарган авч бас болох ба ингэснээр эмгэг төрүүлэгчийн хэвшлийг нарийн тогтоох боломжтой болно. Эмгэг төрүүлэгчийн төрөл эсхүл зүйлд дархлааны урвалд давамгайлан оролцдог илүү ерөнхий эпитоп бас байдаг учраас ИГЭб нь үүсгэгчийн генийн бүх хэвшлийг илрүүлэх оношилгоонд хэрэглэхэд ч бас ач холбогдолтой.

Рекомбинант эсрэгбиеийг олон хэлбэртэй, хэд хэдэн давуу талтай ИГЭб гэж ойлгож болох бөгөөд уламжлалт ӨГЭб болон ИГЭб шиг нийтлэг хэрэглэгддэггүй ч тэдгээрийг хэд хэдэн шинжилгээнд ашиглана. Рекомбинант эсрэгбие үйлдвэрлэхэд шаардагдах материалыг эсрэгбиеийг кодлогч нуклеотидийн дарааллын мэдээлэл

(хэрэв ген нийлэгжүүлэх чадамжтай бол) бүхий файлыг виртуаль байдлаар аль эсхүл эсрэгбиеийг кодлогч дараалал агуулсан экпресслэгч плазмидийг тэр чигээр нь хадгална.

Рекомбинант эсрэгбиеийг нуклейн хүчил суулгасан эгэл бөөмтэй/жинхэнэ бөөмтэй амьд бие махбодын (бактерийн, хөхтний, гэх мэт.) өсгөвөрлөсөн эс экспреслэдэг. Тэд эсрэгбиеийг төрөл бүрийн хэлбэрээр буюу бүрэн урттай IgG-аас эхлээд хувьсамтгай дан домаин (scFv) гэх мэт түүний дэд нэгж эсхүл нано биенцрийг экспреслэнэ. Эдгээр жижиг хэлбэрийн эсрэгбие оношилгооны ач холбогдолтой бөгөөд жишээ нь формалинд бэхжүүлж парафинд цутгасан эдийн зүсмэгт хэр зэрэг нэвчсэн байдлаас шалтгаална.

Молекул биологийн клонинг хийх аргаар рекомбинант эсрэгбиеийг өөрчилж уураг/пептидийн залгаа (ж.нь: HA эсхүл стрептавидиний залгаа) эсхүл тэмдэглэгээ (ж.нь: ногоон гэрэл цацаргагч уураг [GFP] эсхүл шүлтлэг фосфотаза)-тэй нэгдүүлсэн эсрэгбие бэлтгэж болно. Тэрхүү залгаа нь цэвэршүүлэлтийг хөнгөвчлөх, эсхүл шууд бус форматын шинжилгээний хоёрдогч эсрэгбиеийн бай хэсэг болоход ашиглагдах ба хоёрдогч эсрэгбие хэрэглэх үе шатыг алгасан эсрэгтөрөгчийг шууд илрүүлэх арга боловсруулахад хэрэглэгдэх тэмдэглэгээнд нэмэлт болж өгнө. ИГЭб-ийг нэгэнт цэвэршүүлээд авчихвал залгаа болон тэмдэглэгээг химийн аргаар өөрчилж болох боловч химийн аргаар холбохын мөн чанар нь залгаа/тэмдэглэгээний байршил тохиолдлын учраас холбогдолтод нөлөөлж болох юм. Химийн аргаар холбох нь үр дүн тааруу, үүний тулд илүү боловсруулалт, мэргэжлийн ур чадвар, цаг хугацаа, зардал шаардагдана.

Рекомбинант ИГЭб-ийн бусад давуу тал нь эсрэгбиеийг янз бүрийн зүйлийн амьтнаас (ж.нь: хулганаас туулай эсхүл хүний IgG) эсхүл эсрэгбиеийн дэд хэвшлийг (ж.нь: IgG1-ээс IgG2a эсхүл IgE хүртэл) сонгон эсрэгт биед тогтвортой байдаг хүнд болон хөнгөн гинж дэх тодорхойлогч хэсгийн дарааллыг солих замаар бэлтгэх боломжтой. Амьтны зүйл эсхүл эсрэгбиеийн хэд хэвшлийг солих нь уг шинжилгээнд илрүүлэгч бодисоор ашигладаг хоёрдогч, өөр хувилбар урвалж хэрэглэх боломжтой болгон шинжилгээний аргыг өөрчлөн боловсруулан хэрэглэхэд хүргэнэ. Хулганын эдийн дээжид эсрэгтөрөгч илрүүлэхэд зориулсан иммунгистохимийн арга боловсруулахын тулд рекомбинант ИГЭб бэлтгэх амьтныг солих буюу хулганаас бус харин туулайнаас бэлтгэх хэрэгцээ гарна. Туулайнаас рекомбинант ИГЭб бэлтгэн хэрэглэхэд суурь будагдалт илэрхий буурснаар шинжилгээний өвөрмөц чанар сайжрах ба хэрэв ингэхгүй бол хулгана-эсрэг хоёрдогч эсрэгбиеийн коньюгат шаардлагатай болно.

ӨГЭб болон ИГЭб эсхүл худалдаанд гарсан рекомбинант эсрэгбие ашиглан эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээний аргыг зохион бүтээхдээ юуны өмнө тухайн шинжилгээний оношилгооны мэдрэх болон өвөрмөц чанар ямар байвал зохистой талаар анхааралтай авч үзэх хэрэгтэй. Үүнтэй холбоотойгоор шинжилгээний хэлбэр ямар байх, эсрэгбиеийг хэрхэн сонгохоо үндэслэлтэй шийдэж чадвал шинжилгээний аргыг амжилттай боловсруулж чадна.

2.2. Шинжилгээний аргын зохиомж

2.2.1. Шинжилгээний аргыг сонгох

Шинжилгээний аргыг сонгоход нөлөөлөх хүчин зүйл

- Уг шинжилгээг илрүүлэх эсхүл батлах шинжилгээнд эсхүл аль алинд хэрэглэх зорилготой юу ?
- Уг шинжилгээг лабораторид эсхүл хээрийн нөхцөлд ашиглах уу?
- Шинжилгээний аргыг нэг эсхүл олон зүйлийн амьтанд хэрэглэх үү? Ямар зүйлийн амьтанд?
- Чухалчлан ямар сорьц хэрэглэх вэ?
- Шинжилгээний аргыг бичил биетний хэвшлийг бүлгийн, ийлдсэн хэвшлийн аль эсхүл омог өвөрмөц түвшинд тогтоох уу?
- Уг шинжилгээний аргыг дотооддоо, аль эсхүл олон улсад хэрэглэх үү?

Зөв зохиомжтой шинжилгээний арга боловсруулахын тулд эхлээд түүнээс гарах үр дүн олон хувьсагчтай байна гэдгийг нарийн авч үзэх шаардлагатай. Хийх шинжилгээг түүний хэрэглэх зориулалттай нь уялдуулж сонгох ба үүнд ихэнхдээ шинжилгээний аргыг хөгжүүлэгч, статистикч болон эпидемиологич, төрийн тохируулагч байгууллагын төлөөлөл зэрэг бусад оролцогсдын хоорондын зөвшилцөл шаардагдана. Шинжилгээний төрлийг сонгоход лабораторийн чиг үүрэг, чадавх нөлөөлнө. Хэрэв илрүүлэх шинжилгээний арга (ж.нь: дэгдэлтийн дараах тандалтын явцад) боловсруулах зорилготой бол түүний ОМч өндөр, бүтээмж өндөр, хямд, хэрэглэхэд хялбар, үр дүнг үнэлэхэд амархан байхад голлон анхаарна. Хэрэв баталгаажуулах шинжилгээний арга (ж.нь: эмнэл зүйн тохиолдол эсхүл илрүүлэх шинжилгээгээр гарсан эерэг урвалыг баталгаажуулах) боловсруулах бол түүнд тавигдах эн тэргүүний шаардлага нь өмнө өгүүлсэн аргынхаас өөр, тэр дундаа ОӨч өндөр, шинжилгээнд зарцуулах хугацаа богино, шийдлийн хувьд боловсронгуй, үр дүнг нарийвчлан үнэлдэг байх зэрэг шаардлага багтана. Бусад зорилго болон тогтоосон холбогдох үзүүлэлтийг 1.1.6-р бүлэг, 1 дүгээр хүснэгтэд оруулав. Мал эмнэлгийн анхан шатны тусламж үзүүлэх цэг эсхүл хээрийн нөхцөлд ашиглах зориулалттай шинжилгээний арга олширсоор байгаа бөгөөд тэдгээрт хүрээлэн буй орчны тогтворгүй нөхцөлд уг аргыг ижил бус туршлагатай ажилтан ашиглах, үр дүнг нь тайлахад тогтвортой, найдвартай байх нэмэлт шаардлага тавигдана.

Эсрэгтөрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА аргыг хэрэглэхэд илрүүлэх гэж байгаа шинжлэгдэхүүн нь эсрэгтөрөгч бөгөөд харин эсрэгбие нь эсрэгтөрөгчийг барьж холбогдон илрүүлэх үндсэн урвалж болж өгдгөөс бусад талаар ерөнхий зарчмын хувьд эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА (Бүлэг 2.2.1) аргатай адилхан юм. Эсрэгтөрөгч нь шууд бичил хавтангийн үүрэнд наалдан шингэдэг эсхүл хавтангийн үүрний хананд бэхэлсэн эсрэгбиед баригдан холбогддог эсэх, улмаар эсрэгтөрөгчийг илрүүлэх үе шат нь ямар байхаас хамаарч эсрэгтөрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА-г янз бүрийн хэлбэртэйгээр бэлтгэдэг.

Хийх гэж байгаа шинжилгээний зорилгыг ямар хэлбэртэй шинжилгээний арга хамгийн сайн хангаж чадах эсэх нь тэр бүр тодорхой байдаггүй. Урвалжийн олдоц, тухайн шинжилгээний илрүүлэлтийн хязгаараас хамааруулан ямар хэлбэр сонгохоо шийднэ. Эдүгээ шинжилгээний олон арга эсрэгтөрөгчийг өвөрмөц шинж чанараар нь таньж илрүүлэхэд чиглэж байгаа учраас тэдгээрийг барьж холбогдох, улмаар түүнийг нь илрүүлэхэд ашиглах аль ч эсрэгбиеийн зөв сонголт чухал болж байна.

Түүнчлэн шинжилгээний дээж бэлтгэх ажлыг хэрэглэж байгаа шинжилгээний аргын хэлбэрээс хамааруулан авч үзэх маш чухал асуудал мөн. Сэндвич хэлбэрийн шинжилгээний аргын тухайд барьж холбогддог эсхүл татаж холбогддог эсрэгбие ашигладгийн улмаас сонгон олж холбогдох чанар нь сайжирч дээжийн матриксаас шалтгаалах болзошгүй нөлөө буурна. Шинжлэгдэхүүн нь хавтангийн үүрний хананд шууд урвалд орох онцлогтой шинжилгээний аргын тухайд гаднын материалыг арилгахын тулд хандлан ялгах, хурилдуурдах, шүүх аргыг хэрэглэж болно. Шинжилгээний аргын эдгээр янз бүрийн хэлбэрийн талаар илүү гүнзгийрүүлэн авч үзэх бол Кроутерийн (2001) өгүүллэгийг уншина уу.

Эсрэгтөрөгчийн хэмжээ болон бүтцийн нарийн төвөгтэй байдал, татаж холбодог эсрэгбие гэх мэт шаардлагатай урвалжийн олдоц (ж.нь: сэндвич хэлбэрийн

шинжилгээгээр илрүүлэх эсрэгтөрөгч нь хоёроос доошгүй чөлөөт эпитоптой байх хэрэгтэй) чухал ач холбогдолтой бөгөөд энэ хэлбэрийн аргаар харьцангуй том эсрэгтөрөгч эсхүл бүхэл эмгэг төрүүлэгчийг шинжилж болдоггүй. Бичил хавтанг эсхүл мөхлөг дээр үүсгэсэн эсрэгбие-эсрэгтөрөгчийн хам нэгдлийн тогтвортой чанарыг хангадаг дархлаа судлалын урвалжийн нэгтгэн холбох шинж чанар шинжилгээний гүйцэтгэлийн үзүүлэлтэд нөлөөлнө.

Практикийн үүднээс анхаарах асуудалд чанарын хяналт болон баталгаажуулалтын зорилгоор хэрэглэх стандарт эсрэгтөрөгчийн олдоц, хэрэглээ, шинжилгээний тохирц, таарц, нэгж хугацаанд шинжлэх чадавх, үр дүн гаргах хугацаа, зардал, техникийн шийдлийн боловсронгуй байдал, үр дүнг нарийвчлан үнэлэх чадвар орно.

Харь болон/эсхүл зооноз өвчин үүсгэгчтэй ажиллахад биоаюулгүй ажиллагаа, биохамгааллын журамд онцгой анхаарал хандуулах шаардлагатай (энэ гарын авлагын 1.1.4. бүлэг: *Биоаюулгүн ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* үзэх) бөгөөд шинжилгээ хийх үедээ аюулгүй байдлаа хангахын тулд хувийн хамгааллын хэрэгсэл ашиглах эсхүл зохих төвшний био хамгаалалттай нөхцөлд ажиллахыг лабораторийн зүгээс шинжлэгч ажилтанд мэдэгдэнэ.

2.3. Концепцийг шалгах туршилт (хэрэгжих боломжийг судлах)

Эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээнд эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээнийхтэй (бүлэг 2.2.1 үзэх) ижил төрлийн туршилт ашиглана.

2.4. Сорьц ба үр дүнгийн илэрхийлэх

2.4.1. Шинжилгээний арга боловсруулах, баталгаажуулахад хяналтын дээж сонгон олох, хадгалах, ашиглах

Оновчтой болгох болон стандартчилах

- Уг шинжилгээгээр шинжлэгдэхүүн агуулсан болон агуулаагүй дээжийг ялгаварлах боломжтой юу (илрүүлэх хязгаар ямар вэ = анализын мэдрэх чанар?)
- Уг шинжилгээг хийхэд дээж эсхүл дээжийн матрицад агуулагдах зорилтот бус эсрэгтөрөгчтэй солбицох урвалд орох уу?
- Сөрөг дээжний шинжлэгдэхүүний бус хэмжигдэлт ямар байх вэ?
- Хяналтын олон янзын дээжийг хэд хоногийн зайтай шинжилж үр дүнгийн тохирцыг тогтоосон уу?
- Шинжилгээг оновчтой болгох, баталгаажуулах туршилт шинжилгээ хийхэд зориулсан эерэг ба сөрөг дээж хангалттай байгаа юу?
- Хэрэв тийм бол дээжтэй холбоотой хазайлт (дээж муудах) гаргачихгүйн тулд жиших лавлагаа болон сөрөг дээжийг зөв түгээж хадгалсан уу?
- Бүх чухал урвалжийг шатрын хөлгөн таньцлалтын аргаар өөр хооронд нь шалгасан уу?
- Урвалж тус бүрийн хамгийн оновчтой төвшрүүлэг/шингэлэлтийг олж тогтоосон уу?
- Лавлагааны урвалж болон ажлын стандарт/хяналтыг оруулсан уу, харьцуулахад хамгийн сайн байж болзошгүй үр дүнгийн гэрлийн нягтад залруулга хийсэн үү?
- Хяналтын дээжийн матриц нь шинжлэх дээжийнхтэй ижилхэн үү?

Шинжилгээний аргыг боловсруулах болон баталгаажуулах явцад түүний мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг тогтоох нь чухал юм. Үүний тулд тухайн шинжилж байгаа эсрэгтөрөгчийн агууламж тэгээс эхлээд өндөр хэмжээтэй хэд хэдэн (4–5 бол тохирно) дээж сонгож авна. Эдгээр дээжийг шинжилгээний ончийг тохируулах зорилгоор төлөвлөсөн туршилтад ашиглана. Нотолгоог байнга гаргаж байхын тулд дээж бэлтгэх, хадгалахад анхаарал тавьж урьдчилан төлөвлөдөг байх хэрэгтэй. Хяналтын сорьц тус бүрийг том хэмжээгээр (ж.нь: 10 мл) авчхаад 0.1 мл-ээр жижиглэн тасалж хуваагаад –80°C-д эсхүл түүнээс нам температурт хадгална. Тасалж хуваасан нэг хэсгийг гэсгээж туршилт шинжилгээнд хэрэглэсний дараа устгах нь зохистой. Устгах боломжгүй бол хоёр долоо хоног орчим болтол 4°C-д байлгаж болох боловч ийм нөхцөлд дээж муудаж болзошгүй, гэхдээ энэ нь дээж болон эсрэгтөрөгчийн төрлөөс хамаарна. Жижиглэн тасалсан өөр нэг хэсгийг гэсгээгээд дараагийн шинжилгээнд хэрэглэнэ. Хөлдөөж гэсгээсэн тоогоороо адил (эсрэгтөрөгч задрах болон/эсхүл хэрэгцээгүй бусад бичил биетний ургалтыг дэмждэг учраас дээжийг дахин дахин хөлдөөж гэсгээхгүй байх хэрэгтэй), нэг ижил

дээжийг туршилтын бүх шинжилгээнд хэрэглэнэ. Түүнчлэн шинжлэгч этгээд туршилтуудын явцад янз бүрийн дээж холилгүйгээр туршилтын бүх шинжилгээнд нэг ижил дээж ашиглах нь үр дүнгийн хэлбэлзлийг багасгана. Энэ аргыг хэрэглэхэд дахин давтан шинжилсэн дээжийн үр дүнг цувралаар гаргах бас нэг давуу талтай Баталгаажуулалтын эхний үе шат дууссаны дараа нэг эсхүл хэд хэдэн дээжийг жиших лавлагааны урвалж (ууд) болгож болох ба тэдгээрийг шинжилгээний үр дүнг илэрхийлэх болон шинжилгээний аргын үр дүнгийн таарц тухайн хийж байгаа шинжилгээнд болон хийсэн шинжилгээний хооронд ямар байгааг үнэлэхэд ашиглана (Jacobson, 1998). Бас тэдгээр дээжийг хэрэв идэвхийг нь өмнө нь тогтоосон бол ажлын стандартаар дотооддоо ашиглах ба ийм стандарт нь тухайн шинжилгээний үр дүн тохирол сайтай нарийн гарч байдгийн баталгаа болж өгнө (Wright, 1998).

2.4.2. Үр дүнгийн залруулга болон илэрхийлэл

Эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээнд эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээнийхтэй (дэлгэрэнгүйг Бүлэг 2.2.1-ээс үзэх) ижил залруулах аргачлал ашиглана.

2.5. Оновчтой болгох

Энэ үе шатны зорилго нь шинжилгээний зааврыг эцэслэх болон Б хэсэгт тодорхойлсон шинжилгээний аргын баталгаажуулалтын явцад ашиглах үүднээс урвалж бодис, хэрэглэгдэхүүн, багаж төхөөрөмжид хамаарах шинжилгээний үзүүлэлтийг нягтлан хянаж дуусгахад оршино. Бүлэг 2.2.1-ээс дэлгэрүүлэн үзнэ үү.

2.6. Дээжийн матрикст агуулагдах саатуулагч хүчин зүйл

Сорьц янз бүр, нарийн нийлмэл бүтэцтэй байдаг учраас ийлдсэнд эсрэгбие илрүүлэх аргатай харьцуулахад эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээнд дээжийн матрикстай холбоотой хүчин зүйлс илүү нөлөөлөх магадлалтай. Идээ бээр, үрийн шингэн, мөгөөрсөн хоолой/хамар/хам сүвний арчдас гэх мэт нарийн нийлмэл бүтэцтэй матрикст урвал саатуулагч бодисууд агуулагдах нь элбэг бөгөөд тэдгээр нь шинжилгээний үр дүнд нөлөөлнө. Эсрэгтөрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА нь саатуулагч хүчин зүйлийн нөлөөнд нэлээд тэсвэртэй ба шинжилгээнд нөлөөлж болох саатуулагч хүчин зүйлийн төрлийг бүлэг 1.1.6, А.2.4 ба В1.2 хэсэгт болон Грайнер нар (1997) тодорхойлсныг үзнэ үү. Саатуулагч бүх хүчин зүйлийг мэдэж, хянаж байхын тулд тэдгээр лавлах баримт материалыг сайтар судлан магадлах хэрэгтэй.

2.7. Жиших лавлагааны дээжид тохируулга хийх, шинжилгээний стандарт аргатай харьцуулах

Энэ аргачлалтай холбоотой мэдээлэл 2.2.1 бүлэгт бий.

Б. ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГЫГ БАТАЛГААЖУУЛАХ ҮЕ ШАТ

1. Үе шат 1 –Анализын гүйцэтгэлийн үзүүлэлт

Оношлох шинжилгээний анализын шинж чанарт нөлөөлөх хүчин зүйл олон бөгөөд энэ нь шинжилгээний төрлөөс хамааран янз бүр байх ба ж.нь: ийлдэс судлал болон молекулын шинжилгээний анализын шинж чанарыг Боуден нар (2021) нийтэлсэн байна.

1.1. Таарц

Анализын гүйцэтгэлийн шинж чанар

- Тухайн хийж байгаа шинжилгээнд болон хийсэн шинжилгээний хооронд эерэг болон сөрөг хэд хэдэн дээжид үр дүнгийн таарц ямар байгааг тогтоосон уу?
- Тухайн шинжилгээний илрүүлэх хамгийн дээд болон доод хяналтын хязгаарыг тогтоосон уу? Хэрэв үр дүн тэр хязгаараас давбал өөр хувилбар арга бэлэн байдаг уу?
- Энэ шинжилгээний АМч болон Өч-ыг тодорхойлсон уу?
- Тоо болон чанарын бодит үзүүлэлтийг ашиглан ҮБГШЗА-ыг стандарт шинжилгээний аргатай харьцуулсан уу?

Янз бүрийн цаг хугацаанд болон өөр өөр ажилтан шинжилгээ хийхэд үр дүн нь хоорондоо таардаг байх нь уг аргын баталгаажуулалтад маш чухал ач холбогдолтой. ЕЛИЗА аргын тухайд гэрэл шингээлтийн анхны хэмжилтийн утгыг эхлээд ашигладаг. Үр дүнгийн таарцыг урьдчилан тооцохын тулд хяналтын дээж тус бүрийг 3-4 ихэрлүүлж бэлтгээд таван тусдаа тохиолдолд таваас доошгүй хавтанд шинжилнэ. Хувьслын коэффициент нь 20%-иас доош бол зөвшөөрнө (Jacobson, 1998, Бүлэг 1.1.6. A2.5., B1.1. Bowden нар, 2021). Хэрэв шинжилгээг өөр өөр ажилтан хийж байгаа бол шинжлэгч хоорондын хэлбэлзлийг үнэлэх нь чухал бөгөөд энэ нь оношлох шинжилгээний явц тогтвортой байх чанар болон хэрэглэх зорилгыг хангаж байгаа эсэхийн баримт болж өгнө

1.2. Анализын өвөрмөц чанар

Тухайн шинжилгээний аргын анализын өвөрмөц чанар (АӨч) нь дээжид илрүүлэхээр зорьсон шинжлэгдэхүүнийг дээжийн матрицад илэрч болох бусад бүрэлдэхүүн хэсгээс хэр зэрэг төвшинд ялгаварлаж байгаагаар тодорхойлогдоно (Бүлэг 2.2.6, хэсэг Б.1 үзэх). АӨч өндөр байх тутам хуурамч эерэг урвалын тоо цөөрнө. Сонгон олж илрүүлэх чанар, өргөн эсхүл явцуу хүрээнд илрүүлэх чанар нь АӨч-ын бүрэлдэхүүн хэсэг юм (Бүлэг B1.2). Сонгон олж илрүүлэх чанар гэдэг нь шинжлэх дээжид дараах саад болох зүйл агуулагдаж байсан ч илрүүлэхээр зорьсон шинжлэгдэхүүнийг хэр зэрэг илрүүлж чадах эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээний төвшин юм. Үүнд: 1) дээжийн матриксийг бүрэлдүүлэгч хэсэг гэх мэт саад болдог зүйл (ж.нь: урвалын холимог дахь энзимийн саатуулагч; 2) задлагч (ж.нь: хортой хүчин зүйл), 3) хавтангийн үүрэнд дээж дэх урвалжит бодис урвалын хавтанд өвөрмөц бусаар холбогдох (ж.нь: бичил таньцын хавтангийн үүрний хананд бэхэлсэн ЕЛИЗА урвалын коньюгат) орно. Хэрэв дээжид саатуулагч зүйл байгаа бол дээжээ дараалан шингэлээд шинжлэх нэг арга бий. Эсрэг төрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА аргын хувьд саатуулагч бодис шингэлэгдчихээр уг шинжилгээний урвалын гэрлийн нягтын утга дээшилж өгнө. Илрүүлэхээр зорьсон эмгэг төрүүлэгч шиг гэмтэл үүсгэдэг, шинж чанарыг нь сайтар тодорхойлсон, адилхан эсхүл ойр хамаарал бүхий эмгэг төрүүлэгчийн дээжийг аль эсхүл илрүүлэхийг зорьсон эмгэг төрүүлэгч дотор нь элбэг олддог дээжийг шинжлэх замаар уг шинжилгээ хэр зэрэг явцуу хүрээнд буюу тодорхой эмгэг төрүүлэгчийг илрүүлдэг эсэхийг шалгаж тогтооно.

Жишээ нь шүлхий өвчний эсрэгтөрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА аргын АӨч-ыг үнэлэхэд (ж.нь: О ийлдсэн хэвшил илрүүлэх) тэрээр жишээ нь цэврүүт амтас, гахайн цэврүүт өвчин, гахайн арьсны цэврүүт эсэргэнэ өвчний үүсгэгчтэй солбицох урвалд орохгүй байвал тодорхой нэг үүсгэгчийг илрүүлдэг явцуу хүрээний аргад тооцогдоно. Өөр нэг жишээ нь дээрх шинжилгээний арга шүлхийн бусад ийлдсэн хэвшил А, Ази 1, С, САТ 1, 2 , 3 –тай солбицох урвалд орохгүй. Ийм арга баталгаажуулах шинжилгээнд тохирно. Эмгэг төрүүлэгчийг өргөн хүрээнд илрүүлдэг эсэхийг нэг ийлдсэн хэвшлийн хүрээнд, тухайлбал О ийлдсэн хэвшлийг илрүүлэх аргаар тухайн ийлдсэн хэвшлийн доторх О Campos, О Manisa гэх мэт дэд хэвшлүүдийг илрүүлэх замаар тогтооно. Шувууны томууны вируст зориулсан илрүүлэх шинжилгээний АӨч-тай ЕЛИЗА аргаар томууны бүх дэд хэвшил, ж.нь: H1-H16 болон N1-N9-ийн (өргөн хүрээний) нуклеопротеин эсхүл матриксийн эсрэгтөрөгчийг илрүүлж чадна. Гэвч энэ нь Ньюкаслын өвчин, шувууны салст хэтэвчийн халдварт өвчин (эмгэг төрүүлэгчийг явцуу хүрээнд илрүүлэх) зэрэг эмнэл зүйн адилхан шинж тэмдэг үүсгэдэг вирустэй эсхүл матрикс эсхүл хатуу фазад байх бусад өвөрмөц бус бүрэлдэхүүн хэсэгтэй солбицох урвалд ордоггүй байх ёстой. Үхрийн ийлдэсний альбумин, угаалгын бодис, хавтан угаах буферт Твин 20 уусгах зэрэг саатуулагч бодис хэрэглэх замаар өвөрмөц бусаар холбогдолт, суурь урвалжит чанарын нөлөөнөөс сэргийлж болно. Ийм төрлийн нөлөөлөл гаргахгүй байхад анхаарах хэрэгтэй.

1.3. Анализын мэдрэх чанар

Анализын мэдрэх чанар гэдэг нь дээж дэх эсрэгтөрөгчийг илрүүлж чадах хамгийн бага хязгаар (ИХБХ) -тай ижил утгатай. ИХБХ-ыг ихэвчлэн шингэлэлт тус бүрийн эцсийн шингэлэлтээр тогтоох ба ингэхдээ шингэлэлт тус бүрийн ихэр (10 байвал бүр сайн) дээжүүдийг хоёрын log-оор дараалан шингэлээд шинжилнэ. Ихэрлүүлсэн дээжийн тоо олон байх тутам эсрэгтөрөгч илрэхээ больсон эсхүл босго утгаас доош орсон тэр шингэлэлтийг илүү нарийн олж тогтооно (Бүлэг 1.1.6. B1.3.).

Илрүүлэх шинжилгээ болон эмнэл зүйн шинж тэмдэггүй халдвар эсхүл үүсгэгчийг тээгч амьтныг илрүүлэх зорилготой аливаа шинжилгээний АМч маш өндөр байх ёстой. Эдгээр тохиолдолд тохирох дээж олж авах, орлуулан хэрэглэх зэхэц арга болон өөр бусад шинжилгээгээр багц дээж шинжилж АМч-ыг харьцуулан тогтооход төвөгтэй байж болох юм. Хэрэв боломжтой бол амьтныг зориудаар халдварлуулж цуврал дээж авч халдварын явцад тухайн шинжилгээгээр эсрэгтөрөгч илрүүлэх чадавхыг нь түр зуурtаа тогтоож болох юм. Туршилтын ИХБХ болон ОМч талаарх дэлгэрэнгүй мэдээлэл Боуден нарын (2021) бүтээл, бүлэг 1.1.6., бүлэг 2.2.5 *Шинжилгээний баталгаажуулсан аргыг сольсны дараах шинжилгээний дүйцэх чанар* гэсэн 2.2.8 бүлэгт бий.

1.4. Шинжилгээний стандарт аргыг үнэлгээнд байгаа шинжилгээний зэхэц арга (ҮБШЗА)-ай харьцуулах нь

Бүлэг 2.2.1. ҮБШЗА-ын дүйцэх чанар сайн байвал түүнийг жиших лавлагаа шинжилгээний аргыг сайн орлож чадна гэсэн найдвар дээшилнэ (дүйцэх чанарын судалгааг бүлэг 2.2.8 болон Райзингийн 2021 оны бүтээлийг бас үзэх).

2. Үе шат 2 – Оношилгооны гүйцэтгэлийн үзүүлэлт

Бүлэг 2.2.1 болон Бүлэг 1.1.6-ын 2. B үе шатыг бас үзэх

2.1. Эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээний аргын ОМч болон ОӨч-ын үзүүлэлтийг нарийн тогтооход учрах бэрхшээл

Оношилгооны гүйцэтгэлийн үзүүлэлт

- Эерэг болон сөрөг популяци тодорхойлоход ашигладаг шалгуур нь албан ёсных болсон уу?
- Шинжилгээг баталгаажуулахад жиших лавлагаа болгон ашигласан дээж нь уг шинжилгээгээр дараа нь шинжлэх популяцийг бүрэн төлөөлөх үү??
- Хангалттай тооны дээж олж бэлтгэхэд бэрхшээл тохиолдов уу? Байсан бол асуудлыг хэрхэн шийдвэрлэсэн бэ?
- Сорьцыг муутгахгүйн тулд түүнийг тогтоосон шаардлагын дагуу авч хадгаласан уу

Эсрэгтөрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА гэх мэт бүх шинжилгээгээр эсрэгтөрөгч эсхүл эмгэг төрүүлэгчийг бүхлээр нь илрүүлэх магадлал нь уг халдварын үе шаттай маш нягт холбоотой байдаг учраас дээж авах цаг хугацааг онцгойлон анхаарах ёстой. Ерөнхийдөө дархлааны хариу урвалыг нэлээд урт хугацааны турш тодорхойлж болдог эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээтэй харьцуулахад эсрэгтөрөгч/эмгэг төрүүлэгч илрүүлэх шинжилгээг оношилгооны зорилгоор маш богино хугацаанд ашигладаг. Гол нь халдварын явцын өөрчлөлт, өөрөөр хэлбэл халдвар цочмог, орогномол, цочмогдуу, архаг эсэх эсхүл халдвар тээгдэх байдлыг харгалзан сорьц хэрхэн авахыг шийднэ. Жишээ нь вирусийн цочмог халдварын үед сорьцыг эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрснээс хойш аль болохоор удаалгүй авна. Эмгэг төрүүлэгч, эзэн амьтны хооронд харилцан тэнцвэртэй хамаарал байдаг болохоор орогномол, цочмогдуу, архаг халдвартай эсхүл үүсгэгчийг тээгч амьтдад өвчин үүсгэгч цөөхөн агуулагдаж байж болзошгүй учраас тэдгээрийг илрүүлэхэд нэн хэцүү байж болно. Өвчний эмгэг жамын явцад бусад эрхтэн тогтолцоо нэрвэгдэж болзошгүй учраас өвчин даамжрахын хэрээр бусад эрхтэн эсхүл биеийн шингэнийг шинжилгээний сорьц болгон сонгоход илүү тохирч магадгүй. Энэ талаарх дэлгэрэнгүй мэдээлэл ДМАЭМБ-ын Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага дахь тодорхой өвчинд зориулсан бүлэгт бий.

2.2. Жиших лавлагаа болгон ашиглах амьтны популяци

2.2.1. “Халдвартай болох нь тогтоогдсон” амьтад

Жиших лавлагааны эерэг болон сөрөг дээжийн дотоод бүрэлдэхүүнээс шалтгаалаад шинжилгээний нэг ижил аргын АӨч болон ОМч өөр өөрөөр тогтоогдож болох юм. Лавлагааны дээж болон лавлагааны амьтны бүрэлдэхүүн нь уг шинжилгээний аргыг зориулан боловсруулсан зорилтот популяциас авахаар төлөвлөж байгаа дээжийнхтэй аль болохоор ойр байх нь хамгийн тохиромжтой. Өвчин халдварын тохиолдол гэж юу болох талаар ойлгомжтой тодорхойлолт гаргасан байх нь чухал. Үүнд бодгаль эсхүл бүлэг амьтныг халдвар авсан эсхүл аваагүйг тогтооход харгалзах багц шалгуур үзүүлэлтийг оруулна. Ямар шинж чанартай жиших лавлагаа дээж хэрэглэх нь шинжилгээний зорилготой холбоотой байдаг. Жишээ нь шүлхий өвчний халдварыг эрт тогтоох (ж.нь: бэлчээрийн маллагаатай, үлхий үүсчихсэн үхэр) илрүүлэх шинжилгээнд ашиглах зорилготой шинжилгээ хийх бол ОМч болон ОӨч-ыг тогтоох ихэнх дээжийг зорилтот энэхүү популяциас авсан байх хэрэгтэй. Баталгаажуулалтын энэ үе шатад хамрагдсан бүх амьтанд хамаарах мэдээлэл (ж.нь: зүйл, нас, хүйс, үүлдэр) болон ОМч болон ОӨч-т нөлөөлдөг нь бусад тодорхой хүчин зүйлийн (ж.нь: сорьц авсан огноо, байршил, дархлааны статус, вакцинжуулалт болон өвчлөлийн түүх, амьтны эрүүл мэндийн статусыг тогтооход хэрэглэсэн жинхэнэ болон орлуулах шинжилгээний арга, популяци дахь халдварын тархалт, лавлагаа болгон ашиглах үндэслэлийг хэрхэн тогтоосон тухай тодорхойлолт) мэдээллийг цуглуулж нэгтгэн дүгнэсэн байх хэрэгтэй.

Шинжилгээгээр сөрөг дүн үзүүлсэн жиших лавлагаа амьтнаас авсан сорьцыг тухайн шинжилж байгаа өвчний үүсгэгчид эсхүл халдварт өртөөгүй гэж үзнэ. Жишээ нь сүүлийн жилүүдэд гахайн сонгомол мялзан өвчний батлагдсан тохиолдол гараагүй, ийлдэс судлалын шинжилгээгээр сөрөг дүн үзүүлсэн, сэжигтэй тохиолдлыг вирус судлалын шинжилгээгээр магадлахад сөрөг болох нь тогтоогдсон гахайн сүрэг бүхий бүс нутгийг энэ өвчнөөр тайван популяцид тооцож болно. Эдгээр амьтнаас бэлтгэсэн дээж жиших лавлагааны сөрөг дээжийн болзлыг хангана. Жиших лавлагааны сөрөг популяцийг маш болгоомжтой сонгох хэрэгтэй ба үүний тулд түүний төлөөлөх чанар болон эерэг жиших лавлагааны популяцитай адил нөхцөлд (ж.нь: нэг үүлдрийн, байгалийн халдварт өртөх ижил нөхцөл) байгааг баталгаажуулсан байх хэрэгтэй. Амьтанд халдвар хийхийн өмнө жиших лавлагааны сөрөг дээжийг түүний төрлөөс хамааруулан цөөн тоогоор цуглуулж бэлтгэх өөр нэг арга бий. Хэрэв вакцинжуулсан (жишээ нь вирусийн өөрчилсөн амьд вакцин хэрэглэсэн) бол энэ нь эсрэгтөрөгч илрүүлэхэд нөлөөлнө. Эдгээр амьтнаас авсан дээж жиших лавлагааны сөрөг дээж болж чадахгүй.

Шинээр гарсан шинжилгээний гүйцэтгэлийн үзүүлэлтийг тогтооход нийтлэг ашигладаг жиших лавлагааны стандартын төрөл, дутагдалтай талыг энд жагсаав. Лавлагааны стандарт бүрийн нэмэлт тодорхойлолт 2.2.1 бүлгийн Б.2.2.1 хэсэг болон Жейкобсоны бүтээлд (1998) бий. Дор дурдсан дөрвөн ангиллын аль нэгт хамаарах амьтны гаралтай дээжийг цаашид хэрэглэх боломжтой ҮБШЗА-ын ОМч болон ОӨч-ыг тогтоох эх үүсвэр болгон ашиглахдаа жиших лавлагааны эдгээр стандартын давуу болон дутагдалтай талыг анхааралтай авч үзэх хэрэгтэй (Jacobson, 1998).

i. Жиших лавлагааны баталгаатай стандарт

   Жиших лавлагааны баталгаатай стандарт: өвчилсөн амьтанд үүсгэгч агуулагдах эсхүл бие бүтцийн бичил эмгэг судлалын бодит (энэ өвчинд өвөрмөц хэв шинж) нотолгоо

ii. Жиших лавлагааны нэгдсэн стандарт

   Жиших лавлагааны нэгдсэн стандарт: тухайн амьтан халдвар аваагүй эсхүл халдварт өртөөгүй болохын баталгаажуулалт

iii. Жиших лавлагааны харьцангуй стандарт

Жиших лавлагааны харьцангуй стандарт: эсрэгтөрөгч эсхүл нуклейн хүчил илрүүлэх бусад шинжилгээний аргаар нэг ижил дээж шинжилж гарсан үр дүнг харьцуулж халдварын байдлаар нь ангилсан, лавлагаа болгон ашиглах амьтан. Жиших лавлагааны шинжилгээний аргыг баримтжуулсан, хүлээн зөвшөөрсөн, гүйцэтгэлийн үзүүлэлт нь хүлээн авч болохоор байгаа нөхцөлд л эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээнийх шиг ОӨч болон ОМч-ыг тогтоож өгөх нь ач холбогдолтой. Лавлагааны харьцангуй стандарт дээжийн дутагдалтай тал нь түүнд тогтоож өгсөн хуурамч эерэг болон хуурамч сөрөг үр дүнгийн төвшин бөгөөд энэ нь шинжилгээний шинэ зэхэц аргын ОӨч болон ОМч-ыг тооцоолоход гардаг алдааны эх үүсвэр юм. Гэвч ерөнхийдөө, хэрэв зөвхөн лавлагааны харьцангуй стандартыг хэрэглэхэд үүсдэг хэвийн хазайлтыг харгалзах боломжтой бол сайтар боловсруулсан бусад аргыг жиших лавлагаа болгон ашиглах амьтны статусыг тогтооход ач холбогдолтой гэж үзэн хэрэглэдэг.

iv. Жиших лавлагааны нэмэлт стандарт: Зориудын халдвар, вакцинжуулалт

Энэ төрлийн стандартын голлох дутагдалтай талыг Бүлэг 1.1.6, Б. 2.3 хэсэгт тодорхойлсныг үзнэ үү. Жич: эсрэгтөрөгч илрүүлэхийн тухайд өсгөвөрлөх аргаар эмгэг төрүүлэгчийг илрүүлэх, бичил бүтцийн эмгэг судлал эсхүл бусад *in-situ* аргаар нуклейн хүчил илрүүлэх аргыг “харьцуулалтын” аргаар ашиглах хэрэгтэй.

v. Оношлох шинжилгээний аргыг эерэг эсхүл сөрөг, эсхүл аль аль амьтанд зориулсан жиших лавлагааны стандарт ашиглан баталгаажуулах аргачлалыг Хаоя, Стивенсон нар (2021) боловсруулсан байна.

2.2.2. Далдлагддаг хэсгийг тооцох загварыг түүвэр сонгоход ашиглах

Түүвэр сонгох энэ аргыг Бүлэг 1.1.6, Б. 2.5 хэсэг, 2.2.6-р бүлэг, мөн Чунг нарын (2021) бүтээлд тодорхойлсныг үзнэ үү.

2.3. Босго мөчлөгийн утгыг (зааг, босго утга) тодорхойлох

Босго утгыг сонгоход ашиглах арга болон дээжийг ойлгомжтой тайлбарлаж өгөх нь чухал. Шинжилгээгээр үнэн болон хуурамч үр дүн хэр зэрэг үзүүлж байгаад дүн шинжилгээ хийж уг шинжилгээг эпидемиологийн бусад нөхцөл байдалд хэрэглэх боломжтой эсэхийг харуулахыг хичээнгүйлэн зөвлөж байна.

3. Үе шат 3 –Шинжилгээний тохирц болон таарцыг тооцоолох

Эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээний үр дүнгийн тохирцыг тогтооход бусад ямар ч шинжилгээний аргын тохирцыг тогтоохоос өөр өвөрмөц ялгаа байхгүй. Ийм учраас шинжилгээний тохирцыг тогтоох болон жиших дээж, лавлагааны багцын талаар дэлгэрэнгүй мэдээллийг Бүлэг 1.1.6. 2.2.6-р хэсэгт тодорхойлсныг үзнэ үү. Лабораторийн ур чадварын сорилд зориулан ДМАЭМБ-аас гаргасан удирдамж: (https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-5). ДМАЭМБ-аас зааварчилгаа бэлтгэж байгаа. Жонсон, Кабуан (2021) болон Ваух Кларк (2021) нарын бүтээлээс тохирцын талаар дэлгэрэнгүй мэдээлэл авч болно. Ур чадварын сорилд хэрэглэж байгаа дээжийг шинжилгээний аргын дүйцэх чанарыг тогтооход ашиглаж болно (Johnson & Cabuang, 2021; Waugh & Clark, 2021).

4. Үе шат 4 –Хөтөлбөрийн хэрэгжилт

4.1. Үр дүнг боловсруулан үнэлгээ өгөх

Бүлэг 2.2.1, Хэсэг Б.4.1-ийг үзэх

5. Шинжилгээний аргын гүйцэтгэлийн хяналт шинжилгээ

5.1. Шинжилгээний аргын хяналт шинжилгээ

Шинжилгээний ҮБША аргын гүйцэтгэлийн үзүүлэлтийг тогтоосны дараа байнгын хяналт шинжилгээ хийж засаж залруулах, сайжруулах үйл ажиллагаа явуулж байх шаардлагатай. Цаг хугацаа улирах явцад хийх шинжилгээ бүрийн үр дүнгийн тохирц болон таарцад хийх

хяналт шинжилгээг тасралтгүй үргэлжлүүлэх нь чухал бөгөөд чанарын хяналтын дээжийн үзүүлэлт өмнө нь тогтоосон хэмжээ хязгаартаа багтаж байх ёстой. Хэрэв багтахгүй байвал шинжилгээний үр дүнг хүчингүйд тооцож өөр тогтсон хувилбар аргачлалаар давтан шинжилнэ. Цаг хугацаа улирах явцад шинжилгээний үр дүнд хийх хяналт шинжилгээ нь шинжилгээнд гарсан өөрчлөлт эсхүл чиг хандлагыг илрүүлэх чухал арга юм. Шинжилгээний үр дүнд хийх ердийн дүн шинжилгээ, жишээ нь дундаж утга, стандарт хазайлт, хувьслын коэффициентийн статистик тооцоолол нь энэ үйл ажиллагаанд чухал бөгөөд үр дүнг нь хяналтын карт дээр харуулж болно. Чанарын гадаад хяналтад эсхүл ур чадварын сорилд оролцох нь ISO 17025-ын нэг шаардлага бөгөөд тохиолдлын болон хэвшмэл алдааг ялган тогтоох ач холбогдолтойгоос гадна шинжилгээний үр дүнгийн баталгаа болж өгнө. Энэ сэдвээр Кровтер нарын бүтээл (2006) болон 2.2.1-р бүтэг, Б.5.1 хэсгээс нэмэлт мэдээлэл авах боломжтой. Эдгээр нь бас шинжилгээнд хэрэглэх урвалж бодисыг удаан хугацаанд тогтвортой байлгах талаар үнэт мэдээлэл болж өгнө.

5.2. Шинжилгээний аргад оруулах жижиг өөрчлөлт-хугацаа дууссан урвалжийг солих

Цаг хугацаа өнгөрөхийн хэрээр илүү сайн эсхүл хямд урвалж хэрэглэх болсноор эсхүл шинжлэхээр зорьсон шинжлэгдэхүүн өөрчлөгдсөний улмаас шинжилгээний аргын зааврыг өөрчлөх шаардлага гарна. Биологийн урвалжийн чанар нь цуврал бүрд харилцан адилгүй байдгаас шинжилгээний үр дүн хэлбэлзэх гол шалтгаан болдог. Эсрэгбие эсхүл эсрэгтөрөгч гэх мэт урвалж бодисыг солих болоход анхны урвалжид ашигласантай ижилхэн зааврааар эсхүл шалгууруар үйлдвэрлэх эсхүл захиалж авах хэрэгтэй. Биологийн шинэ урвалж (ж.нь: хяналтын дээж, эсрэгтөрөгч, баригч эсхүл илрүүлэгч эсрэгбие, коньюгат, химийн бодис эсхүл хэрэглэгдэхүүн)-ийг жишин харьцуулж үнэлэх хэрэгтэй. *Баталгаажуулсан аргад өөрчлөлт оруулсны дараах шинжилгээний аргыг дүйцүүлэх* 2.2.8-р бүлэгт хүлээн зөвшөөрөгдсөн харьцуулан дүйцүүлэх шинжилгээний талаар тоймлон оруулсан болно. Нэгээс илүү хувьсагчийг нэгэн зэрэг тооцоолох гэсээр эдрээтэй асуудал гаргахгүйн тулд тодорхой нэг үе шатад нэгээс илүү урвалжийг солихгүй байх үндсэн дүрэм бий (Бүлэг 2.2.1, хэсэг Б.5.2-ыг мөн үзэх). Бүлэг 2.2.8. болон Райзин нарын 2021 оны бүтээл).

5.3. Шинжилгээний аргад оруулах гол өөрчлөлт-шинэ төрлийн ЕЛИЗА аргад шилжих

Элдэв халдварын үүсгэгч байнга хувьсан өөрчлөгдсөөр байдгийг харгалзан ажиллаж байх нь лабораторийн оношилгоонд тулгарч байгаа гол сорилт юм. Цаг хугацаа улирахын хэрээр эмгэг төрүүлэгчийн эсрэгтөрөгчийн шинж чанар өөрчлөгдөж 2009 онд Европт хэл хөхрөх өвчний вирусийн 8 дугаар ийлдсэн хэвшил шинээр гарсан гэх мэтээр шинэ омог үүсэж байна. Ийм шалтгааны улмаас шинжилгээний арга боловсруулах болон баталгаажуулах цогц судалгаа хийх шаардлага гарч байна. Анхлан нэг зүйлийн амьтанд хэрэглэхээр баталгаажуулсан шинжилгээний аргаа төрөл бүрийн зүйлийн амьтанд хэрэглэдэг болгочихвол бас нэг томоохон өөрчлөлт болох ба жишээ нь шүлхий өвчний эсрэгтөрөгч илрүүлэхээр үхэрт хэрэглэхээр баталгаажуулсан ЕЛИЗА-г газар зүй, цаг уурын янз бүрийн бүс нутагт тэмээний овгийн амьтан эсхүл усны үхэр шинжлэхэд хэрэглэх шаардлага гарч болно (Kirkland & Newberry, 2021). Энэ шаардлагыг хангахын тулд 1.1.16 бүлгийн 1 дүгээр зургийн 2 дугаар үе шатад заасан популяцийг төлөөлөх лавлагааны дээжид үнэлгээ хийнэ (Бүлэг 2.2.1, Хэсэг Б.5.3-ыг мөн үзэх).

5.4. Баталгаажуулалтын шалгуур үзүүлэлтийн үнэмшлийг сайжруулах

Эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээний аргын гүйцэтгэлд олон хувьсагч нөлөөлдөг учраас түүврийн хэмжээг ихэсгэхийн хэрээр алдаа буурдаг зарчмын дагуу аль боломжоороо жиших лавлагааны дээжийн тоог олшруулах нь чухал байдаг.

Талархал

Боловсруулаагүй болон цэвэршүүлсэн эсрэгбие үйдвэрлэх хэсэгт дэлгэрэнгүй зөвлөгөө өгсөн, Др.Грант Пек (ACDP, CSIRO Жилонг, Австрали) болон өөрийн туршилтын үр дүнгээ хуваалцсан Андреа Сермота (ACDP, CSIRO Жилонг, Австрали) Танаа зохиогчдын зүгээс талархал илэрхийлье.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

BOSSUYT P.M.,REITSMA J.B., BRUNS D.E., GATSONIS C.A., GLASZIOU P.P., IRWIG L., LIJMER J.G. MOHER D., RENNIE D., DE VE H.C.W., KRESSEL H.Y., RIFAI N., GOLUB R.M., ALTMAN D.G., HOOFT L., KOREVAAR D.A., COHEN J.F. & STARD (STANDARDS FOR REPORTING DIAGNOSTIC ACCURACY GROUP (2015). STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BJM, 351:h5527. doi: 10.1136/bmj.h5527

BOWDEN T.R., CROWTHER J.R. & WANG J. (2021). Review of critical factors affecting analytical characteristics of serological and molecular assays. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 53–73. doi:10.20506/rst.40.1.3208.

CHEUNG A., DUFOUR S., JONES G., KOSTOULAS P., STEVENSON M.A., SINGANALLUR N.B. & FIRESTONE S.M. (2021). − Bayesia latent class analysis when there is an imperfect reference test. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 271–286. doi:10.20506/rst.40.1.3224.

COLLING A. & GARDNER I.A. (EDS). (2021). Diagnostic test validation science: a key element for effective detection and control of infectious animal diseases. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40. The Special Issue is available at: https://doc.woah.org/dyn/portal/index.xhtml?page=alo&aloId=41245&req=21&cid=1e3ba84f-604f-47b7-bec3-927e54e04b42

CROWTHER J.R. (2001). The ELISA guidebook. In: Methods in Molecular Biology. Humana Press, Totowa, NJ, USA, 1–421.

CROWTHER J.R., UNGER H. & VILJOEN G.J. (2006). Aspects of kit validation for tests used for the diagnosis and surveillance of livestock diseases: producer and end-user responsibilities. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 25, 913–935.

CULLINANE A. & GARVEY M. (2021). A review of diagnostic tests recommended by the World Organisation for Animal Health Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 75–89. https://doi.org/10.20506/rst.40.1.3209.

JOHNSON P. & CABUANG L. (2021). Proficiency testing and ring trials. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 189–203. https://doi.org/10.20506/rst.40.1.3217

GARDNER I.A., COLLING A., CARAGUEL C.G., CROWTHER J.R., JONES G., FIRESTONE S.M. & HEUER C. (2021). Introduction: validation of tests for OIE-listed diseases as fit-for-purpose in a world of evolving diagnostic technologies. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 19–28. doi:10.20506/rst.40.1.3207.

GARDNER I.A., COLLING A. & GREINER M. (2019). Design, statistical analysis and reporting standards for test accuracy studies for infectious diseases in animals: Progress, challenges and recommendations. Prev. Vet. Med., 162, 46–55. doi:10.1016/j.prevetmed.2018.10.023.

GARDNER I.A., NIELSEN S.S., WHITTINGTON R.J., COLLINS M.T., BAKKER D., HARRIS B., SREEVATSAN S., LOMBARD J.E., SWEENEY R., SMITH D.R., GAVALCHIN J. & EDA S. (2011). Consensus-based reporting standards for diagnostic test accuracy studies for paratuberculosis in ruminants. Prev. Vet. Med., 101, 18–34. PMID: 21601933.

GREINER M., BHAT T.S., PATZELT R.J., KAKAIRE D., SCHARES G., DIETZ E., BÖHNING D., ZESSIN K.H. & MEHLITZ D. (1997). Impact of biological factors on the interpretation of bovine trypanosomosis serology. Prev. Vet. Med., 30, 61–73.

HALPIN K., TRIBOLET L., HOBBS E.C. & SINGANALLUR N.B. (2021). Perspectives and challenges in validating new diagnostic technologies. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 145–157. doi:10.20506/rst.40.1.3214.

HEUER C. & STEVENSON M.A. (2021). Diagnostic test validation studies when there is a perfect reference standard. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 261–270. doi:10.20506/rst.40.1.3223

HOBBS E., COLLING A., GURUNG R. & ALLEN J. (2020). The potential of diagnostic point-of-care tests (POCTs) for infectious and zoonotic animal diseases in developing countries: technical, regulatory and sociocultural considerations. Transbound. Emerg. Dis., 68, 1835–1849.

JACOBSON R.H. (1998). Validation of serological assays for diagnosis of infectious diseases. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 17, 469–486.

KIRKLAND P.D. & NEWBERRY K.M. (2021). Your assay has changed – is it still ‘fit for purpose’? What evaluation is required? Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 205–215. doi.org/10.20506/rst.40.1.3218

KOSTOULAS P., GARDNER I.A., ELSCHNER M.C., DENWOOD M.J., MELETIS E. & NIELSEN S.S. (2021). Examples of proper reporting for evaluation (Stage 2 validation) of diagnostic tests for diseases listed by the World Organisation for Animal Health. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 287–298. doi:10.20506/rst.40.1.3225

KOSTOULAS P., NIELSEN S.S., BRANSCUM A., JOHNSON W.O., DENDUKURI N., DHAND N., TOFT N. & GARDNER I.A. (2017). STARD–BLCM: standards for the reporting of diagnostic accuracy studies that use Bayesian latent class models. Prev. Vet. Med., 138, 37–47. doi:10.1016/j.prevetmed.2017.01.006

RAHMADANE I., CERTOMA A.F., PECK G.R., FITRIA Y., PAYNE J., COLLING A., SHIELL B.J., BEDDOME G., WILSON S., YU M., MORRISSY C., MICHALSKI W.P., BINGHAM J., GARDNER I.A. & ALLEN J.D. (2017). Development and validation of an immunoperoxidase antigen detection test for improved diagnosis of rabies in Indonesia. PLoS Negl. Trop. Dis., 11(11): e0006079. doi: 10.1371/journal.pntd.0006079.

REISING M.M., TONG C., HARRIS B., TOOHEY-KURTH K.L., CROSSLEY B., MULROONEY D., TALLMADGE R.L., SCHUMANN K.R., LOCK, A.B. & LOIACONO C.M. (2021). A review of guidelines for evaluating a minor modification to a validated assay. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 217–226. doi:10.20506/rst.40.1.3219.

SHIELL B.J., S. YE, HARPER J.A., VAN DER HEIDE B., BEDDOME G., FOORD A.J., MICHALSKI W.P., BINGHAM J. & PECK G.R. (2020). Reagents for detection of Rift Valley fever virus infection in sheep. J. Vet. Diagn. Invest., 32, 577–580. doi: 10.1177/1040638720926476.

VAN BORM S., WANG J., GRANBERG F. & COLLING A. (2016). Next-generation sequencing workflows in veterinary infection biology: Towards validation and quality assurance. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 35, 67–81.

WATSON J.W., CLARK G.A. & WILLIAMS D.T. (2021). The value of virtual biobanks for transparency purposes with respect to reagents and samples used during test development and validation. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 253–259. doi:10.20506/rst.40.1.3222.

WAUGH C. & CLARK G. (2021). Factors affecting test reproducibility among laboratories. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 40, 131– 143. doi:10.20506/rst.40.1.3213.

WRIGHT P.F. (1998). International standards for test methods and reference sera for diagnostic tests for antibody detection. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 17, 527–533.

*

* *

[1] Тодорхойлолт: Шинжлэгдэхүүнийг шууд болон шууд бусаар илрүүлэх гэдгийн тухайд “шууд” гэдэг нэр томьёо нь организм эсхүл түүний эсрэгтөрөгчийг илрүүлэх, жишээ нь микроскопоор шууд илрүүлэхэд хамаарна. Харин “шууд бус” гэдэг нь эзэн амьтан тухайн организмд үзүүлж буй хариу урвалтай холбоотой (ж. нь: тухайн организмын эсрэг үүссэн эсрэгбиеийг илрүүлэх замаар шууд бусаар илрүүлэх). Халдвар илрүүлэхэд хэрэглэх оношилгооны аргын хувьд микроскоп нь организмыг шууд харах арга болдог бол харин ямар нэг бодис (ж. нь: тухайн бодист өвөрмөц цэвэршүүлсэн эсрэгбиетэй коньюгатласан энзим гэх мэт) байгаа эсэхийг илтгэх урвалж ашиглан илрүүлэх нь шууд бус арга юм.

ЖИЧ: 2014 ОНД АНХ, **2025** ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 9 (2.2.3)

НУКЛЕИН ХҮЧИЛ ИЛРҮҮЛЭХ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГА БОЛОВСРУУЛАХ, ОНОВЧТОЙ БОЛГОХ

УДИРТГАЛ

Газрын амьтны халдварт өвчнийг оношлох шинжилгээг баталгаажуулах 1.1.6 бүлэгт нийтэлсэн ДМАЭМБ-ын Баталгаажуулалтын стандартыг үндэслэн ДМАЭМБ-ын Баталгаажуулалтын зөвлөмжид дэлгэрэнгүй мэдээлэл болон жишээг оруулав. Баталгаажуулалтын холбогдох стандарт (ДМАЭМБ-ын болон ДМАЭМБ-ын бус) болон оношилгооны аргын баталгаажуулалтад хамаарах шинэчилсэн түүвэр, ур чадварын сорилын бүх үе шатад өгсөн зааварчилгааны баримт бичигт холбогдох, үүний дотор аргын зохиомж, дүн шинжилгээ, тодорхой тохиолдлын судалгааны талаар ДМАЭМБ-ын шинжлэх ухаан, технологийн тоймын оношилгооны аргын баталгаажуулалтын арга ухаан хэсэгт оруулж өгөв (Colling & Gardner, 2021). Хүний болон мал амьтны халдварт өвчинд (иж сүрьеэ, халдвар далдлагдах тохиолдлыг илрүүлэх Бэйсэний арга) зориулан нийтлэгдсэн стандартуудыг нарийн мэргэжлийн шинжээчид хянан тохиолдуулж байгаа (Bossuyt нар, 2015; Gardner нар, 2011; Kostoulas нар, 2017).

Нуклеин хүчил илрүүлэх (НХИ) шинжилгээний арга нь янз бүрийн зүйлийн амьтан болон хүний халдварт өвчнийг илрүүлэх оношилгооны үндсэн арга хэрэгсэл болж байна. Полимеразагийн гинжин урвал (ПГУ) нь мал эмнэлгийн анхан шатны тусламж үйлчилгээний цэгт ашиглаж болох нуклеин хүчлийг тогтмол дулаанд олшруулдаг багаж хэрэгсэл, технологиор хангагдсан мал эмнэлгийн лабораторид эн тэргүүнд сонгон хэрэглэгдэж, хээрийн судалгаанд улам бүр нэвтэрч байна. Үүнээс гадна хатуу фазат эсхүл шингэн фазат бичил чипийн арга нь ген экспрессийн өөрчлөлтийг илрүүлэх ач холбогдолтой арга хэрэгсэл болж байна. Эдгээр шинжилгээний аргад ашиглагдаж байгаа нуклеин хүчлийн олшруулалтын арга нь уг шинжилгээний анализын мэдрэх чанарыг нэмэгдүүлнэ. Олшруулах урвалаас гарсан бүтээгдэхүүнийг агарозын гель дээр нүдээр харах эсхүл ДНХ-тэй холбон будах аргаар эсхүл тэмдэглэгээт проб (ж.нь: бодит цагийн (ут)ПГУ-ын усжин задардаг проб, эсхүл бичил чип ашиглан өвөрмөц пробыг хатуу гадаргуу эсхүл мөхлөгийн гадаргуу дээр барьж холбогдох аргаар тус тус илрүүлнэ. Илрүүлэхээр зорьсон хэд хэдэн нуклеин хүчлийн дарааллыг урвалын нэг цодонд эсхүл илрүүлэхээр зорьсон шинжлэгдэхүүн болон хяналтыг бүгдийг нь урвалын нэг цодонд нийлүүлж олшруулах урвалын дүнд үүссэн янз бүрийн бүтээгдэхүүнийг мултифлекс хэлбэрийн төрөл бүрийн ПГУ-аар илрүүлж болно. Энэ аргын давуу тал илэрхий байгаа ч шинжилгээний гүйцэтгэлийг алдагдуулахгүй байх үүднээс урвалын оновчийг олж тохируулах, баталгаажуулахад ихээхэн анхаарна. Үүний адилаар янз бүрийн зүйлийн амьтанд эсхүл ПГУ-аар илрүүлсэн үүсгэгчийн омогт байгаа нуклеотидийн өөр өөр дараалалтай холбогддог тэмдэглэгээт пробыг нэг багц праймертай хамт ашиглан олон талын үр дүн гаргадаг ПГУ-ыг бий болгож болно (Wakeley нар, 2005; 2006).

НХИ олшруулалтын арга нь зорилтот уг урвалаар нуклеотидийн өөрмөц дарааллыг эрчимтэй шугаман өсөлтөөр олшруулах зарчимд үндсэндээ суурилдаг. НХИ аргын анализын мэдрэх болон өвөрмөц чанар өндөр байдаг учраас НХИ шинжилгээгээр бий болсон бүтээгдэхүүнийг болон дээжийн дараагийн шатны шинжилгээг хүрээлэн буй орчноос бохирдуулахгүй байхад анхаарч түүнээс сэргийлэх тусгай арга хэмжээ авах, үй ажиллагааны нэг чиглэлийн урсгалыг баримтлан ажиллах шаардлагатай байдаг. Дараагийн шатанд хийх шинжилгээнд, жишээ нь гель нэмэх эсхүл угсраад хийх шинжилгээнд зориулсан урвалын цодонг лабораторид таглахгүй орхих нь асуудал үүсгэх илүү магадлалтай. Ийм төрлийн бохирдлоос сэргийлэхийн тулд шинжилгээний тодорхой үе шатны ажлыг тус тусдаа өрөөнд эсхүл шүүгээнд хийх, лабораторийн хормогч болон бээлийг сольж байх, цэвэрлэгээний ажилд хатуу шаардлага тавих гэх мэт лабораторид хэрэгжүүлэх зааврыг хатуу мөрдөх хэрэгтэй (Viljoen нар, 2005; Амьтны эрүүл мэндийн лабораторийн стандартын дэд хороо).

Ийм учраас ерөнхийдөө оношлох шинжилгээнд таглагддаг цодонд шинжилгээ хийх нь илүү тохиромжтой (Sawyer нар, 2006). Хийсэн шинжилгээ төлөвлөсөн ёсоор явагдсаныг баталгаажуулах үүднээс шаардлага хангасан хяналтын дээжийг бүх төрлийн шинжилгээнд хэрэглэх нь чухал. Шинжилгээний арга боловсруулахад хэрэглэх бүх дээжийн гарал үүсэл тодорхой тогтоогдсон, сургалт, багаж төхөөрөмжийн засвар үйлчилгээ, хяналт шинжилгээ нь шаардлагын төвшинг хангасан байх чанарын тогтолцооны хүрээнд уг шинжилгээний аргыг боловсруулж баталгаажуулсан байх хэрэгтэй (Burkhardt, 2000).

А. ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГА БОЛОВСРУУЛАХ ҮЕ ШАТ

1. Шинжилгээний аргыг хэрэглэх зорилгыг тодорхойлох

Шинжилгээний зорилго:

- Илрүүлэх эсхүл баталгаажуулах шинжилгээнд аль эсхүл аль аль зорилгоор хэрэглэх үү?
- Эмгэг төрүүлэгчийг бүлгээр нь илрүүлэхэд зориулсан шинжилгээний арга уу?
- Өвчин үүсгэгчийг дангаар нь илрүүлэхэд зориулсан уу?
- Вакцинжуулсан болон халдвар авсан амьтныг ялгавалах зориулалттай юу?

Шинжилгээний арга боловсруулахдаа эхлээд уг шинжилгээний аргыг боловсруулах тухайлсан зорилго болон шинжилгээний аргын хэрэглээг тодорхойлно. Зорилго болон хэрэглээ нь шинжилгээний аргыг хөгжүүлэх явцад гарах олон шийдлийг тодорхой болгож өгнө. Жишээ нь шувууны томууны бүх дэд хэвшил эсхүл хувилбарыг илрүүлэхэд тэр бүгдийг хамарч өргөн хүрээнд илрүүлэх шинжилгээний арга боловсруулна. Үүний эсрэгээр гемаглютининий хэвшил тодорхойлоход илүү өвөрмөц шинж чанарын шинжилгээний арга шаардагдана. Зарим шинжилгээний аргын тухайд вирусийн бүлгийг илрүүлдэг жишээ нь үхрийн вируст диарей (ҮВД), хилийн өвчин (ХӨ), гахайн сонгомол мялзан (ГСМ) вирус илрүүлэх пестивирусийг нийтэд нь илрүүлдэг байхаар зохиогдсон байхад зарим аргын тухайд дан нэг зүйлийн үүсгэгч илрүүлэх эсхүл ХАВАЯ (халдвартай амьтныг вакцинжуулснаас ялгаварлах) арга ашиглан тухайн амьтны дархлааны статусыг тогтоох зориулалттай байдаг. Байгалийн халдвартай гахайг вакцинжуулсан зэрлэг гахайнаас генетикийн аргаар ялгаварлахад зориулсан ГСМ өвчний вирусийг илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ-ын талаар саяхан нийтлэгдсэн нь дээрх аргын нэг жишээ юм (Agianniotaki нар, 2017; Liu нар, 2009; Wolff нар, 2021. Ийм аргын өөр нэг жишээ нь гахайн сонгомол мялзан (ГСМ) өвчний вирус, үхрийн арьс товруутах (ҮАТ) өвчний вирус илрүүлэх бодит цагийн ПГУ бөгөөд энэ аргаар байгаль дахь вирусийн халдвар авсан амьтныг вакцинжуулсан амьтнаас ялгаварлах боломжтой (Agianniotaki нар, 2017; Liu нар, 2009; Wolff нар, 2021). Оношилгооны аргыг зорилгынх нь дагуу ашиглах талаар Гарднер нар (2021) жишээнд тулгуурлан тоймложээ. Газрын амьтны халдварт өвчнийг оношлох шинжилгээг баталгаажуулах 1.1.6 бүлгийн 1-р дүгээр хүснэгтэд оношилгооны мэдрэх болон өвөрмөц чанар, таамагласан утга, магадлалын харьцаа гэх мэт шинжилгээний аргын үзүүлэлтийн хамаарлыг тодотгож оруулсан байна.

2. Шинжилгээний арга боловсруулах, турших

2.1. Чанарын удирдлага

Шинжилгээний аргыг чанарын удирдлагын болон хяналтын өндөр стандарт хангасан лабораторид боловсруулсан байх нь чухал (Бүлэг 1.1.5 *Мал эмнэлгийн шинжилгээний лабораторид дахь чанарын удирдлага* хэсийг үзэх). Шинжилгээний аргыг боловсруулах, баталгаажуулах үед шинжилгээний гүйцэтгэл болон тохирлыг баталгаажуулсан баримт мэдээллийг өөрчлөхгүй хэвээр нь байлгах ёстой ба учир нь уг шинжилгээг цаашид тогтмол хийдэг болох үед өвчний статус болон түүнээс улбаалах үйл ажиллагааг тодорхойлох үндэслэл болж өгнө. Лабораториуд шинжилгээний аргыг баталгаажуулахад ашигласан дээж, урвалж, аргыг нарийн бүртгэж түүний хураангуй болон тайланг төвөггүй авч танилцан нягтлан хянаж болохоор олон нийтэд зориулсан өгөгдлийн санд аюулгүй хадгална. Шинжилгээний аргыг эрх бүхий үндэсний байгууллагын баталгаажуулалтад оруулахдаа уг шинжилгээнд хэрэглэх дээж, хувилан ихэрлүүлэх дээжийн тодорхойлолт, баталгаажуулалтын үе шат бүрийн статистик дүн шинжилгээг хамарсан цогц тайлан бэлтгэнэ.

- Зорилтот популяциас ямар төрлийн сорьц хэрэглэх вэ?
- Өвчний үүсгэгч өвчилсөн амьтны хаана нь илүүтэй үүрлэх вэ?
- Сорьц цуглуулах, хадгалах, тээвэрлэхэд ямар арга хэрэглэх гэж байгаа вэ, энэ нь шинжилгээний үр дүнд ямар нөлөө үзүүлж болох вэ?
- Баталгаажуулах дээжийн багцад зорилтот популяцийг төлөөлөх дээж байгаа юу?

2.2. Жиших лавлагаа материал

Сорьц сонгох (*Бүлэг 1.1.2 Оношилгооны сорьц цуглуулах,илгээх, хадгалах*). Биобанк болон жиших лавлагаа дээж сонгон хэрэглэх нэмэлт мэдээллийг Уатсон нарын (2021) бүтээл болон *Жиших лавлагааны дээж болон багц дээж* 2.2.6-р бүлгээс үзнэ үү.

Ихэнх өвчний тухайд нуклейн хүчил илрүүлэх (НХИ) шинжилгээнд шаардагдах сорьц нь илрүүлэх шинжилгээнд ашигладаг сорьцтой бараг адилхан. Эрхтний сорьцыг жижиглэн жигдрүүлэх аргын оронд эрхтнийг дөнгөж зүсээд арчдасан сорьц авдаг, гахайн үржил, амьсгалын замын хам шинж (ГҮАЗХШ) өвчнийг гахайд илрүүлэхэд шүлсний сорьц авах (Prickett нар, 2008) шүлхий өвчний вирус, гахайн африк мялзан өвчний вирус илрүүлэхэд амны хөндийн шингэнийг хөвөн бойтуурт шингээн авах

(Goonewardene нар, 2021; Mouchantat нар, 2014; Vosloo нар, 2015) эсхүл сүргийн төвшинд үхрийн вируст диарей (ҮВД) өвчний статус тогтооход зориулсан бөөний сүүний сорьц гэх мэтээр амьтны биеийг гэмтээлгүйгээр авсан сорьцыг ашиглах хандлагатай болж байна. Хэрэв шинжилнэ гэж тооцож байгаа бол бөөний сүү гэх мэт нийлүүлсэн сүүний сорьцыг шинжлэхээр шингэлбэл доторх зорилтот шинжлэгдэхүүнд болон оношилгооны мэдрэх чанарт хэрхэн нөлөөлөхийг уг шинэ аргыг боловсруулагчийн зүгээс анхааран үзэж үнэлгээ хийн энэ талаар уг аргыг баталгаажуулах төлөвлөгөөндөө оруулсан байх хэрэгтэй (дор үзэх). Ходоод гэдэсний үрэвсэлтэй холбоотой янз бүрийн вирус илрүүлэхэд баасны дээж, хилийн өвчний вирус (Kalaiyarasu нар, 2019), үхрийн вируст диарей өвчний вирус (Singh нар, 2011; Zoccola нар, 2017) гэх мэт зарим вирус илрүүлэхэд үсний дээжийг өргөн ашиглах болов.

2.3. Шинжилгээний аргын зохиомж (зорилгоо хангах)

2.3.1. Шинжилгээний аргын зорилго, нуклеотидийн зорилтот дараалал

Үнэлгээнд байгаа шинжилгээний зэхэц арга (ҮБШЗА)-ын зорилго нь нуклеин хүчил (НХ)–ийн онилсон дарааллын сонгон олж хангалттай хэмжээгээр тодорхойлоход оршино. Амьтны шинээр дэгдсэн өвчнийг тандах ажилд юуны өмнө өргөн хүрээтэй илрүүлдэг шинжилгээний аргаар олон тооны дээж шинжилж улмаар түүний үүсгэгчийн шинж чанарыг тодорхойлох өвөрмөц шинжилгээ хийнэ. Өргөн хүрээтэй илрүүлэх шинжилгээ хийх шаардлагатай бол түүнийг автоматжуулсан эсхүл энгийн шинжилгээ хийдэг лабораторид эсхүл түргэн сорил ашиглан хээрийн нөхцөлд хийх эсэхээ авч үзнэ

- Тухайн шинжилгээг зөвхөн тодорхой бүс нутагт хэрэглэх үү эсхүл дэлхий дахинаа юу?
- Тухайн шинжилгээний мэдрэх чанар эерэг дээжийг өнгөрөөлгүй илрүүлэхэд хангалттай юу, бүгдийг хамран илрүүлэх анализийн өвөрмөц чанар хангалттай эсэх?
- Баталгаажуулж барагдахааргүй өндөр хувиар илрэх хуурамч эерэг дүнгийн нөлөөг харгалзан үзэх
- Үр дүн хурдан гаргах боломжтой болон эсхүл шаардлагатай юу?
- Эмгэг төрүүлэгчийн эмгэг үүсгэх хэвшил (омог) тодорхойлох/баталгаажуулах баталгаажуулалтын (анализийн хэрэгсэл) арга ашиглах уу?
- Авсан арга хэмжээнд чухал ач холбогдолтой омгийг тодорхойлох уу?

Шувуу томуугаар жишээлэхэд илрүүлэх шинжилгээгээр дэлхийн тодорхой нэг бүсэд эсхүл бүхэлд томууны А хүрээний бүх мэдэгдэж байгаа дэд хэвшил эсхүл хувилбарыг илрүүлдэг байх ёстой. Томууны А хүрээний бүх вирусийг илрүүлэхийн тулд уг шинжилгээний мэдрэх чанар өндөр, анализын өвөрмөц чанартай (өргөн хүрээнд илрүүлдэг) байх ёстой. Гэвч шувууны халдварын бодит байдлыг тогтооход төвөг учруулах учраас уг шинжилгээ нь өөр аргаар баталгаажуулж амжихааргүй өндөр хувь хэмжээгээр хуурамч эерэг дүн гаргадаггүй байх хэрэгтэй. Иймд тухайн шинжилгээний хэрэглэх зорилгод нийцэхгүй байгаа ойр хамааралтай ч чухал биш үүсгэгчийг ялгаварлан үгүйсгэх нь чухал юм.

Нийтлэгдсэн бүтээл, өгөгдлийн санд хуримтлагдсан нуклеотидийн дараалал, дотооддоо гаргасан нуклеотидийн дарааллын баримт мэдээлэл гэх мэт бүх байгаа мэдээллийг нуклеотидийн зорьсон дарааллыг зохиомжлохдоо ашиглана. Зорилтот тохиромжтой дарааллын загвар гаргах, праймер, пробын зохиомжийг оновчтой болгоход ашиглах программ хангамж бий. Илрүүлээд ялган тогтоох гэж байгаа зорилтот дараалал, хэрэглэх праймер/пробын үзүүлэлт, хийх шинжилгээг хэрхэн оновчтой болгоход голлон анхаарна. Эхний хоёр үе шатыг компьютерээр, гуравдахыг туршиж үзэх аргаар гүйцэтгэнэ. Нэмэлт мэдээллийг Bustin & Huggett, 2017; Rodriguez нар, 2015; Thornton & Basu, 2015 нарын бүтээл болон ПГУ-ын Кайжений зөвлөмж үзнэ үү. Гол үе шат нь:

i) Зорилтот хэсгийг ялган тогтоох - сонирхсон бичил биетэнд илрүүлэх бай болгохоор нуклеотидийн дарааллыг тодорхойлохын тулд ҮБШЗА-ын зорилгыг харгалзах болон, олон янзын өсгөврийн төлөөлөлд компьютерийн программаар харьцуулалт хийж сонгох арга ашиглана.

ii) Праймер болон пробын үзүүлэлтийг тогтоох:

a. Хайлах температур (Tm);усжин задардаг пробтой стандарт ПГУ-ыг хамгийн сайн гүйцэтгэлтэй явуулахад пробын хайлах температур праймерийнхаас 8–10°C-ээр илүү, праймерүүдийн хайлах температурын зөрүү 1°C-ээс бага байна.

б. Бодит цагийн стандарт ПГУ-ын шинжилгээнд ашиглах праймер болон пробын урт 15 болон 30 хос суурийн хооронд, ПГУ-ын бүтээгдэхүүний урт 50 болон 150 хос суурийн хооронд (зохистой нь <80 х.с.) байна.

Гэрэл цацаргагч будаг сонгох

• Гэрэл цацаргагч будагтай проб

Усжин задардаг проб ашигладаг ПГУ зэрэг бодит цагийн ПГУ-д гэрэл цацруулагч янз бүрийн будаг хэрэглэж болно. Сонгож авсан гэрэл цацруулагч будаг бодит цагийн ПГУ-ын арга хэрэгслийн гэрэл шингээлтийн болон гэрэл цацруулалтын спектр (олон өнгөт судал)-т тохирсон байх хэрэгтэй. Шинжилгээний оновчийг тохируулах ажлын хүрээнд багаж хэрэгслээ будаг тус бүрийн спекторт тохируулж өгнө. Гэрэл цацруулагч янз бүрийн будгийн шинж чанарт холбогдох дэлгэрэнгүй мэдээллийг төрөл бүрийн проб үйлдвэрлэгчийн техник туслалцааны тухайн орон нутгийн багаас авах боломжтой.

Бодит цагийн ПГУ-ын зарим төхөөрөмжид ROX–ыг урвалын идэвхгүй лавлагаа будаг болгон ашиглана. Үүнтэй холбоотойгоор ROX-ын спектортой давхцахаар будаг ашиглахгүй байх нь зүйтэй. ПГУ-ын илрүүлэлтийн мэдрэх чанарыг ихэсгэдэг учраас боломжтой бол пробд зориулан гэрэл цацруулалтын эрчим ихтэй будаг (ж.нь: FAM) сонгох хэрэгтэй.

Мултифлекс ПГУ-ын шинжилгээнд гэрэл шингээлтийн болон гэрэл цацруулалтын спектр хамгийн бага давхцахаар будаг сонгоно. Ингэснээр спектр холилдохгүй оновчтой болно. Суурь гэрэл цацруулалтыг багасгахад тохирсон квинчерийг тохируулан сонгох нь маш чухал. Өвөрмөц бус суурь гэрэлтэлтийг багасган ПГУ-ын мэдрэх чанарыг сайжруулдаг учраас DABCYL болон хар нүхний квинчер гэгдэх (BHQ) гэх мэт гэрэл цацаргадаггүй квинчерийг гэрэл цацаргагч уламжлалт (ж.нь:. TAMRA) квинчерээс илүү нийтлэг ашиглаж байна.

Өндөр үр нөлөөтэй хар нүхний квинчерийг ZEN эсхүл TAO гэх мэт дотоод хоёрдогч квинчертэй хослуулсан давхар квинчертэй проб ашиглах нь пробын үйлчлэлийг улам сайжруулдаг байна.

• Будаг ашигладаг ПГУ-ын будаг

Будаг ашигладаг (пробгүй) бодит цагийн ПГУ-д өргөн ашигладаг гэрэл цацаргагч будаг бол SYBR Green юм. SYBR Green ашигладаг шинжилгээнд нуклеотидийн дараалалд өвөрмөц хоёр праймер шаардлагатай учраас шинжилгээний өртөг хямд, хүчин чадал сайн байдаг. Гэвч SYBR Green нь мультиплекс урвалд бус зөвхөн дан ПГУ-д тохирно. Бодит цагийн ихэнх ПГУ-ын орчинд SYBR Green будаг тохирдог.

Будаг ашигладаг бодит цагийн ПГУ-д тохирох будгийн хэд хэдэн хувилбар, үүний дотор EvaGreen (Biotium), SolisGreen (Solis BioDyne), and Bryt Green (Promega), SYTO (Life Technologies), LCGreen® (Idaho Technology, Inc.) гэх мэт будаг бий.

Эдгээр будаг нь SYBR Green-тэй төстэй өвөрмөц шинж чанартай бөгөөд хорт чанар бага, хүрээлэн буй орчинд аюулгүй байх чанар нь сайжирсан, суурь гэрэл цацруулалт багассан учраас шинжилгээний мэдрэх чанар, гүйцэтгэл сайжирсан гэх мэт бусад давуу тал бий. Ийм учраас тэдгээр нь будаг ашигладаг бодит цагийн ПГУ-д хэрэглэх боломжтой хувилбар болж байна.

a. Праймер болон проб тус бүр өөр дотроо болон хоорондоо хамжаа болон нийлэх болон нугалрахаас сэргийлэх,

б. бүтцийн хувьд өөрчлөлттэй нуклеотид ашиглах үед 3’ төгсгөлд 3 нуклеотид өөрчлөгдөхөөс сэргийлэх ба праймерийн өгөгдсөн аль ч байрлалд гарсан өөрчлөлт нь дөрөв дахинаас бага байхаар праймерийг зохионо.

iii) Туршин сорих аргаар шинжилгээний оновчийг тохируулах

а. Праймер пробын төвшрүүлэг, хослол

б. ПГУ-ын холбогдох/уртасгах үе шатны температур

в. Mg2+ болон бүх энзимийн (ж.нь урвуу транскриптаза [хэрэглэдэг бол], ДНХ полимераза) төвшрүүлэг

- Онилсон өвөрмөц дараалалд (ж.нь: GC –аар баялаг) зориулсан ПГУ-ын нэмэлт, идэвхжүүлэгч (ж.нь: диметил сульфоксид [DMSO], үхрийн ийлдэсний альбумин [ҮИА], глицерин)

2.3.2. Туслах болон нэмэлт шинжилгээ

Өвчнийг албан ёсоор мэдэгдэх үйл ажиллагаанд шаардагддаг болон өвчинтэй тэмцэх арга хэмжээнд харгалзах (Бүлэг 1.1.6, хэсэг B.1.4-ийг үзэх) чухал ач холбогдолтой байдаг үүсгэгчийн шинж чанарыг тодорхойлох ажилд хэрэгтэй илрүүлэх шинжилгээнд туслах эсхүл нэмэлт болохоор шинжилгээг хамт хийж болно. Үүний жишээнд шувууны томууг илрүүлэх шинжилгээний явцад ПГУ-аар илрүүлсэн эх бүтээгдэхүүнд нуклеотидийн дарааллыг тогтоох болон гемаглютинин эсхүл неираминидазаг бодит цагийн ПГУ-аар тогтоох ажил орно. Үүгэгчийн шинж чанарыг тодорхойлоход нэмж хэрэглэх туслах аргыг боловсруулах, оновчтой болгох, түр баталгаажуулахдаа тэдгээрийг уг шинжилгээнийхээ зорилгод нийцэж байгаа эсэхийг тодорхойлох шаардлагатай.

- Оновчтой байршил? Бохирдлыг багасгах үүднээс цэвэр өрөө эсхүл шүүгээнүүд хэрэглэдэг үү?
- Дээж бэлтгэх зорилгоор дээжээс хандлан ялгах оновчтой арга? Гар эсхүл автоматат арга уу?

2.3.3. Анхдагч үйлчилгээний цэг (АҮЦ)-т хийх шинжилгээ

Сүүлийн хэдхэн жилд анхдагч үйлчилгээний цэг (АҮЦ) дээр хэрэглэх түргэн сорил мал эмнэлгийн оношилгоонд сайн нэвтэрч (Halpin нар, 2021; Hobbs нар, 2020) байгаа ба түүний шалтгаан нь (1) хэрэглэхэд энгийн, хялбар, (2) үр дүнгээ гаргах хугацаа богино; (3) төвлөрсөн лабораторид сорьц илгээх шаардлагагүй гэх мэт түүний давуу тал юм (Чандер нягтлан шалгасан тайлан, 2023). Малын эмч, төрийн тохируулагч байгууллага, үйлдвэрлэгчид мал амьтны эрүүл мэндийг хамгаалах тохирсон арга хэмжээг шаардлагатай бол эртхэн эхлүүлэх шийдвэрийг цаг алдалгүй гаргах хүсэл зорилготой байдаг нь АҮЦ-т хэрэглэх шинжилгээний аргыг хурдацтай боловсруулахад нөлөөлж байна.

Төрөл бүрийн эмгэг төрүүлэгчийг АҮЦ дээр илрүүлэх арга болгон, тухайлбал LAMP, хеликазагаас хамааралтай ДНХ-ийн олшруулалт (HAD), нуклеин хүчлийг рекомбиназа полимеразагаар олшруулах (RPA) гэх мэт изотермийн олшруулалтын аргыг тус тус ашиглах болов (Bath нар, 2020; Hassan нар, 2022; Velayudhan & Naikare, 2022). АҮЦ дээр хэрэглэх аргын мэдрэх чанараас доогуур тооны вирус агуулсан дээж шинжилчхээд хуурамч сөрөг гэсэн үр дүн гаргахгүйн тулд халдвартай гэж таамаглаж байгаа амьтанд хийсэн шинжилгээний үр дүнг эцэслэн мэдээлэхдээ болгоомжтой хандах хэрэгтэй. АҮЦ дээр хэрэглэх шинжилгээн дээр нэмээд лабораторид суурилсан шинжилгээг хийхдээ боломжтой бол оношилгооны яг ижилхэн жиших лавлагаа дээж ашиглан аль аль аргыг харьцуулан хэрэглэж мэдрэх болон өвөрмөц чанарын аливаа зөрүүг тоторхой гаргаж өгөх хэрэгтэй.

2.4. Хэрэгжих боломжийн судалгаа

- Шинжилгээний хэрэгжих боломжийг цөөн дээжийн багц (зургаагаас найман дээж) ашиглан тогтоосон уу?
- Шинжилгээний сөрөг болон эерэг үр дүнгийн хоорондын зааг тодорхой байгаа юу?
- Анадизын харьцангуй мэдрэх чанарыг урьдчилан тогтоохын тулд матриксд дараалсан шингэлэлт хийдэг үү?

Шинээр боловсруулсан шинжилгээний загвар аргад баталгаажуулалт хийхээс өмнө, шинж чанарыг нь сайтар судалж тогтоосон, шинжилгээний аргын чадамжид багтах дээжийн багц ашиглан уг арга амьдралд хэрэгжих боломжтой эсэхийг тогтоох судалгаа явуулна. Судалгаанд ашиглах багцад хоёроос доошгүй сөрөг, баттай эерэг, энэ хоёрын дунд байхаар урвалтай дээж орно. Эдгээр дээжийг өөр өөр амьтнаас бэлтгэсэн байвал илүү тохиромжтой. Зориудаар халдварлуулсан амьтны дээж эсхүл өсгөвөр байвал хэрэгжих боломжийн судалгаанд чухал ач холбогдолтой. Шинжилгээгээр тогтоосон тухайн багц дахь илт эерэг болон сөрөг дээжийн үр дүнгийн хоорондын зай аль болохоор хол байх ёстой. Хэрэв уг аргыг одоо байгаа аргын оронд, ялангуяа мэдрэх чанарыг нь чухал шалгуурт тооцдог аргад хэрэглэх боломжтой гэж үзэж байгаа бол түүний анализын харьцангуй мэдрэх чанарыг тогтоохын тулд дараалан шингэлсэн дээжид (шинжлэгдэхүүн нь дээжийн матрикстаа шингэлэгдэнэ) шинжилгээ хийх нь ач холбогдолтой (2.2.8. *Баталгаажсан аргад өөрчлөлт оруулсны дараа хийх шинжилгээний харьцуулалт* бүлгийг үзэх). Шинжилгээний аргаар олон янзын үүсгэгчийг өргөн хүрээнд илрүүлж чадах эсэхийг урьдчилсан байдлаар тогтоохын тулд илрүүлэхийг зорьж байгаа тэдгээр янз бүрийн удмын омог/шугамын эмгэг төрүүлэгчийг, харин тодорхой эмгэг төрүүлэгчийг онцгойлон илрүүлдэг эсэхийг тогтоохын тулд удамшлын хувьд ойр хамааралтай эмгэг төрүүлэгчийг шинжилж үзэх нь чухал байдаг. Жишээ нь сайтар хэрэглэж хэвшсэн ПГУ-хэрэглэхэд өмнө нь тодорхой тогтоож олон жил болсон бүх өсгөврийг илрүүлж чадаж (Smith нар, 2001) байхад сүүлийн үед гарсан хувилбарыг (HeV-g2) илрүүлж чадахгүй байв (Annand нар, 2022; Bowden нар, 2021). Toohey-Kurth нар (2020) мал эмнэлгийн оношилгооны лабораторид бодит цагийн ПГУ-ыг хэрхэн баталгаажуулах, магадлан шалгах, харьцуулах зааварчилгааг боловсруулсан байна.

2.5. Боловсруулах, оновчтой болгох

Цаашдаа тогтмол хэрэглэж байх шинжилгээний аргыг тодорхойлох, оновчтой болгох нь энэ үе шатны ажлын зорилго юм. Үүнд уг шинжилгээг хийхэд тохирох байр байгууламж орно. Шинжилгээний дээж бэлтгэхэд шаардагдах хандлан ялгах үе шат болон шинжилгээ хийх аргачлал аль алиныг авч үзэх нь чухал. Аль ч ПГУ-аар шинжилгээ хийхэд бохирдлыг багасгах үүднээс байр өрөөг хэрхэн цэвэр байлгах зааврыг боловсруулсан байх шаардлагатай. Хэрэв олон дээж шинжилж байхаар төлөвтэй бол автоматаар хандлан ялгах аргачлалыг сонгох нь маш чухал (Jungkind, 2001).

- Урвалжийн төвшрүүлэг болон ПГУ явуулах мөчлөгийн нөхцөлийг оновчтой тогтоосон уу?
- Жаахан л өөрчлөхөд шинжилгээний гүйцэтгэлийг оновчтой болгодог ямар хүчин зүйл байгааг олж тогтоосон уу?
- Тэрхүү өөрчлөлтийн хязгаарыг тогтоосон уу?

Дээж хандлан ялгах болон шинжилгээ хийх аргыг оновчтой болгох үүднээс хэд хэдэн өөр арга зүй, янз бүрийн төвшрүүлэгтэй урвалж, темплат, урвалын хугацааг туршин шалгаж үзэх шаардлагатай. Үүнд зөвхөн нэг хувьсагчийг нэг удаа өөрчлөөд эсхүл тухайн шинжилгээнд олон хүчин зүйлийг харгалзан ашиглана (Бүлэг 1.1.6-г үзэх). Шинжилгээний аргачлал доторх эгзэгтэй хэсэг нь байж шинжилгээ тогтвортой явагдахад нөлөөлж болохоор, жаахан л өөрчлөхөд оновчтой болгочихдог ямар хүчин зүйл байгааг олж тогтоох нь чухал байдаг. Ерөнхийдөө шинжилгээний үе шатыг оновчтой болгоход харьцангуй амархан байдаг ч нуклеин хүчлийг найдвартай ялган авах, шинжилгээний бүх урвалж, аргачлалын үе шатыг оновчтой болгох, уг шинжилгээг лабораторид тогтмол ашиглах боломжтой болгоход анхаарах хэрэгтэй (Burkhardt, 2000).

ПГУ-ын хяналт олон янз бий: тохирсон хяналтыг хэрэглэх нь шинжилгээ төлөвлөсөн ёсоор хийгдэж байгааг харуулах ач холбогдолтой. Шинжилгээнд ашиглавал зохистой төрөл бүрийн хяналтад:

2.5.1. Шинжлэгдэхүүн-эерэг хяналт

Эерэг хяналт нь уг шинжилгээгээр илрүүлж чадах дунд зэргээс сул эерэг урвалын хязгаарт багтах үзүүлэлттэй байх ба түүнийг шинжилгээ хийх бүрдээ ашиглана. Эерэг хяналт нь эерэг болох нь нэгэнт тогтоогдсон хээрийн сорьц эсхүл, жишээ нь зориудын халдвар хийх гэх мэт аргаар дээрхтэй адилтгах сорьцоос бэлтгэсэн хандлан ялгалтын хяналт, аль эсхүл нийлэгжүүлсэн хяналт, плазмид, генийн хэрчим эсхүл зорилтот ген агуулсан *in-vitro* хуулбарласан РНХ–ийн аль нэг нь байж болно. Хандлан ялгалтад зориулсан хяналт нь дээжийн үндсэн боловсруулалтын бүхий л үе шатад хэрэглэгдэх давуу талтай байхад харин плазмидан хяналт нь зөвхөн ДНХ-ийг олшруулах үе шатны хяналт болж өгнө. Хэрэглэхээр алийг нь ч сонголоо гэхэд эерэг хяналтын цувралыг ахиухан хэмжээгээр бэлтгэж шинжилгээ хийхэд баталгаатай урвалжит чанартай байлгахын тулд нэг удаагийн хэрэглээний цодонд жижиглэн тасалж хуваах ба уг хяналтын бэлдмэлийн найрлага нэгэн жигд болсон эсэхийг шалгана. Эерэг хяналтын цувралыг цаашид уг шинжилгээний аргын гүйцэтгэлд, ялангуяа оновчтой болгох үе шатад хяналт шинжилгээ хийхэд ашиглагдана.

- Эерэг хяналт ашиглан чанарыг баталгаажуулсан их хэмжээний материал бэлтгэж ҮБШЗА-ыг оновчтой болгох, баталгаажуулах ажилд тасралтгүй хяналт-шинжилгээ хийж байхад зориулан нэг удаагийн хэрэглээний цодонд жижиглэн тасалж хуваасан уу?
- Дотоод хяналтын давуу болон дутагдалтай тал аль алиныг авч үзсэн үү?
- Саатуулагчийн хяналтын зорилго болон хэрэглээг шинжилгээний зааварт тодорхой зааж өгсөн үү?

Боломжтой бол, жинхэнэ халдварын урвалаас амархан ялгаж болохоор эерэг хяналтыг сонгох нь зүйтэй. Үүний жишээнд нуклеотидийн өөр дараалал оруулж (шинжилгээний гүйцэтгэлд үл нөлөөлөх хэсэгт нь) нийлэгжүүлсэн хяналт эсхүл тухайн бүс нутагт жинхэнэ халдвар үүсгэх магадлал багатай, ховор үүсгэгчийн омог орно. Ингэснээр жинхэнэ эерэг дээж болон эерэг хяналтаар бохирдсоноос үүсэх хуурамч эергийг нуклеотидийн дараалал тогтоох аргаар хялбархан ялгах боломжтой болно.

2.5.2. Темплатгүй хяналт

Темплатгүй хяналт болгон хавтангийн тодорхой үүрэнд нуклейн хүчлийн темплат нэмээгүй (темплатын эзлэхүүнийг нуклейн хүчилгүй буфер, жишээ нь усаар орлуулна) дан мастер холимог хийж бэлтгэнэ. Дээжийн мастер холимогт ПГУ-аар ямар нэг бүтээгдэхүүн олшрохгүй байх ёстой атал хэрэв олширчихвол дээж бохирдсоныг энэ хяналтаар илрүүлэхээс гадна праймерийн хамжаа нийлэлт, ПГУ-д хэрэгцээгүй бусад зүйл байгаа эсэхийг хянана. Шинжилгээний тохиргоо хийхдээ темплатгүй хяналтын тоо хэд, ямар байршилтай байхыг авч үзнэ. Ерөнхийдөө 96 болон 386 үүртэй хавтан ашиглаж байгаа нөхцөлд (хавтангийн үүрний ойролцоогоор 5%) тухайн шинжилгээний эсхүл нэмэлт хавтанд санамсаргүй сонголтоор тарааж хийгээд шинжилнэ.

2.5.3. Саатуулалтын хяналт

Шинжилгээнд нийтлэг хэрэглэдэг баас, сүү гэх мэт дээжид НХ-ийн олшруулалтыг саатуулдаг үйлчлэлтэй бодис угаасаа агуулагддаг. Сорьц цуглуулахад ашигладаг цус үл бүлэгнүүлэгч, зөөвөрлөлтийн орчин НХ олшруулалтыг бас саатуулна (Yan нар, 2020). Хэрэв саатуулалтын хяналтын дээж сөрөг дүн үзүүлбэл энэ нь шинжилж байгаа дээжид саатуулагч бодис агуулагдаж байгаа, шинжилгээ буруу явагдсан, оношилгооны дээжид гарсан сөрөг үр дүн найдваргүй болохыг харуулна.

Баталгаажуулалтын явцад шинжилгээний гүйцэтгэлд дээжийн матриксийн нөлөөллийг үнэлсэн баримт мэдээлэл нь саатуулалтын хяналт хэрэгтэй эсэхийг эрсдэлд суурилан тогтоох зөвлөмж болж өгнө. Хэрэв саатуулагч бодисын нөлөөлөл их байхаар байвал саатуулалтын хяналтыг дээж шинжлэх бүрдээ хамт шинжилнэ. Мал эмнэлгийн шинжилгээнд хийж байгаа саатуулалтын хяналт-шинжилгээг саяхан нягтлан хянаад Яан нар (2020) ПГУ-д саатуулагч бодис илрүүлэхэд ашиглаж болох хоёр ангиллын дотоод хяналтыг боловсруулжээ.

i) Өөрөөс үүсэлтэй дотоод хяналт

Саатуулалтын хяналтаар олон зүйлийн амьтанд байдаг, тухайн зүйлийн амьтанд өвөрмөц эсхүл бүтцийн генийг сонгох нь нийтлэг байдаг. Энэ хяналт нь шинжлэхээр төлөвлөсөн зүйлийн амьтнаас дээжийг зөв авсныг болон түүнээс НХ-ийг зөв ялгасныг бас харуулна. Өөрийн гаралтай дотоод хяналтад рибосомын РНХ-ийн 18S (18S рРНХ, бүх эгэл бөөмт эсэд, 16S рибосомын РНХ (16S рРНХ, бүх жинхэнэ бөөмт эсэд), бета актин (ACTB, шувууны, үхрийн, гахайн), глицеральдгип-3-фосфат дегидрогеназа (GAPDH, адууны, үхрийн, нохойн, зөгийний) зэрэг хяналт орно.

Өөрөөс үүсэлтэй генийн шинжилгээний үр дүнг боловсруулан үнэлгээ өгөхдөө болгоомжтой хандах хэрэгтэй бөгөөд учир нь өөрийн гаралтай тэдгээр ген саатуулагч бодис агуулагдаж байгаа нөхцөлд ч ихэвчлэн олон тоогоор хуулбарлагдан илэрдэг байхад уг шинжилгээгээр дээжид илрүүлэхийг зорьсон нуклеотидийн дараалал олшруулалтын үе шатнаас эхлэн саатуулагч бодисоор саатуулагдсанаас шалтгаалан маш цөөн тоогоор хуулбарлагддаг. Ийнхүү өөрийн гаралтай дотоод хяналт шинжилгээний үр дүнг будилуулахуйц хуурамч сөрөг үр дүн үзүүлэх өндөр эрсдэлтэй байдаг. Гэвч дээжид угаасаа агуулагддаг өөрийн гаралтай гентэй холбоотой эрсдэл байгааг анхааран хэрэглэвэл өөрийн гаралтай хяналтын ген нь саатуулагч бодисыг илрүүлэх болон дээжийг зөв авч, хадгалж, нуклейн хүчлийг (шинжилгээг бүхлээр хийхэд) ялган авсны баталгаа болж өгнө.

ii) Гаднын гаралтай дотоод хяналт

Гаднын гаралтай дотоод хяналт нь плазмидад агуулагдах ДНХ-ийн урт эсхүл нуклейн хүчлийг ялган авахын өмнө тодорхой төвшрүүлэг бүхий задлагч буферт ихэвчлэн нийлүүлдэг *in-vitro* хуулбарлагдсан РНХ гэх мэт зорилтот зохиомол бай юм. Энэ нь ПГУ-аар нуклейн хүчлийг олшруулалт саатуулалтыг хянах илүү тогтвортой, стандартчилсан хяналт болж өгнө. Гаднын үүсэлтэй дотоод хяналтыг нэг угсаа гарлын эсхүл өөр угсаа гарлынх байдлаар зохион бүтээж болно.

a. Гаднын гаралтай нэг угсааны дотоод хяналт нь шинжилгээний зорилтот хэсэгтэй ижилхэн праймерийн холбогдох хэсгийг агуулсан8 нийлэгжүүлсэн темплат боловч түүнийг олшруулах үед өөр хэмжээтэй бүтээгдэхүүн гарах эсхүл эмгэг төрүүлэгч үүсгэгчээс ялгаварлах өвөрмөц проб хэрэглэнэ (Hoorfar нар, 2004; Sawyer нар, 2006; Schrader нар, 2012). Энэ аргын давуу тал нь шинжилгээнд ашигладагтай ижилхэн праймер ашиглах ба маш нарийн төвшрүүлэгтэйгээр хяналтыг нэмж болно. Харин уг аргын дутагдалтай тал нь праймер болон dNTP-үүдэд өрсөлдөн холбогддогийн улмаас шинжилгээний анализын гүйцэтгэл буурдаг байна. Шинжилгээний аргын анализын мэдрэх чанарыг алдагдуулах нөлөө гаргахгүйн тулд уг аргыг оновчтой болгох явцдаа болгоомжтой байх хэрэгтэй.

б. Гаднын гаралтай өөр угсааны дотоод хяналтыг зохион бүтээхдээ өвөрмөц бөгөөд тусгай праймер, проб ашигладаг (Hoorfar нар, 2004; Schrader нар, 2012). Нэг угсааны дотоод хяналтын нэгэн адилаар ПГУ-д ашиглах урвалжийн өрсөлдөн холбогдолтыг багасгах үүднээс түүний оновчийг тохируулах шаардлага гардаг. Гаднын гаралтай өөр угсааны дотоод хяналтыг янз бүрийн зүйлийн амьтан болон дээжийн төрөл бүрийн матрицад үр дүнтэй хэрэглэдэг оношилгооны лабораториудад ашиглах нь нийтлэг байдаг.

2.6. Шинжилгээний чадамж

- Шинжилгээний чадамжийг тогтоохын тулд шинжилгээ хийхээр зорьсон матрицад дээжээ шингэлсэн үү?
- Шинжилгээний чадамжийн хязгаар нь ийм шинжилгээ хийхэд байвал зохих хэвийн хэмжээнд байна уу?

ПГУ-ын шинжилгээний чадамжийн хязгаарыг халдварлах тун (ж.нь: TCID) нь тогтоогдсон бүхэл вирус эсхүл хуулбарлагдсан тоо нь тодорхой нийлэг бүтээц гэх мэт жиших лавлагаа дээжийг таньцлах замаар тодорхойлно. Жиших лавлагааны энэ дээжийг шинжлэх дээжийнхтэй ижилхэн матрицад шингэлэх ба ө.х. хэрэв дээжийн матриц нь цус бол дээжийг буферт шингэлчихвэл шинжилгээний чадамжийг тодорхойлоход тохиромжгүй болно. Таньцлах дараалсан шингэлэлт тус бүрийг ихэрлүүлж олон болгоод шинжлэх ба гарсан Cq утгыг координатын хавтгайд лавлагааны дээжийн төвшрүүлгийн (TCID, шингэлэлт, геномын хуулбарын тоо гэх мэт) эсрэг байрлуулна. Шинжилгээний анализын хязгаар тодорхой бол оношилгооны илэрхий эерэг дээжийг таньцлан шинжилгээний аргын чадамж болон эцсийн цэгийн Cq утгыг хялбархан гаргахад зөвлөмж болж өгнө. Гарсан тоо баримтаар

шинжилгээний эерэг, сөрөг, эргэлзээтэй үр дүнгийн хязгаарыг тогтоох үнэлгээний шалгуурыг тогтооно.

2.7. Тогтвортой чанар

Урвалж бодисын төвшрүүлэг ялимгүй өөрчлөгдөх болон/эсхүл янз бүрийн үе шатны боловсруулалтын хугацаа болон температур бага зэрэг хэлбэлзсэн ч тухайн шинжилгээ тогтвортой явагддаг байвал түүнийг олон лабораторид нэвтрүүлэхэд гаргасан үр дүн нь өөр хоорондоо тохирдог байх болно. Шинжилгээний аргыг оновчтой болгох явцад үйл ажиллагааны үе шат, урвалж бодис, багаж төхөөрөмжид байгаа ноцтой гэж үзэхээр зүйлийг олж тогтооно. Шинжилгээнд гарч болох хэлбэлзлийг багасгахын тулд ноцтой хүчин зүйл, тэдгээрийг зөвшөөрөн хэрэглэж болох хязгаарыг шинжилгээний зааварт сайтар тодорхойлж оруулах хэрэгтэй. Эцсийн дүндээ чанарын баталгаатай дотоод болон гадаад хяналтыг ахиухан бэлтгэн шинжилгээ бүрд байнга хийх хяналт-шинжилгээнд хэрэглэвэл шинжилгээний нарийвчлал болон тохирол хангагдана.

2.8. Жиших лавлагаа дээж ашиглан шинжилгээнд тохируулга хийх

- Шинжилгээндээ лавлагааны хөндлөнгийн стандартаар тохиргоо хийсэн үү
- Лавлагааны хөндлөнгийн стандарт байхгүй тохиолдолд дотоодын лавлах стандартыг бэлтгэсэн үү?
- Шинжилгээг боловсруулах болон баталгаажуулах бүх шатанд хэрэглэх жиших лавлагааны ажлын стандарт хангалттай хэмжээгээр бэлтгэсэн үү?

Тохируулгын баталгаажуулалт хийхдээ тодорхой тооны материалыг тухрайн шинжилгээгээр хэмжиж уг материалд тогтоож өгсөн жинхэнэ утгатай нь харьцуулна (Burd, 2010). Тухайн шинжилгээний гүйцэтгэлийн тогтоосон үзүүлэлт уг шинжилгээг ашиглаж байгаа бүхий л хугацааны турш тогтвортой хадгалагдаж байгааг баталгаажуулахад хийсэн тохируулгын баталгаажуулалт болон чанарын хяналтын аргачлал шаардагдана. Олон улсын эсхүл дотоодын лавлах стандартыг ашиглан шинжилгээнд тохируулга хийх нь хамгийн зохистой. Гэвч тэдгээр стандарт байнга бэлэн байдаггүй учраас лаборатори өөрөө жиших лавлах стандарттай байх шаардлага гардаг (*Лавлагааны дээж болон дээжийн багц сонгох, хэрэглэх* 2.2.6 бүлгийг үзэх). Баталгаажуулах шинжилгээ бүрд ашиглах болон баталгаажуулалт дууссаны дараа тогтмол хийж байх шинжилгээ бүрдээ ашиглах ажлын стандарт(ууд)-ыг хангалттай хэмжээгээр бэлтгэж, жижиглэн тасалж хадгална. Ажлын стандарт(ууд) нь шинжилгээ хийх бүрдээ хэрэглэхээр жижиглэн тасалж олон хуваасан тодорхой нэг дээж байж болох юм. Тэдгээр нь сонирхож байгаа нуклеотидийн дараалал агуулсан, дээжийн матриксад нийлүүлсэн плазмид байж болно. Үүнийг хэрэглэснээр уг шинжилгээний арга боловсруулагчдад шинжилгээгээр илрүүлж болох геномын хувилмал тоог тогтоох боломжийг олгоно. Зарим тохиолдолд дээж шинжилсэн үр дүнг шинжилгээ хийх бүрдээ хамтруулан шинжилж байгаа ажлын стандарт дээжтэй харьцуулан “хэвийн болгодог”. Энэ нь хийсэн шинжилгээ хоорондын үр дүнг шууд дүйн харьцуулах боломжтой болгоно (Huggett нар, 2005; болон ДМАЭМБ-ын Баталгаажуулалтын стандарт).

Б. ШИНЖИЛГЭЭНИЙ АРГЫГ БАТАЛГААЖУУЛАХ ҮЕ ШАТ

Шинжилгээний зааврыг нэгэнт боловсруулж, засварлаж эцэслэсний дараа түүнийг шинжилгээний баталгаажуулалтын бүх үе шатад болон цаашид тогтмол хэрэглэх явцад өөрчлөлгүй, эцэслэсэн хэвээр байлгана. Зарим улсад стандартчилах, үнэлгээ хийх, баталгаажуулах үйл явцыг ил тод байлгахад туслах үүднээс молекулын шинжилгээнд тусгайлан зориулсан баталгаажуулалтын загвар байдаг (SCAHLS, 2008).Баталгаажуулсан аргад бага зэргийн өөрчлөлт оруулах бол харьцуулах судалгаа хийж уг шинжилгээний гүйцэтгэл анх тодорхойлсон шигээ байгаа болохыг тогтоон албажуулна (Баталгаажуулсан шинжилгээний аргад өөрчлөлт орсны дараах шинжилгээний дүйцэх чанар 2.2.8-р бүлэгт тодорхойлсон).

1. Үе шат 1 –Анализын гүйцэтгэлийн шалгуур үзүүлэлт

1.1. Таарц (Cq утга эсхүл ердийн ПГУ-ын таарцын чанарын үзүүлэлт)

- Шинжилгээний доторх болон хоорондын үр дүнгийн таарцыг тогтоосон уу?
- Таарц нь хувьслын коэффициентийн хүлээн зөвшөөрөгдсөн хязгаарт багтаж байна уу?

Шинжилгээний үр дүнгийн дахин давтагдах чанар буюу үр дүнгийн таарц гэдэг нь нэг лабораторид нэг ижил дээж болон нэг ижил арга ашиглан шинжилсэн (тухайн цувралын болон хэд хэдэн цуврал шинжилгээний) үр дүн хоорондоо хэр зэрэг таарч байгаагийн хэмжүүр юм. Шинжилгээний илрүүлэх чадамжид багтахаар ихэвчлэн гурван цувралын (таван цувралынхыг шинжлэхийг эрхэмлэх) эерэг болон сөрөг болох нь баталгаатай дээжээс бүрдэх багцыг бэлтгэн шинжилгээний үндсэн (нуклеин хүчил ялгах аргыг оруулна) аргачлалаар шинжилнэ. Бэлтгэх явцдаа цуврал бүрийн найрлагыг нэгэн жигд болгоод хэдэн өдөр/долоо хоног хоёр ба түүнээс олон шинжлэгч дахин дахин ашиглахад зориулан нэг удаагийн хэрэглэх хэмжээгээр жижиглэн тасалж цодонд савлана. Багц дахь дээж тус бүрийг олон тоогоор ихэрлүүлж түүнээс хэд хэдийг (таваас доошгүй) авч нэг шинжилгээгээр шинжилж нэг шинжилгээний дотор гарах хэлбэлзлийг тодорхойлно. Дээрх дээжийг хэд хэдэн лаборант хэдэн өдрийн турш 20-иос доошгүй удаа шинжилж шинжилгээ хооронд гарах хэлбэлзлийг тодорхойлно. Шинжилгээний таарцыг тодорхойлох багцад орсон бүх дээж болон тэдгээрээс ихэрлүүлсэн дээжийг оношилгооны дээжийг бэлтгэхээс эхлээд үр дүнг боловсруулах үе шатны боловсруулалтад яг адилхан оруулна. Үүнтэй холбоотойгоор ихэрлүүлсэн дээж тус бүрээс нуклеин хүчлийг ялган авна. Үүнийг цаашид хийх оношлох шинжилгээнд баримтлах ба гнгэснээр шинжилгээний доторх тус бүрийн болон хоорондын аль алины үр дүнгийн таарцыг тодорхойлох боломж гарна. Таарцын хэлбэлзэл хамгийн бага төвшинд байх нь ялангуяа эерэг, сэжигтэй, сөрөг хэмжээг тогтоож өгдөг босго утга (ууд)-д ойрхон байх нь чухал байдаг бөгөөд учир нь хэлбэлзэл их байвал (ялангуяа босго утгад) үр дүнг буруу үнэлэхэд хүргэнэ (Бүлэг 2.2.4 *Хэмжлийн тодорхойгүй байдал*). Шинжилгээний аргыг боловсруулахдаа урвалын утгыг зааглаж өгөх буюу босго утга (мөчлөгийн тоо, Cq) олшруулалтын муруйн огцом махийх тэр хэсэгт байхаар зохиомжилж шинжилгээний аргад стандартчилж өгнө (үүнийг автоматжуулсан тохиргоотой ПГУ-ын дулаан сэлгэгч багажид хэрэглэхгүй). Шинжилгээний стандартчилсан босго утгыг мөрдсөнөөр шинжилгээ хооронд үр дүнгийн дүн шинжилгээ нийцтэй байж үр дүнгийн таарц нь шинжилгээний гол эгзэгтэй цэгт оновчтой сайн байх болно.

Дахин давтан шинжлэхэд (үр дүнгийн таарц) гардаг хэлбэлзлийг хэд хэдэн аргаар, үүний дотор стандарт хазайлт (SD), өөрчлөлтийн хувь эсхүл стандарт хазайлтыг дундаж эсхүл харьцангуй стандарт хазайлтад харьцуулж гаргасан хувьслын коэффициент (CV)-оор илэрхийлнэ (Бүлэг 2.2.5. Баталгаажуулалтын статистик арга). CV нь бие даасан хэмжлийн нэгж учраас янз бүрийн арга хэрэглэн гаргасан үр дүнгийн хоорондын хэлбэлзлийг харьцуулахад ашиглаж болно.SD бол дээрхийн эсрэгээр ямагт үр дүнгийн дунджаас хамааралтай байдаг. Шинжлэгдэхүүний төвшрүүлэг бага (яг сул эерэгт байдаг шиг) байсан бол CV–нь илт эерэг дээжид гардгаас илүү байх ба учир нь сул эерэг дээжийн Cq ихэвчлэн маш их хэлбэлзэлтэй байдгаас SD нь их байна. Бурд нар (2010) шинжилгээний нарийвчлал хэрхэн өөрчлөгдөхийг харуулах зураглалд шинжлэгдэхүүний төвшрүүлгээс SD эсхүл CV хэрхэн хамаардгийг дүрслэн харуулахыг зөвлөсөн байна.

Хүн, мал эмнэлэг, хүнсэнд бодит цагийн ПГУ-аар бичил биетэн илрүүлэх шинжилгээний үр дүнгийн таарц ямар байгааг үнэлж тогтооход хүлээн зөвшөөрөхүйц CV ямар төвшинд байх талаар одоохондоо зөвлөмж гараагүй байна. Өөрсдийн оршин суугаа байршилдаа ур чадварын сорил (УЧС)-д оролцон хуримтлуулсан баримт мэдээллээс үзэхэд ISO 17043-ын дагуу бэлтгэж УЧС-д ашиглах цувралын дээжийг (шувуу, усны амьтан, хөхтний вирусийн нэгэн жигд байдал, тогтвортой чанарын шинжилгээ) бодит цагийн ПГУ-аар дахин давтан шинжлэхэд CV<5% байсан нь тухайн дээж нэгэн жигд, тогтвортой, дахин давтан хийсэн шинжилгээ найдвартай байсныг харуулна (нийтлэгдээгүй баримт). Гэвч тоон утгаар илэрхийлэх ПГУ-аар шинжилгээ хийх шаардлагатай бол хуулбарлагдсан темплатын тоог ашиглан CV-г гаргах хэрэгтэй (Bustin, 2009). Генийн өөрчлөлттэй бичил биетэн болон хүрээлэн буй орчинд бичил биетэн илрүүлэх гэх мэт нөхцөлд ялангуяа хуулбарлагдсан темплатын тоо 100 хүрэхгүй байгаа бол CV утгыг 25–50% байхыг зөвшөөрч болно гэж үздэг (Bowden нар, 2021; Broeders нар, 2014; Генийн өөрчлөлттэй бичил биетний Европын сүлжээ лаборатори [ENGL], 2015; Kralik & Ricchi, 2017).

Дээжийг нэг бүрээр нь, хослуулан эсхүл олноор ихэрлүүлэн шинжилж байгаа эсэхийг харгалзан үзнэ. Нарийвчлал муу бол шинжилгээний үр дүнгийн шугаман хамааралд нөлөөлөх учраас тэрхүү шугаман хамаарлыг гаргахад шинжилгээний үр дүнгийн таарц (нарийвчлал)-ыг тогтоож байх нь чухал байдаг (Бүлэг 1.1.6). Товчхондоо үүний тулд

шинжлэгдэхүүний нэг цувралыг шинжилгээний аргын чадамжид (илт эерэг, дунд зэргийн эерэг, сул эерэг) нийцэхээр бэлтгээд нэг удаагийн хэрэглээний цодонд жижиглэн тасалж савлах ба түүнийг хоёр ба түүнээс олон шинжлэгч олон удаагийн шинжилгээнд ашиглана. Дээжийг хэр олон ихэрлүүлж бэлтгээд хэдэн удаа шинжилгээ хийхэд шинжилгээний нарийвчлал яаж алдагдах болон шинжилгээний үр дүнг хэрхэн боловсруулж үнэлэх, статистикийн дүн шинжилгээ хийх талаар статистикчтэй зөвлөлдөх шаардлагатай.

1.2. Анализын өвөрмөц чанар (АӨч)

Ашиглах зориулалтаас хамаарч шинжилгээний анализын өвөрмөц чанар нь шинжилгээгээр илрүүлэхээр зорьсон бичил биетэн (үүд)-ээс сонгож авсан генийн дараалал (ууд)-аар тодорхойлогдоно. Шинжилгээг зохион бүтээж боловсруулахдаа бусад бичил биетэнд эсхүл илрүүлэхээр зорьж байгаа бичил биетний омогт байдаг эсэх нь тогтоогдоогүй генетикийн дан дараалалд өвөрмөц чанартай, сонгон холбогдох чанараар өндөр байхаар тооцно. Ийм шинжилгээг онцгой шинж чанартай, АМч-аар өндөр баталгаажуулах шинжилгээ гэж үздэг.

Үүнээс гадна тухайн зүйлийн амьтны эсхүл тухайн төрлийн хэд хэдэн зүйлийн амьтны хэд хэдэн омогт нийтлэг байдаг генийн тогтвортой дарааллыг сонгон илрүүлдэг байхаар шинжилгээний аргыг зохиомжилж болно. Ийм шинжилгээ олон бичил биетнийг хамрахаар АӨч-тай учраас түүнийг илрүүлэх шинжилгээнд хэрэглэх нь ач холбогдолтой. Өргөн хүрээнд илрүүлж чадах аргын тухайд түүний анализын өвөрмөц чанарыг тус шинжилгээгээр илрүүлж чадна гэж тооцоолж байсан өвчин үүсгэгчийн бүх шугам, омог, зүйл гэх мэтийг шинжлэх замаар тогтооно. Үнэлгээнд байгаа шинжилгээний зэхэц аргыг хэрэглэх зорилгод үл хамаарах, эмгэг төрүүлдэггүй бичил биетэн гэх мэтийн холбогдох бичил биетнийг ялгаварлан үгүйсгэх чадавхыг дараа нь үнэлэх хэрэгтэй.

- Илрүүлэхээр зорьсон эмгэг төрүүлэгчийн сайтар судалж шинж чанарыг нь тогтоосон өсгөвөр аль болохоор олон орсон, үүний дотор газар зүйн янз бүрийн бүс болон халдвар авсан амьтаас гарган авсан өсгөврийн багц бий юу?
- Ойр хамааралтай бичил биетэн болон эмнэл зүйн төсөөтэй хам шинж үзүүлэхэд хүргэдэг эмгэг төрүүлэгчийн бий юу?
- Шинжилгээний аргын онцгойлон илрүүлэх, өргөн хүрээнд илрүүлэх, сонгон олж илрүүлэх чанарыг тогтоосон уу?

Шувууны томууны илрүүлэх шинжилгээгээр жишээлэхэд газар зүйн янз бүс нутаг (Ази, Европ, Хойд Америк) болон халдварласан амьтнаас (тахиа, нүүдлийн болон суурин шувуу) ялган авсан бүх омгийг тухайн шинжилгээний аргаар өргөн хүрээг хамран илрүүлж чадах эсэхийг нотлон харуулахын тулд шувууны томууны, шинж чанарыг нь сайтар тогтоосон аль болохоор олон вирус шинжилж үнэлгээ өгөх хэрэгтэй. Энэ зорилгоор шувууны томууны лабораторийн омог/өсгөвөр эсхүл ялган авч бэлтгэсэн нуклеин хүчил ашиглана. Газар зүйн аль нэг бүсэд хэрэглэх шинжилгээний зорилгод дээр дурдсан шугамын вирусийн ямар хэсгийг эсхүл бүгдийг нь илрүүлэх шаардлагатай эсэхийг тогтоож өгнө. РНХ агуулсан вирусийн эмгэг төрүүлэгч хэвшлийг тогтоох хурдавчилсан, хялбар аргыг дэлхийн Зүүн болон Баруун тал бөмбөрцгийн олон янзын газар зүйн бүс, халдварладаг эзэн амьтнаас гарал үүсэлтэй шувууны томуу болон Ньюкаслын өвчний вирусийн арвин цуглуулгыг ашиглан ДМАЭМБ-ын хамтран ажиллагч янз бүрийн төвүүдэд хийсэн хамтын судалгаагаар үнэлсэн нь дээрх шаардлагын чухал болохыг тод гэрчилж байна. Шинэ шинжилгээний аргаар эмгэг төрүүлэх бүх хэвшлийг зөв тогтоосон нь молекулын шинжилгээгээр эмгэг төрүүлэх чанарыг тогтоосон дүнтэй тохирч байгаагаас дээрх арга дэлхийн хоёр тал бөмбөрцгөөс ирэх вирусийн эмгэг төрүүлэгч хэвшлийг тогтооход мэдэгдэхүйц үр дүнтэй, хэвшмэл арга гэсэн дүгнэлт хийсэн байна (Leijon нар, 2011; Yacoub нар, 2012). Илрүүлэх шинжилгээний тухайд, вирус түргэн хувьсан өөрчлөгдөх болсноос шалтгаалан мутац үүсдэг нь оношлох шинжилгээний оновчийг алдагдуулахад хүргэдэг байна. Үүний жишээнд 2009 онд томууны цар тахлын А хүрээний H1N1 вирус, 2013 онд Өмнөд Хятадад дэгдсэн шувууны томууны сул хоруу чанартай H7N9 вирус юм. Эдгээр омгийг илрүүлэхэд зорилтот генийн нуклеотидийн дараалал нь мутацлагдан өөрчлөгдсөн байсан учраас М генийг илрүүлдэг уламжлалт ПГУ анализын мэдрэх чанарын хувьд доголдсон юм. Ихэнх улс оронд праймер шинээр зохион бүтээж шинжилгээний шинэ арга болгон аль эсхүл М ген илрүүлдэг уламжлалт праймертай хослуулан хэрэглэдэг байна (Harmon нар, 2010; Hatchette нар, 2013; Shu нар, 2011; Spackman нар, 2002; ДЭМБ 2013).

Шувууны томууны вирус байхгүй болохыг нотлон харуулахын тулд түүнд ойр хамааралтай бичил биетнийг шинжилж түүнийг уг шинжилгээгээр ялгаварлаж чадах эсэхийг шалган тогтоох хэрэгтэй. Тэдгээр бичил биетэнд Ньюкаслын өвчин, үений халдварт өвчний үүсгэгч

гэх мэт эмнэл зүйн төсөөтэй шинж тэмдэг үзүүлэхэд хүргэдэг эмгэг төрүүлэгч болон шинжлэхээр зорьсон дээжээс олдож магадгүй бусад бичил биетэн орно.

Шинжилгээний аргын сонгон илрүүлэх чадвар гэдэг нь дээжид саад болох болон задлах (ж.нь: дээжийн матриксийн бүрэлдэхүүн хэсэг, урвалын холимог дахь энзимийн саатуулагч) гэх мэт онцлог урвалжит чанартай зүйл агуулагдаж байгаа нөхцөлд зорилтот шинжлэгдэхүүнийг сонгон илрүүлж тоон утгаар илэрхийлж чадах төвшнийг хэлнэ. Дээжийн матрикс янз бүр байдаг нь шинжилгээнд саад болдог хамгийн чухал нэг хүчин зүйл боловч анализын шинжилгээнд алдаа гарахад төдийлөн нөлөөлдөггүй байж болзошгүй. АӨч-ыг тооцоолоход шинжилгээний зорилгод нийцүүлэн авах хатуу эдийн дээж, бүхэл цус, хамар, хам сүвний арчдас гэх мэт дээжийн матриксийг ашиглана. Саад бологч зүйл (саатуулагч) нь шинжлэх дээжээс, жишээ нь гемоглобиноос, хүрээлэн бус орчноос, эсхүл сорьц цуглуулах эсхүл зөөвөрлөхөд хэрэглэх тэжээлт орчноос ж.нь: тэжээлт орчин, цус үл бүлэгнүүлэгч) гаралтай байдаг (Yan нар, 2020).

Мултиплекс аргад үнэлгээ хийхэд зорилтот бичил биетэн тус бүрийг агуулсан дээж хэрэглэх ёстой ба ингэснээр зөвхөн тухайн эмгэг төрүүлэгчид хамаарах шинжилгээний үзүүлэлтийг тогтоох бус харин эмгэг төрүүлэгч болон уг шинжилгээгээр өөр эмгэг төрүүлэгчийг илрүүлэх зорилгоор зохион бүтээсэн праймер/пробын хооронд солбицох урвалд орох эсэх эсхүл урвалд саад болж байгаа эсэхийг тогтооно (Bowden нар, 2021).

1.3. Анализын мэдрэх чанар (АМч)

Илрүүлэх хамгийн бага хязгаар гэж бас нэрлэгддэг анализын мэдрэх чанарыг үнэлэх нийтлэг хоёр арга бий. Эхнийх нь илрүүлэхээр онилсон эмгэг төрүүлэгчийг (энэ тохиолдолд шувууны томууны вирус) буферт бус, харин дээжийн матриксад дараалан шингэлэлт хийх арга юм. Дараалан шингэлсэн дээжийг ихэвчлэн баталгаажуулсан шинжилгээгээр эсхүл стандарт арга ашиглан шинжилнэ. Шувууны томуунд хэрэглэх стандарт аргад вирус ялган авах эсхүл дотооддоо боловсруулсан, илрүүлэлтийн стандарт бусад арга орно. Үүний үр дүнд хоёр аргаар харьцуулж тодорхойлох боломжтой болно (Бүлэг 2.2.5 үзэх). Тоогоор илэрхийлэх арга нь плазмидын бүтээц гэх мэтийн төвшрүүлэг нь тогтоогдсон бай хэсэг эсхүл *in-vitro* хуулбарласан, тодорхой тооны хуулбар РНХ эсхүл $TCID_{50}$-ийг тогтоосон вирусийг дээжийн матрицад дараалан шингэлж бэлтгээд тоогоор илэрхийлж болох хамгийн бага төвшрүүлгийг үнэлгээнд байгаа зэхэц аргаар тогтооно, ж.нь: хуулбарлагдсан геномын тоо (эсхүл вирусийн хоруу чанартай биенцэр).

1.4. Үнэлгээнд байгаа шинжилгээний зэхэц аргатай харьцуулахад зориулсан шинжилгээний стандарт арга

- Харьцуулалтын стандарт аргатай харьцуулж шинжилгээний шинэ аргаар шинжилгээ хийхэд гүйцэтгэл нь хангалттай байсан уу?
- Үр дүнгийн тохирцын урьдчилсан дүн хүлээн авч болохоор байсан уу?
- Шинжилгээний арга бүрэн баталгаажуулалтад орох хүртлээ шат ахин амжилттай шалгагдсан уу (үе шат 2–4) уу?

Доторх шинжлэгдэхүүн нь нэгэнт тогтоогдсон дээж ховор (ө.х. харь өвчин) аль эсхүл ноцтой нөхцөл байдал тулгарсан, шинжилгээг бүрэн баталгаажуулахаас нь өмнө ашиглах шаардлагатай болсон зарим үед шинжилгээг бүрэн баталгаажуулж дуусгах боломжгүй болдог. Баталгаажуулалтын явцын 1-р шатнаас гарсан үр дүнг стандарт шинжилгээний аргын үр дүнтэй эсхүл боловсруулалт нь тодорхой, тэр тусмаа ил нийтлэгдсэн аргын үр дүнтэй харьцуулсан бол түүр зуур хүлээн зөвшөөрч болно. Бичил биетний хэлбэр зүй, үйл ажиллагааны янз бүрийн байдлыг янз бүрийн аргаар ялган тогтоодгийг ойлгох шаардлагатай. Ийм учраас өсгөвөрлөлтөд суурилсан стандарт аргыг НХИ шинэ аргатай харьцуулахад үр дүн нь зөрөөтэй гарч болзошгүй (Б.2, үе шат 2, *үр дүнгийн үл нийцлийг хэлэлцэн шийдвэрлэх* хэсгийг үзэх). Үнэлгээнд ашиглах дээжийн багцын сонголт маш чухал байдаг бөгөөд энэ нь аль болохоор олон байх хэрэгтэй (Бүлэг 2.2.6 үзэх). Хэрэв үнэлгээнд цөөхөн дээжийн багц ашиглах бол шинжилгээнээс гарах үр дүнд байх ёстой тохирц хангагдах эсэх, өөрөөр хэлбэл тухайн шинжилгээг бусад лабораториудад хэрэглэхэд гарч болох хатуу сорилтыг давж чадах эсэхийг шалгасан байх нь чухал. Үүний тулд лабораториуд нэг ижил заавар, ижилхэн урвалж болон дээжийн багц, адил төсөөтэй (яг ижилхэн багаж байхгүй бол) багаж төхөөрөмж хэрэглэнэ.

Баталгаажуулалтын 1 дүгээр үе шатыг хангалттай биелүүлж түүр зөвшөөрөгдсөн НХИ шинжилгээний аргыг хэрэглэхийг зөвшөөрнө (Бүлэг 1.1.6, Газрын амьтны халдварт өвчнийг оношлох шинжилгээний баталгаажуулалт Б.2.6 хэсгийг үзэх). Түүр зуурын

баталгаажуулалтыг зөвшөөрөх эсэх нь тухайн орон нутгийн эрх бүхий этгээдийн зөвшөөрөл эсхүл улс орны хоорондын хоёр талын гэрээнээс бүрэн хамаарна.

1.5. Нэмэлт шинжилгээний арга эсхүл аргачлалын анализын тохирол

Илрүүлэх шинжилгээгээр дээжийн шинж чанарыг тодорхойлох нэмэлт аргын тухайд тэдгээрийн зөвхөн анализын гүйцэтгэлийн үзүүлэлтийг баталгаажуулах шаардлагатай (Бүлэг 1.1.6. B.1.4. *нэмэлт шинжилгээний арга эсхүл аргачлалын анализын тохирол*). Ийм шинжилгээний аргад оношилгооны мэдрэх чанар эсхүл оношилгооны өвөрмөц чанарыг тогтоох шаардлагагүй. Ийм жишээнд томууны А хүрээний, матриксад эерэг омогт ПГУ-аар хэвшил тогтоох эсхүл өсгөвөрлөсөн бактери антибиотикт тэсвэржсэн эсэхийг тогтоох арга тус тус орно. Ийм шинжилгээнд дээж шинжлэх бүрдээ маш их хэмжээний өгөгдөл гаргаж зарим асуудал үүсгэдэг нано-чипийн арга гэх мэт нуклеин хүчилд суурилсан технологи орно. Ийм төрлийн аргыг нэвтрүүлэхийн өмнө түүнийг хэрхэн хэрэгжүүлэх талаар авч үзэх нь зүйтэй. Шинжилгээний шинэ аргын үр дүнг стандарт аргынхтай харьцуулж одоо байгаа арга технологийн үр дүнтэй харьцуулахад боломжийн байгаа бол шинэ аргыг аль болохоор удаан ашиглахыг зөвшөөрөх нь энэ талаарх хамгийн энгийн шийдэл юм (Anjum нар, 2007; Batchelor нар, 2008).

2. Үе шат 2 –Оношилгооны гүйцэтгэлийн шалгуур үзүүлэлт

2.1. Оношилгооны мэдрэх чанар ба оношилгооны өвөрмөц чанар

Оношлох шинжилгээний аргыг хэрэглэхэд түүний гүйцэтгэлийн зарчмын шалгуур үзүүлэлт нь оношилгооны мэдрэх чанар (ОМч) болон өвөрмөц чанар (ОӨч) байдаг бөгөөд эдгээрийг тооцоолоход зорилтот популяцийг төлөөлөх хангалттай тооны сорьц сонгон авах шаардлагатай. Зарим харь өвчнүүдийн тухайд олон тооны сорьц (ялангуяа эерэг дээж), эндемик тархалттай өвчнүүдийн тухайд сөрөг дээж цуглуулахад бэрхшээлтэй. Шаардлага гарч шинжилгээний аргын ОМч болон ОӨч-ыг тооцоолоход цөөн дээжтэй тохиолдолд алдаа их гарна (Бүлэг 1.1.6., Хэсэг Б.2, Хүснэгт 2 үзэх). Түүвэрлэлтийн аргаа зөв төлөвлөн дээж шинжлэхэд янз бүрийн, бие даасан тусгай арга хэрэглэн ОМч болон ОӨч-ыг Бэизиний аргаар тоймлон тогтоож болно (Бүлэг 2.2.5 болон Cheung нарын 2021 оны бүтээл үзэх). Лавлагааны сөрөг дээжийг өвчин гардаггүй бүсэд оршин амьдрах амьтнаас ихэвчлэн бэлтгэдэг бол эерэг дээжийг эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлж өвчлөөд онош нь лабораториор баталгаажсан амьтнаас голдуу авна. Энэ нь ОМч болон ОӨч-ыг нэлээд хялбархан тогтооход хүргэх ба учир нь шинжилгээнд авсан дээжүүд өвчний явцыг буюу эмгэг төрүүлэгчийн халдвар авсан ч эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлээгүй байх үеэс эхлээд өвчний хэт цочмог эсхүл архаг хэлбэрийг хамрах үе шатыг төлөөлж чадахгүй.

- **Босго хэмжээ** гэдэг нь шинжилгээнээс үргэлжлэн гарах үр дүнгийн цуваа доторх сөрөг болон эерэг үр дүнг зааглах урвалын мөчлөгийн (Ct) утга юм.
- Эерэг болон сөрөг босго утгын хооронд байгаа шинжилгээний үр дүнгийн утгыг **тодорхойгүй, завсрын, сэжигтэй, зааглах шугам, саарал бүс эсхүл хоёрмол утгатай** гэх мэт ижил утгаар илэрхийлдэг нэршил юм.

Ихэвчлэн сонгодог арга болох вирус ялган авах (ВЯА) эсхүл бактерийг өсгөвөрлөх арга ашиглан дээжийг эерэг эсхүл сөрөг гэж ангилдаг. Гэвч энэ нь шинжилгээний дээрх хоёр үндсэн аргаас өөр зарчмын молекул шинжилгээний шинэ арга хэрэглэхэд асуудал үүсдэг. Жишээ нь бактерийн өсгөврийн дотор амьдрах чадвартай бичил биетэн байгаагаас шалтгаалан эерэг урвал үзүүлдэг бол молекулын шинжилгээгээр амьд болон үхчихсэн бичил биетэн хоёулд геномын нуклеотидийн дараалал илэрнэ. Вирус ялган авах арга нь дээжийн матрицад байгаа ялангуяа саатуулагч болон бохирдуулагч бодист онцгой эмзэг учраас тухайн дээж “жинхэнэ эерэг” байсан ч вирус ялган авч чадахгүй өнгөрөөхөд хүрнэ. Үүний улмаас орчин үеийн молекул шинжилгээний аргаар эерэг, харин уламжлалт аргаар сөрөг үр дүн гарч үр дүн нь илт зөрөлдөнө. Хэвийн бус ийм тохиолдолд нуклеотидийн дараалал тогтоох (илрүүлэхээр зорьсон эмгэг төрүүлэгч тухайн дээжид байгааг энэ аргаар нотлон харуулна) эсхүл үүгээр зогсохгүй молекул төвшний бусад шинжилгээ гэх мэт уг асуудлыг шийдвэрлэх төрөл бүрийн арга бий.

ҮБШЗА-ын ОМч болон ОӨч-ыг тооцоолохдоо шинжилгээний үр дүнг эхлээд ангилал (эерэг, сөрөг, эсхүл тодорхойгүй)-д бууруулж оруулж үзэх ёстой (Бүлэг 2.2.5.). Үүний тулд шинжилгээний үр дүнгийн үргэлжилсэн цуваан дээр нэг эсхүл хоёр босго хэмжээг (зааглах хязгаар) оруулж өгнө. Босго утгыг уг шинжилгээний хэд хэдэн хүчин зүйлийг харгалзан тогтоох ба илрүүлэхээр зорьсон эмгэг төрүүлэгч болон/эсхүл шинжилгээний зорилгоос хамаарч өөр өөр байж болно. Жишээ нь бодит цагийн ПГУ-ын шинжилгээнд мөчлөгийн утга

35 Cq байхад түүнийг босго буюу зааглах хэмжээгээр авах нь зарим тохиолдолд тохиромжтой бөгөөд үүний улмаас нэлээд өндөр Cq утга үзүүлсэн зарим дээж сөрөг эсхүл дүгнэх боломжгүй дээжид ангилагддаг. Гэвч өөр ПГУ-аар шинжлэхэд Cq утга болон олшруулалтын ердийн муруй үзүүлсэн л бол ямар ч дээж эерэг гэж ангилагдаж болзошгүй. Босго утгыг хэрхэн ашиглахыг шийдэхдээ тухайн бодит цагийн ПГУ-ын гүйцэтгэл, харьцуулах баталгаажуулалтын аргын үр дүн, гарсан үр дүнгийн жинхэнэ хэрэглээ, мал эмнэлгийн аливаа холбогдох мэдээллийг харгалзан үзэх хэрэгтэй.

3. Үе шат 3 –Тохирц болон таарцын тооцоолол

Үр дүнгийн дахин давтагдах чанар буюу тохирц гэдэг нь янз бүрийн лабораторид ижилхэн заавар, адилхан (ижилхэн бол бүр сайн) багаж төхөөрөмж, нэг ижил дээжийн багцыг ашиглан шинжилгээ хийж гарган авсан үр дүн хоорондоо хэр зэрэг таарч байгаагийн хэмжүүр юм. Багцад 20-30 дээж оруулсан, үүний дотор цөөн тооны дээжийг тус бүр дөрөв хувилсан байвал илүү зохистой. Багц нь шинжилгээний динамик хязгаарыг хамарсан дээжээс бүрдсэн байх хэрэгтэй ба багцын хэд хэдэн дээжийн идэвх босго утга (ууд)-д ойрхон, хоёр талд нь байх хэрэгтэй. Шинжилгээний таарцыг тогтооход ашигласан багцыг энэ үнэлгээнд ашиглаж болох боловч давтан хийх шинжилгээний тоо хангалттай байх хэрэгтэй. Тохирц болон таарцын аль алины өгөгдлийн нарийвчлалыг тооцоолно (энэ сэдэв, түүний хэрэглээний нэмэлт мэдээллийг 2.2.4 бүлгээс үзэх). Жиших лавлагааны дээжийн багцыг сонгох, хэрэглэх талаар нэмэлт мэдээлэл 2.2.6 бүлэгт бий. Ур чадварын тойруу сорилын талаар Johnson & Cabuang (2021), лаборатори хоорондын шинжилгээний үр дүнгийн таарцад нөлөөлөх хүчин зүйлийн талаар Waugh & Clark (2021) нарын бүтээлээс тус тус үзнэ үү,

4. Үе шат 4 –Хөтөлбөрийн хэрэгжилт

4.1. Шинжилгээний үр дүнг боловсруулан үнэлэх

Бүх төрлийн шинжилгээг хэрэгжүүлэхэд нийтлэг баримтлах сайн арга дадал бий. (Бүлэг 1.1.6 үзэх). Нуклеин хүчил илрүүлэх шинжилгээний тухайд илэрхий хуурамч эерэг үр дүн үзүүлбэл дараа нь геномын дарааллыг судлан эмгэг төрүүлэгчийн шинж чанарыг тогтоох боломжтой байдгаараа давуу талтай. Баталгаажуулалтын судалгааг сүлжээ байдлаар хийхийн давуу тал нь шинж чанарыг нь сайтар судалж тогтоосон дээжийн багцыг ашиглан янз бүрийн лабораторид молекул шинжилгээний аргад урьдчилан үнэлгээ хийдэгт оршино. Тандах шинжилгээний үр дүнг өвчний маш бага болон бараг байхгүй бүс нутагт тухайн өвчин байхгүй гэдгийг батлахад ихэвчлэн ашигладаг. Ийм нөхцөлд хэдийгээр тухайн шинжилгээний аргын оношилгооны өвөрмөц чанар өндөр байсан ч хуурамч эерэг үр дүн гарахад томоохон асуудал үүсгэнэ. Хэрэв халдварын тархалт бараг байхгүй болсон нөхцөлд шинжилгээний ОӨч 99.5% байвал 200 нэгж шинжилгээний нэг нь хуурамч эерэг байна гэсэн үг юм. Хэрэв халдварын тархалттай эсхүл маш бага тархалттай популяциас маш олон тооны дээж шинжилж байгаа бол хуурамч эерэг ийм үр дүн жинхэнэ эерэг үр дүнгээс хамаагүй илүү байж болно (Өвчний тархалтаас хамааруулан шинжилгээний үр дүнг урьдчилан таамаглах талаар нэмэлт тайлбарыг Бүлэг 1.1.6-ын B.4.2 дахь хэсгээс үзэх). Шинжилгээний аргын хамтруулсан мэдрэх чанараас цэвэр хамаарах учраас магадлалын харьцаа нь давуу талтай бөгөөд түүнийг халдварын тархалт өөрчлөхгүй. НХИ шинжилгээний аргын тухайд зарим нөхцөл байдалд ПГУ-аар эерэг үр дүнг нуклеотидийн дараалал тогтоох аргаар баталгаажуулах сайн арга болдог. ДНХ дараалал тогтоох арга мэдрэх чанарын хувьд бодит цагийн ПГУ-нхаас доогуур учраас өндөр Cq утгатай сул эерэг дээж дэх нуклеотидийн дарааллыг тогтоох боломжгүйгээс дээрх маягаар баталгаажуулахад асуудал үүснэ. Ийм тохиолдолд нэмж дээж аваад өөр бие даасан өөр аргаар (ж.нь. өмнөхтэй ижилхэн эмгэг төрүүлэгчийн геномын өөр тухайн үед нь онилон шинжлэх) шинжлэн баталгаажуулалтад тус нэмэр болж болох юм. Олон дээж шинжлэх, жишээ нь өвчний тархалтыг судлахад дээжийг нийлүүлээд шинжлэх нь шинжилгээний үр ашгийг дээшлүүлэхэд тохиромжтой. Нийлүүлсэн дээжид эерэг урвал илэрвэл нийлүүлсэн дээжийг нэг бүрчлэн шинжилж тэдгээрийн дотроос өвчтэй амьтныг олж тогтооно. Нийлүүлсэн дээжийг нэг эсхүл олон амьтнаас авснаас үл хамааран шинжилгээний мэдрэх чанарыг дордуулахгүйн тулд шинжлэхийнхээ өмнө дээжийг хэрхэн нийлүүлэх аргаа нарийн тогтоож баталгаажуулсан байх хэрэгтэй

5. Анхны баталгаажуулалтын дараах шинжилгээний аргын гүйцэтгэлийн хяналт шинжилгээ

5.1. Шинжилгээний аргын болон зорилгоо хангасаар байгаа эсэхийн хяналт шинжилгээ

Хяналтын стандарт дээж ашиглан тодорхойлсон Cq утгын карт хөтлөх замаар шинжилгээний үр дүнгийн тохирцод хяналт шинжилгээ хийх нь уг шинжилгээ бодож

төлөвлөсөн ёсоор явагдаж байгаа эсэхийг дахин баталгаажуулна. Үүний адилаар чанарын үнэлгээний сорьц ашиглан хөндлөнгөөс хийх ур чадварын сорилд оролцох нь шинжилгээний үр дүнгийн таарц, шинжилгээний гүйцэтгэл, лабораторийн нийт чадавхаа хадгалсаар байгааг нотлон харуулна. Зарим лаборатори хийж байгаа шинжилгээ бүрээ тогтвортой явагдаж байгааг нотлон харуулахын тулд хадгалагдаж байгаа дээжийнхээ тодорхой хувийг (шинжилгээний чадамжаас хамаарч ихэвчлэн 1–5%-д хэлбэлзэнэ) дахин шинжилдэг. Тухайн шинжилгээгээр илрүүлэхээр онилсон шинжлэгдэхүүн цаг хугацаа улирахын хэрээр өөрчлөгддөг учраас, жишээ нь шувууны томууны шинжилгээг дэлхийн өөр нэг хэсэгт хийх эсхүл вирусийн шинэ омог эсхүл шугам шинээр дэгдэхэд (цар тахлын H1N1 вирусийн шинэ шугамын хувьсан өөрчлөлтийг дээрх дээрх Б.1.2 хэсэгт үзэх) уг шинжилгээнд өөрчлөлт оруулах шаардлага гарч болох юм. РНХ агуулсан вирус хурдан өөрчлөгдөж цэгэн мутацид орж болох учраас праймер болон пробын хэсгийн нуклеотидийн дараалал өмнөхийн адил таарч шаардлага хангаж байгаа эсэхийг тогтмол баталгаажуулж байх хэрэгтэй. Шинжилгээг шинэ орчинд, жишээ нь лаборатори өөр байр, байршилд шилжихэд шинжилгээний аргад баталгаажуулалт хийх шаардлагатай (Kirkland & Newberry, 2021).

5.2. Одоо байгаа баталгаажсан шинжилгээний аргад оруулах жижиг өөрчлөлт

5.2.1. Техникийн өөрчлөн сайжруулалт

Цаг хугацаа өнгөрөх явцад шинжилгээнд өөрчлөлт оруулах шаардлага гарна. Жишээ нь янз бүрийн багаж төхөөрөмж хэрэглэх, нуклеин хүчил ялган авах төрөл бүрийн заавар ашиглах эсхүл тодорхой үе шатыг автоматжуулсан бол нэгэнт баталгаажуулчихсан өмнөх шинжилгээний аргыг шинээр өөрчилсөн хувилбартай (Бүлэг 2.2.8 үзэх) харьцуулах наад захын шаардлага гардаг. Хэрэв өөрчилсөн хувилбарын үр дүн нь шинжилгээний чадамжаас эсхүл шинжилгээний гүйцэтгэлийн байх ёстой үзүүлэлтээс давсан тохиолдолд дахин баталгаажуулах шаардлагатай.

5.2.2. Хугацаа дууссан урвалжийг солих

Урвалж бодисын бүх цувралд үл давтагдах ялгах дугаар олгож тухайн шинжилгээнд ашиглаж байгаа бүрэлдэхүүн хэсэгт бүртгэл хөтлөх нь чухал. ПГУ ашиглах шинжилгээний хамгийн гол бүрэлдэхүүн хэсэг нь проб, праймер, энзимүүд юм. Одоо хэрэглэж байгаа болон шинэ цувралын чухал урвалж бодисыг шинжилгээнд ашиглахын өмнө зэрэгцүүлэн шалгах хэрэгтэй. Харин буфер, нуклеотид, зэрэг бусад урвалжийн цувралд хяналт шинжилгээ хийдэг, шаардлага гарвал хэрхэн засаж залруулах талаар мэдээлдэг байх нь хангалттай байдаг

5.3. Дахин баталгаажуулах шаардлагатай аргад оруулах томоохон өөрчлөлт

Тухайн шинжилгээний анхны зориулалтыг өргөжүүлэн хэрэглэх шаардлага зарим үед гарна. Жишээ нь уг аргаар бусад амьтны зүйлийг нэмж шинжлэх эсхүл газар зүйн өөр бүс нутгийн амьтны популяцийг шинжлэх шаардлага гарч болно. Ийм тохиолдолд шинжилгээний аргыг дахин баталгаажуулах нь чухал бөгөөд учир нь үүнтэй холбоотой биологийн шинэ ойлголт, олон хувьсамж үүснэ. Эдгээр нь уг арга хэр зэрэг өөрчлөгдөхөөс хамаарна. Шинжилгээний аргыг газар зүйн шинэ бүс нутагт хэрэглэхэд шинжилгээний анализын үзүүлэлтүүд өмнө тогтоосон хэвээрээ хүчинтэй байх боловч оношилгооны шалгуур үзүүлэлтийг дахин тогтоох шаардлага гарна. Үүний адилаар шинэ омгийн үүсгэгчийг илрүүлж чаддаг байлгахын тулд ПГУ-ын праймер болон пробын дараалыг өөрчилж болно. Дараа нь шинэ урвалж бодисынхоо анализын болон оношилгооны тохирлыг шинжилгээний хуучин хувилбарынхтай харьцуулан хэр зэрэг хэмжээд байгааг нотлон харуулах шаардлагатай.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

Agianniotaki E.I., Chaintoutis S.C., Haegeman A., Tasioudi K.E., De Leeuw I., Katsoulos P.D., Sachpatzidis A., De Clercq K., Alexandropoulos T., Polizopoulou Z.S., Chondrokouki E.D. & Dovas, C.I. (2017). Development and validation of a TaqMan probe-based real-time PCR method for the differentiation of wild type lumpy skin disease virus from vaccine virus strains. *J. Virol. Methods*, **249**, 48–57. doi:10.1016/j.jviromet.2017.08.011.

Anjum M.F., Mafura M., Slickers P., Ballmer K., Kuhnert P., Woodward M.J. & Ehricht R. (2007). Pathotyping of *Escherichia coli* by using miniaturized DNA microarrays. *App. Environ. Microbiol.,* **73**, 5692–5697.

Annand E.J., Horsburgh B.A., Xu K., Reid P.A., Poole B., de Kantzow M.C., Brown N., Tweedie A., Michie M., Grewar J.D., Jackson A.E., Singanallur N.B., Plain K.M., Kim K., Tachedjian M., van der Heide B., Crameri S., Williams D.T., Secombe C., Laing E.D., Sterling S., Yan L., Jackson L., Jones C., Plowright R.K., Peel A.J., Breed A.C., Diallo I., Dhand N.K., Britton P.N., Broder C.C., Smith

I & Eden J.S. (2022). Novel Hendra Virus Variant Detected by Sentinel Surveillance of Horses in Australia. *Emerg. Infect. Dis*., **28**, 693–704. doi:10.3201/eid2803.211245.

Batchelor M., Hopkins K.L., Liebana E., Slickers P., Ehricht R., Mafura M., Aerestrup F., Mevius D., Clifton-Hadley F.A., Woodward M.J., Davies R.H., Threlfall E.J. & Anjum M.F. (2008). Development of a miniaturised microarray-based assay for the rapid identification of antimicrobial resistance genes in Gram-negative bacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents,* 31, 440–451.

Bath C., Scott M., Sharma P.M., Gurung R.B., Phuentshok Y., Pefanis S., Colling A., Singanallur N., Firestone S.M., Ungvanijban S., Ratthanophart J., Allen J., Rawlin G., Fegan M. & Rodoni B. (2020). Further development of a reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) assay for the detection of Foot-and-Mouth Disease Virus and validation in the field with use of an internal positive control. *Transbound. Emerg. Dis*., **67**, 2494–2506. doi.org/10.1111/tbed.13589

Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E., Gatsonis C.A., Glasziou P.P., Irwig L., Lijmer J.G. Moher D., Rennie D., de Vet H.C.W., Kressel H.Y., Rifai N., Golub R.M., Altman D.G., Hooft L., Korevaar D.A., Cohen J.F. & STARD (Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Group (2015). STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BJM*, **351**:h5527. doi: 10.1136/bmj.h5527

Bowden T.R., Crowther J.R. & Wang J. (2021). Review of critical factors affecting analytical characteristics of serological and molecular assays. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., **40**, 53–73. doi:10.20506/rst.40.1.3208.

Broeders S., Huber I., Grohmann L., Berben G., Taverniers I., Mazzara M., Roosens N. & Morisset D. (2014) Guidelines for validation of qualitative real-time PCR methods. *Trends Food Sci. Technol.,* **37**, 115–126. doi.org/10.1016/j.tifs.2014.03.008.

Burd E.M. (2010). Validation of laboratory-developed molecular assays for infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, **32**, 550 576. Burkhardt H.J. (2000). Standardization and quality control of PCR analyses. *Clin. Chem. Lab. Med*., **38**, 87–91.

Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J. & Wittwer C.T. (2009). The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin. Chem.*, **55**, 611–622. doi:10.1373/clinchem.2008.112797.

Bustin S.A. & Huggett J. (2017). qPCR primer design revisited. *Biomol. Detect. Quantif.*,**14**, 19–28.

Caraguel C.G.B. & Colling A. (2021). Diagnostic likelihood ratio – the next generation of diagnostic test accuracy measurement. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., **40**, 299–309. doi:10.20506/rst.40.1.3226.

Chander Y. (2023). Editorial: Point-of-care diagnostics for veterinary use. Front. Vet. Sci., 10, 1206117. doi: 10.3389/fvets.2023.1206117

Cheung A., Dufour S., Jones G., Kostoulas P., Stevenson M.A., Singanallur N.B. & Firestone S.M. (2021). Bayesian latent class analysis when there is an imperfect reference test. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., **40**, 271–286. doi:10.20506/rst.40.1.3224.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2003). Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EPo6-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.

Colling A. & Gardner I.A. (eds). (2021). Diagnostic test validation science: a key element for effective detection and control of infectious animal diseases. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.,* **40**. The Special Issue is available at: https://doc.woah.org/dyn/portal/index.xhtml? page=alo&aloId=41245&req=21&cid=1e3ba84f-604f-47b7-bec3-927e54e04b42

Errington J., Jones R.M. & Sawyer J. (2014). Use of tissue swabbing as an alternative to tissue dissection and lysis prior to nucleic acid extraction and real-time polymerase chain reaction detection of Bovine viral diarrhea virus and Porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J. Vet. Diagn. Invest.,* **26**, 418–422 doi:10.1177/1040638714532925

European Network of GMO Laboratories (ENGL) (2015). Definition of Minimum Performance Requirements for Analytical Methods of GMO Testing, April 2015. doi:10.13140/RG.2.1.2060.5608

Gardner I.A., Nielsen S.S., Whittington R.J., Collins M.T., Bakker D., Harris B., Sreevatsan S., Lombard J.E., Sweeney R., Smith D.R., Gavalchin J. & Eda S. (2011). Consensus-based reporting standards for diagnostic test accuracy studies for paratuberculosis in ruminants. *Prev. Vet. Med*., **101**, 18–34. PMID: 21601933

Goonewardene K.B., Chung C.J., Goolia M., Blakemore L., Fabian A., Mohamed F., Nfon C., Clavijo A., Dodd K.A. & Ambagala A. (2021). Evaluation of oral fluid as an aggregate sample for early detection of African swine fever virus using four independent pen-based experimental studies. *Transbound. Emerg. Dis.*, **65**, 2867–2877. doi.org/10.1111/tbed.14175

Halpin K., Tribolet L., Hobbs E.C. & Singanallur N.B. (2021). Perspectives and challenges in validating new diagnostic technologies. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., **40**, 145–157. doi:10.20506/rst.40.1.3214.

Harmon K., Bower L., Kim W.I., Pentella M. & Yoon K.J. (2010). A matrix gene-based multiplex real-time RT-PCR for detection and differentiation of 2009 pandemic H1N1 and other influenza A viruses in North America. *Influenza Other Respir. Viruses*, **4**, 405–410. doi:10.1111/j.1750-2659.2010.00153.x.

Hassan M.M., Grist L.F., Poirier A.C. & La Ragione R.M. (2022). JMM profile: Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): for the rapid detection of nucleic acid targets in resource limited settings. *J. Med. Microbiol*., **71**. doi:10.1099/jmm.0.001522

Hatchette T.F., Drews S.J., Bastien N., Li Y., German G., Antonishyn N., Charest H., Mazzulli T., Fonseca K., Krajden M., Petric M., Dust K. & LeBlanc J.J. (2013). Detection of Influenza H7N9 Virus: All Molecular Tests Are Not Equal. *J. Clin Microbiol.,* **51**. doi.org/10.1128/jcm.01808-13

Hobbs E., Colling A., Gurung R. & Allen J. (2020). The potential of diagnostic point-of-care tests (POCTs) for infectious and zoonotic animal diseases in developing countries: technical, regulatory and sociocultural considerations. *Transbound. Emerg. Dis.,* **68**, 1835–1849.

Hoorfar J., Malorny B., Abdulmawjood A., Cook N., Wagner M. & Fach P. (2004). Practical considerations in design of internal amplification controls for diagnostic PCR assays. *J. Clin. Microbiol.,* **42**, 1863–1868. doi: 10.1128/JCM.42.5.1863-1868.2004.

Huggett J., Dheda A.K., Bustin S. & Zumla A. (2005). Real-time RT-PCR normalisation; strategies and considerations. *Genes Immun.,* **6**, 279–284 (Review).

Johnson P. & Cabuang L. (2021). Proficiency testing and ring trials. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., **40**, 189–203. https://doi.org/10.20506/rst.40.1.3217

Jungkind D. (2001). Automation of laboratory testing for infectious diseases using the polymerase chain reaction – our past, our present, our future. *J. Clin. Virol*., **20**, 1–6.

Kalaiyarasu S., Mishra N., Rajukumar K., Behera S.P., Jhade S.K. & Singh V.P. (2019). Development and evaluation of real-time RT-PCR using ear hair for specific detection of sheep persistently infected with border disease virus (BDV). *J. Virol. Methods*, **269**, 55–63. doi: 10.1016/j.jviromet.2019.04.003.

Kirkland P.D. & Newberry K.M. (2021). Your assay has changed – is it still 'fit for purpose'? What evaluation is required? *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, **40**, 205–215. doi.org/10.20506/rst.40.1.3218.

Kostoulas P., Nielsen S.S., Branscum A.J., Johnson W.O., Dendukuri N., Dhand N.K., Toft N. & Gardner I.A. (2017). STARD-BLCM: Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies that use Bayesian Latent Class Models. *Prev. Vet. Med*., **138**, 37–47.

Kralik P. & Ricchi M. (2017). A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front. Microbiol.*, **8**, 108. doi: 10.3389/fmicb.2017.00108.

Lauerman L.H. (2004). Advances in PCR technology. *Anim. Health Res. Rev*., **5**, 247–248 (Review).

Leijon M., Ullman K., Thyselius S., Zohari S., Pedersen J.C., Hanna A., Mahmood S., Banks J., Slomka M.J. & Belák S. (2011). Rapid PCR-based molecular pathotyping of H5 and H7 avian influenza viruses. *J. Clin. Microbiol*., **49**, 3860–3873.

Liu L., Hoffmann B., Baule C., Beer M., Belák S. & Widén F. (2009). Two real-time RT-PCR assays of classical swine fever virus, developed for the genetic differentiation of naturally infected from vaccinated wild boars. *J. Virol. Methods,* **159**, 131–133.

Mouchantat S., Globig A., Boehle W., Petrov A., Strebelow H.G., Mettenleiter T.C. & Depner K. (2014). Novel rope-based sampling of classical swine fever shedding in a group of wild boar showing low contagiosity upon experimental infection with a classical swine fever field strain of genotype 2.3. *Vet. Microbiol.,* **170**, 425–429.

Prickett J., Christopher-Hennings J., Yoon K.-J., Evans R.B.& Zimmerman J.J. (2008). Detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in porcine oral fluid samples: a longitudinal study under experimental conditions. *J. Vet. Diagn. Invest*., **20**, 156– 163.

Rodriguez A., Rodríguez M., Córdoba J.J. & Andrade M.J. (2015). Design of primers and probes for quantitative real-time PCR methods. *Methods Mol. Biol*., **1275**, 31–56.

Sawyer J., Wakeley P., West D., Fearnley C., Anderson S., Flowers M., Webster K., Erington J.& Williams R. (2006). Practical experiences of moving molecular diagnostics into routine use at the Veterinary Laboratories Agency. *Dev. Biol.* (Basel) **126**, 89–97.

Schrader C., Schielke A., Ellerbroek L. & Johne R. (2012). PCR inhibitors – occurrence, properties and removal. *J. Appl. Microbiol*., **113**, 1014–1026. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05384.x

Shu B., Wu K., Emery S., Villanueva J., Johnson R., Guthrie E., Berman L., Warnes C., Barnes N., Klimov A. & Lindstrom S. (2011). Design and Performance of the CDC Real-Time Reverse Transcriptase PCR Swine Flu Panel for Detection of 2009 A (H1N1) Pandemic Influenza Virus. *J. Clin. Microbiol.,* **49**. doi.org/10.1128/jcm.02636-10

Singh K., Miller M., Kohrt L., Scherba G., Garrett E. & Fredrickson R. (2011). Development of a novel diagnostic test for detection of bovine viral diarrhea persistently infected animals using hair. *J. Vet. Sci.,* **12**, 295–297. doi: 10.4142/jvs.2011.12.3.295.

Smith I.L., Halpin K., Warrilow D. & Smith G.A. (2001). Development of a fluorogenic RT-PCR assay (TaqMan) for the detection of Hendra virus. *J. Virol. Methods*, **98**, 33–40. doi: 10.1016/s0166-0934(01)00354-8.

Spackman E., Senne D.A., Myers T.J., Bulaga L.L., Garber L.P., Perdue M.L., Lohman K., Daum L.T. & Suarez D.L. (2002). Development of a real-time reverse transcriptase PCR assay for type A influenza virus and the avian H5 and H7 hemagglutinin subtypes. *J. Clin. Microbiol*., **40**, 3256–3260. doi: 10.1128/JCM.40.9.3256-3260.2002.

Subcommittee of Animal Health Laboratory Standards (SCAHLS) (2008). Veterinary Laboratory Guidelines for nucleic acid detection techniques (http://www.scahls.org.au/procedures/other_procedures).

Thornton B. & Basu C. (2015). Rapid and simple method of qPCR primer design. *Methods Mol. Biol.,* **1275**, 173–179. doi: 10.1007/978- 1-4939-2365-6_13.

Toohey-Kurth K., Reising M., Tallmadge R.L., Goodman L.B., Bai J., Bolin S.R., Pedersen J.C., Bounpheng M.A., Pogranichniy R.M., Christopher-Hennings J., Killian M.L., Mulrooney D.M., Maes R., Singh S. & Crossley B.M. (2020). Suggested guidelines for validation of real-time PCR assays in veterinary diagnostic laboratories. *J. Vet. Diagn. Invest.,* **32**, 802–814. doi: 10.1177/1040638720960829.

Velayudhan B.T. & Naikare H.K. (2022). Point-of-care testing in companion and food animal disease diagnostics. *Front. Vet. Sci.*, **9**, 1056440. doi: 10.3389/fvets.2022.1056440

Viljoen G.J., Nell H. & Crowther J.R. (2005). Molecular Diagnostic PCR Handbook. IAEA-FAO, Springer, Dordrecht, The Netherlands.

Vosloo W., Morris J., Davis A., Giles M., Wang J., Nguyen H.T.T, Kim P.V., Quach N.V., Le P.T.T., Nguyen P.H.N., Dang H., Tran H. X., Vu P.P., Hung V.V., Le Q. T., Tran T.M., Mai T.M.T., Le Q.T.V. & Singanallur N.B. (2015). Collection of Oral Fluids Using Cotton Ropes as a Sampling Method to Detect Foot-and-Mouth Disease Virus Infection in Pigs. *Transbound. Emerg. Dis*., **62**(5):e71-5. doi: 10.1111/tbed.12196.

Wakeley P.R., Errington J., Hannon S., Roest H.I., Carson T., Hunt B., Sawyer J. & Heath P. (2006). Development of a real time PCR for the detection of *Taylorella equigenitalis* directly from genital swabs and discrimination from *Taylorella asinigenitalis. Vet. Microbiol*., 118, 247–254.

Wakeley P.R., Johnson N., McElhinney L.M., Marston D., Sawyer J.& Fooks A.R. (2005). Development of a real-time, TaqMan reverse transcription-PCR assay for detection and differentiation of lyssavirus genotypes 1, 5, and 6. *J. Clin. Microbiol.,* 43, 2786–2792.

Watson J.W., Clark G.A. & Williams D.T. (2021). The value of virtual biobanks for transparency purposes with respect to reagents and samples used during test development and validation. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., **40**, 253–259. doi:10.20506/rst.40.1.3222.

Waugh C. & Clark G. (2021). Factors affecting test reproducibility among laboratories. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, **40**, 131–143. doi:10.20506/rst.40.1.3213

Wolff J., Beer M. & Hoffmann B. (2021). Probe-Based Real-Time qPCR Assays for a Reliable Differentiation of Capripox Virus Species. *Microorganisms*, **9**, 765. https://doi.org/10.3390/microorganisms9040765.

World Health Organization (WHO) (2013). Real-time RT-PCR Protocol for the Detection of Avian Influenza A(H7N9) Virus https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/global-influenza-surveillance-and-response-system/related-documents/cnic_realtime_rt_pcr_protocol_a_h7n9.pdf

Yacoub A., Leijon M., Mcmenamy M.J., Ullman K., Mckillen J., Allan G. & Belák S. (2012). Development of a novel real-time PCR-based strategy for simple and rapid molecular pathotyping of Newcastle disease virus. Arch. Virol,. 157, 833–844.

Yan L., Toohey-Kurth K.L., Crossley B.M., Bai J., Glaser A.L., Tallmadge R.L. & Goodman L.B. (2020). Inhibition monitoring in veterinary molecular testing. *J. Vet. Diagn. Invest*., **32**, 758–766. doi: 10.1177/1040638719889315.

Zoccola R., Mazzei M., Carrozza M.L., Ricci E., Forzan M., Pizzurro F., Giammarioli M., Bandecchi P. & Tolari F. (2017). A newly developed BVDV-1 RT-qPCR Taqman assay based on Italian isolates: evaluation as a diagnostic tool. *Folia Microbiol.*, **62**, 279–286. doi: 10.1007/s12223-017-0497-8.

*

* *

УНШИХ НЭМЭЛТ МАТЕРИАЛ

Belák S., Thorén P., LeBlanc N.& Viljoen G. (2009). Advances in viral disease diagnostic and molecular epidemiological techniques. *Exp. Rev. Molec. Diagn*., **9**, 367–381.

ЖИЧ: 2014 ОНД АНХ, **2025** ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

ВАКЦИНЫ ҮЙЛДВЭРЛЭЛ, ЧАНАР ШАЛГАЛТАД ТАВИХ НААД ЗАХЫН ШААРДЛАГА

1. Вакцины үйлдвэрлэлд тавих ерөнхий шаардлага

1.1. Зарчим

Хангасан байвал зохих чанарын үзүүлэлттэй бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэхийн тулд дор дурдсан зарчимд нийцүүлэн ойлгомжтой тодорхойлж баталсан хүчин төгөлдөр аргачлалыг мөрдөн, үйлдвэрлэл, маркетингд олгосон зөвшөөрлийн дагуу үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа явуулах ёстой.

Дархлаа тогтоох мал эмнэлгийн бүтээгдэхүүний үйлдвэрлэлд чанарын удирдлагын тогтолцоог хэрэгжүүлэх, үнэлэхэд харгалзвал зохих онцлог шинж чанар бий.

Амьтны төрөл зүйл тэдгээрт холбогдох эмгэг үүсгэгч маш олон учраас янз бүрийн бүтээгдэхүүнийг маш олон төрлөөр, гэхдээ ихэвчлэн бага хэмжээгээр үйлдвэрлэдэг. Үүний дагуу бүтээгдэхүүнийг тодорхой хугацаанд багтаан үйлдвэрлээд дараа нь шаардагдах цэвэрлэгээ хийх дарааллаар олон удаагийн цуврал нэг ижил бүтээгдэхүүнийг ээлжээр ажиллан үйлдвэрлэх нь нийтлэг. Үүнээс гадна үйлдвэрлэлийн маш онцлог мөн чанарыг (олон үе шатаар өсгөвөрлөдөг, төгсгөлийн ариутгал хийдэггүй) харгалзан бүтээгдэхүүнийг ялангуяа органик болон органик бус бохирдуулагч, хөндлөнгийн бохирдлоос сайтар хамгаалах ёстой. Мөн ялангуяа үйлдвэрлэлд эмгэг төрүүлэгч эсхүл харь өвчний үүсгэгч ашиглаж байгаа нөхцөлд хүрээлэн буй орчныг хамгаалах болон хүн өвчилдөг өвчний үүсгэгч ашиглан үйлдвэрлэл явуулж байгаа ажилтныг онцгойлон сайн хамгаалах ёстой.

Дээрх хүчин зүйлийн болон дархлааны бэлдмэл угаасаа хувьсамтгай чанартай, бэлэн болсон бүтээгдэхүүний шалгалтад үл тэнцвэл устгалд ордгийн улмаас бүтээгдэхүүний чанарыг зөвхөн тухайн цуврал тогтоодог нь чанарын удирдлагын тогтолцоо хамгийн чухал үүрэгтэй болохыг харуулж байна.

1.2. Ерөнхий зүйл

i) Үйлдвэрлэлийг мэдлэг чадвартай хүмүүс явуулах ба удирдан зохион байгуулна. Ажиллагсад өөрсдийн хариуцах ажлын хүрээнд гарч болох асуудлыг урьдчилан таамаглаж, түүнээс сэргийлж чаддаг байхын тулд хийж байгаа ажлынхаа үндсэн онол болон практикийг ойлгосон байх ёстой.

ii) Материал болон бүтээгдэхүүнтэй харьцах, тухайлбал тэдгээрийг хүлээн авах, тусгаарлалх, сорьц авах, хадгалах, шошголох, хуваарилах, боловсруулах, савлах, түгээх бүх ажиллагааг батлагдсан, бичмэл аргачлал эсхүл зааврын дагуу гүйцэтгэж үүнийгээ зохих ёсоор баримтжуулна.

iii) Хэрэглэхээр гаднаас авч байгаа бүх материалыг үйлдвэрлэлийн чанарт хэрхэн нөлөөлөх талаар үнэлгээ хийнэ. Чанар муудсан нь тогтоогдсон материалыг хэрхэхийг зохих ёсоор шийдвэрлэнэ. Тогтоож өгсөн тодорхойлолтын дагуу материалыг шошголно.

iv) Хэрэглэхээр гаднаас авсан болон эцсийн бүтээгдэхүүнийг хүлээн авсан эсхүл үйлдвэрлэлээс гарсан даруйд биет байдлаар эсхүл удирдлага зохион байгуулалтын хувьд тусгаарлаж тэдгээрийг хэрэглээнд гаргах эсхүл устгах хүртэл байлгана.

v) Худалдан авсан хагас боловсруулсан болон бөөний бүтээгдэхүүнийг хүлээн авахдаа тэдгээрийг үйлдвэрлэлийн анхдагч материалтай адилтган үзэж ашиглана.

vi) Бүх материал, бүтээгдэхүүнийг үйлдвэрлэгчийнх нь тогтоож өгсөн шаардлага хангах нөхцөлд тэдгээрийн хүчинтэй хугацаанаас хамааруулан цувралаар нь ялгах, барааны эргэлт хийх боломжтойгоор эмх цэгцтэй хадгална.

vii) Зөвшөөрөгдөх хязгаарыг даваагүй болохыг баталгаажуулахын тулд шаардлага гарвал бүтээгдэхүүний гарцыг шалгаж тоо хэмжээг дахин авч үзнэ

viii) Холилдох эсхүл хөндлөн бохирдох эрсдэл маш өчүүхэн л биш бол янз бүрийн бүтээгдэхүүнийг нэг өрөө тасалгаанд нэгэн зэрэг эсхүл угсруулан боловсруулахгүй байх,

ix) Бүтээгдэхүүн болон материалыг боловсруулалтын үе шат бүрд бичил биетний болон бусад бохирдлоос хамгаална. Үйлдвэрлэлийн байгууламж доторх бичил биетний олшролыг тогтоодог арга хэрэглэдэг байх хэрэгтэй.

x) Хуурай материал, бүтээгдэхүүнтэй ажиллахдаа тоосонцор үүсгэхгүй, тархаахгүй байхад онцгой анхаарах хэрэгтэй. Үүнийг ялангуяа өндөр идэвхтэй эсхүл мэдрэг материалтай харьцаж ажиллахдаа мөрдөнө.

xi) Боловсруулалтад орж байгаа бүтээгдэхүүн, материал, тэдгээрийн хэмжээ, төвшрүүлэг (хэрэгтэй бол), цувралын дугаарыг заасан шошго эсхүл ялган таних бусад тэмдэглэгээг үйлдвэрлэлийн бүх хугацаанд бүх материал, бөөний бүтээгдэхүүнд зориулсан сав, багаж төхөөрөмжийн онцлох хэсэг, шаардлагатай бол ашигладаг өрөө тасалгаанд хийсэн байх хэрэгтэй. Тэмдэглэгээнд шаардлагатай бол үйлдвэрлэлийн үе шатыг бас зааж өгнө.

xii) Сав, багаж төхөөрөмж, байр өрөөнд хэрэглэсэн тэмдэглэгээг компанийн баталсан загвараар цэвэрхэн, ойлгомжтой хийнэ. Тэмдэглэгээнд бичиглэлээс гадна тухайн зүйлийн төлөв байдлыг (жишээ нь тусгаарласан, хүлээн авсан, татгалзсан, цэвэрхэн гэх мэт) өнгөөр ялган зааж өгөх нь ач холбогдолтой байдаг.

xiii) Бүтээгдэхүүнийг нэг газраас өөр газар шилжүүлэхэд зориулсан шугам хоолой болон бусад багаж төхөөрөмжийг зөв холбосон эсэхийг тогтоох үзлэг шалгалт хийнэ.

xiv) Заавар болон аргачлалыг аль болохоор хэлбэрэлтгүй мөрдөнө. Хэрэв зөрчил гарсан бол түүнийг бүтээгдэхүүний чанар, хүчинтэй хугацаанд хэрхэн нөлөөлснийг тогтоохын тулд чанарын хяналтын нэгжийн оролцоотойгоор эрх бүхий албан тушаалтан баталгаажуулж баримт үйлдэнэ. Гаргасан зөрчлийг уг баримт бичгийг баталсан тохируулагч этгээдэд мэдэгдэж бүтээгдэхүүнийг гаргахаас өмнө бичгээр зөвшөөрөл авах хэрэгтэй.

xv) Үйлдвэрлэлийн байранд зөвхөн эрх бүхий этгээд нэвтэрнэ.

xvi) Ердийн нөхцөлд вакцин үйлдвэрлэхэд зориулсан бүсэд бусад бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэхээс татгалзах, багаж төхөөрөмжийг нь ашиглахгүй байх хэрэгтэй.

1.3. Үйлдвэрлэлд хөндлөнгийн бохирдлоос хамгаалах

i) Анхдагч материал болон бүтээгдэхүүнийг бусад материал, бүтээгдэхүүнээр бохирдохоос хамгаална. Боловсруулалтад байгаа материал, бүтээгдэхүүнээс болон багаж төхөөрөмж дээрх үлдэц, дүүргэгч болон савлагааны материалын үлдэгдэл, гүйцэтгэх ажилтны хувцас, арьс, амьсгалын замаас аяндаа гарч болох тоос, хий, уур, мананцар, бичил биетнээр хөндлөнгийн бохирдол үүсэх эрсдэл үүсдэг. Бохирдуулагчийн болон бохирдсон бүтээгдэхүүний төрлөөс хамаарч эрсдэлийн зэрэг янз бүр байна. Хамгийн аюултай бохирдуулагч нь амьд бичил биетэн агуулж байгаа биологийн бүтээгдэхүүн мөн.

ii) Техникийн болон зохион байгуулалтын арга хэмжээ авч хөндлөнгийн бохирдлоос хамгаална, жишээлбэл:

a. үйлдвэрлэлийг тус тусдаа бүсэд явуулах эсхүл ээлжээр үйлдвэрлэл явуулан төгсгөлд нь шаардагдах цэвэрлэгээ хийх;

б. шаардагдах агаарын хаалт, агаар гаргах төхөөрөмжтэй байх;

в. цэвэршүүлээгүй эсхүл хангалтгүй боловсруулсан агаарыг эргэж сэлгэх эсхүл буцааж оруулснаас бохирдол үүсэх эрсдэлийг бууруулах, агаарыг тогтмол шинжилж шалгаж байх;

г. хөндлөн бохирдох илүү эрсдэлтэй бүтээгдэхүүнийг үйлдвэрлэж байгаа бүс дотор байнга хамгаалалтын хувцас өмсөх;

д. багаж төхөөрөмжийн цэвэрлэгээ үр дүнгүй болбол хөндлөнгийн бохирдол үүсэх нийтлэг эх үүсвэр болдог учраас цэвэрлэгээ, бохирдол арилгахад үр дүнтэй нь тогтоогдсон аргачлалыг ашиглах;

е. үйлдвэрлэлд “хаалттай систем” ашиглах;

ж. үлдэц, бохирдлыг шалгаж үзээд багаж төхөөрөмжийн цэвэрлэгдсэн төлөв байдлыг харуулсан тэмдэглэгээ үлдээх.

iii) Хөндлөн бохирдлоос хамгаалах арга хэмжээ болон түүний үр дүнг тогтоосон хугацаанд аргачлалд заасны дагуу шалгадаг байх хэрэгтэй.

1.4. Анхдагч материал

i) Анхдагч материал хэрэгцээнд нийцэж байгааг харуулах үзүүлэлтийг бичгээр ойлгомжтой тодорхойлно. Үүнд нийлүүлэгч, каталогийн эсвэл эд ангийн дугаар, үйлдвэрлэсэн арга, гарал үүслийн газар зүйн байршил, уг материалыг бэлтгэсэн амьтны зүйлийн дэлгэрэнгүй мэдээлэл орно. Анхдагч материалд ашиглах хяналтыг оруулна. Ялангуяа бичил амь судлалын хяналт маш чухал.

ii) Анхдагч материалд хийсэн шалгалтын дүн түүнд байх ёстой үзүүлэлттэй тохирч байх ёстой. Шалгалт удаан үргэлжлэхээр (жишээ нь тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй сууриас өндөг авах) бол хяналтын шинжилгээний хариу гартал анхдагч материалыг боловсруулах шаардлага гарч болзошгүй. Ийм тохиолдолд бэлэн бүтээгдэхүүнийг хэрэглээнд гаргахад анхдагч материалын шинжилгээний дүн шаардлага хангасан байх болзол тавигдана. Нийлүүлэгчийн шинжилгээний гэрчилгээ тухайн материалыг хүлээн авахад шаардагддаг чухал зүйл болов ч энэ нь хэрэв материал хүлээн авахад шинжилгээний дүнг чухалчилж үздэг нөхцөлд үйлдвэрлэгчийн хийсэн шалгалт шинжилгээг орлож чадахгүй.

iii) Анхдагч материалын эх үүсвэр, чанарыг хянах шинжилгээний цар хүрээ нь шаардлага хангаж байгаа эсэхийг үнэлэхдээ нийлүүлэгчийн чанарын удирдлагын тогтолцооны туршлага чадварыг онцлон анхаарна.

iv) Анхдагч материал болон зарим багаж төхөөрөмжийг ариутгахад дулааны аргыг чухалчилдаг. Шаардлагатай бол цацраг туяагаар шарах гэх мэт бусад баталгаажсан арга хэрэглэж болно. Халуун уур ашиглах бол 120°C-ээс доошгүй халуун, даралттай уурыг 30 минутаас багагүй хугацаагаар хэрэглэнэ. Хуурай халуунаар бол 160°C-аас доошгүй халуунаар 1 цагаас багагүй хугацаагаар үйлчилнэ.

1.5. Тэжээлт орчин

i) Хэрэглэх тэжээлт орчин бичил биетнийг шаардлага хангах хэмжээнд сайн ургуулж чадах эсэхийг урьдчилан сайтар баталгаажуулсан байх хэрэгтэй.

ii) Тэжээлт орчныг *in situ* эсхүл үйлдвэрлэлийн шугамд ариутгахыг чухалчилна. Даралтат ууранд ариутгахыг эрхэмлэнэ. Био урвал явуулах саванд хийх хий, тэжээлт орчин, хүчил, шүлт, үл хөөсрүүлэгч бодис, бусад материал бүгд ариун байх ёстой.

1.6. Эх омгийн бэлдэц болон эсийн банкны систем

Шаардлагатай бол *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлага* дахь онцгойлсон өвчний бүлэг дэх эх омгийн бэлдэц, эсийн банкны системийн стандарттай танилцах нь зүйтэй.

i) Олон дахин сэлгэн өсгөвөрлөх эсхүл олон үе дамжуулан гаргаж авснаас шалтгаалдаг

шинж чанарын огцом өөрчлөлт гаргахгүй байхын тулд мал эмнэлгийн дархлаа судлалын бүтээгдэхүүний үйлдвэрлэлд бичил биетэн, эсийн болон эдийн өсгөвөр ашиглан эсхүл хөврөлжүүлсэн өндөг болон амьтанд өсгөвөрлөн гаргаж авсан эх омгийн бэлдэц болон эсийн банкны зорчуулалтыг тогтоосон дээд хязгаараас хэтрүүлэлгүй явуулах ба түүнд хяналт тавьж байх шаардлагатай.

ii) Эх омгийн бэлдэц, эсийн банк болон эцсийн бүтээгдэхүүний хооронд шинээр үүсгэсэн бэлдмэлийн (зорчуулалт) тоо нь вакциныг албан ёсоор бүртгүүлэхээр гаргасан өргөдөлд заасан хэмжээнд байх хэрэгтэй.

iii) Зохицуулалтын эрх бүхий этгээд шаардсан үед бүтээгдэхүүний ялгагдах чанар, цэвэршилт, аюулгүй чанар, үр нөлөө баталгаатай болохыг харуулах үүднээс эх омгийн бэлдэц болон эсийн банкны шинж чанарыг зохих ёсоор тогтоосон, бохирдолгүй болохыг (гаднын бактери, мөөгөнцөр, микоплазм, вирусийн бохирдолгүй) шалгасан байх хэрэгтэй. Бас эсийн банкад хийсэн эхний болон хамгийн олон зорчуулалтын үед эсийн бөөмийн бүтэц үйл ажиллагаа ямар байсныг шалгана. Эрх бүхий этгээд баталгаажуулах шинжилгээ хийхийг шаардаж болно. Эх омгийн шинэ бэлдцийн цувралыг хүлээн авахад тавих шалгуурыг тогтооно. Эх омгийн бэлдэц, эсийн банкийг бохирдох эсхүл аливаа өөрчлөлтөд орох эрсдэлийг дээд зэргээр багасгах арга замаар тэдгээрийг бэлтгэн хадгалж хэрэглэнэ. Эх омгийн бэлдэц, эсийн банкийг бэлтгэх явцад түүнийг бэлтгэсэн бүсэд эсхүл бэлтгэсэн ажилтан бусад аливаа амьд эсхүл халдвартай материалтай (жишээ нь вирус эсхүл дамжмал эс) нэгэн зэрэг харьцан ажиллаж болохгүй.

iv) Эх омгийн бэлдэц, эсийн банкийг хэрэв боломжтой бол тэдгээртэй харьцан ажиллах хүн болон хүрээлэн буй орчныг хамгаалахад тохирох орчинд эх омгийн бэлдэц, эсийн банкийг үүсгэн бий болгоно. Үндсэн эх омог эсхүл эсийн банк нь нэг цуврал болгон нэг саванд хольж дүүргэсэн нэгэн жигдийн дан цувралаас бүрдэнэ.

v) Зөвхөн зөвшөөрөл бүхий хүн хариуцлагатай албан тушаалтны хяналт зааварчилгааны дагуу материалтай харьцаж ажиллана. Төрөл бүрийн эх омгийн бэлдэц, эсийн банкийг муутгадаггүй нь баталгаажсан температурт хадгалах ба ингэхдээ будилахгүй эсхүл хөндлөнгийн бохирдолд оруулчихаар алдаа гаргахгүй байхад анхаарна. Бүгдийг нэг дор гарздах эрсдэлээс сэргийлэн эх омгийн бэлдэц, эсийн банкийг өөр өөр газар салгаж хадгалах нь зүйтэй. Хадгалах тоног төхөөрөмжийг доголдол гарвал яаралтай мэдэгдэх дохиоллын системтэй холбосон байх ба төхөөрөмж зөв ажиллаж байгаа эсэхэд хяналт шинжилгээ хийдэг байх хэрэгтэй.

1.6.1. Үндсэн эх омог болон ажлын эх омог

i) Үйлдвэрлэлд ашиглах бүх өсгөврийг эх омгийн эх үүсвэр болгон ашиглахад зориулан бүтээгдэхүүний үйлдвэрлэлд ашиглаж байгаа бичил биетэн тус бүрийн үндсэн эх омгийг (лавлагааны өсгөвөр, гарган авсан эх омог) бэлтгэнэ. Үндсэн эх омгийн эх үүсвэрийн бүртгэл хөтөлнө. Эх омог бүрд тэдгээрийг үйлдвэрлэлд ашиглахдаа зорчуулж болох хамгийн их болон бага төвшинг тогтоож өгөх ба бүтээгдэхүүний албан ёсоор бүртгүүлэн зөвшөөрөл авахад зориулсан үйлдвэрлэлийн батлагдсан баримт бичигт түүнийг нарийвчлан зааж өгнө.

ii) Ажлын эх омог болон үйлдвэрлэлийн эх омгийг үндсэн эх омгоос сэлгэн өсгөвөрлөх аргаар бэлтгэж болно. Эх омгоо ашиглан бичил биетний омгийн зорчуулалтыг хязгаартай байлгах нь үйлдвэрлэлийг нэгэн хэвээр тогтвортой явуулах ач холбогдолтой.

iii) Эх омгийн материалын гарал үүсэл, хэлбэр, хадгалах нөхцөлийг (хөлдүү эсхүл хатаасан болон –40°C эсхүл –70°C зэрэг нам температурт, эсхүл амьдрах чадварыг хадгалахад хамгийн тохиромжтой өөр нөхцөлд хадгална) тодорхойлж өгнө. Хадгалах савыг сайтар битүүмжлээд тодорхой тэмдэглэгээ хийнэ. Ямар нөхцөлд хадгалж байгаад зохих ёсны хяналт-шинжилгээ хийдэг байна. Эд хөрөнгийн бүртгэлийг сав баглаа боодол бүрээр хөтөлнө. Хайрцаг савыг онгойлгосон эсэхийг мэдэхэд зориулсан туузан наалт хэрэгтэй байж болох юм.

iv) Генийн өөрчлөлттэй бичил биетний тухайд дархлаа төрүүлэх идэвхтэй эсрэгтөрөгч бий болгоход оролцсон ген(үүд)-ийн эх үүсвэр болон вектор бичил

биетнийг ялган тогтоосон байх хэрэгтэй. Үнээс гадна генийн өөрчлөлттэй эх омгийг зохион бүтээх явцдаа эх омгийн бичил биетний геномд суулгасан генийн дарааллыг тогтоосон байх хэрэгтэй.

1.6.2. Үндсэн эх эсийн нөөц

i) Хэрэв бүтээгдэхүүний үйлдвэрлэлд эсийн өсгөвөр ашиглах бол хэрэглэх эсийн төрөл бүрд зориулсан үндсэн эх эсийн нөөц (ҮЭЭН) бүрдүүлнэ. Үндсэн эх эсийн эх үүсвэрийн бүртгэл хөтөлнө. Эсийг үйлдвэрлэлд ашиглахдаа зорчуулалтын хамгийн их болон бага тоог бүтээгдэхүүн тус бүрд тогтоож түүнийг бүтээгдэхүүний батлагдсан баримт бичигт нарийвчлан зааж өгнө. Ялгагдах чанараа хадгалж байгааг батлахад хэрэглэх ҮЭЭН тус бүрийн шинж чанарыг тогтоох ёстой ба үйлдвэрлэлд хамгийн багаас их хүртэл нь хийж болох сэлгэн өсгөвөрлөлтөд ҮЭЭН-ийг ашиглахад генетикийн хувьд тогтвортой байхыг нотлон харуулсан байх хэрэгтэй. ҮЭЭН-ийн хромосын иж бүрдэл нь диплоидоор үржих хромосом доод төвшинд байхуйц тогтвортой болохыг нотлон харуулах хэрэгтэй. Үйлдвэрлэлд ашиглаж болох хамгийн өндөр зорчуулалт бүхий эс ашиглан тохирох зүйлд *in-vivo* судалгаа хийж хавдар үүсгэгч бодис эсхүл хавдар болон хувирахаар эс агуулаагүй болохыг нотлон харуулсан байх шаардлагатай. Гаднын бактери, мөөгөнцөр, микоплазм, вирус агуулаагүйг шалган тогтоосон цэвэр ҮЭЭН бэлтгэнэ.

1.6.3. Анхдагч эс

i) Биологийн бэлдмэлийн үйлдвэрлэлийн сэлгэн өсгөвөрлөх ажилд дээд тал нь арван удаа ашигласан, хэвийн эдээс гаралтай жинхэнэ эсүүдийн санг анхдагч эс гэж тодорхойлсон.

ii) Тэжээвэр шувуунд хэрэглэх бүтээгдэхүүний тухайд эдгээр эсийг ихэнхдээ бичил амь судлалын идэвхтэй хяналт-шинжилгээнд хамрагддаг вакцинжуулаагүй сууриас гаралтай, тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй тахианы хөврөлжүүлсэн өндөгнөөс бэлтгэнэ.

iii) Эрүүл амьтны ердийн эдээс гаралтай бусад анхдагч эсийг бактери, мөөгөнцөр, микоплазм, эс эмгэгшүүлэх эсхүл цус шингээлт үүсгэх бодис, бусад гаднын вирусийг оролцуулаад шаардлагатай гэж үзсэн олон янзын бохирдуулагч бичил биетэн байгаа эсэхийг шалгана. Дамжмал эс хэрэглэхтэй харьцуулахад гаднын үүсгэгч агуулах угийн өндөр эрсдэлтэй анхдагч эсийг хэрэв вакциныг үр нөлөөтэй байхаар үйлдвэрлэж чадах өөр хувилбар байгаа нөхцөлд ашиглахгүй байх хэрэгтэй. Бодит байдалд анхдагч эсийг зөвхөн онцгой нөхцөлд л хэрэглэхийг хяналтын эрх бүхий зарим байгууллага зөвшөөрдөг.

1.6.4. Хөврөлжүүлсэн өндөг

i) Биологийн бэлдмэлийн үйлдвэрлэлд хөврөлжүүлсэн өндгийг өргөн ашигладаг. Ийм өндгийг халдварт өвчин үүсгэгчийг идэвхтэй хянаж шинжилж байдаг, вакцинжуулдаггүй, тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй тахианы сууриас эсхүл тодорхой үндэслэлтэй (ө.х. идэвхгүйжүүлсэн зарим вакцин үйлдвэрлэхэд хэрэглэх) болон бүтээгдэхүүнийг зах зээд гаргахад олгосон зөвшөөрөлд нийцэж байгаа бол эрүүл тахианы сууриас бэлтгэж болно. Ямар замаар өндгөнд халдвар хийх, өсгөвөрлөсөн материалыг өндөгнөөс хураан авах нь тухайн өсгөвөрлөх бичил биетнээс хамаарна. Өндөгний эх үүсвэрт болон тийм өндөг ашиглан хийсэн биологийн бүтээгдэхүүнийг хэрэгцээнд нийлүүлэх эсэх шалгалтад тавих шаардлагыг хяналт зохицуулалтын байгууллага гаргаж болно.

1.7. Үйл ажиллагаанд баримтлах зарчим

i) Үйлдвэрлэлийн явцад дусал болон хөөс үүсгэхгүй эсхүл хамгийн бага байлгах хэрэгтэй. Дусал үүсгэж болзошгүй байдаг хурилдуурлах, холих үйл ажиллагааг бичил биетэн дамжихаас сэргийлэх үүднээс зохих ёсоор тусгаарласан эсхүл цэвэр бүсэд гүйцэтгэнэ.

ii) Ялангуяа амьд бичил биетнийг гэнэдэж асгачихвал яаралтай аюулгүй болгох

хэрэгтэй. Бичил биетэн тус бүрийн бохирдлыг хэрхэн арилгах баталгаажсан аргачлалыг бэлэн байлгана. Нэг зүйлийн бактерийн янз бүрийн омог эсхүл маш төсөөтэй вирус ашиглаж байгаа нөхцөлд хэрэв тэдний бохирдлын эсрэг бодис(ууд)-ыг тэсвэрлэх чанар нь ихээхэн өөр биш л бол тэдгээрийн аль нэгний эсрэг бохирдол арилгах аргыг баталгаажуулсан байх хэрэгтэй.

iii) Ариун тэжээлт орчин, өсгөвөр эсхүл бүтээгдэхүүн зэрэг материалыг шилжүүлэхдээ аль болохоор урьдчилан ариутгасан хаалттай системд гүйцэтгэнэ. Ийм боломжгүй нөхцөлд материалыг агаарын урсгалаар заагладаг ажлын талбарт шилжүүлнэ.

iv) Биореактор (ферментер) болон бусад саванд тэжээлт орчин эсхүл өсгөвөр нэмэхдээ бохирдол орохооргүй маш нарийн хяналттай орчин нөхцөлд гүйцэтгэнэ. Өсгөвөр нэмэхдээ савнуудыг зөв холбосон эсэхэд анхаарал тавина.

v) Жишээ нь нэг дор хоёр болон түүнээс олон ферментер ажиллуулсан гэх мэт шаардлагатай газарт ферментерийн сорьц авах болон материал нэмэх үүр, холболтын хэсгийг (холбосны дараа, бүтээгдэхүүний юүлэхийн өмнө болон дахиад холболтыг салгахын өмнө) уураар ариутгана.

vi) Тусгаарласан бүсээс шилжүүлэхийн өмнө баримт бичиг, багаж төхөөрөмж, шил сав, бүтээгдэхүүний савны гадна гадаргуу, бусад ийм материалыг баталгаажуулсан аргаар халдваргүйтгэнэ. Зөвхөн үйлдвэрлэлийн сайн дадлын стандарт үйл ажиллагаанд шаардагдах зүйлийг хамгийн бага хэмжээгээр тус бүсэд оруулж бас гаргаж болно. Асгарч гоожих эсхүл мананцар зэргээр илт бохирлогдсон эсхүл харь бичил биетнээр бохирдсон бол багаж төхөөрөмж нэвтрүүлэх хэсгээр бичмэл баримт бичгийг дамжуулж халдваргүйтгэх эсхүл гэрэл зураг эсхүл факс ашиглан мэдээллийг дамжуулна.

vii) Өсгөвөрлөсөн материалыг хураан авсан өндөгний үлдэгдэл, өсгөвөрт нэг удаа хэрэглэдэг сав, хэрэгцээгүй өсгөвөр эсхүл өвчин үүсгэгчийг тусгаарласан бүсээс шилжүүлэхийн өмнө хамгийн найдвартай аргаар ариутгах эсхүл халдваргүйтгэнэ. Гэвч зарим нөхцөлд сав эсхүл хоолойг битүүмжлэх зэрэг өөр хувилбар тохиромжтой байж болно.

viii) Зөвхөн үйлдвэрлэлд хамаатай зүйлийг нэвтрүүлэх үүднээс үйлдвэрлэлийн өрөөнд оруулах эд зүйлс, материал, үүний дотор баримт бичгийг нарийн хянаж шалгана. Өрөөнд эд зүйлс, материал хуримтлуулахгүйн тулд тэдгээрийг оруулах болон гаргахдаа тэнцвэртэй байлгахаар зохион байгуулах хэрэгтэй.

ix) Дулаанд тэсвэртэй эд зүйлс болон материалыг хоёр хаалгатай автоклав эсхүл шарах шүүгээгээр дамжуулан цэвэрхэн эсхүл тусгаарлах бүсэд оруулна. Дулаанд тэсвэргүй эд зүйлс болон материалыг дотор нь халдваргүйтгэл хийж болох, ээлжлэн түгжигддэг хоёр хаалгатай, агаараар тусгаарлагчаар дамжин нэвтэрнэ. Эд зүйлс, материалыг бохирдлоос сэргийлэхэд шаардагдах арга хэмжээг мөрдөн давхар хулдаад агаараар тусгаарлагчаар дамжуулан оруулсан нөхцөлд өөр газар ариутгахыг зөвшөөрнө.

x) Өсгөвөрлөх хугацаанд бохирдол үүсгэх эсхүл төөрөгдөл үүсгэхээс болгоомжилж ажиллана. Дулаан тогтоогуурыг цэвэрлэх болон халдваргүйтгэх аргачлалтай байна. Дулаан тогтоогуурт хийж ашиглах саванд зөв, ойлгомжтой тэмдэглэгээ хийнэ.

xi) Холимог бэлтгэх, бүтээгдэхүүнийг савлахаас бусад үед (эсхүл бүрэн хаалттай систем ашиглаж байгаа бол) үйлдвэрлэлийн өрөөнд нэгэн цаг хугацаанд зөвхөн нэг амьд бичил биетэнтэй харьцаж ажиллана. Янз бүрийн өвчний амьд үүсгэгчтэй харьцаж ажиллах завсар хооронд үйлдвэрлэлийн өрөө тасалгааг сайтар халдваргүйтгэнэ.

xii) Бүтээгдэхүүн дээр идэвхгүйжүүлэгч бодис нэмсний дараа тогтоосон хугацаа, нөхцөлийг баримтлан ханатал хутгаж бүтээгдэхүүнийг идэвхгүйжүүлнэ. Савны бүх дотор талыг эцсийн өсгөвөр эсхүл идэвхгүйжүүлэгч холимгоор норгохын тулд савыг хялбархан хөмөрч зайлахад түүний хэмжээ, хэлбэр тохирохооргүй бол холимгийг дараа нь хоёрдох ариун саванд шилжүүлж хийнэ.

xiii) Идэвхгүйжүүлсэн бүтээгдэхүүн хийсэн савыг өвчний амьд үүсгэгч агууж байгаа бүсэд нээж эсхүл сорьц авч болохгүй. Идэвхгүйжүүлсэн бүтээгдэхүүнд хийх дараагийн бүх ажиллагааг цэвэр бүсэд (үжил үл үүсгэх аргаар бэлтгэхэд хамаарах догол мөрөнд тодорхойлсончлон) эсхүл идэвхгүйжүүлсэн бүтээгдэхүүнд зориулсан хаалттай төхөөрөмжид гүйцэтгэнэ.

xiv) Ариутгах, халдваргүйтгэх, вирусийг зайлуулах, идэвхгүйжүүлэх аргыг албажуулсан байх хэрэгтэй.

xv) Үйлдвэрлэл дуусангуут бүтээгдэхүүнийг аль болохоор яаралтай савлана. Бөөний бүтээгдэхүүнийг савлахын өмнө савыг нь битүүмжилж зохих ёсоор шошголж температурын тусгай нөхцөлд хадгална.

xvi) Савласны дараа сав бүрэн бүтэн бөгөөд бүрэн хаагдсан байхыг ханган баталгаажуулдаг системтэй байх хэрэгтэй.

xvii) Өвчний амьд үүсгэгч агуулсан цодонг бусад бүтээгдэхүүнийг бохирдуулахааргүй эсхүл амьд үүсгэгч бусад бүсэд эсхүл хүрээлэн буй орчинд алдагдахааргүй байх аргаар таглана.

xviii) Бүтээгдэхүүнийг эцэслэн савлачхаад түүнийг шошголох, хайрцаглах хүртэл саатал гарч болзошгүй. Хяналтыг зохих ёсоор хэрэгжүүлэх, хадгалах тохиромжтой нөхцөлийг хангахын тулд шошголоогүй савыг хадгалах аргачлалыг тодорхой боловсруулж өгнө. Дулаанд тэсвэргүй эсхүл гэрэлд мэдрэмтгий бүтээгдэхүүнийг хадгалахдаа онцгой анхаарна. Хадгалах температурыг тодорхой тогтоож түүнд хяналт-шинжилгээ хийдэг байна.

xix) Үйлдвэрлэсэн бүтээгдэхүүний хэмжээ төлөвлөсөн үр дүнд хүрсэн эсэхийг үйлдвэрлэлийн үе шат бүрд тооцож үзнэ. Аливаа тооцоолоогүй зөрөө гарвал мөшгөн судалж шинжилнэ.

2. Чанарын хяналтыг хэрэгжүүлэх журам

2.1. Зарчим

Чанарын хяналт нь сорьц авах, тодорхойлолт бэлтгэх, шинжилгээ хийх, мөн түүнчлэн зохион байгуулах, баримтжуулах, хэрэгцээнд тэнцүүлэх арга ажиллагааг зайлшгүй шаардлагатай тохирсон шинжилгээгээр баталгаажуулж чанарын шаардлага хангатал материалыг хэрэглээнд, бүтээгдэхүүнийг борлуулах эсхүл нийлүүлэхийг үл зөвшөөрөх үйл ажиллагааг хамарна.

Чанарын хяналт нь зөвхөн лабораторийн үйл ажиллагаагаар үйл барам бүтээгдэхүүний чанарт холбогдох бүх шийдвэр гаргалтад хамаарах ёстой. Чанарын хяналт үйлдвэрлэлээс хараат бус байх нь чанарын хяналтыг хангалттай явуулах үндэс гэж үздэг.

2.2. Мал эмнэлгийн эмийн бүтээгдэхүүн, үүний дотор вакцинд хамаарах ерөнхий журам

i) Холбогдох албан ёсны зөвшөөрөл олгогч этгээд чанарын хяналтын нэгжтэй байх хэрэгтэй. Энэ нэгж нь бусад хэлтсээс хараат бус бөгөөд зохих ёсоор мэргэшсэн, лабораторид шаардлагатай мэдлэг, туршлагатай эрх бүхий хүний удирдлагад ажиллана. Чанарын хяналтын бүх шаардлагыг үр нөлөөтэй найдвартай биелүүлдэг байхын тулд шаардагдах хөрөнгийн бэлэн нөөцтэй байх хэрэгтэй.

ii) Чанарын хяналтын нэгжийн тэргүүн ерөнхийдөө дараах үүрэг хариуцлагыг хүлээж ажиллана:

   а. анхдагч материал, савлагааны материал, хагас боловсруулсан, бөөний болон эцсийн бүтээгдэхүүнийг өөрийн гаргах үнэлгээгээр тэнцүүлэх эсхүл татгалзах;

   б. цувралтай холбоотой бүртгэл тайланд үнэлгээ өгөх;

   в. шаардлагатай бүх шалгалтыг хийлгэсэн байх ;

   г. техникийн тодорхойлолт, сорьц авах заавар, шинжилгээний арга, бусад чанарын хяналтын аргачлалыг батлах;

   д. гэрээгээр гүйцэтгэх шинжилгээний ажлыг батлах, хяналт шинжилгээ хийх;

   е. хариуцсан салбар, аж ахуй, багаж төхөөрөмж хэвийн тогтвортой ажиллаж байгаа эсэхийг шалгах;

   ж. холбогдох баталгаажуулалтыг хийсэн байх нөхцөлийг хангах;

з. нэгжийн хүний нөөцөд шаардлагатай анхан шатны болон гүнзгийрүүлсэн сургалт явуулах, сургалтыг хэрэгцээнд тохируулан явуулах нөхцөл бүрдүүлэх

iii) Материал, бүтээгдэхүүнийг зөв шошголдог, бүтээгдэхүүний тогтвортой байдалд хяналт-шинжилгээ хийдэг, бүтээгдэхүүний чанарт холбогдох санал гомдлыг мөшгөн судлан шинжлэхэд оролцдог болгоход зориулан чанарын хяналтын нэгж, тухайлбал чанарын хяналт шалгалтын бүх аргачлалыг боловсруулах, баталгаажуулах, хэрэгжүүлэх, материал болон бүтээгдэхүүний лавлагаа дээжтэй байх, салбаруудыг сургалт, САА эсхүл удирдамжаар хангах зэрэг бусад үүрэг хүлээж болно. Энэ бүх үйл ажиллагааг бичмэл аргачлалын дагуу явуулж бүртгэл хөтөлнө.

iv) Эцсийн бүтээгдэхүүнд үнэлгээ хийхдээ түүнд хамаарах бүх хүчин зүйлийг, тэр дундаа үйлдвэрлэлийн нөхцөл, явцын шалгалт шинжилгээний үр дүн, үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны (савлагааг оруулна) баримтжуулалт, эцсийн бүтээгдэхүүнд тогтоосон үзүүлэлтийн нийцэл болон хийсэн шалгалтыг тус тус харгалзан үзнэ.

v) Үйлдвэрлэлийн явцын хяналт бүтээгдэхүүний чанарыг хангана. Эдгээр хяналт шалгалтыг үйлдвэрлэлийн шаардлагатай гэсэн үе шатад хийнэ.

vi) Үйлдвэрлэлийн явцад үзүүлэлтийг тасралтгүй хянаж-шинжилж байх, жишээ нь ферментацийн явцад физик үзүүлэлтүүдэд хяналт-шинжилгээ хийх шаардлага гарч болзошгүй.

vii) Биологийн бүтээгдэхүүний үйлдвэрлэлд дамжмал эс өсгөвөрлөх арга нийтлэг хэрэглэгддэг бөгөөд үйлдвэрлэлийн энэ төрлийн арга хэрэглэсэн нөхцөлд тавих чанарын хяналтын шаардлагыг онцгойлон авч үзэх хэрэгтэй

2.3. Лабораторид хэрэгжүүлэх чанарын хяналтын зохистой дадал

i) Хяналт шалгалтын лабораторийн байр, багаж төхөөрөмж нь энэ бүлэг дэх чанарын хяналтын хэсэгт дурдсан ерөнхий болон тусгай шаардлагыг хангасан байх хэрэгтэй.

ii) Ажилтан, байр, багаж төхөөрөмж нь үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны мөн чанар, цар хүрээний дагуу тавигдсан зорилтод тохирч байх хэрэгтэй. Тодорхой шалтгаанаар гаргасан өргөдлийн дагуу гаднын өөр лабораторийг 2.3.3 бүлэг дэх *Вакцин үйлдвэрлэх байгууламжийн зохион байгуулалт, менежментэд тавих наад захын шаардлага* болон 4 дүгээр хэсэг дэх *Гаднаас гүйцэтгүүлэх ажил үйлчилгээг зохицуулах журам*-д дэлгэрэнгүй оруулсан зарчмын дагуу ашиглаж болно.

2.3.1. Баримтжуулалт

i) Лабораторид хөтлөх баримт бичгийг 2.3.3 дугаар бүлэг, 3 дугаар хэсгийн *Баримтжуулалтын журам*-ын дагуу хөтөлнө. Чанарын хяналтын нэгжид дараах дэлгэрэнгүй баримтыг гаргаж өгнө:

а. тодорхойлолт

б. сорьц авах аргачлал;

в. шинжилгээний аргачлал, бүртгэл (шинжилгээний үр дүнгийн хуудас эсхүл лабораторийн тэмдэглэл);

г. шинжилгээний тайлан эсхүл гэрчилгээ;

д. шаардлагатай бол хүрээлэн буй орчны хяналт-шинжилгээний баримт мэдээлэл;

е. хэрэглэдэг бол шинжилгээний аргын баталгаажуулалтын бүртгэл;

ж. хэмжлийн хэрэгслийн тохируулга болон багаж төхөөрөмжийн засвар үйлчилгээнд мөрдөх аргачлал болон хөтөлсөн бүртгэл, тэмдэглэл.

ii) Бүтээгдэхүүний цувралын бүртгэлд холбогдох чанарын хяналтын аливаа баримт бичгийг цувралын хүчинтэй хугацаа дууссаны дараа нэг жил эсхүл гэрчилгээ олгосноос хойш наад зах нь 5 жил архивт хадгална. Баримт бичгийг хадгалахад тавих шаардлагыг хяналтын эрх бүхий этгээд эсхүл тухайн улсын хуулиар тогтоож өгнө.

iii) Зарим төрлийн баримт мэдээллийг (ө.х. шинжилгээний үр дүн, бүтээгдэхүүний гарц, хүрээлэн буй орчны хяналт шалгалт) цаашдын чиг хандлагыг тодорхойлоход бэлэн байлгах үүднээс хадгалахыг зөвлөдөг.

iv) Цувралын бүртгэлээс хэрэгтэй гэж үзсэн мэдээллээс гадна лабораторийн тэмдэглэл эсхүл бүртгэл зэрэг бусад жинхэнэ эх үүсвэр болж чадах мэдээллийг архивлан ашиглахад бэлэн байлгана.

2.3.2. Сорьц авах

i) Дараах зүйлийг тодорхойлж оруулан баталсан бичмэл аргачлалын дагуу сорьц авна.

   а. сорьц авах арга;

   б. хэрэглэх багаж төхөөрөмж ;

   в. авах сорьцын хэмжээ;

   г. шаардлага гарсан үед сорьцыг хувааж ашиглах заавар ;

   д. ашиглах савны төрөл, нөхцөл;

   е. сорьц авсан савыг ялган тэмдэглэх;

   ж. ялангуяа ариун эсхүл хортой материалаас сорьц авахад тусгайлан мөрдөх аливаа анхааруулга ;

   з. хадгалах нөхцөл;

   и. сорьц авах хэрэгслийг цэвэрлэх хадгалах заавар.

ii) Чанарын хяналт хариуцсан хүн сорьц авах болон мөшгөх судалгаа шинжилгээ хийх зорилгоор үйлдвэрлэлийн хэсэгт нэвтэрдэг байх хэрэгтэй.

iii) Архивлах сорьц: үүнд нэгдүгээрт аналитик шалгалт шинжилгээнд хэрэглэх сорьц, хоёрдугаарт нэгэнт бүр эцэслэсэн бүтээгдэхүүний дээж орно. Ийм учраас ийнхүү хоёр ангилалд хуваана:

   а. *Жиших лавлагааны сорьц*: Тухайн цувралын хүчинтэй хугацааны явцад хэрэгцээ гарвал шинжлэхэд зориулан хадгалж байгаа анхдагч материал, савлагааны материал, эцсийн бүтээгдэхүүний цувралын сорьц,

   б. *Архивлах сорьц*: эцсийн бүтээгдэхүүний цувралаас авсан бүрэн савлагаатай сорьц

iv) Эдгээрийг хүчинтэй хугацааны дотор эсхүл дууссан хойно нь бүтээгдэхүүнийг ялган олж тогтоох болон дахин шинжлэх зорилгоор хадгална. Архивлах сорьцын тоог зохицуулалтын эрх бүхий холбогдох этгээд зааж өгөх ба эс бөгөөс сорьцыг наад зах нь хос болгон хадгална.

v) Бүтээгдэхүүний цуврал бүрээс сорьц сонгон авна. Цуврал бүрээс төлөөлүүлэн савлагаатай таван сорьц сонгон авч шошго дээрх зөвлөсөн температурт хадгална. Үйлдвэрлэгч эдгээр нөөцийн сорьцыг хадгалалтын зөвлөсөн температурт шошго дээр заасан хүчинтэй хугацаа дууссанаас хойш хамгийн багадаа 12 сар байлгаж тухайн вакциныг хэрэглэсэнтэй холбоотойгоор мэдээлэгдсэн аливаа асуудлын шалтгааныг тогтооход хэрэглэхэд бэлэн байлгана. Сорьцыг хадгалалтын хамгаалагдсан газар хадгалж лацадна.

vi) Цувралд хийсэн шалгалтыг давтах эсхүл баталгаажуулахад хэрэглэх үүднээс хагас боловсруулсан бүтээгдэхүүнээс хангалттай хэмжээгээр сорьц авч хадгалалтын тохирсон нөхцөлд архивлах шаардлага гарч болох юм.

vii) Сорьц нь түүнийг авч байгаа материал эсхүл бүтээгдэхүүний цувралыг төлөөлсөн байх хэрэгтэй. Бусад сорьцыг үйлдвэрлэлийн хамгийн их ачаалалтай үед (ж. нь: үйл явцын эхлэл эсхүл төгсгөлд) хяналт шинжилгээ хийхэд зориулан авч болно.

viii) Сорьцын сав доторх агуулагдахуун, цувралын дугаар, сорьц авсан огноо, сорьц

авсан савыг заасан шошготой байна.

2.3.3. Шинжилгээ хийх

i) Шинжилгээний аргыг баталгаажуулсан байх хэрэгтэй. Бүтээгдэхүүнийг бүртгүүлж зөвшөөрөл авах өргөдөлд тодорхойлсон бүх шинжилгээг батлагдсан аргын дагуу гүйцэтгэсэн байх хэрэгтэй.

ii) Гарсан үр дүн, холбогдох тооцооллыг шалгаж хангалттай эсхүл хангалтгүй гэж тэмдэглэнэ. Хэрэв хангалтгүй бол үйлдвэрлэгчийн аргачлалын дагуу арга хэмжээ авна.

iii) Бүртгэлд наад зах нь дараах баримт, мэдээлэл орно:

а. Материал эсхүл бүтээгдэхүүний нэр, хэрэв хэрэглэдэг бол нэгж тун;

б. Цувралын дугаар, хэрэв зохистой бол үйлдвэрлэгч эсхүл нийлүүлэгч

в. холбогдох үзүүлэлт болон шинжилгээний аргачлалыг лавлах материал;

г. шинжилгээний үр дүн, түүний дотор ажиглалт, тооцоолол, шинжилгээний гэрчилгээний лавлах материал;

д. шинжилсэн огноо;

е. шинжилгээ хийсэн хүмүүсийн овог нэрийн эхний үсэг ;

ж. хэрэв зохистой бол хийсэн шинжилгээ, тооцооллыг баталгаажуулсан хүмүүсийн овог нэрийн эхний үсэг;

з. Тэнцсэн эсхүл тэнцээгүйг (эсхүл гаргасан бусад) заасан тодорхой мэдэгдэл болон энэ ажлыг хариуцахаар томилогдсон хүний гарын үсэг, огноо

iv) Үйлдвэрлэлийн явцын хяналт болон арга ажиллагааг чанарын хяналтын нэгжээс баталсан аргын дагуу явуулж үр дүнг бүртгэнэ.

2.4. Дархлаа судлалын бүтээгдэхүүний цувралын шалгалт

i) Цуврал хийсэн шалгалтыг давтах эсхүл баталгаажуулахад хэрэглэх үүднээс хагас боловсруулсан бүтээгдэхүүнээс хангалттай хэмжээгээр сорьц авч хадгалалтын тохирсон нөхцөлд архивлан хадгалах шаардлагатай байж болох юм.

ii) Үйлдвэрлэлийн явцад үзүүлэлтийг тасралтгүй хянан-шинжилж байх, жишээ нь ферментацийн явцад физик үзүүлэлтүүдэд хяналт-шинжилгээ хийх шаардлага гарч болзошгүй.

iii) Биологийн бүтээгдэхүүний үйлдвэрлэлд дамжмал эс өсгөвөрлөх арга нийтлэг хэрэглэгддэг бөгөөд үйлдвэрлэлийн энэ төрлийн арга хэрэглэсэн нөхцөлд тавих чанарын хяналтын шаардлагыг онцгойлон авч үзэх хэрэгтэй.

2.4.1. Бүтээгдэхүүний цувралыг хэрэгцээнд гаргах

i) Хэрэгцээнд гаргахын өмнө үйлдвэрлэгч цуврал бүрийн цэвэршилт, (шаардлагатай бол аюулгүй чанар), идэвхийг шалгах, мөн түүнчлэн тухайн бүтээгдэхүүнд зориулсан, байгууллагын Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт эсхүл үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны бусад баримт бичигт заасан бусад шинжилгээг хийх хэрэгтэй. Эцсийн бүтээгдэхүүнийг албан ёсоор дахин шалгадаг (шалгах шинжилгээ) дотоодын зохицуулалттай улс оронд улсын лабораторид эрх бүхий этгээдийн хийх шинжилгээнд зориулан бүтээгдэхүүний цуврал бүрээс сорьц авч илгээнэ. Хэрэв үйлдвэрлэгч эсхүл эрх бүхий этгээдийн аль нэгний хийсэн шинжилгээгээр хангалтгүй дүн үзүүлбэл бүтээгдэхүүний тухайн багцыг хэрэгцээнд гаргахгүй. Ийм тохиолдолд дараагийн цуврал бүтээгдэхүүнийг эрх бүхий этгээд нэн тэргүүнд шалгах хэрэгтэй.

2.4.1.1. Цувралын цэвэршилтийн шалгалт

i) Элдэв янзын бохирдол байгаа эсэхийг шалгаж цэвэршилтийг тодорхойлно.

Бохирдлыг тодорхойлох шинжилгээг үндсэн эх омог, анхдагч эс, ҮЭЭН, амьтны гаралтай ариутгалд ороогүй хольцод (ө.х. үнээний хээлийн ийлдэс, үхрийн альбумин, трипсин) болон эцсийн бүтээгдэхүүний цуврал бүрийг хэрэгцээнд гаргахын өмнө хийнэ.

ii) Цэвэршилтийн шалгалтын аргачлалыг *Мал эмнэлгийн зориулалтаар хэрэглэх биологийн материалын ариун чанар, бохирдолгүйг шалгах* 1.1.9. бүлэгт дэлгэрэнгүй оруулав..

iii) Хээлийн эсхүл тугалын ийлдэс, үхрийн гаралтай бусад хольц пестивирус агуулаагүйг нотлоход хэрэглэх аргачлал маш чухал ач холбогдолтой бөгөөд сайтар албажуулах хэрэгтэй.

iv) Цэвэршилтийг нотлох шалгалт бүтээгдэхүүний уг мөн чанараас хамааран янз бүр байх ба түүнийг Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт эсхүл үйлдвэрлэлийн үйл явцын бусад бичиг баримтад тодорхойлон оруулна.

v) Тархи сархиатан дамжин халдварлах өвчин (ТСДХӨ) үүсгэгчийг амьтны гаралтай хольцод илрүүлэх шинжилгээний арга хараахан боловсрогдоогүй байгаа учраас амьтны гаралтай хольцод дээрх бохирдол байх эрсдэлийг багасгах зорилгоор хэрэгжүүлэх арга хэмжээг вакцин үйлдвэрлэгч өөрийнхөө Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт эсхүл САА-д бичиж албажуулна.

Энэ нь дараах гурван зарчимд суурилна:

а. нэгдүгээрт: үйлдвэрлэлийн байгууламж дахь амьтны гаралтай хольц нь үхрийн тархи сархиатах өвчний хамгийн бага эрсдэлтэй байж болох нь хүлээн зөвшөөрөгдсөн улс орны амьтны гаралтай болохыг баталгаажуулсан байх;

б. хоёрдугаарт: ашиглаж байгаа эд болон бусад бодис нь ТСДХӨ-ий үүсгэгч агуулах бага эсхүл тэг эрсдэлтэй болох нь хүлээн зөвшөөрөгдсөн байх;

в. гуравдугаарт: хэрэв хамааралтай бол материалд ТСДХӨ-ий үүсгэгчийг идэвхгүйжүүлэхэд хэрэглэсэн арга ажиллагааны баталгаажуулалт. Боловсруулалтын явцад өндөр эрсдэлтэй материалаар бага эрсдэлтэй материалыг бохирдуулахаас хамгаалах арга хэмжээг үйлдвэрлэлийн аргад бас баримтжуулж оруулсан байвал зохино.

2.4.1.2. Цувралын аюулгүй чанарын шалгалт

i) Эх омгийн бэлдэц ашиглан үйлдвэрлэсэн бүтээгдэхүүний цувралыг хэрэгцээнд нийлүүлэхэд зохицуулалтын эрх бүхий олон этгээдээс аюулгүй чанарын шалгалт хийх шаардлага тавигдахгүй. Зохицуулалтын эрх бүхий бусад этгээд хэрэв өөр хувилбар арга байгаа нөхцөлд ЕХ-ны мал эмнэлгийн хяналтын уялдуулсан хөтөлбөр (МЭХУХ) GL50 болон 55-ын дагуу аюулгүй чанарыг вакцин хэрэглэх заалттай амьтанд шалгахыг, МЭХУХ GL59 дагуу аюулгүй чанарыг лабораторийн амьтанд шалгахаас тус тус татгалзахыг зөвшөөрч болзошгүй.

ii) Шаардлагатай тохиолдолд аюулгүй чанарын шалгалтыг ерөнхийдөө лиценз авахад шаарддаг аюулгүй чанарын шалгалтад шаарддагаас цөөн амьтанд буюу хулгана, усан гахай, муур, нохой, адуу, гахай, хонинд стандарт аргачлалаар шалгадаг. Хэрэгцээнд нийлүүлэх тухайн цувралын вакцинаар вакцинжуулахад хэсэг газар болон тогтолцоонд илрэх хариу урвал нь уг бүтээгдэхүүнийг албан ёсоор бүртгүүлэхээр гаргасан өргөдөл болон бүтээгдэхүүний тухай хэвлэмэл баримт бичигт тодорхойлсонтой нийцэж байвал уг цувралыг тэнцэнэ гэж үзнэ.

2.4.1.3. Цувралын идэвхийн шалгалт

i) Хэрэгцээнд нийлүүлэхийн өмнө шаарддаг цувралын дархлаа төрүүлэх идэвхийн шалгалтыг өвчлөмтгий амьтныг вакцинжуулаад дараа нь халдвар хийж вакцины үр нөлөөг судлах зорилгоор хийнэ.

ii) Идэвхгүйжүүлсэн вирусийн эсхүл бактерийн бүтээгдэхүүний дархлаа төрүүлэх идэвхийн шалгалтыг лабораторийн эсхүл вакцин хэрэглэх зүйлийн амьтанд, эсхүл гол чухал эсрэгтөрөгч (үүд)-ийн *in-vitro* тогтоосон тоон үзүүлэлт болон *in-vivo* тогтоосон үр нөлөөний шүтэлцээг найдвартай баталгаажуулсан тоон үзүүлэлт бүхий *in-vitro* аргаар гүйцэтгэж болно.

iii) Амьд вакцины дархлаа төрүүлэх идэвхийг ерөнхийдөө бактерийн тоог тодорхойлох эсхүл вирус таньцлах аргаар хэмжинэ.

iv) Рекомбинант ДНХ эсхүл биотехнологид суурилсан вакциныг мөн адил шалгана. Генийн өөрчлөлттэй амьд бичил биетнийг аливаа бусад амьд вакцинтай адилхан таньцлах аргаар тоолж болох ба рекомбинант технологиор хүссэнээрээ экспреслэх бүтээгдэхүүнийг үйлдвэрлэлийн явц дунд нь цэвэршүүлдэг учраас түүнийг жамаараа үүсдэг эсрэгтөрөгчийг шалгах аргатай харьцуулахад хялбар байдаг *in vitro* аргаар тоолж болно.

v) Зах зээлд нийлүүлэх амьд бактерийн вакциныг шалгахдаа тоолсон бактерийн тоо үндсэн эх омгийн дархлаа төрүүлэх идэвхийн (үр нөлөө) шалгалтаар хамгаалалт тогтооно гэсэн тооноос хангалттай хэмжээгээр их байх ёстой бөгөөд учир нь хүчинтэй хугацаа дуусах хүртэл ямар ч үед бактерийн тоог наад зах нь дархлаа төрүүлэх идэвхийн шалгалтад хэрэглэсэн тоотой тэнцүү байлгах хэрэгтэй байдаг.

vi) Зах зээлд нийлүүлэх амьд вирусийн вакциныг шалгахдаа вирусийн таньц нь журам ёсоор үндсэн эх омгийн дархлаа төрүүлэх идэвхийн шалгалтаар хамгаалалт тогтооно гэсэн таньцаас хангалттай хэмжээгээр их байх ёстой бөгөөд учир нь хүчинтэй хугацаа дуусах хүртэл ямар ч үед таньцыг наад зах нь дархлаа төрүүлэх идэвхийн шалгалтад хэрэглэсэн таньцтай тэнцүү байлгах хэрэгтэй байдаг.

vii) Эрх бүхий тохируулаг зарим байгууллага бактерийн тоо эсхүл вирусийн агууламжийг дээрхээс өндөр байхаар тогтоож өгдөг. Хэрэгцээнд гаргахад боломжтой таньц нь юуны өмнө дархлаа төрүүлэхэд шаардагдах идэвхээс, улмаар тогтвортой чанарын шалгалтад заасанчлан вакцин дахь бактери эсхүл вирус хэр зэрэг задарснаас хамаардаг нь нотлогджээ

viii) Хэд хэдэн вакцины идэвхийн шалгалтын стандарт шаардлагыг мэргэжлийн эрх бүхий байгууллагууд боловсруулж нийтлүүлсэн байна. Эдгээр шалгалтын аргууд АНУ-ын Холбооны хуулийн эмхэтгэлийн 9-р зүйл, 113-р хэсэг, Европын фармакопей, *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэхүү гарын авлагад* бий.

2.4.2. Шалгалт шинжилгээний бусад арга

i) Үйлдвэрлэж байгаа вакцины хэлбэрээс хамаарч шалгалтын зарим аргыг Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт эсхүл үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны бусад баримт бичигт аль зохистойгоор нь зааж өгөх болон оруулж өгнө.

Эдгээр шалгалтаар дараах чанарыг тогтооно:

а. бүтээгдэхүүнд агуулагдах чийгшлийн хэмжээ,

б. үхүүлсэн бүтээгдэхүүн дэх идэвхгүйжүүлэгч бодисын үлдцийн хэмжээ,

в. үхүүлсэн вакциныг бүрэн идэвхгүйжүүлсэн эсэх, pH,

г. хадгалааслагч, зөвшөөрөгдсөн антибиотикийн хэмжээ,

д. хүчлүүрийн физик тогтвортой чанар,

е. хатаасан бүтээгдэхүүний вакуумаа барих чадвар

ж. бэлэн болсон вакцины ерөнхий физик үзлэг шалгалт. Эдгээр зорилгоор хийх шалгалтыг *Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэхүү гарын авлагад* оруулсан болно.

ii) Ариун чанарын шалгалтад авсан сорьц нь бүхэл цувралыг төлөөлөх ёстой боловч ялангуяа цувралаас хэсэгчлэн авсан сорьцыг бохирдсон байх хамгийн эрсдэлтэйд тооцох ба жишээ нь үжил үл үүсгэх аргаар савлаж байгаа бүтээгдэхүүний тухайд ажлын эхэн ба төгсгөлд, мөн аливаа томоохон өөрчлөлтийн дараа савласан цодонг сорьц болгон авна.

iii) Эцсийн бүтээгдэхүүнд хийж байгаа ариун чанарын шалгалтыг бүтээгдэхүүний ариун болохыг баталгаажуулж байгаа цуврал арга хэмжээний сүүлийн хэсэг гэж ойлгоно. Шалгалтыг шалгах бүтээгдэхүүн тус бүрд баталгаажуулсан байх хэрэгтэй.

*

* *

ЖИЧ: 2016 ОНД АНХ, 2022 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 11 (3.1.1)

БООМ ӨВЧИН

А. УДИРТГАЛ

Ихэвчлэн өвсөн тэжээлтэнд бактериар үүсдэг цочмог явцтай боом өвчин хүнд дамжин халдварлана. Өвчин үүсгэгч бактери нь Грам-эерэг, үрэнцэр (спор) үүсгэдэг, савханцар хэлбэртэй *Bacillus anthracis* юм. Боом өвчин дэлхий дахинаа ноос ялгачийн өвчин, хорт хатги, нүүрс, хорт идээт үрэвсэл, Сибирь яр зэрэг олон нэрээр нэршжээ.

Амьтан боомын үрэнцэр залгиж халдвар авах, эсхүл халдвартай амьтан, түүний хүүр сэгээр хооллосон намрын хайруул батгана (*Stomoxys calcitrans*), шумуул (*Aedes aegypti; Aedes taeniorhynchus*) зэрэг шавжид хазуулж халдвар авах боломжтой. Халдвар авсан амьтан 24 цагийн дотор үхдэг тул ихэвчлэн үхсэн байдалтай олдоно. Хүрээлэн буй орчныг боомын үрэнцрээр бохирдуулахгүйн тулд боом өвчнөөр үхсэнд сэжиглэж байгаа амьтны хүүрт задлан шинжилгээ хийхийг зөвлөдөггүй бөгөөд үрэнцэр үүсэхээс сэргийлж ам, хамар, хошного зэрэг биеийн сүвнүүдийг бөглөнө (жишээ нь зөвшөөрсөн халдваргүйжүүлэгчид дүрсэн хөвөн эсхүл бусад тохирох материалаар бөглөж болно). Ихэнх улс оронд боом өвчнөөр үхсэнд сэжиглэж байгаа амьтны хүүрт задлан шинжилгээ хийхийг хориглосон байдаг. Дөнгөж үхсэн амьтанд эмгэг хувирал янз бүрээр илрэх боловч аль нь ч уг өвчний өвөрмөц хэв шинжит хувирал болж өгдөггүй эсхүл бүрэн нийцдэггүй.

Хамгийн нийтлэг ажиглагддаг эмгэг хувирал нь түгмэл цус үжил бөгөөд үүнийг ихэвчлэн дэлүү томорч биелэг байдал нь “бөөрөлзгөнийн чанамал” шиг болох, цусны бүлэгнэл муудах эмгэг хувирал дагалдана. Үхэх үед хамар, ам, үтрээ, хошногоноос цус гоожсон байж болно.

Грам-эерэг савханцар хэлбэртэй *B. anthracis* нь облигат эмгэг төрүүлэгч юм. *Bacillus*-ын бусад зүйлийн ихэнх нь хүрээлэн буй орчинд өргөн тархсан сапрофитүүд боловч зарим нь, ялангуяа *B. cereus, B. licheniformis, B. subtilis* хүнд хоолны хордлого үүсгэх, хүн, мал амьтны аль алинд эмнэл зүйн бусад шинж тэмдэг үзүүлэхтэй холбоотой байдаг.

1. Хүнд халдварлах эрсдэл, биоаюулгүй ажиллагааны шаардлага

Хүний боом өвчний 95%-аас илүү тохиолдол арьсны хэлбэрээр илрэх ба мал, амьтны халдвартай гулууз, тэрхүү гулуузнаас бэлтгэсэн арьс, шир, мах эсхүл ясаар дамжин халдварлана.. *Bacillus anthracis* нь бие махбодод шууд нэвтрэх чадваргүй бөгөөд арьс, эдэд үүссэн шарх, гэмтлээр дамжин халдварлана. Малын эмч болон мал, амьтантай харьцдаг бусад хүн боом өвчний сэжигтэй хүүрээс сорьц авахдаа бээлий, бусад хамгаалах хувцас (тухайн нөхцөл байдлаас хамаарч хувийн хамгаалах иж бүрдэл хувцас, хэрэгсэл) өмсөж өөрийгөө хамгаалах ба нүүр эсхүл нүдэндээ хүрч болохгүй. Хүн боом өвчний халдвартай мал, амьтны мах идсэн тохиолдолд боом өвчний ходоод-гэдэсний хэлбэрээр өвчлөх эрсдэлтэй.

Бараа бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх зорилгоор мал, амьтны дайвар бүтээгдэхүүн боловсруулах ажлын байранд ажиллагч халдвар үүсгэх (үйлдвэрийн боом) хэмжээний үүсгэгчээр амьсгалах эрсдэл өндөр байдаг. Үүнд арьс шир, үс, ноос боловсруулах үйлдвэр, хивсний үйлдвэр, яс боловсруулах үйлдвэр, түүнчлэн халдварт өртөх эрсдэлийг ихэсгэдэг боомын их хэмжээний үрэнцэр агаарт дэгдэх боломжтой бусад үйлдвэр багтана. Иймээс үйлдвэрийн ажилтнууд хувийн хамгаалллын зохих хувцас, хэрэгсэл ашиглаж, халдвар дамжих эрсдэлийг дээд зэргээр бууруулах стандарт ажиллагааны зааврыг мөрдөн ажиллах нь чухал. Агаар сорох төхөөрөмжийг үс, ноос түүх, сэмлэх, самнах, ээрэх машины дээд хэсэгт байрлуулах хэрэгтэй. Боомын үрэнцэр тарах эрсдэлтэй тул багаж хэрэгслийг цэвэрлэхэд сэнсээр үлээгч машин огт ашиглаж болохгүй.

B. anthracis-ын эмнэл зүйн сорьц, өсгөвөртэй ажиллахдаа биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээнд тулгуурлан тогтоосон биоаюулгүйн болон тусгаарлалтын тохирох арга ажиллагааг баримтална (Бүлэг 1.1.4 *Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лабораторий, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандартыг* үз). Лабораторийн ажилтнуудыг вакцинжуулалтад хамруулах нь зохистой.

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. Боом өвчнийг оношлох шинжилгээний арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	Зорилго					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө бодгаль халдваргүйг тогтоох	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах	Халдварын тархалт тогтоох - тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгч илрүүлэх[(a)]						
Бүрээс (капсул) илрүүлэх	–	–	–	++	–	–
Бактерийн хөдөлгөөнгүй шинжийг тодорхойлох	–	–	–	++	–	–
Гамма фагийн задрал	–	–	–	++	–	–
Пенициллинд мэдрэмтгий чанар	–	–	–	++	–	–
Бодит цагийн ПГУ	–	–	–	++	+++/++	–

Түлхүүр үг:
+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй;
ПГУ = полимеразагийн гинжин урвал;

[(a)]Үүсгэгчийг ялган таних төрөл бүрийн шинжилгээг эмнэл зүйн нэг ижил сорьцод хийхийг зөвлөдөг.

1. Үүсгэгч илрүүлэх

Боомын халдвараар үхээд удаагүй амьтны цус эсхүл эдийн түрхцэд бүрээсжсэн *B. anthracis*-ыг харж илрүүлэх, цустай агартай аяганд үүсгэгчийг өсгөвөрлөх нь харьцангуй хялбар, нян судлалын ихэнх лабораторид хийж болох шинжилгээ юм. Өвчний үүсгэгч бактери үхэлд хүргэх хэмжээнд цусаар тархсаны шинж тэмдэг ихэнхдээ мэдэгддэггүй гахай болон махчин амьтны боом өвчний тохиолдолд эсхүл үхэхийн өмнө нь антибиотик олгосон мал, амьтанд оношлох шинжилгээ хийхэд бэрхшээл учирна.

Ялзарч муудсан хүүр, боловсруулсан эд (ясны гурил, арьс шир) эсхүл орчны дээж (бохирдсон хөрс)-ээс *B. anthracis*-ыг илрүүлэх нь ихэвчлэн төвөгтэй байдаг бөгөөд ихээхэн хүч хөдөлмөр шаардана. Гэсэн хэдий ч үхсэн мал, зэрлэг амьтны самалдаг яснаас амьд үрэнцрийг удаан хугацааны туршид илрүүлэн ялгах боломжтой (M. Hugh-Jones, аман мэдээ).

1.1. *Bacillus anthracis*-ыг өсгөвөрлөх, ялган таних

1.1.1. Шинэ дээж

Bacillus anthracis ихэнх төрлийн мах пептоны агар (МПА) дээр сайн ургадаг боловч адуу эсхүл хонины 5–7%-ийн цустай агарыг оношилгооны үндсэн тэжээлт орчноор сонгоно. Шинжилгээнд хэрэглэх эмнэл зүйн үндсэн сорьц нь цус юм. Цус, биеийн бусад шингэний арчдас эсхүл эд, эрхтэнд зүсэлт хийж авсан арчдасыг аяганд цутгасан цустай агар дээр тараана. 37°C-д хонуут өсгөвөрлөсний дараа үүссэн *Bacillus anthracis*-ын цайвар саарлаас цагаан өнгөтэй, 0.3–0.5 см голчтой, цус задлаагүй, бүүдгэр шил шиг гадаргуутай, тарилтын гогцоогоор хөндөхөд маш наалдамтгай байна. Заримдаа бүгд эх колони руу нэг зүгт чиглэсэн, илт мушгирсан утаслаг маягийн ургалт ажиглагдана. Энэ шинж чанарыг харагдах байдлаар нь “медузийн толгой” эсхүл “буржгар үс” мэт гэж зүйрлэн нэрлэдэг байна. Цустай

орчинд бүрээсжиж үрэнцэр үүсгэсэн, грам-эерэг савханцрыг илрүүлэх замаар *B. anthracis*-ыг баталгаажуулна. Бактерийн хөдөлгөөнгүй шинжийг нэмэлт шинжилгээгээр тодорхойлж болно.

Боом өвчинд өвөрмөц фагийг анх 1950 онд ялган авсан бөгөөд гамма фаг гэж оноон нэрлэсэн фагийг 1955 онд анх зарлаж (Brown & Cherry, 1955) удалгүй боомын стандарт оношилгооны фаг болжээ. Боомын ойр хамааралтай фагийн овогт гамма фаг багтдаг (Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага [WHO], 2008).

B. anthracis болохыг баталгаажуулах хоёр шинжилгээнд гамма фагийн задралыг болон пенициллинд мэдрэмтгий чанарыг тодорхойлох аргачлал орно. Эдгээр шинжилгээний ердийн арга зүй нь цустай агар эсхүл МПА-тай аяганы гадаргуугийн нийт талбай дээр сэжиг бүхий *B. anthracis*-ыг тараан тарьж, фагийн цийдмэгээс 10–15 мкл дуслыг нэг талд, 10 нэгж пенициллиний зээрэнцгийг нөгөө талд байрлуулна. Аягыг 37°C-д тавихын өмнө агарт фагийн цийдмэгийн дусал бүрэн нэвчих хүртэл хүлээнэ. Штерн омгийн вакцин эсхүл NCTC-ийн 10340 омгийг хяналтын өсгөврөөр ашиглаж сэжиг бүхий өсгөвөртэй хамт шалгаж гамма фагийн задрал болон пенициллинд мэдрэмтгий чанарын урвалаар илрэх үр дүнг жишнэ. Хэрэв сэжиг бүхий өсгөвөр *B. anthracis*-ынх мөн бол фаг хийсэн хэсгийн бактерийн ургалт задралын улмаас зогсох ба пенициллинмй зээрэнцгийн эргэн тойронд антибиотикт мэдрэмтгий чанарыг илтгэх тод бүс үүснэ. *B. anthracis*-ын ялгаж авсан зарим хээрийн омог фагт эсхүл пенициллинд тэсвэртэй байж болохыг анхаарах хэрэгтэй. Гамма фагийн задралын урвалд бактерийн нягтшил нөлөөлж болох тул Абшир нар (2005) сэжиг бүхий өсгөврийн аяганы нийт талбайд тараан тарих аргын оронд түүний талбайг 4 хуваасны хэд хэдэд хэсэгт таталт хийж тариад эхний болон хоёрдох хэсэгт гамма фагийн дусал тарихыг зөвлөсөн байна. Хэрэв *B. anthracis*-ыг антибиотик эсхүл фагд тэсвэртэй байна гэж сэжиглэх тохиолдолд полимеразагийн гинжин урвал (ПГУ)-ын оношилгооны аргыг хэрэглэж болно.

Фагийн цийдмэгийг мал эмнэлгийн төв лаборатори эсхүл нийтийн эрүүл мэндийн төв лабораториос олж авч болно.

Фагийг дараах зааврын дагуу үржүүлж, өтгөрүүлж болно. Фагийг 2–4°C-д хадгалах ба хөлдөөхөд хурдан үхдэг тул хөлдөөж болохгүй.

1.1.1.1. 1-р шат

i) *B. anthracis*-ын Штерн омгийн вакциныг цустай агар бүхий аяганы гадаргууд тараана. 37°C-д хонуут өсгөвөрлөнө.

ii) Цустай агар бүхий аяганы өсгөврийг 10 мл орчим мах пептоны шөл (МПШ)-д тарина. 37°C-д ойролцоогоор 4 цаг эсхүл тунадас үүсэж эхлэх хүртэл өсгөвөрлөнө. Дараа нь хөргүүрт тавина.

iii) Урьдчилан хатаасан цустай агар бүхий гурван аяганд ii-д гаргаж авсан өсгөврөөс 100 мкл-ийг тарааж, 37°C-д 30-60 минут өсгөвөрлөнө.

iv) Эдгээр аяганы гадаргууд олшруулах фагийн цийдмэгээс 100 мкл-ийг тарааж, 37°C-д хонуут өсгөвөрлөнө.

v) Цустай агар бүхий аяга дахь фагаар задалсан өсгөврийг 5 мл МПШ-д хураан авсны дараа 5 мл МПШ-өөр хоёр дахь “угаалт”-ыг хийнэ. 37°C-д хонуут өсгөвөрлөнө.

vi) 0.45 μм-ийн шүүлтүүрээр шүүж, давсны уусмалд 10 дахин шингэлсэн шүүдэснээс 20 мкл дуслыг (шингэлэлт бүрд 3 дусал) iii-д бэлтгэсэнтэй адил *B. anthracis*-ын тарааж ургуулсан өсгөвөр дээр дусааж тоолно.

1.1.1.2. 2-р шат

Энэ шат нь vi-аас эхлэн аяганаас фагийг хурааж авах хүртэл шүүдсийг хэрэглэхээс бусдаар 1-р шатны аргачлалтай ижил.

vii) iii-д заасантай адил цустай агар бүхий гурван аяганд Штерн омгийг тарааж бэлтгэнэ. 37°C-д 30-60 минут өсгөвөрлөнө.

viii) vi-д заасны дагуу бэлтгэсэн фагаас 100 мкл-ийг авч тараана. 37°C-д хонуут өсгөвөрлөнө..

ix) vi-д заасны дагуу бэлтгэсэн 9 мл шүүдэс дээр 10× МПШ-өөс 1 мл-ийг нэмнэ.

x) viii-д заасны дагуу бэлтгэсэн фагийг хурааж ix-д бэлтгэсэн 5 мл уусмалд хийсний дараа vi-д бэлтгэсэн 5 мл үлдэгдэл уусмалаар хоёр дахь угаалтыг хийнэ.

xi) 1× МПШ-өөс 10 мл-ийг нэмнэ.

xii) 37°C-д хонуут өсгөвөрлөсний дараа шүүж, тоолно.

1.1.1.3. 3-р шат

xiii) ii-д бэлтгэсэн өсгөврөөс 2.5 мл орчмыг авч 100 мкл тархи-зүрхний хандтай шөлөнд тарина. Эргэлдүүлэн холигч дээр тавьж 37°C-д булингар үүстэл өсгөвөрлөнө.

xiv) xii-д бэлтгэсэн шүүдэснээс 20 мл-ийг нэмж үргэлжлүүлэн хонуут өсгөвөрлөнө.

xv) Гарсан шүүдэсний ариун чанарыг шалгаж, фагийн төвшрүүлгийг тогтоохын тулд vi-д заасантай адил вакцины омгийн тарааж ургуулсан өсгөвөр дээр 10 дахин шингэлэлтээр таньцлана. Энэ нь нэг мл тутамд ойролцоогоор 10^8–10^9 толбо үүсгэх нэгж (PFU) байна.

1.1.2. Бүрээс харах

Боомоор өвчилж үхсэн мал, амьтны эд, цус, биеийн бусад шингэнд хоруу чанартай, бүрээсжсэн *B. anthracis* агуулагддаг. Чихний эсхүл бусад захын хураагуур судаснаас авсан цуснаас, эсхүл ам, хамар зэрэг биеийн сүвний гоождосноос, адуу, гахайны хувьд хавангийн шингэнээс эсхүл хүзүү орчмын ил харагдах тунгалгийн зангилаанаас нимгэн түрхэц бэлтгэнэ. Гэхдээ мал, амьтан үхсэнээс хойш 24 цаг өнгөрсөн тохиолдолд бүрээс илрүүлэхэд төвөгтэй байж болно. Эдгээр дээжийн түрхцийг хатааж дараа нь халааж эсхүл 95–100%-ийн спиртэд 1 минут дүрж агаарт хатаан бэхжүүлж полихром метилений хөхөөр (МакФадений урвал) будсаны дараа бактерийг харна. Бүрээс ягаан өнгөөр будагддаг бол савханцар хар хөхөөр будагдана. Боомын савханцар хосоор эсхүл богино гинж үүсгэн холбогдсон байх ба ихэвчлэн тэгш өнцөгт төгсгөлтэй харагдана. Грамын болон Гимзийн будгаар будахад бүрээс илрэхгүй. *B. anthracis*-ыг агаартай орчинд МПА эсхүл МПШ-д ургуулахад түүний бүрээс харагдахгүй боловч хоруу чанартай бактерийг хэдхэн мл цусанд (адуу эсхүл хонины *фибринүйжүүлсэн* цус хамгийн тохиромжтой) цөөхөн цаг өсгөвөрлөхөд бүрээс нь харагдана. Энэ аргын оронд хоруу чанартай *B. anthracis*-ыг 0.7%-ийн натрийн бикарбонаттай МПА-т CO_2 (20%-тай байхад хамгийн тохиромжтой ч лаатай сав байхад хангалттай) бүхий орчинд байлган өсгөвөрлөхөд бүрээс үүснэ. МПА-ыг эцсийн эзлэхүүн нь 100 мл байхаар тооцож МПА-ын суурь нунтгийг жинлэж бэлтгэх ба жинлэн авсан агарыг 90 мл усанд уусган сэргээнэ. Автоклавдсаны дараа усан халаагуурт 50°C хүртэл хөргөнө. Шүүлтүүрээр ариутгасан (0.22–0.45 мкм шүүлтүүр) натрийн бикарбонатын 7%-ийн уусмалаас 10 мл-ийг нэмж хольсны дараа Петрийн аяганд цутгана. Бүрээсжсэн *B. anthracis* салслаг наалдамхай колони үүсгэх ба микроскопын тавиур шил дээр нимгэн түрхэц бэлтгэн бэхжүүлж полихром метилен хөхөөр (МакФадений будаг) будаж бүрээсийг харна.

Полихром метилений хөхийг дараах аргаар бэлтгэнэ: 95%-ийн 30 мл этанолд 0.3 г метиленхөхийг уусгасны дараа 0.01%-ийн 100 мл калийн гидроксид (KOH) нэмж холино. Энэ холимог бүрэн исэлдэж, хэрэглэж болох хүртэл наад зах нь 1 жил шаардлагатай бөгөөд энэ хугацаанд холимгийг агаартай орчинд үе үе сэгсэрч байлгана. Энэ явцыг хурдасгахын тулд K_2CO_3 (эцсийн төвшрүүлэг 1% хүртэл) нэмж болох боловч оношилгоонд хэрэглэхэд найдвартай гэж үзэхээс өмнө түүний үр нөлөөг өмнө нь бэлтгэсэн, ажиллаж байгаа будгийн цувралтай зэрэгцүүлэн батлагдсан дээжийг шинжилж үзнэ. Адууны цусанд зориуд өсгөвөрлөсөн *B. anthracis*-ын өсгөврийг будахад эерэг урвал үзүүлдэг будаг хээрийн дээж будахад эерэг дүн үзүүлэхгүй байх тохиолдол заримдаа гардаг болох нь тогтоогдсон байна.

Бүрээс харах аргыг Оуэн нар тодорхойлсны дагуу шинэчилсэн (2013) бөгөөд энэ өөрчлөлт нь үхсэн амьтны цус эсхүл эдийн түрхцийг полихром метилийн хөхөөр

будах энгийн арга (МакФадений урвал)-ыг номин цэнхэр В (azure B)-ээр будах аргаар сольсонд оршино. Боом өвчинтэй тэмцэх ажил сайжирснаар дэлхий даяар энэ өвчин ховор тохиолдох болсон нь худалдааны зориулалтаар чанарын хяналт дор үйлдвэрлэсэн полихром метилен хөх будаг олж авахад бэрхшээлтэй болсныг тэмдэглэх нь зүйтэй. Үүнээс гадна метилийн хөх суурьтай өөр будагнууд хэрэглэснээр төдийлөн сайн үр дүн гарахгүй байгаа тухай мэдээлж байгаа нь анхаарах асуудал болоод байна. Иймд үүсгэгчийг түргэн илрүүлэх МакФадений найдвартай будаг хэрэгтэй байгаа лабораториуд худалдааны цэвэр номин цэнхэр В будаг ашиглахыг зөвлөж байна (Owen нар, 2013).

Бичил харуурын энэ аргыг хэрэглэн Амину нар хээрийн сорьцоос бэлтгэсэн цусны түрхцэд *B. anthracis*-ыг илрүүлж баталгаажуулсан байна (2020). Боом өвчнөөр үхсэн гэж сэжиглэсэн малын хүүрт хийсэн магадлах шинжилгээгээр бүрээс будах дөрвөн аргад үнэлгээ хийжээ. Хээрээс бэлтгэсэн цусны сорьцыг бичил харуурын аргаар шинжилсэн үр дүнгээс үзэхэд номин цэнхэр В будгийг ашигласан шинжилгээний мэдрэх болон өвөрмөц чанарын голч утга нь зөвлөсөн стандарт болох полихром метилен хөхтэй дүйцэхүйц байсныг харуулсан байна (Aminu нар, 2020).

Номин цэнхэр В будгийг бэлтгэхдээ 3 мл 95%-ийн этилийн спирт эсхүл метанолд 0.03 г номин цэнхэр В-ийг уусгаж, дараа нь 10 мл 0.01%-ийн KOH нэмнэ (номин цэнхэр В-ийн эцсийн төвшрүүлэг 0.23% байна). Үүнийг бэлтгэсэн даруйдаа болон шинжилгээний туршид ашиглаж болно. Бэлтгэсэн будгийг харанхуй газар тасалгааны хэмд хадгалахад наад зах нь 12 сар тогтвортой байна. Будах түрхцийг халуунаар бус харин этанол эсхүл метанол (95-100%)-оор бэхжүүлэх ба таван минут будсаны дараа угаавал хамгийн сайн үр дүнд хүрнэ (Owen нар, 2013).

Будах түрхцийг бэлтгэхэд цус эсхүл эдийн шингэний багахан дусал шаардлагатай бөгөөд нимгэн, бага хэмжээтэй түрхэц хамгийн сайн. Түрхцийг бэхжүүлж (халааж эсхүл 95–100%-ийн спиртэд 1 орчим минут дүрэхийн аль нэгээр) хатаасны дараа түрхэц дээр жижиг дусал (20 мкл орчим) будаг дусааж тарилтын гогцоогоор тараана. Нэг минутын дараа будгийг усаар угааж үлдэгдэл шингэнийг шингээн авч агаарт хатаан эхлээд х10 дурандууураар харахад савханцрын богино гинж богинохон үс шиг харагдана; энэ богино гинжийг иммерсийн тос ашиглаж харах (х1000) бөгөөд хөх/хараар будагдсан савханцрыг тойрон хүрээлсэн ягаан өнгийн бүрээс харагдана. Лабораторийн бохирдлоос сэргийлж тавиур шил, шингэн уугч цаасыг автоклавдах эсхүл натрийн гипохлоритын 10%-ийн уусмалд хэдэн цаг байлгана.

1.1.3. Бусад сорьц

Хуучирсан, ялзарч муудсан сорьц, боловсруулсан материал, түүнчлэн хөрс зэрэг орчны дээжээс *B. anthracis*-ыг ялган тодорхойлох боломжтой ч эдгээр дээж сонгомол бус агарт түрэн ургаж *B. anthracis*-ыг халхалдаг сапрофитүүдээр бохирдсон байдаг. Дараах аргачлалыг зөвлөдөг:

i) Дээжийг 2 хэсэг эзлэхүүн ариун нэрмэл эсхүл ионгүйжүүлсэн устай хольж 62.5 ±0.5°C-д 15–30 минут усан халаагуурт тавина. Тернбулл нар (2007) дулаанаар идэвхжүүлэхдээ 60–70°C-д 15–30 минутаас хэтрүүлэхгүй байлгавал үрэнцрийг илрүүлэн ялгахад сайн нөлөөлдгийг тогтоожээ.

ii) Дараа нь 10^{-2} эсхүл 10^{-3} хүртэл 10 дахин шингэлэлт бэлтгэнэ. Шингэлэлт тус бүрээс 10-100 мкл-ийг цустай агарт, боломжтой бол 250-300 мкл-ийг PLET агар (полимиксин, лизоцим, ЭДТА [этилен диамин тетра цууны хүчил], цуу хүчлийн талли) дээр тарааж тарина (Knisely, 1966; WHO, 2008). Бүх аягыг 37°C дулаан тогтоогуурт байлгана. Цустай агарт суурилсан тэжээлт орчныг хэрэглэх нь давуу талтай. Үүнээс гадна PLET агар хортой цуу хүчлийн талли агуулдаг. Энэ агарын оронд TSPB агар гэж нэрлэгддэг цустай агарыг хэрэглэж болох ба уг агарт триметоприм, сульфаметоксазол, полимиксин В нэмсэн байдаг тул Грам-сөрөг бактерийг сонгомлоор сайн өсгөвөрлөдөг (Hudson нар, 2007; Rosenblatt & Stewart, 1974). TSPB агарыг 40 г/литр МПА-ын суурийг (жишээ нь: SIFIN) уусгах замаар бэлтгэнэ. Энэ холимгийг автоклавдаж, 45°C хүртэл жигд хөргөсний дараа 50 мл/литр хонины ариун цус (5%), триметоприм (13.1 мг/литр), сульфаметоксазол (20 мг/литр), полимиксин В (30,000 ОУН/литр) нэмнэ. Агарыг сайтар хольсны дараа Петрийн аяганд цутгана.

iii) Цустай агарын хавтанг хонуут байлгасны дараа энгийн колонийг дээр дурдсантай адил шалгах бол PLET агарын хавтанг 40–48 цагийн дараа шалгана. *B. anthracis*-ын сэжиг бүхий колонийг дээр дурдсан аргаар шалгаж баталгаажуулна.

PLET тэжээлт орчныг (Knisely, 1966; WHO, 2008) 0.25-0.3 г/литр ЭДТА, 0.04 г/литр цуу хүчлийн талли нэмж үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу зүрхний хандтай агар (DIFCO)-ын суурийг ашиглан бэлтгэнэ. Холимгийг автоклавдаж 50°C хүртэл нэгэн жигд хөргөсний дараа 30,000 нэгж/литр полимиксин, 300,000 нэгж/литр лизоцим нэмнэ. Сайтар хольсны дараа агарыг Петрийн аяганд цутгана.

ПГУ-аар хөрс болон орчны бусад сорьцод *B. anthracis*-ыг шууд илрүүлэх аргын талаар мэдээлэл гарсаар байна. Одоогийн байдлаар эдгээр аргын алийг нь ч тогтмол хэрэглэхгүй байна.

Бусад боломжтой аргаар *B. anthracis*-ыг ялгаж чадаагүй бол амьтанд халдвар хийх аргыг авч үзнэ. Энэ аргыг жишээлбэл үхэхээс нь өмнө антибиотикийн эмчилгээ хийсэн амьтны сорьц эсхүл бактерийн үрэнцэр үүсэлтийг саатуулагч химийн бодис агуулсан орчны дээжийг шинжлэх тохиолдолд хэрэглэж болно. Биологийн шинжилгээг амьтанд хийхээс татгалзах асуудлыг ихээхэн анхаарч байгаа учраас энэ аргыг зөвхөн зайлшгүй тохиолдолд л эцсийн арга болгон хэрэглэнэ. Бие гүйцсэн хулгана эсхүл усан гахайг халдвар хийх амьтнаар сонгоно. Хэрэв хөрсний дээж бол халдвар хийхийн өмнөх өдөр амьтанд зогсоо өвчний эсрэг ийлдэс болон хийт үхжилийн эсрэг ийлдэс аль алиныг нь урьдчилан тарина. Дээжийг дээр дурдсан өсгөвөрлөх аргын адилаар бэлтгэн 62.5°C-д 15 минут дулаанаар үйлчилнэ. Хулганад арьсан дор 0.05-0.1 мл-ээр, усан гахайн 0.4 мл хүртэл (гуяны булчинд 0.2 мл) булчинд тарина. *B. anthracis* байгаа бол амьтан 48-72 цагийн дотор үхэх ба цуснаас энэ бактерийг дээр дурдсантай адил өсгөвөрлөх боломжтой.

1.2. Дархлаа судлалын аргаар илрүүлэх, оношлох

B. anthracis эсрэгтөрөгчийн хувьд хүрээлэн буй орчны хэвийн бичил биетний бүрэлдэхүүнд багтдаг, өргөн тархалттай *B. cereus*-тэй маш ойр хамааралтай гэдгийг санах хэрэгтэй. Өсгөвөрлөлтийн хамгийн эрчимтэй шугаман өсөлтийн үе шатад үүсдэг боомын хор, үүнээс гадна *B. anthracis*-ын бүрээс хоёр бол дархлаа судлалын аргаар дээрх хоёр зүйл бактерийг хооронд нь ялгаварлах боломж олгодог, бас өөр хоорондоо ялгаатай эсрэгтөрөгчүүд юм. Энэ онцлогоос хамааран боом өвчний үүсгэгчийг илрүүлэх тогтмолжсон шинжилгээнд ашиглаж болох дархлаа судлалын аргын хүрээ нэлээд хумигдмал байдаг.

1.2.1. Асколийн сорил

Асколи (1911) дайвар бүтээгдэхүүний үйлдвэрлэлд ашиглаж байсан амьтны эдэд боом өвчний дулаанд тэсвэртэй эсрэгтөрөгчийг илрүүлэх аргачлалын талаар нийтэлжээ. Энэ нь туулайд үүсгэсэн эсрэг ийлдсийг ашиглан тунадасжих урвал явуулах арга юм. *B. anthracis*-ын дулаанд тэсвэртэй эсрэгтөрөгч бусад зүйлийн *Bacillus*-д ч бас үүсдэгээс энэ сорилын өвөрмөц чанар сул байдаг бөгөөд энэ нь амьтанд зөвхөн *B. anthracis* дангаараа үржсэн байх, эерэг урвал үзүүлэхэд хангалттай эсрэгтөрөгч хуримтлагдсан байх магадлалаас хамаарна. Энэ сорилыг зөвхөн Зүүн Европын улсууд хэрэглэж байна.

Аксолийн урвал тавихын тулд 1/100 эцсийн төвшрүүлэгтэй цууны хүчил агуулсан физиологийн 5 мл уусмалд 2 г орчим дээж хийж 5 минут буцалгана. Үүссэн уусмалыг хөргөөд шүүлтүүрийн цаасаар шүүнэ. Цөөн хэдэн дусал туулайн эсрэг ийлдсийг (бэлтгэх аргыг дор дурдав) сорилын жижиг цодонд дусаана. Шүүдсийг эсрэг ийлдэс дээр аяархан нэмж үелүүлнэ. Эерэг урвалтай бол 15 минутын дотор нүдэнд харагдах тунадасжилтын зурвас үүснэ. Эерэг ба сөрөг хяналтын цийдмэг дээжийг хамт шинжилнэ.

Туулайд Штерн омгийн боомын вакциныг 1 ба 14 дэх хоногт арьсан дор тарьж эсрэг ийлдэс бэлтгэнэ. 28 ба 35 дахь хоногт физиологийн уусмалд цийдмэгжүүлсэн 10^5 колони-үүсгэх нэгж (КҮН)/мл-ээс ихгүй хоруу чанартай *B. anthracis*-ын хэд хэдэн омгийн холимгоос 0.5 мл-ийг туулайд олгоно. Өөр нэг арга нь хоруу чанартай амьд бактерийг 0.2%-иар формалинжуулсан физиологийн уусмалд удаан хугацаагаар цийдмэгжүүлэх замаар идэвхгүйжүүлнэ. Гэхдээ эсрэгтөрөгчийн массыг 10^8-10^9

КҮН/мл хүртэл нэмэгдүүлэх шаардлагатай. Цийдмэгийг амьтанд тарихаас өмнө түүнд агуулагдах *B. Anthracis* идэвхгүй болсон эсэхийг 0.1% гистидин агуулсан 100 мл МПШ-д 0.1 мл-ээр өсгөвөр хийж, 37^0С-д 7 хоног өсгөвөрлөсний дараа цус эсхүл МПА-д сэлгэн өсгөвөрлөж шалгана. Формалинжуулсан цийдмэгийг 1 ба 14 дэх хоногт хийсэн эхний вакцинжуулалтын дараа 4-5 хоногийн завсарлагатайгаар хураагуур судсаар тунг нэмэх байдлаар буюу 0.1; 0.5; 1; 2 мл тунгаар тарина. Аль ч аргын дараа сүүлчийн тарилга хийснээс хойш 10 хоногийн дараа цус авч шинжлэн тунадасжилтын таньцыг нэмэхээр дахин 2 мл тун хийх шаардлагатай эсэхийг тогтооно.

1.2.2. Иммунофлюоресценц

Судалгааны ажлын хүрээнд иммунофлюоресценцийн аргыг бактерийн бүрээс илрүүлэхэд ашиглах талаар тодорхой амжилтад хүрсэн ч (Ezzell & Abshire, 1996) түүнийг тогтмолжсон оношилгооны ажилд хэрэглэх түвшинд хараахан хүрээгүй байна.

1.3. Полимеразагийн гинжин урвалаар хоруу чанарыг баталгаажуулах

Полимеразагийн гинжин урвалаар хоруу чанарыг баталгаажуулж болно. Дараах зааврыг ДЭМБ-аас авав (2008). МПА-д өсгөвөрлөсөн В*. anthracis*-ын шинэ колониос нэг гогцоог авч 25 мкл ионгүйжүүлсэн (эсхүл нэрмэл) ариун усанд цийдмэгжүүлж, 20 минутын турш 95°С хүртэл халааж ПГУ-ын темплат ДНХ-ийг бэлтгэнэ. Ойролцоогоор 4°С хүртэл хөргөж, хэсэгхэн зуур хурилдуурдсаны дараа дээд талын шингэн хэсгийг ПГУ-ын урвалд ашиглаж болно.

Дээж pXO1, pXO2 плазмид агуулж байгааг баталгаажуулахад тохирох праймерийн жишээг (Beyer нар, 1996; Hutson нар, 1993) дараах хүснэгтээр харуулав.

Бай	Праймерийн ялгах дугаар	Дараалал 5’–3’	Хэмжээ	Төвшрүүлэг
Хамгаалалтын эсрэгтөрөгч	PA 5 3048–3029	TCC-TAA-CAC-TAA-CGA-AGT-CG	596 bp	1 mM
	PA 8 2452–2471	GAG-GTA-GAA-GGA-TAT-ACG-GT		
Бүрээс	1234 1411–1430	CTG-AGC-CAT-TAA-TCG-ATA-TG	846 bp	0.2 mM
	1301 2257–2238	TCC-CAC-TTA-CGT-AAT-CTG-AG		

Дээрх праймер, тус бүр нь 200 μM dATP, dCTP, dTTP, dGTP, 1.5 mM $MgCl_2$, 2.5 нэгж ДНХ полимераза бүгдийг нь NH_4 буферт хийж, дараа нь 5 мкл темплат ДНХ нэмж нийт 50 мкл эзлэхүүнтэйгээр ПГУ-ыг явуулна. ДНХ-ийн эдгээр жижиг хэрчимд 2%-ийн агароз гель хамгийн сайн тохирно.

Үүний оронд худалдаанд байгаа урьдчилан хольж, хэрэглэхэд бэлэн болгосон, хатаасан үрэл ашиглаж болно. Эдгээр нь тасалгааны температурт тогтвортой бөгөөд 25 мкл ПГУ-ын урвал явуулахад шаардлагатай праймер болон темплатаас бусад бүх урвалжийг агуулна.

Дараах мөчлөгөөр ПГУ-ыг явуулж болно: 95°С-д 5 минутаар 1 мөчлөг; 95°С-д 0.5 минут, 55°С-д 0.5 минут, 72°С-д 0.5 минутаар 30 мөчлөг; 72°С-д 5 минутаар 1 мөчлөг; 4°С хүртэл хөргөнө.

Дээрх хүснэгтэд өгөгдсөн праймер амьтны (хүний) сорьц эсхүл орчны дээжээс ялгасан цэвэр өсгөвөрт pXO1 ба/эсхүл pXO2 байгааг баталгаажуулахад үр дүнтэй байсныг тэмдэглэж байна. Гэвч эдгээр праймер нь ийм сорьц эсхүл дээжээс *B. anthracis*-ыг шууд илрүүлэхэд тохиромжгүй байж болзошгүй. Жэксон нар (1998), Рамиссе нарын (1996) зохиосон өөр хувилбарыг сонгож болно. Ялгасан өсгөвөрт ховор боловч pXO1 ба pXO2 хоёулаа дутмаг байх тохиолдолд хромосомын жиших хяналтыг электрофорезд хамт гүйлгэж шалгах ба үүнд тохирох праймерыг мөн Жэксон нар (1998) болон Рамиссе нар (1996) боловсруулжээ.

Арген нар (2013) *B. anthracis*-ын 20 хромосомын жиших хяналтад зориулсан ПГУ-д суурилсан 35 аргыг *in-silico* болон *in vitro* орчинд үнэлсэн талаар маш өргөн хүрээтэй судалгааны дүнг нийтлүүлжээ. Энэ судалгаагаар PL3 (бай: профагийн нэг хэсэг) илрүүлэх шинжилгээг (Wielinga нар, 2011) хамгийн үр дүнтэй шинжилгээний нэг бөгөөд тогтмол хийх оношилгоонд ашиглах боломжтой гэж тодорхойлжээ.

pXO1, pXO2, *Bacillus anthracis* болон бусад ойр хамааралтай *Bacillus* зүйлийн хромосомын генийг илрүүлэх илүү хурдан, мэдрэх болон өвөрмөц чанар өндөр бодит цагийн ПГУ-ын шинжилгээний аргыг боловсруулсан байна (жишээ нь Hadjinicolaou нар, 2009; Hoffmaster нар, 2002; Irenge нар, 2010; Qi нар, 2001; Rao нар, 2010). Ямар арга зүй сонгох нь ажлын зорилгод түүний нийцэх байдал, анхны хэрэглэх материалын эх үүсвэр (ялгасан өсгөвөр, эмнэл зүйн сорьц, орчны дээж гэх мэт), *Bacillus*-ын бусад зүйлээс эсхүл вакцины омгоос ялгаварлах шаардлага, генетикийн ялгаатай байдлыг харуулах эсхүл өсгөврийг баталгаажуулах зэргээс хамаарна. Бодит цагийн ПГУ-ын шинжилгээ хийж байгаа лаборатори шинжилгээнийхээ гүйцэтгэлийг зорилгодоо нийцүүлэн үнэлж, түүнийг зорилгынхоо дагуу тохируулж, стандартчилсан болохыг баталгаажуулах шинжилгээг бүрэн хийж дуусгах нь чухал (1.1.6 *Халдварт өвчний оношилгооны аргыг баталгаажуулах зарчим, арга* бүлгийг үз).

B. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАГА

1. Оршил

1.1. Үндэслэл, хэрэглэх зориулалт

Мал, амьтныг боом өвчнөөс хамгаалахад хамгийн өргөн хэрэглэгддэг вакциныг Штерн (1937) зохион бүтээсэн байна. Тэрээр CO_2-ийг ихэсгэсэн орчинд ийлдэст агар дээр ургуулсан өсгөврөөс хоруу чанартай *B. anthracis*-ын барзгар гадаргуутай омгийг гарган авчээ. 34F2 гэгддэг энэ омог нь бүрээс үүсгэх чадваргүй байсан бөгөөд хожим нь бүрээс үүсэлтийг кодлодог pXO2 плазмидаа гээчихсэн болохыг тогтоожээ. Энэ нь мал, амьтны боом өвчний эсрэг вакцин үйлдвэрлэхэд дэлхий даяар хамгийн өргөн хэрэглэгддэг омог болсон байна. Эдүгээ Төв болон Зүүн Европын мал сүрэгт хэрэглэж байгаа вакцины үндсэн найрлага нь $pXO2^{-}$-тэй адилхан үүсгэмэл омог-55 юм. Мал, амьтанд хэрэглэх боом өвчний вакцин үйлдвэрлэгчдийн жагсаалтыг ДЭМБ-ын 5-р хавсралтад оруулжээ(2008).

Мишра (1991) болон ДЭМБ-ын (1967) бүтээлд тулгуурлан мал, амьтанд хэрэглэх боом өвчний вакцин бэлтгэх мэдээллийг доор дурдав. Энэ мэдээлэлд ерөнхий арга ажиллагааг оруулсан бөгөөд тухайн орон нутагт тохирох стандарт ажиллагааны зааврын талаар үндэсний эрх бүхий холбогдох байгууллагатай зөвлөлдөх хэрэгтэй.

2. Уламжлалт вакцин үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт, тавигдах шаардлага

2.1. Эх омгийн шинж чанар

2.1.1. Биологийн шинж чанар

Боомын вакциныг эх омгийн бэлдцэд суурилан үйлдвэрлэнэ. Эх омгийн бэлдэц гэдэг нь нэг удаагийн боловсруулалтаар нэгэн жигд найрлагатай болгоод вакцин бэлтгэх зорилгоор хадгалж байгаа үрэнцрийн тоо хэмжээ юм. Эх омгийн бэлдэц бүр үндсэн эх өсгөврөөс гурваас илүү зорчуулаагүй өсгөвөр байх бөгөөд түүнийг ашиглаж үйлдвэрлэсэн вакциныг мал, амьтанд хэрэглэхэд үр нөлөөтэй, аюулгүй байх ёстой. Үндсэн эх омгоос эх омгийн бэлдцийг их хэмжээгээр бэлтгэж, цаашдын үйлдвэрлэлийн цувралд зориулан хөлдөөн хатааж хадгалахыг зөвлөдөг. Үндсэн эх өсгөврийг худалдан авч болно[1].

[1] Эрүүл мэндийг хамгаалах агентлаг, Өсгөврийн сан; Эрүүл мэндийг хамгаалах агентлаг, Микробиологийн үйлчилгээ, Англи улс, Салисбури хот SP4 0JG (http://www.hpacultures.org.uk/)

2.1.2. Чанарын шалгуур

Хэрэв эх омгийн бэлдцээс бэлтгэсэн вакцин эсхүл эх омгийн бэлдцээс ургуулсан өсгөвөрөөс хураан цуглуулсан цийдмэг нь бактерийн бохирдолгүй, аюулгүй чанар, үр нөлөө (дархлаа төрүүлэх идэвх)-ний хувьд эцсийн нийлүүлсэн вакциныг хянаж шалгахад тавьдаг шаардлагыг хангаж байвал эх омгийн бэлдцийг боом өвчний вакцин үйдвэрлэхэд хэрэглэхийг зөвшөөрнө.

2.2. Үйлдвэрлэх арга

2.2.1. Арга ажиллагаа

i) Үндсэн эх омгийг бэлтгэх

Бактерийн үрэнцэр үүсэлтийг дэмжих найрлагатай хатуу тэжээлт орчинд эх омгийн бэлдцийг өсгөвөрлөнө. Мишрагийн (1991) казейн задлах агар (үрэнцэр үүсгэх агар)-аар хэрэглэх хатуу тэжээлт орчны найрлага нь: 50 г трипсинээр задалсан казейн; 10 г хөрөнгөний ханд; 0.1 г $CaCl_2.6H_2O$; 0.01 г $FeSO_4.7H_2O$; 0.05 г $MgSO_4.7H_2O$; 0.03 г $MnSO_4.4H_2O$; 5.0 г K_2HPO_4; 1.0 г KH_2PO_4; 22 г агар; 1000 мл ионгүйжүүлсэн эсхүл нэрмэл уснаас бүрдэнэ. Эдгээр орцыг тохирох температурт халаасан усанд уусгана; уусмалын орчныг pH 7.4 болгон тохируулсны дараа өсгөврийн колбод (колбо бүрд 120 мл) эсхүл бусад тохирох саванд хийж автоклаваар ариутган хэвтээ байрлалд тавьж хөргөнө. Агар хатуурсны дараа илүүдэл шингэнийг үжилгүйжүүлэх аргыг мөрдөн зайлуулж өсгөврийн колбыг дулаан тогтоогуурт (37°C) 2-оос доошгүй хоног байлган хатааж, ариун чанарыг шалгана.

Вакцины эх омгийн 2 мл эзлэхүүнийг өсгөврийн Ру колбо дахь агар дээр тарааж, наад зах нь 80% үрэнцэр үүсэх хүртэл 37°C-д өсгөвөрлөнө. (хамгийн багадаа 72 цаг). Үжилгүйжүүлэх аргыг мөрдөн өсгөвөөс тарилтын гогцоог дүүргэн авч бичил дурангаар харж үрэнцэр үүсэлтийг шалгана. Өсгөврийг тус бүрдээ 10 мл ионгүйжүүлсэн эсхүл нэрмэл ариутгасан ус агуулсан саванд хураан авч цэвэршилтийг шалгана. Эцсийн цийдмэгийг ионгүйжүүлсэн эсхүл нэрмэл ариутгасан усаар гурван удаа угаасны дараа бас ионгүйжүүлсэн эсхүл нэрмэл ариутгасан усанд хийж ариутгасан тогтворжуулагч нэмсний дараа хөлдөөн хатаах зориулалттай цодонд тараан хийж хөлдөөж хатаана.

Вакцины сулруулсан омгийг дахин давтан сэлгэн өсгөвөрлөсөн нөхцөлд эсрэгтөрөгчийн шинж чанараа аажмаар алдана. Иймд үндсэн эх омгийн бэлдцийг бөөнөөр нь үйлдвэрлэж анхдагч эх өсгөврийг гурваас дээшгүй зорчуулах хугацаанд хадгалахыг зөвлөдөг. Үндсэн эх омгийн нөөцийг нэг дор их хэмжээгээр бэлтгэнэ.

ii) Ажлын эх омгийг бэлтгэх, шалгах

Нэг цодон эх омгийн нөөцийг уусган сэргээж, үрэнцэр үүсгэх (казейны задраг) хэд хэдэн ташуу агарт тарина (10 мл орчим). 37°C-д 72 цаг өсгөвөрлөж хөргөгчид хадгална. Ташуу өсгөврийн цэвэршилтийг МПА-тай аяганд эсхүл МПШ-д (100 мл МПШ-д 0.1 мл) өсгөвөрлөж шалгана. Сүүлийнхийг нь 37°C-д 7 хоног өсгөвөрлөсний дараа МПА-т сэлгэн өсгөвөрлөх ба *B. anthracis*-ын цэвэр өсгөвөр ургасан байх ёстой. Шөлөн өсгөврийн дээжид бактерийн хөдөлгөөнгүй шинжийг нь бас шалгана.

Үйлдвэрлэлд шаардагдах эх омгийн эзлэхүүнийг ташуу өсгөвөр бүрээс үрэнцрийг 10 мл ионгүйжүүлсэн эсхүл нэрмэл ариун усаар хурааж аваад түүгээр өсгөврийн таван Ру колбод тарилт хийнэ гэж тооцоолно.

iii) Вакцины өтгөрүүлэг бэлтгэх

Дээр дурдсан B.2.2.1.i хэсэгт үндсэн эх омгийг өсгөвөрлөхөд хэрэглэсэнтэй адил казейн задлах агарыг өсгөврийн Ру колбод бэлтгэнэ. Нэг колбоноос 2000 орчим тун вакцин гарна гэж тооцно.

Өсгөврийн колбо бүрд ажлын эх омгийн цийдмэгээс 2 мл-ийг тарих ба санамсаргүйгээр сонгосон колбын өсгөвөөс тарилтын жижиг гогцоог дүүргэн авч нойтон түрхэц бэлтгэн фазыг тодосгох аргаар (фаз тод үрэнцэр) эсхүл

үрэнцрийг будаж шалгахад бактерийн 90%-д нь үрэнцэр үүсэх хүртэл шүүлтүүртэй тагаар таглаж хэдэн хоног 37°C-д өсгөвөрлөнө. Дараа нь колбо бүрийн өсгөврийг 20 мл физиологийн давсны уусмалаар угаах замаар хураана. Хураан авсан 0.1 мл үрэнцэр бүхий 100 мл МПШ-ийг МПА бүхий аяганд тарьж сэлгэн өсгөвөрлөөд 37°C-д 7 хоног байлгасны дараа МПА-д сэлгэн өсгөвөрлөж бактерийн хөдөлгөөнийг шалгах замаар бохирдлыг шалгана. Хурааж авсан өсгөвөр шалгалтад тэнцвэл (жишээ нь бохирдуулагч илрээгүй өсгөвөр) нийлүүлж нөөцөлнө.

iv) Глицеринжүүлэлт

Нийлүүлж нөөцөлсөн вакцины өтгөрүүлэгт вакцинд түүний эзлэхүүнээс хоёр дахин илүү ариун, цэвэр, саармаг глицеринийг нэмнэ. Сапониныг (эцсийн төвшрүүлэг 0.1%) хүчлүүрээр ашиглах бол энэ үед нэмж болно. Сайн холино (шилэн ариун үрэл хийж хольж болно). Цэвэршилтийг шалгаж, бактерийн ургал (вегетатив) хэлбэрийг задлах, амьдрах чадвартай үрэнцрийн тоог тогтоохын тулд орчны температурт 3 долоо хоногийн турш байлгах ба дараа нь хөргөгчид хадгална.

v) Хэрэглэх таньц, шингэлэлтийг тогтоох

Үүний дараа бүтээгдэхүүнийг арав дахин шингэлэн МПА бүхий аяганд тараан тарьж түүн дэх өсгөвөрлөгдөх үрэнцрийн тоо хэмжээг тооцоолж гаргана. Цийдмэгийг шингэлэх бөгөөд ингэснээр эцсийн нийлүүлсэн вакцинд хүссэн хэмжээний өсгөвөрлөгдөх үрэнцэр агуулагдана. Шингэлэгчид агуулагдах физиологийн уусмал, глицерин ба (хэрэв байгаа бол) сапонины харьцаа вакцины өтгөрүүлэг дэх тэдгээр бодисын харьцаатай ижил байна. Вакцинд агуулагдах өсгөвөрлөгдөх үрэнцэр үхэр, одос үхэр, адуунд зориулсан тун тутамд хамгийн багадаа 2–10 × 10^6, хонь, ямаа, гахайд зориулсан тун тутамд 1–5 × 10^6-аас багагүй байна.

vi) Савлах

ДЭМБ-ын заавар (1965) ёсоор вакциныг нэг болон олон тунгаар савлана. Үндсэндээ савлахад бэлэн болсон нийлүүлсэн вакциныг үйлдвэрлэлийн бус хэсэгт үжилгүйжүүлэх арга ажиллагааг баримтлан тохирох саванд савлах ба бүтээгдэхүүнд аливаа бохирдол эсхүл өөрчлөлт орохоос сэргийлнэ. Вакциныг шаардлагатай тунгаар савласны дараа хөлдөөн хатааж болно. Вакцины савыг доторх бүтээгдэхүүнд сөрөг нөлөөлөхөөргүй, вакцины хүчинтэй байх хугацаанд бин битүү хадгалж чадах материал ашиглан аль болох хурдан битүүмжилнэ.

2.3. Субстрат, тэжээлт орчинд тавих шаардлага

Боом өвчний вакцины үйлдвэрлэлд ашиглах субстрат, тэжээлт орчны талаарх дэлгэрэнгүй мэдээллийг Мишра (1991)-аас лавлана уу.

2.3.1. Явцын хяналт

i) Эх омгийн бэлдцийн цэвэршилт

B.2.2 дугаар хэсэгт заасны дагуу өсгөврийн түрхцийг будаж микроскопоор харах, бичил биетний хөдөлгөөн тодорхойлох замаар вакцины цэвэршилтийг шалгана.

ii) Эх омгийн аюулгүй чанар

Вакцинжуулаагүй, эрүүл, 1-2 настай гурван хонь тус бүрд 5 × 10^9-аас багагүй өсгөвөрлөгдөх үрэнцрийг арьсан дор тарьж наад зах нь 10 хоног ажиглахад бүгд амьд үлдэх ёстой.

iii) Эх омгийн дархлаа төрүүлэх чанар

300–500 г жинтэй, 10-аас доошгүй эрүүл усан гахайд 5 × 10^6 амьд үрэнцэр тарьж 21 хоног ажиглана. Амьтдын наад зах нь 80% нь амьд үлдэнэ. Хяналтын дархлаажуулаагүй гурван амьтны хамт дархлаажуулсан амьтанд *B. anthracis*-ын 17 JB омгийн үхүүлэх 10 голч тун (LD_{50})-аар халдвар хийнэ. 10 хоногийн ажиглалтын явцад дархлаажуулсан амьтан бүгд энэ сорилтод тэнцэх ба харин

хяналтын бүх амьтан боом өвчнөөр үхнэ. Дархлаажуулсан амьтны аль нэг нь үхсэн тохиолдолд давтан халдвар хийнэ.

2.3.2. Эцсийн бүтээгдэхүүний цуврал хийх шалгалт

i) Ариун чанар, цэвэршилт

Вакцин нь *B. anthracis-ын* үрэнцрийн амьд өсгөвөр тул ариун чанарын шалгалт хийхгүй боловч цуврал бохирдолгүй болохыг заавал шалгана (Бүлэг 1.1.9. *Мал эмнэлгийн зориулалтаар хэрэглэх биологийн материалын ариун чанар, бохирдолгүй болохыг шалгах* хэсгийг үз).

ii) Аюулгүй чанар

Аюулгүй чанарын шалгалтыг эрүүл хоёр хонь эсхүл ямаанд вакцинжуулалтын ердийн тунг хоёр дахин ихэсгэж арьсан дор тарьж олгоно. Амьтдыг 10 хоног ажиглана. Хэрэв тогтолцооны ямар нэг хариу урвал үүсээгүй, тарьсан газарт хаван зөвхөн тур зуур илэрсэн бол нийлүүлсэн эцсийн вакцин шалгалтад тэнцэнэ. Хэрэв шалгалтыг зөвхөн хонинд хийхэд хаван аажим аажмаар нэмэгдэх шинж илэрвэл тухайн вакцин ямаанд тохирохгүй байж болохыг илтгэнэ.

iii) Цувралын идэвх

Нийлүүлсэн эцсийн вакцины үр нөлөө, дархлаа төрүүлэх чанарыг дараах байдлаар шалгана: 300–500 г жинтэй, 10-аас доошгүй, эрүүл усан гахайд хонины тунгаар вакцин тарина. Усан гахайг 21 хоног ажиглах хугацаанд 80%-иас доошгүй нь амьд байна. Амьд үлдсэн дархлаажуулсан усан гахай, түүнчлэн хяналтын дархлаажуулаагүй гурван усан гахайд хоруу чанартай *B. anthracis*-ын тогтоосон тунгаар халдвар хийнэ. Халдвар хийхэд Пастер II омог (17JB)-ын 200 LD_{50} хэрэглэхийг зөвлөдөг. Хэрэв халдвар хийснээс 10 хоногийн дараа вакцинжуулсан бүх усан гахай амьд үлдэж, харин хяналтын усан гахай үхвэл нийлүүлсэн эцсийн вакциныг шалгалтад тэнцсэн гэж үзнэ. Халдвар хийсний дараах ажиглалтын хугацаанд вакцинжуулсан амьтан боом өвчнөөс өөр шалтгаанаар үхсэн, үхлийн шалтгаан нь вакцинтай холбогдолгүй тохиолдолд шалгалтыг давтан хийж болно.

2.4. Зөвшөөрөл олгоход тавих шаардлага

2.4.1. Аюулгүй чанарын шаардлага

i) Вакцин хэрэглэх заалттай болон үл хэрэглэх амьтанд аюулгүй байх чанар

Вакцин зарим ямаа, лама гөрөөст өвчин үүсгэдэг болох нь тогтоогдсон ба энэ нь сапонин хүчлүүртэй холбоотой байсан байж болно. Вакциныг хээлтэй болон вакцинжуулснаас хойш 2-3 долоо хоногт төхөөрөх мал, амьтны аль алинд нь хэрэглэхийг зөвлөдөггүй. Зарим улс эсхүл бүсэд дотоодын дүрэм журмаар энэ хугацааг өөрөөр тогтоосон байдаг ч вакцинжуулсны дараах хүлээлтийн 2 долоо хоног өнгөрсний дараа эмнэл зүйн хувьд эрүүл мал, амьтны махыг хүн бэлтгэж боловсруулах эсхүл хүнсэнд хэрэглэхэд тэнцэхгүй гэж үзэх шинжлэх ухааны үндэслэл байхгүй. Вакцины үйлчлэлд антибиотик нөлөөлдөг тул вакцинжуулсан мал, амьтанд антибиотикийг нэгэн зэрэг хэрэглэхийг хориглодог. Вакцин тарихын өмнө болон дараах хэд хоногт антибиотик олгож болохгүй.

Хүнд санамсаргүй байдлаар вакцин тарьсан тохиолдолд вакциныг тарьсан хэсгээс аль болохоор зайлуулж, шархыг савантай усаар сайтар угаана. Халдвар үүссэн тохиолдолд эмнэлгийн тусламж заавал авна.

ii) Сулруулсан/амьд вакцин эргэж хоруу чанартай болох

B. anthracis-ын 34F2 омог тогтвортой, *in vitro* орчинд бүрээс үүсгэж чаддаггүй болох нь тогтоогдсон.

iii) Хүрээлэн буй орчинд нөлөөлөх байдал

Задалсан вакцины хэрэглээгүй үлдэгдэл, вакцины хоосон цодон, вакцинжуулахад хэрэглэсэн багаж хэрэгсэл нь амьд үрэнцрээр бохирдсон байдаг тул заавал автоклавдах, халдваргүйтгэх ба эсхүл шатаана.

2.4.2. Вакцины үр нөлөөнд тавих шаардлага

i) MAA үйлдвэрлэлд

Хамаарахгүй.

ii) Тэмцэх, устгах арга хэмжээнд

Үхэр, адуунд хамгийн багадаа 2–10 x 10^6 өсгөвөрлөгдөх үрэнцэр; хонь, ямаа, гахайд 1–5 x 10^6 өсгөвөрлөгдөх үрэнцэр агуулсан тунг зөвлөдөг. Вакцины тодорхой эзлэхүүнд эдгээр үрэнцэр шаардагдах тоогоор агуулагдана (тухайлбал 2 x 10^6/мл). Дархлаа наад зах нь 1 жил сайн тогтдог бөгөөд жил тутам дархлаа сэргээх тун хийхийг зөвлөдөг. Адуунд нэг удаагийн вакцинжуулалтаар дархлаа тогтохдоо удаж болно. Иймд зарим үйлдвэрлэгч адуунд эхний вакцинжуулалтыг нэг сарын зайтай хоёр удаа хийж улмаар жил тутам сэргээх тун олгохыг зөвлөдөг.

Bacillus anthracis-ын үрэнцэр хөлдөөн хатаагаагүй эсхүл хөлдөөн хатаасан аль ч хэлбэрт тогтвортой ба хадгалааслагч шаардлагагүй байдаг. Хөргөгчид хадгална (4°C).

Боом өвчний вакцины тогтвортой байдлыг шалгах хүлээн зөвшөөрөгдсөн нийтлэг арга байхгүй тул эцсийн савлагааны цуврал бүрд түүний өсгөвөрлөгдөх үрэнцрийн тоог зохих температурт тодорхой хугацаанд хадгалахаас өмнө болон дараа нь тогтоохыг зөвлөдөг. Шалгахад өсгөвөрлөгдөх үрэнцрийн тоо буурсан байх ёсгүй.

3. Биотехнологид суурилсан вакцин

3.1. Хэрэглэхэд бэлэн болсон вакцин, тэдгээрийн давуу тал

Боом өвчний биотехнологид суурилсан хэрэглэхэд бэлэн болсон вакцин байхгүй байна.

3.2. Биотехнологийн вакцинд тавих тусгай шаардлага

Хамаарахгүй.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

ABDEL-GLIL M.Y., CHIAVERINI A., GAROFOLO G., FASANELLA A., PARISI A., HARMSEN D., JOLLEY K.A., ELSCHNER M.C., TOMASO H., LINDE J. & GALANTE D. (2021). A Whole-Genome-Based Gene-by-Gene Typing System for Standardized High-Resolution Strain Typing of Bacillus anthracis. J. Clin. Microbiol., 59(7):e0288920. doi: 10.1128/JCM.02889-20

ABSHIRE T.G., BROWN J.E. & EZZELL J.W. (2005). Production and validation of the use of gamma phage for identification of Bacillus anthracis. J. Clin. Microbiol., 43, 4780–4788.

ÅGREN J., HAMIDJAJA R.A., HANSEN T., RUULS R., THIERRY S., VIGRE H. & DERZELLE S. (2013). In silico and in vitro evaluation of PCR-based assays for the detection of Bacillus anthracis chromosomal signature sequences. Virulence, 4, 671–685.

AMINU O.R, LEMBO T., ZADOKS R.N., BIEK R., LEWIS S., KIWELU I., MMBAGA B.T., MSHANGA D., SHIRIMA G., DENWOOD M. & FORDE T.L. (2020). Practical and effective diagnosis of animal anthrax in endemic low-resource settings. PLoS Negl. Trop. Dis., 14(9):e0008655. doi: 10.1371/journal.pntd.0008655. eCollection 2020 Sep.

ASCOLI A. (1911). Die Präzipitindiagnose bei Milzbrand. Centralbl. Bakt. Parasit. Infeckt., 58, 63–70.

BEYER W., GLOCKNER P., OTTO J. & BOHM R. (1996). A nested PCR and DNA-amplification-fingerprinting method for detection and identification of Bacillus anthracis in soil samples from former tanneries. Salisbury Med. Bull., No. 87, Special Suppl., 47–49.

BROWN E.R. & CHERRY W.B. (1955). Specific identification of Bacillus anthracis by means of a variant bacteriophage. J. Infect. Dis., 96, 34–39.

EZZELL J.W. & ABSHIRE T.G. (1996). Encapsulation of Bacillus anthracis spores and spore identification. Salisbury Med. Bull., No 87, Special Suppl., 42.

HADJINICOLAOU A.V., DEMETRIOU V.L., HEZKA J., BEYER W., HADFIELD T.L. & KOSTRIKIS L.G. (2009). Use of molecular beacons and multi-allelic real-time PCR for detection of and discrimination between virulent Bacillus anthracis and other Bacillus isolates. J. Microbiol. Methods, 78, 45–53.

HOFFMASTER A.R., MEYER R.F., BOWEN M.P., MARSTON C.K., WEYANT R.S., THURMAN K., MESSENGER S.L., MINOR E.E., WINCHELL J.M., RASSMUSSEN M.V., NEWTON B.R., PARKER J.T., MORRILL W.E., MCKINNEY N., BARNETT G.A., SEJVAR J.J., JERNIGAN J.A., PERKINS B.A. & POPOVIC T. (2002). Evaluation and validation of a real-time polymerase chain reaction assay for rapid identification of Bacillus anthracis. Emerg. Infect. Dis., 8, 1178–1182.

HUDSON M.J, BEYER W., BOHM R., FASANELLA A., GAROFOLO G., GOLINSKI R., GOOSSENS P.L., HAHN U., HALLIS B., KING A., MOCK M., MONTECUCCO C., OZIN A., TONELLO F. & KAUFMANN S.H.E. (2007). Bacillus anthracis: balancing innocent research with dual-use potential. Int. J. Med. Microbiol., 298, 345–364.

HUTSON R.A., DUGGLEBY C.J., LOWE J.R., MANCHEE R.J. & TURNBULL P.C.B. (1993). The development and assessment of DNA and oligonucleotide probes for the specific detection of Bacillus anthracis. J. Appl. Bacteriol., 75, 463–472.

IRENGE L.M., DURANT J.-F., TOMASO H., PILO P., OLSEN J.S., RAMISSE V., MAHILLON J. & GALA J.-L. (2010). Development and validation of a real-time quantitative PCR assay for rapid identification of Bacillus anthracis in environmental samples. Appl. Microbiol. Biotechnol., 88, 1179–1192.

JACKSON P.J., HUGH-JONES M.E., ADAIR D.M., GREEN G., HILL K.K., KUSKE C.R., GRINBERG L.M., ABRAMOVA F.A. & KEIM P. (1998). PCR analysis of tissue samples from the 1979 Sverdlovsk anthrax victims: The presence of multiple Bacillus anthracis strains in different victims. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 95, 1224–1229.

KEIM P., PRICE L.B., KLEVYTSKA A.M., SMITH K.L., SCHUPP J.M., OKINAKA R., ET AL. (2000). Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis reveals genetic relationships within Bacillus anthracis. J. Bacteriol., 182, 2928–1936.

KNISELY R.F. (1966). Selective medium for Bacillus anthracis. J. Bacteriol., 92, 784–786.

MISRA R.P. (1991). Manual for the Production of Anthrax and Blackleg Vaccines. Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO) Animal Production and Health Paper 87, FAO, Rome, Italy.

OWEN M.P., SCHAUWERS W., HUGH-JONES M.E., KIERNAN J.A., TURNBULL P.C.B. & BEYER W. (2013). A simple, reliable M'Fadyean stain for visualizing the Bacillus anthracis capsule. J. Microbiol. Methods, 92, 264–269.

QI Y., PATRA G., LIANG X., WILLIAMS L.E., ROSE S., REDKAR R.J. & DELVECCHIO V.G. (2001). Utilization of the rpoB gene as a specific chromosomal marker for real-time PCR detection of Bacillus anthracis. Appl. Environ. Microbiol., 67, 3720–3727.

RAO S.S., MOHAN K.V.K. & ATREYA C.D. (2010). Detection technologies for Bacillus anthracis: prospects and challenges. J.

Microbiol. Methods, 82, 1–10.

RAMISSE V., PATRA G., GARRIGUE H., GUESDON J.L. & MOCK M. (1996). Identification and characterization of Bacillus anthracis by multiplex PCR analysis of sequences on plasmids pXO1 and pXO2 and chromosomal DNA. FEMS Microbiol. Lett., 145, 9–16.

ROSENBLATT J.E. & STEWART P.R. (1974). Combined activity of sulfamethoxazole, trimethoprim, and polymyxin b against gramnegative bacilli. Antimicrob. Agents Chemother., 6, 84–92.

STERNE M. (1937). The effect of different carbon dioxide concentrations on the growth of virulent anthrax strains. Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind., 9, 49–67.

TURNBULL P.C.B., FRAWLEY D.A. & BULL R.L. (2007). Heat activation/shock temperatures for Bacillus anthracis spores and the issue of spore plate counts versus true numbers of spores. J. Microbiol. Methods, 68, 353–357.

VAN ERT M.N., EASTERDAY W.R., HUYNH L.Y., OKINAKA R.T., HUGH-JONES M.E., RAVEL J., ZANECKI S.R., PEARSON T., SIMONSON T.S., U'REN J.M., KACHUR S.M., LEADEM-DOUGHERTY R.R., RHOTON S.D., ZINSER G., FARLOW J., COKER P.R, SMITH K.L., WANG B., KENEFIC LG., FRASER-LIGGETT C.M., WAGNER D.M. & KEIM P. (2007). Global genetic population structure of Bacillus anthracis. PLoS One, 2(5):e461. Epub 2007/05/24. doi: 10.1371/journal.pone.0000461.

WIELINGA P.R., HAMIDJAJA R.A., AGREN J., KNUTSSON R., SEGERMAN B., FRICKER M., EHLING-SCHULZ M., DE GROOT A., BURTON J., BROOKS T., JANSE I. & VAN ROTTERDAM B. (2011). A multiplex real-time PCR for identifying and differentiating B. anthracis virulent types. Int. J. Food Microbiol., 145, Suppl. 1: S137-44. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.07.039. Epub 2010 Aug 10. PMID: 20826037.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (1965). General Requirements for Manufacturing Establishments and Control Laboratories: Distribution of aliquots of vaccine into single and multidose containers. Requirements for Biological Substances No. 1. WHO Technical Report No. 363. WHO, Geneva, Switzerland, 16–17.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (1967). World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization Requirements for Anthrax Spore Vaccine (Live – for Veterinary Use). Requirements for Biological Substances No. 13. WHO Technical Report Series No. 361. WHO, Geneva, Switzerland.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2008). Anthrax in humans and animals, Fourth Edition. WHO Press, World Health

Organization, Geneva, Switzerland

*

* *

ЖИЧ: Боом өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори бий
(ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу:
https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Боом өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

ЖИЧ: 1989 ОНД АНХ, 2023 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 12 (3.1.3)

ХЭЛ ХӨХРӨХ ӨВЧИН
(ХЭЛ ХӨХРӨХ ӨВЧНИЙ ВИРУСИЙН ХАЛДВАР)

А. УДИРТГАЛ

1. Өвчний тодорхойлолт

Хэл хөхрөх (ХХ) өвчин нь голчлон халдвар дамжуулагчийн нөлөөгөөр зэрлэг болон тэжээвэр хивэгч амьтанд халдварлах өвчин үүсгэгч вирусийн халдвар юм. Зүйлийн тоо нь олширч, тархац нутгийн хүрээ нь тэлсээр байгаа халдвар дамжуулагч *Culicoides* (эзэн шавж) төрлийн цус сорогч ялаа (Carpenter нар, 2015) хэл хөхрөх өвчний вирус (ХХӨВ) цусанд нь тарсан амьтны (сээр нуруутан эзэн амьтан) цус сорж мэдрэмтгий хивэгч малд халдвар дамжуулна. Халдвар босоо чиглэлээр буюу эхээс төлд, амны хөндийн салстаар, магадгүй үржлийн эрхтнээр шууд, харин хэрэглэсэн зүү мэтээр шууд бусаар дамжих зэрэг халдвар дамжих бусад замыг баримтжуулсан боловч эдгээр замын эпидемиологийн ач холбогдлыг тогтоогоогүй хэвээр байна (Belbis нар, 2017; Darpel нар, 2016; Kirkland нар, 2004). Сүүлийн үед шинээр олж илрүүлсэн ХХӨВ-ийн ХХӨВ-25, ХХӨВ-26, ХХӨВ-27 ийлдсэн хэвшил ямар нэг халдвар дамжуулагчийн оролцоогүйгээр халдварладаг гэж үзэж байгаа бөгөөд эдгээр ийлдсэн хэвшил нь ямаанд орогномол халдвар үүсгэдэг байх магадлалтай юм (Belbis нар, 2017; MacLachlan нар, 2015; Vogtlin нар, 2013).

ХХӨВ-ийн дэлхий дахины тархалт нь өвөрмөц халдвар дамжуулагч, мэдрэмтгий эзэн амьтан, тэдний харилцан оршиж ирсэн түүхэн нөхцөл байдлаар үндсэндээ ялгагддаг эпидемиологийн системүүд (эписистемүүд)-ээр тодорхойлогдоно. Европ, Энэтхэг, АНУ-д хийсэн ажиглалтаас үзэхэд ХХӨВ-ийн омгууд мал, амьтны шилжилт хөдөлгөөн, халдвар тээсэн дамжуулагч шавжийн салхиар туугдах тархалт, халдвар дамжуулагч болон вирус аль алины дасан зохицлын үр дүнд эписистем хооронд зөөгдөн шилжиж байдаг байна (Carpenter нар, 2015; Jacquot нар, 2019; Maan нар, 2015). ХХӨВ-ийн дэлхий дахины тархалтын хязгаар, ялангуяа Европ, Австрали, Хойд болон өмнөд Америк, Ази, ХХӨ-ий халдвар өмнө нь бүртгэгдэж байгаагүй орнуудад вирусийн олон ийлдсэн хэвшил нэвтэрч ХХӨВ-ийн уламжлалт тархалтын хамгийн хойд болон урд хязгаар илэрхий тэлжээ (MacLachlan нар, 2015; MacLachlan & Mayo, 2013). Вирусийн ийлдсэн хэвшлүүд олноор нэмэгдэж байгааг илрүүлэн баталгаажуулснаас гадна нуклеин хүчлийн дараалал тогтоох арга, фенотипийг харьцуулах программ хангамж, молекул шинжилгээний аргуудыг боловсруулан нэвтрүүлснээр дэлхий дахинаа ХХӨВ-ийн Баруун (Африк, Европ, Америк) болон Зүүн (Австрали, Ази) гэсэн хоёр гол удмын шугам байгааг илрүүлжээ (Maan нар, 2015; Mertens нар, 2007).

Дэлхийн сэрүүн бүсэд уг өвчний халдвар улирлын чанартай тохиолддог (Verwoerd & Erasmus, 2004) бол халуун бүсэд жил тойрон гарна (MacLachlan нар, 2015). ХХӨВ-ийн гадаад орчинд амьдрах чадвар нь халдвар дамжуулагч шавжийн өвлийн хүйтнийг тэсвэрлэх чадвар зэрэг хүчин зүйлтэй холбоотой (Mayo нар, 2016). Үүнээс гадна тухайн бүсэд ХХӨВ удаан хугацаагаар орогнох нь вирусийн олон ийлдсэн хэвшил эргэлдэж байгаа нөхцөлд л тохиолдоно (MacLachlan нар, 2015).

ХХӨВ-ийн эзэн сээр нуруутан амьтанд хонь, ямаа, үхэр, усны үхэр, зээр, Африкийн зээрийн ихэнх зүйл, тэмээ гэх мэт бусад салаа туруутан зэрэг зэрлэг болон тэжээвэр хивэгч амьтан орно. Хэдийгээр ХХӨВ-ийн эсрэгбие, вирусийн нуклейн хүчил, амьд вирусийг зарим махан идэштэн, хар болон цагаан хирс, заанд илрүүлсэн нотолгоо байдаг ч ХХӨВ-ийн эпидемиологид хивдэггүй амьтдын оролцоо бага гэж үздэг байна. ХХӨВ-ийн халдварын үед халдвартай амьтдын, ялангуяа Африкийн хивэгч амьтад, үхэр, ямаа зэрэг дийлэнх олонхид эмнэл зүйн шинж тэмдэг илрэхгүй байдаг бол халдвар авсан хонь, ямаа, буга, зарим зэрлэг хивэгч амьтдын тодорхой хэсэг хүндээр өвчлөх эсхүл үхэх нь тохиолддог байна (Verwoerd & Erasmus, 2004). Халдвар авсан үхэр, ямаанд үндсэндээ эмнэл зүйн шинж тэмдэг илрэхгүй бөгөөд тэдгээр амьтад уг өвчний эндемик тархалттай нутаг оронд өвчин үүсгэгчийг үржүүлэн олшруулагч эх үүсвэр болдог учраас тэдгээр амьтны ХХӨВ-тэй тэмцэх арга хэмжээ хэрэгжүүлэх нь чухал юм. Дархлаагүй үхэр ХХӨВ-8 ийлдсэн хэвшлээр халдварлахад эмнэл зүйн шинжээр өвчлөх нь элбэг, явц нь хүнд байдаг. Хонь үүлдрээсээ хамаарч өвчинд мэдрэмтгий чанар нь хэлбэлзэх ба ХХӨВ-ийн халдвар мал сүрэгт ажиглагдахгүй өнгөрч болох учир түүнийг зөвхөн идэвхтэй тандалтаар илрүүлнэ (Daniels нар, 2004).

Хонинд уг өвчний илрэх эмнэл зүйн шинж тэмдэг нь өвчний явцаас хамааран илт хэлбэлзэх ба үүнд халдварласан вирусийн төрөл эсхүл омог, мал маллагааны арга, хонины үүлдэр нөлөөлнө (Verwoerd & Erasmus, 2004). Өвчний хүнд тохиолдолд нүүр, зовхи, чих хавагнах, салст бүрхэвчид цус харвах, шархлахад хүргэх цус ихдэлт болон цус тогтонгишлоор илрэх цочмог халуурлын хариу урвал илэрнэ. Хэл илэрхий цус ихдэлтэй, хавантай харагдаж болох ба амнаас цухуйж, хүндэрсэн үед хөхөвтөр өнгөтэй харагдана. Биеийн бусад хэсэгт, ялангуяа туруууны зэтэр, бугалга, цавь, хярзангаар (орвон) тархсан цус ихдэл болно (MacLachlan & Mayo, 2013). Архаг халдвартай хонины булчин ихэвчлэн хүнд хэлбэрээр сөнөрч, үсний уутанцар эмгэгшсэнтэй холбоотойгоор үс ноос нь унах, зулгарах шинж илэрнэ. Хонь явахдаа хойргоших нь нийтлэг тохиолдох бөгөөд хүнд тохиолдолд хүзүүгээ өрөөсөн тал руугаа гилжийлгэнэ (Maclachlan нар, 2009). Өвчилж үхсэн тохиолдолд уушгинд цулцан хоорондын цус ихдэлт, цулцангийн хүнд хэлбэрийн хаван үүссэн, гуурсан хоолой, гуурсанцар хөөсөрхөг шингэнээр дүүрсэн байж болно. Цээжний хөндий, үнхэлцэгт янз бүрийн хэмжээтэй сийвэн шиг шингэн хуримтлагдана. Ихэнх тохиолдолд уушгины тараагуур судасны уг орчимд илэрхий ялгагдахаар цус харвалттай байна (Verwoerd & Erasmus, 2004). Эхээс төлд дамжсан ХХӨВ-8 ийлдсэн хэвшлийн халдварын үед төв мэдрэлийн тогтолцоо хүндээр гэмтэж улмаар тархины тал бөмбөлгүүдийн хөгжил саатдаг (амьдрах чадвар сул төрсөн тугалын хам шинж) байна. Энэ өвчний эсрэг дархлаагүй хонин сүрэг хоруу чанартай омгоор халдварлахад 70%-хүртэлх хувь нь хорогдож болзошгүй.

Мал, амьтанд ХХӨВ-тэй тэмцэх арга хэмжээг ДМАЭМБ-ын *Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодексын* 8.3 дугаар бүлэгт өгүүлсэн байна. Шинж тэмдэггүй халдварын хувь өндөртэй, вирус цусанд орж орогнодог, халдвар дамжуулагчтай тэмцэхэд бэрхшээлтэй зэргээс шалтгаалан тус өвчинтэй тэмцэхэд мал, амьтны шилжилт хөдөлгөөнийг хянах, зайлшгүй шаардлагаар устгах, халдвар дамжуулагчтай тэмцэх гэх мэт ХХӨВ-тэй тэмцэх, устгах уламжлалт аргууд тэр бүр үр дүнтэй байж чаддаггүй. Иймээс янз бүрийн нөхцөл байдалд энэ өвчинтэй тэмцэх ажлын чухал бүрэлдэхүүн хэсэг нь өвчинтэй тэмцэх, устгах, сэргийлэх зорилгод нийцсэн аюулгүй, үр нөлөөтэй вакцин юм.

2. Эмгэг төрүүлэгчийн мөн чанар, ангилал

Ангилал зүйн хувьд ХХӨВ-нь *Reoviridae* овгийн *Orbivirus* төрлийн одоогоор тогтоогдоод байгаа 22 зүйлийн нэг нь бөгөөд энэ төрөлд эпизоот цус харвалтат өвчний вирус (ЭЦХӨВ), адууны тархины эд гэмтээгч вирус, адууны Африк мялзан өвчний вирус хамаарна. ХХӨВ-ийн ийлдсэн хэвшлийн бүлгийн дотор дархлааны солбицох хариу урвал элбэг тохиолдоно. Зүйлийг бүрдүүлэгч ХХӨВ тус бүрийг генийн хэв шинжээр нь болон саармагжуулах урвалаар ялгаварлах ба эдүгээ Тоггенбургийн орбивирус (ХХӨВ-25), Кувейтийн ХХӨВ-26, Корсикагийн ХХӨВ-27 вирус ороод нийт 27 ийлдсэн хэвшлийг тогтоогоод байна. Хамгийн сүүлд илэрсэн эдгээр ийлдсэн хэвшил болон одоохондоо ийлдсэн хэвшлийг нь тогтоогоогүй байгаа ХХӨВ-ийн бусад өвөрмөц хэд хэдэн омог (Belbis нар, 2017) *Culicoides*-ын чухам ямар дэд зүйлийн цус сорогч ялаа болон ямар хивэгч эзэн амьтныг халдварлуулах чадвартай холбоотойгоор тэдгээрийн халдвар дамжуулах зам нэлээд ялгаатай байж болох юм (Breard нар, 2018, Chaignat нар, 2009, Maan нар, 2015; Savini, 2015). Генийн аажим болон огцом хувьслын аль алины үр дүнд ХХӨВ-ийн хээрийн омгийн олон янз байдал болон гарал үүслийн өөр удам байдаг нь тодорхойлогдоно (Pritchard нар, 2004).

ХХӨВ нь үелсэн гурван уургаас бүрдэнэ. Капсидын гаднах давхарга нь VP2 болон VP5 гэсэн 2 уургаас бүрдэнэ. VP2 нь саармагжуулах гол эсрэгтөрөгч бөгөөд ийлдсэн хэвшлийн ялгагдах чанарыг тодорхойлж өгнө. Гадна талын VP2/VP5 уургийг салгачихвал давхар утаслаг РНХ-ийн геномын 10 үелбэр болон бүтцийн жижиг уургийг (VP1, VP4 ба VP6) тойрон хүрээлсэн VP3 уургаас тогтох дотор капсид бүрхүүл болон бүхэлдээ VP7-ийн капсомерүүдээс тогтох гаднах давхаргаас бүрдэх үелсэн хорин талт талст (икосаэдр) хэлбэр бүхий вирусийн үндсэн хэсэг үлдэнэ. VP7 нь ийлдсэн бүлгийн өвөрмөц байдлыг тодорхойлогч гол хүчин зүйл бөгөөд ХХӨВ-ийн эсрэг үүссэн эсрэгбие илрүүлэх энзим холбоост дархлааны өрсөлдөөнт урвал (ө-ЕЛИЗА)-д эсрэгбие холбогдох эпитоп болгон ашиглана.

ХХӨВ-ийн геномын тодорхой нэг үелбэрийн генетикийн дарааллыг тогтоохоос эхлээд бүтэн геномыг шинжлэх нь омгуудын ийлдсэн хэвшлийг ялгаварлан дүн шинжилгээ хийхээс гадна шинжилсэн геномын үелбэр[1] бүр дэх олон янзын бүлгийг ялган тогтоох боломж олгож байна (Gould, 1987; Jacquot нар, 2019). Ийм учраас нэг ийлдсэн хэвшлийн омогт хүртэл геномын тодорхой нэг үелбэрээр гарал үүслийн байж болох нутаг орныг (байршил) олж тогтоох боломжтой юм (Gould, 1987). Вирусийн генетикийн зарим хэвшил болон зарим халдвар дамжуулагч хоорондын холбоог судалж тогтоох нь вирус болон халдвар дамжуулагчаас хамааран бүрэлдэх эписистемийн ухагдахууныг цаашид хөгжүүлэх нөхцөлийг бүрдүүлнэ (Daniels нар, 2004). Халдвар дамжуулагчдын хооронд болон шинэ газар нутагт ХХӨВ-ийн хэд хэдэн ийлдсэн хэвшлийн шилжилт явагдаж байгаа нь олон удаа генээ солилцож янз бүрийн эх үүсвэрээс геномын үелбэрүүд шинээр нийлж өмнө байгаагүй шинэ омог

[1] Хэл хөхрөх өвчний вирусийн геномын дарааллын мэдээллийн санг үзнэ үү: http://btv-glue.cvr.gla.ac.uk

үүсэхэд хүргэх ба (Jacquot нар, 2019; Nomikou нар, 2015) омог тус бүрийн генд орсон өөрчлөлтийг илүү иж бүрнээр ялган тогтоох нь ХХӨВ-ийн эпидемиологийг сайтар ойлгоход хувь нэмэр болно.

3. Хүнд халдварлах эрсдэл, биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгааллын шаардлага

ХХӨВ-ээр хүн халдварлах эрсдэл тодорхойгүй байна. 1.1.4 бүлэг "*Биоаюулгүйн ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт"*-д тодорхойлсончлон эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийж био тусгаарлалтын тохирох арга хэмжээг тогтооно.

4. Ялгаварлах оношилгоо

Эмнэл зүйн шинж тэмдгийн илрэл, халдвар авсан амьтны зүйл, эпидемиологийн баримт мэдээллээс хамааран ХХӨВ-ийн халдварын сэжигтэй тохиолдлыг эпизоот цусархаг өвчин, шүлхий, бог малын мялзан, хонь, ямааны цэцэг, цэврүүт амтас, шөвөг яр болон бусад халдварт өвчнөөс ялгаварлан оношилно. Сул дорой төрсөн тугалын хам шинж илэрсэн тохиолдолд үхрийн вируст диарейн вирусийг мөн анхаарч үзнэ. Түүнчлэн гэрэлд хэт мэдрэг байх зэрэг халдваргүй шалтгааныг харгалзан үзнэ.

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. Хэл хөхрөх өвчнийг оношлох шинжилгээний арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	Зорилго					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө бодгаль халдваргүйг тогтоох	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах	Халдварын тархалт тогтоох - тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгчийг илрүүлэх[(a)]						
Бодит цагийн УТ-ПГУ	–	+++	–	+++	++	–
УТ-ПГУ	–	+++	–	+++	++	–
Вирус ялгах сонгомол арга	–	+++	–	+++	–	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
Ө-ЕЛИЗА (ийлдсэн бүлэг өвөрмөц)	+++	+++	++	–	+++	++
ВСУ (ийлдсэн хэвшил өвөрмөц)	+	+	++	+	++	++
АГНТУ	+	+	+	–	+	+

Түлхүүр үг:
+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ = энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй;
ПГУ = полимеразагийн гинжин урвал;
УТ-ПГУ = урвуу транскрипцт полимеразагийн гинжин урвал;
Ө-ЕЛИЗА = энзим холбоост дархлааны өрсөлдөөнт урвал;
ВСУ = вирус саармагжуулах урвал;
АГНТУ = агарын гельд нэвчин тунадасжих урвал

[(a)] Үүсгэгч илрүүлэх төрөл бүрийн шинжилгээг эмнэл зүйн нэг ижил сорьцод хийх нь зүйтэй

1. Хэл хөхрөх өвчин үүсгэгчийг илрүүлэх

1.1. In-vitro болон in-vivo өсгөвөр

Цусаар нь вирус тархсан гэж сэжиглэж байгаа амьтны үл бүлэгнүүлсэн цус (гепарин эсхүл ЭДТА-аар боловсруулсан бүхэл цус), эмнэл зүйн шинж үзүүлж байсан амьтны задлан

шинжилгээний үед авсан ийлдэс ялгасны дараах цусны бүлэн, дэлүү, эсхүл тунгалгийн зангилаа, эсхүл дэлэнчээс тус тус вирус ялгаж болно. ХХӨ-ий вирус ялгадаг хэд хэдэн арга, тухайлбал тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг, КС дамжмал эсийн өсгөвөр (*C. sonorensis* зүйлийн дэлэнчээс гарган авсан дамжмал эс) зэрэг шууд халдвар хийдэг эсийн өсгөврийг өргөн хэрэглэнэ. КС дамжмал эс нь маш мэдрэмтгий болох нь батлагдсан (McHolland & Mecham, 2003) ба үүнийг хэрэглэх нь амьтантай харьцах ёс зүйн үүднээс авч үзсэн ч хөврөлжүүлсэн өндөгний хэрэглээг бууруулж байна. Вирусийг *in vitro* нөхцөлд хөхтөн амьтны эсийн өсгөвөрт ялгах нь хялбар боловч тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг болон КС эсийн өсгөвөрт ялгаснаас үр дүн нь ихэнхдээ ихээхэн доогуур байжээ. Тэжээвэр болон зэрлэг амьтанд оношилгооны адилхан аргачлал хэрэглэнэ. Хонинд зориуд халдвар хийж *in-vivo* нөхцөлд вирусийг шинжлэх, олшруулах аргыг хэрэглэсэн хэвээр байгаа боловч *Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодексын 7.8 дугаар* бүлэгт заасны дагуу энэ аргыг хэрэглэхээс аль болох зайлсхийх хэрэгтэй.

1.1.1. Тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөнд вирус ялгах

i) Цусанд нь вирус үржсэн сэжигтэй амьтнаас ЭДТА, гепарин, нимбэг хүчлийн натри зэрэг цус үл бүлэгнүүлэгчтэй орчинд цус авч цусны эсийг физиологийн уусмалд буфержүүлсэн фосфатын уусмал (ФБУ)-аар гурван удаа угаана. Угаасан эсийг ФБУ эсхүл натрийн хлоридийн изотник уусмалд уусган сэргээгээд 4°C-д хадгалах эсхүл вирус ялгах ажлаа тэр даруй эхлүүлнэ. Эд болон цус сорогч ялаанаас цийдмэгийг дээр дурдсаны дагуу бэлтгэж хадгалах эсхүл тэр даруй хэрэглэнэ.

ii) 4°C-д удаан хугацаагаар хадгалах болон хөргүүргүй нөхцөлд түр зуур хадгалах цусны сорьцыг оксалат, фенол, глицериний орчинд авна. Угаасан цусны улаан эс, эдээс бэлтгэсэн цийдмэгийг шууд –70°C-д хадгалж болно. Вирус –20°C-д тогтворгүй. ХХӨВ нь 4°C-д хадгалсан цус үл бүлэгнүүлэгчтэй бүхэл цусанд хэдэн сар, бүр жилээр ч амьдрах чадвартай байна.

iii) Үхсэн амьтнаас вирус ялгахад дэлүү, тунгалгийн зангилаа илүү тохирно. Эрхтэн, эдийн сорьцыг 4°C нөхцөл бүрдүүлэн тээвэрлэж лабораторид хүргээд тэнд сорьцыг ФБУ эсхүл физиологийн уусмалд (1/10) цийдмэгжүүлэн минутад 1500 эргэлтээр 10 минут хурилдуурдсаны дараа шүүнэ (0.2–0.4 мкм). Эдийн цийдмэгийг дор дурдсан цусны эсэд зориулсан аргаар хэрэглэж болно.

iv) Угаасан цусны улаан эсийг нэрмэл усанд 1/1-ээр сэргээгээд (бүхэл цусны улаан эсийг задлах) дараа нь 1/10-аар ФБУ-аар изотоник харьцаатай болгон шингэлнэ. Үүнээс 0.1 мл-ийг авч тахианы үр тогтоод 9-12 хоног болсон 5-12 өндөгний судас дотуур халдвар хийнэ. Ингэж халдвар хийхэд ур чадвар, дадлага туршлага шаардагдана. Клавижо нар (2000) энэ аргын талаар дэлгэрэнгүй мэдээлсэн байна.

v) Өндгийг чийгээ барьдаг саванд хийн 32–33.5°C-д байлгаж өдөр бүр гэрэл тусгаж шалгана. Өндгөнд халдвар хийснээс хойш 24 цагийн дотор хөврөл амьгүй болвол шалтгааныг нь тодорхойгүй гэж үзнэ.

vi) Халдвар хийснээс хойш 2-7 хоногийн хооронд амьгүй болсон хөврөл, 7 хоногийн дараа амьд үлдсэн хөврөлийг тэдгээрээс шинжилгээний материал авахаас өмнө 4°C-д хонуут байлгана. Халдвар хийсэн өндгөнд цус харвалт ажиглагдаж болзошгүй. Үхсэн болон 7 хоног амьд байсан өндгийг авч 2 тусдаа цийдмэг бэлтгэнэ. Үр тогтсон өндөгнөөс толгой, элэг, зүрх, дэлүү, уушги, бөөрийг авсны дараа үлдсэн бүтэн хөврөлийг авч цийдмэг бэлтгээд минутад 1500 *g*-ээр 10 минут хурилдуурдан элдэв үлдцийг авна.

vii) Дээд шингэн хэсэгт байгаа вирусийг дор дурдсан Б.1.2 хэсэгт тодорхойлсон аргаар шууд эсхүл Б.1.1.2-т тодорхойлсон аргаар эсийн өсгөвөрт цааш олшруулсны дараа вирусийг ялган тогтоож болно.

1.1.2. Эсийн өсгөвөрт ялган авах

Вирус ялган авахын тулд тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөнд вирусийг эхэлж ялгаад (эсхүл олшруулаад) дараа нь *Aedes albopictus* (АА) шавжийн клон С6/36 эсийн өсгөврөөр зорчуулах аль эсхүл *Culicoides sonorensis*-ээс гарган авсан КС эсхүл CuVa эс гэж нэрлэгдсэн эсийн өсгөвөрт (ХХӨВ байхгүйг тогтоосон) эхний ялгалтыг хийнэ (McHolland & Mecham, 2003). Эдгээр хоёр аргын аль нэгээр вирусийг олшруулсны дараа үхэр зусгийн гөлчгийний бөөрний (ВНК 21) эс эсхүл Африкийн

ногоон сармагчны бөөрний эс (Веро) зэрэг хөхтөн амьтны эсийн өсгөвөрт зорчуулна. ВНК 21 болон Веро эсэд зорчуулахад вирусийн репликаиц явагдах ба эс эмгэгшүүлэх нөлөөг (ЭЭН) харж үнэлэх замаар вирус ялгарсан эсэхийг баталгаажуулна.

Хөхтөн амьтны эсийн өсгөвөрт ЭЭН илрээгүй тохиолдолд иммунфлюоресценцийн шууд аргаар будаж ХХӨВ-ийн эсрэгтөрөгчийг харж илрүүлдэг байна. 5-7 хоног өсгөвөрлөсний дараа ЭЭН илрүүлэх үүднээс дан үе эсийн өсгөврийг 5% CO_2 бүхий чийгшүүлэгчтэй дулаан тогтоогуурт 37°С-д өсгөвөрлөнө. Хэрэв ЭЭН илрэхгүй бол хоёрдох зорчуулалтыг хөхтөн амьтны эсийн өсгөвөрт хийнэ.

ЭЭН эсхүл иммунфлюресценцийн аргаар эерэг дүн үзүүлсэн мөртөө эсийн өсгөврийн аргаар сөрөг байсан бол тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг, КС эсхүл эсийн өсгөвөрт зорчуулсны дараа ЕЛИЗА эсхүл полимеразагийн гинжин урвалаар (ПГУ) эсрэгтөрөгч илрүүлж ХХӨВ байгаа эсэхийг баталгаажуулна.

1.2. Вирус илрүүлэх, шинж чанарыг нь тодорхойлох

Вирус ялган авах арга техникийн бодит үр дүнг эсийн өсгөврийн шингэн эсхүл хөврөлжүүлсэн өндөгний эдэд ХХӨВ байгаа эсэхийг төрөл бүрийн аргаар шинжилж үнэлнэ. Эсрэгтөрөгч илрүүлэх аргад эсрэгтөрөгч баригч ЕЛИЗА, шууд иммунфлюоресценц, урвуу транскрипцт полимеразагийн гинжин урвал (УТ-ПГУ), Б.1.3. хэсэгт тодорхойлсон бодит цагийн УТ-ПГУ тус тус орно. Эдүгээ вирус ялган авсан тэжээлт орчны дээжийг бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжлэхийг илрүүлэх шинжилгээнд чухалчлан хэрэглэх болжээ.

Вирусийг илрүүлэх, шинж чанарыг тодорхойлох ажлыг ХХӨВ байгаа эсэхийг илрүүлэх ийлдсэн хэвшлийн бүлэг бүрд өвөрмөц шинжилгээгээр эхлээд цааш шат ахиулан хийнэ. Үүний дараа ХХӨВ-ийн өсгөврийн генийн хэвшил, ийлдсэн хэвшлийг ялган тогтоосноор өвчний эдидемиологийн үнэ цэнтэй мэдээлэл бүрдүүлж өгөх ба энэ нь вакцины хөгжүүлэлт болон вакцинжуулалтыг хэрэгжүүлэхэд амин чухал ач холбогдолтой. Ийлдсэн хэвшилд өвөрмөц праймер хэрэглэдэг УТ-ПГУ нь өсгөврийн ийлдсэн хэвшлийн талаарх хамгийн өвөрмөц мэдээллийг хамгийн түргэн гаргаж өгнө (Mertens нар, 2007). УТ-ПГУ, түүний үр дүнд олширсон бүтээгдэхүүний нуклеотидийн дараалалд суурилан молекул эпидемиологид зориулсан генийн хэвшлийг тогтооно. Янз бүрийн лаборатори энэ зорилгоор хэрэглэх хэд хэдэн генийн дарааллыг стандартчилаад байна. Боломжтой бол өсгөврийн ийлдсэн хэвшлийг тогтоох, түүнчлэн тухайн өсгөврийн бусад өвөрмөц үл давтагдах дарааллыг олж мэдэх үүднээс геномын бүрэн дарааллыг мөн тогтоож болох юм.

Хэдийгээр зарим ийлдсэн хэвшил солбицох урвал үзүүлдэг, үр дүнг нь боловсруулахад төвөгтэй ч ийлдсэн хэвшил тогтоох тусгай эсрэг ийлдэс ашиглан саармагжуулах урвал тавих аргачлалыг ийлдсэн хэвшил тогтооход бас хэрэглэж болох юм. Ийлдсэн хэвшил тогтоох боломжгүй лаборатори ХХӨВ-ийн өсгөврийг ДМАЭМБ-ын ХХӨ-ий лавлах лабораторид илгээж өсгөврийн ийлдсэн хэвшлийг тогтоолгож болно.

1.2.1. Вирусийн ийлдсэн бүлгийг дархлаа судлалаар тогтоох

Ийлдсэн бүлэг нэг бүрд тогтвортой хадгалагддаг VP7 гэх мэт уургийг илрүүлэхэд зориулсан өвөрмөц стандарт эсрэг ийлдсийн үзүүлж байгаа урвалын дүнг үндэслэн *Orbivirus*-ийн өсгөврийн ийлдсэн бүлгийг тогтоож иржээ. ХХӨ-ий болон эпизоот цус харвалтат өвчний (ЭЦХӨ) ийлдсэн бүлэгт багтах вирус хоорондоо солбицох урвал өгдөг учраас ХХӨВ-ийн эсрэг олон гарлын ийлдэс хэрэглэн шинжилгээ хийх тохиолдолд иммунфлюресценцийн сул гэрэлтэлт бүхий урвал өгдгийг үндэслээд ЭЦХӨ-ий вирусийн өсгөврийг ХХӨВ гэж андуурах боломжтойг харуулж байна. ХХӨВ-ийн ийлдсэн бүлгийг тогтооход хэрэглэх ижил гарлын эсрэгбие (ИГЭб) болон олон гарлын эсрэгбиеийг яг энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохирох эсэх шинж чанарыг нь тогтоох шаардлагатай. ХХӨВ доторх VP7 уураг нэлээд олон хувилбартай, түүнчлэн ЭЦХӨ-ий вирус гэх мэт бусад ойр хамааралтай орбивирус хоорондын эсрэгтөрөгчийн ойр төрлийн хамаарал нь янз бүрийн шинжилгээнд (ИФА, ЕЛИЗА, АГНТУ) эсрэгбиетэй холбогдоход нь нөлөө үзүүлнэ. Ийм шалтгаанаар ХХӨ-ий ийлдсэн бүлэгт өвөрмөц ИГЭб хэрэглэнэ. Ийлдсэн бүлэгт өвөрмөц ийм урвалжийг гарган авахаар хэд хэдэн лаборатори ажиллаж байна. Ийлдсэн бүлгийн түвшинд вирусийг ялган тогтооход дор дурдсан аргыг нийтлэг хэрэглэж байна.

i) *Иммунфлюресценц/иммунпероксидаза будалтын арга*

Янз бүрийн эсийн субстрат (үүр бүхий тавиур шил, шилэн бүрхүүл шил, 96 эсхүл 24 үүр бүхий хавтан эсхүл бусад тохирох хэрэгсэл) дээр ургуулсан ВНК болон Веро дан үе эсэд эдийн өсгөвөрт дасгасан вирус эсхүл тахианы хөврөлжүүлсэн өндөгний задардаст агуулагдах вирусийн аль нэгээр халдварлуулна. 37°C-д 24–48 цаг өсгөвөрлөсний дараа эсхүл ЭЭН сул илэрсний дараа халдвартай эсийг параформальдгид, ацетон, метилийн спиртийн аль нэгээр бэхжүүлж хатаасны дараа вирусийн эсрэгтөрөгчийг ХХӨВ-ийн эсрэг ийлдэс эсхүл ХХӨВ-т өвөрмөц ИГЭб, иммунфлюресценцийн стандарт аргачлал ашиглан илрүүлнэ. Иммунфлюресценцийн микроскоп байхгүй нөхцөлд иммунпероксидаза будах стандарт аргачлалыг хэрэглэж болох ба пероксидазагаар будагдсан эсрэгтөрөгчийг нүдээр эсхүл энгийн микроскопын 100х өсгөлтөөр харж илрүүлж болно.

ii) *Эсрэгтөрөгч барьж илрүүлэх энзим холбоост дархлааны урвал*

Тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг, эсийн өсгөврийн материал, халдвар тээсэн шавжид агуулагдах вирусийн эсрэгтөрөгчийг эсрэг төрөгч баригч ЕЛИЗА (Эт-ЕЛИЗА)-аар шууд илрүүлж болно. ЕЛИЗА хавтангийн үүрний ханыг бүрж шингээсэн эсрэгбие шинжилж байгаа дээж дэх вирусийн гаралтай уургийг барьж холбогдоход үүссэн хам нэгдлийг хоёрдогч эсрэгбие илрүүлнэ. Барьж холбогдох эсрэгбие нь олон гарлын эсхүл ийлдсэн бүлэгт өвөрмөц аль аль нь байж болно. Вирусийн VP7 уураг эсхүл бүхэл вирусийн эсрэг гарган авсан ХХӨВ-ийн ийлдсэн бүлэгт өвөрмөц ижил гарлын эсрэгбие (ИГЭб) эсхүл олон гарлын эсрэгбие урвалын эхний шатад баригдаж холбогдсон вирусийг илрүүлэхэд сайтар ашиглагдаж байна. Бүхэл цуснаас эсрэгтөрөгч илрүүлэхэд Эт-ЕЛИЗА тэр бүр үр дүнтэй байдаггүй.

1.2.2. Вирус саармагжуулах урвалаар өсгөврийн ийлдсэн хэвшлийг тогтоох

Вирус саармагжуулах урвал нь өсгөвөрлөх аргаар ялган авч одоогоор нэгэнт илэрхий болсон ХХӨВ-ийн ийлдсэн бүлэгт өвөрмөц нэг төрлийн шинжилгээ юм. Вирусийн ийлдсэн хэвшлийг тогтооход лавлагааны эсрэгбие ашиглаж болно. Өсгөврийн хэвшил тогтоогдохгүй байгаа нөхцөлд ялган авсан бүх ийлдсэн хэвшлийг тэр дундаа сайтар судлагдсан эндемик ийлдсэн хэвшлийг эсрэг ийлдсээр саармагжуулах урвал тавилгүйгээр ерөнхийдөө тухайн бүс нутгийн ХХӨВ-ийн ийлдсэн хэвшлийн онцлог шинж чанарыг харгалзан тогтооно.

Өсгөврийн хэвшил тогтооход хэрэглэх эдийн өсгөвөрт суурилсан янз бүрийн арга бий. Өргөн хэрэглэгддэг дамжмал эсийн өсгөвөрт ВНК, Веро, L929 эс орно. ХХӨВ-ийн ийлдсэн хэвшил тогтоох гурван аргыг дор товч өгүүлэв. Эсрэгбиеийн хэвшил тогтоох вирус саармагжуулах аргыг дор В.2 хэсгээс үзнэ үү. Флюресценц саатуулах шинжилгээ бас байдаг боловч энд оруулаагүй болно. Усан гахай, туулайнаас гарган авсан ХХӨВ-ийн ийлдсэн хэвшилд өвөрмөц ийлдэс үхэр, хониноос гарган авсан ийлдсийг бодвол ийлдсэн хэвшил хоорондын солбицох урвал өгөх чанар бага гэж мэдээлжээ. Урвал тавихдаа эсрэг ийлдсийн хяналтыг оруулж байх нь чухал юм.

i) *Вирусийн толбонцор үүсэлтийн бууралт*

Ийлдсэн хэвшлийг тогтоох вирусийг халдварлах чадвартай ойролцоогоор 100 вирусийн толбонцор үүсгэх нэгжтэй байхаар шингэлээд түүнийг эсрэг ийлдэсгүйгээр (вирусийн хяналт) эсхүл стандарт эсрэг ийлдсийг ХХӨВ-ийн ийлдсэн хэвшил бүрд зориулан дараалан шингэлж бэлтгэсэн эсрэг ийлдэстэй хамт тогтмол температурт байлгана. Вирус/эсрэг ийлдсийн холимгийг дан үе эс дээр нэмнэ. Нэмсэн зүйлээ шингээж үлдсэнийг нь авсны дараа дан үе эс дээр агароз эсхүл карбоксиметилцеллюоз (тэжээлт орчныг зууралдамхай болгоно) үелүүлнэ. Ингэснээр будахын өмнө хагас шингэн агарыг хуулан авахад хялбар болдог. Саармагжуулах эсрэгбиеийн таньц нь вирусийн толбонцор үүсгэх нэгжийн тоог тодорхой хэмжээгээр бууруулж (ө.х. 80%) байгаа ийлдсийн шингэлэлтийн эсрэг утгаар хэмжигдэнэ. Ийлдсэн бүлэг нь тогтоогдоогүй вирус гэж хэвшлийг тогтоогоогүй вирустэй зэрэгцүүлэн хамт шинжилгээнд оруулж адилхан саармагжуулалт хийсэн стандарт ийлдсэн хэвшилтэй ийлдэс судлалын хувьд ижилхэн байхыг хэлнэ.

ii) *Вируст толбонцор үүсэлтийг саатуулах*

Петрийн 90 мм голчтой аяганд зайгүй үргэлжлэн битүү ургасан дан үе эсэд ойролцоогоор 5 х 10^4 “вируст толбонцор үүсгэх нэгж” хэмжээгээр стандарт эсхүл хэвшлийг нь тогтоогоогүй вирус халдварлуулна. Халдварлуулсан зүйлээ эсэд шингээгээд үлдсэнийг нь авсны дараа дан үе эс дээр агароз үелүүлнэ. ХХӨВ-ийн эсрэг стандарт ийлдсийг шүүлтүүрийн цаасан, тус тусдаа зээрэнцэгт шингээгээд агарозын гадаргуу дээр тавина. Аягыг 4-өөс доошгүй хоног тогтмол температурт тавина. Нэг угсааны эсрэг ийлдэс бүхий зээрэнцгийн эргэн тойронд вирус саармагжилтын бүс харагдах ба амьд үлдсэн дан үе эс энэ бүсэд бас байна.

iii) *Бичил хавтанд саармагжуулах*

Хавтгай ёроолтой үүр бүхий бичил таньцын хавтангийн 50 мкл эзлэхүүнтэй шинжилгээний үүрэнд ойролцоогоор 100 $TCID_{50}$ (эсийн өсгөврийг 50% халдварлуулах тун) стандарт эсхүл хэвшлийг нь тогтоогоогүй вирус хийгээд эсийн өсгөврийн тэжээлт орчноор дараалан шингэлсэн стандарт эсрэг ийлдэс дээрхтэй ижил хэмжээгээр нэмж холино. Ойролцоогоор 10^4 эсийг 100 мкл эзлэхүүнтэй үүр бүрд нэмээд шинжилгээний сөрөг ийлдэстэй үүрэн дэх ЭЭН-өөс хамааруулан 7 хоног хүртэл тогтмол температурт байлгана. Шинжилсэн ийлдсэн бүлэг тус бүрийн хяналтын сөрөг ийлдэсний үүрэнд ЭЭН 4+ (100%) хүрэхэд урвуу микроскоп ашиглан шинжилгээний дүнг уншина. Шалгасан үүр бүр дэх ЭЭН-ий зэргээр оноо өгнө. Зөвхөн эс эсхүл эс болон эсрэг ийлдэс агуулж байгаа үүрэнд ЭЭН байхгүй байна. Үүний эсрэгээр эс болон вирус агуулсан үүрэнд ЭЭН 75–100% үзүүлнэ. ХХӨВ-ийн стандарт ийлдсэн хэвшилтэй ийлдэс судлалын хувьд ижилхэн, хоёул адилхан хэмжээнд саармагжсан бол хэвшлийг нь тогтоож чадаагүй вируст тооцогдоно.

1.3. Молекул шинжилгээний арга

1.3.1. Нуклейн хүчил илрүүлэх

УТ-ПГУ нь халдвар авсан амьтны цус болон бусад эдэд ХХӨ-ий вирусийн нуклейн хүчлийг богино хугацаанд ялган тогтоох арга юм. УТ-ПГУ-ын аргачлал нь вирус амьдрах чадваргүй болж шавж болон хөхтөн аль аль эзэн амьтанд шинээр халдвар тараах чадваргүй болсон хойно ч вируст өвөрмөц нуклейн хүчлийг илрүүлдэг учраас УТ-ПГУ-д суурилсан оношилгооны аргын үр дүнг үнэлэхдээ болгоомжтой хандах нь чухал юм. Ийм учраас УТ-ПГУ-аар эерэг дүн үзүүлсэн амьтанд халдвартай вирус агуулагдаж байгаа гэж үзэж болохгүй. Түүнчлэн вакцины омгуудаас гаралтай РНХ мөн илрэх боломжтой.

Орбивирусийн “ийлдсэн бүлэг” болон ХХӨВ “ийлдсэн хэвшил”-д өвөрмөц ХХӨВ илрүүлэхэд ашиглах УТ-ПГУ-ын олон төрлийн арга байна. Молекул шинжилгээний эдгээр арга нь өвчин үүсгэгчийн ийлдсэн бүлэг болон ийлдсэн хэвшлийг тогтооход магадгүй дөрвөн долоо хоног хүртэл хугацаа зарцуулдаг вирус судлал, дархлаа судлалын уламжлалт аргаас үлэмж хурдан арга юм. Молекул шинжилгээний арга, дараалал тогтоох шинэ технологи, удам гарвал тогтоох программ хангамжийг боловсруулан хөгжүүлснээр эдүгээ тоо нь нэмэгдсээр байгаа шинэ ийлдсэн хэвшил, халдвар дамжих зам болон эзэн амьтанд өвөрмөц мэдрэмтгий чанарын зүй тогтолыг судлан тогтоогоод байна.

ХХӨВ-ийн төрөлх генийн нуклеотидийн дараалал нь вирус ялгаж авсан нутаг орноос хамааран ялгаатай байж болно (Gould, 1987; Maan нар, 2015). Энэ нь генийн хэвшил тогтоох, байршлаар нь хэвшил тогтоох гэж нэрлэгддэг вирусийн өсгөврүүдийн газар зүйн гарал үүслийн мэдээллээр хангах замаар ХХӨВ-ийн эпидемиологийн судалгааг баяжуулах ховор боломжийг бүрдүүлсэн юм. Дэлхийн янз бүрийн бүс нутгаас ирүүлсэн ХХӨВ-ийн өсгөврийн геномын үелбэр бүрийн нуклеотидийн дараалалд янз бүрийн удам зүйн бүлэг илэрч байсан нь гарал үүслийн газар нутгийг нарийн ялгаварлан тогтоох боломж олгож магадгүй ч бүх тохиолдолд дараалал болон гарал үүслийн газар нутгийн хоорондын хамаарал үнэмлэхүй байдаггүй. Ийм учраас нуклеотидийн дарааллын мэдээлэл маш чухал ач холбогдолтой бөгөөд ХХӨВ-ийн судалсан хэрчим бүрийн бүх дарааллыг нуклеотидийн дарааллын GenBank (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/) гэх мэт нэр хүндтэй өгөгдлийн санд

зохих ёсоор баталгаажуулан илгээж өргөн хүрээнд авч ашиглах боломжтой болгох хэрэгтэй. ХХӨВ-ийн Glue веб хуудсанд (http://BTV-glue.cvr.gla.ac.uk) ХХӨВ-ийн генийн хэрчмүүдийн нуклеотидийн дараалалд суурилсан ХХӨВ-ийн өсгөврийн гарал үүслийн удмын модыг дүрсэлсэн байна. Эмхэтгэж гаргасан эдгээр мэдээлэл нь эпидемиологийн судалгаа хийх, шинэ өсгөврийг ялган тогтоох, одоо хэрэглэж байгаа УТ-ПГУ-ыг баталгаажуулах компьютерийн дүн шинжилгээнд ашиглах, шинжилгээний арга нэмж боловсруулахад, ө.х. ХХӨВ-ийн шинэ эсхүл хувилбар хэвшил/омог үүсэхэд илрүүлж чадах нэмэлт арга боловсруулахад ашиглах праймер, пробыг шинээр зохион бүтээхэд харгалзах эх үүсвэр болж чадна.

УТ-ПГУ маш цөөн тооны нуклеин хүчлийн молекулыг илрүүлэх чадвартай учраас гаднын нуклеин хүчлийн бохирдлыг ч нарийн мэдэрч илрүүлэн хуурамч эерэг үр дүн гаргахад хүргэдэг. Нуклеин хүчлийг муу ялгасан, тохирохгүй праймер хэрэглэсэн зэргээс мөн хуурамч сөрөг дүн үзүүлж болохыг анхаарах хэрэгтэй. Энэ талаар энэ гарын авлагын 1.1.6 *Газрын амьтны халдварт өвчний оношлох шинжилгээний баталгаажуулалт* бүлэгт дэлгэрэнгүй өгүүлсэн болно.

Эдүгээ УТ-ПГУ-ыг олон янзаар буюу нуклеин хүчлийг ялгах, урвуу транскрипц хийх төрөл бүрийн арга, нуклеотид олшруулахад янз бүрийн энзим, праймер хэрэглэн урвалыг өөр өөр нөхцөлд явуулж байна. ХХӨВ-ийн генетикийн олон янз байдлаас шалтгаалан УТ-ПГУ-ыг бүс нутгийн хэрэгцээнд тохируулан сонгон ашигладаг, баталгаажуулдаг болсны үр дүнд шинжилгээний арга технологи түргэн өөрчлөгдөж байна. Ийм учраас дор жагсаасан аргачлал бол зөвхөн жишээ төдий юм.

Энд УТ-ПГУ-аар ХХӨВ илрүүлэх хоёр арга буюу нэгдэх нь NS3 генийн хэсгийг илрүүлэхээр зорьсон бодит цагийн (Hofmann нар, 2008), нөгөөх нь Каатс нарын (1993) зохиосон праймер ашиглан NS1 генийн хэсгийг илрүүлэхээр зорьсон ердийн угсраа ПГУ-ын аргын талаар өгүүлэв. Угсраа ПГУ-ыг 20 гаруй жилийн турш амжилттай хэрэглэж ирсэн бөгөөд 1-24 болон 26 дахь ийлдсэн хэвшлийн вирусийг илрүүлнэ (янз бүрийн амьтнаас бусад ийлдсэн хэвшлийг шинжлэн тогтоосон мэдээлэл байхгүй). Бодит цагийн УТ-ПГУ явуулах боломжгүй лабораторид угсраа ПГУ хэрэглэх нь ашигтай. Дор өгүүлсэн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээ нь дэлхий даяар олон лабораторид ашиглагдсан бөгөөд ХХӨВ-ийн бүх 27 ийлдсэн хэвшлийг (мөн түүнчлэн ХХӨВ-ийн саяхан шинээр илрүүлсэн бусад омгуудыг ч) илрүүлэх боломжтойгоос гадна мэдрэх чанараар угсраа ПГУ-аас дутахгүйгээр барахгүй илүү, бас ХХӨВ-ийг угсраа ПГУ-аар шинжлэхэд гардаг бохирдох эрсдэлгүй, тоон үзүүлэлтээр түргэн илрүүлдэг арга болох нь тогтоогджээ.

1.3.1.1. Бодит цагийн урвуу транскрипцтэт полимеразагийн гинжин урвал

Бодит цагийн УТ-ПГУ нь ХХӨВ-ийг нарийн мэдэрч түргэн илрүүлдэг нэг үе шаттай аргачлал бүхий арга юм. Ердийн ПГУ-аас бодит цагийн урвалын давуу тал нь шинжилгээний явц хурдан, шинжилж байгаа дээжид байгаа вирусийг тоон утгаар илрүүлдэг, нуклеин хүчлийн олшруулалтын дараа гель электрофорез тавих зэрэг үйлдлийн явцад бохирдол гарах боломжийг бууруулдагт оршино. Бодит цагийн УТ-ПГУ нь оношлох шинжилгээнд нэн тэргүүнд хэрэглэдэг арга болжээ.

Энд өгүүлсэн арга нь Хофмэн нарын (2008) тохируулга хийсэн арга бөгөөд өнөө үед эргэлдэж байгаа ХХӨВ-ийн бүх илэрхий болсон ийлдсэн хэвшил, омгийг илрүүлэх боломжтой. Уг шинжилгээ нь ХХӨВ-ийн генийн 10 дугаар хэрчим (NS3)-ийг онилон илрүүлнэ. Энд оруулсан аргачлалыг тухайн лаборатори болон төрөл бүрийн УТ-ПГУ-ын цомгийн шаардлагад нийцүүлэн өөрчлөн тохируулах шаардлага гарч болно.

i) Цус, эдийн дээж, дэлэнчээс РНХ ялгана

   Худалдаанд элбэг байгаа цомгоос сонгон түүний аргачлалын дагуу РНХ-ийг ялган авна.

ii) Бодит цагийн урвуу транскрипцтэт полимеразагийн гинжин урвал
   Нэг шатлалт бодит цагийн ПГУ явуулах цомгууд худалдаанд гарчээ. Дор Хофмэн нарын (2008) боловсруулсан шинжилгээний зарим үндсэн үе шатыг оруулсан бөгөөд түүнийг орон нутаг/тухайн тохиолдолд тавигдах шаардлага, хэрэглэх цомог, бэлэн байгаа багаж төхөөрөмжөөс хамааруулан өөрчилж болно.

Праймер болон пробын дараалал: ХХӨВ вирусийн зүйлд:

ХХӨВ_IVI_F 5’-TGG-AYA-AAG-CRA-TGT-CAA-A-3’

ХХӨВ_IVI_R 5’-ACR-TCA-TCA-CGA-AAC-GCT-TC-3’

ХХӨВ_IVI_P 5’FAM-ARG-CTG-CAT-TCG-CAT-CGT-ACG- C-3’ BHQ1

а. Праймерийн нөөц уусмалыг 20 пмол/мкл ажлын шингэлэлттэй болтол, харин пробыг 5 пмол/мкл ажлын шингэлэлттэй болтол шингэлнэ.

б. Шинжилгээний хавтангийн үүрний хуваарилалтыг бодит цагийн ПГУ-ын машины программ хангамжид оруулж ачаална. Хавтангийн хуваарилалтын дагуу ажлын шингэлэлт (20 пмол/мкл) бүхий праймер тус бүрээс 0.5 мкл үүр бүрд нэмэх ба энэ үүрэнд РНХ дээж, эерэг болон сөрөг хяналтыг хийх болно. Хавтанг нунтаг мөсөн дээр байлгана.

Жич: ПГУ-ын хавтанг шаардлагатай бол цодон эсхүл туузан хавтангаар сольж болно.

в. мкл РНХ-ийн дээж, үүний дотор шинжлэх дээжийн болон эерэг, сөрөг хяналтын РНХ-ийн дээжийг үүрний хуваарилалтын дагуу тохирох үүрэнд нь хийнэ (жич: эдгээр үүрэнд б шатнаас хойш праймер агуулагдаж байгаа).

г. Халааж денатурац хийх: 95°C-д 5 минут, дараа нь мөсөн дээр 3 минут

д. Шинжлэх дээжийн тоонд хүрэлцэх хэмжээний бодит цагийн нэг шатат УТ-ПГУ-ын мастер холимгийг үйлдвэрлэгчийн зааврыг баримтлан бэлтгэнэ. Дээж бүрд 0.2 пмол/мкл эцсийн төвшрүүлэгтэй байхаар тооцож пробыг мастер холимогт хийж өгнө.

е. Денатурацид орсон праймер болон РНХ агуулж байгаа ПГУ-ын хавтангийн үүр бүрд 22 мкл мастер холимог хийнэ.

ж. Урвуу транскрипц явуулах, хДНХ-г олшруулах/флюоресценц илрүүлэхэд зориулан үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу програмчилсан бодит цагийн урвалын дулаан сэлгэгчид хавтанг байрлуулна. Дулаан сэлгэлтийн дараах горимыг жишээлэн үзүүлэв:

	48°C	30 минут
	95°C	2 минут
50 мөчлөг:	95°C	15 секунд
	56°C	30 секунд
	72°C	×30 секунд

1.3.1.2. Урвуу транскрипцтэт полимеразагийн гинжин урвал – угсраа ПГУ

Угсраа ПГУ тавихад хэрэглэх УТ-ПГУ (Урвуу транскрип явуулах, эхний шатны олшруулалт) цомог болон ПГУ (угсран олшруулах) цомгийг сонгоно. Хэрэглэх тодорхой цомгийн үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу ПГУ явуулах үзүүлэлтийг тохиргуулна.

Угсраа ПГУ-д дараах праймер хэрэглэнэ:

Эхний олшруулалтад: (гадна) (25 пмол/мкл хүртэл шингэлнэ; ПГУ дахь тус бүрийн эцсийн төвшрүүлэг 0.6 мкМ):

FW: GTT-CTC-TAG-TTG-GCA-ACC-ACC
RV: AGG-CCA-GAC-TGT-TTC-CCG-AT

Угсран олшруулахад: (25 пмол/мкл хүртэл шингэлнэ; ПГУ -ын эцсийн төвшрүүлэг нь 0.5 мкМ тус бүр):

nFW: GCA-GCA-TTT-TGA-GAG-AGC-GA
nRV: CCC-GAT-CAT-ACA-TTG-CTT-CCT

i) Эхний шатны олшруулалтад дараах урвалж агуулсан холимгийг бэлтгэнэ (нэг

шатат УТ-ПГУ цомог) (дээж тус бүрд):

Нуклеазагүй ус болгосон ус	11.8 мкл
5× нэг шатат УТ-ПГУ-ын буфер	5.0 мкл
dNTP холимог	1.0 мкл
Энзим	1.0 мкл
FW праймер (25 пмол/мкл	0.6 мкл
RV праймер (25 пмол/мкл)	0.6 мкл

ii) 20 мкл холимгийг ПГУ-ын шинжилгээний цодон тус бүрд хийнэ. дээжийн эсхүл хяналтын денатурацид орсон РНХ (дээр өгүүлсэн) 5 мкл-ийг аль тохирох цодонд нэмнэ. Дулаан сэлгэгчид цодонг байрлуулаад дараах программаар ажилуулна:

Урвуу транскрипц	50°C	30 минут
Taq-ийг идэвхгүйжүүлэх	95°C	15 минут

Дараа нь дараах шатуудыг 35 мөчлөг явуулна:

Денатураци:	94°C	45 секунд
Праймер холбогдох:	58°C	45 секунд
Уртасгах	72°C	60 секунд (сүүлийн уртасгалт 10 минут)

iii) Угсран явуулах ПГУ-ын холимгийг (HotStar *Taq* ДНХ полимераза цомог) дараах урвалжаар бэлтгэнэ (дээж бүрд):

Нуклеазагүй ус болгосон ус	40.75 мкл
10×HotStar буфер	5.0 мкл
dNTP холимог	1.0 мкл
HotStarTaq	0.25 мкл
nFW праймер (25 пмол/мкл)	1.0 мкл
nRV праймер (25 пмол/мкл)	1.0 мкл

iv) ПГУ цодон тус бүрд 49 мкл холимгийг хийнэ. Эхний шатны урвалаар олширсон ДНХ-ээс 1.0 мкл-ийг (шат 2) угсран явуулах ПГУ-ын тохирох цодонд шилжүүлэн хийнэ. Дээжтэй ажиллах бүрдээ бээлийгээ сольж ДНХ-ийг шилжүүлэн хийхдээ дээжид солбицох бохирдол үүсгэхгүйг хичээнэ. Дулаан сэлгэгчид цодонг байрлуулаад дараах программаар ажиллуулна:

Taq идэвхжүүлэлт	95°C	15 минут
28 мөчлөгөөр:		
Денатураци:	94°C	45 секунд
Праймер холбогдох:	62°C	45 секунд
Уртасгах:	72°C	1 минут (сүүлийн уртасгалт 10 мин

Гель электрофорез явуулсны дараа гель дээрх угсраа ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг орчин үеийн арга хэрэглэн харна. Эерэг хяналт болон эерэг дээж 101 хос суурь бүхий толбо үүсгэсэн байна. Сөрөг хяналт болон сөрөг дээж харагдаж мэдэгдэх толбо үүсгэхгүй. Дараалал тогтоох замаар эерэг дээжийг баталгаажуулж болно.

1.3.2. Нуклеин хүчлийн дараалал тогтоох

ПГУ-д суурилсан арга нь хэдийгээр ХХӨВ-ийн өсгөврийн ийлдсэн хэвшил, генийн хэвшлийг тогтоох түргэн, ирээдүйтэй аргад тооцогддог ч тухайн вирусийг мадаггүй ялгаж эцэслэн тогтооход ХХӨВ-д өвөрмөц генийн хэсгийн нуклеин хүчлийн дарааллыг тогтоох шаардлагатай. Бодит цагийн УТ-ПГУ, ийлдсийн шинжилгээгээр хуримтлагдсан мэдээлэл болон праймерийг хэрхэн оновчтой зохиох үндэслэл болдог ХХӨВ-ийн нуклеотидийн дарааллын арвин мэдээллийн санг өргөн ашиглах замаар УТ-ПГУ-аар олшруулах арга болон дараалал тогтоох өндөр бүтээмжит капиллярын аргыг хослуулан ашиглах нь оношийг богино хугацаанд баталгаатай тогтоодог болох нөхцөл бүрдүүлнэ. Эдүгээ эдийн засгийн хувьд илүү боломжтой болсон бүтэн геномын дараалал тогтоох шинжилгээг ХХӨВ-ийн оношилгоонд тогтмол хэрэглэх нь нэмэгдэж байна (Belbis нар, 2017). Гэвч хээрийн сорьцоос ХХӨВ ялган авахад хэцүү, түүнд шууд нуклеотидийн дараалал тогтооход амаргүй учраас

зарим өсгөврийг эсийн өсгөврөөр урьдчилан дамжуулна. Гэвч хээрийн өсгөвөрт байх ХХӨВ-ийн агууламж нь шууд нуклеотидийн дараалал тогтооход хангалтгүй байх учир зарим өсгөврийг эсийн өсгөврөөр дамжуулан урьдчилан баяжуулсан байх шаардлагатай. Эсийн өсгөвөрт дасах үйл явцад ашиглаж буй өсгөвөрт халдварлах, репликацд орох боломжтой вирусийг сонгох зайлшгүй шаардлагатай байдаг учраас эдийн өсгөвөрт ургуулсан вирусийн дээж ашиглан гарган авсан үр дүнг боловсруулах үнэлэхдээ анхааралтай хандах хэрэгтэй. Үүссэн нуклеотидийн дараалал нь оношилгооны анхны сорьцод байгаа вирусийн популяцийг бүрэн төлөөлж чадахгүй байх магадлалтай.

2. Ийлдэс судлалын шинжилгээ

ХХӨВ халдварласнаас 7-14 хоногийн дараа ийлдэс судлалын хариу урвал илэрнэ. Халдвар авсан амьтанд ХХӨВ-ийн эсрэг ерөнхийдөө удаан үйлчлэх саармагжуулах болон үл саармагжуулах эсрэгбие аль аль нь үүснэ. Халдвар авсан амьтанд ХХӨВ-ийн эсрэг үүссэн эсрэгбиеийг мэдрэх болон өвөрмөц чанараараа адилгүй төрөл бүрийн аргаар илрүүлж болно. Вирусийн ийлдсэн бүлэг болон ийлдсэн хэвшлийн аль алины эсрэгбие үүсэх ба хэрэв тухайн амьтан өмнө нь ХХӨВ-ийн халдварт өртөөгүй байсан бол тухайн халдварласан вирусийн ийлдсэн хэвшилд өвөрмөц саармагжуулах эсрэгбие үүснэ. ХХӨВ-ийн янз бүрийн ийлдсэн хэвлийн халдвар олон удаа авахад тухайн амьтан өртөж байгаагүй ийлдсэн хэвшлийн вирусийг саармагжуулах чадвартай эсрэгбие үүсгэхэд хүргэдэг байна.

2.1. Энзим холбоост дархлааны өрсөлдөөнт урвал

ХХӨ-ий өрсөлдөөнт эсхүл саатуулагч ЕЛИЗА-г (Ө-ЕЛИЗА) ХХӨВ-д өвөрмөц эсрэгбиеийг бусад орбивирусийн эсрэг солбицох урвал үзүүлдэг эсрэгбиеийг илрүүлэхгүйгээр (Afshar нар, 1989; Lunt нар, 1988) хэмжихэд зориулан зохион бүтээжээ. ХХӨ-ий вирусийн ийлдсэн бүлэгт урвал өгдөг ИГЭБ-ийг цомогт ашигладаг учраас ийнхүү өвөрмөц үйлчлэл үзүүлнэ. Өөр өөр лабораторид гарган авсан эдгээр эсрэгбие хэдийгээр шинж чанар, эпитопын үзүүлэлтээрээ янз бүр боловч бүгдээрээ VP7 үндсэн уургийн амин хүчлийн төгсгөлтэй холбогддог гэж үздэг. Ө-ЕЛИЗА-аар шинжилж байгаа ийлдсэн дэх эсрэгбие ИГЭБ-тэй өрсөлдөн эсрэгтөрөгчтэй холбогдоно. Олон улсын хэд хэдэн лабораторид харьцуулсан судалгаагаар Ө-ЕЛИЗА-ын дараах аргачлал стандартчилагджээ. Ижил гарлын эсрэгбиед суурилсан ЕЛИЗА нь ХХӨВ -ийн ийлдсэн хэвшил (ялангуяа ХХӨВ-15-ын зарим)-ийг бүгдийг нь илрүүлдэггүй нь тогтоогджээ. Ийм учраас ийм ЕЛИЗА хэрэглэхэд шинжилгээний зорилгыг хангаж чадах эсэхийг ойлгож мэдэх, уг шинжилгээгээр ХХӨВ-ийн зарим ийлдсэн хэвшлийг, ялангуяа сүүлийн үед ялган тогтоосон шинэ ийлдсэн хэвшлийг алдалгүйгээр илрүүлж чадах эсэхийг зохих журмаар баталгаажуулах хэрэгтэй.

2.1.1. Шинжлэх аргачлал

Шинжилгээний хэд хэдэн аргачлал байгаа ба дор ЕЛИЗА аргачлалын жишээг толилуулав:

i) Эхлээд 96 үүртэй бичил таньцын хавтангийн үүрний ханыг эсийн өсгөврөөс хураан авч хэт авиагаар боловсруулсан эсийн өсгөврийн эсрэгтөрөгчөөр эсхүл *Baculovirus* (Oldfield нар, 1990)-д эсхүл хөрөнгийн эсэд (Martyn нар, 1990) экспреслэгдсэн VP7 уургийн үндсэн гол эсрэгтөрөгчийг 0.05 М карбонатад шингэлээд 4°С хонуут эсхүл 37°С-д 1 цаг байлгаж бүрнэ.

ii) Хавтанг 5 удаа ФБУТ-аар (Твин 20-ыг 0.05% эсхүл 0.1%-иар агуулсан, pH 7.2 бүхий 0.01 М ФБУ) угаана.

iii) Дараа нь 3% үхрийн ийлдэсний альбумин (ҮЦА) агуулсан ФБУТ-д эсхүл 1/5 (Afshar нар, 1989), аль эсхүл 1/10 (Lunt нар, 1988)-аар нэг удаа шингэлсэн шинжлэх ийлдсийг тус бүр нь 50 мкл-ээр хос үүрэнд нэмнэ.

iv) 3% ҮЦА агуулсан ФБУТ-д урьдчилан тооцоолсноор шингэлсэн 50 мкл ИГЭБ-ийг үүр бүрд яаралтай нэмнэ. ИГЭБ-ийн хяналтын үүрэнд шинжлэх ийлдсийн оронд шингэлэгч буфер нэмнэ.

v) Хавтанг тасралтгүй зайлж 37°С-д 1 цаг эсхүл 25°С-д 3 цаг байлгана.

vi) Дээр дурдсанаар хавтанг угаасны дараа 2% үхрийн хэвийн ийлдэс агуулсан ФБУТ-д тохируулан шингэлсэн тунхууны пероксидазагаар тэмдэглэсэн хулгана эсрэг туулайн IgG (H+L)-ээс 100 мкл-ийг үүрнүүдэд хийнэ.

vii) 37°С-д 1 цаг байлгасны дараа коньюгатын уусмалыг асгаад хавтанг ФБУ эсхүл

ФБУТ-ээр таван удаа угаана. Үүрнүүдэд 1.0 mM ABTS, 50 mM цуу хүчлийн натрид уусгасан, pH 4.0 бүхий 4 mM H_2O_2 агуулсан субстратын уусмалаас 100 мкл-ийг нэмээд хавтанг 25°C-д 30 минут байлгана (бусад субстрат хэрэглэж болох ба урвал явуулахдаа өнгө үүстэл тодорхой хугацаагаар байнга зайлна).

viii) Азид натри зэрэг зогсоогч уусмал хэрэглэн урвалыг зогсооно.

ix) Субстрат, зогсоогч уусмал агуулсан үүрийг ашиглан ЕЛИЗА уншигчийг тэглэсний дараа гэрэл шингээлтийг 414 нм-д хэмжинэ. Үр дүнг дараах томьёо ашиглан дээж тус бүрийн гэрэл шингээлтийн дундаж утгаас бодож гаргаад саатлын хувиар илэрхийлнэ.

саатлын % = 100 – [(шинжилсэн ийлдэсний гэрэл шингээлтийн дундаж)/(хяналтын ИГЭБ-ийн гэрэл шингээлтийн дундаж) × 100].

NB: Жич: зарим лабораторид саатлын хувь нь тэг болохыг урьдчилан тогтоосон сөрөг хяналтын ийлдсийг ИГЭБ-ийн хяналтын оронд хэрэглэхийг эрхэмлэдэг.

x) Саатлын хувийн утга >50% байвал эерэг гэж үзнэ. Саатлын хувь 40% - 50% бол эргэлзээтэй байна. Шинжлэх ийлдэснээс бэлтгэсэн хоёр ижил дээжийн хэмжилтийн утга босго утгын аль нэг талд хамт байхгүйгээр янз бүрээр байж болно.

xi) Шинжлэх хавтан бүрд хүчтэй болон сул эерэг ийлдэс мөн сөрөг ийлдэсний хамт оруулж шинжилнэ. Сул эерэг ийлдсийн саатлын хувь 60–80% байх ба сөрөг ийлдсийнх 40%-иас бага байна.

Рекомбинант VP7 ууратг болон VP7 уургийн эсрэг ИГЭБ-д суурилсан хэд хэдэн цомог худалдаанд гарчээ. Худалдаанд гарсан эдгээр цомгийг дэлхий даяар олон лаборатори тогтмол хэрэглэж байгаа ба шинжилгээний зорилгыг хангаж байгаа нь ур чадварын олон сорилоор тогтоогджээ (Batten нар, 2008). Худалдааны зорилгоор хэрэглэхийг албан ёсоор зөвшөөрөх эсэх нь тухайн цомгийг ДМАЭМБ-ын бүртгэлд оруулсан эсэхээс хамаардаг байх хэрэгтэй.

ХХӨВ-ийн зарим омог удам гарлын хувьд өөр байдгаас (ж.нь: өөр өөр бүс нутгийн бүлэг эсхүл газар зүйн өөр гаралтай) уг вирусийн ийлдсэн бүлгийн эсрэг хариу урвал үзүүлэх эсрэгбиеийн шинж чанарт нөлөөлж болзошгүй юм. Ийм учраас эсрэгбие илрүүлэх оношлох шинжилгээ нь вирусийн ийлдсэн бүлэгт багтах бүх вируст яг адилхан байх боломжгүй юм. Аль нэг бүсэд үйлдвэрлэсэн оношилгооны урвалж болон цомгийг өөр бүсэд хэрэглэхэд үндсэн шинж чанараа хадгалахгүй байж болзошгүй учраас уг цомог шинжилгээний зорилгод нийцэх эсэхийг харгалзан үзэх хэрэгтэй.

2.2. Шууд бус ЕЛИЗА

Сүүний нийлмэл сорьцоос дээж бэлтгэж шууд бус ЕЛИЗА-аар шинжлэх нь тандах судалгаанд хэрэглэхэд найдвартай, ач холбогдолтой арга болох нь харагджээ (Kramps нар, 2008). Цомгоор ямар ийлдсэн хэвшил илрүүлэх боломжтой эсэхийг баталгаажуулсан байх хэрэгтэй. Шууд бус ЕЛИЗА нь ЭЦХӨВ зэрэг ойр хамааралтай вирустэй солбицох урвалд орж болох дутагдалтай ч анализийн мэдрэх чанар өндөр, зарим нөхцөл байдалд илрүүлэх шинжилгээнд ашиглахад ач холбогдолтой арга юм.

2.3. Вирус саармагжуулах ийлдэс судлалын арга

Вирус саармагжуулах ийлдэс судлалын арга нь вирусийн ийлдсэн хэвшил өвөрмөц саармагжуулах эсрэгбиеийг ялган тогтоохоос гадна түүний таньцыг тодорхойлоход хэрэглэгдэнэ. Өвчний эндемик тархалттай, үүсгэгч нь олон ийлдсэн хэвшилтэй байх магадлалтай нутаг оронд энэ арга оношлох шинжилгээний чухал шаардлагатай нэмэлт арга болж өгнө. Энэ арга өвчний дэгдэлтийн үүсгэгчийн ийлдсэн хэвшлийг ялган тогтоох чадвартай учраас вакцинжуулах эсхүл шилжилт хөдөлгөөнийг хязгаарлах зэрэг аль тохирох тэмцэх арга хэмжээг зөв эхлүүлж өгдөг маш чухал арга юм. Мөн түүнчлэн өвчний эпидемиологийн тандалт явуулах, халдвар дамжилтыг судлах, вакцинжуулалтаар үүссэн эсрэгбиеийн хариу урвалыг тодорхойлох ач холбогдолтой. ХХӨВ-ийн халдварт өртөж байсан амьтанд солбицон саармагжуулах эсрэгбие үүссэн байж болно. Хоёрдох болон гуравдах халдварын улмаас саармагжуулах эсрэгбиеийн хариу урвалын далайц өргөжих ба түүнд өмнө нь тухайн амьтан өртөж байгаагүй ийлдсэн хэвшлийн эсрэгбие орно. Вирус саармагжуулах ийлдэс судлалын аргыг вирус судлалын бусад аргатай хослуулан тогтмол

хэрэглэж байх нь вирусийн ийлдсэн хэвшлийн тархалтыг тогтоох илүү тодорхой үндэслэл бүрдүүлж өгдөг. Вирусийн биенцэр үүсэлтийн бууралтын шинжилгээ (Б.1.2.2 хэсгийнхээс өөрчлөгдсөн) хийх нь тоон үзүүлэлтэд тулгуурладаг вирус саармагжуулах стандарт урвалаар тодорхой бус байдаг вирусийн ийлдсэн хэвшлийг нарийн тогтооно.

2.3.1. Шинжлэх аргачлал

ХХӨВ-ийн таньц, ийлдсэн хэвшлийг тодорхойлох хэд хэдэн аргыг нийтлэгдсэнээс энд олон улсын янз бүрийн лабораторид харьцуулсан судалгаа хийж стандартчилсан аргачлалыг товчлон оруулав. Өргөн ашиглагддаг илрүүлэгч дамжмал эсэд ВНК болон Веро эс орно. Шинжилгээ хийх бүрдээ шинж чанарыг нь сайтар судлан тогтоосон лавлагааны эерэг болон сөрөг хяналтын эсрэг ийлдэс хамт шинжлэх нь чухал ач холбогдолтой.

i) Хавтгай ёроолтой үүр бүхий бичил таньцын хавтангийн дээж шинжлэхэд зориулсан үүр бүрд 1/10-аас /1280 хүртэл дараалан шингэлсэн 50 мкл ийлдсийг хийгээд үүр бүрд шинж чанарыг сайтар тогтоосон, шаардлага хангах ХХӨ-ий ойролцоогоор 100 TCID50 лавлагааны вирус агуулсан тэжээлт орчныг ийлдэстэй адил эзлэхүүнээр авч холино. Шинжилгээ хийж байгаа популяцийн дотор эргэлдэж байгаа (эсхүл эргэлдэж байж болзошгүй) вирусийн ийлдсэн хэвшлээс хамааруулан лавлагаанд хэрэглэх омгийг сонгоно.

ii) Хавтанг чийгээ барьдаг савтай, 5% CO_2 бүхий дулаан тогтоогуурт 37°C-д 1 цаг байлгана.

iii) Дараа нь үүр бүрд ойролцоогоор 104 Веро эсхүл ВНК-21 эс бүхий 100 мкл, сонгосон эсийн ургалтыг хадгалж чадах тэжээлт орчныг (агуулж байгаа) нэмнэ.

iv) Шинжилгээнд авсан хэвийн ийлдэсний үүрэнд ажиглагдсан ЭЭН-өөс хамааруулан 37°C-д 7 хоног хүртэл өсгөвөрлөнө. Ийлдсэн хэвшил тус бүрийн хэвийн ийлдэстэй үүрэн дэх ЭЭН 100% хүрэхэд шинжилгээний үр дүнг үнэлэхийн тулд гэрлийн микроскопын 100х өсгөлтөөр ЭЭН байгаа эсэхийг харна.

v) ЭЭН-ий байдлыг харж шалгаад үүр бүрд оноо өгнө. Хамгийн бага шингэлэлтэд (1/10) ЭЭН ул мөр төдий гэж үзэхээр бүрэн саармагжсан дээжийг эерэг гэж үзнэ. ЭЭН байсан ул мөр байвал хэсэгчлэн саармагжсаны нотолгоо гэж үзнэ. Ийм нөхцөлд шинжилгээнд ашигласан лавлагааны вирус тухайн үед эргэлдэж байгаа вирусийг төлөөлж чадахгүй байгаа байж болзошгүйг харуулах учир судалгаа шинжилгээ нэмж хийх (жишээ нь хоорондоо хамааралтай ийлдсэн хэвшлийн солбицох урвалыг тогтооход маш сайн тохирдог вирусийн биенцрийн бууралтыг саармагжуулах) шаардлагатай. Вирусийн репликацийг шалгах үүрний 50% бараг бүрэн саармагжих ийлдэсний хамгийн өндөр шингэлэлт нь ийлдэсний таньцыг төлөөлнө. Янз бүрийн ийлдсэн хэвшлийг шинжлэхэд эцсийн цэгийн таньц нь дөрөв дахин их ялгаатай байсан хэвшил нь тухайн халдварыг үүсгэсэн ийлдсэн хэвшилд тооцогдоно. Вирус саармагжуулах урвалаар зөвхөн нэг ийлдсэн хэвшил шинжилсэн ч ийлдсэн хэвшлийн хоорондын солбицох урвал өгөх нь тохиолдоно.

2.4. Агарын гельд нэвчин тунадасжих урвал

ХХӨ-д хэрэглэдэг АГНТУ-ын гол дутагдалтай тал нь ХХӨ болон ЭЦХАӨ-ий ийлдсэн бүлгийн эсрэгбиеийг нарийн ялгаварлаж чаддаггүй мэдрэх чанар муу арга болохыг хүлээн зөвшөөрөх хэрэгтэй. Иймээс түүнийг хэрэглэхэд гарсан эерэг урвал *Orbivirus*-ийн бусад зүйлийн халдварын улмаас үүссэн байж болох тул ХХӨВ-ийн эсрэгбиеийг мадаггүй илрүүлэхэд ашиглах боломжгүй юм. АГНТУ нь гүйцэтгэхэд хялбар, шинжилгээнд ашиглах эсрэгтөрөгчийг бэлтгэхэд харьцангуй амархан байдаг. 1982 оноос уг шинжилгээг хивэгч малын олон улсын шилжилт хөдөлгөөний зорилгоор хэрэглэдэг нэгэн стандарт аргачлал болсон боловч олон улсын худалдааны зорилгоор хэрэглэхэд хангалттай нарийвчлалтай арга биш болох нь тогтоогдсон байна. Бусад шинжилгээгээр хүлээн авч үл болохуйц үр дүн гарахад тэр дээжийг энэ аргаар шинжлэн судлах заалт байхгүй. АГНТУ-аар эерэг урвалтай ийлдсийг хэрэв ХХӨВ-д өвөрмөц чанартай байх шаардлагатай бол ХХӨ-ий ийлдсэн бүлэгт өвөрмөц аргаар давтан шинжилнэ. Чухалчлан хэрэглэх шинжилгээний арга бол В.2.1 хэсэгт тодорхойлсон Ө-ЕЛИЗА юм.

B. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАГА

1. Оршил

Эндемик тархалттай улс оронд ХХӨВ-тэй тэмцэхэд чухалчлан хэрэглэх арга бол үр дүнтэй вакцинаар вакцинжуулах арга юм. Вакцинжуулалтыг өвчнөөс шууд учрах хохирлыг багасгах, ХХӨВ-ийн эргэлтийг хамгийн бага байх боломжтой түвшинд хүргэх, бүс нутгаас ХХӨ-ийг устгах, мал амьтныг шилжилт хөдөлгөөнийг чөлөөтэй болгох зорилгоор амжилттай хэрэгжүүлж байна. Эдүгээ ХХӨВ-ийн сулруулсан амьд вакциныг хонинд, идэвхгүйжүүлсэн вакциныг хонь, үхэрт тус тус хэрэглэж байна. Янз бүрийн аргаар ХХӨ-ий рекомбинант вакциныг хөгжүүлж (van Rijn, 2019) байгаа ч аль нь ч хэрэглэх зөвшөөрөл аваагүй байгаа учир тэднийг энд авч үзсэнгүй.

Сулруулсан амьд вакциныг их хэмжээгээр үйлдвэрлэхэд зардал бага гарах бөгөөд түүнийг нэг удаа олгосны дараа хамгаалах дархлаа тогтоох ба хэрэглэсэн бүс нутагт ХХӨ эмнэл зүйн хэлбэрээр гарахаас хамгаалах идэвхтэй байгаа нь батлагджээ. Өмнөд Африкт сулруулсан амьд вакциныг 50 гаруй жил хэрэглэхэд удаан үргэлжлэх үр дүнтэй дархлаа тогтоодог нь илэрхий болсон байна. ХХӨ-ий вирусийн хээрийн өсгөврийг эсийн өсгөвөр эсүүл тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөнд олон удаа зорчуулан *in vitro* өсгөвөрлөж дасгах замаар сулруулсан амьд вакциныг үйлдвэрлэнэ. Эдгээр вакцин дархлааны хариу урвалыг хүчтэй өдөөх эсэх нь вакцинжуулсан эзэн амьтанд репликацд орох чадвартай шууд хамааралтай байна. Гэвч ХХӨВ-ий сулруулсан амьд вакцины янз бүрийн баримтжуулсан болон болзошгүй гаж нөлөө, үүний дотор сүүний гарц буурах, хээл хаях/хөврөл цуцрах, хээлийн хөгжлийн болон нялхын үеийн гажиг тохиолдох болон халдвар дамжуулагчаар вакцины вирус тархаж эргэж хоруу чанартай болох, вакцины вирус болон түүний зэрлэг омгийн вирусийн генийн солилцоо явагдах ихээхэн боломж байгаа баримт гарч уг вакцинтай холбоотой зарим асуудал үүсэж байна (Ferrari нар, 2005; Ranjin нар, 2019; Savini нар, 2014). Бүрэн сулруулаагүй вакцины омгийн үзүүлэх нөлөө хонины янз бүрийн үүлдэрт ялгаатай байж болох ба бусад вакцины болон хээрийн омогтой генийн солилцоонд орох (Nomikou нар, 2015) тохиолдол гарч магадгүй юм. Эдгээр үйл явдлын давтамж, ач холбогдол нь тодорхойгүй хэвээр байгаа ба АНУ, Өмнөд Африк, Европт вакцины омгийг халдвар дамжуулагч дэлэнч дамжуулдгийг баримтжуулжээ (Ferrari нар, 2005).

Эдийн өсгөвөрт ургуулж химийн аргаар идэвхгүйжүүлсэн вакцины омог бүхий идэвхгүйжүүлсэн вакцин нь илүү аюулгүй боловч үр нөлөөтэй байлгахын тулд вакциныг олон удаа олгох хэрэгтэй тул зардал өндөртэй байдаг. Ийм вакцин Европт ХХӨВ-8-ын тархалтыг хумихад маш их үр дүнтэй байжээ. Идэвхгүйжүүлсэн вакцин хэрэглэсэн амьтанд ийлдэс судлалын шинжилгээгээр халдвар илрүүлэх боломжгүй (ДИВА стратеги) учраас идэвхгүйжүүлсэн вакцины хэрэглээ (амьд вакцин шиг) ийлдэс судлалын шинжилгээ хоорондоо зохицолддоггүй бөгөөд тэдгээр вакциныг хэрэглэсний дараа тандалтад РНХ-д суурилсан аргыг (УТ-ПГУ) хэрэглэж болно.

Үүнээс гадна вакцин хэрэглэх болон үл хэрэглэх заалттай аль аль зүйлийн амьтанд зориулсан ХХӨ-ий бус вакцин ХХӨВ-ээр бохирлогдсон тохиолдолд хивдэггүй зүйлийн амьтанд хээл хаях, зүрхний дутагдал, амьсгалын эрхтний хямрал, үхэлд хүргэдэг байна. Эдгээр дутагдал нь ХХӨВ-ийн аюулгүй, ийлдсэн олон хэвшлийн эсрэг үр дүнтэй, хямдхан, ДИВА боломжтой, зөвхөн нэг тунгаар дархлаа түргэн тогтоодог, вирус цусанд үржихийг зогсоодог ХХӨВ-ийн эсрэг вакциныг хөгжүүлэх, судалгаа шинжилгээ хийх томоохон сэдлийг бүрдүүлж байна. Урвуу генетик, молекулын технологийн сүүлийн үеийн ололт хичээл зүтгэл нь байнга чангарах шаардлага, мал аж ахуйн бодит хэрэгцээний аль алийг тэнцвэртэй хангасан дараа үеийн вакцин хөгжүүлэхэд хүргээд байна.

Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх зарчмын талаарх 1.1.8 дугаар бүлэгт мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх зааварчилгааг оруулав. Энэ хэсэгт болон 1.1.8 дугаар бүлэгт оруулсан зааварчилгаа нь ерөнхий агуулгатай учир тухайн улсын болон бүс нутгийн шаардлагыг нэмж оруулж болно.

2. Үйлдвэрлэлийн тойм, вакцинд тавих наад захын шаардлага

2.1. Эх омгийн шинж чанар

Үндсэн эх омог, түүнийг вакцин үйлдвэрлэхэд хэрхэн зорчуулах ерөнхий шаардлагыг 1.1.8 бүлгээс үзнэ үү.

2.1.1. Үндсэн эх омгийн биологийн шинж чанар

Сулруулсан амьд вакцинд зориулсан үндсэн эсүүл анхдагч вирусийн эх омгийг дан вирусийн үүсгэсэн салангид ганц толбонцрыг авч дараалан зорчуулсаар сулруулсан ХХӨ-ий вирусээр бэлтгэнэ. Вакцины вирусийг эсүүл тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг,

эдээс бэлтгэсэн эсийн өсгөвөр аль эсхүл хоёулыг хослуулан зорчуулах замаар сулруулна. Анхдагч эх вирусийн цуврал бүрийг вакцин үйлдвэрлэхэд ашиглахын өмнө халдварлах дамжуулах болон эргэж хоруу чанартай болох эсэхийг шалгасан байх ёстой. Зөвшөөрөгдөх түвшинд хамгийн олон удаа зорчуулсан хоёрдох эх вирусээр бэлтгэсэн вакцины дээжийг хонинд хэрэглэж хоруу чанаргүй, аюулгүй, дархлаа төрүүлдэг эсэхийг шалгаж тогтооно.

Идэвхгүйжүүлсэн вакцины тухайд сулруулалт хийдэггүй бөгөөд эсрэгтөрөгчийн чанараар өндөр байлгахын тулд зорчуулалтад цөөн орсон хээрийн омгийг ашигладаг нь зөвшөөрөгдсөн арга юм.

2.1.2. Чанарын шалгуур (ариун чанар, цэвэршилт, гаднын зүйл агуулаагүй байх)

Анхдагч вирусийн эх омог нь бохирдуулагч бактери, вирус, прион, мөгөөнцөр, микоплазм агуулаагүй, ялангуяа пестивирусээр бохирдоогүй байх ёстой. Пестивирусийн бохирдлын тухайд эсийн өсгөвөрт ашиглаж байгаа үнээний хээлийн ийлдэс бохирдсон байх магадлалтай учир түүнийг анхаарна. Вирусийн эх омог нь тухайн хүссэн ийлдсэн хэвшилд өвөрмөц болохыг тогтоосон байна. ХХӨВ-ийн эх омгийн бэлдцийн нуклеин хүчлийн дарааллыг тогтоож холбогдох мэдээллийн санд оруулж үзэж танилцах боломжтой байлгана. Вакцины үйлдвэрлэлд омог болгон ашиглах хоёрдогч эх омгийн бэлдцийг ихэвчлэн анхдагч эх омгийн бэлдцээс цааш гурваас илүүгүй зорчуулдаггүй.

2.1.3. Вакцины омог болгон баталгаажуулах

ХХӨ-ий сулруулсан амьд вакцин аюулгүй, үр нөлөөтэй байх ёстой ба эдгээр үзүүлэлтийг шалган тогтооход тохирох аргыг товч тодорхойлон дор оруулав. Үүнээс гадна сулруулсан вирус вакцинжуулсан амьтанд репликацд орох үед эргэж хоруу чанартай болохгүй байх, нөгөөтээгүүр вакцинжуулсан амьтнаас халдвар дамжуулагч шавжаар цааш дамжихгүй байх ёстой. Сулруулсан вирус вакцинжуулсан амьтнаас шавжаар дамжин дархлаагүй амьтанд орж тэдгээр эзэн амьтан бүрд дараагийн репликацд орсноор эргэж хоруу чанартай болох боломж ихэсдэг учраас вакцины вирус шавжаар цааш дамжихгүй байх шалгуур бол маш чухал үзүүлэлт юм. Вакцины вирус эргэж хоруу чанартай болох болон цааш дамжин халдварлах чанарыг шалгах нь ховор боловч хэрэв хийхээр бол хийх шаардлагын талаар товч тайлбарыг гаргаж өгнө.

ХХӨ-д мэдрэмтгий чанараар хонины үүлдрийн хооронд ялгаатай учраас вакцины баталгаажуулалтад ХХӨВ-д мэдрэмтгий нь батлагдсан хонь ашиглах нь чухал юм.

2.1.4. Өвчний эпизоот тархалтын үед шинээр үндсэн эх омгийг түр хугацаагаар яаралтай баталгаажуулах аргачлал

Янз бүрийн нөхцөл байдалд болон (энэ гарын авлагын 1.1.10 *Вакцины банк* бүлгийг үзэх) ХХӨВ-ийн шинэ эсхүл өөр ийлдсэн хэвшил эсхүл хувилбар гарснаас тухайн үед бэлэн байгаа вакцин хэрэглэн тэмцэх боломжгүй эпизоотологийн ноцтой байдалд хүргэсэн үйл явдал тохиолдоход, вакцины шинэ үндсэн омогт гаднын аливаа зүйл байгаа эсэхийг бүрэн шалгаж тогтоох хугацаа байхгүй нөхцөлд вакцины үндсэн шинэ омгоос бэлтгэсэн эсрэгтөрөгч гаднын аливаа зүйлээр бохирдох эрсдэлийг үнэлэх эрсдэлийн дүн шинжилгээг үндэслэн шинэ омгийг түр хугацаагаар зөвшөөрч болно. Эрсдэлийн дүн шинжилгээ хийхдээ шинэ бүтээгдэхүүнийг хэрэгцээнд яаралтай нийлүүлэх эсэх шийдвэр гаргахын өмнө идэвхгүйжүүлсэн вакцины тухайд идэвхгүйжүүлэлтийн үйл явцын шинж чанар, түүний дотор идэвхгүйжүүлсэн бодисын шинж чанар, төвшрүүлэгт анхаарал хандуулах хэрэгтэй.

2.2. Үйлдвэрлэх арга

2.2.1. Арга ажиллагаа

Тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөнд хэд хэдэн удаа зорчуулах замаар ХХӨВ-ийн хээрийн өсгөврийг эхэлж сулруулна. Өндгөнд үржүүлэх замаар сулруулсан вирус цааш дамжин халдварлахаас болгоомжилж тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг ашиглан үйлдвэрлэсэн вакцин олгосон амьтныг олон улсын хэмжээнд шилжилт хөдөлгөөнд оруулахгүй байхыг зөвлөдөг байна. Гэхдээ вирусийг эсийн өсгөвөрт зорчуулснаар

хоруу чанар нь мөн адил сулардгийг тун саяхнаас олж тогтоов. Вирусийн өсгөвөр болон ийлдсэн хэвшил бүрийг хэдэн удаа зорчуулж хэр зэрэг сулруулахыг нарийн тогтоосон судалгаа алга байна. Сулруулсан вирус бэлтгэхийн тулд хээрийн дээжид агуулагдах вирусийг эсийн өсгөвөрт халдварлуулан дасгаж *in vitro* нөхцөлд 40 болон түүнээс олон удаа зорчуулна. Энэ үе шатад эсийн өсгөвөрт вирусийн үүсгэсэн толбонцроос цэвэрлэсэн хэд хэдэн вирусийг сонгож аваад цусанд үжих тус бүрийн түвшин, хонь вакцинжуулахад дархлааны хамгаалах урвал өдөөх чадварыг нь шалгана. Хамгийн сайн тохирох вирус нь репликацд ороходоо таньц нь буурдаг атлаа дархлааны хамгаалах хариу урвал үүсгэдэг байх ёстой бөгөөд ийм вирус нь вакцины анхны эх нөөцийн вирус байж болох юм.

Идэвхгүйжүүлсэн вакцинд зориулсан ХХӨВ-ийг үжилгүй бөгөөд хяналттай нөхцөлд их хэмжээний эсийн цийдмэгийн систем бүрдүүлэн үйлдвэрлэнэ. Их хэмжээний үйлдвэрлэлийн эсийн өсгөвөрт дасгасан дамжмал эс хэрэглэх ба эдгээр нь бохирдуулагч бичил биетэн агуулаагүй болохыг баталгаажуулсан байна. Вирусийн цийдмэгт агуулагдах вирусийн таньц хамгийн дээд цэгтээ хүрч дараа нь эс задран өсгөврийг хэрэггүй зүйлээс салгаад шүүнэ. Үргэлжлүүлээд үйлдвэрлэгчийн баталсан үйл ажиллагааны явцын дагуу бинари этилен диамин (BEI) эсхүл идэвхгүйжүүлэгч бусад бодис нэмэх зэргээр идэвхгүйжүүлэлт хийнэ. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа нь зорилтот зах зээлтэй холбогдох хууль тогтоомжид нийцсэн, вирусийг бүрэн идэвхгүйжүүлж чадахыг нь баталгаажуулсан, холбогдох баримт бичгийг бүрдүүлсэн байна. Идэвхгүйжүүлэлтээр вирусийн эсрэгтөрөгчийн дархлаа төрүүлэх чанарыг мэдэгдэм алдагдуулж болохгүй. Хроматографаар цэвэршүүлнэ. Идэвхгүйжүүлсэн вирусийг дараа нь хэт нарийн шүүлтүүрээр өтгөрүүлээд хадгална. Идэвхгүйжүүлж хрооматографаар цэвэршүүлээд өтгөрүүлсэн ХХӨВ-ийн эсрэгтөрөгчийг буфер уусмалаар шингэлж хүчлүүр нэмээд вакцин болгоно:

2.2.2. Найрлагад орох орцод тавих шаардлага

Амьтны гаралтай бүх орц, түүний дотор ийлдэс, эсэд амьдрах чадвартай бактери, вирус, мөөгөнцөр, микоплазм байгаа эсэхийг шалгана. Амьтны гаралтай орцын талаарх ерөнхий зөвлөмжийг 1.1.8 дугаар бүлгээс дэлгэрүүлэн үзнэ үү. Амьтны гаралтай орцыг үхрийн тархи сархиатах өвчний маш бага эрсдэлтэй улсаас бэлтгэх хэрэгтэй.

2.2.3. Явцын хяналт

Сулруулсан амьд вакцины вирусийн төвшрүүлгийг халдварлах чанарыг шалгах аргаар болон ЕЛИЗА-аар үнэлнэ.

Идэвхгүйжүүлсэн вакцины тухайд вирусийг идэвхгүйжүүлэх явцад идэвхгүйжүүлэлтийн түвшин болон шугаман хамаарлыг хянаж байх зорилгоор тогтмол зайтайгаар тодорхой тогтоосон хугацаанд сорьц авч байна. Дээж дэх вирусийн таньцыг ВНК-21 эсэд халдварлуулах эсхүл эсийн өсгөврийн бусад тохирох аргаар тодорхойлно. Идэвхгүйжүүлэлтийн төгсгөлд вакцинд амьд вирус байхгүйг баталгаажуулах шалгалт хийнэ.

2.2.4. Эцсийн бүтээгдэхүүний цувралын шалгалт

i) Ариун чанар

Вакцины цуврал бүрд бохирдуулагч вирус, амьдрах чадвартай бактери, вирус, мөөгөнцөр, микоплазм байгаа эсэхийг шалгана. Жишээ нь өмнөд Африкт санамсаргүй аргаар сонгосон арван цодон шил вакциныг нийлүүлээд шар буурцгийн шөл, тиогликолатын шөлөнд тарьж эхнийхийг тасалгааны хэмд, дараагийн орчныг 37°C хэмд 14 хоног өсгөвөрлөнө. Хэрэв бохирдсон бол хэрэгцээнд тэнцэхгүй.

ii) Аюулгүй чанарын шаардлага

Сулруулсан вакцины цуврал бүрийн аюулгүй чанарыг нялх гөлчгий, бие гүйцсэн хулгана эсхүл усан гахайд шалгана. Хэрэв ямар нэг гаж урвал эсхүл илэрхий шинж тэмдэг илэрвэл шалгалтыг давтана. Туршилтын амьтны биеийн температур туршиж байгаа сулруулсан омгоор халдварлуулахад өсөх байх гэж тооцоолсон түвшнээс ямар нэг хэмжээгээр өсвөл халуурах шинж тэмдэг гэж

үзнэ. Хоёрдох удаагийн туршилтаар хангалтгүй дүн үзүүлбэл тухайн цуврал хэрэгцээнд тэнцэхгүй.

Идэвхгүйжүүлсэн вакцины аюулгүй чанарын шалгалтаар уг вакцин гаж нөлөөтэй эсэхийг шалгаж тогтооно.

iii) Идэвх

Уг өвчний үүсгэгчид мэдрэмтгий хонинд вакцины цуврал бүрээс халдвар хийнэ. Вакцин хэрэглэхийн өмнө болон дараах 21 ба 28 дахь хоногт бэлтгэсэн ийлдсэн дэх саармагжуулах эсрэгбиеийн түвшинг вирус саармагжуулах урвалаар тогтооно. Эсрэгбиеийн таньц олон улсын вакцины стандартад суурилан тогтоосон цомог стандарттай адилхан эсхүл өндөр байвал тэнцсэн гэж үзнэ.

iv) Дархлааны үргэлжлэх хугацаа

ХХӨ-ий сулруулсан амьд вируст вакциныг судалж вакцинжуулснаас хойш хонинд 10 хүрэхгүй хоногт эсрэгбие илэрч ойролцоогоор 4 долоо хоногийн дараа дээд түвшиндээ хүрч жил гаруй хугацаанд хадгалагддагийг тогтоожээ. Саармагжуулах эсрэгбиеийн таньц өсөхөд захын цусны эргэлтээс вирус арилдаг түр зуурын хамаарал байдаг байна. ХХӨ-ий сулруулсан амьд вируст вакциныг 50 гаруй жил хэрэглэж байгаа ба хонинд үр дүнтэй, удаан хугацааны дархлаа тогтоодог нь тодорхой болжээ (Verwoerd & Erasmus, 2004). Өмнөд Африкийн эндемик тархалттай нутагт ХХӨ-ий вирусийн олон ийлдсэн хэвшил байж магадгүй учраас олон цэнтэй вакцин хэрэглэдэг. 15 ийлдсэн хэвшлийн омог багтаасан олон цэнтэй гурван төрлийн вакциныг тодорхой хугацаагаар дараалан хэрэглэхэд бүх ийлдсэн хэвшлийн эсрэг дархлааны идэвхтэй хариу урвал үүсэхгүй байсан нь ийлдсэн хэвшил нэг бүрд өвөрмөц эсрэгтөрөгчийн масс бага байсантай холбоотой байж магадгүй юм. Дархлааны хариу урвалыг өргөжүүлэх үүднээс вакцинжуулалтыг жил бүр давтаж байна.

Идэвхгүйжүүлсэн вакцины эхний судалгаа ХХӨВ-ийн эсрэгбие вакцинжуулснаас хойш 7 хоногт илэрч 14-21 хоногт таньц нь нэмэгдэж байгааг харуулжээ. Вакцины хоёрдох тун таньцыг нэмсэн байна. Дархлааны үргэлжлэх хугацааны баримт мэдээлэл хуримтлагдсаар байсан.

v) Тогтвортой байдал

Сулруулсан вакцины тогтвортой байдлыг тогтоох аргачлалыг боловсруулжээ. Тогтвортой байдлыг 2 жил гаруй хугацаагаар шалгана. Шингэн вакцины хүчинтэй хугацаа 1 жил, хөлдөөн хатаасан вакциных 2 жил байна. Вакцины цуврал бүрийг 37°C-д 7 хоног хадгалж түүний хүчинтэй хугацааг хадгалалтын хэвийн бус нөхцөлд шалгана. Дараа нь таньцыг тогтоож вакциныг анх шалгахдаа тодорхойлсон шигээр цомог стандартын дагуу үнэлгээ өгнө. Хүчинтэй хугацааг тогтоохоор жижиглэн хуваж савласан вакциныг +4°C-д хадгалж уг хугацааг төлөвлөгөөний дагуу үе үе шалгаж байна.

2.3. Зөвшөөрөл олгоход тавих шаардлага

2.3.1. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа

Вакциныг бүртгүүлэхийн тулд үйлдвэрлэх, түүний чанарыг шалгах (B.2.2.1 ба B.2.2.2 хэсгийг үзэх) шинжилгээнд холбогдох бүх дэлгэрэнгүй мэдээллийг эрх бүхий байгууллагад илгээнэ. Энэхүү мэдээллийг үйлдвэрлэлийн ердийн багц/цувралын 1/3-аас багагүй хэмжээтэй вакцины дараалсан гурван багц/цувралд шалгаж бэлтгэнэ.

2.3.2. Аюулгүй чанарт тавих шаардлага

Сулруулсан вакцины аюулгүй чанарын шалгалтаар амьтны хээлийн хөгжилд хэрхэн нөлөөлөхийг тогтоодоггүй. Сулруулсан вирус вакцин амьтны хээлийн хөгжилд нөлөөлдөг учраас хээл гаж хөгжих, хөврөл цуцрахаас сэргийлэх үүднээс хээлтэй хонинд хээлийн эхний хагаст олгодоггүй.

i) Вакцин хэрэглэх заалттай болон үл хэрэглэх амьтанд аюулгүй байх чанар

Амьд сулруулсан вакцин нь хоруу чанаргүй гэдгийг нотлон харуулах шаардлагатай. Ийлдэс судлалын тохирсон, мэдрэх чанар сайтай шинжилгээгээр (шинжилгээ нь вакцинжуулсан амьтанд ч эсрэгбие найдвартай илрүүлдэг байх) сөрөг урвал үзүүлсэн хэд хэдэн хонинд вакцины анхдагч эх омгоор халдвар хийнэ. Биеийн халууныг өдөрт хоёр удаа хэмжиж тэмдэглэнэ. Хоруу чанаргүй болон хоргүй болохыг тогтоохын тулд амьтанд илрэх эмнэл зүйн шинж тэмдэг болон хэсэг газрын эсхүл тогтолцооны хариу урвалыг 28 хоногийн хугацаанд тогтмол зайтайгаар хянана. Тодорхой зайтайгаар цусны сорьц авч цусаар тархсан вирусийн түвшин болон эсрэгбиеийн хариу урвалыг хэмжихэд ашиглана. Вакцинжуулсан бүх амьтанд вирусийн репликац явагдаж байгаагийн нотолгоо илэрч түр зуурын хөнгөн эмгэгшлийн шинжээс өөр өвчний шинж тэмдэг үзүүлэхгүй байвал шинжилгээг хүчинтэйд тооцно. Өмнөд Африкт эмнэл зүйн хариу урвалын индексийг амьтан бүрд 4-14 хоногийн дотор тооцоолоход энэ нь тусгай стандарт утгаас доогуур байх ёстой ажээ.

ii) Сулруулсан/амьд вакцин эргэж хоруу чанартай болох болон хүрээлэн буй орчны асуудал

Үхүүлсэн вакцинд бус харин сулруулсан амьд вакцинд гардаг асуудал бол вакцины омог дамжих эрсдэл юм. Вакцины сулруулсан вирус вакцинжуулсан, цусанд нь вирус агуулагдах хонины цусыг шавж сорон вирусийг дамжуулан халдварлуулж байгааг тогтоох болон статистикийн магадлалтай дүн шинжилгээ хийхэд бэрхшээлтэй байдаг учраас вакцины баталгаажуулалтад энэ шалгуурыг авч үзэх нь маш ховор. Харин лабораторид дасгасан вирус халдвар дамжуулагч шавжаар дамжин халдварлах боломжтойг лабораторийн баримт мэдээлэл харуулдаг (Ferrari нар, 2005). Сулруулсан вирусийн дамжин халдварлалтыг тодорхойлохын тулд хонийг эхэлж вакцинжуулаад цусанд нь вирус үржин тархах үеэр өмнө нь ХХӨВ-ийн халдваргүйг нь тогтоосон *Culicoides* ялаа цусыг нь сорох, улмаар халдвар аваагүй амьтны цус шинээр сорох туршилтын нөхцөл бүрдүүлж вакцинжуулаагүй сүүлийн амьтанд ХХӨВ болон ХХӨВ–ийн эсрэгбие агуулагдаж байгаа эсэхийг тогтоох хяналт-шинжилгээ хийх нь энэ зорилгод тохирох аргачлалд тооцогдоно. Вакцинжуулсан хонины цусан дахь сулруулсан вирусийн таньц ихэвчлэн доогуур байдаг учраас маш олон тооны *Culicoides* ялаанаас зөвхөн цөөхөн хувь нь халдвартай цус сорж амьдрах явцдаа эрүүл хонинд халдвар тараах бодит эрсдэл дагуулна. Вакцинжуулсан маш олон толгой хонь, хөдөө хээр амьдрах шавж ашиглах лабораторийн туршилтыг төлөвлөх хэцүү ажил юм. Хэдийгээр цусан дахь вирусийн таньцын “аюулгүй” босго утга 10^3 $TCID_{50}$/мл-ээс бага гэж үзэж ирсэн уламжлалтай ч цусанд нь вирус үржих үеийн таньц 10^3 $TCID_{50}$/мл-ээс ихээхэн бага байсан халдвартай амьтнаас шавж ХХӨВ-ийн халдвар авч байсан бодит жишээний талаар мэдээлжээ. Халдварын бодит мөчлөг дэх ХХӨВ, халдвар дамжуулагч *Culicoides* болон эзэн амьтны харилцан хам үйлчлэлцлийг авч үзэхэд сулруулсан амьд вакцины үүсгэх вирусийн таньцыг хэрэв ялангуяа хээрийн нөхцөлд вакцины омог дамжих асуудалтай байгаа нөхцөлд хамгийн бага үнэмлэхүй түвшинд барих хэрэгтэй.

ХХӨ-ий лабораторид дасгасан вирус цусанд вирус үржин тарах үеэр бух, хуцын үрэнд олдсон (зэрлэг хэвшлийн вирус олдоогүй) баримт саяхан гарчээ (Kirkland нар, 2004). Энэ баримтаар вирус дамжин халдварлах эсэх нь тодорхойгүй байна. ХХӨВ-2 сулруулсан амьд вакцин тарьсан хуцын үрэнд хийсэн шинжилгээгээр үрэнд ХХӨВ илрэхгүй байхад ч вакцины нөлөөгөөр үрийн чанар буурч байсан нь харагджээ (Breard нар, 2007).

Сулруулсан вакцин вакцинжуулсан хониноос эргэж хоруу чанартай болдоггүйг баталгаажуулалт хийсэн судалгаагаар нотолжээ. Гэвч сулруулсан вирус вакцинжуулсан амьтнаас дамждаг бол хонь-шавж ээлжлэн хэд хэдэн удаа репликацийн мөчлөгт орсны дараа алсдаа хоруу чанартай болох магадлал бий. Эргэж хоруу чанартай болох эсэхийг энэ нөхцөл байдалд хянах хамгийн зохистой арга нь вакцины вирусийг дээр дурдсанчлан хонь-шавж ээлжлэн хэд хэдэн удаа репликацийн мөчлөгт орсны дараах вирустэй харьцуулах явдал юм. Дээр дурдсанчлан үүнийг хийхэд хэцүү. Иймээс сулруулсан вирусийн хоруу чанарт хонь-шавжид ээлжлэх зорчуулалтын нөлөөг тогтоогоогүй байна. Өмнөд Африкт вакцинжуулсан амьтанд цусанд вирус үржих үеэр цусыг нь авч хонинд гурван удаа дараалсан зорчуулалт хийхэд эргэж хоруу чанартай болоогүйг

учраас хээрийн нөхцөлд эргэж хоруу чанартай болох боломж үнэмлэхүй бага болохыг хүлээн зөвшөөрчээ. Европт таван удаа зорчуулах шаардлага тавьдаг.

iii) Сэрэмжлүүлэг (аюултай нөхцөл)

Сулруулсан вакциныг *Culicoides* төрлийн халдвар дамжуулагчийн популяци хамгийн бага байх сэрүүн сар улиралд хэрэглэнэ. Сулруулсан вакциныг эм хонинд хээлийн эхний хагаст, хуцанд хээлтүүлгийн улирал эхлэхээс хоёр сарын өмнө хэрэглэж болохгүй.

2.3.3. Үр нөлөөнд тавих шаардлага

ХХӨ-д мэдрэмтгий нь нэгэнт тодорхой вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй хонинд хоруу чанартай гомолог ийлдсэн хэвшлийн вирусээр халдвар хийнэ. Халдвар хийх вирус нь зөвхөн хивэгч амьтанд зорчуулсан, эсийн өсгөвөр болон ТХӨ-нд зорчуулаагүй эсхүл ТХӨ-нд цөөн удаа зорчуулсан вирус ашиглахыг эрхэмлэнэ. Вирус өсгөвөрлөх ийм системд зорчуулснаар ХХӨ-ий эмнэл зүйн шинжээр ердийн өвчлөлтэй харьцуулахад аядуу хэлбэрийн өвчлөл үүсгэнэ. Вирус цусанд үжихийг болон эсрэгбиеийн хариу урвалыг илрүүлэхийн тулд амьтанд ХХӨ–ий эмнэл зүйн шинж тэмдгийн илрэлийг ажиглах, өдөр бүр биеийн халууныг шулуун гэдсээр хэмжих, тодорхой зайтайгаар цусны сорьц авна. Вакцинжуулаагүй хяналтын хонинд ХХӨ-ий эмнэл зүйн шинж тэмдэг болон цусанд вирус үржиж байгаагийн шинж илэрнэ. Гэвч ХХӨ-ий вирусийн зарим ийлдсэн хэвшил, өсгөврөөр халдвар хийсний дараа илрэх эмнэл зүйн шинж тэмдгийг ялгаж таних хэцүү учраас вакцинжуулаагүй хяналтын хонь 40°C-аас дээш халуурах, цусанд вирус үржиж байгаагийн шинж илрэх нь халдвар авсны нотолгоо болно. Вакцинжуулалтын өмнө болон хойно авсан ийлдсэнд саармагжуулах эсрэгбиеийн агууламжийг шалгах нь халдвар авсан эсэхийн нэмэлт нотолгоо болно.

2.3.4. ХАВАЯ (халдвар авсан, вакцин тарьсан амьтныг ялган илрүүлэх) стратегид нийцэх вакцин

Өдгөө зах зээлд гарсан сулруулсан амьд болон идэвхгүйжүүлсэн вакцины тухайд эдгээр вакцин тарьсан амьтныг халдвар авсан амьтнаас ийлдэс судлалын шинжилгээгээр ялгаварлах боломжгүй.

Идэвхгүйжүүлсэн вакцинаар дархлаажуулж байгаа үед хийх тандалтад УТ-ПГУ-ыг ХАВАЯ шинжилгээнд ашиглаж болох юм. Идэвхгүйжүүлсэн вакцин хэрэглэсэн популяцид ПГУ-д суурилсан шинжилгээг ХАВАЯ ажилд хэрэглэх боломжтой. Идэвхгүйжүүлсэн вакцин хэрэглэсний дараа УТ-ПГУ-аар шинжилгээ хийхэд уг урвал явж байгаагийн маш сул дохиолол илэрдэг ч энэ нь хэдхэн өдөрт арилдаг байна. Үүний эсрэгээр, халдвар авсан амьтныг УТ-ПГУ-аар шинжлэхэд хэдийгээр гадна капсидийн VP2 уурагтай холбоотой гемаглютининий улмаас саармагжуулах эсрэгбие үүссэн нөхцөлд ч урвал явж байгаагийн дохиолол хэдэн долоо хоногоос ихэвчлэн хүчтэй илэрнэ. Одоо хэрэглэгдэж байгаа сулруулсан амьд вакцины тухайд дээрх шиг урвал байх боломжгүй юм. ХАВАЯ арга УТ-ПГУ-аар хэрэгжүүлж байгаа бол халдвар дөнгөж эхэлж байгаа үед урвалын сул дохиолол илэрдгийг харгалзан үзэх хэрэгтэй.

2.3.5. Дархлааны үргэлжлэх хугацаа

Вакцинд зөвшөөрөл авч дуусахын өмнө вакцины тогтоох дархлааны үргэлжлэх хамгийн наад захын хугацааг судална. Вакцины үр нөлөөг тогтоох судалгааны адилаар бүтээгдэхүүний өргөдөлд мэдэгдсэн дархлаа тогтох хугацаа дуусах үеэр зориудын халдвар хийж вакцины дархлааны үргэлжлэх хугацааг нотлон харуулна. Вакцин хамгийн багадаа улирлын халдварлалттай бүс нутагт цус сорогч ялааны нислэгийн улирлын үргэлжлэх хугацаанд дархлаа тогтоодог байх хэрэгтэй. Жил тойрон цус сорогч ялааны идэвхжилтэй, өндөр эрсдэл, халдвартай бүс нутгийн амьтанд илүү удаан дархлаа тогтоодог нь нотлогдсон вакцин хэрэглэдэг баймаар байгаа юм.

2.3.6. Тогтвортой байдал

Ердийн нөхцөлд амьд вакцины хүчинтэй хугацаа 18 сар, идэвхгүйжүүлсэн вакциных 24 сар үргэлжилнэ. Хүчинтэй хугацааны туршид тодорхой цаг хугацаанд бүтээгдэхүүний тогтвортой байдлыг шалган баталгаажуулж байна.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

AFSHAR A., THOMAS F.C., WRIGHT P.F., SHAPIRO J.L. & ANDERSON J. (1989). Comparison of competitive ELISA, indirect ELISA and standard AGID tests for detecting bluetongue virus antibodies in cattle and sheep. Vet. Rec., 124, 136–141.

BATTEN C.A., BACHANEK-BANKOWSKA K., BIN-TARIF A., KGOSANA L., SWAIN A.J., CORTEYN M., DARPEL K., MELLOR P.S., ELLIOTT H.G.& OURA C.A.L. (2008). Bluetongue virus: European Community inter-laboratory comparison tests to evaluate ELISA and RT-PCR detection methods. Vet. Microbiol., 129, 80–88.

BELBIS G., ZIENTARA S., BREARD E., SAILLEAU C., CAIGNARD G., VITOUR D. & ATTOUI H. (2017). Bluetongue virus: From BTV-1 to BTV-27. Adv. Virus Res., 99, 161–197.

BREARD E., POZZI N., SAILLEAU C., CATINOT V., DURAND B., DUMONT P., GU.RIN B. & ZIENTARA S. (2007). Transient effect of the attenuated bluetongue virus vaccine on the quality of the ram semen. Vet. Rec., 160, 431–435.

BREARD E., SHULZ C., SAILLEAU C., BERNELIN-COTTET C., VIAROUGE C., GUILLAUME B., CAIGNARD G., GORLIER A., ATTOUI H., GALLOIS M., HOFFMANN B., ZIENTARA S. & BEER M. (2018). Bluetongue virus serotype 27: Experimental infection of goats, sheep and cattle with three BTV-27 variants reveal atypical characteristics and likely direct contact transmission of BTV-27 between goats. Transbound. Emerg. Dis., 65, e251–e263.

CARPENTER S., VERONESI E., MULLENS B. & VENTER G. (2015). Vector competence of Culicoides for arboviruses: three major periods of research, their influence on current studies and future directions. Rev. Sci. Tech., 34, 97–112.

CHAIGNAT V., WORWA G., SCHERRER N., HILBE M., EHRENSPERGER F., BATTEN C., CORTYEN M., HOFMANN M. & THUER B. (2009). Toggenburg Orbivirus, a new bluetongue virus: initial detection, first observations in field and experimental infection of goats and sheep. Vet. Microbiol., 138, 11–19.

CLAVIJO A., HECKERT R.A., DULAC G.C. & AFSHAR A. (2000). Isolation and identification of bluetongue virus. J. Virol. Methods, 87, 13–23.

DANIELS P.W., SENDOW I., PRITCHARDL.I., SUKARSIH & EATON B.T. (2004). Regional overview of bluetongue viruses in South-East Asia: viruses, vectors and surveillance. Veterinaria Italiana, 40, 94–100.

DARPEL K.E., BARBER J., HOPE A., WILSON A.J., GUBBINS S., HENSTOCK M. & MERTENS P.P.C. (2016). Using shared needles for subcutaneous inoculation can transmit bluetongue virus mechanically between ruminant hosts. Sci. Rep., 6, 20627.

FERRARI G., DE LIBERATO C., SCAVIA G., LORENZETTI R., ZINI M., FARINA F., MAGLIANO A., CARDATI G., SHOLL F., GUIDONI M., SCICLUNA M.T., AMADDEO D., SCARAMOZZINO P. & AUTORINO G.L. (2005). Active circulation of bluetongue vaccine virus serotype-2 among unvaccinated cattle in central Italy. Prev. Vet. Med., 68, 10–13.

GOULD A.R. (1987). The complete nucleotide sequence of bluetongue virus serotype 1 RNA3 and a comparison with other geographic serotypes from Australia, South Africa and the United States of America, and with other orbivirus isolates. Virus Res., 7, 169–183.

HOFMANN M., GRIOT C., CHAIGNAT V., PERLER L. & TH.R B. (2008). Bluetongue disease reaches Switzerland. Schweiz. Arch. Tierheilk.,150, 49–56.

JACQUOT M., RAO P.P., YADAV S., NOMIKOU K., MAAN S., JYOTHI Y.K., REDDY N., PUTTY K., HEMADRI D., SINGH K.P., MAAN N.S., HEGDE N.R., MERTENS P. & BIEK R. (2019). Contrasting selective patterns across the segmented genome of bluetongue virus in a global reassortment hotspot. Virus Evol., 5 (2):vez027. doi: 10.1093/ve/vez027.

KATZ J., GUSTAFSON G., ALSTAD D., ADLER K. & MOSER K. (1993). Colorimetric diagnosis of prolonged bluetongue viremia in sheep using an enzyme-linked oligonucleotide sorbent assay of amplified viral nucleic acids. Am. J. Vet. Res., 54, 2021–2026.

KIRKLAND P.D., MELVILLA L.F., HUNT N.T., WILLIAMS C.F. & DAVIS R.J. (2004). Excretion of bluetongue virus in cattle semen: a feature of laboratory adapted virus. Vet. Ital., 40, 497–501.

KRAMPS J.A., VAN MAANEN K., MARS M.H., POPMA J.K. & VAN RIJN P.A. (2008). Validation of a commercial ELISA for the detection of bluetongue virus (BTV)-specific antibodies in individual milk samples of Dutch dairy cows Vet. Mircrobiol.,130, 80–87.

LUNT R.A., WHITE J.R. & BLACKSELL S.D. (1988). Evaluation of a monoclonal antibody blocking ELISA for the detection of groupspecific antibodies to bluetongue virus in experimental and field sera. J. Gen. Virol., 69, 2729–2740.

MAAN S., MAAN N.S., BELAGANAHALLI M.N., RAO P.P., SINGH K.P., HEMADRI D., PUTTY K., KUMAR A., BATRA K., KRISHNAJYOTHI Y., CHANDEL B.S., REDDY G.H., NOMIKOU K., REDDY Y.N., ATTOUI H., HEGDE N.R. & MERTENS P.P. (2015). Full-Genome Sequencing as a Basis for Molecular Epidemiology Studies of Bluetongue Virus in India. PLoS One, 10(6):e0131257. doi: 10.1371/journal.pone.0131257.

MACLACHLAN N.J., DREW C.P., DARPEL K.E. & WORWA G. (2009). The pathology and pathogenesis of Bluetongue. J. Comp. Pathol., 141, 1–16.

MACLACHLAN N.J. & MAYO C.E. (2013). Potential strategies for control of bluetongue, a globally emerging, Culicoides-transmitted viral disease of ruminant livestock and wildlife. Antiviral Research, 99, 79–90.

MACLACHLAN N.J., MAYO C.E., DANIELS P.W., SAVINI G., ZIENTARA S. & GIBBS E.P. (2015). Bluetongue. Rev. Sci. Tech., 34, 329–340.

MARTYN C.J., GOULD A.R. & EATON B.T. (1990). High level expression of the major core protein VP7 and the non-structural protein NS3 of bluetongue virus in yeast: use of expressed VP7 as a diagnostic, group-reactive antigen in a blocking ELISA. Virus Res., 18, 165–178.

MAYO C., MULLENS B., GIBBS E.P. & MACLACHLAN N.J. (2016). Overwintering of Bluetongue virus in temperate zones. Vet. Ital., 52, 243–246.

MCHOLLAND L.E. & MECHAM J.O. (2003). Characterization of cell lines developed from field populations of Culicoides sonorensis (Diptera: Ceratopogonidae). J. Med. Entomol., 40, 348–351.

MERTENS P.P., MAAN N.S., PRASAD G., SAMUEL A.R., SHAW A.E., POTGIETER A.C., ANTHONY S.J. & MAAN S. (2007). Design of primers and use of RT-PCR assays for typing European bluetongue virus isolates: differentiation of field and vaccine strains. J. Gen. Virol., 88, 2811–2823.

MERTENS P.P.C., MAAN S., SAMUEL A. & ATTOUI H. (2005). Orbiviruses. In: Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses; Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U. & Ball L.A., eds., Elsevier Academic Press, Amsterdam, Netherlands, 466–483.

NOMIKOU K., HUGHES J., WASH R., KELLAM P., BREARD E., ZIENTARA S., PALMARINI M., BIEK R. & MERTENS P. (2015). Widespread Reassortment Shapes the Evolution and Epidemiology of Bluetongue Virus following European Invasion. PLoS Pathog., 11(8): e1005056. doi: 10.1371/journal.ppat.1005056.

OLDFIELD S., ADACHI A., URAKAWA T., HIRASAWA T. & ROY P. (1990). Purification and characterization of the major group-specific core antigen VP7 of bluetongue virus synthesized by a recombinant baculovirus. J. Gen. Virol., 71, 2649–2656.

PRITCHARD L.I., DANIELS P.W., MELVILLE L.F., KIRKLAND P.D., JOHNSON S.J., LUNT R. & EATON B.T. (2004). Genetic diversity of bluetongue viruses in Australia. Vet. Ital., 40, 438–445.

RANJIN K., PRASAD M., BRAR B., LAMBE U., KUMAR R., GHOSH M. & PRASAD G. (2019). Bluetongue virus vaccine: conventional to modern approach. Acta Virologica, 63, 3–18.

SAVINI G. (2015). Bluetongue: a disease that does not speak ‘one tongue’ only. Vet. Ital., 51, 247–248.

SAVINI G., LORUSSO A., PALADINI C., MIGLIACCIO P., DI GENNARO A., DI PROVVIDO A., SCACCHIA M. & MONACO F. (2014). Bluetongue serotype 2 and 9 modified live vaccine viruses as causative agents of abortion in livestock: a retrospective analysis in Italy. Transbound. Emerg. Dis., 61, 69–74.

VAN RIJN P. (2019). Prospects of next-generation vaccines for bluetongue. Front. Vet. Sci., 6. Article 407.

VERONESI E., DARPEL K.E., HAMBLIN C., CARPENTER S., TAKAMATSU H.H., ANTHONY S.J., ELLIOTT H., MERTENS P.P. & MELLOR P.S. (2010). Viraemia and clinical disease in Dorset Poll sheep following vaccination with live attenuated bluetongue virus vaccines serotypes 16 and 4. Vaccine, 28, 1397–403. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.10.107. Epub 2009 Nov 4.

VERWOERD D.W & ERASMUS B.J. (2004). Bluetongue. In: Infectious Diseases of Livestock, Second Edition, Coetzer J.A.W. & Tustin R.C., eds. Oxford University Press Southern Africa, Cape Town, South Africa, 1201–1220.

VOGTLIN A., HOFMANN M.A., NENNIGER C., RENZULLO S., STEINRIGL A., LOITSCH A., SCHWERMER H., KAUFMANN CH. & TH.R B. (2013). Long-term infection of goats with bluetongue virus serotype 25. Vet. Microbiol., 166, 165–173. doi:10.1016/j.vetmic.2013.06.001. Epub 2013 Jun 18.

*

* *

ЖИЧ: Хэл хөхрөх өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори бий
(ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу:
https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Хэл хөхрөх өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг
ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

ЖИЧ: 1991 ОНД АНХ, 2021 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БРУЦЕЛЛЁЗ ӨВЧИН
(*BRUCELLA ABORTUS, B. MELITENSIS*, *B. SUIS-ийн ХАЛДВАР*)

А. УДИРТГАЛ

Бруцеллёз нь *Brucella* төрлийн хэд хэдэн, ихэвчлэн *Brucella abortus, B. melitensis, B. suis*, *B. canis* зүйлээр мал, амьтан, хүнд үүсдэг халдварын ерөнхий нэршил юм. Хонины *B. ovis*-ын халдварыг тусад нь 3.8.7 *Хуцын төмсгийн хэтний үрэвсэлт өвчин* (*Brucella ovis*) бүлэгт тодорхойлов.

Эмгэг төрүүлэгч: Бруцелийн төрөлд хамаарах бүх зүйл ойр хамааралтай болохыг генетикийн болон дархлаа судлалын нотолгоо харуулдаг. Гэсэн хэдий ч бруцелийн гол хувилбаруудын эзэн амьтан болон эпидемиологийн ялгаатай байдал, түүнчлэн геномын хувилбарын молекулын нотолгоонд суурилан Прокариотын ангиллын олон улсын хорооны Бруцелийн ангилал зүйн дэд хороо 2005 онд 1986 оноос өмнөх бруцелийн ангиллыг буцаан хэрэглэх талаар тодорхой байр суурь баримтлах болов. Хэдийгээр аль ч баримтлал хүчинтэй хэвээр байгаа ч дээрх байр суурь нь бруцелийн сонгодог зургаан нэр зүйлийг тэдгээрийн холбогдох тогтоогдсон биохэвшлийн хамт дахин зөвшөөрөх тухай байв. Бруцелийн зургаан нэр төрөлд хамаарах сонгодог нэршлийг 1980 оны Бактерийн нэршлийн батлагдсан жагсаалтад албан ёсоор нийтэлсэн бөгөөд тэдгээр нэршилд *B. abortus, B. melitensis, B. suis, B. neotomae, B. ovis, B. canis* гэсэн омгийн оноосон нэрийг хавсаргажээ. Эдгээрийн эхний гурав нь өсгөвөрлөгдөх болон ийлдэс судлалын шинж чанараасаа хамаарч дотроо биохэвшилд хуваагдана (хүснэгт 2 ба 3). Далайн хөхтнөөс бруцелийн омог ялган авсан ба тэдгээрийг *B. ceti* ба *B. pinnipedialis* гэсэн шинэ хоёр зүйлд ангилжээ (Foster нар, 2007). *B. microti* гэж нэрлэсэн шинэ зүйлийг жирийн үлийн цагаан оготно (*Microtus arvalis*), түүнчлэн үнэг, хярс, Европт хүн хэрэглэхэд зориулж үржүүлдэг мэлхийнээс ялган авсан байна (Scholz нар, 2008). Хүний хөхний суулгацын халдвар, амьгүй төл гаргасан павиан сармагчин, түүнчлэн үнэгнээс шинээр өсгөвөр ялган авч тодорхойлсон боловч тэдний байгаль дээрх эх үүсвэр тодорхойгүй байна. Шинэ төрлийн өсгөвөр тус бүрийг хэдийгээр хязгаарлагдмал хүрээнд тогтоон тодорхойлсон ч тэдгээрийг бруцелийн арав дахь зүйл - *B. inopinata*, арван нэг дэх зүйл - *B. papionis,* арван хоёр дахь зүйл - *B. vulpis* гэж албан ёсоор нийтэлжээ. (Scholz нар, 2010; 2016; Whatmore нар, 2014). Мэрэгч, үнэг, мөлхөгч, загас, мэлхийнээс ялган авсан төрөл бүрийн өсгөвөр шинж чанараараа одоогоор тодорхойлогдсон бруцелийн зүйлээс ялгаатай, бруцелийн өвөрмөц хэв шинжит бус омог бөгөөд тэдгээрийг бруцелийн шинэ омог гэж хараахан зөвшөөрөөгүй байна.

Бруцел нь *Alphaproteobacteria* ангийн *Rhizobiales* багийн *Brucellaceae* овогт хамаарах бөгөөд *Agrobacterium* болон *Rhizobium* төрлийн ургамлын зарим эмгэг төрүүлэгч, симбионт бичил биетэн, түүнчлэн амьтанд өвчин үүсгэгч (*Bartonella*), болзолт эмгэг төрүүлэгч эсхүл хөрсний бактеритай (*Ochrobactrum*) генетикийн хувьд ойр хамааралтай.

1. Өвчний тодорхойлолт

1.1. Үхрийн бруцелийн халдвар

Үхэрт бруцелийн халдвар ихэвчлэн *Brucella abortus*-ын биохэвшил (бх.)-ээр үүснэ. Зарим улсад, ялангуяа үхрийг хонь, ямаатай хамт, ойр малладаг өмнөд Европ, Африк, баруун Азид *B. melitensis*-ээр халдвар үүсэж болно (Verger, 1985). *B. suis* үхэрт хаа нэг халдварлана. Өвчин дэлхий даяар тархалттай ч олон улс *B. abortus, B. melitensis*-ийн халдваргүйд тооцогддог. Хамгийн сүүлийн үеийн мэдээг ДМАЭМБ-ын Дэлхийн мал, амьтны эрүүл мэндийн мэдээллийн системээс (WOAH WAHIS) авна уу[1].

Өсвөр үхэр, сувай үнээ энэ өвчний шинж тэмдэг ихэнхдээ үзүүлдэггүй. *B. abortus* эсхүл *B. melitensis*-ийн халдвар авсан хээлтэй, нас гүйцсэн үнээний ихэс үрэвссэнээс голдуу хээл тээлтийн таваас есөн сарын хооронд хээл хаяна. Хээл хаяхгүй байсан ч үүсгэгч ихэс,

[1] https://www.woah.org/en/what-we-do/animal-health-and-welfare/disease-data-collection/

хээлийн шингэн, үтрээний гоождост их хэмжээгээр илэрнэ. Дэлэн, түүнтэй холбоотой тунгалгийн зангилаа халдварласнаас бичил биетэн сүүгээр ялгарна. Халдвартай эхээс гаралтай ууураг сүү нялх төлийн популяцийн халдварын эх үүсвэр болно. Ихэвчлэн төллөх хүртлээ хээлээ тээх боловч сав, дэлэнд халдвар дахих ба энэ үед ихэс, сүүнд агуулагдах бичил биетний тоо буурна. Цочмог халдварын үед үүсгэгч биеийн томоохон тунгалгийн ихэнх зангилаанд хүрнэ. Нас гүйцсэн эр үхэрт төмсгийн үрэвсэл/төмсгийн хэтэвчийн үрэвсэл тохиолдох ба бруцеллёз өвчин аль ч хүйсийн амьтныг үргүйдэлд хүргэнэ. *Brucella abortus* нь үр, үрийн шингэн, шээсээр гадагшилна. Халуун бүсийн зарим оронд бруцеллёз өвчин ихэвчлэн амьтны мөчдийн үе тойрсон усан хавангаар илрэх нь элбэг бөгөөд энэ нь бруцелийн халдварыг илтгэх өвөрмөц шинж тэмдэг байх боломжтой. Усан хавангийн шингэнд ихэвчлэн бруцел агуулагдана.

1.2. Хонь, ямааны бруцелийн халдвар

Хонь, ямааны бруцелийн халдвар үндсэндээ *B. melitensis*-ээр үүснэ. Маш ховор тохиолддог ч хонь, ямаа *B. abortus* эсхүл *B. suis*-ээр халдварладаг нь хаа нэг ажиглагдсан байна. Хэдийгээр олон улс бруцелийн халдваргүйд тооцогддог ч хонь, ямааны бруцелийн халдвар өргөн тархжээ. Хамгийн сүүлийн үеийн мэдээг ДМАЭМБ-ын Дэлхийн мал, амьтны эрүүл мэндийн мэдээллийн системээс (WOAH WAHIS) авна уу. Эмгэг судлал, эпидемиологийн хувьд хонь, ямааны *B. melitensis* халдвар үхрийн *B. abortus* халдвартай маш төстэй. Ихэнх нөхцөл байдалд бруцел дамжин халдварлах анхдагч эх үүсвэр нь халдвартай бог эх мал хээл хаях эсхүл төллөх үед (түүнээс хойш хэдэн сар) гадагшлах ихэс, ургийн ус, үтрээний гоождос юм. Бруцел нь дэлэнгийн шүүрэл, үрээр гадагшлах нь элбэг бөгөөд үүсгэгчийг толгойн тунгалгийн зангилаа, дэлүү, үржлийн эрхтэн (сав, төмсгийн хэт, төмсөг), үений гэмтэл зэрэг төрөл бүрийн эдээс ялган авч болно (Alton нар, 1988).

1.3. Гахайн бруцелийн халдвар

Гахайн бруцелийн халдвар голдуу *B. suis*-ийн 1, 2, 3-р биохэвшлээр үүснэ. Гахайд *B.abortus* эсхүл *B. melitensis*-ийн халдвар хаа нэгтээ тохиолддог ч энэ нь ховор юм. Энэ өвчин гахай үржүүлдэг олон улсад тохиолдоно. Ерөнхийдөө тархалт бага, гэхдээ Өмнөд Америк, зүүн өмнөд Ази зэрэг зарим бус нутагт илүү өндөр тархалттай. Гахайн бруцеллёз ноцтой өвчин боловч түүнийг зарим улсад тийм ч ноцтой гэж ойлгоогүй байгаа асуудал юм. *Brucella suis* бх. 1-р халдвар Америкийн Нэгдсэн улс (АНУ)-ын өмнөд хэсгийн зарим муж улс, Австралийн зарим хэсэг, Далайн бусад хэд хэдэн орны зэрлэгшсэн гахайд бүртгэгджээ. Эдгээр улсад зэрлэгшсэн гахай агнасан, ангийн олзтой харьцсан хүмүүст хүний халдвар бүртгэгдсэн байна. Өвчин ерөнхийдөө төллөх, хээл хаях үед гарах зүйл, савны гоождосоор бохирлогдсон тэжээл идсэнээр дамжин халдварлана. Гахай бол зулбадас, ихэс, хаг хальсаа идчихдэг амьтан. Хээлтүүлгийн явцад халдвар дамжих нь олонтоо тохиолдох ба үрээр *B. suis* ялгардаг учраас зохиомол хээлтүүлэг хийх үедээ анхаарах хэрэгтэй. Бактери цусанд эхэлж тархсаны дараа аль ч хүйсийн гахайд хивэгч малын адилаар *B. suis* үржлийн эрхтний замд байршин үржинэ. Мэгжийн ихэс, хээл нэрвэгдэж харин эр гахайд төмсөг, түрүү булчирхай, төмсгийн хэтэвч, үрийн булцуу эсхүл шээсний сувний булцуут булчирхайн аль нэг эсхүл хэд хэд нь өртөнө. Бодонд гэмтэл ихэвчлэн хоёр талдаа, хэт ургалтаар эхэлж лавширсаар буглаа үүсэх ба эцэстээ хатуурч, хатанхайрна. Мэгжийн хээл тээлтийн аль ч үед тохиолдох хээл хаялт нь бруцеллёз өвчний хамгийн нийтлэг илрэл ба энэ нь хээлийн 50-110 хоногийн хооронд хамгийн элбэг тохиолдоно. Үтрээний гоождос тэр бүр ажиглагдахгүй ба архаг халдвартай сүрэгт илрэх өвчний эмнэл зүйн хамгийн хамааралтай шинж нь хээл хаялтаас илүү үргүйдэл байдаг. Эр гахайд бруцеллёз орогнол байдлаар, голдуу үржлийн эрхтний замын гэмтлээр илрэх ба энэ нь үржлийн үйл ажиллагаанд түр зуур эсхүл байнга нөлөөлнө. Бодонгийн үржлийн эрхтэнд аливаа хэвийн бус байдал анзаарагдахгүй эсхүл үржлийн үйл ажиллагаа алдагдахгүй ч үрээр нь бруцел ялгарч болно. Аль ч хүйсийн гахайн янз бүрийн үе үрэвсэж үеийн ба шөрмөсний уут хавдах, доголох, хойд мөчид саажих эсхүл үрэвсэж болно. Эр, эм гахайн нэлээд хэсэг голдуу 6 сарын дотор бүрэн эдгэрэх боловч олон гахай байнгын халдвартай үлдэнэ (Olsen нар, 2012).

B. suis бх. 2-оор үүсэх халдвар *B. suis* бх. 1 ба 3-аар үүсэх халдвараас эзэн амьтан, тархалт, эмгэг төрүүлэх шинж чанарааараа ялгагдана. Түүхээс үзвэл *B. suis* бх. 2-ийн халдвар Скандинаваас Балкан хүртэл газар зүйн хувьд өргөн тархалтай байжээ. Европын эх газар даяар зэрлэг гахайд энэ өвчний тархалт өндөр байх боломжтой (EFSA, 2009). Европт гарсан дэгдэлтээр зэрлэг бодон *B. suis* бх. 2-ийн халдварыг задгай үржүүлдэг гахайд дамжуулсан эх үүсвэр болсон ба энэ халдварын зэрлэг амьтан дахь гол эх үүсвэрт тооцогдож байна (EFSA, 2009). *B. suis* бх. 2 нь ялангуяа үржлийн эрхтний замд тархмал тууралт бүхий гэмтэл үүсгэх энэ нь эцэстээ идээлнэ. *B. suis* бх. 2 нь хүний бруцеллёз өвчин үүсгэсэн тухай

мэдээлэл өдий хүртэл ховор байна. Гэвч бодон гахай, молтогчин туулайн дотор гэдэс янзлах, арьс өвчих явцад дархлаа суларсан анчид бичил биетэнд өртөж *B. suis* бх. 2-оор өвчилсөн тохиолдол бүртгэгджээ. Үүнээс гадна Европт халдвартай зэрлэг бодонд өртсөн үхэр, хонинд эмнэл зүйн шинж тэмдэггүй *B. suis* бх. 2-ийн халдварын ховор тохиолдол бүртгэгдсэн байна.

1.4. Бусад тэжээвэр болон ан олзворын зэрлэг эсхүл зэрлэг амьтны бруцелийн халдвар

B. abortus эсхүл *B. melitensis*-ийн халдвар нэг бөхтэй тэмээ (*Camelus dromedarius*) болон хоёр бөхтэй тэмээ (*C. bactrianus*), түүнчлэн Өмнөд Америкийн тэмээний овгийн амьтан: лама гөрөөс (*Lama glama*), альпака (*Vicugna pacos*), гуанако (*Lama guanicoe*), викуна (*Vicugna vicugna*)-д бүртгэгдсэн бөгөөд халдвар *B. abortus* эсхүл *B. melitensis*-ээр халдварласан хивэгч бод, бог малтай хавьталд байсантай холбоотой.

Үүнээс гадна тэжээвэр одос үхэр (*Bubalus bubalis*), Америкийн бизон (*Bison bison*), Европ бизон (*B. bonasus*), сарлаг үхэр (*Bos grunniens),* хандгай (*Cervus canadensis*), япон буга (*C. nippon*), Африкийн одос үхэр (*Syncerus caffer*), төрөл бүрийн зүйлийн гөрөөс бруцеллёзоор өвчилсөн тохиолдол ажиглагдсан байна. Эдгээр амьтанд илрэх бруцеллёз өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг үхэр, хонь, ямаанд илэрдэгтэй төстэй.

Өвчин энзоот нутагт хонь, ямаатай ойр хавьталд байсан зэрлэг хивэгч амьтанд *Brucella melitensi* халдвар тохиолдож болно. Эдгээр амьтанд илрэх бруцеллёз өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг үхэр, хонь, ямаанд илэрдэгтэй төстэй. Гэвч хэд хэдэн зэрлэг хивэгч амьтанд (жишээ нь чамоис янгир ямаа [*Rupicapra rupicapra*], Альпийн янгир ямаа [*Capra ibex*], янгир ямаа [*Capra pyrenaica*]) үений идээт эсхүл кальцижсан үрэвсэл, төмсгийн үрэвсэл, түүнчлэн нүдний солонгон бүрхүүлийн үрэвсэл, мэдрэлийн үйл ажиллагааны хямралын шинж тэмдэг илэрсэн байна. Эдгээр зүйлийн амьтныг халдвар тээсээр үхдэг гэж үздэг ба тэжээвэр амьтны бруцелийн халдварыг устгаснаас хойш хэрэв хүний нөлөөгөөр өвчин шинээр дэгдэхээс бусад тохиолдолд зэрлэг амьтны энэ өвчин удалгүй өөрөө аяндаа алга болдог байна. Гэсэн хэдий ч зэрлэг амьтны дунд дараах гурван голомт байсаар байна: хойд Америкийн Иеллоустоун бүсэд бизонд: *B. abortus;* Альпийн янгир ямаанд: *B. melitensis;* Канадын Вүүд Бафоло Үндэсний паркад ойн бизонд: *B. abortus.* Нохойноос, ялангуяа халдвартай хонь эсхүл ямаатай хавьталд байсан эсхүл ихэс, зулбадас идсэн тохиолдолд *B. melitensis* ялган авсан тохиолдол хаа нэгтээ бүртгэгддэг байна.

Гахайнаас бусад зүйлийн амьтны дунд *B. suis* халдварын эпидемиологийн ялгаатай хоёр хэлбэр байдаг. Эхний тохиолдол нь *B. suis*-ийн халдвар тухайн халдварын байгалийн эзэн биш амьтанд бохирлогдсон зүйл залгих, халдвар авсан жинхэнэ эзэн амьтантай хам амьдралтай байснаас тохиолдоно. Жишээ нь Арктикийн үнэг, чоно *B. suis* бх. 4-өөр халдварласан цаа бугаас, нохой болон харх, хулгана зэрэг мэрэгч амьтан *B. suis*-ийн бусад биохэвшлийн халдвартай эзэн амьтантай хам амьдарснаас, үхэр, адуу халдвартай гахайтай хам амьдарснаас тус тус халдвар авч болно. Халдвар тараагч бактери нь жинхэнэ эзэн амьтанд эргэлдэж байгаа, сайтар тодорхойлогдсон биохэвшлүүд байдаг. Хоёр дахь тохиолдол нь *B. suis* эсхүл *B. suis* төстэй халдварын жинхэнэ эзэн болсон зэрлэг амьтан байна. Нэг жишээ нь *B. suis* бх. 5-аар халдварласан жижиг мэрэгч оршин амьдардаг Хамтын нөхөрлөлийн тусгаар тогтносон улсууд болон Балтын тэнгис хавийн улсуудад байдаг хулганын бруцеллёз гэж нэрлэгдэх өвчин юм.

Зэрлэг бодонгоос гадна Европ туулайг (*Lepus europaeus*) *B. suis*. 2 биохэвшлийн голомт гэж үздэг ба тэжээвэр амьтдад халдвар дамжих бодит эх үүсвэрт тооцогдоно. Европ туулайд шар будаанаас интоорын үр шиг эсхүл түүнээс ч том хэмжээний зангилаа үүсэх ба ихэвчлэн идээлнэ. Ийм зангилаа биеийн аль ч хэсгээр, заримдаа арьсан дор, булчинд, дэлүү, элэг, уушги, аль ч хүйсийн туулайн үржлийн эрхтэнд тохиолдоно. Туулайн биеийн гадаад байдал эрүүл мэт харагдана. *B. suis*. 2 биохэвшлээр халдварласан гахай, зэрлэг гахай, туулайн хам амьдралын явцад бусад зүйлийн амьтан халдвар авна. Үхрийн байранд зэрлэг бодонг төхөөрөх, өвчих нь халдвар үхэрт дамжих зам болно.

Арктикийн бүс, үүний дотор Сибирь, Канад, Аляскад зэрлэг эсхүл тэжээвэр цаа буга эсхүл карибоуд (*Rangifer tarandus* ба түүний дэд зүйл) *Brucella suis* 4 биохэвшил ноцтой зооноз өвчин үүсгэнэ. Цаа буга гахайн бруцеллёзод маш их мэдрэмтгий ба халуурах, номойрох болон хээл хаях, хаг саатах, сав үрэвсэх, заримдаа цустай шүүрэл гарах, дэлэн, үе, төмсөг үрэвсэх зэрэг янз бүрийн байршмал эмгэгийн шинж илэрнэ. Халдвар шууд хавьтал эсхүл цаа бугын түүхий сүү, дутуу халаасан бусад бүтээгдэхүүн, ялангуяа ясны чөмөг хэрэглэснээс шалтгаалан хүнд дамжиж болно.

1.5. Хүнд халдварлах эрсдэл, биоаюулгүй ажиллагааны шаардлага

Бруцелийн зарим зүйл, ялангуяа *B. melitensis, B. abortus, B. suis* илт мэдэгдэм, магадгүй *B. canis* арай багаар хүнд амархан халдварлаж цочмог халуурал, сэлгэх халуурал үүсгэх ба улмаар илүү архаг хэлбэрт шилжихийн зэрэгцээ булчин араг ясны, зүрх судасны, төв мэдрэлийн тогтолцоог хамарсан ноцтой хүндрэлд хүргэнэ. Хүнийг халдвараас хамгаалахын тулд урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээ авах шаардлагатай. Хүнд халдвар ам, амьсгал, эсхүл нүдний салст бүрхэвчээр дамжина. Өвчний эндемик тархалттай нутагт сүүн бүтээгдэхүүнийг түүхийгээр хэрэглэх нь нийт хүн амд учрах гол эрсдэл гэж үздэг. Халдвартай мал, амьтан, тэдгээрийн гулууз болон зулбадас эсхүл хаг судастай харьцаж ажилладаг малын эмч, мал төхөөрөх газрын ажилтан, малчин, фермерт ажил мэргэжлээс шалтгаалах эрсдэл бий. Лабораторийн нөхцөлд хамгийн амархан авдаг халдвар бол бруцеллёз учраас амьд өсгөвөр эсхүл халдвар/бохирдолтой байж болох аливаа материал ашиглан хийх лабораторийн аливаа ажлыг биологийн эрсдэлийн шинжилгээгээр тогтоосон биоаюулгүй ажиллагаа, тусгаарлалтын зохих түвшинд гүйцэтгэнэ (энэ гарын авлагын 1.1.4 Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал*: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* бүлгийг үз). Бруцелээр халдварласан материалтай ажиллахад мөрдөх биоаюулгүй ажиллагааны талаарх тусгай зөвлөмж гаргасан байна (Дэлгэрэнгүй мэдээллийг Альтон нар, 1988; Бруцеллёзын талаарх ХХААБ/ДЭМБ-ын хамтарсан экспертийн хороо, 1986; ДЭМБ, 1953; ДЭМБ, 2004; энэ гарын авлагын 1.1.3 *Биологийн материалын тээвэрлэлт* бүлгээс авна уу).

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. *Brucella abortus, melitensis, suis*-ийн халдварыг оношлох шинжилгээний арга

Арга	Зорилго					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Бодгаль халдваргүйг тогтоох[a]	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх[b]	Сэжигтэй эсхүл эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах[c]	Сүргийн халдварын тархалт тогтоох - тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгч илрүүлэх						
Будах арга	–	–	–	+	–	–
Өсгөвөрлөх	–	–	–	+++	–	–
ПГУ[d]	–	–	–	+/++	–	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
ББНУ (РБУ, БХНУ)	+++	++	+++	+	+++	–
ФТА	++	++	+	++	++	–
ХХУ	++	++	+++	++	+++	–
Шб-ЕЛИЗА	+++	++	+++	++	+++	–
Ө-ЕЛИЗА	++	+	+	+	++	–
АБС	++	–	+	+++	++	–
ИНУ	++	+	+	–	+	–
Гаптен, цитозолын сорил[e]	–	–	+	++	–	–
Сүүний сорил[f], Сүүний ШБ-ЕЛИЗА эсхүл СЦУ	+++	–	+++	+	+++	–

Түлхүүр үг:

+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ = энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй;

ПГУ = полимеразагийн гинжин урвал; ББНУ = буфержүүлсэн бруцелийн наалдуулах урвал (РБУ = роз бенгал урвал, БХНУ = буфержүүлсэн хавтанд наалдуулах урвал); ФТА = флюоресценц туйлшралын арга; ХХУ = хавсарга холбох урвал; Шб-ЕЛИЗА= энзим холбоост дархлааны шууд бус урвал; Ө-ЕЛИЗА = энзим холбоост дархлааны өрсөлдөөнт урвал; АБС = арьсны бруцелиний сорил; ИНУ = ийлдэсний наалдуулах урвал; СЦУ = сүүний цагариган урвал.

(a) Зөвхөн бруцелийн халдваргүй сүрэг, улс, бүсэд хэрэглэнэ.

(b) Халдвартай сүрэгт өвчнийг устгах бодлогын үр дүнг сайжруулах зорилгоор оношилгооны мэдрэмтгий чанарыг нэмэхийн тулд шинжилгээг зэрэгцүүлэн хийж, өөрөөр хэлбэл ийлдэс судлалын наад зах нь хоёр аргыг, жишээ нь ББНУ эсхүл ФТА ба ХХУ эсхүл Шб-ЕЛИЗА аргыг зэрэгцүүлэн хэрэглэхийг зөвлөдөг. Ийлдэс судлал болон АБС аль аль аргаар зэрэгцүүлж шинжилбэл мэдрэх чанар улам дээшилнэ.

(c) Өвчний тархалт бага эсхүл бараг өвчингүй болсон бүсэд ийлдэс судлалын шинжилгээний эерэг дүнгийн урьдчилан таамагласан утга маш бага байж болно. Ийм нөхцөлд эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулахад ихэнхдээ үүсгэгчийг ялган таних шаардлага гарна. Халдвартай сүрэгт ийлдэс судлалын аливаа шинжилгээ эерэг дүн үзүүлбэл эмнэл зүйн тохиолдол батлагдсан гэж үзэх боломжтой. Ийлдэс судлалын аливаа шинжилгээний ямар ч эерэг дүнг эмнэл зүйн шинж тэмдэг байхгүй байсан ч халдвартай гэж үзнэ. Өвчний тархалт бага эсхүл бараг өвчингүй болсон бүсэд ийлдсийн шинжилгээгээр эерэг урвал үзүүлсэн бодгаль амьтанд өсгөвөрлөх арга (эсхүл ПГУ) эсхүл АБС-оор баталгаажуулна. Өвчнөөр тайван улс, бүсэд ийлдэс судлалын илрүүлэх болон баталгаажуулах аль аль аргаар эерэг дүн үзүүлсэн бол сэжигтэй гэж үзэх ба өсгөвөрлөх арга (эсхүл ПГУ) болон/эсхүл АБС-оор оношийг баталгаажуулна.

(d) Хуурамч эерэг урвал илэрч болно.

(e) S19 эсхүл Rev.1 вакцин арьсан дор тарьж хэрэглэдэг бүс нутагт энэ шинжилгээгээр вакцинаас үүссэн эсрэгбиеийг халдварын улмаас үүссэн эсрэгбиеэс ялгаварлах боломж олгоно.

(f) Зөвхөн саалийн үнээнд.

Үхэр, хонь, ямаа, тэмээ, гахайд хээл хаях бүх тохиолдол, төмсгийн үрэвслийг бруцеллёз өвчинд сэжиглэж сүргийн түвшинд мөшгөн сурвалжлах судалгаа хийгээд лабораторийн шинжилгээнд сорьц илгээнэ. Эмнэл зүйн шинж тодорхой бус, бруцелийг ялган авч дүйн тогтоох замаар бруцелийн халдварыг мадаггүй оношлох бактери судлалын шинжилгээ хийх нөхцөл байхгүй тухайн тохиолдолд молекулын эсхүл дархлаа судлалын аргад тулгуурлан оношилно.

1. Үүсгэгч илрүүлэх

Эдүгээ хэдийгээр төрөл бүрийн молекулын шинжилгээгээр бруцелийг мадаггүй ялган таних боломжтой болсон ч бактери өсгөвөрлөх арга нь бруцелийг өсгөвөрлөгдөх шинж чанараар нь ялган таних сонгодог арга хэвээр байна.

Сэжиг бүхий тохиолдлоос сорьц авсныхаа дараа яаралтай хөргөөд (4°C) хамгийн шуурхай аргаар лабораторид тээвэрлэн хүргэнэ. Тээвэрлэх хугацаа 12 цагаас хэтрэхээр бол үтрээний арчдасаас бусад сорьцыг хөлдөөнө (–20°C). Лабораторид ирсэн сорьцыг хэрэв тэр даруй өсгөвөрлөхөөргүй бол хөлдүү хэвээр хадгална (Alton нар, 1988). Ямар ч нөхцөлд сорьцыг богино хугацаанд тээвэрлэж, хадгалж чадсан бол ялангуяа бруцелийн анхны тоо сорьцод доогуур байсан ч бруцелийг ялган авах магадлал өндөр байдаг. Амьтны сорьцод бруцелийг амьдрах чадвартай удаан байлгаж чадах зөөвөрлөлтийн тусгайлсан орчин байдаггүй.

1.1. Будах арга

Бруцел нь 0.6-1.5 мкм урт, 0.5-0.7 мкм өргөн хэмжээтэй коккбацил эсхүл богино савханцар бактери юм. Бруцел ихэвчлэн дангаараа байх ба хосоор эсхүл жижиг бүлгээр байх нь ховор. Бруцел хэлбэр дүрсийн хувьд хуучирсан өсгөвөрт л өөрчлөгдөж болохоос бусад тохиолдолд хэлбэр зүйн хувьд маш тогтвортой юм. Бруцел хөдөлгөөнгүй, үрэнцэр хэлбэрт шилжихгүй, шилбүүр эсхүл жинхэнэ бүрээс (капсул) үүсгэхгүй. Бруцел Грам сөрөг бөгөөд хоёр туйл нь ихэвчлэн будагдахгүй. Бруцел сул хүчлийн үйлчлэлийг тэсвэрлэж өнгөө алддаггүй учир Штампын өөрчилсөн Цель-Нийлсоны аргаар будахад улаанаар будагдана (Alton нар, 1988). Өмнө нь халааж эсхүл этанолоор бэхжүүлсэн эрхтэн эсхүл биологийн шингэний түрхцийг энэ аргаар будахад бруцел үүсгэгч хөх дэвсгэр дээр улаанаар будагдаж харагдана. Флюорохром эсхүл пероксидазагаар тэмдэглэсэн эсрэгбиеийн коньюгатад суурилсан аргыг хэрэглэж болно. Бруцелтэй төстэй хэлбэр бүхий хүчил тэсвэрлэх чанар сул эсхүл дархлаа-өвөрмөц будагдах үүсгэгч эс дотор орших нь бруцеллёз гэдгийг харуулах урьдчилсан нотолгоо болно. Гэвч эдгээр аргыг бруцелийн тоо ихэвчлэн цөөн байдаг сүү, сүүн бүтээгдэхүүнд хэрэглэх боломжгүй эсхүл мэдрэх чанар нь сул байх бөгөөд үр дүнг үнэлэхэд тосны бөмбөлөг байнга саад учруулна. Түүнчлэн хээл хаяулдаг *Chlamydia abortus* эсхүл *Coxiella burnetii* гэх мэт үүсгэгчийг эдгээр бэлдмэлд бруцелийн үүсгэгчээс ялгаварлахад хэцүү учраас Штампын аргаар шинжлэхэд гарсан эерэг дүнг үнэлэхдээ анхааралтай хандах хэрэгтэй. Шинжилгээний эерэг эсхүл сөрөг аль ч үр дүнг өсгөвөрлөх аргаар баталгаажуулна.

Мөн полимеразагийн гинжин урвал (ПГУ)-ыг төрөл бүрийн биологийн сорьцод үүсгэгч илрүүлэхэд ашиглаж болох боловч (Bricker, 2002; Whatmore & Gopaul, 2011) шинжлэх дээжийн эзлэхүүн хязгаартай байдаг учраас мэдрэх чанарын хувьд бактер судлалын

сонгодог аргаас доогуур байж болох юм. Амьд бактери үлдээгүй гэж үзсэн, муу хадгалсан сорьцод халдварыг молекул шинжилгээний аргаар илрүүлж болно.

1.2. Сорьц цуглуулах, өсгөвөрлөх

Үүсгэгчийг бактери судлалын аргаар ялгах нь удаан, зардал их, төвөгтэй боловч энэ аргыг өвчнийг баталгаажуулах, бруцелийн холбогдох зүйлийг тодорхойлох бүрд боломжтой бол ашиглах хэрэгтэй. Мөн түүнчлэн энэ нь нуклеотидийн дарааллыг өндөр чадамжтай аргаар тогтоох зэрэг эпидемиологийн шинэ арга ашиглах боломж олгоно. Хэдийгээр ихэнхдээ энэ аргыг төдийлөн мэдрэмтгий биш гэж үздэг ч сорьцын төрөл, тоо, тэдгээрийн хадгалалт, өсгөврийн хэмжээ, тэжээлт орчныг оновчтой болгосон нөхцөлд ихээхэн үр дүнтэй арга юм.

1.2.1. Үндсэн тэжээлт орчин

Бруцелийг голдуу хатуу тэжээлт орчинд шууд ялган өсгөвөрлөнө. Ерөнхийдөө энэ арга нь ургаж байгаа колонийг ялган авах, нарийн таньж тогтоох боломж олгодог хамгийн зохистой арга юм. Түүнчлэн ийм тэжээлт орчин гөлгөр бус мутант үүсэх болон хэт их бохирдохыг хязгаарлана. Харин шингэн тэжээлт орчныг эзлэхүүн ихтэй сорьцод эсхүл тэжээлт орчныг баяжуулах зорилгоор хэрэглэнэ. Бруцелийн тэжээлт орчны суурь, триптоз (эсхүл триптиказ) шар буурцгийн агар (ТШБА) гэх мэт төрөл бүрийн хуурай тэжээлт орчин худалдаанд гарсан байна. *B. abortus* бх. 2 зэрэг омгийг өсгөвөрлөх тэжээлт орчинд үхрийн эсхүл адууны 2-5%-ийн ийлдэс нэмэх шаардлагатай ба олон лабораторид цустай агарын суурь, Колумбийн агар зэрэг тэжээлт орчны суурьт төлөвлөсөн арга зүйн дагуу ийлдэс нэмдэг нь маш сайн үр дүн өгч байна. Ийлдэс-декстроз агар (ИДА) эсхүл глицерин-декстроз агар зэрэг бусад тохиромжтой тэжээлт орчныг хэрэглэж болно (Alton нар*,* 1988). ИДА-г ихэвчлэн колонийн хэлбэр зүйг судлахад хэрэглэхийг эрхэмлэдэг. Баяжуулсан тэжээлт орчин шаарддаг цус болон биеийн бусад шингэн эсхүл сүүнээс бруцел ялгахад Кастаниедагийн гэж нэрлэгддэг сонгомол бус, савандаа хатуу, шингэн аль алийг агуулсан тэжээлт орчныг хэрэглэхийг зөвлөдөг. Бруцелүүд шөлөн орчинд задрах хандлагатай болж бактери судлалын ердийн аргаар биохэвшил тодорхойлоход төвөг учруулдаг учраас Кастаниедагийн орчин хэрэглэнэ.

1.2.2. Сонгомол тэжээлт орчин

Дээр дурдсан бүх тэжээлт орчны суурийг сонгомол (селектив) орчин бэлтгэхэд ашиглана. Бруцелээс өөр бичил биетний ургалтыг дарангуйлахын тулд тохирох антибиотик хэрэглэнэ.

Хамгийн өргөн хэрэглэдэг сонгомол тэжээлт орчин нь Форелийн өөрчилсөн орчин (Stack нар*,* 2002) юм. 1 литр агарт: полимиксин В сульфат (5000 нэгж = 5 мг); бацитрацин (25,000 нэгж = 25 мг); натамицин (50 мг); налидиксийн хүчил (5 мг); нистатин (100,000 нэгж); ванкомицин (20 мг) нэмнэ. Тохирох антибиотикийн нэмэлтийг хөлдөөн хатаагаад худалдаанд гаргасан байдаг. Гэвч налидиксийн хүчил, бацитрацин Форелийн орчинд ордог төвшрүүлэгтэй байхдаа *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* омгийг идэвхгүйжүүлэх нөлөө үзүүлнэ. Ийм учраас Форелийн орчин, түүнээс сонгомол чанараар бага Тайер-Мартинсийн өөрчилсөн тэжээлт (ТМө) орчныг зэрэгцүүлэн хэрэглэх нь мал эмнэлгийн хээрийн сорьцоос бруцел анхлан ялгахад сонгон хэрэглэх зөв арга гэж үзнэ. Гэвч ТМө орчны суурь нь гемоглобин агуулдгаас тунгалаг биш байх ба энэ нь бруцелийг урьдчилан ялган таних хамгийн практик арга болсон колонийн хэлбэр зүйг шууд харах боломжгүй болгоно (Alton нар*,* 1988).

Мигуэль нар (2011) сонгомол, тунгалаг тэжээлт орчны (CITA гэж нэрлэсэн) найрлагыг зохиожээ. Үүнийг бэлтгэхдээ цустай агарын суурийг үндсэн бүрэлдэхүүн хэсэг болгон аваад тугалын 5%-ийн ариун ийлдэс болон ванкомицин (20 мг/литр), колистин метансульфонат (7.5 мг/литр), нитрофурантоин (10 мг/литр), нистатин (100,000 олон улсын нэгж [ОУН)]/литр), амфотерицин В (4 мг/литр) нэмнэ. Антибиотикийн энэ холимгийг бэлтгэхдээ ванкомицин, колистин, нистатинийг жинлэн 50 мл эзлэхүүнтэй ариун саванд хийж холимгийг ариун нэрмэл устай 1:1 харьцаагаар хольсон метилийн абсолют спиртийн уусмалаар чийглэнэ. Ариун цодонд нитрофурантоиныг жинлэж 0.1 М NaOH-ийн 1 мл уусмалд (0.22 мкм-ийн шүүлтүүрээр урьдчилан шүүж ариутгана) уусгана. Төгсгөлд нь 20 мл-ийн ариун саванд 10 мг ампотерицин В-г жинлэн авч 1 мл диметил сульфоксидод уусгана. Бүрэн ууссаны дараа ариун фосфатын буфер уусмалын (ФБУ) (pH=7.2 ± 0.2) 10 mM

уусмалаас 9 мл нэмнэ. Ампотерицин В-ийн эцсийн төвшрүүлэг 1 мг/мл болох ба 4 мл-ийм уусмал 1 литр тэжээлт орчинд шаардагдана. Үлдсэн ампотерицин В-ийн уусмалыг 5°C ±3°C-д хэдэн хоног хадгалж байгаад дараагийн шинжилгээнд хэрэглэнэ. Хэдийгээр Форелийн болон CITA орчин хоёулыг нэгэн зэрэг хэрэглэхэд оношилгооны мэдрэх чанар дээд зэрэгт хүрч байсан ч энэхүү CITA орчин нь бохирдуулагч ихэнх бичил биетний ургалтыг саатуулж харин бруцелийн бүх зүйлийг өсгөвөрлөх боломж олгохын зэрэгцээ хээрийн сорьцоос бруцелийн бүх гөлгөр зүйлийг ялгахад Форелийн болон ТМө орчноос илүү мэдрэмтгий байснаас аливаа бруцелийг ялган авахад сонгон хэрэглэх сонгомол тэжээлт орчин гэгдэх болжээ (De Miguel нар, 2011).

B. abortus омог, түүний дотор вакцины RB51 омгийг өмнө хэрэглэж байсан орчноос илүү үр дүнтэй сонгон өсгөвөрлөх боломжтой бруцелийн өөрчилсөн сонгомол тэжээлт орчныг (MBS гэж нэрлэсэн) боловсруулаад байгаа боловч цаашид түүний үйлчлэлийг нотлон баталгаажуулах талаар судалгаа хийх хэрэгтэй байна (Her нар, 2010).

B. abortus, түүнчлэн *B. ovis*-ын хэд хэдэн биохэвшлийн өсгөвөрлөгдөх нөхцөлөөс ялгаатай нь *B. melitensis* эсхүл *B. suis*-ийн өсгөвөржилт өсгөвөрлөж байгаа 5–10% CO_2 бүхий (хүснэгт 2) агаараас хамаардаггүй, гэхдээ CO_2-оор ийнхүү баяжуулсан агаар бүх бруцелийг өсгөвөрлөхөд тохиромжтой байдаг.

Сүү, уураг сүү болон хээл хаялттай холбоотой бус эдийн сорьц дахь бруцелийн тоо цөөн байх магадлалтай тул баяжуулалт хийнэ. Сүү хурилдуурдахад гарсан цөцгий болон тунашаас өсгөвөр хийвэл үр дүнд хүрэх ба харин энэ тохиолдолд мананцар үүсгэхээс сэргийлэх хэрэгтэй. Хурилдуурдахтай холбоотой эрсдэл үүсгэлгүйгээр сүүнээс үүсгэгч өсгөвөрлөх илүү практик арга бол сүүний сорьц тус бүрээс Форелийн болон CITA орчинд хоёуланд нь өсгөвөрлөх аяганы тоог олшруулж (наад зах нь дэлэнгийн хэлтэр бүрээс хоёр аяганд) аяга бүрд 0.5 мл сүүгээр тарилт хийх арга юм.

Ийлдэс-декстрозын шөл, триптозын шөл эсхүл триптиказ-шар буурцгийн шөл эсхүл бруцелийн шөлөөс бүрдэх, ампотерицин В (1 мкг/мл), ванкомицин (20 мкг/мл) антибиотикийн хольц (бүгд эцсийн төвшрүүлэг) нэмсэн шингэн тэжээлт орчинд баяжуулалт хийнэ. Баяжуулах орчныг 37°C ± 2°C-д 5–10% (э/э) CO_2 бүхий агаарт 6 долоо хоног хүртэл өсгөвөрлөх ба ингэхдээ долоо хоног тутамд Форелийн болон CITA хатуу, сонгомол орчинд сэлгэн өсгөвөрлөнө. Сэлгэн өсгөвөрлөлтийг цөөлөхийн тулд боломжтой бол хатуу, шингэн сонгомол тэжээлт орчны аль алийг нэг саванд агуулдаг давхар орчныг ашиглана. Дор дурдсан антибиотикийг шингэн хэсэгтээ агуулдаг Кастаниедагийн орчны сууриас бүрдэх сонгомол, давхар орчныг зарим үед сүүнээс бруцелийг ялгахад ашиглахыг зөвлөдөг (нэг литр тэжээлт орчинд агуулагдах хэмжээ): полимиксин В (сульфат) (6000 нэгж = 6 мг); бацитрацин (25,000 нэгж = 25 мг); натамицин (50 мг); налидиксийн хүчил (5 мг); ампотерицин В (1 мг); ванкомицийн (20 мг); D-циклосерин (100 мг).

Хүснэгт 2. Бруцелийн зүйл хоорондын ялгагдах шинжүүд

Зүйлийн нэр	Колонийн хэлбэрзүй[b]	Ийлдэс шаардлагатай эсэх	Фагаар задрах[a]					Оксиказа	Уреазагийн идэвх	Эзэн амьтан
			Tb		Wb	Iz1	R/C			
			RTD[c]	10^4RTD	RTD	RTD	RTD			
B. abortus	S	–[d]	+	+	+	+	–	(+)[e]	(+)[f]	Үхэр, бусад *Bovidae*
B. melitensis	S		–	–	(–)[g]	+	–	(+)	+[h]	Хонь, ямаа
B. suis	S	–	–	+	(+)[i]	(+)[i]	–	+	+[j]	Бх. 1: гахай Бх. 2: гахай, туулай Бх. 3: гахай Бх. 4: цаа буга Бх. 5: мэрэгч
B. neotomae	S	–	–[k]	+	+	+	–	–	+[j]	Цөлийн харх[l]
B. ovis	R	+	–	–	–	–	+	–	–	Хонь
B. canis	R	–	–	–	–	–	+	+	+[j]	Нохой

B. ceti	S	ND	(–)		(+)	(+)	–	(+)	+	Халим хэлбэртэн (Cetaceans)
B. pinnipedialis	S	ND	(–)		(+)	(+)	–	(+)	+[h]	Сэлүүр хөлтөн (Pinnipeds)
B. microti	S	–	–	+	+	+	ND	+	+[h]	тодорхойгүй[n]
B. inopinata	S	ND	–	ND	ND	ND	ND	ND	+[j]	тодорхойгүй
B. papionis	S		PL[m]	PL[m]	+	ND	–	–	+[j]	тодорхойгүй
B. vulpis	S		+		+	+	–	–	+	тодорхойгүй

Эх сурвалж: Альтон нар 1988, Бруцеллёзын талаарх ХХААБ/ДЭМБ-ын хамтарсан экспертийн хороо, Ватмор (2009), Ватмор нар (2014), Шолц нар (2016).

Түлхүүр:

(+)/(–)	ихэнх өсгөвөр эерэг/сөрөг
a	Фаг: Тбилис (Tb), Вейбриж (Wb), Изатнагар 1 (Iz1), R/C ердийн тохиолдох фаг
b	S: гөлгөр, R: барзгар
c	RTD: шинжилгээний ердийн шингэлэлт
d	*B. abortus* бх. 2-ыг анхлан ялган авах өсгөвөрлөлтөд ихэнхдээ ийлдэс шаардлагатай
e	Африкийн Зарим *B. abortus* бх. 3-ын өсгөвөр сөрөг байна
f	544 омог, зарим хээрийн сөрөг омгоос бусад нь дунд зэргийн хэмжээнд
g	Зарим өсгөвөр Wb-ээр задарна
h	Зарим түргэн өсгөвөрөөс бусад нь удаан
i	*B. suis* бх. 2-ын зарим өсгөвөр Wb эсхүл Iz1 фагаар задрахгүй эсхүл хэсэгчлэн задарна
j	Түргэн задарна
k	минутын товгор
l	*Neotoma lepida*
m	Хэсэгчлэн задарна
n	Зэрлэг олон хөхтөн (мэрэгч, үнэг, зэрлэг гахай), хоёр нутагтан, орчноос ялгасан омог
ND	Тодорхойлоогүй

Хэрэглэх бүх тэжээлт орчны чанарыг лавлагааны омог ашиглан шалгаж шаардлага хангаж байгаа эсэхийг харуулна. *B. abortus* бх. 2, *B. ovis, B. suis* бх. 2 зэрэг амархан өсгөвөрлөгддөггүй омгоос хийх тарилт жижигхэн байх нь зохистой.

Тохирсон хатуу тэжээлт орчин дээр *B. abortus*, *B. melitensis, B. suis*-ийн колони өсгөвөрлөлтийн 3-4 хоногт илэрхий харагдана. Өсгөвөрлөлтийн 4 дэх хоногоос бруцелийн колони дугуйрч голч нь 1-2 мм, гөлгөр захтай болно. Тунгалаг тэжээлт орчныг нэвт харахад эдгээр колони бараг тунгалаг, цайвар шаргал өнгөтэй байна. Дээрээс харахад колони гүдгэр, сувдан цагаан өнгөтэй харагдана. Дараа нь колони томорч бага зэрэг бараан өнгөтэй болно. Бруцелийн гөлгөр (S) өсгөвөр ургалтын явцад, ялангуяа сэлгэн өсгөвөрлөхөд өөрчлөгдөж барзгар (R) хэлбэрт шилжих хандлагатай байдаг. Дараа нь өсгөвөр улам бүүдийж илүү мөхлөгжин, гадаргуу нь бүрсийж ойсон болон нэвт гэрлээр харахад сарнимал цагаанаас хүрэн өнгөтэй харагдана. Кристал виолет будгаар будаж шилжилтийг дараах байдлаар хялбархан шалгана: барзгар колони улаан/нил ягаанаар, гөлгөр колони будагдахгүй эсхүл цагаан шаргал өнгөөр будагдана. Хэрэв колони гөлгөр байвал гөлгөр бруцелийн эсрэг ийлдсээр шалгах эсхүл хэрэв байгаа бол дан өвөрмөц А болон М эсрэг ийлдсээр шалгана.

Гөлгөр бус колони илэрсэн бол өсгөврийг бруцелийн R эсрэгтөрөгчийн эсрэг ийлдсээр шалгана. Колонийн хэлбэр зүйд өөрчлөлт орох нь үндсэндээ хоруу чанар, ийлдэс судлалын шинж чанар, эсхүл фагийн мэдрэх чанарт өөрчлөлт орсонтой холбоотой байна. Колонийн өвөрмөц хэв шинжит хэлбэр, бруцел өвөрмөц эсрэг ийлдэстэй нааалдуулах урвал болон дараачийн оксидаза, уреаза сорилоор эерэг гарсан нөхцөлд өсгөврийг урьдчилсан байдлаар бруцел гэж ялган таньж болно (хүснэгт 2 ба 3-ыг үз). Гэвч тэдгээрийг лавлах лабораторид үргэлжлүүлэн баталтгаажуулах, хэвшлийг тогтоохыг зөвлөдөг.

1.2.3. Сорьц цуглуулах, өсгөвөрлөх

Өсгөвөрлөх аргаар амьтны бруцеллёз өвчнийг оношлоход хэрэглэх сорьцыг эмнэл зүйн шинж тэмдгийн илрэлээс хамааруулан сонгоно. Хамгийн тохиромжтой сорьц нь үтрээний шүүрэл (арчдас), зулбадас (ходоодны агуулагдахуун, дэлүү, уушги), хаг судас, сүү, үр, үений эсхүл түүнийг тойрсон усан хавангийн шингэн юм. Амьтны хүүрээс торлог хөхөлжийн системийн эд (толгой, дэлэн, үржлийн эрхтний тунгалгийн зангилаа, дэлүү), хээлтэй үеийн эсхүл төллөсний дараах үеийн сав, дэлэнгээс сорьц авна. Хэвийн нөхцөлд 3-4 хоногт өсгөвөрлөгдөх ба сөрөг гэж үзээд 7-10 хоноогүй байхад нь хаяж болохгүй. Бруцелийн тоо цөөхөн нөхцөлд дээжээс өсгөвөр гарах магадлал маш бага тул баяжуулах тэжээлт орчин хэрэглэх, мэдрэх чанарыг сайжруулахын тулд зэрэгцүүлээд молекул түвшний илрүүлэх аргыг хэрэглэхийг бодолцох хэрэгтэй.

1.2.3.1. Эд

Сорьцыг ариун хэрэгслээр үжилгүйжүүлэх арга ажиллагааг баримтлан авна. Авсан эдийн сорьцоос илүүдэл хэсгийг (өөх зэрэг) зайлуулаад дараа нь хэрчиж жижиглэн, хатуу тэжээлт орчин эсхүл баяжуулах шөлөнд тарихын өмнө түүнийг ариун, бага зэргийн ФБУ-ын хамт багажаар няцалж бэлтгэнэ.

1.2.3.2. Үтрээний шүүрэл

Хээл хаях эсхүл төллөсний дараа үтрээнээс арчдас авах нь бруцел өсгөвөрлөх маш сайн сорьц бөгөөд зулбадасны материалыг бодвол ажиллагсдад учрах эрсдэл бага юм. Арчдасыг ашиглан шууд хатуу тэжээлт орчны гадаргууд татаж тарина.

1.2.3.3. Сүү

Сүүнээс өсгөвөр гаргах нь ялангуяа бодгалийн эсхүл сүргийн түвшинд бруцел илрүүлэхэд маш чухал ач холбогдолтой. Эх малын дэлэнг угааж хатаан халдваргүйжүүлсний дараа сүүний сорьцыг цэвэрхэн авна. Хувийн хамгаалах хувцсыг байнга өмсөнө. Сорьц болгон дэлэнгийн хэлтэр бүрээс 10-20 мл сүү авах ба сорьцыг солбицон бохирдуулахгүй байх үүднээс дараагийн малаас сорьц авах бүрдээ бээлийгээ солих эсхүл халдваргүйжүүлнэ. Саасан эхний сүүг асгаж сүүний сорьцыг ариун саванд шууд сааж авна. Сүү саасан гараар сүүнд хүрэхээс зайлсхийнэ. Сүүг хурилдуурдаж, тослог болон тунасан хэсгийг тус тусад нь эсхүл хольж хатуу тэжээлт орчны гадаргууд тарааж эсхүл дээр дурдсанчлан шууд татаж тарина. Нийлүүлсэн сүүний дээжид бруцел байвал тоо нь ихэвчлэн цөөн байх тул ийм дээжээс өсгөвөр гаргах магадлал маш бага байдаг.

Хүснэгт 3. Бруцелийн зүйлүүдийн биохэвшил хоорондын ялгагдах шинжүүд

Зүйл	Биохэвшил	CO_2 шаардагдах байдал	H_2S үүсгэлт	Будагтай орчинд ургах байдал [a]		Дан өвөрмөц ийлдсээр наалдуулах урвал			Лавлагаа омог		
				Тионин	Суурилаг фуксин	A	M	R	Омог	ATCC	NCTC
B. abortus	1	(+)[b]	+	–	+	+	–	–	544	23448	10093
	2	(+)[b]	+	–	–	+	–	–	86/8/59	23449	10501
	3[c]	(+)[b]	+	+	+	+	–	–	Tulya	23450	10502
	4	(+)[b]	+	–	(+)	–	+	–	292	23451	10503
	5	–	–	+	+	–	+	–	B3196	23452	10504
	6[c]	–	(–)	+	+	+	–	–	870	23453	10505
	9	+/–	+	+	+	–	+	–	C68	23455	10507
B. melitensis	1	–	–	+	+	–	+	–	16M	23456	10094
	2	–	–	+	+	+	–	–	63/9	23457	10508
	3	–	–	+	+	+	+	–	Ether	23458	10509
B. suis	1	–	+	+	(–)	+	–	–	1330	23444	10316
	2	–	–	+	–	+	–	–	Thomsen	23445	10510
	3	–	–	+	+	+	–	–	686	23446	10511
	4	–	–	+	(–)	+	+	–	40	23447	11364
	5	–	–	+	–	–	+	–	513	ND	11996
B. neotomae		–	+	–[d]	–	+	–	–	5K33	23459	10084
B. ovis		+	–	+	(–)	–	–	+	63/290	25840	10512
B. canis		–	–	+	(–)	–	–	+	RM6/66	23365	10854

B. ceti	(–)	–	(+)	(+)	+	(–)	–	B1/94 *BCCN 94-74*	ND	12891
B. pinnipedialis	(+)	–	+	(+)	(+)	(–)	–	B2/94 *BCCN 94-73*	ND	12890
B. microti	–	–	+	+	(–)	(+)	–	CCM4915 *BCCN 07-01* *CAPM 6434*	ND	ND
B. inopinata	–	+	+	+	–	+[e]		BO1 *BCCN 09-01* *CAPM 6436*	ND	ND
B. papionis	–	–	–	–	+	–	–	F8/08-60 CIRMBP 0958	ND	13660
B. vulpis	–	–	+	+	+	–		F60 BCCN 09-2 DSM 101715	ND	ND

Эх сурвалж: Альтон нар 1988, Бруцеллёзын талаарх НҮБ-ын ХХААБ/ДЭМБ-ын хамтарсан экспертийн хороо, Ватмор (2009), Ватмор нар (2014), Шолц нар (2016).

Түлхүүр:

(+)/(–)	ихэнх өсгөвөр эсрэг/сөрөг
a	Ийлдэс-декстрозтой агар дахь будагны төвшрүүлэг: 20 мкг/мл
b	Үндсэн өсгөвөрт ихэвчлэн эерэг
c	Бх. 3 ба 6-г илүү тодорхой ялгаварлахын тулд 40 мкг/мл төвшрүүлэгтэй тиониныг нэмж хэрэглэнэ: бх. 3 = +, бх. 6 = –
d	10 мкг/мл төвшрүүлэгтэй тионинд ургана
e	Сул наалдана
ND	Тодорхойлоогүй

1.2.3.4. Сүүн бүтээгдэхүүн

Бяслаг зэрэг сүүн бүтээгдэхүүнийг дээр тодорхойлсон тэжээлт орчинд өсгөвөрлөнө. Эдгээр бүтээгдэхүүн үүсгэгчийг цөөн тоогоор агуулах магадлалтай тул баяжуулах орчин эсхүл сонгомол тэжээлт орчин хэрэглэнэ. Өсгөвөрлөхийн өмнө сорьцыг сайтар жижиглэн нэгэн жигд болгоод дээр нь тохирох хэмжээгээр ариун ФБУ нэмж (хэт шингэлэхгүй) цахилгаан нунтаглагчид хийж сайтар холино. Холимгийн өнгөний хэсэг, үндсэн хэсэг бүгдээс нь өсгөвөрлөнө. Технологийн үйл ажиллагааны онцлогтой холбоотой тухайн физик-химийн нөхцөлөөс хамаарч бруцелүүд ургах, амьд орших эсхүл алга болох нь маш хурдан учир тэдгээрийн тархалт сүүн бүтээгдэхүүний янз бүрийн хэсэгт өөрчлөгдөнө.

1.2.3.5. Үений үрэвсэл/усан хаван – буглааны агуулагдахуун

Энэ төрлийн сорьцыг халдвар оруулалгүй цэвэрхэн цуглуулж сонгомол, хатуу тэжээлт орчны гадаргууд шууд тарааж тарина.

Дээрх бүх сорьцыг авсан даруйдаа хөргөж (4–10°C) хамгийн хурдан арга замаар лабораторид зөөвөрлөн хүргэнэ. Ингэж чадахгүй бол үүсгэгчийн амьдрах чадварыг алдагдуулахгүйн тулд сорьцыг хөлдөөн тээвэрлэнэ. Сүү, эдийн сорьц, бусад биологийн шингэнийг лабораторид хүлээж аваад хэрэв тэр даруйдаа өсгөвөрлөхөөргүй бол хөлдөөнө.

1.2.3.6. Цусны өсгөвөр

Малын цуснаас өсгөвөр гаргах боломжтой ч бактери ерөнхийдөө цусанд түр зуур эсхүл сэлгэх байдлаар тархах тул энэ аргыг өргөн хэрэглэдэггүй. Богино хугацаанд (4–7 хоног; Alton, 1988) өсгөвөр гаргах зорилгоор үл бүлэгнүүлэгчтэй (натрийн цитрат эсхүл гепарин, харин ЭДТА [этилен-диамин тетра цууны хүчил] хэрэглэхгүй) авсан цусыг сонгомол эсхүл сонгомол бус орчинд шууд өсгөвөрлөж болно. Триптиказ-шар буурцгийн шөл зэрэг тохирох сонгомол бус тэжээлт орчинд цуснаас тарилт хийж долоо хоногийн зайтай Форелийн тэжээлт орчинд 4 долоо хоног хүртэл сэлгэн өсгөвөрлөх хувилбар бий.

1.2.3.7. Амьтанд зорчуулах

Хэдийгээр он удаан жил хэрэглэж ирсэн түүхтэй ч зайлшгүй чухал биш бол лабораторийн амьтан ашиглахаас зайлсхийх хэрэгтэй бөгөөд гагцхүү маш их бохирдсон сорьц шинжлэх эсхүл сорьцод бруцелийн тоо бага байх магадлалтай зарим нөхцөлд бруцел илрүүлэх зорилгоор түүнийг хэрэглэж болно.

Амьтанд халдвар хийхдээ хулганын хураагуур судас эсхүл хэвлийн хөндийд, усан гахайн булчин, арьсан дор, хэвлийн хөндийд хийнэ. Энэ ажлыг 1.1.4 дүгээр бүлэгт заасны дагуу биоаюулгүйн шаардлага хангасан нөхцөлд гүйцэтгэнэ. Халдвар хийсэн хулганын дэлүүг халдвар хийснээс хойш 7 дахь хоногт, усан гахайн дэлүүг 3-6 долоо хоногийн дараа авч өсгөвөрлөнө. Усан гахайд задлан шинжилгээ хийхээс өмнө зүрхэнд хатгалт хийж цус авч ийлдэс бэлтгэн бруцелийн буфержүүлсэн эсрэгтөрөгчийн шинжилгээ хийхэд эерэг дүн үзүүлбэл бруцеллёз өвчин байх өндөр магадлалтай (Alton нар, 1988).

1.3. Ялган таних, хэвшил тогтоох

Бруцелийн өвөрмөц хэв шинжит хэлбэр бүхий бүх колониос түрхэц бэлтгэн Грамаар будаж шалгана. Ийлдэс судлалын шинж чанар ёсоор гөлгөр бус төлөвт байх үедээ будаг болон фагд мэдрэмтгий байдал нь ихэвчлэн өөрчлөгддөг бөгөөд колонийн хэлбэр зүйг анхаарах нь хэвшил тогтоох дор дурдсан шинжилгээнд чухал ач холбогдолтой. Колонийн хэлбэр зүйг судлахад зөвлөдөг арга нь: ойсон ташуу гэрлийн Хэнригийн арга, Браун нарын тодорхойлсон акриплавины сорил, кристал виолетээр колонийг будах Вайт нарын арга юм (Alton нар, 1988).

Дараах шинжилгээг хамтатган хэрэглэж бруцел бичил биетнийг зүйлийн болон биохэвшлийн түвшинд ялган танина. Үүнд: Грам эсхүл Штампын аргаар будаж үүсгэгчийн хэлбэр зүйг судлах, колонийн хэлбэр зүй, өсгөвөрлөгдөх байдлыг шууд харах, уреаза, оксидазагийн сорил тавих, бруцелийн эсрэг олон гарлын ийлдэс хэрэглэн тавиур шил дээр наалдуулах урвал тавих зэрэг болно. Үүсгэгчийн зүйл болон биохэвшлийг ялган танихад нарийн шинжилгээ (фаг задрах, A-эсрэг, M-эсрэг, R-эсрэг дан өвөрмөц ийлдсээр наалдуулах урвал тавих) шаардагдах ба тэдгээр аргыг хэрэглэх итгэмжлэл бүхий лавлах лабораторид шинжилгээ хийнэ. Тбилис (Tb), Вейбриж (Wb), Изатнагар 1 (Iz1), R/C зэрэг хэд хэдэн фагийг туршлагатай хүмүүс нэгэн зэрэг ашиглаж фагаар ялган таних систем бүрдүүлэн хэрэглэснээр бруцелийн зүйлийг бодитойгоор ялган танина.

Харин өсгөвөрлөхөд шаардагдах нэмэлт CO_2, H_2S-ын (цуу хүчлийн хар тугалганы цаасан туузаар илрүүлнэ) үүсэлт, суурилаг фуксин, тионинтэй орчинд өсгөвөрлөгдөх байдал зэрэг хэд хэдэн шинж чанарыг тусгай зориулалтын бус, дунд зэргийн тоноглолтой лабораторид (хүснэгт 2 ба 3-ыг үз) тогтмол хийдэг шинжилгээгээр тогтооно. Эдгээр шинжилгээний арга ялангуяа бруцелийн зүйл тогтоох түвшинд хэрэгтэй хэвээр байгаа ч биохэвшлийг эпидемиологийн маркер болгон авч үзэх нь улам бүр эргэлзээ төрүүлж байгаа, тэр дундаа *B. melitensis*-ийн, бас *B. abortus*-ын зарим биохэвшлийн тухайд генетикийн жинхэнэ ангилалтай нийцэхгүй байгаа нь молекул түвшинд нотлогдоод байна.

ШЛИМСХ (шингэнийг лазераар ионжуулан масс спестрометрээр хэмжих арга) буюу бичил биетний эсийн уургийн задаргийг харьцуулах масс-спектрометрийн аргыг оношилгооны бичил амь судлал болон бруцелийг ялган танихад хэрэглэх нь ихсэж байна. Энэ арга бруцелийн зүйлүүд доторх генетикийн ойр хамаарлаар бруцелийг төрлийн түвшинд ялган танихад үр дүнтэй нь харагдаж байгаа ч бэлэн ашиглах мэдээлэл хязгаарлагдмал учраас бруцелийн зүйлийг найдвартай, мадаггүй ялгаварлах боломж хараахан бүрдээгүй байна.

B. abortus, B. melitensis, B. suis омгийг хадгалах, хэвшил тогтоолгохоор лавлах лабораторид илгээхдээ зөвхөн гөлгөр колонийг сонгох нь маш чухал юм. Өсгөврийг түр хугацаагаар ашиглах бол 5°C ±3°C-д, удаан хугацаагаар бол хөлдөөн хатаагаад 15% (э/э) глицеринтэй триптозын шөлөнд эргэддэг тагтай шилэнд хийж ≤ –16°C-д хадгална. Тээвэрлэхдээ өсгөврийг хөлдөөн хатаагаад цодонд хийж багцлан эргэддэг тагтай хайрцагт хийж эсхүл эргэддэг тагтай лонхонд хийсэн мах пептоны тохирох ташуу агарт сэлгэн өсгөвөрлөж явуулна. Түүнчлэн омгийг зөөвөрлөх орчинд (жишээ нь Амис) хийгээд илгээж болох ч энэ нь задралд орохыг үгүйсгэхгүй.

Бруцелийн өсгөврийг тээвэрлэхэд лонх, хайрцгийн тагийг нягт таглаж поливинилхлоридийн туузаар битүүмжилнэ. Лонхыг уудаг цаас эсхүл хөвөнгөөр ороогоод полиэтилен уутанд хийж аюултай бараа тээвэрлэх талаар Олон улсын агаарын тээврийн холбоо (ОУАТХ)-оос гаргасан шаардлагын дагуу хатуу хайрцагт (гурван давхар савлагаа) савлана (ОУАТХ, 2021). Эдгээр журмыг энэ гарын авлагын 1.1.2. *Оношилгооны сорьц цуглуулах, тээвэрлэх, хадгалах* болон 1.1.3. *Биологийн материал тээвэрлэх* бүлэгт тус тус товчлон оруулсныг дагаж мөрдөнө.

1.4. Нуклейн хүчлийг илрүүлэн таних арга

ПГУ, түүний дотор бодит цагийн урвалын хувилбар нь бруцелийн зүйлийг илрүүлэн ялган таних нэмэлт арга юм (Bricker, 2002; Lopez-Goni нар, 2011; Ocampo-Sosa нар, 2005; Whatmore & Gopaul, 2011). ДНХ гомолог чанар бруцелийн төрөл дотор маш өндөр хэдий ч молекул түвшний хэд хэдэн уламжлалт арга, түүний дотор ПГУ, нуклейн хүчлийн таслагдах хэрчмийн уртын полиморфизм (RFLP), Саудерн блот арга нь бруцелийн зүйлийг болон тэдгээрийн зарим биохэвшлийг тодорхой хэмжээнд ялгаварлах боломж олгоно (Bricker, 2002; Moreno нар, 2002; Whatmore & Gopaul, 2011).

Бруцелийг ялгаварлах анхны зүйл-өвөрмөц мултифлес ПГУ-ыг Брикер нар (1994) боловсруулсан байна. AMOS-PCR гэж нэрлэгдэх энэ арга нь бруцелийн хромосом дахь IS711 жижиг оруулга хэсгийн дарааллын зүйл-өвөрмөц байршлаас үүдэлтэй полиморфизмд суурилсан ба олигонуклеотидийн таван праймер нь 1, 2, 4 биохэвшлийг хооронд нь ялгаварлахгүйгээр *B. abortus*-ыг ялган таних боловч 3, 5, 6, 9 биохэвшил бүхий *B. abortus*-ыг ялган илрүүлж чадахгүй. Өнгөрсөн хугацаанд уг аргын үр дүнг сайжруулах өөрчлөлт хийж *B. abortus*-ын вакцины омог, бусад биохэвшил, зүйлийг ялган таних омог-өвөрмөц праймер нэмж оруулжээ (Ocampo-Sosa нар, 2005). Бруцелийг нэг шатлалаар хялбархан ялган таних мултиплекс ПГУ-ын арга (Bruce-ladder) гарсан байна (Lopez- Goni нар, 2011). Өмнө гарсан ПГУ-аас энэ аргын гол давуу тал нь ихэнх бруцелийн зүйл болон вакцины *B. abortus* 19 дүгээр омог (S19), *B. abortus* RB51, *B. melitensis* Rev.1 омгийг ялгаварладагт оршино. Бусад ПГУ-аас ялгаатай нь Bruce-ladder цомгоор *B. neotomae, B. pinnipedialis*, *B. ceti*.-ийн ДНХ-ийг илрүүлэх боломжтой. Bruce-ladder ПГУ-ын анхны заавар одоо шинэчлэгдээд байна. Хэд хэдэн лабораторид баталгаажуулаад байгаа шинэчилсэн Bruce-ladder v2.0 цомгоор *B. suis* болон *B. canis*-ийг хооронд нь ялгаварлахын зэрэгцээ Канг нарын (2011) мэдээлсэн өөрчлөлтөөр бас *B. microti*-ийг ялгаварлах боломжтой болжээ. Үүнтэй төстэй, шинэчилсэн өөр нэг мултиплекс ПГУ-ыг (Suis-ladder) *B. suis*-ийн омгийг биохэвшлийн түвшинд түргэн, мадаггүй ялган таних зорилгоор боловсруулсан байна (Lopez-Goni нар, 2011). Бруцелийн бүх зүйлийг *B. suis*-ийн биохэвшил, вакцины омгийг ялган таних боломжтой өөр нэг хувилбар болох дан нуклеотидийн полиморфизмаар (SNP) ялгаварлах аргад суурилсан праймерийн уртасгалт эсхүл бодит цагийн ПГУ эсхүл лигазагийн гинжин урвалын аль аль аргыг боловсруулжээ. Эдгээр арга нь түргэн, хялбар, найдвартай бөгөөд популяцийн генетикийн найдвартай дүн шинжилгээнд тулгуурлан сонгон хэрэглэж байгаа маркерууд нь бруцелийн зүйл/биохэвшлийн өвөрмөц чанарыг хангахад тусална.

Эпидемиологийн чухал мэдээлэл өгч байдаг бусад хэд хэдэн аргыг боловсруулан өргөн хэрэглэж байна. Эдгээрт мултилокуст дарааллын хэвшил тогтоох арга (Whatmore & Foster, 2021) болон MLVA (multiple locus variable number of tandem repeats analysis)-д суурилсан хэвшил тогтоох хэд хэдэн арга орно (Le Fleche нар, 2006; Scholz & Vergnaud, 2013; Whatmore & Foster, 2021). Тухайн сонгосон маркераас хамааран эдгээр арга нь өсгөврийг зүйлийн түвшинд ялган таних, дэд зүйлийн түвшний эпидемиологийн мэдээллээр хангах боломж олгоно. Эцэст нь бүтэн геномын дараалалд суурилсан шинжилгээний арга нь ердийн тандах судалгаа болон хэд хэдэн халдварт өвчин, түүний дотор бруцеллёзын дэгдэлтийг илрүүлэх хэрэгсэл болон хурдан нэвтэрч байна. Эдүгээ хөгжүүлж байгаа төрөл бүрийн шинжилгээний аргын, тэр дундаа дан нуклеотидийн полиморфизмд суурилсан арга эсхүл геномын мултилокус дарааллаар хэвшил тогтоох (cgMLST) аргаар ген нэг бүрийг харьцуулж бүтэн геномын дараалал тогтоох арга чиглэл нь эпидемиологийн судалгаанаас илүү нарийн үр дүн гаргах боломж олгоно.

1.5. Вакцины омгийг ялган тогтоох

Вакцины *B. abortus* S19, *B. melitensis* Rev.1, *B. abortus* RB51 омгийг өвөрмөц ПГУ хэрэглэн (Kang нар, 2011; Lopez-Goñi нар, 2011) эсхүл эсийн өсгөвөрт тэдний өсгөвөржих шинж чанараар ялган тогтооно.

Brucella abortus S19 нь *B. abortus* омгийн бх. 1-ийн өвөрмөц хэв шинжит шинж чанарыг хадгалдаг ба CO_2 шаардахгүй, бензил пенициллин (3 мкг/мл = 5 ОУН/мл), тионины хөх (2 мкг/мл), эсхүл и-эритритол (1 мг/мл) (бүгд эцсийн төвшрүүлэгтэй) байгаа нөхцөлд ургахгүй, L-глутамат ихээр шаардана (Alton нар, 1988).

Brucella melitensis Rev.1 омог нь *B. melitensis*-ийн бх. 1 омгийн өвөрмөц хэв шинжит шинж чанарыг хадгалдаг ч хатуу тэжээлт орчинд маш жижиг колони үүсгэн өсгөвөрлөгдөх ба суурилаг фуксин, тионин (хоёул 20 мкг/мл) эсхүл бензил пенициллин (3 мкг/мл)-тэй нөхцөлд

ургахгүй, харин стрептомицин 2.5 эсхүл 5 мкг/мл (5 ОУН/мл) байхад өсгөвөрлөгдөнө (Alton нар, 1988).

Brucella abortus RB51 омгийг *B. abortus*-ын бх. 1 гөлгөр омгоос түүний барзгар байдал болон рифампицинтэй (нэг мл орчинд 250 мкг) орчинд ургах чанараар ялгаварлана.

2. Ийлдэс судлалын арга

Эпидемиологийн аливаа нөхцөл байдалд, бүх төрлийн мал, амьтанд тохирох ийлдэс судлалын шинжилгээний нэг ч арга байхгүй бөгөөд шинжилгээний аль ч аргад ялангуяа түүнийг бодгаль амьтанд хэрэглэхэд учир дутагдалтай. Тухайн оношилгооны аргын үр дүнд үнэлгээ хийх эсхүл үр дүнг ашиглах үүднээс шинжилгээний аргын хэрэгцээ, шинжилгээний үр дүнд нөлөөлөх хүчин зүйлийг харгалзан үзнэ. Бруцелийн гөлгөр омог ашиглан вакцинжуулалт хийсэн эпидемиологийн нэгжид ямар аргаар (тун/олгосон зам) вакцинжуулснаас хамааран үүссэн эсрэгбие нь халдварын хээрийн омогтой солбицох урвалд орох тул вакцинжуулсан амьтны дунд ийлдэс судлалаар эерэг үр гарна гэж таамаглаж болно. Үүнээс гадна хэд хэдэн бактери, ялангуяа *Yersinia enterocolitica* O:9 өдөөж болох эсрэгбиеийн хариу урвал нь бруцеллёзын ийлдэсний хуурамч эерэг урвал (ИХЭУ) үзүүлж ийлдэс судлалын үнэн зөв оношилгоог будилуулна. ИХЭУ бүх мал, амьтанд цаг хугацаа, бүс нутгаас хамааран янз бүрийн түвшинд гарна.

Ийлдэсний наалдуулах урвал (ИНУ)-ыг олон улсын худалдааны зорилгоор хэрэглэхэд үндсэндээ хангалтгүй гэж үздэг. Хавсарга холбох урвал (ХХУ) ИНУ-аас илүү өвөрмөц, мөн стандарт хэмжлийн нэгжтэй боловч хавсаргын эсрэг идэвх урвалын үр дүнд нөлөөлж болно. Энзим холбоост дархлааны урвал (ЕЛИЗА) болон флюоресценц туйлшруулалтын аргын (ФТА) оношилгооны эцсийн үр дүн нь ХХУ-тай дүйцэхүйц эсхүл түүнээс илүү сайн байдаг бөгөөд хэрэглэхэд илүү хялбар, илүү найдвартай учир эдгээр аргыг хэрэглэхийг эрхэмлэнэ. Эдгээр аргын оношилгооны гүйцэтгэлийг үхэр, бог мал, гахайд харьцуулан гаргасан байна.

Үндэсний болон орон нутгийн хэмжээнд бруцеллёз өвчинтэй тэмцэхэд Роз бенгалын урвал (РБУ) болон хавтанд наалдуулах буфержүүлсэн урвал, ЕЛИЗА, ФТА-ыг илрүүлэх шинжилгээний тохиромжтой арга гэж үздэг. Шинжилгээний зорилгоос хамаарч эерэг урвалтай дээжийг баталгаажуулалтын эсхүл орлуулах шинжилгээний аргаар дахин шинжилнэ.

Бусад амьтан, тухайлбал одос үхэр (*Bubalus bubalis*), Америк болон Европ бизон (*Bison bison, Bison bonasus*), сарлаг (*Bos grunniens*), хандгай (*Cervus elaphus*), тэмээ (*Camelus bactrianus*, *C. dromedarius*), Өмнөд Америкийн тэмээний овгийн амьтанд бруцелийн халдвар үхэрт тохиолддогтой нэгэн адил байна. Эдгээр амьтанд ийлдэс судлалын ижил арга хэрэглэх ба харин амьтны зүйл бүрд тохирох эсэхийг шалган баталгаажуулна.

2.1. Лавлагааны ийлдэс

ДМАЭМБ-ын лавлагааны стандарт гэж түүний эсрэг бусад аливаа стандартыг харьцуулж стандартчилсан ийлдэс юм. Эдгээр лавлагааны стандартыг үндэсний хэмжээний лавлах лабораториуд авч болох ба хоёрдогч эсхүл үндэсний стандартыг гаргаж авч, түүнд суурилан ажлын стандарт бэлтгэн оношилгооны лабораторид тогтмолжсон оношилгооны ажилд хэрэглэнэ.

Эдгээр ийлдсийг Олон улсын стандарт ийлдэс[2] болгон ДМАЭМБ-аас боловсруулж гаргасан. Дараах стандарт ийлдсийг хэрэглэх нь оношлох шинжилгээг уялдуулах, эсрэгтөрөгчийг стандартчилах ажлыг идэвхжүүлнэ.

i) РБУ, ХХУ, ИНУ болон сүүний цагариган урвал (СЦУ)-д ДМАЭМБ-ын Олон улсын стандарт ийлдэс (ОУСИ, өмнө нь ДЭМБ-ын хоёрдахь олон улсын стандарт, *Brucella abortus*-ын эсрэг ийлдэс гэж нэрлэж байв; ДЭМБ, 1953)-ийг ашиглана. Энэ ийлдэс нь үхрийн гаралтай, 1000 ОУН (ИНУ) болон 1000 ОУХХУН (олон улсын хавсарга холбох урвалын нэгж) агуулна.

ii) Шууд бус ЕЛИЗА (I-ELISA), өрсөлдөөнт эсхүл саатуулагч ЕЛИЗА, үхэрт ФТУ-аар шинжилгээ хийхэд хэрэглэх ДМАЭМБ-ын ЕЛИЗА-ийн гурван стандарт ийлдэс бий. Эдгээр ийлдэс мөн адил үхрийн гаралтай, илт эерэг (OIEELISASPSS), сул эерэг (OIEELISAWPSS), сөрөг (OIEELISANSS) стандартаас бүрдэнэ.

[2] ИБУИНХУ дахь ДМАЭМБ-ын Бруцеллёз өвчний лавлах лабораториос авах боломжтой (ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторийн цахим жагсаалт: https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

iii) Хонь, ямаанд I-ELISA, C-ELISA, ФТУ-аар шинжилгээ хийхэд Олон улсын стандарт *Brucella melitensis-ийн* эсрэг ийлдэс (ОУБмСИ) хэрэглэнэ (McGiven нар, 2011).

iv) Гахайд I-ELISA, C-ELISA, ФТУ-аар шинжилгээ хийхэд хэрэглэх ДМАЭМБ-ын олон улсын стандарт ийлдэс одоохондоо байхгүй. Гэхдээ гахайн I-ELISA, C-ELISA ба EUPigBSS-ийн Европын холбооны стандарт бий[3].

2.2. Эсрэгтөрөгч бэлтгэх

РБУ, ХХУ, ИНУ, ФТУ-ын шинжилгээнд хэрэглэх эсрэгтөрөгчийг бэлтгэхэд ямагт *Brucella abortus* омог 99 (Вейбриж) (S99)[3] эсхүл *B. abortus* омог 1119-3 (USDA) (S1119-3)[4] омог ашиглана. Эдгээр *B. abortus* омгийг ЕЛИЗА, Гаптений сорилд хэрэглэх уусдаг эсрэгтөрөгчийн (гөлгөр липополисахарид [S-LPS] эсхүл О- полисахарид [OPS]) эх үүсвэр болгон хэрэглэж болох ба энэ зорилгоор *B. melitensis* омог 16М-ийг ч бас хэрэглэж болно. *B. abortus* эсхүл *B. melitensis* 16М аль ч омгоор хийсэн эсрэгтөрөгчийг гөлгөр бруцелээр үүссэн ямар ч халдварыг илрүүлэхэд хэрэглэнэ.

Омог нь бүтэн гөлгөр, давсны уусмал, акриплавины 0.1%-ийн (ж/э) уусмалд өөрөө наалддаггүй байна. Эдгээр омог цэвэр өсгөвөр байх ёстой ба *B. abortus* бх. 1 эсхүл *B. melitensis* бх. 1-ийн CO_2-оос хамааралгүй шинж чанартай нь баталгаажсан байна. Жинхэнэ эх өсгөврийг цааш өсгөвөрлөж эдгээр омгийн баталгаатай шинж чанар бүхий эх омгийн бэлдцийг бэлтгэн хөлдөөн хатаах эсхүл шингэн азотод хөлдөөх аргаар хадгалж хамгаална.

Эсрэгтөрөгч бэлтгэхийн тулд эх өсгөврийг төмсний идээшмэл хэд хэдэн ташуу агарт тариад 37°C ± 2°C-д 48 цаг өсгөвөрлөнө. Дээр зөвлөсөнчлөн тохирох эх өсгөврийг ашигласан нөхцөлд 5%-иар адууны эсхүл дөнгөж төрсөн нялх тугалын ийлдэс эсхүл 0.1%-ийн хөрөнгөний ханд нэмсэн ИДА болон ТШБА бол шаардлага хангах хатуу тэжээлт орчин болж өгнө. Өсгөврийн цэвэршилтийг шалгаад ариун pH 6.4 ФБУ-д дахин уусган сэргээж Ру колбод цутгасан төмсний идээшмэлтэй агар эсхүл глицерин декстрозтой агарт тарина. Колботой өсгөврийн тарилт хийсэн гадаргууг доош харуулаад 37°C ±2°C-д 72 цаг өсгөвөрлөнө. Колбо тус бүрийн өсгөврөөс дээж авч Грамаар будаж цэвэршилтийг шалгана. Колбо тус бүрд 50-60 мл фенол давсны уусмал (натрийн хлоридийн 0.85% уусмалд 0.5%-иар фенол) нэмж хийгээд үүсгэгчийг зайлж авна. Колбыг аяархан зайлаад цийдмэгийг тунааж 80°C-д 90 минут халааж үүсгэгчийг идэвхгүйжүүлнэ. Үүсгэгчийн амьдрах чадварыг шалгасны дараа 5°C ± 3°C-д хадгална.

Өөр нэг хувилбар нь эсийг ферменторт дор дурдсан шингэн тэжээлт орчин ашиглан цувралаар эсхүл дамжмал өсгөвөр байдлаар үйлдвэрлэж болно. Шингэн орчны найрлагад: (цэвэршүүлсэн усны нэг литр тутамд) D-глюкоз (30 г), өндөр зэрэглэлийн пептон (30 г), хөрөнгөний эсийн ханд (Дифко) (10 г), натрийн хоёр молекул устай фосфат (9 г), хоёр натрт нэг молекул устай фосфат (3.3 г) орох ба анхны pH 6.6 (±0.2) байснаа өсгөвөрлөх явцад pH 7.2 (±0.2) болж өсөх хандлага гарна. Пептон, хөрөнгөний хандны бүх цувралыг шалгаж хэвийн бус эсхүл саланги эс үүсгэхгүйгээр сайн ургалт өгөх чанартай эсэхийг тогтооно. Өсгөвөрлөх явцад орчныг эрчимтэй агааржуулах, хүчтэй хутгах, 0.1 М HCl ариутгасан уусмал нэмэх замаар pH 7.2 (±0.2) тохируулах шаардлага гарна. Тарилт хийх эх омгийг дээр дурдсанаар бэлтгэнэ. Өсгөврийг 37°C ±2°C-д 48 цаг өсгөвөрлөнө. Дамжмал эс өсгөвөрлөх ажилд нэлээд хугацаа зарах ба өсгөвөрлөх ажлыг хэвийн явуулахад багагүй туршлага шаардана. Өсгөвөр цэвэр байх, амьдрах чадвартай үүсгэгчийн тоо тохиромжтой байх, барзгар хэлбэрт шилжчихгүй байлгахын тулд хатуу, шингэн аль ч орчинд өсгөвөрлөх үйл ажиллагааны явцад хяналт тавина. Аливаа эсрэгтөрөгч бэлтгэхэд хэрэглэх эсийг хурааж авах шатанд түүний цэвэршилт, гөлгөр гадаргуутай эсэхийг шалгана.

Фенолтой давсны уусмалаар шингэлж авсан өсгөврийг хурилдуурдах замаар үүсгэгчийг өтгөрүүлнэ. Үүсгэгчийг 80°C-д 90 минут халааж үхүүлээд 5°C ±3°C-д хадгална. Энэ нь физиологийн уусмалд бүрэлдсэн тогтвортой цийдмэг бөгөөд өөрөө наалдах шинж чанаргүй байна. Цийдмэгт үүсгэгчийн амьдрах чадварыг шалгах ба 37°C ±2°C-д 10 хоног өсгөвөрлөхөд өсгөвөржилт ажиглагдахгүй байх ёстой. Винтробын нарийхан, хэмжээстэй цодонд 1 мл цийдмэг хийж 3000 *g*-д 75 минут хурилдуурдан идэвхгүйжүүлсэн цийдмэг дэх тунасан эсийн эзлэхүүнийг тодорхойлно.

[3] Франц дахь ДМАЭМБ-ын Бруцеллёз өвчний лавлах лабораториос авах боломжтой.

[4] АНУ-ын Хөдөө аж ахуйн департамент, АНУ-ын Аиова муж, Амес хот, 1800, Дэитон гудамж, Үндэсний мал эмнэлгийн үйлчилгээний лабораториос авах боломжтой.

2.3. Бруцелийн буфержүүлсэн эсрэгтөрөгчийн арга (ББЭА)

2.3.1. Роз бенгалын урвал

Энэ урвал нь бенгалын ягаан будгаар будсан эсрэгтөрөгч ашиглан pH 3.65 ±0.05 хүргэн буфержүүлсэн энгийн наалдуулах урвал юм (Morgan нар, 1969).

2.3.1.1. Эсрэгтөрөгч бэлтгэх

РБУ-ын эсрэгтөрөгчийг бэлтгэхдээ үхүүлсэн *B. abortus* S99 эсхүл S1119-3 эсийг 5°C ±3°C-д 23,000 ***g***-аар 10 минут (эсхүл 14,000 *g*-д 40 минут) хурилдуурдан тунааж улмаар фенол давсны ариутгасан (0.5%) уусмалд 22.5 мл-д 1 г харьцаагаар нэгэн жигд дахин цийдмэгжүүлнэ.

(Жич: хэрэв эсийн баяжмал бэлтгэх явцад тунадасжуулагчаар натрийн карбоксиметил целлюозыг авч хэрэглэсэн бол будалт хийхээс өмнө цийдмэгийг урьтал шүүлтүүр бүхий AMF-CUNO Zeta-plus [CPR 01A] шүүлтүүрээр шүүж уусдаггүй үлдцийг авна.) Шингэн тэжээлт орчинд эс өсгөвөрлөж байгаа тохиолдолд (жишээ нь ферменторт) бактерийн цийдмэгийг хурилдуурдахаас өмнө 0.1 мкм шүүлтүүртэй тангент урсгалаар шүүх систем ашиглан шүүж фенол давсны ариутгасан уусмалаар гурав дахин угааж (1:3 харьцаа) өтгөрүүлэх боломжтой. Цийдмэгийн 35 мл бүрд ариутган цэвэршүүлсэн усанд 1% (ж/э)-иар уусгасан 1 мл Роз бенгалын (CI No. 45440) уусмал нэмж холимгийг тасалгааны хэмд 2 цаг холино. Холимгийг ариутгасан хөвөн шүүлтүүрээр шүүж 10,000 ***g***-аар хурилдуурдан будсан эсийг тунааж дараа нь 7 мл шингэлэгчид (21.1 г NaOH-ийг 353 мл ариутгасан фенол давсны уусмалд уусган 95 мл сүүний хүчил нэмээд ариутгасан фенол давсны уусмалыг 1056 мл хүртэл хийнэ) 1 г эс орох харьцаагаар нэгэн жигд уусган сэргээнэ. Цийдмэгийн өнгө тод ягаан, хурилдуурдсан сорьцын дээд шингэн хэсэг будаггүй, pH нь 3.65 ± 0.05 байна. Хөвөнгөөр шүүсний дараа цийдмэгийг Sartorius No. 13430 хийцийн шилэн хөвөн урьдал шүүлтүүрээр шүүж тунасан эсийн эзлэхүүнийг ойролцоогоор 8% байхаар тохируулаад ДМАЭМБ-ын ОУСИ-ын эсрэг стандартчилахаар хүлээлэгд оруулж харанхуй нөхцөлд 5°C ±3°C-д хадгална. Эсрэгтөрөгчийг үйлдвэрлэгчийн зөвлөсний дагуу хадгална. Түүнийг хөлдөөж болохгүй.

2.3.1.2. Эсрэгтөрөгчийг стандартчилах

Шинжилгээнд стандарт аргачлалд ашиглаж байгаа нөхцөлд РБУ-ын эсрэгтөрөгч нь 0.5%-ийн фенол давсны уусмал эсхүл физиологийн уусмалд шингэлсэн ДМАЭМБ-ын ОУСИ-ын 1/55 шингэлэлтэд биш харин 1/45 шингэлэлтэд эерэг урвал тодорхой үзүүлэх ёстой.

ОУБмСИ хэрэглэн нэмж шалгаж болно. Энэ стандартын эерэг үр дүн өгөх хамгийн дээд шингэрүүлэлт (ямааны сөрөгийлдсэнд) нь 1/16-д, сөрөг үр дүн өгөх хамгийн бага шингэрүүлэлт (ямааны сөрөгийлдсэнд) 1/200-д байхаар тус тус тогтоогдсон байна (McGiven нар, 2011).

Эсрэгтөрөгчийн шинэ болон өмнө нь стандартчилагдсан цувралын урвалжит чанарыг маш сайн тогтоосон лавлагааны цомог ийлдэстэй харьцуулж үзэхийг зөвлөдөг.

Гэвч ОУБмСИ-ийн эсрэг дээрх стандартчилал нь *B. melitensis*-ийн халдварыг бог малд оношлоход зориулсан Роз бенгалын урвалын эсрэгтөрөгчийн зарим цувралын мэдрэх чанар буурах, ХХУ-ын дүнгээс зөрөхөд хүргэж болзошгүй юм (Blasco нар, 1994a). Шинжилгээний стандарт аргачлалд дурдсан шиг бүгдийг ижил эзлэхүүнээр авахын оронд ийлдсийн гурван эзлэхүүн, эсрэгтөрөгчийн нэг эзлэхүүн (жишээ нь 75 мкл ба 25 мкл) хэрэглэвэл бог малыг ХХУ-аар шинжлэхэд гарах дүнгийн зөрөөг багасгаж болно. Гэвч РБУ-ын энэ өөрчлөлтийг үхэр, гахайн ийлдэс шинжлэхэд хэрэглэж болохгүй.

2.3.1.3. Аргачлал

i) Ийлдсийн сорьц, эсрэгтөрөгчийг тасалгааны хэмтэй (22°C ± 4°C) болгоно. Зөвхөн тухайн өдрийн шинжилгээнд хүрэлцэх эсрэгтөрөгчийг хөргөгчөөс гаргана.

ii) Ийлдсийн сорьцоос 25–30 мкл дээж авч цагаан хавтан, паалантай эсхүл хуванцар хавтан, эсхүл ДЭМБ-ын цус наалдуулах урвалын хавтанд хийнэ.

iii) Эсрэгтөрөгчтэй цодонг сайтар, гэхдээ аяархан зайлж ийлдэс тус бүрийн дуслын хажууд түүнтэй ижил хэмжээгээр дусаана.

iv) Хавтанд эсрэгтөрөгчийн сүүлийн дуслыг дусаасны дараа удаалгүй ийлдэс, эсрэгтөрөгчийг сайтар хольж (урвал бүрд цэвэр шил эсхүл хуванцар савх хэрэглэнэ) ойролцоогоор 2 см голчтой дугуй эсхүл зууван бүс үүсгэнэ.

v) Холимгийг ердийн зайлагч (урвалын бүс зууван бол) эсхүл гурван чиглэлээр зайлагч (урвалын бүс дугуй бол) дээр тавиад тасалгааны хэмд 4 минут аяархан зайлна.

vi) 4 минут өнгөрөнгүүт наалдуулах урвалын дүнг уншина. Аливаа өнгөтэй харагдахуйц наалдалтыг эерэг урвал гэж үзнэ. Хамгийн бага эерэг урвал өгсөн хяналтын ийлдсийг өдөр бүрийн шинжилгээ эхлэхийн өмнө шинжилж тухайн шинжилгээний нөхцөлд мэдрэх чанарыг шалгана.

РБУ нь маш их мэдрэмтгий урвал. Гэвч ийлдэс судлалын бусад аргын адилаар зарим үед үхэрт *B. abortus* S19 вакцинжуулалтын улмаас эсхүл ийлдэсний хуурамч эерэг урвал (ИХЭУ)-ийн улмаас эерэг дүн үзүүлнэ. Ийм байдал ИХЭУ-ийн улмаас бог мал, гахайд, түүнчлэн *B. melitensis* Rev.1 вакцин тарьсан бог малд тохиолдоно. Ийм учраас эерэг урвалыг баталгаажуулалтын эсхүл орлуулах тохиромжтой арга хэрэглэн баталгаажуулна (үүнд эпидемиологийн мөшгөх судалгаа орно). Эсрэгээрээ хуурамч сөрөг урвал ховор тохиолдоно. Гэсэн хэдий ч РБУ нь халдвартай сүргийг илрүүлэх, бруцеллёзгүй сүрэгт халдвар байхгүйг баталгаажуулахад тохирсон арга болох нь харагдсаар байна.

2.3.2. Хавтан дээр наалдуулах буфержүүлсэн урвал (ХНБУ)

2.3.2.1. Эсрэгтөрөгч бэлтгэх

ХНБУ-ын эсрэгтөрөгчийг *B. abortus* S1119-3 омог ашиглан Ангус нарын (1984) боловсруулсан аргачлалыг баримтлан бэлтгэнэ.

Будалтын хоёр уусмал шаардагдана: баталгаажсан хоёр будаг болох бриллиантын ногоон (2г/100мл) болон кристал виолет (1г/100мл) будгийг цэвэршүүлсэн усанд тус тусад нь уусган найруулна. Бэлтгэсэн хоёр уусмалыг 24 цаг тусад нь байлгасны дараа ижил хэмжээгээр авч бараан шилэн лонхонд холиод хэрэглэхийн өмнө 6 сараас доошгүй хугацаагаар хөргөгчид хадгална. Хольсон уусмалыг анх бэлтгэснээс хойш 6-12 сарын хугацаанд л ашиглана.

Фенол давсны ариутгасан 3-4 литр усанд натрийн гидроксидийг (150 г) аажим уусгаж буфержүүлсэн шингэлэгчийг бэлтгэнэ. Энэ уусмалд сүүний хүчил (675 мл) нэмээд фенол давсны ариутгасан уусмал 6 литр хүртэл нэмж эцсийн эзлэхүүнийг тохируулна. Уусмалын pH 3.65 ± 0.05 байна.

Brucella abortus S1119-3 тунасан эсийг фенол давсны уусмалд 250 г/литр төвшрүүлэгтэй болтол шингэлээд эсийн цийдмэгийн литр тутамд 6 мл будаг нэмж ариутгасан шингээгч хөвөнгөөр шүүхийн өмнө холимгийг сайтар сэгсэрч холино. Эсийг 5°C ±3°C-д 10,000 ***g***-аар хурилдуурдаж тунасан эсийг шингэлэгч буферээр 50 г/100 мл төвшрүүлэгтэй болтол дахин шингэлнэ. Энэ холимгийг 2 цаг сайтар сэгсэрч холиод 100 мл шингэлсэн эс тутамд 300 мл буфержүүлсэн шингэлэгч нэмэх замаар уусган сэргээнэ (эцсийн төвшрүүлэг 50г эс/400 мл буфержүүлсэн шингэлэгч). Эсийн төвшрүүлгийг буфержүүлсэн шингэлэгчид 11% (ж/э) болгож тохируулахаас өмнө холимгийг 20-24 цаг тасалгааны хэмд зайлна. Энэ цийдмэгийг шинжилгээ хийхийн өмнө хонуут зайлна. Чанарын эцсийн шалгалт хийхийг хүлээх хугацаанд эсрэгтөрөгчийг хэрэглэх шаардлага гартал 5°C ±3°C-д хадгална. Эсрэгтөрөгчийг хөлдөөж болохгүй.

Хавтан дахь буфержүүлсэн эсрэгтөрөгчийн pH 3.70 ±0.03 байх ба ийлдэс-эсрэгтөрөгчийн холимгийн pH 8:3 харьцаанд 4.02 ±0.04 байх ёстой. Будсан 11%-ийн эсийн цийдмэг хөх-ногоон харагдана. Хавтангийн буфержүүлсэн эсрэгтөрөгчийн багц тус бүрийг наад зах нь 10 долоо хоног урвал үзүүлж байсан ийлдэс шинжилж шалгах ба дүнг эсрэгтөрөгчийн өмнөх нэг ба түүнээс олон багцын үр дүнтэй харьцуулна. Боломжтой бол, эсрэгтөрөгчийн багцыг АНУ-ын ХАА Департаментын

Мал эмнэлгийн үйлчилгээний үндэсний лаборатори (МЭҮҮЛ)-ийн бэлтгэсэн стандарт эсрэгтөрөгчтэй харьцуулан шалгах хэрэгтэй (хаягийг 5-р зүүлт тайлбараас үз). Гэвч ДМАЭМБ-ын ОУСИ эсхүл ОУБмСИ-ийг хэрэглэн олон улсын хэмжээнд стандартчилах аргачлал гараагүй байна.

2.3.2.2. Аргачлал

i) Ийлдсийн сорьц, эсрэгтөрөгчийг тасалгааны хэмтэй (22°C ±4°C) болгоно. Зөвхөн тухайн өдрийн шинжилгээнд хүрэлцэх эсрэгтөрөгчийг хөргөгчөөс гаргана.

ii) Сорьцыг сайн холино. 4х4 см тэмдэглэсэн талбай бүхий шилэн хавтан дээр ийлдэс тус бүрээс 80 мкл-ийг дусаана.

iii) Эсрэгтөрөгчтэй цодонг сайтар, гэхдээ аяархан зайлж ийлдэс тус бүрийн дуслын хажууд 30 мкл хэмжээгээр дусаана.

iv) Хавтанд эсрэгтөрөгчийн сүүлийн дуслыг дусаасны дараа удаалгүй ийлдэс, эсрэгтөрөгчийг сайтар холино.

v) Урвал бүрд цэвэр шил эсхүл хуванцар тусдаа савх хэрэглэн хольж ойролцоогоор 3 см голчтой дугуй бүс үүсгэнэ.

vi) Анхны холилтын дараа хавтанг хазгай байрлалаар гурван удаа эргэлдүүлж урвалжийг жигд тараагаад тасалгааны хэмд чийгээ барьдаг хайрцагт хийн тасалгааны хэмд 4 минут байлгана.

vii) Хавтанг гаргаад дээр дурдсанаар эргүүлж хоёр дахь удаагаа 4 минут байлгана.

viii) Найман минутын хугацаа дуусангуут наалдуулах урвалын дүнг уншина. Аливаа харагдахуйц өнгөт наалдалтыг эерэг урвал гэж үзнэ. Хамгийн бага эерэг урвал өгсөн хяналтын ийлдсийг өдөр бүрийн шинжилгээ эхлэхийн өмнө шинжилж тухайн шинжилгээний нөхцөлд мэдрэх чанарыг шалгана.

РБУ-ын адилаар энэ урвал үхэрт ялангуяа вакцины үүсгэсэн эсрэгбиеийг илрүүлэхэд маш их мэдрэмтгий урвал бөгөөд эерэг дээжийг баталгаажуулалтын эсхүл орлуулах аргаар дахин шинжилнэ. Ихэвчлэн прозоны нөлөөгөөр хуурамч эерэг урвал тохиолдож болох ба түүнийг ийлдэс шингэлэх эсхүл тодорхой хугацааны дараа дахин шинжлэх замаар гаргахгүй байж болно. Шинжилгээний арга, гарах үр дүн нь тухайн оношилгоо хийх хэрэгцээ эсхүл хэрэглээнд нийцэх байдалд нөлөөлөх бүх хүчин зүйлийг харгалзан үзнэ. Зарим улсад БХНУ-ыг бог мал, гахайд өргөн хэрэглэж хангалттай сайн үр дүнд хүрсэн ч эдгээр зүйлийн амьтанд түүний оношилгооны ач холбогдлыг олон улсын хэмжээнд тогтоогоогүй байна.

2.4. Хавсарга холбох урвал

ХХУ нь өргөн ашиглагддаг боловч хэрэглэхэд ажиллагаа ихтэй, лабораторийн сайн нөхцөл болон урвалж бодисыг нарийн таньцлах, хадгалах талаар сайтар сурч дадлагажсан ажилтан шаардагдана. ХХУ-ын хэд хэдэн хувилбарыг ашиглаж байгаагаас түүнийг бичил таньцын хувилбараар ашиглах нь хамгийн тохиромжтой. Ийлдэс, эсрэгтөрөгч, хавсаргыг дулаанаар буюу 37°C ±2°C-д 30 минут эсхүл хүйтнээр буюу 5°C ±3°C-д 14–18 цагаар бэхжүүлж болно. Аль ч аргыг сонгоход цөөнгүй хүчин зүйл нөлөөлнө. Хүйтэн аргаар бэхжүүлэхэд чанар муу ийлдэсний хавсаргын эсрэг нөлөө илүү илэрдэг байхад 37°C ±2°C-д бэхжүүлэхэд прозоны давтамж, идэвх нэмэгдэнэ. Дээж бүрд шингэлэлтийн тоог шалгаж тогтооно.

Усан гахайн хавсаргын таньцалсан уусмалын орчинд хонины цусны улаан эс (ХЦУЭ)-ийг 100% задлахад шаардагдах хамгийн бага төвшрүүлгийг хэд дахин (голдуу 2-5 дахин) агуулах ХЦУЭ-ийн эсрэг туулайн ижил хэмжээтэй ийлдсээр мэдрэгжүүлсэн хонины цусны шинэхэн эсхүл хадгалаасласан янз бүрийн төвшрүүлэгтэй (ихэвчлэн 2%, 2.5%, 3%ийн цийдмэгийг зөвлөдөг) улаан эсийг ашиглан ХХУ тавих хэд хэдэн арга боловсруулжээ. Мэдрэгжүүлсэн ХЦУЭ-ийг 50% эсхүл 100% хоёулыг задлахад шаардагдах хавсаргын хэмжээг тогтоохын тулд усан гахайн хавсаргыг тусад нь таньцлана (арга зүйд зааснаар эсрэгтөрөгчтэй эсхүл эсрэгтөрөгчгүй нөхцөлд). Ингэж тогтоохдоо стандартчилагдсан цийдмэгийн эзлэхүүний нэгжээр буюу хавсаргын/цус задлах хамгийн бага тунг (С'Н эсхүл MHD_{50} эсхүл С'Н эсхүл MHD_{100}) 50% эсхүл 100% цус задлах нэгжээр илэрхийлнэ. Ерөнхийдөө бүлэг шинжилгээ бүрийн өмнө хавсаргыг таньцлахийг зөвлөдөг ба үүнд $С'Н_{50}$-

ийг хамгийн оновчтой тогтооход макро аргыг чухалчилдаг. Шинжилгээнд ихэвчлэн 1.25–2 $C'H_{100}$ эсхүл 5–6 $C'H_{50}$-ыг ашиглаж байна.

Барбиталаар (веронал) буфержүүлсэн физиологийн уусмал нь ХХУ-ын стандарт шингэлэгч юм. Энэ шингэлэгчийг худалдаанд бэлэн байдаг шахмалаар бэлтгэхээс гадна дараах байдлаар бэлтгэж болно. Цэвэршүүлсэн 1 литр усанд натрийн хлорид (42.5 г), барбитурын хүчил (2.875 г), натрийн диэтил барбитурат (1.875 г), магнийн сульфат (1.018 г), кальцийн хлорид (0.147 г) хийж бэлтгэсэн нөөц уусмалаас авч хэрэглэхийн өмнө дөрвөн эзлэхүүн 0.04%-ийн желатины уусмал нэмж шингэлнэ. Гэвч энэ буфер барбитурын уламжлалыг агуулах учир хэд хэдэн улсад цаашид ашиглагдах боломжгүй болжээ.

Кальци, магни агуулсан натрийн хлоридийн 0.85%-ийн барбитуратгүй уусмал хэрэглэн шаардлага хангах үр дүнд хүрч болох ба үүний тулд 1 М магнийн хлорид, 0.3 М кальцийн хлоридийн (усгүй MgCl2: 9.5 г, CaCl2: 3.7 г; цэвэршүүлсэн ус: 100 мл хүртэл) (бага хэмжээгээр 5°C ± 3°C-д хадгална) нөөц уусмалаас 1 мл-ийг авч 1 литр физиологийн уусмалд хийж бэлтгэнэ (Alton нар, 1988). Уусмалын pH маш чухал бөгөөд түүнийг 7.35 (± 0.05)-д ягштал барина. Вероналын буферийг сольсон барбитуратгүй буферийг Франц дахь ДМАЭМБ-ын Бруцеллёзын лавлах лабораторид[5] баталгаажуулсан байна.

2.4.1. Эсрэгтөрөгч бэлтгэх

Шинжилгээ хийх олон хувилбар байгаагаас аль ч аргачлалыг сонгон шинжилгээ хийхдээ *B. abortus*-ын S99 эсхүл S1119-3 зэрэг гөлгөр гадаргуутай, ДМЭАМБ-ын ОУСИ-ийн эсрэг стандартчилагдаж батлагдсан омгоор бэлтгэсэн эсрэгтөрөгч хэрэглэнэ. ХХУ-д хэрэглэх эсрэгтөрөгчийг дараах тусгайлсан аргаар бэлтгэх (Alton нар, 1988) эсхүл нөөц цийдмэгийг шингэлэн ХХУ-д зориулан баяжуулсан эсрэгтөрөгчийн цийдмэг дэх PCV-ийг ДМАЭМБ-ын ОУСИ-ийн эсрэг стандартчилахын өмнө ойролцоогоор 2% болгосны дараа бүтэн эсийн эсрэгтөрөгчийг ашиглаж болно.

2.4.2. Эсрэгтөрөгчийг стандартчилах

Эсрэгтөрөгчийг ДМАЭМБ-ын ОУСИ-ийн 1/200 шингэлэлтэд 50% хавсарга холболт өгч байхаар стандартчилах хэрэгтэй ба эсрэгтөрөгчийн хэтэрхий бага (эсхүл хэт өндөр) төвшрүүлэг ийлдэсний сул шингэлэлтэд 100% хавсарга холболт өгөхгүй байж болох тул ийлдэсний бага шингэлэлтэд эсрэгтөрөгч бүрэн хавсарга холболт өгч байх ёстой. Эсрэгтөрөгчийн хоёр шингэлэлт тохиромжтой нөхцөлд прозон гарахаас зайлсхийхийн тулд төвшрүүлгээр илүү эсрэгтөрөгчийн цийдмэгийг сонгоно. Эсрэгтөрөгчийг 1/10 харьцаагаар шингэлж 37°C ±2°C-д 18 цаг байлгасны дараа түүний харагдах байдал нэгэн жигд, нягт, ил харагдах бөөгнөрөл эсхүл тунашгүй цагаан өнгийн цийдмэг байна. Эсрэгтөрөгчийн ажлын цийдмэг нь урвал тавихад хавсаргын эсрэг нөлөө үзүүлэх ёсгүй. Эсрэгтөрөгчийг 5°C ±3°C-д хадгалах ба түүнийг хөлдөөж болохгүй.

2.4.3. Аргачлал (жишээ)

Шинжлэх шингэлээгүй ийлдэс, ажлын тохирсон стандартыг усан ваннд 60°C ±2°C-д 30 минут идэвхгүйжүүлнэ. Хэрэв өмнө нь ижил хэмжээний вероналын буфержүүлсэн давсны уусмалаар шингэлсэн бол эдгээр ийлдсийг 58°C ± 2°C-д 50 минут идэвхгүйжүүлнэ. Ердийн үед ийлдсийг ихэвчлэн зөвхөн дан шингэлэлтээр (ХХУ-ын сонгосон аргачлалаас хамааран ерөнхийдөө 1/4 эсхүл 1/5) шинжилдэг боловч худалдааны зорилгоор болон эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрсэн тохиолдолд прозоныг илрүүлэх зорилгоор дараалан шингэлэлт хийж шинжлэхийг зөвлөдөг.

U ёроолтой 96 үүртэй бичил таньцын стандарт хавтан ашиглан дараах байдлаар шинжилгээ хийнэ:

i) Идэвхгүйжүүлээгүй, шингэлсэн 25 мкл шинжлэх ийлдсийг нэг, хоёр, гуравдугаар мөрний үүрэнд хийнэ. Нэгдүгээр мөр нь ийлдэс тус бүрийн хавсаргын эсрэг нөлөөний хяналт болно. Нэгдүгээр мөрийн үүрнүүдэд (хавсаргын эсрэг хяналт) 25 мкл ХХУ-ын буфер нэмж эсрэгтөрөгчийг нөхнө. Хоёр дугаар мөрний үүрнээс бусад бүр үүрэнд 25 мкл ХХУ-ын буфер нэмнэ. Дараа нь гуравдугаар мөрний

[5] Франц дахь ДМАЭМБ-ын Бруцеллёз өвчний лавлах лабораториос авах боломжтой.

үүрнээс 25 мкл ийлдэс цааш шилжүүлэх замаар дараалсан хоёр шингэлэлт хийнэ. Сүүлийн мөрнөөс гарсан 25 мкл холимгийг асгана.

ii) Нэгдүгээр мөрнөөс бусад үүр бүрд ажлын шингэлэлт бүхий 25 мкл эсрэгтөрөгч нэмнэ.

iii) Шаардагдах нэгжийн тоогоор шингэлсэн 25 мкл хавсаргыг үүр бүрд нэмнэ.

iv) Дараах зүйл агуулах хяналтын үүрийг:

a) зөвхөн шингэлэгч,

b) хавсарга+шингэлэгч,

c) эсрэгтөрөгч+хавсарга+шингэлэгчийг

тохиолдол бүрд нийт 75 мкл эзлэхүүнтэй болтол тохируулна.

Тухайн шинжилгээний нөхцөлд мэдрэх чанарыг баталгаажуулахын тулд хамгийн бага эерэг урвал өгсөн хяналтын ийлдсийг бүлэг шинжилгээ хийх бүрд шинжилнэ.

v) Хавтанг 37°C ± 2°C-д 30 минут эсхүл 5°C ± 3°C-д хонуут байлгах ба мэдрэгжүүлсэн ХЦУЭ-ийн эзлэхүүнийг (аргаас хамаарч 25 эсхүл 50 мкл) үүр бүрд нэмнэ. Хавтанг 37°C ±2°C-д 30 минут дахин тавина.

vi) Хавтанг 5°C ± 3°C-д 1000 ***g***-аар 10 минут хурилдуурдах эсхүл задраагүй эс доош суутал 5°C ±3°C-д 2-3 цаг байлгасны дараа үр дүнг уншина. Цус задралын зэргийг 0, 25, 50, 75, 100%-ийн задралтай стандарттай харьцуулж гаргана. Нэгдүгээр мөрний ийлдэс тус бүрийг шалгаж хавсаргын эсрэг нөлөө байхгүйг тогтооно.

vii) ХХУ-ын үр дүнг стандартчилах

Үр дүнг стандартчилахад зориулсан ДМАЭМБ-ын ОУСИ-д суурилсан нэгжийн систем бий. Энэ ийлдэс нэг мл тутамд 1000 ОУХХУН агуулна. Хэрэв энэ ийлдсийг тухайн заасан аргаар шинжлэхэд таньц нь жишээ нь 200 байвал тэр аргаар шинжилсэн тодорхойгүй ийлдсийн үр дүнг дараах томьёогоор гаргана: 1000 × 1/200 × шинжлэх ийлдсийн таньц = шинжлэх ийлдсийн нэг мл тутамд байх эсрэгбиеийн ОУХХУН-ийн тоо. ДМАЭМБ-ын ОУСИ нь өвөрмөц IgG агуулах ба хавсарга холбох өвөрмөц идэвхийн тухайд үндэсний стандарт ийлдэс нь энэ IgG төрлийн эсрэгбиеэс хамаарна. Янз бүрийн арга хэрэглэхэд иммунглобулины янз бүрийн изотип хавсарга холболтод сонгомлоор оролцдог тул стандартчилахад хүндрэл учруулна. ХХУ-ыг үндэсний хэмжээнд хэрэглэж байгаа аливаа улс шинжилгээний үр дүнгийн нарийвчлалыг ижил түвшинд байлгах үүднээс ийм шинжилгээ хийдэг янз бүрийн лабораторид нэг ижил арга хэрэглэхийг зөвлөдөг. Улс хооронд шинжилгээний үр дүнгийн харьцуулалт хийх ажлыг хөнгөвчлөхийн тулд ДМАЭМБ-ын ОУСИ ашиглан стандартчилсан ийлдэстэй зэрэгцүүлэн таньцалж гаргасан үр дүнтэй харьцуулан тооцоолоод, үр дүнг ямагт ОУХХУН-ээр илэрхийлэх хэрэгтэй.

viii) Үр дүнг боловсруулах: Шинжилсэн ийлдэсний таньц нь 20 ОУХХУН-тэй тэнцүү эсхүл түүнээс илүү байвал эерэг гэж тооцно.

3-6 сарын бойжилттой байхад нь *B. abortus* S19 эсхүл *B. melitensis* Rev.1 вакцинжуулсан амьтныг 18 сар эсхүл түүнээс илүү настай байхад нь шинжлэхэд ийлдсэнд хавсарга холболт 30 ба түүнээс их ОУХХУН/мл таньцтай эерэг гарвал ихэвчлэн халдвартай гэж үздэг.

Энэ аргачлал бол жишээ бөгөөд шинжилгээг дээр дурдсан ёсоор ДМАЭМБ-ын ОУСИ ашиглан стандартчилсан, үр дүнг ОУХХУН/мл-ээр илэрхийлсэн нөхцөлд урвалжийн өөр эзлэхүүн, хэмжээг сонгон хэрэглэж болно.

ХХУ ерөнхийдөө маш өвөрмөц боловч мэдрэх чанараар РБУ, ЕЛИЗА аргаас, ялангуяа гахайн ийлдэс шинжлэхэд доогуур юм. Учир нь гахайн хавсарга нь усан гахайн хавсаргатай харилцан үйлчлэлцэхдээ мэдрэх чанарыг бууруулах хавсаргын хүчтэй нөлөө үзүүлнэ. Иймд ХХУ нь *B. suis* халдварыг оношлоход мэдрэх чанар бага, ийлдэсний хуурамч эерэг урвалыг ялгаж чадахгүй бөгөөд гахайд зөвхөн орлуулах шинжилгээ болгон ашиглана. Үүнээс гадна ийлдсийн

ихэнх шинжилгээний адилаар ХХУ нь *B. abortus* S19 эсхүл *B. melitensis* Rev.1 вакцин тарьсан хивэгч мал шинжлэхэд эерэг дүн үзүүлэх ба ийлдэсний хуурамч эерэг урвал илэрч байгаа бол өвөрмөц чанар нь хангалтгүй байна. Ийм учраас ХХУ-ын үр дүнг холбогдох баталгаажуулалтын эсхүл орлуулах аргаар дахин судлан шинжилнэ.

2.5. Энзим холбоост дархлааны урвал

2.5.1. Шууд бус ЕЛИЗА (ШБ-ЕЛИЗА)

Төрөл бүрийн эсрэгтөрөгчийн бэлдмэл, глобулины эсрэг энзимт коньюгат, субстрат/өнгө үүсгэгч ашиглан үхэр, бог мал, тэмээний овгийн амьтан, гахайд хэрэглэх ШБ-ЕЛИЗА аргын хэд хэдэн хувилбарыг боловсруулжээ. Эдгээр эсрэгтөрөгч үйлдвэрлэхэд *Brucella abortus* омог 99 (Weybridge) (S99)[3] эсхүл *B. abortus* омог 1119-3 (АНУ ХААД) (S1119-3)[4]-ийг ашиглах ба энэ зорилгод *B. melitensis* 16M омог ч бас тохирно. Бүтэн эс, S липополисахарид эсхүл О полисахаридийг эсрэгтөрөгч болгон ашиглаж бэлтгээд үйлдвэрлэлийн өргөн хүрээний туршилтаар баталгаажуулсан хэд хэдэн Шб-ЕЛИЗА цомог худалдаанд бэлэн байгаа бөгөөд хаяагүй хэрэглэгдэж байна. Гэсэн хэдий ч хэрэглэж байгаа арга, гарсан үр дүнг 1.1.6. *Халдварт өвчний оношилгооны аргыг баталгаажуулах зарчим, арга* бүлэгт заасан зарчмыг баримтлан баталгаажуулсан байх ёстой. Дээрх омгуудын О полисахаридийн эсрэгбиеийн эпитопыг химийн аргаар орлуулан нийлэгжүүлээд ЕЛИЗА аргын эсрэгтөрөгч болгон амжилттай ашиглаж байгаа боловч эдгээр шинжилгээг баталгаажуулах ажил хүлээгдэж байна.

2.5.1.1. ШБ-ЕЛИЗА аргын стандартчилал (EU, 2008; McGiven нар, 2011)

2.5.1.1.1 Үхрийн бруцелийн халдвар

i) Үхрийн сөрөг ийлдсэнд (эсхүл үхрийн нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн сул эерэг (OIEELISAWPSS) стандарт ийлдсийн ½ урьдчилан шингэлэлт эсхүл илт эерэг (OIEELISASPSS) стандарт ийлдсийн 1/16 урьдчилан шингэлэлт эерэг урвал үзүүлэх ёстой; ба

ii) Үхрийн сөрөг ийлдсэнд (эсхүл үхрийн нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн сул эерэг ($OIEELISA_{WP}SS$) стандарт ийлдсийн 1/8 урьдчилан шингэлэлт эсхүл илт эерэг ($OIEELISA_{SP}SS$) стандарт ийлдсийн 1/64 урьдчилан шингэлэлт сөрөг урвал үзүүлэх ёстой; ба

iii) Сөрөг стандарт($OIEELISA_{N}SS$) ийлдэс ямагт сөрөг дүн үзүүлнэ.

2.5.1.1.2 Хонь, ямааны бруцелийн халдвар

i) Ямааны сөрөг ийлдсэнд (эсхүл ямааны нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн ОУБмСИ-ийн 1/64 урьдчилан шингэлэлт эерэг урвал үзүүлэх ёстой; ба

ii) Ямааны сөрөг ийлдсэнд (эсхүл ямааны нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн ОУБмСИ-ийн 1/750 урьдчилан шингэлэлт сөрөг урвал үзүүлэх ёстой; ба

iii) Дээр дурдсан ямааны сөрөг ийлдсэнд (эсхүл ямааны нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) ямагт сөрөг урвал үзүүлэх ёстой.

2.5.1.1.3 Гахай, тэмээний овгийн амьтны бруцелийн халдвар

i) Олон улсын тохирох стандарт ийлдэс байхгүй нөхцөлд шинжилгээг зохих ёсоор баталгаажуулах бөгөөд урвалын босго хэмжээг шинжилгээ хийх популяцид баталгаажуулалтын тохирох аргаар тогтооно (Бүлэг 1.1.6 үз).

S липополисахарид эсхүл О полисахаридийг эсрэгтөрөгчөөр ашиглаж байгаа ШБ-ЕЛИЗА арга нь бруцелийн эсрэгбиеийг үхэр, бог мал, гахайд илрүүлэх мэдрэх чанараар өндөр боловч *B. abortus* S19 болон *B. melitensis* Rev.1 вакцинжуулалтын улмаас үүссэн эсрэгбиеийг хооронд нь ялгаварлах асуудлыг бүрэн шийдэх чадамжгүй байна. *B. abortus* RB51 вакцин нь S липополисахаридад суурилсан ШБ-ЕЛИЗА шинжилгээний үр дүнд саад учруулах боломжтой.

ББЭА болон ХХУ-ын нэгэн адил эерэг урвалыг тохирох баталгаажуулалтын эсхүл орлуулах аргаар дахин шинжилнэ.

Дээр тодорхойлсон ДМАЭМБ-ын стандарт ийлдэс ашиглан стандартчилсан ШБ-ЕЛИЗА аргыг хэрэглэн халдвартай үхэр, бог мал, гахайг шинжлэхэд оношилгооны мэдрэх чанар нь ББЭА (РБУ/ХНБУ) эсхүл ХХУ-тай ижилхэн эсхүл түүнээс их байна. Гэвч өвөрмөц чанараар голдуу доогуур байж магадгүй юм (EFSA, 2006; 2009; Greiner нар, 2009; Gusi нар, 2019).

Бруцелийн барзгар гадаргуутай омгийн ханд ашиглаж бэлтгэсэн ШБ-ЕЛИЗА цомог хэрэглэн ийлдэсний хуурамч эерэг урвалын (ИХЭУ) асуудлыг багасгаж болох боловч ялангуяа гахайд бүрэн шийдэх боломжгүй байна. ИХЭУ нь S-липополисахаридийн молекул дахь О-полисахаридын хэсэгтэй солбицох урвалын үр дүн бөгөөд үүсгэгчийн үндсэн эпитопуудтай солбицох урвалд орох тохиолдол бий боловч энэ нь түгээмэл биш юм. Энэ асуудлыг захын нэг ШБ-ЕЛИЗА эсхүл өөр өөр бруцелийн цитозолын уургийг эсрэгтөрөгч болгон ашиглах аргаар тэр бүү хэл үхэрт ч шийдэж чадахгүй (Munoz нар, 2005). Үүнээс гадна ИХЭУ талаас авч үзвэл хамгийн өвөрмөц оношилгооны арга нь бруцелиний арьсны сорил болж байна (Б.3.1 хэсгийг үз).

Глобулины ижил гарлын, олон гарлын эсрэгбие эсхүл G уураг эсхүл AG энзимийн коньюгатыг тэдгээрийн олдоц болон тухайн урвалд тавигдах шаардлагаас хамааруулан хэрэглэж болно. Үхрийн IgG1-ийн хүнд гинжинд өвөрмөц ижил гарлын эсрэгбие (ИГЭБ) нь тухайн урвалын мэдрэх чанарыг зарим талаар бууруулахын хамт өвөрмөц чанарыг нэмэгдүүлэх ба харин G уураг эсхүл AG энзимийн коньюгат нь төрөл бүрийн хөхтөн амьтныг шинжлэхэд хэрэглэгдэх урвалж болж өгнө.

Худалдаанд гарсан хэд хэдэн ШБ-ЕЛИЗА цомог байна. Зарим арга нь бусдаасаа мэдрэх чанараар эсхүл өвөрмөц чанараар сул байх тул янз бүрийн шинжилгээний дүнг тэр бүр харьцуулах боломжгүй. Бог мал, гахайд бруцелийн эсрэгбие илрүүлэх ШБ-ЕЛИЗА нь үхэрт зориулсан аргатай үндсэндээ адилхан боловч баталгаажуулалтын тохирох арга (Бүлэг 1.1.6 үз) хэрэглэн босго утгыг тэдгээр амьтан тус бүрд тодорхой тогтоохоос гадна хонь, ямаанд зориулсан ШБ-ЕЛИЗА-г ОУБмСИ ашиглан стандартчилна (McGiven нар, 2011).

Ашигласан ШБ-ЕЛИЗА-ийн форматаас үл хамааран:

i) Хавтан тус бүрд эерэг болон сөрөг хяналтыг оруулна. Хавтан тус бүрийг баталгаажуулах шалгуурыг тодорхойлохын тулд хяналтын энэ хоёр бэлдмэлийн гэрлийн нягтын утгын хязгаарыг тогтооно. Шинжлэх ийлдэс тус бүрийн гэрлийн нягтыг эерэг хяналтын гэрлийн нягттай харьцуулж эцсийн дүнг (сөрөг эсхүл эерэг) гаргана.

ii) Хавтан тус бүрд нэмж эерэг ийлдэс (дотоод хяналт) оруулан шинжилж шинжилгээний үр дүн хавтангаас хавтанд, өдрөөс өдөрт хэрхэн давтагдах байдлыг шалган баталгаажуулна.

2.5.2. Өрсөлдөөнт ЕЛИЗА (Ө-ЕЛИЗА)

Төрөл бүрийн глобулины эсрэг энзимт коньюгат, субстрат, өнгө үүсгэгч, төрөл бүрийн бруцелийн гөлгөр омгоос бэлтгэсэн эсрэгтөрөгч ашиглан үхэр, бог мал, тэмээний овгийн амьтан, гахайд хэрэглэх, S-липополисахарид эсхүл О-полисахарид ашигласан Ө-ЕЛИЗА аргын хэд хэдэн хувилбарыг боловсруулсан байна. Гэхдээ хэрэглэж байгаа арга, гарсан үр дүнг 1.1.6 дугаар бүлэгт заасан зарчмыг баримтлан баталгаажуулах шаардлагатай.

2.5.2.1. Ө-ЕЛИЗА аргыг стандартчилах (EU, 2008; McGiven нар, 2011)

2.5.2.1.1 Үхрийн бруцелийн халдвар:

i) Үхрийн сөрөг ийлдсэнд (эсхүл үхрийн нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн сул эерэг ($OIEELISA_{WP}SS$) стандарт ийлдсийн ½ урьдчилан шингэлэлт эсхүл илт эерэг ($OIEELISA_{SP}SS$) стандарт ийлдсийн 1/16 урьдчилан шингэлэлт эерэг урвал үзүүлэх ёстой; ба

ii) Үхрийн сөрөг ийлдсэнд (эсхүл үхрийн нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн сул эерэг (OIEELISA$_{WP}$SS) стандарт ийлдсийн 1/8 урьдчилан шингэлэлт эсхүл илт эерэг (OIEELISA$_{SP}$SS) стандарт ийлдсийн 1/64 урьдчилан шингэлэлт сөрөг урвал үзүүлэх ёстой; ба

iii) Сөрөг стандарт(OIEELISA$_{N}$SS) ийлдэс ямагт сөрөг дүн үзүүлнэ.

2.5.2.1.2 Хонь, ямааны бруцелийн халдвар:

i) Ямааны сөрөг ийлдсэнд (эсхүл ямааны нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн ОУБмСИ-ийн 1/8 урьдчилан шингэлэлт эерэг урвал үзүүлэх ёстой; ба

ii) Ямааны сөрөг ийлдсэнд (эсхүл ямааны нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн ОУБмСИ-ийн 1/300 урьдчилан шингэлэлт сөрөг урвал үзүүлэх ёстой; ба

iii) Дээр дурдсан ямааны сөрөг ийлдсэнд (эсхүл ямааны нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) ямагт сөрөг урвал үзүүлэх ёстой.

2.5.2.1.3 Гахайн бруцелийн халдвар

i) Гахайн бруцеллёзын олон улсын стандарт ийлдэс байхгүй нөхцөлд баталгаажуулалтын зохих арга хэрэглэх замаар хийх шинжилгээгээ зохих ёсоор баталгаажуулах, шинжилгээ хийх популяцид хэрэглэх урвалын босго хэмжээг тогтоох шаардлагатай (Бүлэг 1.1.6 үз).

Худалдаанд гарсан хэд хэдэн Ө-ЕЛИЗА цомог байна. Зарим арга нь мэдрэх чанараар эсхүл өвөрмөц чанараар бусдаасаа сул байх тул янз бүрийн шинжилгээний дүнг тэр бүр харьцуулах боломжгүй. Баталгаажуулалтын шаардлагатай арга (Бүлэг 1.1.6 үз) хэрэглэж босго утгыг тодорхой тогтоох хэрэгтэй.

Ө-ЕЛИЗА нь бруцелийн нэг эпитопд өвөрмөц ИГЭБ ашиглана. О-полисахарид нь ихэвчлэн, гэхдээ үргэлж биш ББЭУ эсхүл ШБ-ЕЛИЗА-аас өвөрмөц чанар өндөр, мэдрэх чанар сул байдаг нь үхэр, хонь, гахайд харагдсан байна (Munoz нар, 2005; 2012; Nielsen нар, 1995; Praud нар, 2012; Stack нар, 1999).

Ө-ЕЛИЗА нь вакцинжуулалтын үр дүнд бий болсон эсрэгбиеийн урвалыг багасгах боловч бүрэн арилгаж чадахгүй. ББЭУ, ШБ-ЕЛИЗА-тай харьцуулахад Ө-ЕЛИЗА-ын өвөрмөц чанарыг нэмэгдүүлэхэд мэдрэх чанар буурах өндөр магадлалтай. Ийм учраас Ө-ЕЛИЗА урвалаас гарсан үр дүнг дангаар нь бус харин РБУ, ББЭУ,ХХУ, ШБ-ЕЛИЗА урвал зэрэг баталгаажуулалтын эсхүл орлуулах аргын дүнтэй хамт авч үзэх хэрэгтэй.

ИГЭБ-ийн сонголт болон тэдгээрийн өвөрмөц болон нэгдэн холбогдох чанар илүү өндөр эсхүл сул, онцгой өвөрмөц байх нь оношлох шинжилгээний үр дүнд ихээхэн нөлөөлнө. Аливаа ИГЭБ-д суурилсан шинжилгээний нэгэн адил олон улсын түвшинд хүлээн зөвшөөрөгдөн өргөн хэрэглэгддэг болгох үүднээс ИГЭБ эсхүл гибридомыг бүх нийтэд олдоцтой байлгахад анхаарах хэрэгтэй.

Ашигласан Ө-ЕЛИЗА-ийн форматаас үл хамааран:

i) Хавтан тус бүрд эерэг болон сөрөг хяналтыг хийнэ. Хавтан тус бүрийг баталгаажуулах шалгуурыг тодорхойлохын тулд хяналтын энэ хоёр бэлдмэлийн гэрлийн нягтын утгын хязгаарыг тогтооно. Шинжлэх ийлдэс тус бүрийн гэрлийн нягтыг эерэг хяналтын гэрлийн нягттай харьцуулж эцсийн дүнг (сөрөг эсхүл эерэг) гаргана.

ii) Хавтан тус бүрд нэмж эерэг ийлдэс (дотоод хяналт) хийн шинжилж шинжилгээний үр дүн хавтангаас хавтанд, өдрөөс өдөрт хэрхэн давтагдах байдлыг шалган баталгаажуулна.

2.6. Флюоресценц туйлшралын арга (ФТА)

ФТА нь эсрэгтөрөгч/эсрэгбиеийн харилцан үйлчлэлийг хэмждэг энгийн бөгөөд шинжлэгдэхүүнд ялгалт, салгалт хийлгүйгээр шууд шинжилдэг маш түргэн арга юм. Гэвч бусад шууд шинжилгээний аргаас (жишээ нь РБУ) өөр нь эсрэгтөрөгч нэмэхийн өмнө дээж

тус бүрийн хоосон/дэвсгэр өнгөний нягтыг хэмжинэ. Иймд энэ арга нь хоёр шаттай шинжилгээ болно.

Бруцеллёзыг оношлоход *B. abortus* омгийн *B. abortus* 1119-3 S-LPS-ын о-полисахаридийн бага молекул жинтэй хэрчмийг (дунджаар 22 kD) флюоресцеин изотиоцианит (ФИТЦ)-аар тэмдэглээд эсрэгтөрөгч болгон ашиглана. Хоосон/дэвсгэр өнгөний нягтыг хэмжсэний (2–3 минут) дараа шингэлсэн ийлдэс рүү эсрэгтөрөгчийг нэмээд түүнээс хойш 2 минут орчмын дараа эсрэгбиеийн агууламжийг флюоресценц туйлшралын багажаар (ФТБ) хэмжинэ (Nielsen нар, 1996).

2.6.1. Эсрэгтөрөгч бэлтгэх (жишээ)

Хуурай жин нь 5 г (эсхүл 50 г нойтон жин) *B. abortus* S1119-3 дээр 400 мл 2%-ийн (э/э) цууны хүчил нэмж О-полисахарид бэлтгээд цийдмэгийг 121°C-д 15 минут ариутгаж 5°C ± 3°C-д 10,000 *g*-аар 10 минут хурилдуурдаж эсийн хаягдал үлдцийг зайлуулна. Дээрх шингэн хэсгийг 20 г гурван хлорт цууны хүчлээр үйлчилж аливаа ууураг, нуклеин хүчлийг тунадасжуулна. 5°C ± 3°C-д 10,000 *g*-аар 10 минут хурилдуурдаж тунадсыг дахин авна. Дээд шингэн хэсгийг 10-аас доошгүй эзлэхүүнтэй цэвэршүүлсэн усны эсрэг диализд оруулаад хөлдөөн хатаана. 3 мг О-полисахаридийг 0.6 мл 0.1 М натрийн гидроксидод (4 г NaOH/литр) уусгаад 37°C ± 2°C-д 1 цаг байлгана. Дараа нь диметил сульфоксидод 100 мг/мл төвшрүүлэгтэй ФИТЦ -ийн изомер 1-ээс 0.3 мл-ийг нэмж 37°C ± 2°C-д 1 цаг байлгана. Коньюгатласан О-полисахаридийг 0.01 М фосфатын буферт тэнцвэржүүлсэн pH 7.4 ±0.2 ДЭАЭ (диэтиламиноэтил) Сепадекс А25 дүүргэсэн 1x10 см бортогод ачаална. Эхний хэсэг нь (10–15 мл буферийн дараа) тод ногоон, улмаар буфер нь 0.1 М фосфатад pH 7.4 ± 0.2 шилжинэ. Үүний үр дүнд 10-15 мл буфер уусан хандлагдаж дараа нь 25-40 мл ногоон гэрэлтсэн материал гарна. Гэрэлтсэн ногоон материал нь ФТА-д хэрэглэх эсрэгтөрөгч болно. Эсрэгтөрөгчийн бэлдмэлийн хэмжээг хувь тэнцүүлэн нэмж болно.

Шинжилгээ бүрд хэрэглэх эсрэгтөрөгчийн хэмжээг дээр бэлтгэсэн материалыг флюоресценцийн нийт эрчим 250,000–300,000 хүртэл байхаар шингэлээд ФТБ ашиглан тодорхойлно.

Эсрэгтөрөгчийг бараан саванд шингэн байдлаар эсхүл бараан саванд хөлдөөн хатааж 5°C ±3°C-д хэдэн жилийн турш хадгалж болно. Тэмдэглээт эсрэгтөрөгч худалдан авч болох цөөхөн эх үүсвэр бий.

2.6.2. ФТА шинжилгээг стандартчилах (EU, 2008; McGiven нар, 2011)

2.6.2.1. Үхрийн бруцелийн халдвар

i) Сул эерэг ($OIEELISA_{WP}SS$) стандарт ийлдэс, илт эерэг ($OIEELISA_{SP}SS$) стандарт ийлдэс ямагт эерэг урвал үзүүлэх ёстой; ба

ii) Үхрийн сөрөг ийлдсэнд (эсхүл үхрийн нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн сул эерэг ($OIEELISA_{WP}SS$) стандарт ийлдсийн 1/8 урьдчилан шингэлэлт эсхүл илт эерэг ($OIEELISA_{SP}SS$) стандарт ийлдсийн 1/64 урьдчилан шингэлэлт сөрөг урвал үзүүлэх ёстой; ба

iii) Сөрөг стандарт ($OIEELISA_{N}SS$) ийлдэс ямагт сөрөг дүн үзүүлнэ.

2.6.2.2. Хонь, ямааны гөлгөр гадаргуутай бруцелийн халдвар:

i) Ямааны сөрөг ийлдсэнд (эсхүл ямааны нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн ОУБмСИ-ийн 1/16 урьдчилан шингэлэлт эерэг урвал үзүүлэх ёстой; ба

ii) Ямааны сөрөг ийлдсэнд (эсхүл ямааны нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) хийсэн ОУБмСИ-ийн 1/200 урьдчилан шингэлэлт сөрөг урвал үзүүлэх ёстой; ба

iii) Дээр дурдсан ямааны сөрөг ийлдэс (эсхүл ямааны нийлүүлсэн сөрөг ийлдэс) ямагт сөрөг урвал үзүүлнэ.

2.6.2.3. Гахайн бруцелийн халдвар

i) Гахайн бруцеллёзын олон улсын стандарт ийлдэс байхгүй нөхцөлд шинжилгээг зохих ёсоор баталгаажуулах бөгөөд урвалын босго хэмжээг шинжилгээ хийх популяцид баталгаажуулалтын зохих аргаар тогтооно (Бүлэг 1.1.6 үз).

ФТА-ын оношилгооны мэдрэх болон өвөрмөц чанар үхрийн бруцеллёз өвчинд Ө-ЕЛИЗА аргатай бараг ижилхэн байна. Бог мал, гахайд бруцелийн эсрэгбие илрүүлэх ФТА нь үхэрт зориулсан аргатай үндсэндээ адилхан боловч баталгаажуулалтын тохирох арга (Бүлэг 1.1.6 үз) хэрэглэн босго утгыг тэдгээр амьтан тус бүрд тодорхой тогтоохоос гадна шинжилгээг олон улсын холбогдох стандарт ашиглан стандартчилна.

ФТА нь вакцинжуулалтын үр дүнд бий болсон эсрэгбиеийн үлдэц урвалыг багасгах боловч бүрэн арилгаж чадахгүй (Nielsen нар, 1996). Үүнээс гадна үхэр, бог малд ИХЭУ илэрсэн нөхцөлд ФТА-ын өвөрмөц чанар ямар байхыг одоогоор тогтоогоогүй ба энэ аргаар гахайд илрэх ИХЭУ-ыг ялгаварлаж чадахгүй нь тод харагджээ (Praud нар, 2012).

Ийм учраас ийлдэс судлалын аливаа бусад аргын адилаар эерэг урвалыг баталгаажуулалтын эсхүл орлуулах тохирох арга хэрэглэн баталгаажуулна.

2.6.3. Шинжлэх аргачлал (Nielsen нар, 1996)

ФТА-ыг шилэн хуруу шил эсхүл 96 үүртэй хавтанд хийнэ. Хавтант арга хэрэглэх бол үхрийн ийлдсийг 1/10, хуруу шилний арга хэрэглэх бол 1/100-аар тус тус шингэлнэ.

Хавтант арга хэрэглэх бол хонь, ямааны ийлдсийг 1/10, хуруу шилний арга хэрэглэх бол ямаа, гахайн ийлдсийг 1/25, хонины ийлдсийг 1/40-өөр тус тус шингэлнэ.

Шингэлэгч нь: 0.01 М трис (1.21 г), нэг литр цэвэршүүлсэн усанд 0.15 М натрийн хлорид (8.5 г), 0.05% аигепал CA630 (500 мкл) (өмнө нь NP40), 10 mM ЭДТЦХ (3.73 г), pH 7.2 ± 0.2 (трис буфер).

Хольсны дараа гэрлийн тархцыг үнэлэх эхний хэмжилтийг ФТБ-аар хийнэ. Зохих ёсоор тэмдэглэж таньцалсан эсрэгтөрөгч нэмж холиод 2 минут орчмын дараа ФТБ-аар хоёр дахь удаа хэмжинэ.

Багажийн заалт урьдчилж тогтоосон босго утгаас (милли туйлшралын нэгж, mP) давсан нөхцөлд эерэг урвалд тооцно.

Ердийн босго утга нь 90–100 mP нэгж байх боловч шинжилгээг ДМАЭМБ-ын лавлагааны тохирох стандарт ийлдэс ашиглан тухайн нутаг орондоо стандартчилна (дээр дурдсанаар). Дээр дурдсан ДМАЭМБ-ын лавлагааны стандарт ийлдэс ашиглан илт эерэг, сул эерэг, сөрөг ажлын стандарт ийлдэс бэлтгэн хэрэглэнэ.

2.6.3.1. Үхрийн ийлдэс шинжлэх жишээ

i) 10 × 75 мм хэмжээтэй боросиликатын хуруу шилэнд 1 мл шингэлэгч хийгээд дээр нь 10 мкл ийлдэс эсхүл 20 мкл ЭДАТЦХ-ээр үл бүлэгнүүлсэн цус хийнэ. 96 үүртэй хавтанд 180 мкл буферт 20 мкл ийлдэс нэмнэ. Сайн холих нь маш чухал. Гэрлийн тархцыг ФТБ-аар хэмжиж гаргана.

ii) Нийт флюоресценцийн 250–300 × 10^3 эрчим бүхий эсрэгтөрөгчийн эзлэхүүнийг хуруу шилэнд хийгээд сайтар холино. Эзлэхүүн нь багц тус бүрд адилгүй байх боловч ерөнхийдөө 10 мкл орчим хязгаарт байна. Ийлдсийг тасалгааны хэмд (22°C ± 4°C) ойролцоогоор 2 минут, ЭДАТЦХ-ээр үл бүлэгнүүлсэн цусыг 15 секунд байлгасны дараа ФТБ-аар хоёр дахь хэмжилт нийнэ.

iii) Урьдчилан тогтоосон дээрх босго утгыг давсан үр дүн эерэг урвалыг заана.

2.7. Ийлдэсний наалдуулах урвал (зөвхөн үхэрт)

Ийлдэсний наалдуулах урвал (ИНУ)-ыг үхрийн бруцеллёз өвчнийг тандах, түүнтэй тэмцэх ажилд ялангуяа Европын хойд хэсгээр олон жил амжилттай хэрэглэж байна. Эсрэгтөрөгчид ЭДТА нэмснээр энэ аргын өвөрмөц чанар илт сайжрав. (MacMillan & Cockrem, 1985).

Эсрэгтөрөгч нь *B. abortus* 99 омог эсхүл *B. abortus* 1119-3 омгийг фенол давсны уусмалд (NaCl 0.85% [ж/э] болон фенол 0.5% [э/э]) цийдмэгжүүлсэн бактери юм. Формальдгид хэрэглээгүй. Эсрэгтөрөгчийг савлагааны шошго дээр шингэлэлтийн зэргийг заагаад өтгөн байдлаар нь нийлүүлж болно. Хуурамч эерэг үр дүн гарах түвшинг бууруулах зорилгоор шинжилгээний 5 mM эцсийн шингэлэлт бүхий эсрэгтөрөгчийн цийдмэгт ЭДТА-г нэмж болно. Дараа нь эсрэгтөрөгчийн цийдмэгийн pH-ийг 7.2 ±0.2 болгон дахин тохируулна.

ДМАЭМБ-ын ОУСИ нь наалдуулах 1000 ОУН агуулна. Эсрэгтөрөгчийг бэлтгэхдээ эсийн төвшрүүлгийг харгалзахгүй ба ба харин түүний мэдрэх чанарыг ДМАЭМБ-ын ОУСИ ашиглан эсрэгтөрөгч нь ийлдсийн шингэлэлт 1/600 - 1/1000 байхад 50%-ийн наалдалт, 1/500 - 1/750 байхад 75%-ийн наалдалт өгч байхаар тооцож стандартчилна. Түүнчлэн шинэ болон өмнө нь стандарчлагдсан эсрэгтөрөгчийн урвалжит чанарыг энэ шинж чанар нь тогтоогдсон бүлэг ийлдэстэй харьцуулах нь зохистой.

Шинжилгээнд хуруу шил, бичил хавтан алийг ч ашиглаж болно. Эсрэгтөрөгч, шингэлсэн ийлдсийн холимгийг 37°C ±2°C-д 16-24 цаг байлгана. Бичил хавтанд шинжилгээ хийж байгаа бол тогтмол дулаанд байлгах хугацаа 6 цагаар бага байж болно. Сөрөг урвалтай ийлдэсний прозоныг үгүйсгэхийн тулд ийлдэс тус бүрд гурваас доошгүй шингэлэлт хийнэ. Сэжиг бүхий ийлдсийн шингэлэлтийг хийхдээ эерэг гэж уншигдах урвалын хязгаар нь гол дунд нь байх хуруу шилэнд (бичил хавтангийн аргын тухайд үүрэнд) байхаар тохируулна.

Үр дүнг боловсруулах: Ийлдсэн дэх бруцелийн наалдуулах зэргийг нэг мл дэх ОУН-ээр илэрхийлнэ. Нэг мл-дээ 30 ба түүнээс их ОУН агуулах ийлдсийг эерэг гэж тооцно.

2.8. Төрөлх гаптен, цитозолын уурагт суурилсан шинжилгээ (зөвхөн хивэгч амьтанд)

Үхэрт гаптений сорил[6] нь *B. abortus* S19 вакцинжуулсан нөхцөлд маш өвөрмөц бөгөөд илрүүлэх шинжилгээнд РБУ-тай хамтруулан амжилттай хэрэглэж байв. Уг аргын мэдрэх чанарыг (ХХУ-ын дүнтэй ойролцоо, харин РБУ, Ө-ЕЛИЗА-д суурилсан ШБ-ЕЛИЗА үр дүнгээс ихээхэн доогуур) хамгийн оновчтой тогтоохын тулд полисахарид агуулсан гипертоник гельд ийлдэс нэвчих зарчимд суурилсан дархлааны цацруулан нэвчүүлэх урвал (ДЦНУ) ашиглах ба энэ зорилгоор хэрэглэхэд давхар гельд нэвчүүлэх арга бас ач холбогдолтой (Munoz нар, 2005). 3-5 сартай тугалын арьсан дор *B. abortus* S19 вакциныг стандарт тунгаар тарихад тарьсны дараах 2 сард ихэвчлэн сөрөг урвал үзүүлэх ба *B. abortus* S19 вакциныг 4-5 сарын өмнө арьсан дор багасгасан тунгаар нас гүйцсэн үхэрт тарихад тухайн мал халдвар аваагүй, сүүгээр нь вакцины омог ялгараагүй нөхцөлд эерэг урвал үзүүлэхгүй. Нүдэнд дусааж вакцинжуулахад (өсвөр, нас гүйцсэн аль алинд) гаптений сорилоор сөрөг урвалтай гарах хугацаа ихээхэн богиносно.

Гаптений сорилоор эерэг дүн үзүүлэх нь бруцел гадагшлах үетэй шүтэлцээтэй байдаг онцлог шинж чанартай байгаа нь зориудын болон байгалийн халдвартай үхэрт хийсэн туршилт харуулжээ (Jones нар, 1980). Үхэрт ИХЭУ-ыг *Yersinia enterocolitica* O:9 үүсгэсэн болон үүсгэсэн шалтгаан тодорхойгүй нөхцөлд бруцелийн цитозолын уургийн жинхэнэ гаптенийг ашиглан гельд нэвчүүлэх аргаар шинжлэхэд ихэвчлэн сөрөг дүн үзүүлнэ (Munoz нар, 2005).

Эдгээр төрөлх гаптений шинжилгээ нь халдвар авсан амьтанд илэрдэг ийлдсийн хариу урвалыг (эерэг) *B. melitensis* Rev.1-ээр вакцинжуулсан амьтанд үүсдэг урвалаас (вакцинжуулсны дараа тодорхой хугацаа өнгөрөхөд ихэвчлэн сөрөг болно) ялгаварлахад маш өвөрмөц арга учраас түүнийг хонь, ямаанд хэрэглэхэд тохиромжтой. Гельд давхар нэвчүүлэх аргыг хонинд, цацруулан нэвчүүлэх аргыг ямаанд хэрэглэхэд оношилгооны мэдрэх чанар хамгийн оновчтой (90% орчим) болно.

---

[6] Дэлгэрэнгүй арга зүйг Испанийн Зарагоза хот дахь Бруцеллёзын лабораториос дараах хаягаар олж авч болно (Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria / Gobierno de Aragón, Avenida Montañana 930, 50059 Zaragoza, Spain).

2.9. Сүүний сорил шинжилгээ

Нийлүүлсэн сүүнээс авсан сорьцыг шинжлэх нь саалийн үнээний сүргийн түвшинд өвчнийг илрүүлэх үр ашигтай арга юм. Шинжилгээгээр эерэг дүн гарвал нийлүүлсэн сүүнд сүүг нь оруулсан бүх үнээнээс цус авч шинжилнэ. Сүүний ШБ-ЕЛИЗА нь өвөрмөц, мэдрэмтгий арга бөгөөд ялангуяа томоохон сүргийн түвшинд шинжилгээ хийхэд чухал ач холбогдолтой. Сүүний ШБ-ЕЛИЗА байхгүй нөхцөлд тохиромжтой өөр хувилбар нь сүүний цагариган урвал (СЦУ) юм. Гэвч СЦУ нь бог малын сүү шинжлэхэд тохиромжгүй.

2.9.1. Сүүний ШБ-ЕЛИЗА (зөвхөн үхэр, хонь, ямаанд)

ШБ-ЕЛИЗА-ийн адилаар сүүний ШБ-ЕЛИЗА бас олон хувилбартай. Үйлдвэрлэлийн өргөн хүрээний туршилтаар баталгаажуулсан хэд хэдэн ШБ-ЕЛИЗА цомог худалдаанд бэлэн байгаа бөгөөд нийтлэг хэрэглэж байна. Олон улсад уялдуулах үүднээс ДМАЭМБ-ын ЕЛИЗА-д хэрэглэх стандарт ийлдсийг үхэрт хэрэглэх тухайн аргыг шалгах эсхүл стандартчилахад үндэсний лавлах лабораториуд хэрэглэнэ.

2.9.1.1. Саалийн үнээнд сүүний ШБ-ЕЛИЗА шинжилгээний аргыг стандартчилах

Үхэрт хэрэглэх сүүний ШБ-ЕЛИЗА аргыг ДМАЭМБ-ын ЕЛИЗА аргад хэрэглэх илт эерэг стандарт ийлдсийг сөрөг ийлдсэнд 1/125-аар шингэлээд улмаар сөрөг урвалтай сүүнд 1/10 шингэлэхэд тогтмол эерэг дүн үзүүлж байхаар стандартчилна (EU, 2008).

Нийлүүлсэн сүүний сорьцыг ерөнхийдөө ийлдэснийхээс маш доогуур шингэлэлтэд шинжлэх буюу өөрөөр хэлбэл шингэлэгч буферт 1/2 - 1/10 шингэлэлт хийхгүй, бусад нь ийлдэс шинжлэхтэй адил байна.

Сүүний ШБ-ЕЛИЗА хэрэглэхэд ийлдэсний хуурамч эерэг урвал (ИХЭУ) гарах боловч цусны шинжилгээг бодвол цөөн байна.

Хонь, ямаанд бруцелийн эсрэгбие илрүүлэх ШБ-ЕЛИЗА нь үхэрт зориулсан аргатай үндсэндээ адилхан боловч баталгаажуулалтын тохирох арга (Бүлэг 1.1.6 үз) хэрэглэн босго утгыг тэдгээр амьтан тус бүрд тодорхой тогтооно. Гэвч сүүний ШБ-ЕЛИЗА-г ОУБмСИ ашиглан стандартчилах олон улсын стандартчиллын зөвлөмж байхгүй.

2.9.2. Сүүний цагариган урвал (зөвхөн үхэрт)

Саалийн үнээний хувьд СЦУ-ыг сүргийн түвшинд бруцеллёзыг илрүүлэхэд ашиглана.

Олон малтай сүрэгт (> 100 саалийн үнээ), шинжилгээний өвөрмөц чанар найдвар муутай болдог. Олон малтай сүргээс авсан нийлүүлсэн сүүний сорьцод хийх шингэлэлтийн хүчин зүйлийг орлуулах тохиргоог СЦУ-д хийнэ. Дараах томьёоны дагуу сорьцын тоог тохируулна: сүргийн хэмжээ < 150 амьтан, 1 мл нийлүүлсэн сүүний сорьц; 150-450 амьтан, 2 мл сүүний сорьц; 451-700 амьтан, 3 мл сүүний сорьц.

Вакцинжуулснаас хойш 4 сар болоогүй үхэрт шинжилгээ хийхэд ердийн бус сүүний сорьц (ууараг сүү зэрэг) эсхүл дэлэнгийн үрэвсэлтэй тохиолдолд хуурамч эерэг урвал тохиолдож болно. Иймд энэ шинжилгээний дүнд ихээр нөлөөлж болох асуудалтай байдаг жижиг фермд түүнийг хэрэглэхийг зөвлөдөггүй.

2.9.2.1. Эсрэгтөрөгч бэлтгэх

СЦУ-ын эсрэгтөрөгчийг өмнө тодорхойлсон аргаар өсгөвөрлөж дараа нь үхүүлсэн *B. abortus* S99 эсхүл S1119-3 эсийг өтгөн цийдмэгээс бэлтгэнэ. Цийдмэгийг жишээ нь 5°C ± 3°C-д 23,000 *g* -аар 10 минут хурилдуурдсаны дараа гематоксилиний будагч уусмалд дахин уусгана. Шаардлага хангасан төрөл бүрийн арга хэрэглэж байгаагаас дор нэг жишээ үзүүлэв: 95% этанолд уусгасан 100 мл 4% (ж/э) гематоксилинийг (CI No. 75290) 100 мл цэвэршүүлсэн ус, 48 мл глицеринд найруулсан хөнгөн цагааны аммоны (5 г) уусмал руу нэмнэ. Энэ уусмалд 2 мл шинэхэн бэлтгэсэн 10%-ийн

натрийн иодат 2 мл-ийг нэмнэ. Тасалгааны хэмд (22°C ± 4°C) 30 минут тавьсны дараа гүн ягаан уусмалыг цэвэршүүлсэн усанд 10%-иар (ж/э) найруулсан хөнгөн цагааны аммонийн 940 мл уусмалд нэмнэ. Энэ холимгийн pH-ийг 3.1 ±0.2-д тохируулаад тасалгааны хэмд 45-90 хоног хадгална.

Хэрэглэхийн өмнө будагч уусмалыг зайлаад хөвөн шүүлтүүрээр шүүнэ. Тунасан эсийг 30 мл будгийн уусмалд 1 г цусны эс орохоор тооцож уусган сэргээгээд тасалгааны хэмд (22°C ± 4°C) 48 цаг тавина (ингэхийн оронд зарим лаборатори 80°C-д 10 минут халаахыг эрхэмлэдэг). Будсан эсийг хурилдуурдаж тунаагаад 1.6 литр цэвэршүүлсэн усанд натрийн хлорид (6.4 г), 85% сүүний хүчил (1.5 мл) and 10% натрийн гидроксид (4.4 мл) хийж найруулсан, pH 3.0 ±0.2 уусмалд 3 удаа угаана. Угаасан 1 г эсийг 27 мл дараах шингэлэгчээр дахин шингэлнэ. Шингэлэгч нь 0.5%-иар фенол давсны уусмал агуулах ба 0.1 М нимбэгийн хүчил (ойролцоогоор 2.5 мл), 0.5М хоёр натрт гидроген фосфат (ойролцоогоор 1 мл)-аар pH 4.0 ± 0.2-д тохируулаад 5°C ±3°C-д 24 цаг хадгална. Холимгийг хөвөн шүүлтүүрээр шүүж pH-ыг шалгаад тунасан эсийн эзлэхүүнийг тодорхойлон 4%-д тааруулна.

2.9.2.2. Эсрэгтөрөгчийг стандартчилах

Эсрэгтөрөгчийг ДМАЭМБ-ын ОУСИ ашиглан 1/500 шингэлэлтэд эерэг, 1/1000 шингэлэлтэд сөрөг байхаар стандартчилна. Эсрэгтөрөгчийн шинэ багцын мэдрэх чанарыг өмнө нь эерэг ийлдсийг сүүгээр шингэлж бэлтгэсэн янз бүрийн урвал өгдөг бүлэг сорьц ашиглан стандартчилсан багцтай харьцуулна.

Эсрэгтөрөгчийг үйлдвэрлэгчийн зөвлөсөн нөхцөлд хадгалдаг ба голдуу 5°C ±3°C-д хадгална.

Эсрэгтөрөгчийн pH 3.5 (± 0.2) байх ба өнгө нь гүн ягаан байна. Хурилдуурдсан дээжийн дээд шингэн хэсэгт бага зэрэг сул будаг байхыг зөвшөөрнө. Бруцеллёзгүй малаас авсан сүүнд шингэлэхэд эсрэгтөрөгч сүүний үе нэгэн жигд өнгөтэй болж цөцгийний үед туналтгүй, өнгөгүй байна.

2.9.2.3. Аргачлал

Нийлүүлсэн сүүний савнаас сорьц авч шинжилнэ. Шаардлагатай бол шинжлэхийн өмнө 2-3 хоног 5°C ±3°C-д хадгалааслагчаар (0.1% формалин эсхүл 0.02%-ийн бронопол) боловсруулалт хийнэ.

i) Сүүний сорьц болон эсрэгтөрөгчийг тасалгааны хэмтэй (22°C ±4°C) болгоно. Зөвхөн тухайн өдрийн шинжилгээнд хүрэлцэх эсрэгтөрөгчийг хөргөгчөөс гаргаж бэлтгэнэ.

ii) Эсрэгтөрөгчтэй савыг аярхан зайлна.

iii) 1-2 мл эзлэхүүнтэй бүхэл сүүн дээр 30-50 мкл эсрэгтөрөгч нэмж шинжилгээ хийнэ. (их олон малтай сургээс авч нийлүүлсэн сүүнээс авах сорьцын хэмжээг ихэсгэж болно – дээрхийг үз).

iv) Хуруу шилэн дэх сүүний өндөр 20-25 мм байна. Сүүний сорьц хөлдөөгүй, халаагүй, ширүүн зайлаагүй, 72 цагаас илүү хугацаагаар хадгалаагүй байна.

v) Сүү эсрэгтөрөгчийн холимгийг эерэг ба сөрөг ажлын стандарттай хамт ердийн үед 37°C ± 2°C-д 1 цаг байлгана. Гэвч 5°C ±3°C-д хонуут байлгавал шинжилгээний аргын мэдрэх чанар нэмэгдэж урвалын дүнг уншихад хялбар болно.

vi) Хуруу шилний дотор баганалах цагаан сүүн дээр гүн ягаан өнгийн цагариг тогтвол илт эерэг урвал гэж үзнэ. Сүү цөцгийн зааг дээр хөх өнгийн ямар нэг үе үүсвэл эерэг гэж үзэх ба энэ нь ялангуяа том суурийн тухайд чухал ач холбогдолтой байх болно.

vii) Хэрэв цөцгийн үеийн өнгөнөөс доорх сүүний өнгө нь тод байвал шинжилгээний дүнг сөрөг гэж үзнэ.

viii) СЦУ-ыг олон малтай том сүрэгт тохируулан хийж байгаа бол (2 эсхүл 3 мл сүү хэрэглээд) шинжилгээний хуруу шилэнд сөрөг урвалтай нийлүүлсэн цөцгийнөөс 0.1 мл-ийг нэмээд 30-50 мкл цагариган урвалын эсрэгтөрөгч хийнэ. Хольсны дараа дээжийг жирийн СЦУ явуулдгийн адилаар тогтмол дулаанд байлгаад

дараа нь үр дүнг уншина. Сөрөг урвалтай нийлүүлсэн цөцгийг 25 ба түүнээс олон үнээтэй, бруцеллёзгүй сүргээс саасан, пастеризаци хийгээгүй сүүнээс ялгаж бэлтгэнэ.

2.10. Зэрлэг амьтан шинжлэх ийлдэс судлалын арга

Зэрлэг амьтанд ихэвчлэн өвчний халдвар илрүүлэх зорилгоор ийлдэс судлалын шинжилгээ судалгаа явуулна. Энэ нөхцөлд шинжилгээний аргын өвөрмөц чанар шаардлага хангаж байх нь нэн чухал юм. РБУ-ыг аливаа зэрлэг амьтны дунд хийх оношилгооны ерөнхий зориулалтаар хэрэглэхийг зөвлөдөг. Түүнчлэн ХХУ-ыг дээрх зорилгоор зөвлөдөг ч аливаа зэрлэг амьтанд хавсарга идэвхгүйжүүлэх температур, босго утга тогтоох таньцыг хараахан тодорхой тогтоож баримтжуулаагүй байна. Дээрх хоёр шинжилгээнд хэрэглэх ийлдсийн чанар маш сайн байх шаардлагатай ч түүнийг хангах чанартай ийлдэс зэрлэг амьтнаас бэлтгэх амаргүй. Чанар муу ийлдсийг РБУ, ХХУ аль ч аргаар шинжлэхэд гарсан үр дүнг ихэнхдээ боловсруулах боломжгүй байдаг. Зэрлэг амьтанд хийх эпидемиологийн ийлдэсний тандах судалгаанд ШБ-ЕЛИЗА, Ө-ЕЛИЗА аргыг хэрэглэхэд ерөнхийдөө РБУ, ХХУ-ыг бодвол хоёул илүү найдвартайгаас гадна чанар муу, цус задралтай ийлдэс шинжилж болдгоороо чухал ач холбогдолтой (Stack нар, 1999). Ийлдэс байхгүй тохиолдолд махны шүүсний дээж шинжлэх боломжтойгоороо ЕЛИЗА арга бас давуу юм. ШБ-ЕЛИЗА шинжилгээнд ашиглаж байгаа коньюгат нь шинжлэх гэж байгаа зэрлэг амьтны эсрэгбиеийн тохирох изотипд сайтар холбогдож чадах эсэхийг магадлах хэрэгтэй. Гэвч зэрлэг амьтанд хийсэн шинжилгээний аргын баталгаажуулалт хангалтгүй байдаг учраас ЕЛИЗА шинжилгээний үр дүнг боловсруулахад амаргүй. Боломжтой бол ЕЛИЗА шинжилгээний босго утгыг баталгаажуулалтын тохирох арга хэрэглэн тухайн амьтны зүйлд оновчтой тогтоох хэрэгтэй (1.1.6 дугаар бүлгийг үз). Гэсэн хэдий ч ийлдэс судлалын шинжилгээгээр эерэг эсхүл сэжигтэй дүн гарсан тохиолдолд оношийг тодруулахын тулд боломжтой бол бактери судлалын шинжилгээ хийх шаардлагатай.

3. Эсийн дархлааны сорил

3.1. Арьсны бруцелиний сорил

Дархлаа судлалын өөр нэг арга бол арьсны бруцелиний сорил бөгөөд хэрэв цэвэршүүлсэн (S-липополисахаридгүй байх), стандартчилсан эсрэгтөрөгч хэрэглэсэн бол түүнийг вакцинжуулаагүй сүрэгт хийх илрүүлэх шинжилгээнд ашиглаж болно. Арьсны бруцелиний сорилын өвөрмөц чанар өндөр учраас вакцинжуулаагүй бөгөөд ийлдэс судлалаар сөрөг гарсан үхрийг энэ сорилоор эерэг урвал үзүүлбэл тухайн малыг халдвартайд тооцно (Pouillot нар, 1997). Арьсны бруцелиний сорил *B. melitensis* -ийн халдварыг бог малд оношлоход мэдрэх чанар мөн өндөр бөгөөд вакцинжуулаагүй нөхцөлд хэрэглэхэд хамгийн өвөрмөц оношилгооны аргын нэгд тооцогдоно.

Бруцелинийг хивэгч малд хэрэглэхээр бүтээсэн ч гахайн бруцеллёз өвчнийг сургийн түвшинд баталгаажуулахад мөн үр дүнтэй байна. Бруцелээр халдварласан гахай шинжлэхэд мэдрэх чанар нь сайн байсныг хээрийн судалгааны дүн харуулжээ (Dieste-Perez нар, 2014). Мөн түүнчлэн ИХЭУ үзүүлсэн амьтныг арьсны энэ сорилоор шинжлэхэд ямагт сөрөг гардаг учраас солбицох урвал үзүүлдэг бактерийн халдварын үед ийлдсийн шинжилгээгээр гардаг ИХЭУ-ын үр дүнг боловсруулахад энэ сорилын дүн хэрэг болно (Dieste-Perez нар, 2014; Pouillot нар, 1997). Бруцелинийг тэмээнд баталгаажуулах шинжилгээний арга болгон хэрэглэж болох нь урьдчилсан судалгаанаас харагджээ (Khalafalla нар, 2020).

B. melitensis Rev.1, *B. abortus* S19 эсхүл RB51 вакцин тарьсан амьтныг энэ сорилоор шинжлэхэд нэлээд хэдэн жил эерэг урвал үзүүлнэ (Pouillot нар, 1997; De Massis нар, 2005; 2015). Ийм учраас энэ сорилыг бруцелийн вакцин хэрэглэсэн нутагт оношилгооны болон олон улсын худалдааны зориулалтаар ашиглахыг зөвлөдөггүй. Үүнээс гадна, халдвар авсан бүх амьтан энэ сорилд хариу урвал үзүүлдэггүй учир түүнийг дангаар нь бодгалийн оношилгооны болон олон улсын худалдааны зорилгоор хэрэглэхийг зөвлөдөггүй. Гэвч өвөрмөц чанар өндөр, сургийн түвшинд хэрэглэхэд мэдрэх чанар хангалттай учраас бруцеллез өвчингүй нутагт сургийн түвшний тандалтад ашиглахыг зөвлөж болно (Pouillot нар, 1997; De Massis нар, 2005; 2015).

Үрэвслийн өвөрмөц бус урвал өдөөх эсхүл ийлдсийн шинжилгээний үр дүнд нөлөөлдөг S-липополисахарид агуулаагүй болохыг тогтоож, стандартчилсан бруцелиний бэлдмэлийг хэрэглэх нь маш чухал.

Бруцелиний сорил хэдийгээр вакцинжуулаагүй амьтанд бруцеллёз оношлоход хамгийн өвөрмөц, шууд бус арга боловч сүргийн доторх цөөн хэдэн амьтанд илэрсэн зөвхөн арьсны эерэг урвалыг үндэслэн эцсийн онош тогтоож болохгүй бөгөөд түүнийг оношилгооны нэмэлт арга хэрэглэн баталгаажуулна. Бруцелинийг арьсан дотор тарихад зарим амьтанд эсийн дархлааны хариу урвал болон түр зуур харшил өдөөнө (Blasco нар, 1994b). Иймд нэг амьтанд хоёр удаагийн сорил хийх бол ерөнхийдөө 6 долоо хоногийн зайтай хийнэ.

3.1.1. Аргачлал

3.1.1.1. Үхрийн бруцелийн халдвар

i) 0.1 мл Бруцелинийг (2000 нэгж/мл) сүүлний хонхор, хэвлийн арьс, хүзүүний хажуу талын аль нэгний арьсан дотор тарина.

ii) 48-72 цагийн дараа урвалыг уншина.

iii) Бруцелин тарьсан хэсгийн арьсны зузааралтыг тарихаас өмнө болон дахин үзлэг хийх үедээ штангенциркулээр хэмжинэ.

iv) Илт эерэг урвал өгсөн нь тарьсан хэсэг хавдсан, хатуурснаар тодорхой мэдэгдэнэ. Гэхдээ урвал өгсөн хэсгийн заагийг нарийн тогтооно. Арьс 1.5-2 мм болж зузаарсан бол эерэг урвал гэж үзнэ.

3.1.1.2. Хонь, ямааны бруцелийн халдвар

i) Доод зовхины арьсан дотор 0.1 мл Бруцелинийг (2000 нэгж/мл) тарина.

ii) 48 цагийн дараа урвалыг уншина.

iii) Зовхины арьс овойж эсхүл зузаарч (≥ 2 mm) хавагнах зэрэг илт харагдах эсхүл барихад мэдрэгдэх хэт мэдрэгжилтийн урвал илэрвэл эерэг урвал гэж үзнэ.

3.1.1.3. Гахайн бруцелийн халдвар

Гахайн чихний уг эсхүл сүүлний уг хавьд арьсан дотор 0.1 мл Бруцелинийг (2000 нэгж/мл) тарина. Сүүлний уг хавьд тарих нь илүү хялбар бөгөөд аюул бага. Тарьсан хэсгийг харах, барилах аргаар урвалыг 48 цагийн дараа шалгахад арьсны нөсөөгүй хэсэгт улайх, хавагнасан хавдалт үүссэн бол эерэг урвал гэж үзнэ. Зарим тохиолдолд цус харвалт/үхжил үүснэ.

3.2. Гамма интерфероны ялгаралтын шинжилгээ

Гамма интерфероны ялгаралтын шинжилгээ (ГИЯШ) нь бүтэн цусан дахь лимфоцитийг бруцелин зэрэг тохирох эсрэгтөрөгчөөр өдөөх арга юм. Үүссэн гамма интерфероныг баригч төрлийн ЕЛИЗА аргаар илрүүлнэ. Энэ арга бруцеллёзыг ИХЭУ-аас ялгаварлах ач холбогдолтой боловч илүү өвөрмөц эсрэгтөрөгч олж хэрэглэх, аргын зааврыг стандартчилах, янз бүрийн амьтан болон эпидемиологийн нөхцөл байдалд зохих ёсоор баталгаажуулах хэрэгтэй. Эдүгээ бүрэн баталгаажуулсан аргын заавар байхгүй.

В. ВАКЦИН, ОНОШИЛГООНЫ БИОЛОГИЙН БЭЛДМЭЛД ТАВИХ ШААРДЛАГА

1. Вакцин

Өмнө дурдсанчлан лабораторийн нөхцөлд хамгийн амархан авдаг халдварын нэг бол бруцеллёз учраас түүнээс сэргийлэх аюулгүй ажиллагааг ягштал хэрэгжүүлнэ. Бруцелийн амьд өсгөвөр, түүний дотор вакцины омог аюултай учраас тэдгээртэй ажиллах лабораторийн ажиллагааг биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээгээр тогтоосон биоаюулгүй ажиллагаа, тусгаарлалтын зохих түвшинд гүйцэтгэнэ (энэ гарын авлагын 1.1.4 дүгээр бүлгийг үз). S19, RB51, Rev.1 омгийн вакцин хүнд зарим талаар хортой бөгөөд тэдгээрийн эцсийн савлагаа дээрх шошгод аюулаас болгоомжлох талаар оруулна. Вакциныг санамсаргүй тарих эсхүл түүнд хүрвэл эмнэлгийн тусламж авна (B.1.2.3.2.3 Сэрэмжлүүлэг хэсгийг үз) (Ashford нар, 2004; Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis, 1986; USDA, 2003).

1.1. Удиртгал

1.1.1. *Brucella abortus* 19 омгийн вакцин

B. abortus S19 вакциныг үхрийг бруцеллёзоос хамгаалахад өргөн хэрэглэдэг бөгөөд бусад аливаа вакциныг харьцуулдаг лавлагааны вакцин хэвээрээ байсаар байна. Амьд вакцин гэж хэрэглэдэг энэ вакциныг 3-6 сарын бойжилттой охин тугалын арьсан дор 5–8 x 10^{10} амьд үүсгэгч агуулах нэг тунг тарина. Нас гүйцсэн үхрийн арьсан дор 3 x 10^{8} - 5 x 10^{9} үүсгэгч бүхий багасгасан тун тарьж болох боловч зарим малд эсрэгбиеийн таньц тодорхой хугацаанд ихсэж болох ба ийм малд хээл хаях, сүүгээр нь вакцины омог ялгарах тохиолдол гардаг. Аль ч насны үхрийг вакцины 5 x 10^{9} амьд үүсгэгч бүхий нэг эсхүл хоёр тунгаар нүдний салст бүрхэвчээр олгох өөр нэг хувилбар бий. Вакцинжуулах энэ аргачлалаар *B. abortus* (Nicoletti нар, 1978) болон *B. melitensis* (Jimenez de Bagües нар, 1991)-ийн аль алины эсрэг хамгаалалт үүсгэдэг бөгөөд эсрэгбиеийн урт хугацаанд үргэлжлэх хариу урвал үүсгэхгүй ба нас гүйцсэн үхрийг вакцинжуулахад хээл хаях, сүүгээр үүсгэгч ялгарах эрсдэл буурна.

Brucella abortus S19 вакцин хоруу чанартай *B. abortus* эсхүл *B. melitensis*-ээр дунд зэргийн халдвар хийхэд дархлаа сайн үүснэ. Вакциныг АНУ-ын ХААД-ын (хаягийг 5-р зүүлт тайлбараас үз) гаралтай эх омгоор бэлтгэсэн байх ёстой ба цуврал тус бүрийг цэвэршилт (өөр бичил биетэн агуулаагүй байх), амьд чанар (нэг тунд агуулагдах амьд бактери), гөлгөр байдал (өөрчлөлтийн төлөв тодорхойлох)-ийг шалгана. Вакцин үйлдвэрлэх эх омгийн бэлдцийн үлдэц хоруу болон дархлаа төрүүлэх чанарыг хулганад тогтмол шалгана.

Энэ вакцины шалгах аргыг B.1.2.2.3 *Үйлдвэрлэлийн явцын хяналт* хэсэгт дэлгэрүүлэв.

1.1.2. *Brucella abortus* RB51 омгийн вакцин

B. abortus RB51 омгийн вакцин 1996 оноос эхлэн хэд хэдэн оронд үхрийн бруцеллёзоос хамгаалах албан ёсны вакцин болоод байна. Гэвч S19 омгийн вакцинтай харьцуулахад RB51 омгийн вакцины үхэрт үүсгэх хамгаалалтын үр дүнгийн талаар санал зөрөлдөх нь бий (Moriyon нар, 2004). Энэ вакциныг улс орон бүр хоорондоо бага зэрэг ялгаатай аргаар хэрэглэж байна. АНУ-д (RB51 вакцин нэвтрүүлэхээс өмнө энэ улсад үхрийн бруцеллёз бараг байхгүй байв) 4-12 сарын бойжилттой тугалыг 1–3.4 x 10^{10} амьд үүсгэгч бүхий тунгаар арьсан дор тарьж хэрэглэнэ. 12 сараас дээш сарын настай үхрийг зөвхөн муж улс эсхүл холбооны улсын малын эрүүл мэндийн ажилтны зөвшөөрлөөр вакцинжуулах ба 1–3 x 10^{9} амьд үүсгэгч бүхий тунгаар тарина (USDA, 2003). Бусад улсад үхрийг тугалтай (4-12 сарын настай) адил 1–3.4 x 10^{10} амьд үүсгэгч бүхий тунгаар тарих, дархлааг илүү өдөөн, хамгаалалтыг сайжруулахын тулд 12 сарын настайгаас эхлэн цааш нэг ижил тунгаар давтан вакцинжуулахыг зөвлөдөг.

Гэвч *B. abortus* RB51 омгийн вакцины бүтэн тунг хураагуур судсаар тарьсан ихэнх үнээнд ихэсийн хүнд үрэвсэл, ихэсийн халдвар үүсгэсэн ба вакцинжуулсан зарим үнээний сүүгээр вакцины омог ялгарч байсныг мэдээлжээ. Хэрэв хээлтэй үнээнд хэрэглэвэл хээл хаяулах, хээлийн болон нялх үеийн үхэл хорогдол нэмэгдэхэд хүргэдгийг хээрийн судалгаа харуулсан байна. Эдгээр баримт *B. abortus* RB51 вакцинаар хээлтэй үнээ вакцинжуулахгүй байх зөвлөмж гаргахад хүргэсэн байна. Хэрэглэх тунг багасгах нь *B. abortus* RB51 вакцины гаж нөлөөг бууруулах нэг арга юм. Энэ вакциныг хээлтэй үнээнд хээл хүндрэх үеэс эхлэн багасгасан тунгаар (1 × 10^{9} колони үүсгэх нэгж [КҮН]) хэрэглэхэд хээл хаялт, ихэсийн гэмтэл гараагүй, харин вакцины омог гадагшлах нь вакцинжуулсан малын ихэнх хувьд илэрч байсныг мэдээлсэн байна. Гэвч багасгасан энэ тунгаар тугал вакцинжуулахад *B. abortus*-аас хамгаалаагүй ба нас гүйцсэн үхрийг вакцинжуулахад *B. abortus*-аас дунд зэрэг хамгаалж байжээ. *B. abortus* RB51-наар үхэрт үүссэн дархлаа *B. melitensis*-ийн халдвараас хамгаалах талаар мэдээлэл байхгүй.

Вакцин шалгах аргын талаар B.1.2.2.3 хэсэгт дэлгэрүүлэв.

1.1.3. *Brucella melitensis* Rev.1 омгийн вакцин

Бог малд *B. melitensis* халдварын тархалт өндөр улс оронд үхрээс *B. melitensis* ялгах нь цөөнгүй (Verger, 1985). Үхрийн *B. melitensis*-ийн халдвараас *B. abortus* S19 омгийн вакцины хамгаалах үр нөлөөний талаар зарим маргаантай асуудал байдаг ч энэ вакцинаар үхрийн *B. melitensi*-тэй тэмцэх боломжтой талаар нийтлэгдсэн нотолгоо бий. Эдгээр нөхцөлд *B. abortus* S19-ыг бодвол *B. melitensis* Rev.1 вакцин илүү үр дүнтэй гэсэн таамаглал дэвшүүлсэн байна. Гэвч энэ асуудалтай холбоотой мэдээлэл маш бага (Бруцеллёзын талаарх ХХААБ/ДЭМБ-ын хамтарсан экспертийн хороо, 1986) бөгөөд үхрийн *B. melitensis* халдварын эсрэг Rev.1 вакцины үр нөлөөг харуулсан туршилт хийгээгүй байна. Үүнээс гадна Rev.1 вакцин үхэрт аюулгүй эсэх нь бодит байдалд мэдэгдээгүй байна. Үүнтэй холбоотойгоор физиологийн статус янз бүр үхэрт Rev.1 вакциныг хэрэглэхэд аюулгүй бөгөөд *B. melitensis* халдварын эсрэг үр нөлөөтэй болохыг сайтар хяналттай нөхцөлд судлан тогтоох хүртэл энэ вакциныг үхэрт хэрэглэхийг зөвлөдөггүй.

Brucella melitensis Rev.1 вакцин хонь, ямааг бруцеллёзоос хамгаалахад хамгийн өргөн хэрэглэгддэг бөгөөд хэдийгээр зарим дутагдалтай талтай ч бусад аливаа вакциныг харьцуулдаг лавлагаа вакцин хэвээрээ байна. Нөгөөтээгүүр барзгар *B. abortus* RB51 омгийн вакцин хонины *B. melitensis*-ийн эсрэг үр нөлөөгүй. *B. melitensis* Rev.1 амьд омгийг хөлдөөн хатааж улмаар цийдмэгжүүлсэн Rev.1 вакциныг хонь, ямааг дархлаажуулахад хэрэглэж байна. Энэ вакциныг 3-5 сарын бойжилттой хурга, ишгэнд нэг удаа арьсан дор эсхүл нүдэнд дусааж олгох бөгөөд энэ вакциныг цаашид хийгдэх ийлдэс судлалын шинжилгээнд нийцүүлж эсрэгбиеийн хариу урвалыг бууруулахад хамгийн дээд хугацааны хязгаар нь 5 сар байна. Вакцин олгох замаас үл хамааран стандарт тунд 0.5 x 109 - 2.0 x 109 амьд үүсгэгч байна. Багасгасан тунгаар хэрэглэхэд үүсэх хамгаалалт стандарт тунгийнхаас ихээхэн доогуур тогтдог ба энэ тунг хонь, ямаа вакцинжуулахад хэрэглэхгүй. Арьсан дор вакцин тарихад ийлдэсний удаан үргэлжлэх хариу урвал үүсгэж улмаар ийлдсийн шинжилгээнд ихээхэн нөлөөлдөг учир өвчнийг хавсарсан аргаар устгахад чиглэсэн хөтөлбөрт арьсан дор вакцин тарих аргыг хэрэглэхийг зөвлөдөггүй. Гэвч вакцины стандарт тунг нүдэнд дусааж хэрэглэсэн нөхцөлд эсрэгбиеийн урт хугацаанд үргэлжлэх хариу урвал үүсгэхгүйгээр ижил түвшний дархлааны хамгаалалт үүсгэнэ. Иймд вакцинжуулах ажлыг өвчин устгах хөтөлбөрт оруулж хамтруулах нь уг хөтөлбөрийн хэрэгжилтэд дэмжлэг болно. *B. melitensis* Rev.1 вакцин хэрэглэхдээ байгаль орчин бохирдуулах эсхүл хүнд халдвар үүсгэх эрсдэл үүсгэхгүй байх арга хэмжээ авна. Хөгжиж байгаа болон өвчний эндемик тархалттай олон улс оронд өвчинтэй тэмцэх хамгийн сайн хувилбар нь популяцийг бүхэлд нь вакцинжуулах арга юм (Blasco, 1997). Гэвч Rev.1 вакцинаар хээлтэй малыг бүтэн эсхүл багасгасан аль ч тунгаар вакцинжуулахад голдуу хээл хаях, үүсгэгч сүүгээр гадагшлах нь тохиолдоно (Blasco, 1997). Нас гүйцсэн бог малыг төллөлт, саалийн үеэр эсхүл хээлтүүлгийн өмнө нүдний салст бүрхэвчид (бүтэн тун) дусааж вакцинжуулахад эдгээр гаж нөлөө ихээхэн багасна. Ийм учраас зөвхөн өргөн хүрээний вакцинжуулалт хэрэглэн өвчинтэй тэмцэж байгаа бол мал хээлтэй байх үед нь Rev.1 вакциныг хэрэглэхгүйгээр, харин төллөж дуусах болон хээлтүүлгийн өмнөх үеэр бүтэн тунг нүдэнд дусаах аргаар вакцинжуулах нь зүйтэй (Blasco, 1997).

Rev.1 вакциныг өсвөр малын арьсан дор тарих болон нас гүйцсэн малыг аль ч замаар вакцинжуулахад тэдгээрийн ихээхэн хэсгийн ийлдсэнд вакцины эсрэгбие урт хугацаанд тогтон үлдэж (багасгасан тунгаар хэрэглэсэн ч мөн адил) бруцеллёз өвчнийг ийлдэс судлалын аргаар оношлоход төвөгтэй байдал үүсгэнэ. Дээр дурдсаны дагуу нүдэнд дусаах аргаар вакцинжуулахад эдгээр асуудлыг (ялангуяа вакцинжуулах насны дээд хязгаар 5 сар бол) дээд зэргээр багасгах тул энэ нь уг өвчнийг хавсарсан арга хэрэглэн устгах хөтөлбөрт сонгон оруулах нэг арга болно. Бруцеллёз өвчнийг ийлдэс судлалын аргаар оношлоход тухайн сүргийн вакцинжуулалтын байдал, шинжилсэн бүлэг малд илэрч байгаа эсрэгбиеийн тархалтын давтамжийг харгалзан үзнэ.

Вакцин шалгах аргын талаар B.1.2.2.3 хэсэгт дэлгэрүүлэв.

1.1.4. Гахайг вакцинжуулах

Гахайг *B. suis* халдварын эсрэг дархлаажуулахад тохирох вакциныг хөгжүүлэх олон оролдлого хийснээс нэг нь ч хангалттай үр дүнд хүрээгүй байна. БНХАУ-д гахайнаас

ялган авсан хоруу чанартай *B. suis* омгийн бх. 1-ийг олон дахин дамжуулж гаргасан *B. suis* 2 (S2) омгийн амьд вакциныг тус улсад гахай болон бусад төрлийн амьтанд өргөн хэрэглэж байгаа боловч *B. suis* халдварын эсрэг үр нөлөөг хатуу хяналттай нөхцөлд тогтоосон баримт байхгүй байна.

Түүнчлэн *B. abortus* RB51 омгийн вакцин гахайг *B. suis* халдварт өртөхөөс хамгаалах үр дүнгүй байсныг мэдээлжээ (Stoffregen нар, 2006).

1.1.5. Бусад төрлийн амьтныг вакцинжуулах

Зэрлэг амьтанд, тэр дундаа *B. abortus*-тай холбоотойгоор вакцинжуулалт хэрэглэсэн Америк бизон (*Bison bison*), хандгай (*Cervus canadensis*) (Шинжлэх ухааны үндэсний академи, 2020) болон Rev.1-ээр вакцинжуулсан Альпийн янгир ямаанд вакцины үр нөлөө зэрлэг болон тэжээвэр амьтанд ялгаатай болох нь ажиглагдсан байна (Ponsartнар, 2019). Судалгаагаар Rev.1 вакцины омог янгир ямаанд тэжээвэр ямааг бодвол илүү урт хугацаагаар бактер судлалын өндөр түвшинд (КҮН) орогнож байгааг тогтоожээ. Энэ ялгаатай байдлаас үзэхэд зэрлэг амьтанд үзүүлэх вакцины үр нөлөөг тэжээвэр амьтанд хийсэн туршилтад суурилан үнэлэх нь маш хэцүү болохыг харуулж байна. Вакцины хэлбэр, тарих зам, тун, түүний дотор халдвар хийх аргыг системтэйгээр үнэлэх хэрэгтэй.

1.2. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт, шаардлага

1.2.1. Эх омгийн шинж чанар

1.2.1.1. Үндсэн эх омгийн биологийн шинж чанар

Вакцин үйлдвэрлэхэд зориулсан *Brucella abortus* S19 жинхэнэ эх омгийг заавал АНУ-ын ХААД-аас (хаягийг 5-р зүүлт тайлбараас үз) авах ба түүнийг ашиглан эх омгийн багц бэлдцийг үйлдвэрлээд хөлдөөн хатаах эсхүл шингэн азотын температурт хөлдөөж хадгална. Энэ эх омгийн бэлдцийн шинж чанар нь CO_2-оос үл хамаардаг *B. abortus* бх. 1-ийн цэвэр өсгөвөртэй тохирч байх ёстой бөгөөд түүний бензил пенициллин (3 мкг [5 ОУН]/мл), тионин хөх (2 мкг/мл), и-эритритол (1 мг/мл)-д мэдрэмтгий, усан гахайд эмгэг төрүүлэх чанар бага байдаг шинж чанарыг мөн хангасан байна.

Вакцин үйлдвэрлэхэд зориулсан *Brucella abortus* RB51 жинхэнэ эх омог худалдаанд гарсан байдаг. Энэ омгийг мөн АНУ-ын ХААД-аас (хаягийг 5-р зүүлт тайлбараас үз) авах боломжтой. *Brucella abortus* RB51 омог нь *B. abortus* бх. 1-ийн төрөлх шинж чанарыг агуулах боловч 100% барзгар төлөвт байж, рифампицин (250 мкг/мл)-тай орчинд ургадаг.

Вакцин үйлдвэрлэхэд зориулсан *Brucella melitensis* Rev.1 жинхэнэ эх омгийг худалдан авах боломжтой. *Brucella melitensis* Rev.1 жинхэнэ эх омгийн шинж чанарыг хадгалсан Европын Rev.1 лавлагааны омгийг Франц улс дахь ДМАЭМБ-ын бруцеллёз өвчний лавлах лабораториос авах боломжтой. Rev.1 омог нь *Brucella melitensis* бх. 1-ийн маш удаан ургадгаас бусад шинж чанарыг хадгалсан байх ёстой. Үүнээс гадна агаартай (CO_2 агуулсан атмосфер үр дүнг өөрчилнө) 37°C ±2°C-д өсгөвөрлөхөд стрептомицин (2.5 мкг/мл) агуулсан агарт ургах ба ургахад тохирсон тэжээлт орчинд нь натрийн бензил пенициллин (3 мкг [5 ОУН]/мл), тионин (20 мкг/мл) эсхүл суурилаг фуксин (20 мкг/мл) нэмэхэд идэвхгүйжнэ.

S19, RB51 эсхүл Rev.1 вакцины шинж чанарыг цааш лавшруулан тогтооход ПГУ болон молекулын шинжилгээний арга хэрэглэнэ (Б.1.4 хэсгийг үз).

S19 болон Rev.1 омгийн вакцин үйлдвэрлэлийн тусгай шаардлагад зөвлөснөөр эх омгийн бэлдэц (вакцин үйлдвэрлэх тэжээлт орчинд тарих өсгөвөр) бүрийг жинхэнэ эх өсгөврөөс гурваас илүү зорчуулалгүй, бас вакцины цуврал үйлдвэрлэх омгийг эх омгийн бэлдцээс эсхүл жинхэнэ эх омгоос гурваас илүү зорчуулахгүйгээр бэлтгэсэн байх ёстой. Жинхэнэ эх өсгөврийг хэрэглэхийн өмнө түүний гадаргууд өөрчлөлт гараагүй болохыг ямагт шалгаж баталгаажуулна. Эх материал бэлтгэхэд зөвлөсөн арга Альтон нарын (1988) бүтээлд бий.

1.2.1.2. Чанарын шалгуур

Brucella abortus S19, RB51, *B. melitensis* Rev.1 жинхэнэ эх омгийг цэвэршилт, ялгагдах шинж чанар, шаардлагатай бол гөлгөр эсхүл барзгар гадаргуут байдлыг нь шалгана. S19 болон Rev.1 эх омгийн бэлдэц нь жинхэнэ эх омог ашиглан хулганад шалгасан үлдэц хоруу чанар, дархлаа төрүүлэх чанарын шаардлагыг хангаж байх ёстой.

1.2.1.2.1 Цэвэршилт

Биологийн материалын цэвэршилт, бохирдолгүй болохыг тогтоох шалгалтыг 1.1.9. *Мал эмнэлгийн зориулалтаар хэрэглэх биологийн материалын ариун чанар, бохирдолгүйг шалгах* бүлэгт оруулав.

1.2.1.2.2 Аюулгүй чанар

S19 болон Rev.1 омгийн вакцины хоруу чанарыг бууруулсан бөгөөд вакциныг үр дүнтэй байлгахад хоруу чанарыг хамгийн бага түвшинд хадгалж байх ёстой (B.1.2.1.2.3 *Идэвх* хэсгийг үз). Гэхдээ аюулгүй чанарын шалгалтыг тогтмол хийхгүй. Шинэ үйлдвэрлэл эхлэх, S19 болон Rev.1 вакцины бэлдмэлийн аюулгүй чанар өөрчлөгдсөн үед хэрэв хүсвэл түүнийг үхэр (S19) болон хонь, ямаанд (Rev.1) хийнэ. Ийм шалгалт хийхдээ 4-6 сарын бойжилттой 12 охин тугал эсхүл хонь, ямаа авч, зөвлөсөн нэг эсхүл гурван тунг зургаан өсвөр охин тугалд тарина. Зургаан өсвөр охин тугалтай бүлэг бүрийг тусад нь маллана. Бүх тугалд 21 хоног ажиглалт хийнэ. Хэсэг газрын болон тогтолцооны мэдэгдэхүйц хариу урвал илрэх ёсгүй. Хэрэв үндсэн вакциныг төлөөлөх цувралын вакциныг тогтоосон тун, замаар олгох туршилт сайн үр дүн үзүүлбэл нэг ижил эх омог ашиглан нэг ижил үйл ажиллагаагаар үйлдвэрлэсэн эх омгийн бэлдэц эсхүл вакцины цувралд энэ шалгалтыг давтан хийхгүй. S19/Rev.1 омгийн вакцины аюулгүй чанарын шалгалтыг бас усан гахайд хийж болно. Арваас доошгүй амьтантай бүлэгт ФБУ-аар шингэлсэн (pH 7.2 ±0.2), 5 x 10^9 амьд үүсгэгч бүхий вакцины тунг булчинд тарина. Амьтанд илэрхий гаж нөлөө илрэхгүй, хорогдол гарахгүй байна.

Хэрэв үндсэн эх омог эсхүл вакциныг төлөөлөх цувралын аюулгүй чанарыг шалгах туршилт сайн үр дүн үзүүлбэл нэг ижил цувралын эх омог ашиглан нэг ижил үйл ажиллагаагаар үйлдвэрлэсэн бусад вакцины цувралд энэ шалгалтыг давтан хийхгүй.

RB51 омгийн вакцины аюулгүй чанарыг шалгахыг хүсвэл 8-10 долоо хоногийн настай, Balb/c охин хулганын хэвлийн хөндийд 1 x 108 КҮН тарьж түүнээс хойш 6 долоо хоногийн дараа дэлүүнээс өсгөвөр хийнэ. Дэлүүнд RB51 омог байхгүй, хулганад О-полисахаридийн эсрэгбие үүсэхгүй байх ёстой.

1.2.1.2.3 Идэвх

i) S19 омгийн вакцин

Хэрэв вакцин жинхэнэ S19 омгийн шинж чанарыг хадгалж байвал, өөрөөр хэлбэл омгийн ялгагдах шинж чанар, гөлгөр гадаргуутай төлөв байдлын хувьд тохирч байвал S19 омгийн вакцин үр дүнтэй байна. Үүнээс гадна вакциныг дархлаа төрүүлэх чанар, үлдэц хоруу чанараар тохирох эх омгийн бэлдэц ашиглан үйлдвэрлэсэн байх ёстой.

а. Ялгагдах чанар

Вакцинд агуулагдах *Brucella abortus* омгийг хэлбэр зүй, ийлдэс судлал, биохимийн тохирох шинжилгээ болон өсгөвөрлөх аргаар ялган танина. *B. abortus* S19 омог нь *B. abortus* 1 биохэвшлийн төрөлх шинж чанарыг агуулах боловч өсгөвөрлөхөд CO_2 шаардахгүй, бензил пенициллин (3 мкг [5 ОУН]/мл), тионин хөх (2 мкг/мл), и-эритритол (1 мг/мл) (бүгд эцсийн төвшрүүлэгтэй) бүхий орчинд ургахгүй. Вакцины S19 омгийг ялган таних ПГУ болон молекул түвшний аргыг боловсруулжээ (B.1.4 хэсгийг үз).

б. Гөлгөр байдал

S19 омгийн вакциныг цэвэршүүлсэн усаар уусган сэргээгээд зургаан аяганд савласан агарын (ийлдэс 5% [э/э] эсхүл хөрөнгийн эсийн ханд 0.1%-иар [ж/э] тооцож нэмсэн ийлдэс-декстрозтой агар эсхүл триптикэз-шар буурцгийн агар (TSA)) гадаргууд татаж тарих ба ингэхдээ зарим хэсэгт колони илт нийлсэн, бараг нийлсэн, зарим хэсэгт бүрэн тусгаар ургасан байхаар тооцно. Тархаж биш зэрэгцэж ургасан колонийн үл ялих ялгаа илүү тодорхой харагдана. Аягыг 37°C ±2°C-д 5 өдөр тавьж кристал виолетээр (Вайт, Вилсоны будах арга) будахын өмнө болон хойно (гурван аяга) ташуу ойсон гэрлээр (Хэнригийн арга) шалгана.

Будахаас өмнө колонийн харагдах байдал: S колони дугуй хэлбэртэй, гялалзсан, хөхөөс хөхөвтөр ногоон өнгөтэй, R колони хуурай, мөхлөгтэй харагдах, бүүдгэр шараас цагаан өнгөтэй байна. Салслаг (M) колони тунгалаг, сааралдуу өнгөтэй, гогцоогоор хүрэхэд мэдрэгдэх салслаг байдлаар тэдгээрийг ялгаварлана. Завсрын колони (I) ангилахад хамгийн хэцүү, S болон R колонийн завсрын хэлбэртэй, бүрсгэр, S колониос илүү мөхлөгжүү байна.

Кристал виолетээр будсаны дараа колонийн харагдах байдал: S колони будагдахгүй. Салангид колони (I, M, R) улаан, чернилэн ягаан янз бүрээр сүүдэртэж будагдсан, гадаргуу нь цацраглан хагарсан байна. Салсан колонийн будагдсан гадаргуугийн хальс зарим үед гулсан хажууд нь харагдана.

Колонийн орших байдлыг акрифлавин наалдуулах урвалаар баталгаажуулна (Alton нар, 1988). S колони цийдмэг дотор нь үлдэж R колони тэр даруйдаа наалдалт үүсгэн хэрэв салслаг бол утаслаг хэлбэрт орно. Завсрын колони цийдмэгт үлдэх эсхүл маш нарийн наалдалт үүсгэнэ.

Эх омгийн бэлдцийн эсийн 99%-иас доошгүй нь гөлгөр байдалд оршино.

в. Үлдэц хоруу чанар (50% орогнох хугацаа эсхүл 50% сэргэх хугацаа) (Grillo нар, 2000; Pouillot нар, 2004)

1) Шинжлэх эх омгийн бэлдэц (шинжлэх вакцин) болон S19 омгийн жинхэнэ эх өсгөвөр (лавлагааны омгоор) аль алинаас шаардлага хангах цийдмэг бэлтгэнэ. Үүний тулд омог тус бүрийн 24-48 цаг өсгөврийг хураан авч ариутгасан буферийн давсны уусмалд (БДУ: NaCl 8.5 г; KH_2PO_4 1.0 г; K_2HPO_4 2.0 г; цэвэршүүлсэн ус 1000 мл; pH 6.8±0.2) хийгээд спектрофотометр (600 нм-д уншихад гэрлийн нягт 0.170) ашиглан БДУ дахь цийдмэгийг 10^9 КҮН/мл болгон тохируулна. Дараалсан арав дахин шингэлэлтийг тохирох тэжээлт орчинд (цустай агарын суурь эсхүл TSA зөвлөдөг) тарих замаар КҮН/мл-ийн нарийн тоог шалгана.

2) Шалгах вакцин бүхий цийдмэгээс 0.1 мл-ийг (10^8 КҮН/хулгана) 5-6 долоо хоногийн бойжилттой 32 охин CD1 хулгана тус бүрийн арьсан дор тарина. Зэрэгцүүлээд S19 лавлагааны омог агуулсан цийдмэгээр өөр 32 хулганад ижилхэн тарилт хийнэ. Дархлаа төрүүлэх чанар болон/эсхүл үлдэц хоруу чанарын хувьд шаардлага хангах жинхэнэ S19 эх омгийг АНУ-ын ХААД-аас авч болно (хаягийг 5-р зүүлт тайлбараас үз).

3) 3, 6, 9, 12 долоо хоногийн дараа санамсаргүй сонголтоор бүрдүүлсэн найман хулгана бүхий бүлгийн хулганыг хүзүүг мушгих аргаар үхүүлнэ.

4) Хулгана нэг бүрээс дэлүүг авч тус тусад нь 1 мл ариун БДУ хийсэн шилэн уур нухуурт (эсхүл сэлүүрт хутгагчтай тохирох ариун уутанд) хийж үжил эсэргүүцэх аргаар жижиглэн нэгэн жигдийн шингэн болгоно.

5) Бүтэн дэлүү бүрийн цийдмэгийг тохирох тэжээлт орчин цутгасан хэд хэдэн аяганд бүрэн тараан хийж бруцелийн стандарт нөхцөлд 5-7 хоног байлгана (илрүүлэх хамгийн бага хязгаар: нэг дэлүүнд 1

бактери). Дэлүүнээс наад зах нь 1 КҮН ялгарвал тухайн амьтныг халдвартай гэж үзнэ.

6) Сэргэх хугацаа (RT_{50})-г тооцоолоход тусгайлан боловсруулсан статистик аргачлалаар 50% орогнох хугацаа эсхүл 50% RT_{50}-ыг тооцоолно[7]. Үүний тулд хулгана үхүүлэх туршилт бүхэнд (нэг удаад найман хулгана) хамгаалагдсан хулганын тоог (дэлүүнд нь колони ялгараагүй) гаргаж тодорхой нэгж хугацаанд хамгаалагдсан хулганын тоог өсөн нэмэгдэх дүнгээр Рийд, Муэнч нарын аргаар гаргана (Grilló нар, 2000). Энэ эзлэх хувийн тархалтын функцийг шугаман бус сигмоид муруйгаар тодорхойлж RT_{50} утгыг тооцоолохын тулд компьютерээр тооцоолох статистик багцын Пробит аргаар шугаман хамааралд хувиргана.

7) Шалгаж байгаа болон лавлагааны омог хоёулын тархалтын шугамын зэрэгцлийг (огтлол ба налалт) энэ зорилгоор тусгайлан бүтээсэн компьюторын программ хангамж ашиглан статистикийн аргаар харьцуулна. Хоёр RT_{50} утга зөвхөн тархалтын зэрэгцээ шугамаас гарч ирсэн бол тэднийг статистик аргаар харьцуулна. Хэрэв зэрэгцэл байхгүй бол шалгаж байгаа омгийн үлдэц хоруу хүлээн авч үл болох хэмжээнд байна гэж үзэн түүнийг вакцин үйлдвэрлэлд хэрэглэхгүйгээр устгана.

8) Хэрэв зэрэгцэл байгаа нь батлагдвал шалгаж байгаа болон лавлагааны S19 омог хоёулын RT_{50} утгыг энэ зорилгоор тусгайлан бүтээсэн компьютерын программ хангамж ашиглан статистикийн аргаар харьцуулна. Шалгасан омгийн RT_{50} нь лавлагааны S19 омгийн RT_{50}-иас (RT_{50} ба үнэмшлийн хязгаар нь ихэвчлэн 7.0 ±1.3 долоо хоног орчим байна) төдийлөн ялгагдахааргүй байсан нөхцөлд түүнийг вакцины үйлдвэрлэлд ашиглахыг зөвшөөрнө.

Дээрх үлдэц хоруу чанарыг тооцоолох статистик аргачлалын үндэслэлийг дэлгэрэнгүй тодорхойлсон байна (Grillo нар, 2000). Өөр нэг хувилбар болгон, статистик тооцооллын 6-8 дахь шатыг алгасан тооцоолох боломжтой ашиглахад хялбар HTML-JAVA тусгай программыг Франц дахь ДМАЭМБ-ын лавлагааны лабораториос үнэгүй авах боломжтой (Pouillot нар, 2004).

Хэрэв төлөөлөл болсон эх омгийн бэлдцийг шалгах туршилт сайн үр дүн үзүүлбэл нэг ижил эх омог ашиглан нэг ижил үйл ажиллагаагаар үйлдвэрлэсэн бусад эх омгийн бэлдэц, вакцины цувралд энэ шалгалтыг давтан хийхгүй.

г. Хулганад дархлаа төрүүлэх чанар (Grillo нар, 2000)

Энэ шалгалтад 5-7 долоо хоногийн настай, санамсаргүй аргаар сонгосон зургаан охин CD1 хулгана бүхий гурван бүлгийг хамруулна.

1) Дээр заасны дагуу вакцины цийдмэгийг бэлтгэж спектрофотометрийн аргаар тохируулна.

2) Эхний бүлгийн зургаан хулганын арьсан дор шалгах вакцины (шалгалтын вакцин) 10^5 КҮН (0.1 мл/хулгана хэмжээгээр) агуулсан цийдмэг тарина.

3) Хоёр дахь бүлгийн зургаан хулганын арьсан дор S19 омгийн лавлагааны вакцины 10^5 КҮН амьд бактери агуулсан цийдмэг тарина. Гурав дахь бүлэг нь вакцинжуулаагүй хяналтын бүлэг болох ба хулганад 0.1 мл БДУ арьсан дор тарина.

4) Тарьсан КҮН/мл-ийн нарийн тоог дараалсан арав дахин шингэлэлтийг тохирох тэжээлт орчинд (цустай агарын суурь эсхүл TSA зөвлөдөг) тарилт хийх замаар шалгана.

[7] Программын дэлгэрэнгүй мэдээллийг Франц улс дахь ДМАЭМБ-ын Бруцеллёз өвчний лавлах лабораториос авах боломжтой.

5) Вакцинжуулснаас хойш 30 хоногийн дараа бүх хулганын хэвлийн хөндийд, дээр дурдсан аргаар бэлтгэж, тохиргоо хийж, эргэн мөшгөж шалгасан *B. abortus* 544 (CO_2- хамааралт) омгийн 2×10^5 КҮН агуулсан цийдмэгээр (0.1 мл/хулгана) халдвар хийнэ (16 цаг өлсгөсний дараа удаалгүй).

6) 15 хоногийн дараа хулганын хүзүүг мушгих аргаар үхүүлнэ.

7) Дэлүү тус бүрийг үжлээс хамгаалах аргаар авч өөхнөөс салгаад жинлэн жижиглэж нэгэн жигдийн шингэн болгоно.

8) Өөр нэг хувилбар нь дэлүүг хөлдөөгөөд 24 цагаас 7 хоног хүртэл ≤ –16°C-д хадгална.

9) Дэлүү нэг бүрийг тусад нь түүний жингээс ес дахин их БДУ, pH 6.8 ± 0.2 хийсэн шилэн уур нухуурт (эсхүл Стомачерийн тохирох ариун уутанд) хийж үжилгүй болгох аргаар жижиглэн нэгэн жигд шингэн болгоод энэ шингэн тус бүрийг дээрхтэй ижил шингэлэгчээр арав дахин (1/10, 1/100, 1/1000) дараалан шингэлнэ. Шингэлэлт тус бүрээс агартай дөрвөн аяганд тус бүр 0.2 мл-ээр тарааж хуваарилаад хоёр аягатайг 10% CO_2-той орчинд (вакцины болон халдвар хийсэн омог аль алиныг өсгөвөрлөх), нөгөө хоёр аягатайг (халдвар хийсэн, CO_2-хамааралт *B. abortus* 544 омгийн ургалтыг саатуулах) энгийн агаартай орчинд хийж, бүгдийг 37°C ±2°C-д 5 хоног өсгөвөрлөнө.

10) Бруцелийн (*B. abortus* 544) колонийг 300-аас цөөн КҮН үзүүлсэн аяган дахь шингэлэлтэд тоолж гаргана. 1/10 шингэлэлттэй аяганд колони харагдсан бол дэлүү таван бактериар халдварласан гэж үзнэ. Дэлүү тус бүрийн бруцелийн эдгээр тоог X гэж тэмдэглээд доорх хувиргалтын дараа Y-ээр илэрхийлнэ: $Y = \log (X/\log X)$. Зургаан хулганатай бүлэг тус бүрийн үзүүлэлтийн дундаж болон стандарт хазайлтыг тооцож гаргана.

11) Доорх нөхцөлд хяналтын туршилтын нөхцөл хангагдсан гэж үзнэ: i) вакцинжуулаагүй хулганын хариу урвал (дундаж Y) 4.5-аас доошгүй; ii) лавлагааны S19 вакцин тарьсан хулганын хариу урвал 2.5-аас доош; iii) зургаан хулгана бүхий цуврал бүрд тооцсон стандарт хазайлт 0.8-аас бага байх.

12) Шалгаж байгаа S19 омгийн вакцинаар вакцинжуулсан хулганад тодорхойлсон дархлаа төрүүлэх идэвхийн утгыг лавлагааны вакцин хэрэглэсэн болон вакцин огт хэрэглээгүй хулганын бүлгийн үзүүлэлттэй статистик харьцуулалт (ач холбогдлоор бага ялгааны статистик арга хэрэглэхийг зөвлөдөг) хийнэ. Шалгалтын вакцин тарьсан хулганад тодорхойлсон дархлаа төрүүлэх идэвхийн утга вакцин тариагүй хяналтын хулганынхаас ихээхэн доогуур, үүнээс гадна лавлагааны вакцин тарьсан хулганад тодорхойлсноос онцын ялгаагүй тохиолдолд шалгасан вакциныг шаардлага хангасан гэж үзнэ (энэ аргачлалын талаар дэлгэрэнгүй мэдээллийг Франц улс дахь ДМАЭМБ-ын Бруцеллёз өвчний лавлах лабораториос олж авна).

Эх омгийг төлөөлөх цувралын шалгалт сайн үр дүн үзүүлсэн бол нэг ижил эх омог ашиглан нэг ижил үйл ажиллагаагаар үйлдвэрлэсэн бусад эх омгийн бэлдэц эсхүл вакцины цувралд энэ шалгалтыг давтан хийхгүй.

ii) RB51 вакцин

RB51 вакцины эх омгийн бэлдэц нь жинхэнэ RB51 омгийн шинж чанарыг хадгалах ёстой буюу өөрөөр хэлбэл омгийн ялгагдах шинж чанар, барзгар байдал, идэвхийн хувьд тохирсон байна.

a. Ялгагдах чанар

Уусгаж сэргээсэн RB51 вакцин гаднын бичил биетэн агуулаагүй байх ёстой. Вакцинд агуулагдах *Brucella abortus* омгийг хэлбэр зүй, ийлдэс

судлал, биохимийн тохирох шинжилгээ болон өсгөвөрлөх аргаар ялган танина. *B. abortus* RB51 омог нь *B. abortus* бх. 1-ийн төрөлх шинж чанарыг агуулах боловч 100% барзгар төлөвтэй байж, рифампицин (250 мкг/мл) бүхий орчинд ургана. Вакцины RB51 омгийг ялган таних ПГУ болон молекул түвшний аргыг боловсруулжээ (B.1.4 хэсгийг үз).

б. Барзгар гадаргуутай төлөв байдал

S19 омгийн вакцинд хэрэглэх зарим техник арга ажиллагааг (дээрх C. 1.2.1.2.3.i хэсэг S19 омгийн вакцин) RB51 омгийн вакцинд хэрэглэж болно. RB51-ийн эс 100% барзгар төлөвт байх ёстой. Үүнээс гадна, RB51-ийн бүх колони О-полисахарид эсрэгтөрөгчид өвөрмөц ИГЭБ хэрэглэх дот-блот аргаар шалгахад сөрөг байх ёстой.

в. Идэвх

RB51 вакциныг АНУ-д үхэрт хэрэглэх зөвшөөрөл авахаар бүртгүүлэхэд уг вакцины хамгаалалт үндсэн эх омгийн (КҮН) тунгаас хамаарна гэж заасан учраас RB51 вакцины үйлдвэрлэлийн цувралд дархлаа төрүүлэх идэвхийн *in-vivo* шалгалт ихэнхдээ хийдэггүй. АНУ-д амьд бичил биетнийг Петрийн аяганд тоолох аргыг вакцины дархлаа төрүүлэх идэвх тогтоох арга болгон баталгаажуулаад хэрэглэж байна (энэ нь АНУ-д S19 вакциныг идэвхийг тогтоох шалгалттай ижилхэн (USDA, 2003). Бруцеллёз өвчинд зориулсан барзгар омгийн вакцины зарим асуудлыг нарийвчлан авч хэлэлцсэн байна (Moriyon нар, 2004).

iii) Rev.1 вакцин

Rev.1 вакцин нь жинхэнэ Rev.1 эх омгийн шинж чанарыг хадгалж байвал, өөрөөр хэлбэл ялгагдах шинж чанар, гөлгөр байдлын хувьд тохирч байвал үр дүнтэй байна. Үүнээс гадна, вакциныг дархлаа төрүүлэх чанар, үлдэц хоруу чанараар тохиромжтой эх омгийн бэлдэц ашиглан үйлдвэрлэсэн байх ёстой (Grillo нар, 2000).

а. Ялгагдах чанар

Вакцинд агуулагдах *Brucella melitensis* омгийг хэлбэр зүй, ийлдэс судлал, биохимийн тохирох шинжилгээ болон өсгөвөрлөх аргаар ялган танина. Агаарт 37°C ±2°C-д өсгөвөрлөхөд Rev.1 омог нь тохирсон тэжээлт орчинд нь натрийн бензил пенициллин (3 мкг [5 ОУН]/мл), тионин хөх (20 мкг/мл), суурилаг фуксин (20 мкг/мл) нэмэхэд идэвхгүйжих ба харин нэг мл тутамд 2.5 мкг стрептомицин агуулсан агарт омог ургана. Вакцины Rev.1 омгийг ялган таних ПГУ болон молекул түвшний аргыг боловсруулжээ (Б.1.4 хэсгийг үз).

б. Гөлгөр гадаргуут байдал

S19 омгийн вакцинд хэрэглэх зарим техник арга ажиллагааг (дээрх B. 1.2.1.2.3.i хэсэг) Rev.1 омгийн вакцинд хэрэглэж болно.

Зарим үед Rev.1 колонийн хэмжээнд ялимгүй, үл анзаарагдам ялгаа ажиглагдана. Rev.1 ийн өвөрмөц хэв шинжит колони нь жижиг (1–1.2 мм голчтой) байх боловч хэрэглэсэн тэжээлт орчин, дулаан тогтоогуур дахь агаарын үлдэгдэл чийг, CO_2 байгаа эсэхээс хамааран Rev.1-ийн илүү том колони үүсэж болно. Колонийн хэмжээний харьцаа хэвийн нөхцөлд 10^3 жижиг колонид 1 том колони байна. Rev.1-ийн аль ч хувилбар гөлгөр S төлөвт байна. Дараалсан зорчуулалт хийх явцад колонийн хэмжээний ялгарлыг нэмэхгүйн тулд эх омгийн бэлдцэд ямагт жижиг колони сонгоно.

Эх омгийн бэлдцийн эсийн 99%-иас доошгүй нь гөлгөр төлөвт оршино.

в. Үлдэгдэл хоруу чанар (50% орогнох хугацаа эсхүл 50% сэргэх хугацаа) (Grillo нар, 2000)

S19 вакцинд RT_{50}-ийг тооцоолоход хэрэглэдэг (дээр байгааг үз) техник аргачлалыг Rev.1 вакцинд хэрэглэх ба харин дараах солилт хийнэ.

Үүнд: *B. abortus* S19 эх омог (шалгах вакцин), жинхэнэ *B. abortus* S19 эх өсгөвөр (лавлагааны омгоор ашиглах)-ийг тухайн шалгах *B. melitensis* Rev. 1 эх омгийн бэлдэц (шалгах вакцин) болон лавлагааны омгоор ашиглах жинхэнэ *B. melitensis* Rev.1 эх өсгөврөөр тус тус солино. Лавлагааны Rev.1 эх омгийн тухайд RT_{50} болон үнэмшлийн хязгаар нь 7.9 ± 1.2 орчим долоо хоног байна. Тухайн Rev.1 вакцины эх омгийн бэлдэц эсхүл багц нь үлдэц хоруу чанараар ижил бөгөөд хүлээн авч болохуйц байна.

Эх омгийг төлөөлөх цувралын шалгалт сайн үр дүн үзүүлсэн бол нэг ижил эх омог ашиглан нэг ижил үйл ажиллагаагаар үйлдвэрлэсэн бусад эх омгийн бэлдэц эсхүл вакцины цуврал энэ шалгалтыг давтан хийхгүй.

г. Хулганад дархлаа төрүүлэх чанар

S19 вакцинд дархлаа төрүүлэх чанарыг тооцоолоход хэрэглэдэг (дээр байгааг үз) техник аргачлалыг Rev.1 вакцинд хэрэглэх ба харин зөвхөн дараах өөрчлөлт хийнэ. Үүнд: *B. abortus* S19 эх омог (шалгах вакцин), жинхэнэ *B. abortus* S19 эх өсгөвөр (лавлагааны омгоор ашиглах)-ийг тухайн шалгах *B. melitensis* Rev. 1 эх омгийн бэлдэц (шалгах вакцин) болон лавлагааны омгоор ашиглах жинхэнэ *B. melitensis* Rev.1 эх өсгөврөөр тус тус солино.

Доорх нөхцөлд хяналтын туршилтын нөхцөл хангагдсан гэж үзнэ: i) вакцинжуулаагүй хулганын хариу урвал (дундаж Y) 4.5-аас доошгүй; ii) лавлагааны Rev.1 вакцин тарьсан хулганын хариу урвал 2.5-аас доош; iii) зургаан хулгана бүхий цуврал бүрд тооцсон стандарт хазайлт 0.8-аас доогуур байх.

Эх омгийг төлөөлөх цувралын шалгалт сайн үр дүн үзүүлсэн бол нэг ижил эх омог ашиглан нэг ижил үйл ажиллагаагаар үйлдвэрлэсэн бусад эх омгийн бэлдэц эсхүл вакцины цуврал энэ шалгалтыг давтан хийхгүй.

1.2.1.3. Вакциныг баталгаажуулах

Бруцеллёз өвчнөөс үхэр сүргийг хамгаалах S19 омгийн вакцины ач холбогдлыг хараат бус, бие даасан цөөнгүй судалгаагаар баталгаажуулсан бөгөөд эдүгээ бруцеллёз өвчингүй ихэнх улсад үхрийн бруцеллёз өвчнийг устгахад (ийлдэс судлалаар шинжлээд заазлах аргатай хослуулан) хэрэглэсэн вакцин юм. Вакциныг үржлийн насанд хүрээгүй үхэрт хэрэглэхэд бактери нь сулруулсан омог шиг болно. Вакциныг арьсан дор стандарт тунгаар тарихад ялангуяа эр малын үржлийн эрхтний замд байршмал халдвар ховор боловч тохиолдож болзошгүй. Энэ шалтгааны улмаас эр мал вакцинжуулахгүй байх заалттай. Нас гүйцсэн малын стандарт тунгаар арьсан дор тарьж вакцинжуулсан малын ихээхэн хувьд эсрэгбиеийн хариу урвал 6 ба түүнээс дээш сар үргэлжлэх магадлалтай. Тугалын арьсан дор тарьсан вакцины улмаас хожим зарим үхэрт үений, ялангуяа тойгны үений эмгэг үүснэ. Тугалыг 3-6 сарын настайд нь вакцинжуулбал ихэнх малд аюул учруулахгүй. Нас гүйцсэн малд багасгасан тунгаар хэрэглэвэл оношилгоонд эсрэгбие нөлөөлөх нь багасах давуу талтай. Хоруу чанартай *B. abortus* омог ашиглан дунд зэргийн тунгаар хяналтын халдвар хийхэд урт хугацааны дархлаа үүсгэдэг боловч түүний үргэлжлэх хугацааг яг нарийн тогтоогоогүй байна. Мөн түүнчлэн үхэрт *B. melitensis* халдварын эсрэг вакцины хамгаалалтын үргэлжлэх хугацааг тогтоогоогүй байна. Вакцины омог тогтвортой бөгөөд эргэж хоруу чанартай болох нь туйлын ховор ба энэ нь вакциныг хээлтэй малд санамсаргүй тохиолдлоор хэрэглэх үед эритритол ашигладаг омог шинээр үүссэнтэй холбоотойгоор тохиолддог. Бактери нь хулганад сулруулсан омог шиг үйлчлэх ба түүнийг их хэмжээгээр тарьсан ч хулганын биеэс түргэн гадагшилна

Зориудаар халдвар хийх болон үйлдвэрлэл дээр хийсэн судалгаагаар *B. abortus* RB51 омгийн вакцин үхрийг бруцеллёзоос хамгаалахад ач холбогдолтой эсэх талаар нэгдсэн дүгнэлтэд хүрч чадаагүй байна (дээрхийг үзэх). Тугалд бичил биетэн суларсан омог байдалтай байх боловч нас гүйцсэн үхэрт аюулгүй байдал талаасаа асуудал үүсгэнэ. *Brucella abortus* RB51 омог О-полисахарид хамгийн бага хэмжээгээр агуулах ба вакцинжуулсан амьтны ийлдсэнд РБУ, ХХУ аль алинаар илрэхгүй. Үүнээс

гадна, RB51 омог О-полисахаридад суурилсан одоогийн шинжилгээний аргад мэдрэгдэх хэмжээний эсрэгбие үүсгэдэггүй байна (USDA, 2003). Гэвч бруцелийн гөлгөр болон барзгар аль ч омгийн үндсэн эпитоп нь нийтлэг байдаг учраас хэрэглэсэн ЕЛИЗА цомог S-липополисахарид эсхүл О-полисахарид агуулснаас үл хамааран бруцелийн хээрийн гөлгөр омгоор үүссэн эсрэгбиеийг RB51 омгийн эсрэгбиеийн хариу урвалаас ялгах боломж олгодоггүй байна (Gusi нар, 2019). Үхэрт бруцелийн халдварын эсрэг үзүүлэх RB51 омгийн үр нөлөө маргаантай байдаг (Moriyon нар, 2004) бөгөөд хэдийгээр дархлааны хамгаалалтын үргэлжлэх хугацаа тодорхойгүй боловч хоруу чанартай *B. abortus*-аар дунд зэргийн хүчтэй зориудын халдвар хийхэд энэ вакцин хамгаалж байсан мэдээлэл байна. Үхэрт *B. melitensis*-ийн халдварын эсрэг хэрэглэх энэ вакцины үр нөлөө мөн тодорхойгүй байна. Энэ вакцин маш тогтвортой бөгөөд *in vivo* эсхүл *in vitro* орчинд эргэж гөлгөр төлөвт шилжсэн талаар мэдээлэл байхгүй.

Хонь, ямааг бруцеллёз өвчнөөс хамгаалахад *B.melitensis* омгийн вакцин ач холбогдолтой болохыг хараат бус, бие даасан олон судалгаагаар баталжээ. Түүнийг хоруу чанар хээлтэй хонь, ямаагаар зорчуулахад өөрчлөгдөөгүй байна. Гэвч хээлтэй эм хонь, ямаанд Rev.1 вакцин тарихад хээл хаях, түүнчлэн омог сүүгээр ялгарч болзошгүй. Хээлтэй амьтанд вакциныг багасгасан тунгаар эсхүл бүр бага 10^6 тунгаар арьсан дор эсхүл нүдэнд, аль ч замаар олгоход вакцинаар өдөөгдсөн хээл хаялт гарах ба вакцины омог хээл хаяулдаг, омог сүүгээр ялгардаг нь батлагджээ (Blasco, 1997).

1.2.2. Үйлдвэрлэх арга

1.2.2.1. Аргачлал

Бруцелийн амьд вакциныг ББНУ, ХХУ-ын эрэгтөрөгчид зориулан дээр тодорхойлсон (Б.2.2 хэсэг) эх омгийн бэлдцэд суурилан үйлдвэрлэнэ.

S19 омгийн вакцин үйлдвэрлэхдээ эсийг pH 6.3 ±0.2 бүхий ФБУ-д цуглуулаад хурилдуурдаж тунаах эсхүл натрийн карбоксиметил целлюоз нэмж эцсийн төвшрүүлгийг 1.5 г/литр болгохоос бусад арга ажиллагааг дээр тодорхойлсны дагуу хийнэ. Ферментерийн ажлын нэг мөчлөгийн дараа хурааж авсан эс эсхүл Ру колбын өсгөврийн багцаас авч нийлүүлсэн эсэд ижил эх эсийн бэлдцээс ижил хугацаанд тарилт хийсэн бол нэг хураалт болно. Вакцины тухайн багцад орох хэд хэдэн хураалтыг нийлүүлээд жижиглэнгээр савлах вакцинд ашиглах нийлүүлсэн вакцины савлагааг бүрдүүлнэ. Нийлүүлэхийн өмнө, дан хураалт тус бүрийн цэвэршилт, эсийн төвшрүүлэг, омгийн гөлгөр байдал, ялгагдах шинж чанарыг шалгана. Үүнтэй адил шалгалтыг жижиглэнгээр савлахад бэлэн болсон эцсийн нийлүүлсэн вакцинд хийх ба энэ доторх амьд бичил биетний тоо 8 - 24 × 10^9 КҮН/мл хооронд байна. Шингэн хэлбэрт оруулах вакцинд ФБУ нэмэх эсхүл хөлдөөн хатаасан вакцинд зориулсан тогтворжуулагч нэмэх замаар төвшрүүлгийг тохируулна. Хэрэв тогтворжуулагч ашиглаж байгаа бол хөлдөөн хатаах явцад амьдрах чадвар алдагддагийг анхаарч тогтворжуулагчийг 50%-иас үл хэтрүүлнэ. Эцсийн хуурай бүтээгдэхүүнийг хатаалтын явцад 35°C-аас илүү температурт байлгаж болохгүй ба үлдэгдэл чийгийн агууламж 1–2% байна. Хатаалт дуусангуут агуулагдахууныг вакумын эсхүл хуурай азоттой нөхцөлд савлаад 5°C ±3°C-д хадгална.

B. abortus RB51 вакцин үйлдвэрлэх арга ажиллагаа S19 омгийн вакцинд хэрэглэдэг аргатай бараг ижилхэн болно.

B. melitensis Rev.1 омгийн вакцин үйлдвэрлэхэд дээр тодорхойлсон эсрэгтөрөгч үйлдвэрлэх аргаас эсийг хөлдөөн хатаалтын тогтворжуулагчид цуглуулж аваад хурилдуулдаж тунаахаас бусдаар ижил байна. Ферментерийн ажлын нэг мөчлөгийн дараа хурааж авсан эс эсхүл Ру колбын өсгөврийн багцаас авч нийлүүлсэн эсэд ижил эх эсийн бэлдцээс ижил хугацаанд тарилт хийсэн бол нэг хураалт болно. Вакцины тухайн багцад орох хэд хэдэн хураалтыг нийлүүлээд жижиглэнгээр савлах вакцинд ашиглах нийлүүлсэн вакцины савлагааг бүрдүүлнэ. Нийлүүлэхийн өмнө, дан хураалт тус бүрийн цэвэршилт, эсийн төвшрүүлэг, омгийн шилжилтийн төлөв, ялгагдах шинж чанарыг шалгана. Вакцины тун бүрд шаардагдах тооны амьд бичил биетэн агуулагдаж байхад хүрэлцэх хэмжээгээр сүүлийн нийлүүлсэн савлагаатай вакцинд тогтворжуулагч нэмэх замаар түүний эзлэхүүнийг тохируулна. Сүүлийн савлагаатай вакцины эсийн төвшрүүлгийг тохируулсны дараа омгийн ялгагдах

онцлог, омгийн гөлгөр байдал болон бохирдуулагч бичил биетэн байхгүйг шалгана (доорхыг үзэх).

1.2.2.2. Найрлагад орох хольцод тавих шаардлага

Омгийг тохирох тэжээлт орчинд өсгөвөрлөнө.

Вакцин үйлдвэрлэх *Brucella abortus* S19, *B. melitensis*, Rev.1 омгийг ийлдэс эсхүл амьтны гаралтай бусад бүтээгдэхүүн агуулаагүй тэжээлт орчинд *B.abortus* S99 эсхүл S1119-3 омогт тохирох дээр тодорхойлсон нөхцөлийг баримтлан өсгөвөрлөнө. Фенолын давсны уусмалыг хөлдөөн хатаалтын тогтворжуулагчаар сольж болно.

Brucella abortus RB51 омогт өсгөвөрлөлтийн ижил арга хэрэглэнэ.

Ийлдэс 5%-иар эсхүл хөрөнгийн эсийн ханд 0.1%-иар нэмсэн ийлдэс декстрозой агар, триптикез шар буурцгийн агар нь Rev.1 омгийг үржүүлэхэд тохиромжтой хатуу тэжээлт орчинд тооцогдоно (Alton нар*,* 1988). Гэвч төмстэй агарт Rev.1 омог сайн ургахгүй, ихэвчлэн 3-5 хонож байж ургаж эхэлнэ.

Бүх вакцинд бичил биетнийг үхүүлэлгүй 5°C ±3°C-д хадгалж байгаад дор тодорхойлсон аргаар чанарын хяналтын шинжилгээ хийнэ.

Хөлдөөн хатаасан вакциныг бэлтгэхдээ 2.5% казеиний задардас, жишээ нь триптон (Oxoid), 5% сахароз, 1% натрийн глутаматыг цэвэршүүлсэн усанд уусгаад шүүх аргаар ариутгасан тогтворжуулагчийг зөвлөдөг.

B. abortus S19 омог эсхүл RB51 болон *B. melitensis* Rev.1 омгийн амьд вакцинд бичил биетний эсрэг хадгалааслагч хэрэглэж болохгүй.

1.2.2.3. Явцын хяналт

B. abortus S19, RB51 болон *B. melitensis* Rev.1 вакцины цэвэршилт, ялгагдах шинж чанар, шаардлагатай бол гөлгөр эсхүл барзгар байдлыг эхний дан хураалтын явцад шалгана. Нийлүүлсэн хураалт дахь эсийн төвшрүүлгийг бас шалгана. Энэ шалгалтыг тунгалагшилтыг хэмжих аргаар шалгах ба эцсийн савлагааны цувралд амьд эсийн тоог гаргана. Ялгагдах онцлогийг *Brucella*-A, R, M аль ч эсрэгтөрөгчийн эсрэг ийлдэстэй наалдуулах урвалд оруулж шалгана.

Сүүлчийн саван дахь амьд эсийн тоо нь зөвлөсөн тунгийнхаас доогуур байх ёсгүй (дээрхийг үз).

Эх эсийн бэлдцэд S19 болон Rev.1 эсийн 99%-иас доошгүй, эцсийн цувралд эсийн 95%-иас доошгүй нь гөлгөр төлөвт, харин RB51 эс 100% барзгар төлөвт байх ёстой. Үүнээс гадна RB51-ийн бүх колонийг О-полисахарид эсрэгтөрөгчид өвөрмөц ижил гарлын эсрэгбие ашиглан дот-блот аргаар шинжлэхэд сөрөг байх ёстой.

S19 болон Rev.1 вакцины тухайд эх омгийг төлөөлөх бэлдцэд дархлаа төрүүлэх болон үлдэц хоруу чанарыг (50% орогнох хугацаа эсхүл 50% сэргэх хугацаа) хулганад загварчлах аргаар тодорхойлно. Эх омгийн төлөөлсөн бэлдцэд хийсэн эдгээр шалгалт сайн үр дүн үзүүлсэн бол нэг ижил эх омог ашиглан нэг ижил үйл ажиллагаагаар үйлдвэрлэсэн бусад эх омгийн бэлдэц болон вакцины цувралд энэ шалгалтыг давтан хийхгүй.

1.2.2.4. Эцсийн бүтээгдэхүүний цувралын шалгалт

Хөлдөөн хатаасан вакциныг уусган сэргээж (ижил шингэлэгч) вакцинжуулалтад хэрэглэх хэлбэрт оруулсны дараа хяналтын шалгалт хийнэ.

1.2.2.4.1 Цэвэршилт

Биологийн материалын цэвэршилт, бохирдолгүй болохыг шалгах хэсгийг 1.1.9 дүгээр бүлэгт оруулав.

1.2.2.4.2 Ялгагдах чанар

B.1.2.1.2.3 *Идэвх х*эсгийг үз

1.2.2.4.3 Аюулгүй чанар

B.1.2.1.2.2 *Аюулгүй чанар* хэсгийг үз.

1.2.2.4.4 Цувралын идэвх

i) Идэвх

S19 болон Rev.1 омгийн вакцины хувьд хөлдөөн хатаасан эцсийн бүтээгдэхүүнд идэвхийг тодорхойлж болно. Тодорхойлох аргачлалыг тодорхойлов (ялгагдах чанар, гөлгөр байдал, үлдэц хоруу чанар, дархлаа төрүүлэх чанарыг шалгах B.1.2.1.2.3 хэсгийг үз). Хэрэв шалгах вакциныг төлөөлөх багцын цувралын үлдэц хоруу чанар, дархлаа төрүүлэх чанарын шалгалт сайн үр дүн үзүүлсэн бол нэг ижил эх омог ашиглан нэг ижил үйл ажиллагаагаар үйлдвэрлэсэн бусад эх омгийн бэлдэц эсхүл вакцины цувралд энэ шалгалтыг давтан хийхгүй.

ii) Амьд бактери тоолох

Вакцины багцад амьд бичил биетний тоог шалгана. S19, Rev.1, RB51 омгийн вакцинд нэг ижил аргачлал хэрэглэнэ. Триптоз, ийлдэс декстроз эсхүл бусад тохирох агар цутгасан таваас доошгүй аяга бүрд тохирох шингэлэлт бүхий 0.1 мл вакциныг ариун шилэн, утсан эсхүл хуванцар тараагчаар тарааж тарилт хийнэ. КҮН тоог вакцины эзлэхүүн тутамд гаргана.

Тохиромжтой КҮН тоо:

S19:
а. 0.5–1 x 10^{11} КҮН (стандарт тун, арьсан дор тарих);

б. 0.5–5 x 10^{9} КҮН (багасгасан тун, арьсан дор тарих);

в. 5 x 10^{9} КҮН (багасгасан тун, нүдэнд дусаах).

Rev.1:
а. 0.5–2 x 10^{9} КҮН (стандарт тун, арьсан дор тарих эсхүл нүдэнд дусаах).

RB51:
а. 1–3.4 x 10^{10} КҮН (стандарт тун, арьсан дор тарих).

1.2.3. Зөвшөөрөл олгоход тавих шаардлага

1.2.3.1. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа

Вакциныг албан ёсоор бүртгүүлэхийн тулд вакцин үйлдвэрлэлийн болон чанарын хяналтын шалгалтад (дээр дурдсан) хамаарах бүх дэлгэрэнгүй баримтыг эрх бүхий холбогдох байгууллагад хүргүүлнэ. Энэ нь үйлдвэрлэлийн ердийн цувралын эзлэхүүний 1/3-аас доошгүй хэмжээгээр гурав дараалан үйлдвэрлэсэн вакцины цувралын мэдээлэл байна.

1.2.3.2. Аюулгүй чанарын шаардлага

1.2.3.2.1 Вакцин хэрэглэх зааллтай болон үл хэрэглэх амьтанд аюулгүй байх чанар

Янз бүрийн амьтанд бруцелийн вакцины үзүүлж болзошгүй гаж нөлөөг B.1.1. *Удиртгал* хэсгээс үзнэ үү.

1.2.3.2.2 Эргэж хоруу чанартай болох

Шаардлага хангасан эх үүсвэрээс авсан эх омгийн нөөцөөс бэлтгэсэн *Brucella abortus* S19, *B. melitensis* Rev.1 вакцин үйлдвэрлэлийн явцын болон цувралын хяналтын дээр дурдсан шаардлагыг бүрэн хангасан нөхцөлд эргэж хоруу чанартай болох хандлагагүйгээр шинж чанараа тогтвортой хадгална.

Brucella abortus RB51 омог *in vitro* болон *in vivo* нөхцөлд олон удаа зорчуулахад хоруу чанартай гөлгөр бичил биетэнд хувирах хандлага гараагүй. Энэ нь энэ омогт илрүүлсэн төрөлх шинж чанар, мутаци болсон хэсэгтэй холбоотой бололтой. *Brucella abortus* RB51 омог нь бусад үл мэдэгдэх мутацийн дотроос IS711 хэсэг нь тасарсан *wbo*A (гликозил-транферазаг кодлогч ген гэж таамагладаг) агуулдгаас цитоплазмын М төстэй О-полисахаридийг бага хуримтлуулдаг байна.

1.2.3.2.3 Сэрэмжлүүлэг

Brucella abortus S19, RB51 *B. melitensis* Rev.1 нь хэдийгээр сулруулсан омог ч хүнд өвчин үүсгэх боломжтой хэвээр байдаг. Ийм учраас биоаюулаас хамгаалах шаардлага хангасан нөхцөлд эсийн өсгөвөр, цийдмэгтэй харьцаж ажиллана (бүлэг 1.1.4 үз). Вакциныг уусган сэргээх, улмаар ийм вакцинтай харьцахдаа өөрийгөө санамсаргүй тарих, нүд, арьсаа бохирдуулахаас сэргийлэн болгоомжтой ажиллана. Вакцины үлдэгдэл, тарих хэрэгслийг зөвлөсөн төвшрүүлэг бүхий тохирох халдваргүйжүүлэгчээр (найрлагад нь фенол, иодофор, альдгид орсон) бохирдолгүй болгоно. Тохиолдлоор вакцины нөлөөлөлд өртсөн бол эмнэлгийн тусламж авна. S19, RB51, Rev.1 омгоор хүнд үүссэн халдварыг антибиотикоор эмчлэхэд гарсан үр нөлөөг бүрэн тогтоогдоогүй хэвээр байна. Гэвч бруцелийн хээрийн бусад омогтой харьцуулахад S19 омог антибиотикт төдийлөн тэсвэртэй биш, харин Rev.1 омог стрептомицинд, RB51 омог рифампицинд тус тус тэсвэртэй болохыг тэмдэглэж байна.

Вакциныг малд олгох хүмүүст вакцин эмгэг төрүүлэх нөлөөтэй гэж үздэг учраас вакцин хэрэглэгчийг аливаа аюулаас сэрэмжлүүлэх үүднээс үйлдвэрлэгч бүтээгдэхүүний шошго/зааварт хэрэв өөрийгөө тарих эсхүл вакцины нөлөөнд өртөх (тэр дундаа мананцраар амьсгалах) тохиолдолд эмнэлгийн тусламж авах шаардлагатай талаар зохих ёсны анхааруулга өгнө.

1.2.3.3. Үр нөлөөний шаардлага

Бүтээгдэхүүний сүүлийн цувралын дархлаа төрүүлэх чанарыг тодорхойлох ба эх омгийн бэлдэц эсхүл шалгах вакцины цувралыг төлөөлүүлсэн вакцины аюулгүй чанар, үр нөлөөний шалгалт сайн үр дүн үзүүлсэн бол нэг ижил эх омог ашиглан нэг ижил үйл ажиллагаагаар үйлдвэрлэсэн бусад вакцины цувралд энэ шалгалтыг давтан хийхгүй.

1.2.3.4. Дархлаа үргэлжлэх хугацаа

Тугалыг S19 омгийн вакцины бүтэн тунгаар вакцинжуулахад удаан үргэлжлэх дархлаа тогтдог гэж үздэг учраас нэмэлт тун хэрэглэхийг зөвлөдөггүй. Гэвч энэ талаар нотолгоо хомс учраас өвчний эндемик гаралттай нутагт 6-12 сарын настайд нь давтан тарихыг зөвлөж болно.

RB51 омгийн вакцины үхэрт үүсгэх дархлааны үргэлжлэх хугацааг хэрэглэсэн тун, вакцин тарих үеийн настай холбон тогтоосон мэдээлэл байхгүй. Өвчин эндемик гаралттай нутагт тугалыг 6-12 сарын настайд нь давтан тарьж дархлааг сэргээхийг зөвлөдөг.

Хонь, ямаанд Rev.1 вакциныг стандарт тунгаар арьсан дор эсхүл нүдэнд дусааж тарихад хүчтэй, тогтвортой үргэлжлэх дархлаа тогтдог нь батлагджээ. Гэвч тогтсон дархлаа аажмаар буурдаг нь үйлдвэрлэл дээр нотлогдсоор байгаа учраас өвчний эндемик гаралттай нутагт 6-12 сарын настайд нь давтан тарихыг зөвлөж болно.

1.2.3.5. Тогтвортой чанар

Шаардлага хангасан эх үүсвэрээс авсан эх омгийн нөөцөөс бэлтгэсэн *Brucella abortus* S19, *B. melitensis* Rev.1 вакцин үйлдвэрлэлийн явцын болон цувралын хяналтын дээр дурдсан шаардлагыг бүрэн хангасан нөхцөлд эргэж хоруу чанартай болох шинжгүйгээр шинж чанараа тогтвортой хадгална. Хөлдөөн хатаасан вакцин дахь амьд эсийн тоо аажмаар буурах боловч дархлаа төрүүлэх идэвх нь вакцины хүчинтэй байх зөвлөсөн хугацааны дотор хэвээр байна. Ийм байдал бий болгохын тулд хөлдөөн хатаалтын дараах амьд эсийн тоог түүний наад захын шаардагдах

тооноос нэлээд дээгүүр байхаар тохируулна. Вакциныг түгээх явцад хүйтэн хэлхээний нөхцөл бүрдүүлснээр вакцин дахь бичил биетний амьдрах чадварыг хадгална.

Brucella abortus RB51 омог *in vitro* болон *in vivo* нөхцөлд олон удаа зорчуулахад хоруу чанарт гөлгөр бичил биетэн болж хувирах хандлага харагдаагүй. Энэ нь энэ омгийн төрөлх шинж чанар, түүнд илэрсэн мутацид орсон хэсэгтэй холбоотой байх магадлалтай. *Brucella abortus* RB51 омог нь бусад үл мэдэгдэх мутацийн дотроос IS711 хэсэг нь тасарсан *wbo*A (гликозил-транферазаг кодлогч ген гэж таамагладаг) агуулдгаас цитоплазмын М төстэй О-полисахаридийг бага хуримтлуулдаг байна.

2. Оношилгооны биологийн бэлдмэл: Бруцелин

2.1. Удиртгал

Бруцелин-INRA (INRA-Агрономын судалгааны үндэсний хүрээлэн) нь *B. melitensis* B115 барзгар омгийн липополисахаридгүй ханд бөгөөд энэ бэлдмэлээр нэг удаа халдвар хийхэд ББЭУ, ХХУ, ЕЛИЗА-д мэдрэгдэх хэмжээний эсрэгбиеийн үүсэлтийг өдөөхгүй. Гэвч энэхүү барзгар бруцел нь цитозолын хандад О-полисахаридийн олон сахар агуулах тул бруцелинээр давтан халдвар хийхэд оношилгооны бусад аргад нөлөөлөх хэмжээний эсрэгбие үүсгэнэ. Энэ шалтгааны улмаас перосаминий нийлэгжихэд онцгой шаардлагатай барзгар *B. abortus*-ын генийн гажигтай мутантаас цитозолын уургийн хандлан бэлтгэсэн ба үүнтэй холбоотойгоор хонинд О-полисахаридын эсрэгбиеийн хариу урвал өдөөх боломжгүй байна.

2.2. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт, шаардлага

2.2.1. Эх омгийн шинж чанар

2.2.1.1. Эх омгийн биологийн шинж чанар, чанарын шалгуур

Бруцелин-INRA-ийг эсрэгтөрөгч, вакцинд хэрэглэдгийн адилаар эх омгийн багц бэлдцийн системд тулгуурлан үйлдвэрлэнэ. Бруцелин үйлдвэрлэх[5] жинхэнэ *B. melitensis* B115 эх омгийг цаашдын эх омгийн багц бэлдэц үйлдвэрлэхийн тулд үржүүлээд хөлдөөн хатаах эсхүл шингэн азотын температурт хөлдөөх аргаар хадгалааслана. Энэ нь *B. melitensis* барзгар омгийн цэвэр өсгөврийн шинж чанарыг хангах ба бруцелийн гөлгөр липополисахаридийг үүсгэхгүй. Эх омгийн бэлдэцээр гөлгөр болон барзгар бруцелийн омгийн эсрэг ийлдэстэй урвалд орох уургийн эсрэгтөрөгчийн хангалттай хэмжээний холимог үйлдвэрлэнэ.

2.2.1.2. Чанарын шалгуур

Brucella melitensis B115 эх омгийн цэвэршилтийг шалгана.

Биологийн материалын цэвэршилт, бохирдолгүй болохыг тогтоох шалгалтыг энэ гарын авлагын 1.1.9 дүгээр бүлгээс үзнэ үү.

2.2.1.3. In-vivo оношилгооны урвалж болгон баталгаажуулах

Франц улсад явуулсан лабораторийн болон үйлдвэрлэлийн судалгаагаар Бруцелин-INRA-нь аюулгүй, хоргүй, өвөрмөц үйлчлэлтэй нь батлагджээ. Бэлдмэл ихэвчлэн бага молекул жинтэй уураг 50-70%-ийг, нүүрс ус 15-30%-ийг агуулна. Бэлдмэл S-липополисахарид эсрэгтөрөгч агуулахгүй, мэдрэгжүүлээгүй амьтанд үрэвслийн хариу урвал өдөөхгүй, өөрөө үл мэдрэгжүүлэгч бодис юм. Нэг удаагийн тарилтаар бруцеллёз өвчинд зориулсан ийлдэс судлалын стандарт аргаар илрэх хэмжээний эсрэгбие үүсгэхгүй.

B. melitensis-ээр халдварласан бог малын 90 гаруй хувьд Бруцелин-INRA-д удаан явцтай хэт мэдрэгжилт өвчний тодорхой шатад үүсгэнэ. Бэлдмэлийг бодгаль амьтны өвчний оношилгоонд хэрэглэхийг зөвлөдөггүй ба сүргийн түвшний илрүүлэх шинжилгээнд ашиглахад ач холбогдол өгнө. Бог малд арьсан дотор 100 мкг тарихад мэдрэгжүүлсэн амьтанд 48-70 цагийн дараа хэсэг газар удаан үргэлжлэх хэт мэдрэгжлийн урвал үүснэ. Вакцинжуулсан болон халдвар авсан амьтан эерэг урвал өгч болно (Pouillot нар, 1997).

2.2.2. Үйлдвэрлэх арга (Alton нар, 1988)

2.2.2.1. Аргачлал ба найрлагад тавих шаардлага

Бруцелинийг *B. melitensis* strain B115 омог ашиглан Альтон нарын аргаар 1988 үйлдвэрлэнэ.

2.2.2.2. Үйлдвэрлэлийн явцын хяналт

Ацетоноор хандалсны дараа бруцелиний боловсруулаагүй хандны ариун чанарыг шалгаж бруцелийн эс бүрэн үхсэнийг тогтоох ба үйлдвэрлэлийн сүүлийн шатад болзошгүй бохирдлыг дахин шалгана. Түүний pH, уургийн төвшрүүлгийг тодорхойлох ба вакцин үйлдвэрлэх эцсийн саванд хийхээс өмнө нийлүүлж бэлтгэсэн материалд хяналтын шинжилгээ (доорх B.2.2.2.3 хэсэгт тодорхойлсны дагуу) хийнэ.

2.2.2.3. Эцсийн бүтээгдэхүүний багцын шалгалт

i) Ариун чанар

Бруцелин бэлдмэлийн ариун чанарыг 1.1.9 дүгээр бүлэгт заасны дагуу шалгана

ii) Аюулгүй чанар

Бруцелиний бэлдмэлд хэвийн бус хорон чанар байгаа эсэхийг шалгана. Өмнө нь бруцеллёзын бичил биетний эсхүл тэдгээрийн эсрэгтөрөгчийн нөлөөнд өртөөгүй хэвийн хос усан гахайн хэвлийн хөндийд 20 үхрийн тун бэлдмэл (2 мл) тарина. Шалгах бруцелинээс 0.5 мл-ийг (2000 нэгж/мл) хэвийн таван хулганын арьсан дор тарина. Амьтныг 7 хоног ажиглахад тарилтын эсрэг хэсэг газрын болон тогтолцооны урвал илрэхгүй байх ёстой.

Өмнө нь бруцеллёзын бичил биетний эсхүл тэдгээрийн эсрэгтөрөгчийн нөлөөнд өртөөгүй хэвийн цагаан зүстэй гурван усан гахайн хэвлийн тууш булчингийн харалдаах үсийг урьдчилан хусаж халдваргүйжүүлээд тэр хэсгийн арьсан дотор шалгах бүтээгдэхүүнээс 0.1 мл тарьж арьс үхжүүлэх нөлөөг шалгана. Арьсанд ямар нэг урвал илрэхгүй байх ёстой.

Цагаан үстэй, хэвийн гурван усан гахайн арьсан дотор шалгах бэлдмэлийг 1/10 шингэлээд 0.1 мл-ээр 5 хоног тутамд 3 удаа тарьж харшлын болон ийлдсийн мэдрэгжүүлэлт байхгүй болохыг тогтооно. 15 хоногийн дараа ийм тарилтыг туршилтын гурван усан гахайд дөрөв дэх удаагаа, мөн тэдэнтэй ижил жинтэй, өмнө нь тарилга хийгээгүй хяналтын гурван усан гахайд хийнэ. Сүүлийн тарилтаас хойш 24 цагийн дараа сорьц авч бруцеллёз өвчний стандарт шинжилгээ (РБУ, ХХУ) хийхэд амьтны ийлдэс эерэгжээгүй, удаан үргэлжлэх хэт мэдрэгшлийн урвал илрэхгүй байх ёстой.

iii) Цувралын идэвх

Фреиндийн хүчлүүртэй лавлагааны бруцелинийг туршилтаас 1-6 сарын өмнө арьсан дор 0.5 мл-ээр тарьж (хэрэв ижил түвшний мэдрэгжилт үүсгэх бол жишээ нь Rev.1 зэрэг бруцелийн амьд омог ашиглаж болно) мэдрэгжүүлсэн усан гахайн арьсанд ахиулах тунгаар тарьж бруцелиний идэвхийг тодорхойлно. 24 дэх цаг дээр улайлтыг үнэлж хэмжих ба таньцыг лавлагааны бруцелинийхтэй харьцуулж тооцоолно. Энэ аргыг зөвхөн мэдрэгжүүлэгч харшил үүсгэгчид хэрэглэсэнтэй адил зааврааар үйлдвэрлэсэн бруцелиний бэлдмэлийг харьцуулахад хэрэглэнэ. Харшил үүсгэгчийн багцыг эхлэн стандартчилах, хивэгч малыг мэдрэгжүүлэх, таньц тогтоох аргыг боловсруулсан байна (Alton нар, 1988).

2.2.3. Зөвшөөрөл олгоход тавих шаардлага

2.2.3.1. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа

Бруцелинийг албан ёсоор бүртгүүлэхийн тулд бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэлийн болон чанарын хяналтын шалгалтад (дээр үзүүлэв) хамаарах бүх дэлгэрэнгүй баримтыг эрх бүхий холбогдох байгууллагад хүргүүлнэ. Энэ нь үйлдвэрлэлийн ердийн

цувралын эзлэхүүний 1/3 аас доошгүй хэмжээгээр гурав дараалан үйлдвэрлэсэн бүтээгдэхүүний цувралын мэдээлэл байна.

2.2.3.2. Аюулгүй чанарын шаардлага

i) Бүтээгдэхүүн хэрэглэх, үл хэрэглэх амьтанд аюулгүй байх чанар

Амьтанд бруцелиний гаж нөлөө бүртгэгдсэн тохиолдол байхгүй.

ii) Эргэж хоруу чанартай болох

Хамаарахгүй.

iii) Сэрэмжлүүлэг

Бруцелин нь хоргүй бодист ангилагдана. Гэсэн хэдий ч мэдрэгжсэн хувь хүн түүний нөлөөнд санамсаргүйгээр өртвөл хэт мэдрэгжлийн хүчтэй урвал илэрч болзошгүй. Бруцелинээр өөрийгөө санамсаргүй тарих эсхүл салст бүрхэвчээ хүргэхээс болгоомжилно. Хэрэглэсэн бэлдмэлийн сав, тарилгын хэрэгслийг болгоомжтойгоор бохирдолгүй болгох эсхүл нэг удаа хэрэглэх тохирсон саванд шатааж устгана.

Бруцелин нь үйлдвэрлэлд ажилладаг малын эмч нарт бодит аюул учруулахгүй болохыг баталгаажуулан тогтоох ёстой. Бүтээгдэхүүн хэрэглэгчийг аливаа аюулаас сэрэмжлүүлэх үүднээс үйлдвэрлэгч бүтээгдэхүүний шошго/зааварт хэрэв тухайн бүтээгдэхүүнээр өөрийгөө тарих эсхүл салст бүрхэвчдээ хүргэх тохиолдолд эмнэлгийн тусламж авах шаардлагатай талаар зохих ёсны анхааруулга өгнө.

2.2.3.3. Үр нөлөөний шаардлага

Эцсийн бүтээгдэхүүний идэвхийг тогтоож өгнө. Энэ аргачлалыг дээр тодорхойлов.

2.2.3.4. Мэдрэг байдал үргэлжлэх хугацаа

Мэдрэг байдал үргэлжлэх хугацаа тодорхойгүй. Бруцелиний улмаас амьтан бүрд үүсэх хэт мэдрэг байдал ихээхэн ялгаатай. Халдвар аваад удаагүй эсхүл халдвар даамжирсан амьтанд бруцелинийг арьсан дотор тарихад хэт мэдрэгжилт үүсэхгүй.

2.2.3.5. Тогтвортой чанар

Хөлдөөн хатаасан бэлдмэл идэвхээ хэдэн жил бүрэн хадгална. Худалдаанд гарсан шингэн бэлдмэл зөвлөсөн хүчинтэй хугацааны дотор идэвхээ хадгална.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

ALTON G.G., JONES L.M., ANGUS R.D. & VERGER J.M. (1988). Techniques for the Brucellosis Laboratory. Institut National de la Recherche Agronomique, Paris, France.

ANGUS R.D. & BARTON C.E. (1984). The production and evaluation of a buffered plate antigen for use in a presumptive test for brucellosis. *Dev. Biol. Stand*., **56**, 349–356.

ASHFORD D.A., DI PIETRA J., LINGAPPA J., WOODS C., NOLL H., NEVILLE B., WEYANT R., BRAGG S.L., SPIEGEL R.A., TAPPERRRO J. & PERKINS B.A. (2004). Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. *Vaccine,* **22**, 3435–3439.

BLASCO J.M. (1997). A review on the use of *B. melitensis* Rev 1 vaccine in adult sheep and goats. *Prev. Vet. Med*., **31**, 275–283.

BLASCO J.M., GARIN-BASTUJI B., MARÍN C.M., GERBIER G., FANLO J., JIMÉNEZ DE BAGÜES M.P. & CAU C. (1994a). Efficacy of different rose bengal and complement fixation antigens for the diagnosis of *Brucella melitensis* infection in sheep and goats. *Vet. Rec.,* **134**, 415–420.

BLASCO J.M., MARÍN C., JIMÉNEZ DE BAGÜÉS M.P. & BARBERÁN M. (1993). Efficacy of *Brucella suis* strain 2 vaccine against *Brucella ovis* in rams. *Vaccine*, **11**, 1291–1294. doi: 10.1016/0264-410x(93)90097-h. PMID: 8296481

BLASCO J.M., MARÍN C.M, JIMÉNEZ DE BAGÜES M.P., BARBERAN M., HERNANDEZ A., MOLINA L., VELASCO J., DIAZ R. & MORIYÓN I. (1994b). Evaluation of allergic and serological tests for diagnosing *Brucella melitensis* infection of sheep. *J. Clin. Microbiol*., **32**, 1835–1840.

BRICKER B.J. (2002). PCR as a diagnostic tool for brucellosis. *Vet. Microbiol.,* **90**, 435–446.

BRICKER B.J. & HALLING S.M. (1994) Differentiation of *Brucella abortus* бх. 1, 2, and 4, *Brucella melitensis*, *Brucella ovis*, and *Brucella suis* bv. 1 by PCR. *J. Clin. Microbiol.*, **32**, 2660–2666.

DE MASSIS F., ATZENI M., CALISTRI P., DI GIANNATALE E., FERRI N., MARCHI E., MARTUCCIELLO A. & TITTARELLI M. (2015). A diagnostic protocol to identify water buffalo (*Bubalus bubalis*) vaccinated with *Brucella abortus* strain RB51 vaccine. *Vet. Ital.,* **51**, 99–105. doi:10.12834/VetIt.472.2296.3

DE MASSIS F., GIOVANNINI A., DI EMIDIO B., RONCHI G.F., TITTARELLI M., DI VENTURA M., NANNINI D.& CAPORALE V. (2005). Use of the complement fixation and brucellin skin tests to identify cattle vaccinated with *Brucella abortus* strain RB51. *Vet. Ital.,* **41**, 291–299.

DE MIGUEL M.J., MARÍN C.M., MUÑOZ P.M., DIESTE L., GRILLÓ M.J. & BLASCO J.M. (2011). Development of a selective culture medium for primary isolation of the main *Brucella* species. *J. Clin. Microbiol.*, **49**, 1458–1463.

DIESTE-PEREZ L., BLASCO J.M., DE MIGUEL M.J., MARÍN C.M., BARBERÁN M., CONDE-ÁLVAREZ R., MORIYÓN I., MUÑOZ P.M. (2014). Performance of skin tests with allergens from *B. melitensis* B115 and rough *B. abortus* mutants for diagnosing swine brucellosis. *Vet. Microbiol*., **168**, 161–168.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). (2006). Opinion of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) on a request from the Commission concerning Brucellosis Diagnostic Methods for Bovines, Sheep, and Goats. *EFSA J.,* **432**, 1–44. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2007.432.

EUROPEAN FOOD SAFETY AGENCY (EFSA) (2009). Scientific Opinion of the Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) on a request from the Commission on porcine brucellosis (*Brucella suis*). *EFSA J*., **1144**, 1–112.

EUROPEAN UNION (2008). Commission Decision of 10 December 2008 amending Annex C to Council Directive 64/432/EEC and Decision 2004/226/EC as regards diagnostic tests for bovine brucellosis (notified under document number C [2008] 7642) (Text with EEA relevance) (2008/984/EC). *Official Journal of the European Union*, L 352/38-45.

FOSTER G., OSTERMAN B.S., GODFROID J., JACQUES I. & CLOECKAERT A. (2007). *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.,* **57**, 2688–2693.

GREINER M., VERLOO D. & DE MASSIS F. (2009). Meta-analytical equivalence studies on diagnostic tests for bovine brucellosis allowing assessment of a test against a group of comparative tests. *Prev. Vet. Med.,* **92**, 373–381.

GRILLO M.J., BOSSERAY N. & BLASCO J.M. (2000). *In vitro* markers and biological activity in mice of seed lot strains and commercial *Brucella melitensis* Rev.1 and *Brucella abortus* B19 vaccines. *Biologicals*, **28**, 119–127.

GUSI A.M., BERTU W.J., JESÚS DE MIGUEL M., DIESTE-PÉREZ L., SMITS H.L., OCHOLI R.A., BLASCO J.M., MORIYÓN I. & MUÑOZ P.M. (2019). Comparative performance of lateral flow immunochromatography, iELISA and Rose Bengal tests for the diagnosis of cattle, sheep, goat and swine brucellosis. *PLoS Negl. Trop. Dis*., **13**, e0007509.

HER M., CHO D.H., KANG S.I., CHO Y.S., HWANG I.Y., BAE Y.C., YOON H., HEO Y.R., JUNG S.C. & YOO H. (2010). The development of a selective medium for the *Brucella abortus* strains and its comparison with the currently recommended and used medium *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.,* **67**, 15–21.

INTERNATIONAL AIR TRANSPORT ASSOCIATION (IATA)(2021). Dangerous Goods Regulations Manual https://www.iata.org/en/publications/dgr/

JIMENEZ DE BAGÜES M.P., MARÍN C. & BLASCO J.M. (1991). Effect of antibiotic therapy and strain 19 vaccination on the spread of *Brucella melitensis* within an infected dairy herd. *Prev. Vet. Med*., **11**, 17–24.

JOINT FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO)/WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) EXPERT COMMITTEE ON BRUCELLOSIS (1986). Technical Report Series 740, Sixth Report. WHO, Geneva, Switzerland.

JONES L.M., BERMAN D.T., MORENO E., DEYOE B.L., GILSDORF M.J., HUBER J.D. & NICOLETTI P.L. (1980). Evaluation of a radial immunodiffusion test with polysaccharide B antigen for diagnosis of bovine brucellosis. *J. Clin. Microbiol*., **12**, 753– 760.

KANG S.I., HER M., KIM J.W., KIM J.Y., KO K.Y., HA Y.M. & JUNG S.C. (2011). Advanced multiplex PCR assay for differentiation of *Brucella* species. *Appl. Environ. Microbiol*., **77**, 6726–6728.

KHALAFALLA A.I., RASHID J., KHAN R.A., ALAMIN K.M., BENKHELIL A., DE MASSIS F., CALISTRI P., GIOVANNINI A., KHAN I.A., AL HOSANI M.A. & AL MUHAIRI S.S. (2020). Preliminary Comparative Assessment of Brucellergene Skin Test for Diagnosis of Brucellosisin Dromedary Camels *Camelus dromedarius*. *Vector Borne Zoonotic Dis.,* **20**, 412–417.

LE FLECHE P., JACQUES I., GRAYON M., AL DAHOUK S., BOUCHON P., DENOEUD F., NÖCKLER K., NEUBAUER H., GUILLOTEAU L.A. & VERGNAUD G. (2006). Evaluation and selection of tandem repeat loci for a *Brucella* MLVA typing assay. *BMC Microbiol.*, **6**, 9.

LOPEZ-GONI I., GARCÍA–YOLDI D., MARÍN C.M., DE MIGUEL M.J., BARQUERO-CALVO E., GUZMÁN-VERRI C., ALBERT D. & GARIN- BASTUJI B. (2011). New Bruce-ladder multiplex PCR assay for the biovar typing of *Brucella suis* and the discrimination of *Brucella suis* and *Brucella canis*. *Vet Microbiol*., **154**, 152–155.

MCGIVEN J., TAYLOR A., DUNCOMBE L., SAYERS R., ALBERT D., BANAI M., BLASCO J.M., ELENA S., FRETIN D., GARIN-BASTUJI B., MELZER F., MUÑOZ P.M., NIELSEN K., NICOLA A., SCACCHIA M., TITTARELLI M., TRAVASSOS DIAS I., WALRAVENS K. & STACK J. (2011).The first International Standard anti-*Brucella melitensis* Serum. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz*., **30**, 809–819.

MACMILLAN A.P. & COCKREM D.S. (1985). Reduction of non–specific reactions to the *Brucella abortus* serum agglutination test by the addition of EDTA. *Res. Vet. Sci*., **38**, 288–291.

MORENO E., CLOECKAERT A. & MORIYON I. (2002). *Brucella* evolution and taxonomy. *Vet. Microbiol*., **90**, 209–227.

MORGAN W.J.B., MACKINNON D.J., LAWSON J.R. & CULLEN G.A. (1969). The rose bengal plate agglutination test in the diagnosis of brucellosis. *Vet. Rec.,* **85**, 636–641.

MORIYON I., GRILLÓ M.J, MONREAL D., GONZALEZ D., MARÍN C.M., LÓPEZ-GOÑI I., MAINAR-JAIME R.C., MORENO E. & BLASCO J.M. (2004). Rough vaccines in animal brucellosis: structural and genetic basis and present status. *Vet. Res.*, **35**, 1–38.

MUNOZ P.M., BLASCO J.M., ENGEL B., DE MIGUEL M.J., MARÍN C.M., DIESTE L., MAINAR-JAIME R.C. (2012). Assessment of performance of selected serological tests for diagnosing brucellosis in pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol*., **146**, 150–158

MUNOZ P.M., MARIN C.M., MONREAL D., GONZALES D., GARIN–BASTUJI B., DIAZ R., MAINAR–JAIME R.C., MORIYON I. & BLASCO J. (2005). Efficacy of several serological tests and antigens for the diagnosis of bovine brucellosis in the presence of false positive serological results due to *Yersinia enterocolitica* O:9. *Clin. Diagn. Lab. Immunol*., **12**, 141–151.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING AND MEDICINE (2020). Revisiting Brucellosis in the Greater Yellowstone Area. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/24750.

NICOLETTI P. (1990). Vaccination against *Brucella*. *Adv. Biotech. Processes*, **13**, 147–168.

NICOLETTI P, JONES L M & BERMAN D.T. (1978). Comparison of the subcutaneous and conjunctival route of vaccination with *Brucella abortus* strain 19 vaccine in adult cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., **173**, 1450–1456.

NIELSEN K., GALL D., JOLLEY M., LEISHMAN G., BALSEVICIUS S., SMITH P., NICOLETTI P. & THOMAS F. (1996). A homogenous fluorescence polarisation assay for detection of antibody *to Brucella abortus. J. Immunol. Methods,* **195**, 161–168.

NIELSEN K., KELLY L., GALL D., NICOLETTI P. & KELLY W. (1995). Improved competitive enzyme immunoassay for the diagnosis of bovine brucellosis. *Vet. Immunol. Immunopathol*., **46**, 285–291.

OCAMPO–SOSA A.A., AGÜERO–BALBÍN J. & GARCÍA–LOBO J.M. (2005). Development of a new PCR assay to identify *Brucella abortus* biovars 5, 6 and 9 and the new subgroup 3b of biovar 3. *Vet. Microbiol.,* **110**, 41–51.

OLSEN S.C., GARIN-BASTUJI B., BLASCO J.M., NICOLA A.M., SAMARTINO L. (2012). Swine Brucellosis. *In*: Diseases of Swine, Zimmerman J.J., Karriker A.L., Ramirez A., Schwartz K.J. & Stevenson G.W. eds, 10th Edition, John Wiley & Sons, USA, 697–708.

PONSART C., RIOU M., LOCATELLI Y., JACQUES I., FADEAU A., JAY M., SIMON R., PERROT L., FREDDI L., BRETON S., CHAUMEIL T., BLANC B., ORTIZ K., VION C., RIOULT D., QUÉMÉRÉ E., SARRADIN P., CHOLLET J.Y., GARIN-BASTUJI B. & ROSSI S. (2019). *Brucella melitensis* Rev.1 vaccination generates a higher shedding risk of the vaccine strain in Alpine ibex (*Capra ibex*) compared to the domestic goat (*Capra hircus*). *Vet. Res*., **50**, 100.

POUILLOT R., GARIN–BASTUJI B., GERBIER G., COCHE Y., CAU C., DUFOUR B. & MOUTOU F. (1997). The brucellin skin test as a tool to differentiate false positive serological reactions in bovine brucellosis. *Vet. Res.,* **28**, 365–374.

POUILLOT R., GRILLÓ M.J., ALABART J.L., GARIN–BASTUJI B. & BLASCO J.M. (2004). Statistical procedures for calculating the residual virulence of *Brucella abortus* strain 19 (S19) and *Brucella melitensis* strain Rev.1 vaccines in mice: theoretical basis and practical applications. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **22**, 1051–1063.

PRAUD A., GIMENEZ O., ZANELLA G., DUFOUR B., POZZI N., ANTRAS V., MEYER L. & GARIN-BASTUJI B. (2012). Estimation of sensitivity and specificity of five serological tests for the diagnosis of porcine brucellosis. *Prev. Vet. Med*., **104**, 94– 100.

SCHOLZ H.C., HUBALEK Z., SEDLACEK I., VERGNAUD G., TOMASO H., AL DAHOUK S., MELZER F., KÄMPFER P., NEUBAUER H., CLOECKAERT A., MAQUART M., ZYGMUNT M.S., WHATMORE A.M., FALSEN E., BAHN P., GÖLLNER C., PFEFFER M., HUBER B., BUSSE H.J. & NÖCKLER K. (2008). *Brucella microti* sp. nov., isolated from the common vole *Microtus arvalis*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.,* **58**, 375–382.

SCHOLZ H.C., NÖCKLER K., GÖLLNER C., BAHN P., VERGNAUD G., TOMASO H., AL DAHOUK S., KÄMPFER P., CLOECKAERT A., MAQUART M., ZYGMUNT M.S., WHATMORE A.M., PFEFFER M., HUBER B., BUSSE H.J. & DE B.K. (2010). *Brucella inopinata* sp. nov., isolated from a breast implant infection. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **60**, 801–808.

SCHOLZ H.C., REVILLA-FERNÁNDEZ S., DAHOUK S.A., HAMMERL J.A., ZYGMUNT M.S., CLOECKAERT A., KOYLASS M., WHATMORE A.M., BLOM J., VERGNAUD G., WITTE A., AISTLEITNER K. & HOFER E. (2016). *Brucella vulpis* sp. nov., isolated from mandibular lymph nodes of red foxes (*Vulpes vulpes*). *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*., **66**, 2090–2098.

SCHOLZ H.C. & VERGNAUD G. (2013). Molecular characterisation of *Brucella* species. *Rev. Sci. Tech*., **32**, 149-162.

STACK J.A., HARRISON M. & PERRETT L.L (2002). Evaluation of a selective medium for *Brucella* isolation using natamycin. *J. Appl. Microbiol*., **92**, 724–728.

STACK J.A., PERRETT L.L., BREW S.D. & MACMILLAN A.P. (1999). C–ELISA for bovine brucellosis suitable for testing poor quality samples. *Vet. Rec.,* **145**, 735–736.

STOFFREGEN W.C., OLSEN S.C., BRICKER B.J. (2006). Parenteral vaccination of domestic pigs with *Brucella abortus* strain RB51. *Am. J. Vet. Res*., **67**, 1802–1808.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA), ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICES (APHIS) (2003). Availability of an Environmental Assessment for Licensing of *Brucella abortus* Vaccine, Strain RB–51, Live Culture. *Federal Register*, 18 Feb 2003, **68**, 7761.

VERGER J.M. (1985). *B. melitensis* infection in cattle. *In: Brucella melitensis*, Plommet M. & Verger J.M., eds. Martinus Nijhoff Publ., Dordrecht, Netherlands, 197–203.

VERGER J.M., GRAYON M., ZUNDEL E., LECHOPIER P. & OLIVER-BERNARDIN V. (1995). Comparison of the efficacy of *Brucella suis* strain 2 and *Brucella melitensis* Rev.1 live vaccines against a *Brucella melitensis* experimental infection in pregnant ewes. *Vaccine*, **13**, 191–196.

WHATMORE A.M. (2009). Current understanding of the genetic diversity of *Brucella*, an expanding genus of zoonotic pathogens. *Infect. Genet. Evol*., **9**, 1168–1184.

WHATMORE A.M. & FOSTER J.T. (2021). Emerging diversity and ongoing expansion of the genus *Brucella. Infect. Genet. Evol*., **16**, 104865.

WHATMORE A.M. & GOPAUL K.K. (2011). Recent advances in molecular approaches to *Brucella* diagnostics and epidemiology. *In: Brucella*: Molecular Microbiology and Genomics, López-Goñi I. & O'Callaghan D., eds, Caister Academic Press, Norfolk, UK, 57–88.

WHATMORE A.M., DAVISON N., CLOECKAERT A., AL DAHOUK S., ZYGMUNT M.S., BREW S.D., PERETT L.L., KOYLASS M.S., VERGNAUD G., QUANCE C., SCHOLZ H.C., DICK E.J. Jr, HUBBARD G. & SCHLABRITZ-LOUTSEVITCH N.E. (2014). *Brucella papionis* sp. nov. isolated from baboons (*Papio* spp.). *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **64**, 4120–4128.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (1953). WHO Technical Report Series No. 68. Sixth report of the WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO, Geneva, Switzerland.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2004). WHO Laboratory Biosafety Manual, Third Edition. WHO, Geneva, Switzerland.

XIE X. (1986). Orally administrable brucellosis vaccine: *Brucella suis* strain 2 vaccine. *Vaccine*, **4**, 212–216.

ZHU L., FENG Y., ZHANG G., JIANG H., ZHANG Z., WANG N., DING J. & SUO X. (2016). *Brucella suis* strain 2 vaccine is safe and protective against heterologous *Brucella* spp. infections. *Vaccine*, **34**, 395–400. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.116. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26626213.

*

* *

ЖИЧ: Бруцеллёз (*Brucella abortus*, *B. melitensis* and *B. suis*) өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори бий.
(Хамгийн сүүлийн үеийн жагсаалтыг ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу: https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Бруцеллёз өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

ЖИЧ: ҮХРИЙН БРУЦЕЛЛЁЗЫГ 1989 ОНД, ХОНЬ, ЯМАА, ГАХАЙН БРУЦЕЛЛЁЗЫГ 1991 ОНД, ЭНЭ ГАРЧИГТАЙГААР ТУС БҮЛГИЙГ 2016 ОНД ТУС ТУС АНХ БАТАЛСАН БӨГӨӨД **2022** ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 14 (3.1.5)

КРЫМ-КОНГИЙН ЦУСАРХАГ ХАЛУУРАЛ ӨВЧИН

А. УДИРТГАЛ

Крым конгийн цусархаг халуурал өвчин (ККЦХӨӨ) нь хачгаар дамждаг, *Bunyavirales* багийн *Nairoviridae* овгийн *Orthonairovirus* төрлийн ККЦХӨӨ-ий вирус (ККЦХӨВ)-ээр үүсэж хүнд халдварладаг өвчин юм. ККЦХӨВ нь вирионы дотор тус тусдаа нуклео капсидад агуулагдах L (том), M (дунд), S (жижиг) гэсэн гурван хэсгээс бүрдэх сөрөг туйлт РНХ геномтой. Бүх ортонаировирусийг иксоид эсхүл аргазид хачгаар дамждаг гэж үздэг ба тэдгээрээс ККЦХӨВ, Дюбэ вирус, Найробын хонины өвчний вирус гэж нэрлэгдэх хэд хэдэн вирус хүн өвчлүүлдэг нь тогтоогджээ (Swanepoel & Burt, 2004; Swanepoel & Paweska, 2011; Whitehouse, 2004). ККЦХӨВ нь байгалийн халдвар дамжуулагч (*Hyalomma anatolicum*) болон байгалийн замаар вирус дамжин халдварлахад оролцдоггүй бусад зүйлийн хачгаас бэлтгэсэн хэд хэдэн шугаман эсэд ургана (Bell-Sakyi нар, 2012).

1944 онд б хойгт дэгдсэн “Крымын цусархаг халуурал”-ын вирусийг 1967 он хүртэл ялган авч шинж чанарыг тогтоож чадаагүй байна. Өмнө нь Зайр гэж нэрлэдэг байсан одоогийн Ардчилсан Конго Ард улсад нэгэн өвчтөнөөс 1956 онд ялган авсан вирус дээрх “Крымын цусархаг халуурал” өвчний вирустэй адилхан байсныг 1969 онд тогтоосон байна. Үүнтэй холбоотойгоор энэ өвчний нэрлэхдээ хоёр улсын нэрийг хамтруулан хэрэглэж иржээ (Hoogstraal, 1979). Үүсгэгч вирусийн тархалт нь түүний халдварын гол дамжуулагч болох *Hyalomma* хачгийн өргөн тархац нутагтай давхацна (Avsic-Zupanc, 2007; Grard нар, 2011; Papa нар, 2011; Swanepoel & Paweska, 2011).

ККЦХӨВ-ийн байгаль дахь мөчлөг нь хачгийн хооронд өндгөвчөөр болон хөгжлийнхөө нэг үеэс нөгөө үед дамжуулан халдвар дамжуулах болон зэрлэг, тэжээвэр янз бүрийн амьтныг хамарсан хачиг-сээр нуруутан-хачиг гэсэн мөчлөгөөс бүрдэнэ. Түүнчлэн эзэн амьтанд хамт шимэгчилж байгаа халдвар тээсэн болон халдваргүй хачгийн хооронд “цус үжлийн бус дамжилт”-ын байдлаар халдвар дамжина. *Hyalomma* хачиг төрөл бүрийн тэжээвэр хивэгч (хонь, ямаа, үхэр), өвсөн тэжээлтэн зэрлэг амьтан, туулай, зараа, зарим мэрэгч амьтанд шимэгчилнэ. Амьтны ККЦХӨВ-ийн халдварын мэдээллийг Налка, Вайтхаус нар (2007) нягталж нэгтгэн дүгнэсэн байна. Зэрлэг амьтан болон мал сүрэг дэх ККЦХӨВ-ийн халдварын мэдээллийг Спенлер нар (2016) нягталж нэгтгэн дүгнэжээ. Хэдийгээр халдвар авсан амьтанд өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг үндсэндээ илэрдэггүй ч нэгэнт цус үжсэн л бол халдвар аваагүй байсан хачиг хазахад вирус дамжин халдварлана (Swanepoel & Burt, 2004; Swanepoel & Paweska, 2011). Энэ халдварт олон шувуу тэсвэртэй боловч тэмээн хяруул бусад зүйлийн шувуунаас илүү мэдрэмтгий (Swanepoel нар, 1998). Хэдийгээр үүсгэгчээр тэдний цус үждэггүй боловч хоолоо газраас түүж иддэг шувууд ККЦХӨВ-ийн халдвартай хачигийг тараагч болдог. Африк болон Евроазид хийсэн ийлдэс судлалын тандалтын үр дүнд мал сүрэг болон зэрлэг сээр нуруутанд вирус эрчимтэй эргэлдэж байгаа нь тогтоогджээ (Swanepoel & Burt, 2004).

Хачигт хазуулах эсхүл өвчтэй амьтан, хүний халдвартай цус, эд эрхтэнд шууд хүрэлцэх тохиолдолд хүн халдвар авна. Энэ өвчний нууц үе өнгөрсний дараа цусархаг гэмтлийн өмнөх үе, цусархаг гэмтлийн болон эдгэрэх шат дамжих (Hawman & Feldmann, 2023) хүнд хэлбэрээр хүн өвчилнө. Цусархаг гэмтлийн шинж тэмдэг нь бэрсүүт жижигхэн товгороос эхлээд цусан том бундуу үүстэл янз бүрийн хэлбэрээр илэрнэ. Хамар, ходоод гэдэсний тогтолцоо, сав, шээсний зам, амьсгалын замаас цус алдах нь тохиолдох ба үхлийн хувь 5% - 80%-д хүрнэ (Ergonul, 2006; Yen нар, 1985; Yilmaz нар, 2008). Хүнд халдварладаг энэхүү өвчний нийтийн эрүүл мэндэд хэр зэрэг нөлөөлж байгаа нь ККЦХӨ-өөр хүн хэр зэрэг хүнд хэлбэрээр өвчилж байгаагаар илэрнэ. Хэдийгээр ККЦХӨВ мал аж ахуйн үйлдвэрлэлд эдийн засгийн нөлөө үзүүлэхүй ч амьтны цусны ийлдсийн дээжид ККЦХӨВ -д өвөрмөц эсрэгбие илрүүлэх ийлдэс судлалын тандалт хийх нь ач холбогдолтой. Амьтны ийлдсэн илэрсэн халдварын тархалт тухайн орон нутаг дахь вирусийн эргэлтийг харуулах бодитой үзүүлэлт болдог учир хүн халдварлах өндөр эрсдэлтэй бүс нутгийг ийм тандалт судалгаагаар олж тогтоодог (Mertens нар, 2013). Мал төхөөрөх газрын ажилтан, малын эмч, малчин, мал аж ахуйн үйлдвэрлэлд оролцогч бусад хүмүүс энэ өвчний талаар мэдлэгтэй байвал зохино. Тэд бодит байдал дээр амьтны шинэ цус болон бусад эдэд биеийн ил хэсгээрээ аль болохоор эсхүл огт хүрэхгүй, хачигт хазуулахгүй, оролдохгүй байх хэрэгтэй. Өмнөд Африкт хийсэн туршилтаар амьтанд төхөөрөхийн өмнө хачиг дайжуулагчаар боловсруулалт хийх нь мал төхөөрөх газрын ажилтан халдвар авахыг бууруулдаг нь тогтоогджээ (Swanepoel нар, 1998). Мал сүрэгт боловсруулалт хийхэд тэдгээрийн дундах хачигийн тоо ерөнхийдөө буурч, амьтантай

харьцан ажилладаг хүмүүс хачигт хазуулах эрсдэл буурна (Mertens нар, 2013). Үе хөлтний эсрэг бодис хэрэглэн хачигтай ийнхүү тэмцэх аргыг тодорхой хэмжээнд хэрэглэх боломжтой боловч эрчимжүүлсэн аж ахуйн нөхцөлд хэрэгжүүлэхэд бэрхшээлтэй. Хүн халдварлахаас сэргийлэхэд зориулан хулганын тархиар хийсэн идэвхгүйжүүлсэн вакциныг Зүүн Европ болон хуучин Зөвлөлт холбоот улсад хязгаарлагдмал хүрээнд хэрэглэж байв (Swanepoel & Paweska, 2011). Тулгарч байгаа асуудлаа шийдвэрлэхэд чиглэсэн хэд хэдэн янзын аргыг туршин хэрэглэж байгаа нь ККЦХӨВ вакциныг хөгжүүлэлтэд дэвшил гаргаж байна (Dowall нар, 2017).

ККЦХӨВ-ийн халдварлах чанарыг буцалгах эсхүл автоклавдах аргаар болон төвшрүүлэг султай формалин эсхүл бета-проприолактоноор арилгадаг. Үүсгэгч вирус тосон уусгагч бодист мэдрэмтгий. Амьтныг үхсэний дараа халдвартай эдэд вирус амьдрах чадвартай байх боловч ийлдсэнд орчны температурт хэд хоног, харин 4°C-д 3 долоо хоног хүртэл халдварлах чанартай хэвээр байдаг. Халдварлах чанараа 60°C-ээс доош температурт хадгална (Swanepoel & Paweska, 2011). ККЦХӨВ-тэй харьцаж ажиллахдаа биологийн эрсдэлийн шинжилгээгээр тогтоосон биохамгаалал, тусгаарлалтын зохих түвшинд гүйцэтгэнэ (энэ гарын авлагын 1.1.4 Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: *Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* бүлгийг үзэх) (Palmer, 2011; Whitehouse, 2004).

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. Крым конгийн цусархаг халуурал өвчний вирусийн халдварыг амьтанд оношлох шинжилгээний арга

Арга	Зорилго					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Шилжилт хөдөлгөөний өмнө бодгаль халдваргүйг тогтоох	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах	Халдварын тархалт тогтоох - тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгчийг илрүүлэх, ялган тогтоох[а]						
Бодит цагийн УТ-ПГУ	–	++	–	+++[б]	+[в]	–
Эсийн өсгөвөрт вирус ялгах авах	–	–	–	+[б]	–	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
IgG ЕЛИЗА	+++	+	–	++[г]	+++	–
Өрсөлдөөнт ЕЛИЗА	+++	+	–	++[г]	+++	–
IgM ЕЛИЗА	–	++	–	++[д]	–	–

Түлхүүр үг:

+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;

++ = энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;

+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;

– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй;

УТ-ПГУ = Урвуу транскрипцт полимеразагийн гинжин урвал;

ЕЛИЗА = энзим холбоост дархлааны урвал.

[а] Үүсгэгчийг ялган таних төрөл бүрийн шинжилгээг эмнэл зүйн нэг ижил сорьцод хийхийг зөвлөдөг.

[б] Амьтны цусанд вирус түр зуур үржих хандлагатай байдаг учраас ховор тохиолдож болох цочмог халдварыг баталгаажуулахад молекулын шинжилгээ/вирус ялган авах аргыг хэрэглэнэ.

[в] УТ-ПГУ-ыг тандах судалгааны хүрээнд хачгийн популяцийг тандан илрүүлэхэд ашиглана.

[г] ККЦХӨВ-ийн цочмог халдварыг ийлдэс судлалын хувьд 2–4 долоо хоногийн зайтай авсан ийлдэсний дээж дэх нийт эсхүл IgG эсрэгбиеийн өсөлтөөр илрэх ийлдсийн урвалын өөрчлөлтөөр нотлон харуулна.

[д] Хоёр өөр эсрэгтөрөгч бүхий хоёр өөр ЕЛИЗА ашиглан ККЦХӨВ-д өвөрмөц IgM эсрэгбиеийг илрүүлэх замаар ККЦХӨВ-ийн цочмог халдварын ийлдэс судлалын хувьд нотлон харуулна.

ККЦХӨВ-ийн халдвар аваад цус нь 2 долоо хоног хэртэй илэрхий үжсэн тэжээвэр болон зэрлэг сээр нуруутан амьтан ердөө бага зэрэг халуурна (Gonzalez нар, 1998; Gunes нар, 2011). Үүнтэй адилхан,

халдвар авсан тэмээн хяруул эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлэхгүйгээр зөвхөн бага зэрэг эсхүл богино хугацаанд халуурна (Swanepoel & Burt, 2004). Ийм учраас амьтанд саяхан туссан халдварыг оношлох нь ховор бөгөөд голдуу полимеразагийн гинжин урвал (ПГУ), эсийн өсгөвөрт вирус ялган авах, энзим холбоост дархлааны урвал (ЕЛИЗА)-аар IgM илрүүлэх гэх мэт аргыг хүний ККЦХӨ-ыг оношлох эсхүл тодорхой амьтанд ККЦХӨ байхгүйг тогтоох шаардлага гарахад хэрэглэнэ. Халдварын тархалтыг тогтоох, тухайн улсад ККЦХӨВ эргэлдэж байгаа эсэхийг тогтооход IgG эсрэгбие илрүүлэх аргыг чухалчлан хэрэглэдэг (Хүснэгт 1). Оношилгоонд ирүүлсэн сорьц ККЦХӨВ-ээр бохирлогдсон байж болзошгүй аливаа тохиолдолд түүнийг шаардлага хангасан биохамгааллын нөхцөлд эмхэлж цэгцлэх ба ийм сорьцтой харьцан ажиллаж байгаа ажилтан бүхэн хүн халдвар авах болзошгүй эрсдэлийг ойлгосон, хувийн хамгааллын хувцас өмссөн байх хэрэгтэй.

1. Үүсгэгчийг илрүүлэх болон ялган тогтоох

Амьтны цусанд вирус үжсэн эсэхийг ердийн (Burt нар, 1998) эсхүл бодит цагийн урвуу-транскрипцт (RT-) ПГУ-аар (Drosten нар, 2002; Duh нар, 2006; Koehler нар, 2018; Negredo нар, 2017; Sas нар, 2018; Wolfel нар, 2007), ийлдэс эсхүл сийвэнд вирусийн нуклеин хүчлийг илрүүлэх эсхүл вирусийн эсрэгтөрөгчийг илрүүлэх (Shepherd нар, 1988) замаар түргэн тогтоож болно. ККЦХӨ-ийг баталгаажуулахаар лабораторид цус болон элэгнээс сорьц авч илгээнэ. Лабораториос халдвар авах эрсдэлтэй учраас биохамгааллын шаардлага хангасан байгууламжид ККЦХӨВ-тэй харьцаж ажиллана.

Вирусийг Веро, LLC- MK2, SW-13, BSR-T7/5, CER, BHK21 зэрэг төрөл бүрийн эсийн өсгөвөр ашиглан ийлдэс болон эрхтнээс бэлтгэсэн цийдмэгээс ялган авч өвөрмөц эсрэгбие хэрэглэдэг иммун флюоресценцийн аргаар ялган тогтооно. Вирусийг 1-5 хоногт ялган авч дүйн тогтоох боломжтой боловч эсийн өсгөврийн мэдрэх чанар сул учраас цусан дахь вирусийн агууламж өндөр нөхцөлд л ихэнхдээ илэрнэ.

1.1. Эсийн өсгөвөрт вирус илрүүлэх

ККЦХӨВ-ийг хөхтөн амьтны эсийн өсгөвөрт ялган авч болно. Веро эсийг өргөн хэрэглэдэг ба вирусийг түүнд халдвар хийснээс хойш ихэвчлэн 1-5 хоногт ялган авна. ККЦХӨВ-ийн эс эмгэгшүүлэх нөлөө муу учраас түүний халдварлах чанарыг халдварласан эс дэх иммунфлюоресценцийг илрүүлэн таньцыг тогтооно (Shepherd нар, 1986). Вирус ялган авахад SW-13 шугаман эсийг бас өргөн ашигладаг ба түүнд халдвар хийснээс хойш 4 хоногийн дотор биенцэр үүснэ. ККЦХӨВ ялгарсан эсэхийг иммунфлюоресценц эсхүл молекулын арга хэрэглэн баталгаажуулна (Burt нар, 1998; Shepherd нар, 1986).

1.1.1. Шинжилгээний аргачлал

i) Мэдрэмтгий шугаман эсэд Vero-E6, BHK-21, LLC-MK2, SW-13 орно. Сонгон авсан шугаман эсийн 80% зайгүй битүү ургасан нөхцөлд дээжээс тарилт хийж өгнө. Хэрэглэх дээжийн эзлэхүүн эсийн өсгөврийн савны (ө.х. 25 см^2 эсийн өсгөврийн колбо эсхүл 6-24 үүртэй, эсийн өсгөврийн хавтан) хэмжээнээс хамаарна. Хэмжээ нь хүрэхгүй дээжийг эсийн өсгөврийн орчноор шингэлж тарилт хийхэд хүрэлцэх эзлэхүүнтэй болгоно.

ii) Дээжийг 37°C-д 1 цаг наалдуулан шингээнэ.

iii) Тарилт хийж халдварлуулсан зүйлээ авна. Үнээний хээлийн ийлдэс 2%-иар болон шаардагдах бусад орцыг агуулсан эсийн өсгөврийн шинэхэн тэжээлт орчныг тэжээлт орчин, эсийн шугамд тавих тусгай шаардлагын дагуу нэмнэ.

iv) 5% CO_2 бүхий дулаан тогтоогуурт 37°C-д 4–7 хоног өсгөвөрлөнө.

v) Дээд талын шингэн хэсэгт ККЦХӨВ-ийн РНХ байгаа эсэхийг дор бичсэний дагуу бодит цагийн УТ-ПГУ-аар эсхүл эсийн хусдсанд иммунфлюоресценцийн шинжилгээ хийнэ.

vi) Эмнэл зүйн сорьцоос ялгарсан ККЦХӨВ дээрх ихэнх шугаман эсэд микроскопоор ялгаран танигдах ЭЭН үзүүлдэггүй.

1.2. Нуклеин хүчил илрүүлэх

УТ-ПГУ гэх мэт молекулд суурилсан оношлох шинжилгээ нь ККЦХӨ болон вирусээр үүсдэг цусархаг бусад халуурлыг оношлоход энэ тэргүүнд хэрэглэдэг арга юм (Drosten нар, 2003). Вирус өсгөвөрлөх аргатай харьцуулахад молекул төвшний оношилгооны хурдан арга нь сорьц хүлээн авсны дараа ихэнхдээ хэдхэн цагийн дотор урьдчилсан онош тавьж үр дүнг

мэдээлэх боломж олгодгоороо ач холбогдолтой (Burt нар, 1998). УТ-ПГУ нь оношилгооны мэдрэх чанар сайтай арга боловч ККЦХӨВ-ийн олон янз байдлын улмаас тухайн үед эргэлдэж байгаа бүх вирусийг илрүүлж чадах праймер болон пробыг зохион бүтээхэд зарим бэрхшээл тулгарна. Үнэн хэрэгтээ өмнө нь ККЦХӨВ-ийн S генийн нэгээхэн хэсэгт газар зүйн гарал үүслийн болон түүхэн хөгжлийн дүн шинжилгээ хийж тэдгээрийг газар зүйн есөн бүлэглэлд ангилж байсны дөрөв нь дийлэнхдээ Африкт, гурав нь Европт, хоёр нь Азид тархсан байв. Газар зүйн янз бүрийн бүсийн гаралтай омгийг илрүүлдэг бодит цагийн УТ-ПГУ-ын хэд хэдэн аргад үнэлээ хийгээд байна (Gruber нар, 2019). Шинжилгээний зарим арга мэдрэх чанараар өндөр буюу нэг мл сийвэнд вирусийн 10-аас цөөн РНХ-ийн хуулбар байхад илрүүлдэг байлаа ч ККЦХӨВ-ийн янз бүрийн бүлэглэлийг илрүүлж чаддаг байхын тулд молекул шинжилгээний хоёроос доошгүй аргыг хамтруулан хэрэглэх хэрэгтэй (Gruber нар, 2019). Өмнө нь нэгэнт тогтоогдчихсон бүх ККЦХӨВ-ийн дараалалд суурилсан, ККЦХӨВ-ийн бүлэглэл бүрийг хамгийн найдвартай илрүүлэх, хамгийн сайн хам шинжилгээг 2 дугаар хүснэгтэд үзүүлэв. Үүнээс гадна ККЦХӨ-ын батлагдсан тохиолдлоос ДЭМБ-ын лавлах лабораторид 20 гаруй жил цуглуулсан эмнэл зүйн сорьц ашиглан нягтрал багатай бичил чипийн шинжилгээний аргад олон талын баталгаажуулалт хийв. Урвал тутамд геномын ердөө 6.3 хуулбар байхад ч энэ шинжилгээ илрүүлдэг болох нь дээрх баталгаажуулалтаар тогтоогджээ (Wolfel нар, 2009).

Хүснэгт 2. ККЦХӨВ-ийн өвөрмөц нуклеин хүчлийг илрүүлэх молекулын шинжилгээний аргын хослол

Бүлэглэл	Молекул шинжилгээний аргын хослол	Праймер, пробын нэр (5’ → 3’ дараалал)
Африк 1	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CCRealP1 (TCT-TYG-CHG-ATG-AYT-CHT-TYC) Буцаах CCRealP2 (GGG-ATK-GTY-CCR-AAG-CA) Проб (ACA-SRA-TCT-AYA-TGC-AYC-CTG-C)
Африк 2	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CCRealP1 (TCT-TYG-CHG-ATG-AYT-CHT-TYC) Буцаах CCRealP2 (GGG-ATK-GTY-CCR-AAG-CA) Проб (ACA-SRA-TCT-AYA-TGC-AYC-CTG-C)
	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CCHF-SF2 (GGA-VTG-GTG-VAG-GGA-RTT-TG) Буцаах CCHF-SR2 (CAD-GGT-GGR-TTG-AAR-GC) Хөтлөх CCHF-N2 (CAA-RGG-CAA-RTA-CAT-MAT)
Африк 3	Угсраа УТ-ПГУ	Хөтлөх ККЦХӨ1 (CTG-CTC-TGG-TGG-AGG-CAA-CAA) Буцаах ККЦХӨ2_5 (TGG-GTT-GAA-GGC-CAT-GAT-GTA-T) Усраа Хөтлөх ККЦХӨn15 (AGG-TTT-CCG-TGT-CAA-TGC-AAA) Усраа Буцаах ККЦХӨn25 (TTG-ACA-AAC-TCC-CTG-CAC-CAG-T)
	Угсраа УТ-ПГУ	Хөтлөх CrCon1+ (RWA-AYG-GRC-TTR-TGG-AYA-CYT-TCA-C) Буцаах CrCon1– (TRG-CAA-GRC-CKG-TWG-CRA-CWA-GWG-C) Усраа Хөтлөх CriCon2+ (ART-GGA-GRA-ARG-AYA-TWG-GYT-TYC-G) Усраа Буцаах CriCon2– (CYT-TGA-YRA-AYT-CYC-TRC-ACC-ABT-C)
Африк 4	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CCRealP1 (TCT-TYG-CHG-ATG-AYT-CHT-TYC) Буцаах CCRealP2 (GGG-ATK-GTY-CCR-AAG-CA) Проб (ACA-SRA-TCT-AYA-TGC-AYC-CTG-C)
	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CCHF-III (CAA-GAG-GTA-CCA-AGA-AAA-TGA-AGA-AGG-C) Буцаах CCHF-III-r (GCC-ACG-GGG-ATT-GTC-CCA-AAG-CAG-AC) Проб CCHFprobe-1 (ATC-TAC-ATG-CAC-CCT-GCY-GTG-YTG-ACA) Проб CCHFprobe-2 (TTC-TTC-CCC-CAC-TTC-ATT-GGR-GTG-CTC-A)
Ази 1	Усраа ПГУ	Хөтлөх CCF-115F (AAR-GGA-AAT-GGA-CTT-RTG-GA) Хөтлөх CCF-131F (TGG-AYA-CYT-TCA-CAA-ACT-CC) Буцаах CCF-759R (GCA-AGG-CCT-GTW-GCR-ACA-AGT-GC)
	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CC1a_for (GTG-CCA-CTG-ATG-ATG-CAC-AAA-AGG-ATT-CCA-TCT) Буцаах CC1a_Буцаах (GTG-CCA-CTG-ATG-ATG-CAC-AAA-AGG-ATT-CCA-TCT) Проб ККЦХӨ-01 (CAA-CAG-GCT-GCT-CTC-AAG-TGG-AG)
	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CCHF-SF2 (GGA-VTG-GTG-VAG-GGA-RTT-TG) Буцаах CCHF-SR2 (CAD-GGT-GGR-TTG-AAR-GC) Проб CCHF-N2 (CAA-RGG-CAA-RTA-CAT-MAT)
Ази 2	Усраа ПГУ	Хөтлөх CCF-115F (AAR-GGA-AAT-GGA-CTT-RTG-GA) Хөтлөх CCF-131F (TGG-AYA-CYT-TCA-CAA-ACT-CC) Буцаах CCF-759R (GCA-AGG-CCT-GTW-GCR-ACA-AGT-GC)

	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх (GAT-GAG-ATG-AAC-AAG-TGG-TTT-GAA-GA) Буцаах (GTA-GAT-GGA-ATC-CTT-TTG-TGC-ATC-AT)
	УТ-ПГУ	Хөтлөх CCS (ATG-CAG-GAA-CCA-TTA-ART-CTT-GGG-A) Буцаах 1 CCAS1 (CTA-ATC-ATA-TCT-GAC-AAC-ATT-TC) Буцаах 2 CCAS2 (CTA-ATC-ATG-TCT-GAC-AGC-ATC-TC)
Европ 1	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CCRealP1 (TCT-TYG-CHG-ATG-AYT-CHT-TYC) Буцаах CCRealP2 (GGG-ATK-GTY-CCR-AAG-CA) Проб (ACA-SRA-TCT-AYA-TGC-AYC-CTG-C)
	Усраа ПГУ	Хөтлөх CCF-115F (AAR-GGA-AAT-GGA-CTT-RTG-GA) Хөтлөх CCF-131F (TGG-AYA-CYT-TCA-CAA-ACT-CC) Буцаах CCF-759R (GCA-AGG-CCT-GTW-GCR-ACA-AGT-GC)
Европ 2	Усраа ПГУ	Хөтлөх CrCon1+ (RWA-AYG-GRC-TTR-TGG-AYA-CYT-TCA-C) Буцаах CrCon1– (TRG-CAA-GRC-CKG-TWG-CRA-CWA-GWG-C) Хөтлөх CriCon2+ (ART-GGA-GRA-ARG-AYA-TWG-GYT-TYC-G) Буцаах CriCon2– (CYT-TGA-YRA-AYT-CYC-TRC-ACC-ABT-C)
Европ 3	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CCRealP1 (TCT-TYG-CHG-ATG-AYT-CHT-TYC) Буцаах CCRealP2 (GGG-ATK-GTY-CCR-AAG-CA) Проб (ACA-SRA-TCT-AYA-TGC-AYC-CTG-C)
Бүх	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CCRealP1 (TCT-TYG-CHG-ATG-AYT-CHT-TYC) Буцаах CCRealP2 (GGG-ATK-GTY-CCR-AAG-CA) Проб (ACA-SRA-TCT-AYA-TGC-AYC-CTG-C)
	Усраа ПГУ	Хөтлөх CrCon1+ (RWA-AYG-GRC-TTR-TGG-AYA-CYT-TCA-C) Буцаах CrCon1– (TRG-CAA-GRC-CKG-TWG-CRA-CWA-GWG-C) Буцаах Хөтлөх CriCon2+ (ART-GGA-GRA-ARG-AYA-TWG-GYT-TYC-G) Усраа Буцаах CriCon2– (CYT-TGA-YRA-AYT-CYC-TRC-ACC-ABT-C)
	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CCHF-SF2 (GGA-VTG-GTG-VAG-GGA-RTT-TG) Буцаах CCHF -SR2 (CAD-GGT-GGR-TTG-AAR-GC) Проб CCHF-N2 (CAA-RGG-CAA-RTA-CAT-MAT)
	УТ-ПГУ	Хөтлөх CCS (ATG-CAG-GAA-CCA-TTA-ART-CTT-GGG-A) Буцаах 1 CCAS1 (CTA-ATC-ATA-TCT-GAC-AAC-ATT-TC) Буцаах 2 CCAS2 (CTA-ATC-ATG-TCT-GAC-AGC-ATC-TC)
	Бодит цагийн УТ-ПГУ	Хөтлөх CC1a_for (GTG-CCA-CTG-ATG-ATG-CAC-AAA-AGG-ATT-CCA-TCT) Буцаах CC1a_rev (GTG-CCA-CTG-ATG-ATG-CAC-AAA-AGG-ATT-CCA-TCT) Проб CCHF-01 (CAA-CAG-GCT-GCT-CTC-AAG-TGG-AG)

(Грюбер нарын 2019 оны баримт мэдээлэл, хүснэгтэд өөрчлөлт оруулав)

2. Ийлдэс судлалын шинжилгээ

Вирус саармагжуулах урвалыг мэдрэмтгий чанараар өндөр гэж ерөнхийдөө үздэг ч ККЦХӨВ-ийн оношилгоонд хэрэглэх нь ховор. *Orthonairovirus* төрөлд багтах вирус *Nairoviridae* овгийн бусад төрлийн вирусээс саармагжуулах эсрэгбиеийн хариу урвал үзүүлэхдээ ерөнхийдөө сул байдаг. Энэ шинжилгээнд амьд вирус ашигладаг тул түүнийг хийхэд биохамгааллын өндөр зэрэглэлийн тусгаарлалт шаардлагатай байдаг нь түүний өөр нэг өөлмөөр тал юм (Burt нар, 1994; Rodriguez нар, 1997).

Эдүгээ ЕЛИЗА эсхүл иммунфлюоресценцийн аргаар ККЦХӨВ-ийн эсрэг IgM эсхүл IgG тодорхойлох цөөн хэдэн цомог зах зээлд худалдаалагдаж байна. Тэдгээр нь бүгд хүн эмнэлгийн оношилгоонд зориулагджээ. Гэвч худалдаанд гарсан эдгээр ЕЛИЗА болон ИФА цомгоор хийх ийлдэс судлалын аргыг мал амьтны шинжилгээнд хийхэд тохируулан ашиглах боломжтой. Үүнээс гадна ККЦХӨВ-д өвөрмөц эсрэгбиеийг мал амьтанд илрүүлэхэд зориулан дотоодын лабораторид бэлтгэсэн зарим ЕЛИЗА цомгийн талаар мэдээлжээ.

Хүн эмнэлийн оношилгооны аргын гүйцэтгэлийг янз бүрийн аргын мэдрэх чанар, өвөрмөц чанар, тохирол, таарцыг өвчний тухайн үе шаттай уялдуулан харьцуулжээ (Emmerich нар, 2021). Одоо байгаа ийлдэс судлалын аргаар ККЦХӨВ-ийн IgM болон IgG эсрэгбиеийг нарийн илрүүлж байсан боловч тэдгээрийн оношилгооны гүйцэтгэл халдварын үе шатаас хамаарч өөр өөр байв. Халдварын эхний болон эдгэрэлтийн шатад IgG эсэг биеийг илрүүлэхэд ЕЛИЗА аргын мэдрэх чанар ялгаатай байдаг. Халдварын цочмог болон эдгэрэлтийн шатад иммунфлюоресценцэд суурилсан аль ч аргаар ККЦХӨВ-ийн IgM-ийг илрүүлэхэд мэдрэмтгий чанар нь адилхан.

Малд (хонь, ямаа, үхэр) IgM эсрэгбиеийг IgM-баригч ЕЛИЗА аргаар илрүүлж болно. IgG эсрэгбиеийг IgG-сэндвич эсхүл шууд бус ЕЛИЗА аргаар, харин нийт эсрэгбиеийг өрсөлдөөнт ЕЛИЗА-аар тус тус

илрүүлнэ. Өрсөлдөөнт ЕЛИЗА нь амьтны төрлөөс үл хамааран янз бүрийн зүйлийн амьтныг шинжлэх боломжтой байдгаараа ач холбогдолтой. ККЦХӨВ-д өвөрмөц эсрэгбие эсхүл вирусийн эсрэг төрөгчийг илрүүлэх худалдаанд гарсан цомог бий. Эсрэгтөрөгч болон ижил гарлын өвөрмөц эсрэгбиеийн олдцоос шалтгаалаад эдгээр аргачлалыг бусад лабораторид хэрэглэхэд бэрхшээлтэй. Мал болон зэрлэг амьтан шинжлэхэд зориулан боловсруулсан ихэнх шинжилгээний аргыг албан ёсоор баталгаажуулаагүй байна (Mertens нар, 2013). Шинж чанарыг нь сайтар тогтоосон шаардлагатай тооны эерэг хяналтын дээж байдаггүй нь ийм баталгаажуулалт хийхэд тулгардаг нэг бэрхшээл юм. Мал эмнэлгийн оношилгооны лабораторид хэрэглэх лавлагааны урвалжийн олдцын талаар хүнд дамжин халдварладаг өвчний талаар хамтран ажилладаг ДЭМБ-ын Европ, Номхон далайн орнуудын төвөөс лавлана уу.

B. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАГА

Мал, амьтанд зориулсан вакцин байхгүй.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

AVSIC-ZUPANC T. (2007). Epidemiology of Crimean–Congo hemorrhagic fever in the Balkans. *In:* Crimean–Congo Hemorrhagic Fever, a Global Perspective, Ergonul O. & Whitehouse C.A., eds. Springer: Dordrecht, Netherlands, 75–88.

BELL-SAKYI L., KOHL D., BENTE D.A. & FAZAKERLEY J.F. (2012). Tick cell lines for study of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus and other arboviruses. *Vector Borne Zoonotic Dis*., **12**, 769–781.

BURT F.J., LEMAN P.A., ABBOTT J.C. & SWANEPOEL R. (1994). Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever.

Epidemiol. Infect., **113**, 551–562. Doi: 10.1017/s0950268800068576

BURT F.J., LEMAN P.A., SMITH J.F. & SWANEPOEL R. (1998). The use of a Буцаaxerse transcription-polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean–Congo haemorrhagic fever. *J. Virol. Methods*, **70**, 129

DROSTEN C., GOTTING S., SCHILLING S., ASPER M., PANNING M., SCMITZ H. & GUNTER S. (2002). Rapid detection and

quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean–Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time transcription-ПГУ. *J. Clin. Microbiol*., **40**, 2323– 2340.

DROSTEN C., KUMMERER B.M., SCMITZ H. & GUNTER S. (2003). Molecular diagnosis of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res.,* **57**, 61–87.

DUH D., SAKSIDA A., PETROVEC M., DEDUSHAJ I. & AVSIC-ZUPANC T. (2006). Novel one-step бодит цагийн УТ-ПГУ assay for rapid and specific diagnosis of Crimean–Congo hemorrhagic fever encountered in the Balkans. *J. Virol. Methods*, **133**, 175–179.

EMMERICH P., MIKA A., VON POSSEL R., RACKOW A., LIU Y., SCHMITZ H., GÜNTHER S., SHERIFI K., HALILI B., JAKUPI X., BERISHA L., AHMETI S. & DESCHERMEIER C. (2018). Sensitive and specific detection of Crimean–Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV)-Specific IgM and IgG antibodies in human sera using recombinant ККЦХӨВ nucleoprotein as antigen in μ-capture and IgG immune complex (IC) ЕЛИЗА tests. *PLoS Negl. Trop. Dis*., **12**(3):e0006366. doi: 10.1371/journal.pntd.0006366.

EMMERICH P., VON POSSEL R., DESCHERMEIER C., AHMETI S., BERISHA L., HALILI B., JAKUPI X., SHERIFI K., MESSING C. & BORCHARDT-LOHÖLTER V. (2021). Comparison of diagnostic performances of ten different immunoassays detecting anti- CCHFV IgM and IgG antibodies from acute to subsided phases of Crimean–Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl. Trop Dis*., **15** (3):e0009280.

ERGONUL O. (2006). Crimean–Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect. Dis.,* **6**, 203–214.

GONZALEZ J.-P., CAMICAS J.-L., COMET J.-P. & WILSON M.L. (1998). Biological and clinical responses of West African sheep to Crimean–Congo haemorrhagic fever virus experimental infection. *Res. Virol*., **149**, 445–455.

GUNES T., POYRAZ O., VATANSEVER Z. (2011). Crimean–Congo hemorrhagic fever virus in ticks collected from humans, livestock, and picnic sites in the hyperendemic region of Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, **11**, 1411–1416.

GRARD G., DREXLER J.F., FAIR J., MUYEMBE J.-J., WOLFE N.D., DROSTEN C. & LEROY E.M. (2011). Re-emergence of

Crimean–Congo hemorrhagic fever virus in Central Африк. *PLoS Negl. Trop. Dis*., **5**(10): e1350. doi:10.1371/journal.pntd.0001350.

GRUBER C., BARTOLINI B., CASTILLETTI C., MIRAZIMI A., HEWSON R., CHRISTOVA I., AVŠIČ T., GRUNOW R., PAPA A., SÁNCHEZ-SECO M. P., KOPMANS M., IPPOLITO G., CAPOBIANCHI M. R., REUSKEN C. & DI CARO A. (2019). Geographical Variability Affects CCHFV Detection by RT-PCR: A Tool for *In-Silico* Evaluation of Molecular Assays. *Viruses*, **11**, 953.

GULCE-İZ S., ELALDI N., CAN H Şahar E.A., Karakavuk M., Gül A., Kumoğlu G.Ö., Döşkaya A.D., Gürüz A.Y., Özdarendeli A., Felgner P.L., Davies H. & Döşkaya M. (2021). Development of a novel recombinant ЕЛИЗА for the detection of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus IgG antibodies. *Sci. Rep*., **11**, 5936. doi:10.1038/s41598-021-85323-1.

HAWMAN D.W. & FELDMANN H. (2023). Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. *Nat. Буцаах. Microbiol*., **21**, 463–477 https://doi.org/10.1038/s41579-023-00871-9

HOOGSTRAAL H. (1979). The epidemiology of tick-borne Crimean–Congo haemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J. Med. Entomol*., **15**, 307–417.

KOEHLER J.W., DELP K.L., HALL A.T., OLSCHNER S.P., KEARNEY B.J., GARRISON A.R., ALTAMURA L.A., ROSSI C.A. & MINOGUE T.D. (2018). Sequence Optimized Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Assay for Detection of Crimean–Congo Hemorrhagic Fever Virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* **98**, 211–215.

MERTENS M., SCHMIDT K., OZKUL A. & GROSCHUP M.H. (2013). The impact of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus on public health. *Antiviral Res*., **98**, 248–260.

NALCA A. & WHITEHOUSE C.A. (2007). Crimean–Congo hemorrhagic fever virus infection among animals. *In:* Crimean– Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective, Ergonul O. & Whitehouse C.A., eds. Springer: Dordrecht, Netherlands, 155–165.

PALMER S. (2011). Deliberate release of zoonotic agents. *In:* Oxford Textbook of Zoonosis: Biology, Clinical Practise and Public Health Control, Second Edition, Palmer S.R., Soulsby L., Torgerson P.R. & Brown D.W.G., eds. Oxford University Press, UK, p. 1214.

PAPA A., TZALA E. & MALTEZOU H. (2011). Crimean–Congo hemorrhagic fever virus, Northeastern Greece. *Emerg. Infect. Dis*., **17**, 141–143.

RODRIGUEZ L.L., MAUPIN G.O., KSIAZEK T.G., ROLLIN P.E., KHAN A.S., SCHWARZ T.F., LOFTS R.S., SMITH J.F., NOOR A.M., PETERS C.J. & NICHOL S.T. (1997). Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean–Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Am. J. Trop. Med. Hyg*., 57, 512–518.

SAS M.A., VINA-RODRIGUEZ A., MERTENS M., EIDEN M., EMMERICH P., CHAINTOUTIS S.C., MIRAZIMI A. & GROSCHUP M.H. (2018). A one-step multiplex real-time RT-PCR for the universal detection of all currently known CCHFV genotypes. *J. Virol. Methods*, **255**, 38–43.

SHEPHERD A.J., SWANEPOEL R. & GILL D.E. (1988). Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay and reversed passive hemagglutination for detection of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus antigen. *J. Clin. Microbiol.*, **26**, 347–353.

SHEPHERD A.J., SWANEPOEL R., LEMAN P.A. & SHEPHERD S.P. (1986). Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J. Clin. Microbiol*., **24**, 654–656.

SPENGLER J.R., ESTRADA-PEÑA A., GARRISON A.R., SCHMALJOHN C., SPIROPOULOU C.F., BERGERON É. & BENTE D.A. (2016). A chronological review of experimental infection studies of the role of wild animals and livestock in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res*., **135**, 31–47. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.09.013.

SWANEPOEL R & BURT F.J. (2004). Crimean–Congo haemorrhagic fever. Second Edition. *In:* Infectious diseases of livestock with special reference to South Africa, Coetzer J.A.W, Tustin R.C., eds. Cape Town: Oxford University Press Southern Africa, pp. 1077–1085.

SWANEPOEL R., LEMAN P.A., BURT, F.J., JARDINE J., VERWOERD D.J., CAPUA I., BRUCKNER G.K. & BURGER W.P. (1998).

Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol. Infect*., **121**, 427–432.

SWANEPOEL R. & PAWESKA J.T. (2011). Crimean-Congo hemorrhagic fever. *In:* Oxford Textbook of Zoonosis: Biology, Clinical Practise and Public Health Control, Second Edition. Palmer S.R., Soulsby L., Torgerson P.R. & Brown D.W.G.,eds. Oxford University Press, UK, pp. 287–293.

WHITEHOUSE C.A. (2004). Crimean–Congo hemorrhagic fever. *Antivir. Res*., **64**, 145–160.

WOLFEL R., PAWESKA J.T., PETERSEN N., GROBBELAAR A.G., LEMAN P.A., HEWSON R., GEORGES-COURBOT, M., PAPA, A., GÜNTER S. & DROSTEN C. (2007). Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg. Infect. Dis.,* **13**, 1097–1100.

WOLFEL R., PAWESKA J.T., PETERSEN N., GROBBELAAR A.G., LEMAN P.A., HEWSON R., GEORGES-COURBOT M., PAPA, A., HEISER V., PANNING M., GUNTER S. & DROSTEN C. (2009). Low-density microarray for rapid detection and identification of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus. *J. Clin. Microbiol*., **47**, 1025–1030.

YEN Y.C., KONG L.X., LEE L., ZHANG Y.Q., LI F., CAI B.J. & GAO S.Y. (1985). Characteristics of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **34**, 1179**–**1182.

YILMAZ G.R., BUZGAN T., TORUNOGLU M.A., SAFRAN A., IRMAK H., COM S., UYAR Y., CARHAN A., OZKAYA E. & ERTEK M. (2008). A preliminary report on Crimean**–**Congo haemorrhagic fever in Turkey, March**–**June 2008. *Euro Surveill*., 13.

*

* *

ЖИЧ: Энэхүү бүлгийг нийтлэх үед (2023) Крым-Конгийн цусархаг халуурал өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори байхгүй байв.
(ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу: https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

ЖИЧ: 2014 ОНД АНХ, **2024** ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 15 (3.1.6)

БЭТЭГ ӨВЧИН (*ECHINOCOCCUS GRANULOSUS* БОЛОН *E. MULTILOCULARIS*-ийн *ХАЛДВАР*)

А. УДИРТГАЛ

Echinococcus төрөлд багтах зүйл шимэгчид нь мах идэштэн амьтанд шимэгчилдэг богинохон (1–11 мм урт) туузан хорхой бөгөөд тэрээр метацестод хэмээн нэрлэгдэх авгалдай шатандаа төрөл бүрийн хөхтөн амьтны, түүний дотор хүний дотор эрхтэнд бэлгийн бус замаар үржин олшроод гэрҗдэг. Саяхныг хүртэл энэ төрөлд хэлбэр зүйн хувьд өөр *Echinococcus granulosus s.l.*, *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus oligarthra*, *Echinococcus vogeli, Echinococcus shiquicus* гэсэн таван зүйлийн шимэгч багтдаг гэж үзэж байв. Гэвч орчин үед хийсэн биологи, эпидемиологи, ялангуяа генийн хэвшил тогтоох молекул төвшний аргаар *Echinococcus* төрөлд наад зах нь есөн зүйлийн шимэгч ордог болохыг тогтоожээ. Өмнө нь генийн болон фенотип хэвшлээрээ маш олон янз байдаг нэг зүйл гэж үздэг байсан *Echinococcus granulosus s.l.*-ийг эдүгээ хэлбэр зүй, үүсэл хөгжил, шимэгчлэх эзэн биеийн хувьд (үүний дотор хүнд халдварлах болон эмгэг төрүүлэх чанараар) ихээхэн ялгаатай таван зүйлийн бүлэг шимэгч хэмээн нийтээр хүлээн зөвшөөрчээ. Энэхүү олон янз байдал эсийн митохондрын болон бөөмийн геномд илэрнэ. Фенотипийн шинж чанар болон генийн дараалллыг үндэслэн *E. granulosus s.l*-ийг эдүгээ *E. granulosus sensu stricto* (*s.s.*) (үүний дотор өмнө нь генийн хэвшлийн G1, 3 хувилбар), *Echinococcus felidis* (хуучнаар ‘арслангийн омог), *Echinococcus equinus* (‘адууны омог’, генийн хэвшил G4), *Echinococcus ortleppi* (‘үхрийн омог’, генийн хэвшил G5) болон *Echinococcus canadensis*-д ангилдаг. Хамгийн сүүлд дурдсан зүйл нь хамгийн олон янз бөгөөд ‘тэмээний омог’, генийн хэвшил G6, ‘гахайн хэвшил”, генийн хэвшил G7, хоёр ‘бугын хэвшил’, генийн хэвшил G8 ба G10 (Nakao нар, 2013; Romig нар, 2015)-аас бүрдэнэ. Митохондрын бараг бүтэн геномын, бөөмийн геномын хангалттай урт ДНХ-ийн дараалллыг судлаад хуучин G2 генийн хэвшлийг G3 генийн хэвшлийн бичил хувилбар (Kinkar нар, 2017) болон *E. canadensi*-ийг хоёр өөр зүйлээс бүрдэх кластер-бүлэг-бөөгнөрөл (Laurimae нар, 2018) болохыг тогтоожээ.

Echinococcus granulosus (s.l.) нь дэлхий даяар тархсан; *E. multilocularis* нь дэлхийн бөмбөрцгийн хойд хагаст өргөн тархсан, *E. shiquicus* нь Төвөдийн тэгш өндөрлөгт тохиолддог, *E. oligarthra* болон *E. vogeli*-ийн тархалт Төв болон Өмнөд Америкаас хэтэрдэггүй ажээ. Хамгийн сүүлд ангилагдсан *E. shiquicus* болон *E. felidis* шимэгчээр хүн халдварласан нотолгоо байхгүй ч (Ма нар, 2015) өмнө нь тодорхойлогдсон бараг бүх зүйлийн шимэгч хүнд халдварлан бэтэгтэх янз бүрийн өвчин үүсгэнэ. Жинхэнэ эзэн амьтнаас шимэгчийн өндгийг шууд болон шууд бус замаар залгиснаас шалтгаалан хүнд *E. granulosus s.l*-ээр үүсдэг уйланхайт бэтэг (CE), *E. multilocularis* -аар үүсдэг уушгины бэтэг (AE) өвчин дэлхийн янз бүрийн улс орны нийтийн эрүүл мэндэд аюул учруулж байна (WHO/WOAH, 2001). Хүнд *E. granulosus s.l.* халдварлах нь ихэнхдээ *E. granulosus s.s.*-тэй холбоотой (Alvarez Rojas нар, 2014). *Echinococcus* spp.-ийн эмнэл зүйн сорьц болон өндөгттэй харьцахдаа. 1.1.4 бүлэг *“Биоаюулгүйн ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт”*-д тодорхойлсон эрсдэлийн дүн шинжилгээгээр тогтоосон биохамгааллын болон био тусгаарлалтын тохирох арга хэмжээг мөрдөнө.

Хүснэгт 1. *Echinococcus* зүйлийг ялган тогтоох ач холбогдол бүхий шинж чанар
(эх үүсвэр: Xiao нар, 2006)

	E. granulosus (sensu lato)	*E. multilocularis*	*E. oligarthra*	*E. vogeli*	*E. shiquicus*
Тархац	Дэлхий дахинаа	Хойд тал бөмбөрцөг	Трофикийн шинэ бүс	Трофикийн шинэ бүс	Төвөдийн тэгш өндөрдөг
Жинхэнэ эзэн	Зэрлэг болон тэжээвэр мах идэштэн	Үнэг/нохой	Зэрлэг муурынхан	Бутны нохой	Төвөдийн үнэг

Завсрын эзэн	Салаа туруутан	Жижиг мэрэгч	Трофикийн шинэ мэрэгчид	Трофикийн шинэ мэрэгчид	Төвөдийн огдой
Бие гүйцсэн					
Биеийн урт (мм)	2.0–11.0	1.2–4.5	2.2–2.9	3.9–5.5	1.3–1.7
Үе хэсгийн тоо	2–7	2–6	3	3	2–3
Том дэгээний урт (мкм)	25.0–49.0	24.9–34.0	43.0–60.0	49.0–57.0	20.0–23.0
Жижиг (мкм)	17.0–31.0	20.4–31.0	28.0–45.0	30.0–47.0	16.0–17.0
Төмсгийн тоо	25–80	16–35	15–46	50–67	12–20
Бэлгийн сүвний байрлал					
а. Бие гүйцсэн үе	Дунд орчим	Дундаас өмнө	Дундаас өмнө	Дундаас хойш	Дунд орчим
б. Өндгөөр дүүрэн үе	Дундаас хойш	Дундаас өмнө	Дунд орчим	Дундаас хойш	Дундаас өмнө
Өндөгтэй сав	Хажуугийн салаатай	Хүүдий маягийн	Хүүдий маягийн	Гуурслаг	Хүүдий маягийн
Метацестод	Дотор эрхтний нэг тасалгаат уйланхай	Дотор эрхтний олон тасалгаат уйланхай	Булчинд нэг тасалгаат уйланхай	Олон тасалгаат уйланхай	Дотор эрхтний нэг тасалгаат уйланхай

1. *Echinococcus granulosus sensu lato (s.l.)*

Энэхүү шимэгч нь гэрийн нохой болон салаа туруутан тэжээвэр амьтны хоорондамжих нь хамгийн элбэг тохиолдоно. Эдийн засагт нь хонины аж ахуй чухал үүрэгтэй улс оронд *E. granulosus s.s.*нь зонхилон нохой-хонь гэсэн мөчлөгөөр оршино. *E. canadensis* зүйлийн амьдралын мөчлөгийн тухайд төрөл бүрийн жинхэнэ болон завсрын эзэн оролцдог (жишээ нь чоно эсхүл буга) байгалийн мөчлөгтэй (дэлгэрэнгүй тайлбарыг Deplazes нар, 2017 -оос үзэх) бол *E. felidis*-ийн жинхэнэ эзэн нь арслан эсхүл толбот цөөвөр чоно болдог. Зарим омгийн жинхэнэ эзнийг, жишээ нь *E. equinus* адуу, *E. ortleppi* үхэр, *E. canadensis* гахай, тэмээ, буга гэж таамагладаг байна. Бие гүйцсэн хорхой 2-оос 11 мм урт байх ба ихэвчлэн 2-оос 7 хүртэл, дунджаар 3-4 үетэй. Эцсийн өмнөх үе нь бие гүйцсэн байх ба бэлгийн хөгжил гүйцсэн болон өндгөөр дүүрсэн аль ч үеийн дундаас хойш бэлгийн сүв нээгдэнэ. Өндгөөр дүүрэн эцсийн үе хорхойн бүх биеийн хагасаас илүүг эзэлнэ. Толгой хэсэгт хоёр эгнээ янз бүрийн хэмжээний эвэрлэг дэгээ байрлана. Дэгээ нь хорхойн эхний үед 25 - 49 мкм, хоёрдох үед 17 - 31 мкм хэмжээтэй. Өндгөөр дүүрсэн сав сайтар хөгжсөн хүүдийтэй байдаг. Уйланхай гэж нэрлэгдэх авгалдай нь шингэнээр дүүрсэн, хэдийгээр хоорондоо холбоотой үүртэй байх нь тохиолддог ч үндсэндээ нэг тасалгаат хүүдий юм. Уйланхай томорч цистийн дотор нь зарим тохиолдолд гадна талд нь уйланхай шинээр үүсэж (охин цист) боломжтой. Зарим хүний уйланхайт бэтгийн цист гол төлөв элэг болон уушгинд 30 хүртэл см голчтой болтол томорсон нь тохиолдоно. Бусад дотор эрхтэнд бага тохиолдоно. Энэ үеийн халдварыг уйланхайт бэтэг гэж нэрлэдэг.

2. *Echinococcus multilocularis*

Энэ шимэгч үндсэндээ жинхэнэ эзэн зэрлэг амьтдын (жишээ нь үнэг - *Vulpes vulpes, V. corsac*, *Alopex lagopus*) болон хээрийн жижиг мэрэгчдийн (үлийн цагаан оготно болон хөх эсхүл шар ов) дунд дамжин халдварлана. Бие гүйцсэн хорхой уртаараа 1.2 - 4.5 мм, ихэнхдээ 2-6, дунджаар 4-5 үетэй. Эцсийн өмнөх үе бие гүйцсэн байх ба бэлгийн хөгжил гүйцсэн болон өндгөөр дүүрсэн аль ч үеийн дундаас урагш бэлгийн сүв байна. Өндгөөр дүүрсэн сав нь хүүдий хэлбэртэй. Толгой дээрх эхний мөрний дэгээ 24.9 - 34.0 мкм том хэмжээтэй, харин дотор мөрийн дэгээ жижиг буюу 20.4 - 31.0 мкм хэмжээтэй.

Авгалдай нь голчоороо ихэвчлэн хэдхэн мм-ээс хэтрэхээргүй хэмжээтэй нийлсэн жижиг цэврүүнүүдээс бүрдэх олон тасалгаат бүтэцтэй. Авгалдай нь *E. granulosus* ынх шиг шингэн бус голдуу хагас хатуу

масстай. Авгалдай нь гадагш нахиалан үржин эдийн нэвчрэлд хүргэнэ. Энэ үе шатны халдварыг уушгины бэтэг гэж нэрлэдэг.

Хүнд халдварладаг энэхүү шимэгч нь дэлхийн бөмбөрцгийн хойд хагаст голдуу тохиолдох ба түүний амьдралын мөчлөг ихэнхдээ зэрлэг амьтдын дунд үргэлжилнэ (Deplazes нар, 2017). Микросателлит EmsB болон митохондрын генийн дараалалд тулгуурлан энэ шимэгчид *E. granulosus* ийн адилаар генетикийн хэд хэдэн хувилбар эсхүл гаплотип байгааг тогтоожээ. Эдгээр нь газар зүйн янз бүрийн бүстэй холбоотой ба Азийн, Монголын, Хойд Америкийн 1, Хойд Америкийн 2, Европын гаплотип гэж нэрлэгдэх болжээ. Европын янз бүрийн улсад *E. multilocularis*-ийн тархалт улаан үнэгэнд тэгээс 10%-д хэлбэлзэх ба эндемик өндөр тархалттай нутагт 50% давна. *E. multilocularis* туйлын үнэгэнд бас илэрсэн байна (Deplazes нар, 2017). Тэжээвэр нохой, ракун нохой, алтлаг чоно, чоно жинхэнэ эзэн болдог нь харагджээ. Тэжээвэр муур халдвар дамжуулахад төдийлөн оролцдоггүйг туршилтын судалгаа харуулсан байна (Kapel нар, 2006). *Microtus, Arvicola, Myodes, Lемм us* төрлийн мэрэгчид заарт харх (*Ondatra zibethicus*), өмнөд Америкийн минж (*Myocastor coypus*), минж (*Castor fiber*)-ийн адилаар энэ шимэгчийн завсрын тохиромжтой эзэн амьтан болдог байна.

3. *Echinococcus oligarthra*

Энэхүү шимэгчийн жинхэнэ эзэн нь Төв болон Өмнөд Америкт амьдрах муурын төрлийн зэрлэг амьтад (жишээ нь: *Felis concolor, F. jaguarundi*), завсрын эзэн нь том мэрэгч амьтад (ж.нь: *Dasyprocta* sp., *Cuniculus paca*) юм. Бие гүйцсэн шимэгчийн урт 2.2 -2.9 мм, үндсэндээ гурван үетэй, сүүлчийн өмнөх үед бэлэг боловсорч гүйцсэн байдаг. Бэлгийн сүв нь бэлгийн хөгжил гүйцсэн аль ч үеийн дундаас урагш, харин өндгөөр дүүрсэн үеийн дунд хэсэг орчим нээгдэнэ. Өндгөөр дүүрсэн сав нь хүүдий хэлбэртэй

Авгалдай нь шингэнээр дүүрсэн олон цисттэй, улмаар таславч үүсэн олон тасалгаатай болно. Толгойн эвэрлэг дэгээний урт 25.9-37.9 мкм. Дэгээний талаар *E. vogeli* -ийн дэгээтэй харьцуулан дараагийн хэсэгт илүү дэлгэрэнгүй тайлбарлав. Дан уйланхайн голч ойролцоогоор 5 см хүрч болно. Дотор эрхтэн, булчинд илүүтэй байршина. Хүн өвчилсөн тухайн мэдээ өдий хүртэл ховор байна. Уг шимэгч нохойн биед бие гүйцэж чаддаггүй.

4. *Echinococcus vogeli*

Энэхүү шимэгчийн жинхэнэ эзэн болдог зэрлэг амьтан нь Өмнөд Америкийн бутны нохой (*Speothus venaticus*) бол тэжээвэр нохой завсрын эзэн нь болдог том мэрэгчид (ж.нь: *Cuniculus paca*) шиг мэдрэмтгий. Бие гүйцсэн шимэгчийн урт 3.9 - 5.5 мм, ихэвчлэн гурван үетэй, сүүлчийн өмнөх үед бэлэг боловсорч гүйцсэн байна. Бэлгийн хөгжил гүйцсэн болон өндгөөр дүүрсэн аль ч үеийн дундаас урагш бэлгийн сүв нээгдэнэ. Өндгөөр дүүрсэн сав хажуугийн салаагүй, хүүдий хэлбэрийн савтай бусад үетэй харьцуулахад нь харьцангуй урт, гуурслаг хэлбэртэй байна.

Авгалдай нь *E. oligarthra*-ийнхтай адилхан. Толгойн эвэрлэг дэгээний хэмжээ, харьцааг харьцуулан хоёр зүйл шимэгчийг ялгаварлах боломжтой гэж мэдээлжээ. *E. oligarthra* -ийн том дэгээний урт 25.9 - 37.9 мкм (дунджаар 33.4 мкм), жижиг дэгээний урт 22.6 - 29.5 мкм (дунджаар 25.45 мкм) хэлбэлзэнэ. *E. vogeli* -ийн том дэгээний урт 19.1 - 43.9 мкм (дунджаар 41.64 мкм), жижиг дэгээний урт 30.4 - 36.5 мкм (дунджаар 33.6 мкм) хэлбэлзэнэ. *E oligarthra*-ийн дэгээ, түүн дээрх хязгаарлагчийн харьцаа 50:50, байдаг бол *E. Vogeli*-д 30:70 байна.

Echinococcus vogeli-нь хүнд халдварладаг бөгөөд Өмнөд Америкт хүн өвчилсөн нийт 200 орчим тохиолдол бүртгэгджээ. Энэ зүйл шимэгчийн авгалдайн халдварыг трофикийн шинэ бэтэг өвчин хэмээн нэрлэдэг.

5. *Echinococcus shiquicus*

Энэхүү шимэгчийн жинхэнэ эзэн амьтан Төвөдийн үнэг (*Vulpes ferrilata*), харин завсрын эзэн нь төвөд огдой (*Ochotona curzoniae*) юм. *Echinococcus*-ийн ихэнх зүйлд өндгөөр дүүрсэн үе нь бэлгийн хөгжил гүйцсэн үетэй холбоотой байх боловч зөвхөн энэ зүйл шимэгч хоёрхон үеэс (бэлэг боловсорч буй үед шууд наалдсан, өндгөөр дүүрсэн савтай үе) тогтох хүзүүтэй (Xiao нар, 2005). Бие гүйцсэн үе шатандаа хэлбэр зүйн хувьд *E. multilocularis* -тай адилхан боловч жижигхэн дэгээтэй, цөөн үетэй, бэлэг боловсорч буй бэлгийн сүв нь дээр байрлалтай, өндгөөр дүүрсэн үенд цөөхөн өндөгтэй байна. Уртаашаа богинохон, өндгөөр дүүрсэн сав нь салаатай, өндгөөр дүүрсэн үений өмнө хэсэгт бэлгийн сүв нээгддэг шинжээр нь *E. granulosus*-аас хялбархан ялгаварлана. Бие гүйцсэн шимэгчийн урт 1.3 - 1.7 мм.

Авгалдай нь голдуу төвөд огдойн уушгинд байрших ба үндсэндээ бүрэн хөгжсөн нахианы гэр агуулсан нэг тасалгаат жижиг уйланхай байх боловч олон цэврүү шиг хэлбэртэй байх нь ба ажиглагддаг. Бэлэг боловсорсон уйланхайн дотор охин уйланхай байдаггүйгээр нь энэ зүйл шимэгчийг *E. granulosus* -аас ялгаварладаг (WHO/WOAH, 2001).

Хүн болон амьтны бэтэгтэх өвчний дэлгэрэнгүй тодорхойлолтыг ДЭМБ/ДМАЭМБ-ын Бэтэг өвчний талаарх гарын авлагаас үзэж болно (WHO/WOAH, 2001).

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 2. Бэтэг өвчнийг оношлох шинжилгээний арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	Зорилго (завсрын эзэн амьтны бие дэх авгалдай, уйланхай)					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө бодгаль халдваргүйг тогтоох	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах [(a)]	Халдварын тархалт тогтоох - тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгчийг илрүүлэх, ялган тогтоох						
Шимэгч ялгах/ махны хяналт	++	–	++	++	++	–
Эсрэгтөрөгч илрүүлэх	–	–	–	–	–	–
ПГУ	++	–	–	+++	++	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
ЕЛИЗА	–	–	–	–	+	+
Зорилго (мах идэштэн жинхэнэ амьтан дахь бие гүйцсэн хорхой)						
Үүсгэгчийг илрүүлэх						
Шимэгч ялгах/ микроскоп	+	+	+++	+++	++	–
Эсрэгтөрөгч илрүүлэх	+	++	+++	+++	++	–
ПГУ	–	++	+++	+++	+++	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
ЕЛИЗА	–	–	–	–	+	–

Түлхүүр үг:
+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ = энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй;
ПГУ = полимеразагийн гинжин урвал;
ЕЛИЗА = энзим холбоост дархлааны урвал;
[(a)] Махны хяналтаар зөвхөн ил харагдах уйланхайг ялган тогтоох ба *Echinococcus granulosus* -ын халдварын улмаас үүссэн эсэхийг батлах шинжилгээ хийдэггүй.

1. Үүсгэгчийг илрүүлэх

Завсрын эзэн амьтны бараг бүх эрхтэнд, тэр дундаа элэг, уушгит байх уйланхай хэлбэрийн авгалдайг махны хяналт шинжилгээгээр эсхүл үхсэний дараах задлан шинжилгээгээр энэ өвчнийг оношилно. Бэтэг өвчнийг нохой болон бусад махан идэштэнд оношлоход тэдгээрийн нарийн гэдсэнд бие гүйцсэн *Echinococcus* spp хорхой байгааг нотлон харуулах эсхүл баасанд өвөрмөц эсрэгтөрөгч эсхүл ДНХ илрүүлэх шаардлагатай. *E. granulosus s.l.* (Craig нар, 2015) болон *E. multilocularis* (Conraths & Deplazes, 2015) -ийг оношлох аргачлалд холбогдох цогц дүн шинжилгээ хийсэн нь бий.

Эдгээр аргачлалыг хэрэглэж байгаа судлагчид халдвар авах, хүндээр өвчлөх эрсдэлтэй бөгөөд үүнийг био эрсдэлийн дүн шинжилгээгээр тогтоосон зохих ёсны био хамгаалал, тусгаарлалтын аргаар багасгасан байх ёстой (бүлэг 1.1.4 үзэх). Халдвартай материалыг (өндөг/бие гүйцсэн) –80°C (үндсэн температур)-д 5 хоног хөлдөөх эсхүл 70°C-д 1 цаг халааж аюулгүй болгоно. Нүүрний халхавч, нэг удаагийн бээлий, хормогч хэрэглэх хэрэгтэй. Өндгийг устгахад гипохлорит натри (10% цайруулагч) хэрэглэх болох хэдий ч ер нь химийн аргаар халдваргүйтгэх нь найдваргүй. Бохирдогдсон материалыг шатааж эсхүл автоклавдаж устгах ёстой.

11.1. Бэтэгийн авгалдайг завсрын эзэн амьтанд илрүүлэн ялган тогтоох

11.1.1. Задлан шинжилгээ

Зөвшөөрөл бүхий мал төхөөрөх үйлдвэрт *E. granulosus s.l.*-ийг тэжээвэр амьтдад тандаж болох ба харин зэрлэг амьтдын дунд *Echinococcus* spp-ийг хээрийн судалгаагаар тандана. Завсрын эзэн амьтанд *E. granulosus s.l.*-ийг тандан судлахдаа үр дүнгийн баримт, мэдээллийг төхөөрсөн амьтны насаар нь бүлэгчилж тайлагнана. Тархалтын хувь хэмжээ наснаас ихээхэн хамааралтай бөгөөд зөвхөн залуу мал төхөөрдөг мал төхөөрөх цэгээс ирүүлсэн мэдээ нь жинхэнэ бодит байдлыг бүрэн харуулдаггүй. Учир нь хөгшин амьтан ихээхэн халдвартай байсан ч шинжилгээгээр маш цөөн авгалдай илэрдэгтэй холбоотой. Учир нь маш цөөн авгалдай илэрсэн хөгшин амьтан үнэн хэрэгтээ маш их халдвартай байдагтай холбоотой.

Хүний уйланхайт бэтгийг олон эрхтэнд харж болох ба хонь, үхэр гэх мэт том амьтдад барилах болон зүсэлт хийж харах хэрэгтэй. Гахай, үхэр, хонь, ямаа *Taenia hydatigena*-ийн авгалдайн халдвартай байж болох ба элгэнд байршсан энэ хоёр шимэгчийг ялгаварлахад заримдаа хэцүү байдаг. Хивэгч болон мэрэгч зэрэг зэрлэг амьтанд бусад хэд хэдэн туузан хорхойн авгалдайг ялгаварлан оношилж байх хэрэгтэй гэж үздэг. Махны хяналтаар илэрсэн бусад туузан хорхойн мэдээллийг 3.9.5 *Цистицеркоз* бүлгээс лавлана уу.

i) Шимэгчтэй байх гэж тааварласан материалыг тухайн эрхтнээс мэс заслын хутгаар эзэн амьтны эдээс оруулан таслан авч сэрүүн газар байлгана. (Жич: Бүтэн уйланхай доторх шимэгчтэй материал үхсэнээс хойш орчны температурт 24-өөс илүү цагаар амьдрах чадвартай, харин 4°C-д хадгалбал амьдрах чадвар нь 72 цаг хүртэл уртасна). Хэрэв материалыг энэ хугацаанд шинжлэхээргүй бол түүнийг дурандах шинжилгээнд зориулан 10%-ийн формалинд аль эсхүл ДНХ шинжилгээнд зориулан 70–90% этилийн спиртэд хадгална. Шимэгч бүхий материалыг энэ хоёр аль ч орчинд хадгалахад тохиромжтой. Шимэгчийн хөлдөөсөн эд цаашид сэргэхгүй ч гэсгээгээд түүний хэлбэр зүйг судлах, ДНХ шинжилгээнд хэрэглэж болно.

ii) Уйланхайн агуулагдахуунд хэлбэр зүйн шинжилгээ хийхийн тулд тариур ашиглан соруулж аваад хадгална. Уйланхайн доторх материалыг физиологийн уусмалаар угааж агуулагдахууныг микроскопоор (×4 харуур) харж авгалдайн толгой байгаа эсэхийг шалгана. Хүний уйланхайт бэтгийн зарим уйланхай толгой байхгүй, халдварлахааргүй байдаг. Хэрэв толгой байхгүй бол уйланхайн дотор талын үржлийн давхаргад амархан гаргаж болохоор желатинлаг бүтэц ажиглагдана. Формалинаар бэхжүүлсэн материалыг гистологийн ердийн аргаар будаж болно. Холбох эдийн дор орших эсгүй, периодын хүчил-Шиффийн будгаар эерэг будагдах үелсэн давхаргатай, бөөм агуулсан дотоод хөврөлийн эсийн мембрантай эсхүл мембрангүй байх нь завсрын эзэнд шимэгчлэх *Echinococcus* spp.-ийн авгалдайд байх хэв шинжит өвөрмөц шинж тэмдэг юм.

iii) Аль ч тохиолдолд зүйлийн/генийн хэвшлийг нарийн зөв ялган тогтоохын тулд этилийн спиртээр бэхжүүлсэн эсхүл хөлдөөсөн материалаас ДНХ-ийг ялган авч полимеразагийн гинжин урвал (ПГУ)-аар генийн хэвшил тогтоох болон шаардлага гарвал дараалал тогтоох шинжилгээ хийнэ. Үүний тулд шимэгчийн толгойн хэсэг аль эсхүл өсөлтийн давхаргын нэг хэсэг шаардагдана. Амьтнаас уйланхайг авахдаа доторх шингэнийг нь аваад уйланхайн хананаас нэг хэсгийг авч 70% этилийн спиртэд хийнэ. Шимэгчийн генийн хэвшлийг ялган тогтоох нь дамжин халдварласан мөчлөгийн талаар болон бодгаль амьтан нэг генийн хэвшлээс илүү олон холимог халдвар тээж болох талаар ихээхэн мэдээлэл өгдгийг мартаж болохгүй. Митохондрын ген (cox 1, NAD1) болон рибосомын ген (12s)-д үндэслэсэн өвөрмөц праймер ашиглан *Echinococcus*-ийн бүх зүйл болон

хамаарал бүхий туузан хорхойг ялган тогтоож Руфшима нар (2016) нэгтгэн дүгнэсэн байна. Тэд бас Б.2.2.1 хэсгийн 3-р хүснэгтэд бие гүйцсэн хорхойг илрүүлэх праймерийг жагсаан оруулжээ.

11.2. Бие гүйцсэн шимэгчийг мах идэштэн амьтанд илрүүлэн ялган тогтоох

11.2.1. Задлан шинжилгээ

Задлан шинжилгээг зэрлэг амьтдад бэтэг өвчнийг судлахад зайлшгүй хийдэг бөгөөд энэрэнгүй аргаар нядалсан тэжээвэр мах идэштэнд хийх нь ч бас ач холбогдолтой. Ердийн нөхцөлд баасны шинжилгээгээр *Echinococcus*-ийн өндгийг *Taenia* spp-ийн өндөгнөөс ялгаварлаж чадахгүй учраас бие бэтэг өвчний гүйцсэн үүсгэгчийг ялган авч дүйн тодорхойлох шаардлагатай гэж үздэг. Эдүгээ *E. granulosus* болон *E. Multilocularis*-ын өндгийг ПГУ-аар ялган тогтоож бусад туузан хорхойн өндөгнөөс ялгаварлаж байна. Шимэгчийн өндөгт ямар нэг байдлаар хүрвэл маш их аюул дагуулах боломжтой учраас тэрхүү эрсдэлээс хамгаалах шаардлагатай. Задлан шинжилгээний өмнө ямар ч өндгийг үхүүлэхийн тулд эдийн дээжийг –70°C болон –80°C-ын хооронд 3-7 хоног хөлдөөсөн байх хэрэгтэй.

Амьтныг үхсэний дараа аль болохоор удаалгүй нарийн гэдсийг авч хоёр үзүүрийг нь зангидна. Шимэгч хорхой 24 цагийн дотор задардаг учраас хэрэв шинжлэх материалыг хөлдөөгөөгүй эсхүл формалинаар (4–10%) бэхжүүлээгүй бол түүнийг яаралтай шинжилнэ. Формалин өндгийг үхүүлэхгүй. Шинээр авсан нарийн гэдсийг шинжлэхийн тулд хэд хэд таслаад 38±1°C бүхий 0.9%-ийн физиологийн уусмалд дүрнэ. Гэдэсний хананд бэхлэгдсэн хорхой харагдаж магадгүй учир тэдгээрийг (*E. granulosus* болон *E. vogeli*) гартай өсгөдөг шил ашиглан тоолно. Нарийн тоолохын тулд бэхжүүлээгүй гэдсийг 4-6 тасалж задгайлаад 38±1°C бүхий 0.9%-ийн физиологийн уусмалд 30 минут дүрэхэд шимэгч суларна. Нарийн шинжилгээнд зориулан гэдэсний агуулагдахууныг өөр саванд угааж гэдэсний ханыг хусуураар хусна. Бүр материалыг буцалгаж шүүн ихэнх жижиг материалыг зайлуулахаас гадна халдваргүй болгоно. Угаасан гэдэсний агуулагдахуун болон хусдсыг хар тавиур дээр асгаж хорхойг гартай өсгөдөг шил эсхүл стерео микроскоп ашиглан тоолно. Нохойн нарийн гэдэсний гурав хуваасны эхний хэсэгт ихэвчлэн *E. granulosus* олддог бол дунд/сүүлийн хэсэгт *E. Multilocularis* олддог байна. Хорхойн халдвар бага бол хуурамч сөрөг дүн гарч болзошгүй ч энэ аргын мэдрэх чанар 95%-иас илүү гарна.

Жинхэнэ эзэн амьтанд *E. multilocularis*-ийг оношлоход задлан шинжилгээг хамгийн найдвартай арга гэж үздэг. Энэ арга популяци дахь халдварын тархалтыг тогтоох ач холбогдолтойн дээр хорхойн халдварлалтыг тогтоох хамгийн сайн арга юм. Задлан шинжилгээ хийхийн өмнө шимэгчийн өндгийг үхүүлэх үүднээс шинжлэх жинхэнэ эзэн амьтны хүүр эсхүл нарийн гэдсийг –70°C болон –80°C-ийн хооронд 3–7 хоног гүн хөлдөөнө. *E. multilocularis* -ийн өндгийг –50°C хүртэл температурт хөлдөөхөд тэсвэртэй. Шингэн азотод (–200°C орчим) 35 жид хадгалахад *Echinococcus multilocularis* амьд байж чадахаас гадна халдварлах чадвартай байдаг.

11.2.2. Тунаах болон тоолох арга (SCT) (Eckert, 2003)

Сайтар боловсруулсан энэ аргыг өргөн хэрэглэдэг боловч мэдрэх чанараараа баасанд ДНХ илрүүлэх аргаас бага.

i) Нарийн гэдсийг уртааш зүсэж 20 см урттай таслах эсхүл уртаараа ойролцоо тав хуваана. Эдгээр хэрчмийг 1 литр физиологийн уусмал (0.9% NaCl) бүхий шилэн лонхонд хийнэ.

ii) Шилэн лонхыг хэдэн секунд хүчтэй сэгсрээд гэдэсний хэрчмүүдийг гаргаж авна. Гэдэсний өнгөр салст бүрхүүлийг эрхий болон долоовор хурууны завсраар дарж хусан наалдсан хорхойг салгана.

iii) Тунгаахын тулд шилэн лонхыг 15 минут тавьж байлгаад дараа нь дээд талын шингэнийг авна. Шилэн лонхыг физиологийн уусмалаар буцааж дүүргэнэ. Дээд талын шингэн өнгөтэй жижиг хэсгээс цэвэрштэл энэ аргыг 2- 6 удаа давтана.

iv) Тоолоход зориулсан тортой (9×9 см) тэгш өнцөгт хуванцар сав эсхүл Петрийн аяганд 5-10 мл жижигхэн хэсгийг хийж тунасан зүйлийг дамжуулах гэрлийн

стерео микроскопын ×120 өсгөлтөөр харж шалгана.

v) Хэрэв 100 хүртэл тооны хорхой (9×9 см) олдвол бүх тунадсыг шалгана, хэрэв дээрхээс олон хорхой олдвол дээр хуваасан нэг хэсэг дээжийн тоог ашиглан нийт хорхойн тоог гаргана.

11.2.3. Сорьцыг бэхжүүлэх

Бүхэл хорхой хэврэг учраас хэлбэр зүйн шинжилгээг Пастерийн соруур ашиглан физиологийн уусмалд хийнэ. Хорхойг бусад материалаас угааж цэвэрлээд ямар ч хөдөлгөөнгүй болтол 30 минут орчим байлгана. ДНХ-г судлахын тулд хорхойг 70–90%-д хийнэ. Хэлбэр зүйн шинжилгээнд зориулан хорхойг 5–10% формалинд бэхжүүлнэ. Ийм шинжилгээнд оролцох ажилтан жилд нэгээс доошгүй удаа ийлдсэн дэх *Echinococcus*-ийн эсрэгбие илрүүлэх ийлдэс судлалын тандалтад хамрагдаж байх хэрэгтэй (WHO/WOAH, 2001).

Эцсийн эзэн амьтны популяцид хийх эпидемиологийн шинжилгээ судалгааг хялбарчлах, сайжруулах болон нь амьд амьтанд шимэгчийн халдварыг оношлох боломж бүрдүүлэх зорилготой шинжилгээний аргыг боловсруулж байна. Эдгээр аргад баасанд эсрэгтөрөгч илрүүлэх болон ПГУ-аар ДНХ илрүүлэх арга орно (дор үзэх).

11.3. Ареколин ашиглан хийх судалгаа, тандалт

Туузан хорхойн халдварыг нохойн популяцид судлахад ареколиноор туулгах аргыг ашиглаж байв. Эдгээр шимэгчтэй тэмцэх эм болгон хэрэглэж байсан түүнийг празиквантел орлох болов. Ареколиныг нохойд олгоход тавгүйтүүлдэг учраас түүнийг эдүгээ оношилгооны зорилгоор хэрэглэх нь зохимжгүй болжээ.

12. Баасанд хийх шинжилгээ

Гэдсэнд шимэгчлэгч бие гүйцсэн *Echinococcus* хорхой гадаргуугийн эсхүл шүүрлийн аль ч молекул (эсрэгтөрөгч) болон ДНХ (ихэнхдээ өндөгтэй хорхой) ялгаруулна. Баасны дээж шинжлэн аль аль молекулыг илрүүлж болно. Шинжилгээний мэдрэх чанарт хорхойн халдварлалт болон хөгжлийн үе шат маш их нөлөөлнө.

12.1. Баасанд эсрэгтөрөгч илрүүлэх шинжилгээ

Нохойн бэтэг өвчнийг оношлоход зориулсан баасан дахь эсрэгтөрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА (энзим холбоост дархлааны урвал) буюу копроЕЛИЗА цомогт эх биеийн аль эсхүл шүүрлийн эсрэгтөрөгчийн эсрэг өөр гарлын болон ижил гарлын эсрэгбие аль алийг ашиглаж байна. Өдий хүртэл цөөхөн хэдэн копроЕЛИЗА худалдаанд гарчээ. Эдгээр аргад Ванг нар (2021) үнэлгээ хийгээд мэдрэх болон өвөрмөц чанар нь сайн болохыг тогтоосон. Гэвч цомгийн олдоц ховор юм. Үүнээс гадна судалгааны зарим лабораторид боловсруулж нийтэлсэн хэд хэдэн аргыг янз бүрийн лабораторид туршихад мэдрэх болон өвөрмөц чанарын хувьд хоорондоо зарим талаар зөрөөтэй байсан байна.

Echinococcus spp-д зориулсан копроЕЛИЗА нь ихэнхдээ шимэгчийн төрөл өвөрмөц байдаг (Allan & Craig, 2006). Нохойд *E. granulosus*-оор үүссэн бэтэг өвчнийг оношлоход мэдрэх чанараар боломжийн (78–100%) болон төрөл өвөрмөц чанараар 85%-иас 95% давсан, мөн түүнчлэн патентийн өмнөх үзүүлэлтийг хангасныг ихэнх судлагчид мэдээлсэн байна (Deplazes нар, 1992). Нохойд хамгийн нийтлэг шимэгчилдэг туузан хорхой болох *Taenia hydatigena*-ийн халдвараас шалтгаалан ерөнхийдөө солбицох урвал тохиолддог бөгөөд копроЕЛИЗА-д ижил гарлын эсрэгбие ашиглан өвөрмөц чанарыг нь дээшлүүлэхийг хичээсэн ч дээрх дутагдлыг арилгаж чадаагүй байна. КопроЕЛИЗА цомгийн мэдрэх чанар нь хорхойн халдварлалттай ихээхэн шүтэлцээтэй боловч халдварын эрчимжил сул (хорхойн тоо <50–100) нөхцөлд копроЕЛИЗА хуурамч сөрөг дүн үзүүлж болзошгүй (Allan & Craig, 2006).

Үнэгэнд *E.multilocularis*-ийн халдварыг илрүүлэх зорилгоор задлан шинжилгээ хийхэд цаг их зарна. Баасан дахь эсрэгтөрөгчийг ЕЛИЗА араар илрүүлэх нь хэрэгжих боломжтой, өвөрмөц нэг шинжилгээ болж өгнө. Үнэгний баасны сорьцыг үхсэний дараах задлан шинжилгээний үеэр нарийн гэдэс гэлтгүй шулуун гэдэснээс авч болно. Баасан дахь *Echinococcus*-ын эсрэгтөрөгч нь үнэгний эсхүл нохойн 1 долоо хоног 18–25°C -д байлгасан баасанд, нохойн –20°C-д хөлдөөсөн баасанд тус тус тогтвортой байдаг. Халдварын эх

үүсвэрийг хамтад нь найдвартай арилгадаг болох нь тогтоогдсон празиквантелаар бүрмэл өгөөш хэлбэрийн туулгыг *E. Multilocularis*-аар халдварласан зэрлэг үнэгнүүдэд хаяж өгч хорхойгүйтгэх ажлын үр нөлөөг үнэлэхэд баасан дахь эсрэгтөрөгчийг шинжлэх аргыг амжилттай хэрэглэсэн байна.

12.1.1. Баасанд эсрэгтөрөгч илрүүлэх хэвшмэл аргачлал (*Echinococcus* төрөл өвөрмөц (Craig нар, 1996)

i) Баасны сорьцыг таглаатай, 5 мл-ийн хуруу шилэнд хийж 0.3% Твин 20 (ФТБУ) агуулсан, pH 7.2 бүхий, фосфатын буфержүүлсэн давсны уусмал (ФБУ) тэнцүү хэмжээгээр нэмж холино. Хүчтэй сэгсэрч холиод тасалгааны хэмд 20 минут 2000 *g* хурдаар хурилдуурдана. Дээд алын шингэн хэсгийг яаралтай шинжлэх эсхүл –20°-д эсхүл түүнээс нам температурт хадгална. Дээд талын шингэн хар араан эсхүл зууралдамхай байсан ч хэрэглэж болно.

ii) ЕЛИЗА урвалын 96 үүртэй бичил таньцын хавтангийн үүрний ханыг, *E. granulosus s.l.* проглотидын хандны эсрэг А уургаар цэвэршүүлсэн, төвшрүүлгийг нь 0.05 М бикарбонат/карбонатын pH 9.6 бүхий буферт (мл тутамд 100 мкг) оновчтой тохируулсан (хэвшсэнээр: мл тутамд 5 мкг) туулай ийлдсийн IgG-ний задрагаар бүрсэн.

iii) Хавтангийн үүрийг хоорондоо 1 минутын зайтайгаар ФТБУ-аар гурван удаа зайлаад тэр буферээс үүр тус бүрд 100 мкл нэмээд хавтанг тасалгааны хэмд 1 цаг байлгана.

iv) ФТБУ-ыг зайлуулаад бүх үүрэнд үнээний хээлийн 50 мкл цэвэр ийлдэс нэмнэ. Дараа нь баасны дээжийн дээд талын шингэнээс үүр тус бүрд (хос үүрэнд) 50 мкл нэмнэ. Хавтанг нийлэг хальсаар битүүмжлээд тасалгааны хэмд 1 цаг байлгана.

v) Үүр бүрийг iii шатад зааснаар зайлж доторх шингэнийг 10%-ийн цайруулагч (гипохлорит) уусмалд хийнэ.

vi) *E. granulosus s.l.* проглотидын хандны эсрэг туулайн ийлдсийн IgG-ний пероксидазатай коньюгатыг 1 мкг/мл орчим шингэлсэн зөв төвшрүүлэгтэйгээр бэлтгэж бүх үүрэнд тус бүрд нь 100 мкл нэмнэ. Хавтанг тасалгааны хэмд (22–24°C) 1 цаг байлгана.

vii) Үүр бүрийг iii шатад зааснаар зайлна.

viii) Дараа нь тетраметил бензидин (ТМВ) эсхүл адилхан пероксидазагийн субстратыг үүр тус бүрд 100 мкл нэмээд хавтанг харанхуй газар тасалгааны хэмд (22–24°C) 20 минут байлгана.

ix) Үүрний гэрэл шингээлтийг 650 nm-д хэмжинэ. Энзимийн субстратын урвалыг үүр тус бүрд 100 мкл 1 М фосфорын хүчил (H_3PO_4) нэмж зогсооно. Хэрэв дээж эерэг бол хөх өнгө шар болж хувирах ба түүнийг 450 nm-д хэмжинэ.

x) Лабораториуд стандарт эерэг болон сөрөг дээж ашиглан шинжилгээг дууссан гэж үзэх шалгуур үзүүлэлтийг тогтоох хэрэгтэй. Стандартыг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториос[1] бас олж авч болно. Ерөнхийдөө эергээс сөргийг зааглах босго хэмжээг сөрөг хяналтын гэрэл шингээлтийн дунджаас дээш стандарт хазайлтын 3 хэмжээгээр эсхүл гэрэл шингээлтийн эн тэнцүү нэгжийг ашиглан жиших лавлагаа стандарт эерэг хяналттай харьцуулан тогтооно.

12.2. Баасанд ДНХ илрүүлэх арга

12.2.1. Жинхэнэ эзэн амьтан

Задлан шинжилгээний арга хэрэглэлгүйгээр нохойн бэтгийг илрүүлэхэд ареколинаар туулгах аргыг орлох, хэрэгжих боломжоор илүү сайн хувилбар нь баасанд агуулагдах эсрэгтөрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА боловч энэ нь ялангуяа эпидемиологийн судалгаанд хэрэглэхэд шимэгчийн төрөл-өвөрмөц чанар хангалтгүй байдаг сул талтай. Баасны дээжийг шигших болон цайрын хлоридоор хөвүүлэх замаар өндөгний тоог арвижуулан урвалын мэдрэх чанарыг сайжруулж, саатуулалтыг багасгасан ПГУ-аар шимэгчийн өндгөнд эсхүл амьтны баасанд *Echinococcus*-ийн төрөл-өвөрмөц ДНХ-ийн жижигхэн хэрчмийг олшруулсан талаар үнэгний *E. multilocularis*-ын халдварын тохиолдолд анх мэдээлсэн байна (Mathis нар,

1996). Кабрера нар (2002) Аргентин улсад задлан шинжилсэн нохойноос авсан туузан хорхой болон баасны дээжээс ялгасан *E. granulosus*-ыг ПГУ-аар баталгаатай ялган тогтоох үүднээс *E. granulosus*-ын митохондрын цитохром С оксидаза 1 (cox1) дэд нэгжийг онилон илрүүлэхээр энэ аргыг хэрэглэсэн байна. Туузан хорхойн өндгийг эхэлж ялган авалгүйгээр баасны дээж эсхүл хандыг ПГУ-аар шууд шинжлэх боломжтой байдаг нь ялангуяа харьцангуй олон дээж шинжлэх шаардлага гарахад давуу тал болно. Гэвч баасны дээжийг формалины уусмалд хадгалах нь ДНХ-ийг олшруулахад тохиромжгүй учраас 70%-ийн этилийн спиртэд хадгалах эсхүл хөлдөөх нь зүйтэй. Нохойн баасны дээжээс (1–2 г) нийт ДНХ ялгахад зориулан зах зээлд гаргасан цомог бий. Энэ аргад наад зах нь EgG1 Hae III (Abbasi нар, 2003) болон NADH дигидрогеназа 1 дэд нэгж генийг (ND1) (Boufana нар, 2013) онилсон хоёр копроЕЛИЗА хэрэглэгдэнэ.

Сүүлийн жилүүдэд ДНХ-ийн олшруулалтыг хялбарчлах (ж. нь: гогцоон холбоост изотермийн арга [LAMP]) (Ni нар, 2014; Salant нар, 2012) болон мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг сайжруулахад (ж.нь: Бодит цагийн ПГУ) (Dinkel нар, 2011; Knapp нар, 2014; Øines нар, 2014) чиглэсэн хэд хэдэн хөгжүүлэлтийг хийгээд байна. Энэ нь газар зүйн нэг бүсэд тохиолдох *E. Granulosus* болон *E. Multilocularis* болон бусад туузан хорхойн генийн хэвшлийг хооронд нь ялгаварлахад ач холбогдолтой. Ялангуяа мултиплекс ПГУ нь олон зүйлийн шимэгчийг илрүүлэхэд ашигтай (Dinkel нар, 2011; Trachsel нар, 2007). Эдүгээ *E. granulosus* болон *E. Multilocularis*-ийн бүрэлдэхүүнийг илрүүлэхэд зориулан нийтэлсэн хэд хэдэн ПГУ байгаа (хүснэгт 3) ба эдгээр нь задлан шинжилгээ хийх болон туулгаж турших аргын үр дүнтэй адилтгаж үзэхээр үр дүн өгдөг маш өндөр өвөрмөц чанартай арга юм. Нохой эсхүл үнэгийг өргөн хүрээнд шинжлэх, хэрэгжүүлэхэд хялбар зардлаа нөхөх арга бол копроЕЛИЗА хэрэглэн эхний илрүүлэх шинжилгээ хийгээд эерэг гарсан бүх амьтнаас дараа нь хос дээж бэлтгэн копроЕЛИЗА-аар баталгаажуулах дараалсан шинжилгээний стратегийг хэрэгжүүлэх явдал юм.

Хүснэгт 3. Баасан дахь ДНХ илрүүлэхэд ашиглах ПГУ-ын праймер (Craig нар, 2015-ыг өөрчилсөн). Энэ арга авгалдайн эдээс ялгасан ДНХ шинжлэхэд тохирно.

Ген (бүх дараалал 5’ → 3’)	**Хорхойн зүйл**	**Баасны дээж**	**Эд**	**Лавлагаа**
cox1 F: TCA-TAT-TTG-TTT-GAG-KAT-YAG-TKC R: GTA-AAT-AAM-ACT-ATA-AAA-GAA-AYM-AC	*E. granulosus* s.l	Өндөг	Тийм	Cabrera нар, 2002
EgG1HaeIII Eg1121a F: GAA-TGC-AAG-CAG-CAG-ATG Eg1122a R: GAG-ATG-AGT-GAG-AAG-GAG TG	*E. granulosus* s.l	Баас	Тийм	Abbasi нар, 2003
12sRNA Eg1f F: CAT-TAA-TGT-ATT-TTG-TAA-AGT-TG Eg1r, R: CAC-ATC-ATC-TTA-CAA-TAA-CAC-C	*E. granulosus* G1	Өндөг/ Баас	Тийм	Stefanic нар, 2004
12S rRNA G1: E.g.ss1 F: GTA-TTT-TGT-AAA-GTT-GTT-CTA E.g.ss1 R: CTA-AAT-CAC-ATC-ATC-TTA-CAA-T G5, G6, G7: E.g.cs1 F: (ATT-TTT-AAA-ATG-TTC-GTC-CTG) E.g.cs1 R: (CTA-AAT-AAT-ATC-ATA-TTA-CAA-C) G6/7 -д өвөрмөц хагас угсраа ПГУ, *E. ortleppi* болон *E. granulosus* G6/7-ыг хооронд нь ялгаварлах (*g6/7 PCR*; ж.нь: тэмээ. F: ATG-GTC- CAC-CTA-TTA-TTT-CA ж.нь: cs1 R) болон *E. ortleppi* (*g5 PCR*; ж.нь: үхэр. F: ATG-GTC-CAC-CTA-TTA-TTT-TG Ж.нь: cs1 R)	*E. granulosus* G1, G5, G6/7	үгүй	Тийм	Dinkel нар, 2004
Cox1, NAD, rrnS-д хамаарах олон генийн дараалал	*E. multilocularis, E. granulosus*, *Taenia* spp.	Өндөг	Тийм	Trachsel нар, 2007

Бодит цагийн – мултиплекс, угсраа ПГУ Праймер/проб дараалал P60.short. F: TGG-TAC-AGG-ATT-AGA-TAC-CC P375.short. R: TGA-CGG-GCG-GTG-TGT-ACC CVF. F: TTA-ATG-ACC-AAC-ATT-CGA-AA CVF. R: AGG/T-ACA/G-TAG/C-CCC-ATA/G-AAA/T-GC Pnest. F: ACA-ATA-CCA-TAT-TAC-AAC-AAT-ATT-CCT-ATC Pnest. R: ATA-TTT-TGT-AAG-GTT-GTT-CTA CVF.light F: TCA/T-GCC/T-TGA-TGA/G-AAC-TTC-GGA/G-TCC CVF.light R: AC/TA/G-ATT-CCA-ATA/G-TTT-CAT-GTC/T-TCT emulti-fl: CTA-AAA-CTA-CAC-AAA-CTT-ACA-TTA-CTA--FL emulti-705; LC705-ACA-ATA-ATA-TCA-AAC-CAG-ACA-TAC-ACC-A- PH CaVuFe1-fl: ATA-CAC-TAT-ACA-TCT-GAC-AC-FL CaVuFe2-640: LC640-GCT-ACT-GCT-TTC-TCA-TCT-G-PH	*E. multilocularis, E. granulosus* (G1), *E. ortleppi, E. canadensis* (G6, G7), *other taeniids*	Баас	Тийм	Dinkel нар, 2011
LAMP арга Eg1121aGAA-TGC-AAG-CAG-CAG-ATGEg1122aGAG-ATG-AGT-GAG-AAG-GAG-TGFIP1echCTT-TTC-CGG-ATG-GGT-AGG-CAT-CTT-TTG-ATC-ACT-CCT-ATT-CTA-GCA-TGTBIP1echCGT-GCT-GTG-GAG-GTA-GTT-TCG-TTT-TCA-GTG-AGA-TGA-GTG-AGA-AGG	*E. granulosus* G1	Өндөг	Тийм	Salant нар, 2012
ND1 Eg181, F: GTT-TTT-GGC-TGC-CGC-CAG-AAC Eg183, R: AAT-TAA-TGG-AAA-TAA-TAA-CAA-ACT-TAA-TCA-ACA- AT Em19/3, F: TAG-TTG-TTG-ATG-AAG-CTT-GTT-G Em6/1, R: ATC-AAC-CAT-GAA-AAC-ACA-TAT-ACA-AC	*E. granulosus* G1; *E.multilocularis; E shiquicus*	Баас	Тийм	Boufana нар, 2013
Митохондрийн болон бөөмийн олон праймер	*E. granulosus* complex G1–(G10)	(Өндөг)	Тийм	Boubaker нар, 2013
Nad5 ген праймер (LAMP арга) Праймерийн нэр, дараалал FIP: TTA-ACC-AAC-CAA-TAA-CAA-CCC-AGT-gaattc-GTG-GTG-TTA-GTT-ATT-TGG-TTA-GG BIP: ATG-TGA-CGT-TTG-GTG-TGG-TAG-TTA-gaattc-AAG-AAC- CAC-CAA-AAT-AAT-GTC-T F3: GTG-TGT-TGC-TAT-ATT-GCT-TGT B3: AAC-TTT-AAC-AAC-ATA-CAC-CTA-GT	*E. granulosus s.s* (G1)	Баас	Тийм	Ni нар, 2014
Соронзоор ялгах – ПГУ mt 12S rRNA ген EMrtCO1 F' (TGG-TAT-AAA-GGT-GTT-TAC-TTG-G), EMrtCO1 R' (ACG-TAA-ACA-ACA-CTA-TAA-AAG-A), болон Zen проб: 56-FAM/- TCT-AGT-GTA/Zen/-AAT-AAG-AGT-GAT-CCT-ATT-TTG-TGG-TGG-GT/3IABkFq/	*E. multilocularis*	Баас	Тийм	Isaksson нар, 2014
Бодит цагийн ПГУ рибосомын том дэд нэгж ген (rrnL) Em-rrn Праймер: F CTG-TGA-TCT-TGG-TGT-AGT-AGT-TGA-GAT-TT Em-rrn R GGC-TTA-CGC-CGG-TCT-TAA-CTC Em-проб, мэдээлэгч нь: 6-carboxyfluorescein (FAM) болон квинчер tetramethylrhodamine (TAMRA): TGG-TCT-GTT-CGA-CCT-TTT-TAG-CCT-CCA-T	*E. multilocularis*	Баас	Тийм	Knapp нар, 2014
Митохондрийн "рибосомын том дэд нэгж" генийн нэг хэсгийг онилсон, усжин задардаг проб ашигладаг бодит цагийн ПГУ rrnL-Em F CTG-TGA-TCT-TGG-TGT-AGT-AGT-TGA-GAT-TT rrnL-Em R GGC-TTA-CGC-CGG-TCT-TAA-CTC	*E. multilocularis*	Баас	Тийм	Knapp нар, 2014; Knapp нар, 2016
Santolamazza, 2020 нарын боловсруулсан олон фазат арга Фаз1: ДНХ ялган авах; Фаз 2: ПГУ Cox1; Фаз 3: щ G1, G3,G4, G5, G6/7, G8/G10-ийг зааглахын тулд AluI таслагч энзимээр өвөрмөцөөр таслах RFLP ; Фазууд 4: G4-G10 генийн хэвшилд өвөрмөц холбогдолтын толбо үүсгэдэг олон төрлийн ПГУ	*E. granulosus sensu lato* G1, G3,G4, G5, G6/7 and G8/G10	Байхгүй	Тийм	Cox1: Bowles нар, 1992 Өөрчилсөн: Bart нар, 2006 RFLP AluI: Kim нар, 2017 Multiple PCR: Boubaker нар, 2017
Cox1, Cox3, NAD5-д хамаарах олон дараалалдзориулсан бодит цагийн ПГУ	*E. granulosus sensu stricto* (G1, G3), *E. equinus* (G4), *E. ortleppi* (G5), *E. canadensis* (G6–8, G10)	Баас	Тийм	Maksimov нар, 2020

LAMP: гогцоон холбоост изотермийн арга

13. Ийлдэс судлалын арга

13.1. Завсрын эзэн

Хонины бэтэг өвчнийг ийлдэс судлалаар оношлох аргыг энэ өвчний эндемик тархалттай нутагт эпидемиологийн судалгаа явуулах, мөн түүнчлэн тэмцэх арга хэмжээнд хяналт тавихад ач холбогдлоо өгнө гэж үзэж ирэв. *E. granulosus*-аар зориуд халдварлуулсан хонинд нэг долоо хоногийн дотор шинжилгээнд мэдрэгдэх хэмжээний өвөрмөц IgG үүсдэг нь олон жилийн өмнөөс тодорхой болсон юм. Гэвч байгалийн халдварын үед ийлдсэн дэх эсрэгбиеийн хэмжээ ихээхэн хэлбэлздэг нь шинжилгээний мэдрэх чанарыг бууруулж халдвар авсан амьтантай солбицох урвалд ороход хүргэнэ. Энэ арга одоо ч задлан шинжилгээг орлож чадахгүй (Craig нар, 2015; McManus, 2014).

13.2. Жинхэнэ эзэн амьтан

Нохойн бэтэг өвчнийг ийлдэс судлалаар шинжлэх аргыг анхлан нохойн *E. granulosus*-ын халдварыг хялбархан тогтоох боломжтой, ареколинаар туулгах аргыг орлож чадах шинжилгээний сайн арга гэж үзэж байв. Энэ аргаар байгалийн халдварыг оношлоход өвөрмөц чанар сайн (>90%) боловч мэдрэх чанар ерөнхийдөө сул (35–40%) буюу баасанд эсрэгтөрөгч илрүүлэх аргатай шууд харьцуулахад маш доогуур байдаг (Jenkins нар, 1990). Одоо хэрэглэж байгаа аргадаа үнэлгээ өгөх эсхүл илүү сайн рекомбинант эсрэгтөрөгч боловсруулах чиглэлээр цаашид судалгаа шинжилгээ хийх замаар нохойн бэтэг өвчнийг шинжлэх ийлдэс судлалын аргын мэдрэх чанарыг сайжруулах боломжтой

Шимэгчийн авгалдайгаар уушгины бэтэг үүсэх тохиолдол нэмэгдсээр байгаа нотолгоо байна. Нохойн уушгины бэтэг нь түргэн явцтай амь насанд аюултай өвчин юм. Фрей нар (2017) нохойн уушгины бэтэг өвчнийг ийлдэс судлалаар оношлох хэд хэдэн эсрэгтөрөгчийн оношилгооны ач холбогдлыг судалсан байна. Рекомбинант EM95 эсрэгтөрөгч ашигласан ЕЛИЗА-г Вестерн блотын аргатай хамтруулан хэрэглэхэд маш сайн үр дүн үзүүлжээ. Энэ шинжилгээгээр уушгины бэтэг өвчнийг эхний шатанд нь илрүүлэх боломжтой. Нохойд уушгины бэтэг гэдсэнд бие гүйцсэн шимэгчтэй хавсран тохиолдож болзошгүй учраас нохойг энэ шимэгчийн эндемик халдвартай нутаг орноос эндемик бус бүсэд шилжүүлэхийн өмнө ашиглах боломжтой байгаа аргаараа *E. multilocularis*-ийг шинжилж байх нь зүйтэй.

Б. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАГА

1. Оршил

1.1. Завсрын эзэн

Мал аж ахуйд тохиолдох уйланхайт бэтэг өвчний бууруулахад үр дүнгээ өгөх вакцин хэрэглэх нь хүнд өвчин дамжин халдварлахыг бууруулахад бодитой нөлөө үзүүлнэ (Lightowlers, 2006; Torgerson, 2003). Шимэгчийн завсрын эзэн болдог мал амьтанд *E. granulosus s.s.*-ийн халдвараас хамгаалах өндөр идэхтэй EG95 вакциныг зохион бүтээгээд байна (Lightowlers нар, 1996; Gauci нар, 2011). Байгалийн нөхцөлд маллагдаж байгаа хонинд вакцин уйланхайт бэтгээр өвчлөх төвшнийг бууруулж байгаа нь үйлдвэрлэлийн туршилтаар нотлогдсон байна (Amarir нар, 2021; Larrieu нар, 2019). *E. granulosus*-ийн эсрэг вакцинжуулалтын эцсийн зорилго нь шимэгчийн дамжин халдварлалтыг бууруулах, уйланхайт бэтгийн халдварт хүн өртхийг багасгахад оршино.

Нэг сар орчмын зайтайгаар арьсан дор тарьж хоёр удаа дархлаажуулах нь *E. granulosus*-ийн өндгөөр халдварлахаас хамгаалах дархлаа үүсгэнэ. Амьтныг вакцинжуулахаас өмнө авсан халдварыг вакцинаар арилгана гэж байхгүй. Үүнтэй холбоотойгоор төлийг эхээс салгах үеэр эхний вакцинжуулалтад оруулна. Хоёрдох вакцинжуулалтын дараа өсвөр амьтанд үүссэн дархлаа нь нэг настай болтол нь хамгаалж чадах бөгөөд энэ үед нэг удаа сэргээх вакцинжуулалт хийснээр удаан үргэлжлэх хамгаалалт үүсгэх хамгаалалтын даацтай хариу урвал үүсгэнэ (Larrieu нар, 2019; Poggio нар, 2016). Ийм учраас эхээс ялгаад удаагүй байгаа амьтныг вакцинжуулаад нэг настай болох үед нь нэг удаа сэргээх дархлаажуулалт хийх н хөтөлбөр хэрэгжүүлбэл вакцинжуулалт үр дүнтэй, илүү сайн хэрэгжих ажил болно.

Аргентин, Хятад (Бүгд найрамдах ард улс), Марокко улсад үйлдвэрлэсэн EG95 вакциныг Марокко улс болон зүүн ба өмнөд Ази, Өмнөд Америкийн хэд хэдэн улсад хэрэглэхээр бүртгүүлээд байна.

1.2. Жинхэнэ эзэн амьтан

Нохойд зориулсан *E. granulosus*-ийн вакциныг боловсруулах нь хорхойн үржих чадвар болон популяцийг ихээхэн багасгах болон завсрын эзэнд учруулах халдварын дарамтыг бууруулах, (хамгаалах) ингэснээр нохойн халдварыг бууруулах (хамгаалах) боломжтой болгоно. Гэвч дархлаажуулах замаар жинхэнэ эзэн амьтныг *Echinococcus* халдвараас хамгаалж чадах тодорхой нотолгоо байхгүй байна. *E. granulosus*-ын эсрэг нохойг эрчимтэй дархлаажуулах ажлын үр дүн тогтвортой бус байна.

2. Завсрын эзэн амьтанд зориулсан вакцин үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт, тавигдах шаардлага

Вакцин нь *Escherichia coli*-ийн экспреслэсэн EG95 эсрэгтөрөгч 50 мкг болон хүчлүүр (Quil A эсхүл Montanide ISA 70 дээр сапонин нэмсэн) (Gauci нар, 2011; Lightowlers нар, 1996)-ээс бүрдэнэ.

2.1. Эх омгийн шинж чанар

2.1.1. Чанарын шалгуур

Рекомбинант вакцины эсрэгтөрөгчийг экспреслэхэд тохирох *E. coli* -ийн (BB4 LE392.23 [F´ *lacI*q ZΔM15 *proAB* Tn10 (Tetr)] эсхүл BL21 (DE3) F–*omp*T *hsd*SB (r ⁻, m ⁻) *gal dcm* (DE3) омгийг ариун бөгөөд цэвэр болохыг нь тогтоосон эх үүсвэрээс (гаднын үүсгэгчийн бохирдолгүй болохыг бүлэг 1.1.9. *Мал эмнэлгийн зориулалтаар хэрэглэх биологийн материалын ариун чанар, бохирдолгүй болохыг шалгах* хэсэгт тодорхойлсны дагуу тогтоосон болон холбогдох лиценз олгох эрх бүхий этгээдийн жагсаасан эх үүсвэрээс) олж авч хэрэглэнэ. pGEX экспреслэх векторыг гаднын үүсгэгчээр бохирдоогүй эх үүсвэрээс олж авна. Экспреслэх векторт суулгасан EG95 ДНХ нь тогтоогдсон (Gauci нар, 2011; Lightowlers нар, 1996) дараалал агуулж байгааг баталгаажуулсан байх хэрэгтэй.

2.2. Үйлдвэрлэх арга

2.2.1. Арга ажиллагаа

Шаардлага хангасан *E. coli*-ийн омогт зөв уншигдах хамжаа ДНХ EG95 суулган өөрчилнө. Уг бактерийг Super Optimal Broth зэрэг тохирох тэжээлт орчинд өсгөвөрлөнө. Изопропил бета-Д-тиогалактозидаза (IPTG)-г 0.2 мМ төвшрүүлэгтэйгээр нэмж 3-5 цаг тогтмол дулаанд байлгасны дараа дээд талын шингэн хэсгийг зайлуулаад тунасан бактерийг pH 7.4 бүхий ФБУ-аар уусган сэргээнэ. Мөсөн дээр хөргөсний дараа хэт богино авианы эсхүл механик даралтын French Press болон бусад багажийн тусламжтайгаар *E. coli*-ийг задална. Бактерийн эс хэр зэрэг задарсныг задарсан эсээс чөлөөлөгдөх уусдаг уураг хэр зэрэг ихсэж байгаа уургийн төвшрүүлгийг тодорхойлох замаар тогтооно. Эсийн уусдаг болон уусдаггүй уургийг хурилдуурлаж салгана. ФБУ-аар түргэхэн угаагаад уусдаггүй уургийг 8 М шээгээр уусдаг болгоно. Вакциныг Lightowlers нар, (1996) нарын боловсруулсан аргаар глютатионы агарозд нэгдүүлж цэвэршүүлсэн уусдаг хэсгээс аль эсхүл Gauci (2011) нарын тодорхойлсончлон уусдаггүй рекомбинант уураг үйлдвэрлэгдэх явцад үүсдэг уусдаггүй биенцрээс бэлтгэнэ. Уургийг SDS-PAGE (натрийн додецилт сульфат полиакриламидын гель электрофорез) шинжилж нягтыг хэмжих болон уургийн агууламжийг Брадфордын аргаар (1976) тодорхойлж тоон утгаар илэрхийлнэ.

2.2.2. Орцод тавих шаардлага

Вакцин үйлдвэрлэхэд ашиглах бүх орц нь Бүлэг 1.1.8 *Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэлийн зарчим* хэсэгт заасан шаардлагыг хангасан байх хэрэгтэй.

2.2.3. Эцсийн бүтээгдэхүүний цувралын шалгалт

i) Ариун чанар

1.1.8 дугаар бүлгийн шаардлагыг хангасан байх ёстой.

ii) Аюулгүй чанар

Уг бүтээгдэхүүнийг эрх бүхий байгууллагад бүртгүүлж зөвшөөрөл авах өргөдөлдөө тухайн бүтээгдэхүүн ямагт аюулгүй болохыг нотлон харуулаагүй, үйлдвэрлэлийн явц нь 1.1.8 дугаар бүлэгт заасан стандарт шаардлагыг хангасан нь батлагдаагүй тохиолдолд цувралын аюулгүй чанарын шалгалтыг хийнэ.

Эсийн бүтээгдэхүүний цувралын аюулгүй чанарын шалгалтыг хэсэг газрын болон тогтолцооны хэвийн бус ямар нэг гаж урвалыг илрүүлэх зорилгоор хийнэ. Шалгалтыг хийхдээ вакциныг хонинд зөвлөсөн тун, хэрэглэх ёстой замаар олгоно. Гаж урвалыг илрүүлэн хэмжих зорилго болон тоон утгаар илэрхийлэх шалгуурыг мөрдөх ёстой ба эдгээрт вакцинжуулсан болон хяналтын бүлгийн температурын өөрчлөлт орно.

iii) Цувралын идэвх

Хонийг зөвлөсөн зааврын дагуу (арьсан дор 3–4 долоо хоногийн зайтай хоёр удаа тарина) дархлаажуулна. Heath & Koolaard (2012) нарын тогтоосноор EG95 эсрэгтөрөгчийн эсрэг IgG эсрэгбиеийн хариу урвалыг хоёрдох дархлаажуулалтаас хойш 2 долоо хоногийн дараа тодорхойлно.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

ABBASI I., BRANZBURG A., CAMPOS-PONCE M., ABDEL HAFEZ S.K., RAOUL F., CRAIG P.S. & HAMBURGER J. (2003). Copro-diagnosis of *Echinococcus granulosus* infection in dogs by amplification of a newly identified repeated DNA sequence. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **69**, 324–330.

ALLAN J.C. & CRAIG P.S. (2006). Coproantigens in taeniasis and echinococcosis. *Parasitol. Int.,* **55**, S75–S80.

AMARIR F., RHALEM A., SADAK A., RAES M., OUKESSOU M., SAADI,A., BOUSLIKHANE M., GAUCI C.G., LIGHTOWLERS M.W., KIRSCHVINK N. & MARCOTTY T. (2021). Control of cystic echinococcosis in the Middle Atlas, Morocco: Field evaluation of the EG95 vaccine in sheep and cesticide treatment in dogs. *PLoS Negl. Trop. Dis*., **15**, e0009253.

ALVAREZ ROJAS C.A., ROMIG T. & LIGHTOWLERS M.W. (2014). *Echinococcus granulosus sensu lato* genotypes infecting humans – review of current knowledge. *Int. J. Parasitol*., **44**, 9–18.

BART J.M., MORARIU S., KNAPP J., ILIE M.S., PITULESCU M., ANGHEL A., COSOROABA I. & PIARROUX, R. (2006). Genetic typing of *Echinococcus granulosus* in Romania. *Parasitol. Res*., **98**, 130–137.

BOUBAKER G., MACCHIAROLI N., PRADA L., CUCHE M.A., ROSENZVIT M.C., ZIADINOV I., DEPLAZES P., SAARMA U., BABBA H., GOTTSTEIN B. & SPILIOTIS M. (2013). A multiplexPCR for the simultaneous detection and genotyping of the *Echinococcus granulosus* complex. *PLoS Negl. Trop. Dis*., **7**, 1–13.

BOUFANA B., UMHANG G., QIU J., CHEN X., LAHMAR S., BOUÉ F., JENKINS D.J. & CRAIG P.S. (2013). Development of three PCR assays for the differentiation between *Echinococcus shiquicus, E. granulosus* (G1 genotype), and *E. multilocularis* DNA in the co-endemic region of Qinghai-Tibet plateau, China. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. **88**, 795–802.

BOWLES J., BLAIR D. & MCMANUS D.P., (1992). Genetic variants within the genus *Echinococcus* identified by mitochondrial DNA sequencing. *Mol. Biochem. Parasitol.,* **54**, 165–173.

BRADFORD M.M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem*., **72**, 248–254.

CABRERA M., CANOVA S., ROSENZVIT M. & GUARNERA E. (2002). Identification of *Echinococcus granulosus* eggs. *Parasitology,* **44**, 29–34.

CONRATHS F.J. & DEPLAZES P. (2015). *Echinococcus multilocularis:* Epidemiology, surveillance and state-of-the-art diagnostics from a veterinary public health perspective. *Vet. Parasitol.*, **213**, 149–161.

CRAIG P.S., ROGAN M.T. & ALLAN J.C. (1996). Detection, screening and comm unity epidemiology of taeniid cestode zoonoses: cystic echinococcosis, alveolar echinococcosis and neurocysticercosis. *Adv. Parasitol.* **38**, 169–250.

CRAIG P.S., MASTIN A., VAN KESTERIN F. & BOUFANA B. (2015). *Echinococcus granulosus*: Epidemiology and state-of-the- art of diagnostics in animals. *Vet. Parasitol*., **213,** 132–148.

DEPLAZES P., GOTTSTEIN B., ECKERT J., JENKINS D.J., WALD D. & JIMENEZ-PALACIOS S. (1992). Detection of *Echinococcus* coproantigens by enzyme-linked imm unosorbent assay in dogs, dingoes and foxes. *Parasitol. Res.,* **78**, 303–308.

DEPLAZES P., RINALDI L., ALVAREZ ROJAS C.A., TORGERSON P.R., HARANDI M.F., ROMIG T., ANTOLOVA D., SCHURER J.M., LAHMAR S., CRINGOLI G., MAGAMBO J., THOMPSON R.C. & JENKINS E.J. (2017). Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis**.** *Adv. Parasitol*., **95**, 315–493.

DINKEL A., KERN S., BRINKER A., OEHME R., VANISCOTTE A., GIRAUDOUX P., MACKENSTEDT U. & ROMIG T. (2011). A real-time multiplex-nested PCR system for coprological diagnosis of *Echinococcus multilocularis* and host species.

Parasitol.Res., **109**, 493–498.

DINKEL A., NJOROGE E.M., ZIMM ERMANN A., WÄLZ M., ZEYHLE E., ELMAHDI I.E., MACKENSTEDT U. & ROMIG T. (2004). A PCR system for detection of species and genotypes of the *Echinococcus granulosus*-complex, with reference to the epidemiological situation in eastern Africa. *Int. J. Parasitol*., **34**, 645–653.

ECKERT J. (2003). Predictive values and quality control of techniques for the diagnosis of *Echinococcus multilocularis* in definitive hosts. *Acta Trop.*, **85**, 157–163.

FREY C.F., MARREROS N., RENNEKER S., SCHMIDT L., SAGER H., HENTRICH B., MILESI S. & GOTTSTEIN B. (2017). Dogs as victims of their own worms: Serodiagnosis of canine alveolar echinococcosis*. Parasit. Vectors*, **10**, 422.

GAUCI C., JENKINS D. & LIGHTOWLERS M.W. (2011). Strategies for optimal expression of vaccine antigens from taeniid cestode parasites in *Escherichia coli*. *Mol. Biotechnol*., **48**, 277–289.

HEATH D.D. & KOOLAARD J. (2012). Serological monitoring of protection of sheep against *Echinococcus granulosus* induced by the EG95 vaccine. *Parasite Immunol.*, **34**, 40–44.

KIM H.J., YONG T.S., SHIN M.H., LEE K.J., PARK G.M., SUVONKULOV U., KOVALENKO D. & YU H.S. (2017). Practical Algorisms for PCR-RFLP-Based Genotyping of *Echinococcus granulosus Sensu Lato*. *Korean J. Parasitol*., **55**, 679–684. doi: 10.3347/kjp.2017.55.6.679.

KNAPP J., MILLON L., MOUZON L., UMHANG G., RAOUL F., ALI Z.S., COMBES B., COMTE S., GBAGUIDI-HAORE H., GRENOUILLET F. & GIRAUDOUX P. (2014). Real time PCR to detect the environmental faecal contamination by *Echinococcus multilocularis* from red fox stools. *Vet. Parasitol*., **201**, 40 –47.

KNAPP J, UMHANG G, POULLE ML, MILLON L. (2016). Development of a Real-Time PCR for a Sensitive One-Step Coprodiagnosis Allowing both the Identification of Carnivore Feces and the Detection of *Toxocara* spp. and *Echinococcus multilocularis*. *Appl. Environ. Microbiol*., **82**, 2950–2958. doi: 10.1128/AEM.03467-15.

ISAKSSON M., HAGSTÖM A., ARMUA-FERNANDEZ M.T., WAHLSTRÖM H., ÅGREN E., MILLER A., HOLMBERG A., LUKACS M., CASULLI A., DEPLAZES, P. & JUREMALM M. (2014). Asemi-automated magnetic capture probe based DNA extraction and real- time PCR method applied in the Swedish surveillance of *Echinococcus multilocularis* in red fox (*Vulpes vulpes*) faecal samples. *Parasit. Vectors,* **19**, 583.

JENKINS D.J., GASSER R.B., ZEYHLE E., ROMIG T. & MACPHERSON C.N.L. (1990). Assessment of a serological test for the detection of *Echinococcus granulosus* infection in dogs in Kenya. *Acta Trop*., **47**, 245–248.

KAPEL C.M.O., TORGERSON P.A., THOMPSON R.C.A. & DEPLAZES P. (2006). Reproductive potential of *Echinococcus multilocularis* in experimentally infected foxes, dogs, raccoon dogs and cats. *Intl J. Parasitol.*, **36**, 79–86.

KINKAR L., LAURIMÄE T., SHARBATKHORI M., MIRHENDI H., KIA E.B., PONCE-GORDO F., ANDRESIUK V., SIMSEK S., LAVIKAINEN A., IRSHADULLAH M., UMHANG G., OUDNI-M'RAD M., ACOSTA-JAMETT G., REHBEIN S. & SAARMA U. (2017). New mitogenome and nuclear evidence on the phylogeny and taxonomy of the highly zoonotic tapeworm *Echinococcus granulosus sensu stricto. Infect. Genet. Evol.,* **52**, 52–58. doi: 10.1016/j.meegid.2017.04.023.

KNAPP J., MILLON L., MOUZON L., UMHANG G., RAOUL F., ALI Z.S., COMBES B., COMTE S., GBAGUIDI-HAORE H., GRENOUILLET F. & GIRAUDOUX P. (2014). Real time PCR to detect the environmental faecal contamination by *Echinococcus multilocularis* from red fox stools. *Vet. Parasitol*., **201**, 40–47.

LARRIEU E., MUJICA G., ARAYA D., LABANCHI J.L., AREZO M., HERRERO E., SANTILLAN G., VIZCAYCHIPI K., UCHIUMI L., SALVITTI J.C., GRIZMADO C., CALABRO A., TALMON G., SEPULVEDA L., GALVAN J.M., CABRERA M., SELEIMAN M., CROWLEY P., CESPEDES G., GARCIA CACHAU M., GINO L., MOLINA L., DAFFNER J., GAUCI C.G., DONADEU M. & LIGHTOWLERS M.W. (2019). Pilot field trial of the EG95 vaccine against ovine cystic echinococcosis in Rio Negro, Argentina: 8 years of work. *Acta Trop*., **191**, 1–7.

LAURIMAE T., KINKAR L., MOKS E., ROMIG T., OMER R.A., CASULLI A., UMHANG G., BAGRADE G., IRSHADULLAH M., SHARBATKHORI M., MIRHENDI H., PONCE-GORDO F., SORIANO S.V., VARCASIA A., ROSTAMI-NEJAD M., ANDRESIUK V. & SAARMA U. (2018). Molecular phylogeny based on six nuclear гены suggests that *Echinococcus granulosus sensu lato* genotypes G6/G7 and G8/G10 can be regarded as two distinct species. *Parasitology*, **145**, 1929–1937. doi: 10.1017/S0031182018000719.

LIGHTOWLERS M.W. (2006). Cestode vaccines: origins, current status and future prospects. *Parasitology*, **133**, S27– 42.

LIGHTOWLERS M.W., LAWRENCE S.B., GAUCI C.G., YOUNG J., RALSTON M.J., MAAS D. & HEALTH D.D. (1996). Vaccination against hydatidosis using a defined recombinant antigen. *Parasite Имм unol*., **18**, 457–462.

MA J.Y., WANG H., LIN G.H., ZHAO F., LI C., ZHANG T.Z., MA X., ZHANG Y.G., HOU Z.B., CAI H.X., LIU P.Y. & WANG Y.S. (2015). Surveillance of *Echinococcus* isolates from Qinghai, China. *Vet. Parasitol.*, **207**, 44–48.

MATHIS A., DEPLAZES P. & ECKERT J. (1996). An improved test system for PCR-based specific detection of *Echinococcus multilocularis* eggs. *J. Helminthol.,* **70**, 219–222.

MAKSIMOV P., BERGMANN H., WASSERMANN M., ROMIG T., GOTTSTEIN B., CASULLI A. & CONRATHS F.J. (2020). Species Detection within the *Echinococcus granulosus sensu lato* Complex by Novel Probe-Based Real-Time PCRs. *Pathogens*, **9**, 791. doi: 10.3390/pathogens9100791.

MCMANUS D.P. (2014). Immunodiagnosis of sheep infections with *Echinococcus granulosus*: in 35 years where have we come? *Parasite Immunology*, **36**, 125–130.

NAKAO M., LAVIKAINEN A., YANAGIDA T. & AKIRA I. (2013). Phylogenetic systematics of the genus *Echinococcus* (Cestoda: Taeniidae). *Int. J. Parasitol*., **43**, 1017–1029.

NI X.W., MCMANUS D.P., LOU Z.L., YANG J.F., YAN H.B., LI L., LI H.M., LIU Q.Y., LI C.H., SHI W.G., FAN Y.L., LIU X., CAI J.Z., LEI

M.T., FU B.Q., YANG Y.R. & JIA W.Z. (2014). A comparison of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) with other surveillance tools *for Echinococcus granulosus* diagnosis in caninedefinitive hosts. *PLoS One* **9**, e100877.

ØINES Ø., ISAKSSON M., HAGSTRÖM Å., TAVORNPANICH S. & DAVIDSON R.K. (2014). Laboratory assessment of sensitive molecular tools for detection of low levels of *Echinococcus multilocularis* eggs in fox (*Vulpes vulpes*) faeces. *Parasit. Vectors,* **7**, 246.

POGGIO T.V., JENSEN O., MOSSELLO M., IRIARTE J., AVILA H.G., GERTISER M.L., SERAFINO J.J., ROMERO S., ECHENIQUE M.A., DOMINGUEZ D.E., BARRIOS J.R. & HEATH, D. (2016). Serology and longevity of immunity against *Echinococcus granulosus* in sheep and llama induced by an oil-based EG95 vaccine. *Parasite Immunol.,* **38**, 496–502.

ROELFSEMA J.H., NOZARI N. PINELLI E. & KORTBEEK L.M. (2016). Novel PCRs for differential diagnosis of cestodes. *Exp. Parasitol.*, **161**, 20–26.

ROMIG T., EBI D. & WASSERMANN M. (2015). Taxonomy and molecular epidemiology of *Echinococcus granulosus* sensu lato. *Vet. Parasitol.* **213**, 76–84.

SANTOLAMAZZA F., SANTORO A., POSSENTI A., CACCIÒ S.M. & CASULLI A. (2020). A validated method to identify *Echinococcus granulosus sensu lato* at species level. *Infect. Genet. Evol*., **85**, 104575. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104575.

SALANT H., ABBASI I. & HAMBURGER J. (2012). The development of a loop-mediated isothermal amplification method (LAMP) for *Echinococcus granulosus* coprodetection. *Am. J. Trop. Med. Hyg*., **87**, 883–887.

STEFANIC S., SHAIKENOV B.S., DEPLAZES P., DINKEL A., TORGERSON P.R. & MATHIS A. (2004). Polymerase chain reaction for detection of patent infections of *Echinococcus granulosus* ('sheep strain') in naturally infected dogs. *Parasitol. Res.*, **92**, 347–351.

TORGERSON P.R. (2003). The use of mathematical models to simulate control options for echinococcosis. *Acta Trop*., **85**, 211–221.

TRACHSEL D., DEPLAZES P. & MATHIS A. (2007). Identification of taeniid eggs in the faeces from carnivores based on multiplex PCR using targets in mitochondrial DNA. *Parasitology,* **134**, 911–920.

WANG L., WANG Q., CAI H., WANG H., HUANG Y., FENG Y., BAI X., QIN M., MANGUIN S., GAVOTTE L., WU W. & FRUTOS R. (2021). Evaluation of fecal immunoassays for canine Echinococcus infection in China. *PLoS Negl Trop Dis*., 15(3):e0008690. doi: 10.1371/journal.pntd.0008690. PMID: 33720943; PMCID: PMC7993806.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)/WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (WOAH, FOUNDED AS OIE) (2001).

WHO/WOAH Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: A Public Health Problem of Global Concern, Eckert J., Gemmell, M.A., Meslin F.-X., Pawlowski Z.S., eds. WOAH, Paris, France, 1–265.

XIAO N., QIU J., NAKAO M., LI T., YANG W., CHEN X., SCHANTZ P.M., CRAIG P.S. & ITO A. (2005). *Echinococcus shiquicus* n. sp., a taeniid cestode from Tibetan fox and plateau pika in China. *Int. J. Parasitol*., **35**, 693–701

XIAO N., QIU J., NAKAO M., LI T., YANG W., CHEN X., SCHANTZ P.M., CRAIG P.S. & ITO A. (2006). *Echinococcus shiquicus*, a new species from the Qinghai-Tibet plateau region of China: Discovery and epidemiological implications. *Parasitol. Int.,* **55**, S233–236.

*
* *

ЖИЧ: Бэтэг өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори бий.
(Хамгийн сүүлийн үеийн жагсаалтыг ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу: https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Бэтэг өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

ЖИЧ: 1989 ОНД АНХ, 2022 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 16 (3.1.8)

ШҮЛХИЙ ӨВЧИН
(ШҮЛХИЙ ӨВЧНИЙ ВИРУСИЙН ХАЛДВАР)

А. УДИРТГАЛ

Шүлхий өвчин Пикорновиридае (*Picornaviridae)* овгийн Афтовирус (*Aphthovirus)*-ийн төрлийн вирусээр үүсэх ба салаа туруутан амьтанд халдварладаг O, A, C, SAT 1, SAT 2, SAT 3, Ази 1 гэсэн 7 ийлдсэн хэвшилтэй. Аль нэг хэвшлийн вирусийн халдвар өөр хэвшлийн эсрэг дархлаа төрүүлэхгүй. Ийлдсэн хэвшлийн доторх олон омгуудыг молекулын болон дархлаа судлалын шинжилгээгээр ялган илрүүлэх боломжтой. С ийлдсэн хэвшил 2004 оноос хойш илрээгүй учир эдүгээ үүнийг устаж үгүй болсон гэж үздэг (Paton нар, 2021).

Тэжээвэр мал, амьтнаас үхэр, гахай, хонь, ямаа, усны одос үхэр *(Bubalus bubalis)* шүлхий өвчинд мэдрэмтгий (ХХААБ, 1984). Салаа туруутан олон зүйл зэрлэг амьтан халдвар авч болох ба бусад амьтнаас ч вирусийг ялган авсан тохиолдол бий. Тэмээний овгийн амьтнаас Бактриан тэмээ, шинэ газрын тэмээний овгийн амьтан мэдрэмтгий болох нь тогтоогдсон (Larska нар*,* 2009). Африкт шүлхий өвчний вирусийн SAT ийлдсэн хэвшил голдуу Африкийн одос үхэрт (*Syncerus caffer*) хадгалагддаг байна. Мал болон бэлчээр ус нэгтэй салаа туруутан зэрлэг амьтанд халдвар үе үе тархана. Дэлхийн хаана ч шүлхийн вирусийн гол эх үүсвэр нь үхэр болдог ба харин гахайн гаралтай эс хэрэглэн ялган авдаг, гахайд онцгойлон дассан шүлхийн вирусийн омог (гахайд дассан шүлхийн О хэвшлийн Катай омог) зарим тохиолдолд эх үүсвэр болох нь бий. Шүлхийн вирус тархахад бог мал чухал үүрэгтэй ч үхэрт халдвар байхгүй тохиолдолд энэ зүйл амьтанд вирус удаан хадгалагддаг эсэх нь тодорхойгүй байна. Үхэрт халдварласан шүлхий өвчний вирусийн омгийг гахай, зээр, бугаас ялган авчээ. Баримтаас үзэхэд халдвартай тэжээвэр мал, амьтантай шууд, шууд бусаар хавьталд орсноос буга халдвар авч байсан ба Африкийн одос үхрээс бусад зэрлэг амьтад дангаараа шүлхийн вирусийг цөөн хэдэн сараас илүү хугацаагаар хадгалах чадваргүй болохыг тогтоожээ.

Мэдрэмтгий мал, амьтанд шүлхий өвчний вирус халдварлахад хөл, амны хөндийн эргэн тойрон, эм малын дэлэн дээр үлхий гарч болно. Үлхий хагарч, дараа нь эдгэрдэг бол туруугы зэтрийн гэмтэл дээш доош тэлсээр туруу ханзарч болзошгүй. Халдвар авснаас хойш хэр хугацаа өнгөрснийг илтгэж байдаг эдгээр өөрчлөлтөөр шүлхий өвчний үеийн гэмтлийн насжилтыг тоймлож болно (Нэгдсэн хаант улс, ХАА, загас, хүнсний яам; 1986). Шүлхий өвчний үед саалийн үнээнд дэлэнгийн үрэвсэл элбэг тохиолдоно. Үлхий хамрын хөндий, ялангуяа гахайд хөлийн ул зэрэг бусад хэсгээр гарч болно. Үүсгэгчийн омог, халдварласан тун, амьтны нас, үүлдэр, зүйл, дархлаанаас хамааран эмнэл зүйн шинж тэмдгийн илрэл янз бүр байна. Халдвар нь шинж тэмдгийн хувьд бүдэг эсхүл огт илрэлгүй, бас хүнд хэлбэрээр илэрнэ. Зарим тохиолдолд хорогдол гарна. Зүрхний булчингийн голомтолсон үрэвслийн улмаас ихэвчлэн өсвөр мал, амьтан хорогдох ба биеийн бусад хэсэгт ч булчингийн үрэвсэл тохиолдоно.

Салаа туруутай өсвөр малд гэнэтийн хорогдол гардаг аж ахуйн нас гүйцсэн малд нарийвчилсан үзлэг хийхэд хэрэв шүлхий байвал цэврүүтэх шинж тэмдэг голдуу илэрдэг. Үхсэн малд үлхий үлдэх эсэх нь янз бүр байдаг.

Үлхийн шингэн, хучуур эд, улаан хоолой-залгиурын (УХЗ) сорьц, сүү, усны сорьцод шүлхий өвчний вирус илрүүлэх нь өвчнийг оношлоход хангалттай. Үхсэн мал, амьтны цус, зүрх эсхүл бусад эрхтэнд шүлхий өвчний вирусийг илрүүлэх замаар онош тогтоож болно. Мал, амьтан үхсэн зарим тохиолдолд зүрхний булчингийн үрэвсэл (“баран зүрх” гэж нэрлэдэг) энгийн нүдээр харагдана.

Халдвар аваад удаагүй мал, амьтны бүхий л шүүрэл, ялгадас, түүний дотор амьсгалсан агаарт шүлхий өвчний вирус агуулагдана. Халдвар ихэнхдээ халдвартай болон мэдрэмтгий мал, амьтны хооронд шууд хавьтлаар дамжих ба халдвар аваад удаагүй байгаа мэдрэмтгий мал, амьтны шүүрэл, ялгадсанд дам өртөх, эсхүл халдвар авсан амьтны түүхий махан бүтээгдэхүүн хэрэглэснээс хааяа дамжина. Халдварын идэвхтэй үе өнгөрөхөд халдвартай вирус биеэс арилах боловч зарим хивэгч малын ам залгиурт бага хэмжээгээр орогнон үлдэж болзошгүй. Ам залгиурын шингэн эсхүл пробангын хундагаар

авсан эсээс амьд вирус эсхүл вирусийн РНХ ялган сэргээж болох юм. Шүлхий өвчний вирус тунгалгийн зангилаанд цаашид үржин олшрохгүйгээр орогнож байдаг байна (Juleff нар, 2008). Халдварын дараах 28 хоног өнгөрөхөд ам залгиурт нь вирус орогнож байгаа мал, амьтныг тээгч гэж нэрлэдэг. Гахай тээгч болдоггүй. Вирус тээгч байх боломжтой ялангуяа Африкийн одос үхэртэй ойр хавьталтай байсан мэдрэмтгий тэжээвэр мал, амьтан халдвар авсан ховор тохиолдол гарсан нь нотлогдсон ч халдварласан механизм нь тодорхойгүй юм. Хэдийгээр үхэр сүргийн өчүүхэн хувь нь 3 жил хүртэл вирус орогнуулж болох ч шүлхийн вирусийг тээх нь ихэнхдээ 6 сараас хэтэрдэггүй. Африкийн зарим бодгаль одос үхэр наад зах нь 5 жил шүлхийн вирусийн эх үүсвэр болдог ч энэ нь амьдралынх нь турш үргэлжилдэггүй. Одос үхрийн сүрэгт вирус 24 ба түүнээс олон жил хадгалагдана. Хонь, ямаа шүлхий өвчний вирусийг ихэнхдээ хэдхэн сар тээдэг бол Азийн одос үхрийн зүйл, дэд зүйл хэр удаан тээдэг талаар мэдээлэл бага байна.

Шүлхий өвчин хүнд халдварлах үл ялих эрсдэлтэйд тооцогддог. Гэвч энэ өвчин мал, амьтанд хавьтлаар халдварладаг, эдийн засгийн хор хохирол ихтэй учраас амьд вирусийн өсгөвөр эсхүл эд, цусны сорьц зэрэг халдвартай/бохирдсон байж болох зүйлтэй ажиллах лабораторийн бүх ажиллагааг биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээгээр тогтоосон биохамгаалал, биоаюулгүйн зохих түвшинд гүйцэтгэнэ (энэ гарын авлагын 1.1.4. *Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* бүлгийг үзэх). Биохамгаалал болон биоаюулгүй ажиллагаа хангалтгүй улсын тухайд шинжилгээний сорьцыг ДМАЭМБ-ын шүлхий өвчний лавлах лабораторид илгээх хэрэгтэй. Вакцин үйлдвэрлэлийн байгууламж биохамгаалал, биоаюулгүйн эдгээр шаардлагыг мөн хангасан байх шаардлагатай.

ДМАЭМБ-ын Шүлхий өвчний лавлах лабораториудаас гаргасан оношилгооны болон стандарт урвалжууд цомог хэлбэрээр эсхүл тус тусдаа хэрэглээнд гарсан байдаг. Идэвхгүйжүүлсэн эсрэгтөрөгчийг эсрэгтөрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА урвалд хяналт болгон ашиглах эсхүл шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА, хатуу фазат өрсөлдөөнт ЕЛИЗА-аар ийлдэс шинжлэхэд ашиглах нь амьд вирус ашиглахтай харьцуулахад өвчин гарч болох эрсдэлийг бууруулна. Хөлдөөн хатаасан, эсхүл глицеринд эсхүл глицеринжүүлэлгүй хөлдүүгээр нь нийлүүлж байгаа оношилгооны урвалжийг олон жилийн турш +1°C-ээс +8°C, –30°C-аас –5°C, –90°C-ээс –50°C-д тус тус хадгалж болно. Вирусийн эсрэгтөрөгч эсхүл эсрэгбие илрүүлэх оношилгооны зориулалттай олон цомог худалдаанд гарсан байдаг.

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. Шүлхий өвчнийг оношлох шинжилгээнд хэрэглэх арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	Зорилго					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө бодгаль халдваргүйг тогтоох	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах	Халдварын тархалт тогтоох – тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгч илрүүлэх, ялган таних[a]						
Вирус ялгах	–	+	+++	+++	–	–
Эсрэгтөрөгч илрүүлэх ЕЛИЗА	–	–	+++	+++	–	–
Түргэн сорил	–	–	+++	+++	–	–
Бодит цагийн УТ-ПГУ	+	+	+++	+++	+	–
Ердийн УТ-ПГУ	+	+	+++	+++	+	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
ББУ Эб ЕЛИЗА	+++	++	+++	+++	+++	–
БУ Эб ЕЛИЗА[b]	++	++	+++	+++	++	+++
ВСУ [b]	++	++	+++	+++	++	+++

Түлхүүр үг:

+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;

+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй;
ЕЛИЗА = энзим холбоост дархлааны урвал;
УТ-ПГУ = урвуу транскрипцт полимеразагийн гинжин урвал;
ББУ Эб ЕЛИЗА = бүтцийн бус уургийн эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА;
БУ Эб ЕЛИЗА = бүтцийн уургийн эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА;
ВСУ = вирус саармагжуулах урвал;
(a) Вирус ялгах ажиллагааны дараа дээжид шүлхий өвчний вирус байгаа эсэхийг эсрэгтөрөгч эсхүл нуклеин хүчил илрүүлэх шинжилгээгээр баталгаажуулах шаардлагатай.
(b) Энэ аргаар байгалийн халдвар авсан амьтныг вакцинжуулсан амьтнаас ялгаж чадахгүй;

Лабораторийн оношилгоонд эдийн сорьцоос хучуур эд эсхүл үлхийн шингэн сонгож шинжилнэ. Хэл, завжны салст бүрхэвч, эсхүл хөл дээр гарсан хагараагүй эсхүл хагараад удаагүй үлхийнээс хучуур эдийн 1 г-аас багагүй сорьц авна. Сорьц авч байгаа хүн өөрөө гэмтэл авчихгүй байх, нөгөө талаар амьтны тавлаг байдлыг хангах үүднээс аливаа сорьц авахын өмнө амьтныг тайвшруулах нь зүйтэй.

Хучуур эдийн сорьцыг тэнцүү хэмжээний глицерин болон зөөвөрлөх орчин (0.01% үхрийн ийлдэсний альбумин, 0.002% фенолын улаан, антибиотик [1000 нэгж/мл пенициллин, 100 нэгж/мл микостатин, 100 нэгж/мл неомицин, 50 нэгж/мл полимиксин B сульфат], микостатин [100 ОУН] агуулсан, pH 7.2-д тохируулсан 0.08 М фосфатын буфер)-д хийнэ. Хэрэв зөөвөрлөх орчин байхгүй бол оронд нь эсийн өсгөврийн тэжээлт орчин эсхүл фосфатын буфержүүлсэн давсны уусмал (ФБУ) хэрэглэж болох ба гол нь глицеринт буферийн холимгийн эцсийн pH нь 7.2–7.6 хэмжээнд байх хэрэгтэй. Шүлхий өвчний вирус нам pH-д амархан идэвхгүйждэг учраас зөөвөрлөх орчныг буфержүүлэх нь сорьцыг зөв авч бэлтгэхэд шийдвэрлэх ач холбогдолтой. Сорьцыг лабораторид хүргэх хүртэл хөргүүрт эсхүл мөсөн орчинд байлгана. Тээвэрлэх хугацаа богино, дээрх орчин байхгүй нөхцөлд зөөвөрлөх орчинд хийлгүйгээр дээжийг хөргөөд эсхүл нунтаг мөсөнд суулган лабораторид хүргэж болно.

Халдварын эхэн үе эсхүл өвчлөөд өнгөрсөн тохиолдолд хучуур эдийн сорьц авах боломжгүй байгаа эсхүл эмнэл зүйн шинж тэмдэг илрээгүй ч халдвар авсан гэж сэжиглэж байгаа үед хивэгч мал, амьтны ам залгиурын шингэн сорьцыг пробанг (цэр) хундагаар (гахайн хоолойноос арчдас авах) авч лабораторид вирус ялган авах, УТ-ПГУ-ын шинжилгээнд зориулан илгээнэ. Түүнчлэн вирус цусаар тархсан эсэхийг ийлдсийн дээжид УТ-ПГУ-аар эсхүл вирус ялгах аргаар илрүүлж болно. 25 кг хүртэл жинтэй гахайг хүзүү нь сунаж багтахаар модон онгоцонд нуруугаар нь хэвтүүлж байгаад хоолойн арчдас авна. Тараагуур судасны хямсаа гэх мэт хэрэгслээр бойтуурыг чимхэж байгаад амны хөндийн ар тал руу түлхэж залгиурт оруулна. Бие томтой гахайг зогсоож байгаад урт иштэй гогцоогоор амгай зуулган дээд хоншоорын хойд хэсгээр гогодон чангалж гахайг бэхлээд жавжны дотор хананаас арчдас авна. Оношилгоонд өөр хувилбар дээж буюу сүү (Armson нар, 2018; 2019), хөвөн олсонд шингээсэн амны хөндийн шингэн (Hole & Nfon, 2019; Senthilkumaran нар., 2017; Vosloo нар., 2015), гахайн махны шүүсийг (Yeo нар, 2020) ашиглаж болно. Дээжийг хэвтээ нэвчих урвалын хэрэгсэл (Abosrer на., 2022; Biswal нар, 2016) эсхүл ФТА карт (Fowler нар, 2014; Romey нар, 2018) ашиглан цуглуулж УТ-ПГУ-аар шинжилж болно.

Үхэр эсхүл бусад хивэгч том биетэй амьтнаас (одос үхэр гэх мэт) УХЗ-ын сорьц авахын өмнө 5 мл орчим эзлэхүүнтэй, хуурай мөс (хатуу нүүрс хүчлийн давхар исэл) эсхүл шингэн азотын хөлдөөлт тэсвэрлэхүйц саванд 2 мл зөөвөрлөх шингэн (0.01% үхрийн ийлдсийн альбумин, 0.002% фенолын улаан, антибиотик [1000 нэгж/мл пенициллин, 100 нэгж/мл микостатин, 100 нэгж/мл неомицин, 50 нэгж/мл полимиксин] агуулсан бөгөөд pH 7.2-д тохируулсан 0.08 М фосфатын буфер) бэлтгэсэн байна (Kitching & Donaldson, 1987).

Пробанг хундагыг хэлэн дээгүүр давуулж УХЗ-ын хэсэгт оруулаад улаан хоолойн дээд хэсэг, залгиурын ар хана хооронд урагш хойш хүчтэйхэн 5-10 удаа холхиулах замаар УХЗ-ын сорьц авна. Үүний зорилго нь ам залгиурын шингэн, тэр дундаа улаан хоолойн дээд хэсэг, залгиурын хана, гүйлсэн булчирхай орчмын эд, зөөлөн тагнайн гадаргууг хамарсан хэсгийн өнгөц хучуур эдийн эсийг цуглуулахад оршино. Хэрэв сорьцод шинжилгээнд тохирох эсийн үлдэц хэсгүүд байхгүй байвал сорьцыг дахин авна.

Пробангийн хундагаар УХЗ-ын шингэнийг авсны дараа хундагатай зүйлийг 20 мл орчим эзлэхүүнтэй өргөн хүзүүтэй, нэвт харагддаг шилэн саванд хийнэ. Шингэнийг шалгахад эсийнх гэмээр харагдах материал агуулагдана. Ялангуяа хивэгч бог малаас пробангийн хундгаар сорьц авахад ихэнхдээ гадаргууд нь салс болон эс наалдчихдаг учраас түүнийг буфержүүлсэн тэжээлт орчин (pH 7. 0) бага хэмжээгээр хийсэн том амтай саванд дүрж дээжийг салгаж авна. Тэжээлт орчныг ихдүүлж дээжийг хэт шингэлчихвэл түүнд вирус илрүүлэх магадлал багасна. Дараа нь шингэнийг тэнцүү хэмжээний зөөвөрлөх орчин руу нэмж эсийн материалыг оруулаад холимгийг аяархан зайлсны эцэст pH 7.6 орчим болсон байна. Гүзээний агуулагдахуунаар бохирлогдсон сорьц өсгөвөрлөлтөд тохирохгүй. Цустай сорьц бүхэлдээ шаардлага хангахгүй. Сорьц дахиж авахдаа амьтны ам, хоолойг ус эсхүл ФБУ-аар зайлна. Олон амьтнаас сорьц авах бол сорьц авах бүрийн өмнө пробанг хундагыг цэвэрлэж

халдваргүйжүүлнэ. Үүний тулд пробанг хундагыг усаар угаагаад халдваргүйжүүлэх тохирох уусмалд (ердийн усанд бэлтгэсэн 0.5%-ийн нимбэгийн хүчлийн) дүрж уг уусмалын үлдцийг дараагийн амьтнаас сорьц авахаас өмнө зайлж арилгана.

Бог малаас УХЗ-ын сорьц цуглуулахдаа 2 мл зөөвөрлөх шингэн орчныг 20 мл орчим эзлэхүүнтэй өргөн хүзүүтэй колбод хийгээд цуглуулсан УХЗ-ын сорьцыг пробанг хундаганаас зөөвөрлөх шингэн орчноор зайлж гаргана. Үүнийгээ тээвэрлэлтэд зориулсан 5 мл орчим эзлэхүүнтэй саванд шилжүүлэн хийнэ. Энэ жижиг сав нь хуурай мөс эсхүл шингэн азотын хөлдөөлт тэсвэрлэдэг, (ж.нь: полистенен ус харин полипропилен), бин битүү таглагддаг байх хэрэгтэй (Kitching & Donaldson, 1987).

УХЗ-ын сорьцыг цуглуулсан даруйдаа хөргөгчид хийх эсхүл хөлдөөнө. Хэрэв тэднийг тээвэрлэхэд олон цаг шаардахаар бол хуурай мөс эсхүл шингэн азот хэрэглэн хөлдөөх нь зохистой. Хөлдөөхийн өмнө савыг агаар үл нэвтрүүлэх эрэгддэг таг эсхүл силиконоор жийргэвчлэн найдвартай битүүмжилнэ. УХЗ-ын сорьцод CO_2 орсон тохиолдолд түүний pH-ыг бууруулж сорьцод байж болох шүлхий өвчний аль ч вирусийг идэвхгүйжүүлэх учир ялангуяа хуурай мөс хэрэглэх бол дээрх битүүмжлэл маш чухал юм. Дотор нь шингэн азот нэвчиж орсноос гэсгээлтийн явцад тэсрэх эсхүл хагарах эрсдэлтэй учраас шилэн сав эсхүл полистирен цодон ашиглаж болохгүй. Сорьцыг лабораторид хөлдүүгээр нь хүргэх, хэрэв ингэх боломжгүй бол тээвэрлэх явцад хүйтэн хэлхээг найдвартай бүрдүүлэн хүргэнэ.

Шүлхий өвчний сэжигтэй, хялбар муудах материалыг тухайн улс дотор болон улс хооронд илгээх аль ч үед онцгой анхаарах шаардлагатай. Олон улсын агаарын тээврийн холбоо (ОУАТХ)-ны Аюултай бараа тээвэрлэх дүрэмд оношилгооны дээжийг савлах болон агаараар тээвэрлэхэд тавих шаардлагыг тогтоосон байдаг. Эдгээр шаардлагыг 1.1.2 *Оношилгооны дээж цуглуулах, илгээх, хадгалах* болон 1.1.3 *Биологийн материал тээвэрлэх* бүлэгт хураангуйлан оруулав. Сорьц илгээх маягт, зааварчилгаа, аюултай ачааг савлах заавар, мөн пробанг хундага үйлдвэрлэхэд тавих шаардлагыг Прибраит дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторийн https://www.wrlfmd.org/laboratory-protocols цахим хуудаснаас үзэж болно. Цэврүүт өвчнийг оношлох, ялгаварлан оношлоход зориулан хээрийн сорьц цуглуулах, илгээх журмыг (испани хэлээр) ДМАЭМБ-ын Пан-Америкийн шүлхий өвчний лавлах лабораторийн https://www.paho.org/es/panaftosa/laboratorio-referencia цахим хуудасны техникийн мэдээллийн хэсэг рүү орж авах боломжтой.

1. Өвчин үүсгэгч илрүүлэх, ялган таних

Үлхийн шингэн, хучуур эд, УХЗ-ын сорьц, сүү, ийлдэс, зүрхний булчингийн үрэвсэлтэй байсан бол зүрхний булчин зэрэг олон төрлийн сорьцыг УТ-ПГУ-аар эсхүл вирус ялгах аргаар шинжилж болно. Нөгөөтээгүүр ЕЛИЗА, түргэн сорилоор хучуур эд, үлхийн шингэн, эсийн өсгөврийн халдвартай шингэнийг шинжлэхэд тохиромжтой ч УХЗ-ын сорьц, ийлдсийг шууд шинжлэхэд мэдрэх чанар нь вирус илрүүлэх хэмжээнд хүрдэггүй. Вирус ялгах ажиллагааны дараагаар дээжид шүлхий өвчний вирус байгаа эсэхийг шүлхийн өвчний вируст өвөрмөц эсрэгтөрөгч эсхүл нуклеин хүчил илрүүлэх шинжилгээгээр баталгаажуулах шаардлагатай. Ялгасан вирус эсхүл УТ-ПГУ-ын бүтээгдэхүүнд нуклеотидийн дараалал тогтоох шинжилгээ хийж вирусийн шинж чанарыг тогтоож болно. Шинж чанарыг нь тогтоосон шүлхий өвчний вирусийн өсгөврийг ийлдэс судлалын зарим *in-vitro* аргаар болон вирусийн халдварлах чанар, хоруу чанар, вакцинаар үүсгэсэн хамгаалалтыг *in-vivo* аргаар судлах шаардлага гарч болох юм.

1.1. Вирус ялгах

Хучуур эдийн сорьцыг ФБУ/глицеринт зөөвөрлөгч орчноос гаргаж аваад бактерийн бохирдолыг бууруулахын тулд антибиотик 2%-иар агуулсан эсийн өсгөврийн шингэнээр 2 удаа угаасны дараа эсийн өсгөврийг муутгадаг глицеринээс салгахын тулд шингээгч цаасан дээр тавьж хатаагаад жинлэнэ. Сорьцыг ариун уур, нухуурт хийгээд ариутгасан элс, бага зэрэг эсийн өсгөврийн шингэн (эсхүл ФБУ), 2% антибиотик хийж нухаад цийдмэг бэлтгэнэ. Түүнчлэн эд задлагч эсхүл бөмбөлгөн бутлуур ашиглан сорьцыг жижиглэн нэгэн жигд болгож болно. Хучуур эдийн дээж дээр нэмснээс ес дахин их эзлэхүүнтэй байхаар тооцож эсийн өсгөврийн орчныг нэмж 10%-ийн цийдмэг болгоно. Ширээний хурилдуураар 2000 *g*-д 10 минут эргүүлж тунгалаг болгоно. Шүлхийн вирустэй гэж сэжиглэж байгаа хээрийн сорьцоос бэлтгэсэн цийдмэгийг тунгалаг болгосны дараа эсийн өсгөвөрт халдварлуулна. Шүлхийн вируст мэдрэмтгий эсийн өсгөвөрт үхрийн (тугалын) сэрээ булчирхайн болон гахай, тугал, хурганы бөөрний эсийн анхдагч өсгөвөр орох боловч тэдгээр эсийг шүлхийн вирусгүй амьтнаас бэлтгэж чадах эсэх (ялангуяа шүлхий өвчин эндемик болсон улсад), эсийн цувралыг бэлтгэхэд гарах зардал, хугацаатай холбоотой бэрхшээл учирна. BHK-21 (нялх үхэр зусгийн бөөр), ZZ-R 127 (ямааны хээлийн хэлний шугаман эс), αvβ6 (үхрийн интегриний авуур экспреслэх гахайн хээлийн бөөрний шугаман эс), IB-RS-2 (гахайн бөөрний шугаман эс) эс зэрэг дамжмал эсийн өсгөвөр хэрэглэж болох ч тэдгээрийн шүлхий өвчний

вирусийн хээрийн омгийг мэдрэх чанар нь харилцан адилгүй байдаг (Gray нар, 2020). Зорчуулсан байдлаараа ялгаатай янз бүрийн эс шүлхийн вируст мэдрэмтгий байгаа эсэхийг батлахын тулд аливаа хэрэглэх эсийн өсгөврийн мэдрэх чанарыг шүлхий өвчний вирусийн стандарт бэлдмэлээр тогтмол шалгана. Зорчуулалтын боломжит хамгийн дээд хэмжээг эсийн цуврал бүрд тогтоосж өгсөн байх нь зүйтэй. IB-RS-2 болон and LFBK-αvβ6 эс хэрэглэх нь гахайн цэврүүт өвчний вирус (ГЦӨВ) болон Сенесавирус А (СВА)-ийг шүлхий өвчний вирусээс ялгаварлахад (ГЦӨВ нь голдуу зөвхөн гахайн гаралтай эсэд өсгөвөрлөгдөнө) хэрэгтэй ба голдуу шүлхий өвчний О Cathay зэрэг гахайд халдварламтгай омгийг ялган авахад ашиглана. Эсийн өсгөврийн эс эмгэгшүүлэх нөлөө (ЭЭН)-г 24 цагийн зайтайгаар 96 хүртэл цаг шалгана. 48–96 цагийн дараа эс эмгэгшээгүй байвал лабораторид эсийг хөлдөөж гэсгээж байгаад түүнийгээ шинэ тэжээлт орчинд тарих замаар таамаг зорчуулалт хийгээд ЭЭН-г дахин 96 цаг хүртэл шалгана. УХЗ-ын шингэн шинжлэх бол дээжийг ижил хэмжээний хлор-фтор-карбоноор урьдчилан боловсруулахад дархлааны хам нэгдлээс вирус чөлөөлөгдөн вирус илрүүлэлт нь сайжирч болно.

Үүнээс гадна, өсгөвөрлөсөн эсэд шүлхий өвчний вирусийн РНХ-г химийн аргаар эсхүл электрофорезоор нэвтрүүлж уг вирусийг устгалгүй барьж байх өөр нэг хувилбар бий (Dill & Eschbaumer, 2019; Romey нар, 2018).

1.2. Дархлаа судлалын арга

1.2.1. Энзим холбоост дархлааны урвал - ЕЛИЗА

ЕЛИЗА нь шүлхий өвчний вирусийн эсрэгтөрөгчийг илрүүлэх, вирусийн ийлдсэн хэвшил тогтоох үндсэн аргачлал юм (Ferris & Donaldson, 1992; Roeder & Le Blanc Smith, 1987). Энэ нь шүлхий өвчний вирусийн долоон ийлдсэн хэвшил тус бүрд зориулан урвалын олон үүртэй хавтангийн өөр өөр мөрний үүрний ханыг туулайн “баригч” эсрэг ийлдсээр бүрсэн байдаг шууд бус сэндвич хэлбэрийн арга юм. Шинжилгээнд хэрэглэх цийдмэгийг хавтангийн мөр бүрд нэмэх ба шаардлагатай хяналтыг хамт шинжилнэ. Шүлхий өвчний вирусийн ийлдсэн хэвшил тус бүрийн эсрэг усан гахайн ийлдэс нэмж дараа нь энзимтэй холбосон усан гахайн эсрэг туулайн ийлдэс нэмнэ. Холбогдоогүй үлдсэн урвалжийг зайлуулахын тулд урвалын үе шат бүрийн хооронд хавтангийн үүрийг сайтар угаана. Энзимийн субстрат, хромоген нэмэхэд үүсэх өнгө нь эерэг урвалыг илтгэнэ. Илт эерэг урвал энгийн нүдэнд харагддаг боловч урвалын үр дүнг гэрлийн долгионы тохирсон уртад спектрофотометрээр уншиж болно. Тохирох аргын зааврыг дор оруулав. Урвалын формат, үр дүнг тооцох шалгуур нь бага зэрэг өөр бусад арга бий (Alonso нар, 1993). Усан гахай эсхүл туулайн эсрэг ийлдэсний оронд ЕЛИЗА урвалын хавтангийн үүрний ханыг тохирох ижил гарлын эсрэгбие (ИГЭб)–ээр бүрж түүнийг баригч эсрэгбие эсхүл пероксидазатай коньюгатлаад илрүүлэгч эсрэгбие болгон ашиглаж болно.

Халдварт өртсөн амьтны зүйл, сорьцын газар зүйн гарал үүслээс хамааралтайгаар ГЦӨВ, Сенесавирус А (СВА), эсхүл гахайн цэврүүт амтас (ГЦА) өвчний вирусийг нэгэн зэрэг шинжилбэл зохистой. Цэврүү үүсэлттэй бүх тохиолдлыг эцэслэн оношлохын тулд ялгаварлах оношилгоог иж бүрэн хийх нь зүйтэй.

Шүлхий өвчний вирусийн (шаардлагатай бол нэмээд ГЦӨВ, ГЦАВ) долоон ийлдсэн хэвшил тус бүрийн 146S эсрэгтөрөгчийн эсрэг туулайн ийлдсийг урьдчилж сайтар шалгасан төвшрүүлэг бүхий карбонат/бикарбонатын pH 9.6 буфер орчинд баригч эсрэгбие болгон хэрэглэнэ.

Шүлхий өвчний вирусийн (шаардлагатай бол нэмээд ГЦӨВ, ГЦАВ) долоон ийлдсэн хэвшил тус бүрээс сонгон ВНК-21 дан үе эсэд (ГЦӨВ, ГЦАВ-д IB-RS-2 эс) ургуулсан омгоос хяналтын эсрэгтөрөгчийг бэлтгэнэ. Дээд талын цэвэршүүлээгүй шингэнийг хэрэглэх ба ЕЛИЗА хавтанд урьдчилан таньцлана. Сонгон авсан эцсийн шингэлэлт нь таньцлалтын муруйн мужийн хамгийн дээд цэгт гэрэл шингээлт өгөх ба (гэрлийн нягт ойролцоогоор 2.0) ингэснээр шинжилгээнд хэрэглэх тав дахин шингэрүүлсэн хяналтын эсрэгтөрөгч нь таньцлалтын муруйг гаргахад ашиглах гэрлийн нягтын нэмэлт хоёр бага утгыг үзүүлнэ. Шингэлэгчээр Твин 20-ыг 0.05%-иар болон фенолын улаан индикатор агуулсан ФБУ-ыг хэрэглэнэ (ТФБУ).

Шүлхий өвчний вирусийн (шаардлагатай бол ГЦӨВ) долоон хэвшлийн аль нэгний 146S эсрэгтөрөгчөөр усан гахайд халдвар хийн бэлтгэж үхрийн хэвийн ийлдсээр

урьдчилан саатуулсан усан гахайн эсрэг ийлдсийг илрүүлэгч эсрэгбие болгон ашиглана. Урьдчилан тооцоолсны дагуу түүнийг хамгийн оновчтой төвшрүүлгээр Твин 220-ыг 0.05%, хатаасан, тослоггүй хуурай сүү 5%-иар агуулсан ФБУ-д бэлтгэнэ (ТСФБУ).

Тунхууны пероксидазатай коньюгатлаж үхрийн хэвийн ийлдсээр урьдчилан саатуулсан усан гахайн эсрэг туулайн (эсхүл хонь) иммунглобулиныг урьдчилан тооцоолсон оновчтой төвшрүүлгээр ФБУТС-д хэрэглэнэ.

Бэлэн цомог (худалдааны) (ИГЭб ашигласан) аль эсхүл өөрийн боловсруулсан оношлох шинжилгээний аль ч аргыг энэхүү Гарын авлагын 1.1.6. *Газрын амьтны халдварт өвчнийг оношлох аргын баталгаажуулалт* бүлэг болон 2.2. *Газрын амьтны халдварт өвчний оношилгооны аргын баталгаажуулалт* хэсгийн холбогдох бүлгийн дагуу баталгаажуулна.

1.2.2. Шинжилгээний аргачлал

i) ЕЛИЗА хавтангийн үүр тус бүрийн ханыг 0.05 М карбонат/бикарбонатын pH 9.6 буферт бэлтгэсэн вирусийн эсрэг туулайн 50 мкл ийлдсээр бүрнэ. А-аас Н хүртэлх мөрөнд О, А, С, SAT 1, SAT 2, SAT 3, Ази 1 ийлдсэн хэвшлийн эсрэг ийлдсийг, шаардлагатай бол ГЦӨВ эсхүл ГЦАВ-ийн эсрэг ийлдсийг дэс дараагаар нь хийнэ. САТ болон Ази 1 ийлдсэн хэвшлийн вирусийн эргэлт байхгүй бүс нутгийн улс оронд урвал тавихад тэдгээрийн эсрэг ийлдсийг байнга хэрэглэхгүй.

ii) Хөдөлгөөнгүй газар 4°С-д хонуут эсхүл 37°С дулаан тогтоогуурт эргэдэг тавцантай холигч дээр тавьж 100–120 эргэлт/минут хөдөлгөөн дунд 1 цаг тавина.

iii) Дээжийн цийдмэг бэлтгэнэ (эх дээжийн цийдмэгийн 10% эсхүл эсийн өсгөврийн дээд талын шингэрүүлээгүй тунгалаг шингэн).

iv) Елиза хавтанг ФБУ-аар таван удаа угаана.

v) ЕЛИЗА хавтанг ФБУ-аар таван удаа угаана. Хавтан тус бүрийн 4,8,12 дугаар баганын үүрэнд 50 мкл ТФБУ хийнэ. Үүнээс гадна 1-р хавтангийн А-аас Н хүртэлх мөрийн 1,2,3 дугаар үүрэнд нэмж 50 мкл ТФБУ хийнэ. 1-р хавтангийн А мөрийн 1-р үүрэнд хяналтын О хэвшлийн эсрэгтөрөгчөөс 12.5 мкл, В мөрийн 1-р үүрэнд хяналтын А хэвшлийн эсрэгтөрөгчөөс 12.5 мкл нэмэх ба энэ маягаар С-ээс Н хүртэлх мөрийн 1-р үүрэнд С, SAT 1, SAT 2, SAT 3, Ази 1, шаардлагатай бол ГЦӨВ, ГЦАВ-ийн хяналтын эсрэгтөрөгчийг тус тус нэмнэ. А-аас Н хүртэлх мөрийн үүрэн дэх шингэлэгчийг хольсны дараа 1-р үүрнээс 12.5 мкл-ийг 2-р үүрэнд шилжүүлэн (А – Н мөр) хийж холиод 2-р үүрнээс 12.5 мкл-ийг 3-р үүрэнд шилжүүлэн хийж холиод түүнээсээ (А – Н мөр) 12.5 мкл-ийг авч асгана (үүний үр дүнд хяналтын эсрэгтөрөгч бүр 5 дахин шингэлэлттэй болно). Эсрэгтөрөгч хооронд зөвхөн соруурын хошууг л солих шаардлагатай. Хавтангийн бусад үүрэнд шинжлэх дээжийг хийнэ. А-аас Н хүртэлх мөрийн 5, 6, 7-р үүрэнд 50 мкл дээж хийх ба үүнтэй ижил байдлаар А-аас Н хүртэлх мөрийн 9, 10, 11-р үүрэнд хоёр дахь дээжийг нэмнэ.

Хэрэв хоёр дээжийг нэгэн зэрэг шинжлэх бол өөр ЕЛИЗА хавтанг дараах байдлаар хэрэглэнэ: 4, 8, 12 (буферийн хяналтын багана) дугаар баганын А-аас Н хүртэлх мөрний үүрэнд 50 мкл ТФБУ нэмнэ. Эдгээр хавтанд хяналтын эсрэгтөрөгч шаардлагагүй. Эдгээр шинжлэх дээжээс 50 мкл-ийг 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11-р баганын А-аас Н хүртэлх мөрийн үүрнүүдэд тус тус нэмнэ.

vi) Хавтанг таглаад 37°С-д 1 цаг эргэдэг тавцантай холигч дээр тавьж байлгана.

vii) Хавтанг ФБУ урсган өмнөхийн адил гурван удаа угааж угаасан шингэний үлдэгдлийг шавхана.

viii) Хавтан тус бүрийн үүрэнд усан гахайн ийлдсийн шингэлэлт бүрээс 50 мкл-ийг зохих дарааллын дагуу буюу өөрөөр хэлбэл А-аас Н мөр хүртэл О, А, С, SAT 1, SAT 2, SAT 3, Ази 1, шаардлагатай бол ГЦӨВ эсхүл ГЦАВ дарааллаар хийнэ.

ix) Хавтанг бүрхээд эргэдэг тавцантай холигч дээр тавина. 37°С-д 1 цаг байлгана.

x) Хавтанг дахиад 3 удаа угааж үүр бүрд тунхууны пероксидазатай коньюгатласан усан гахайн эсрэг туулайн 50 мкл иммунглобулин нэмнэ. Хавтанг эргэдэг тавцантай холигч дээр тавьж 37°С-д 1 цаг байлгана.

xi) Хавтанг дахиад 3 удаа угааж үүр бүрд 0.05%-ийн H_2O_2 болон ортофенилен диамин (OPD) эсхүл 3,3',5,5' тетраметилбензидин (TMB) гэх мэт илүү аюулгүй тохирох хромоген агуулсан 50 мкл субстратын уусмал нэмнэ.

xii) 1.25 М хүхрийн хүчил 50 мкл нэмснээс хойш тодорхой хугацааны, ихэнхдээ 10-15 минутын дараа урвал зогсоно. Хавтанг компьютерт холбосон спетрофотометрээр, хэрэглэсэн хромогенд тохирох гэрлийн долгионы уртад (TMB хэрэглэсэн бол 450 нм-д, OPD хэрэглэсэн бол 492 нм-д) уншина.

xiii) Тухайн мөрний 4, 8, 12 дугаар багана дахь үүрнүүдэд хэмжигдсэн суурь гэрлийн нягтын дунджийг тэр мөр дэх холбогдох хяналтын эсрэгтөрөгч эсхүл дээжийн гэрлийн нягтаас хасна. Ийнхүү шингэлсэн дээж эсхүл хяналтын эсрэгтөрөгчийн "суурь гэрлийн нягтаас дээшх" гэрлийн нягтын утгыг урвалын үр дүнг үнэлэхэд ашиглана.

xiv) Гэрэл шингээлтийн хэмжээ суурь хэмжигдэлтээс 0.1-ээр их байвал эерэг урвалд тооцно. Хэмжилтийн утга 0.1-д ойрхон байвал дахин шинжлэх, материалыг янз бүрээр зорчуулсны дараа шинжлэх эсхүл өөр аргаар шинжлэх замаар түүнийг баталгаажуулна. Үүнээс гадна, хэрэв гэрлийн нягт 0.1 - 0.2 байвал эргэлзээтэй, суурь хэмжээнээс 0.2-оор их бол эерэг гэж үздэг. Ийлдсэн хэвшил хооронд солбицох урвал гарвал эерэг (илт) дээжийг 1/5 шингэлээд давтан шинжилнэ.

1.2.3. Түргэн сорил

Шүлхий өвчний эсрэгтөрөгчийг илрүүлэх түргэн сорил худалдаанд гарсан (Ferris нар, 2009) боловч тэдгээр сорилыг баталгаажуулах өргөдөл ДМАЭМБ-д өдий хүртэл ирээгүй байна. Баталгаажуулах өргөдлийг ДМАЭМБ хүлээн авсан даруйд үйлдвэрлэгч ДМАЭМБ-ын шинжилгээний аргын бүртгэлд оруулах хүсэлтээ гаргаж болно.

Шүлхий өвчний эсрэгтөрөгчийг хээрийн нөхцөлд бүх хэвшлээр эсхүл хэвшил өвөрмөцөөр илрүүлэх түргэн сорил худалдаанд гарсан (Ferris нар, 2009). Одоогоор ДМАЭМБ-аас шүлхий өвчний сэжигтэй гахай, үхрийн хэлний хучуур эд эсхүл үлхийн шингэн, хагарсан үлхийн эдийн дээжид шүлхий өвчний вирусийн зүүн Азийн О, А, Ази-1 ийлдсэн хэвшлийг илрүүлэх LFD [1] цомгийг 5 жилийн хугацаантайгаар, зорилгынх нь дагуу ашиглах зөвшөөрөл олгоод байна. Шинжилгээний цомгийг энэхүү Гарын авлагын 1.1.6-р бүлэг болон 2.2. *Газрын амьтны халдварт өвчний оношилгооны аргын баталгаажуулалт* хэсгийн холбогдох бүлгийн дагуу баталгаажуулна. Баталгаажуулаагүй түргэн сорилын үр дүнг баталгаажсан лабораторийн аргаар баталгаажуулах хэрэгтэй. Түргэн сорилыг лабораториудад илгээж шүлхий өвчний вирусийг молекулын төвшинд илрүүлэх болон шинж чанарыг тогтооход ашиглаж болно (Fowler нар., 2014; Romey нар, 2018).

1.3. Нуклеин хүчлийг илрүүлэх арга

УТ-ПГУ-ыг үлхийн шингэн, хучуур эд, сүү, ийлдэс, бүхэл цус, УХЗ-ын сорьц зэрэг оношилгооны материалд шүлхий өвчний вирусийн геномын хэсгийг олшруулахад ашиглана. Бодит цагийн УТ-ПГУ нь мэдрэмтгий чанар маш өндөртэй арга бөгөөд уг аргыг автоматжуулснаар нэгж хугацаанд олон дээж шинжилнэ (Reid нар, 2003). Хээрийн нөхцөлд хэрэглэх хялбаршуулсан УТ-ПГУ-ын аргыг боловсруулсан байна (Goller нар, 2018; Hole & Nfon, 2019; Howson нар, 2018).

1.3.1. Энгийн УТ-ПГУ-ын арга

Гельд суурилсан УТ-ПГУ тавих аргачлал нийтлэгджээ (Reid нар, 2000). УТ-ПГУ дараалсан дөрвөн ажиллагаанаас бүрдэнэ: (i) шинжлэх болон хяналтын дээжээс РНХ-ийн темплатыг ялгаж авах; (ii) ялгасан РНХ-г урвуу транскрипцээр хувиргах; (iii) урвуу транскрипцээр хувиргасан бүтээгдэхүүнийг ПГУ-аар олшруулах; (iv) ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг агарозын гель электрофорезоор илрүүлэх.

[1] vdrg-fmdv-3diff-pan-ag-rapid-kit-1.pdf (woah.org)

Үүсгэгч/ Бай ген	Праймер (5’–3’)	Төвшрүүлэг	Дулаан сэлгэх мөчлөг[a]
Reid нар, 2000; ампликоны хэмжээ: 328 хос суурь			
5’ UTR	1F: GCC-TGG-TCT-TTC-CAG-GTC-T 1R: CCA-GTC-CCC-TTC-TCA-GAT-C	10 pmol/µl 10 pmol/µl	94°C-д 5 минут: 1 мөчлөг; 94°C -д 1 минут 55°C-д 1 минут 72°C -д 2 минут: 30 мөчлөг; 72°C -д 7 минут: 1 мөчлөг.

(a) Дулаан сэлгэх мөчлөгийн өмнөх денатурацийн шат ороогүй.

1.3.2. Шинжлэх аргачлал

i) РНХ ялгах ариун цодон дахь 1 мл урвалж дээр шинжлэх дээжээс 200 мкл нэмнэ. РНХ ялгах хүртлээ –70°C-д хадгална.

ii) i)-д заасан уусмалаас 1 мл-ийг 200 мкл хлороформ бүхий шинэ, ариун цодонд хийнэ. Вортексоор 10-15 секунд холиод тасалгааны хэмд 3 минут тавина.

iii) 20,000 *g*-д 15 минут хурилдуурдана.

iv) Усан үеэс 500 мкл-ийг 1 мкл гликоген (20 мг/мл) бүхий шинэ, ариун цодонд хийгээд 500 л изопрофилийн спирт (пропан-2-ол) нэмнэ. Вортексоор хэдэн секунд холино.

v) Тасалгааны хэмд 10 минут тавьсны дараа 20,000 *g*-д 10 минут хурилдуурдана.

vi) Цодонгийн ёроолын тунашийг хөндөхгүйгээр цодон бүрийн дээд талын шингэнийг болгоомжтой авсны дараа 1 мл 70% этанол нэмнэ. Вортексоор хэдэн секунд холино..

vii) 20,000 *g*-д 10 минут хурилдуурдана.

viii) Цодон бүрийн дээд талын шингэнийг болгоомжтой, ёроолын тунашийг хөндөхгүйгээр авна.

ix) Цодон бүрийг тасалгааны хэмд агаарт 2-3 минут хатаана.

x) Цодон дахь тунаш дээр нуклеазагүй болгосон 20 мкл ус нэмж цийдмэгжүүлнэ.

xi) Урвуу транскрипцийг удахгүй эхлүүлэх бол ялгасан РНХ-ийн дээжийг мөсөнд суулгана. Энэ шатыг дамжихгүй бол –70°C-д хадгална.

Жич: РНХ ялгахдаа фенолхлороформ хэрэглэхийн оронд хаотроп давсаар задлах, РНХ-г цахиурт холбох аргад суурилсан худалдааны бэлэн цомог ашиглан ялгаж болно. РНХ-г гараар болон автомат (хагас) аль ч аргаар ялган авч болно.

xii) Шинжлэх дээж тус бүрд зориулсан бичил хурилдуурын 0.5 мл ариун цодонд 2 мкл дурын гексамер (20 мкг/мл), нуклеазагүй болгосон 5 мкл ус хийнэ. Энэ шингэлэгчийг бэлтгэхдээ шинжлэх дээжүүдээс гадна илүү нэг дээж нэмнэ гэж тооцон нийт дээжид хэрэглэх хэмжээгээр бөөнөөр нь бэлтгэхийг зөвлөдөг.

xiii) Дээр дурдсан аргачлалаар ялгасан 5 мкл РНХ нэмж цодон бүрийн эзлэхүүнийг 12 мкл болгоно. Соруураар сорох, юүлэх замаар сайтар холино.

xiv) 70°C-д 5 минут байлгана.

xv) Тасалгааны хэмд 10 минут хөргөнө.

xvi) Тогтмол хэмд байлгах 10 минутын хугацаанд урвуу транскрипцлах холимгийг дээж бүрд дор дурдсанаар бэлтгэнэ. Шинжлэх дээжүүдээс гадна илүү нэг дээж нэмнэ гэж тооцон нийт дээжид хэрэглэх урвалын холимгийг бөөнөөр нь 1.5 мл бичил хурилдуурын цодонд бэлтгэнэ.

Эхний мушгианы буфер: 5х өтгөн (4 мкл); үхрийн ийлдэсний альбумин (УИА) (ацетилжүүлсэн), 1 мг/мл (2 мкл); dNTPs, dATP, dCTP, dGTP, dTTP тус бүр 10 mM холимог (1 мкл); DTT, 1 M (0.2 мкл); Моолони хулганын гаралтай урвуу транскриптаза, 200 U/мкл (1 мкл).

xvii) Рандом праймер/РНХ-ийн 12 мкл холимог дээр 8 мкл урвалын холимог нэмээд сорууpаар болгоомжтой холино.

xviii) 37°C-д 45 минут байлгана.

xix) ПГУ-аар олшруулалт хийхээр бол урвуу транскрипцийн холимгийг мөсөнд суулгана. Энэ шатыг дамжихгүй бол –20°C -д хадгална.

xx) Дээж бүрд дор дурдсан аргаар ПГУ-ын холимог бэлтгэнэ. Шинжлэх дээжүүдээс гадна илүү нэг дээж нэмнэ гэж тооцон нийт дээжид хэрэглэх холимгийг бөөнөөр нь бэлтгэхийг зөвлөдөг.

Нуклеазагүй болгосон ус (35 мкл); ПГУ-ын буфер, 10х өтгөн (5 мкл); MgCl*2*, 50 mM (1.5 мкл); dNTPs, dATP, dCTP, dGTP, dTTP (1 мкл) тус бүрийн 10 mM холимог; хөтлөх праймер, 10 рмол/мкл (1 мкл); буцаах праймер, 10 пмоль/мкл (1 мкл); *Taq* Полимераза, 5 нэгж/мкл (0.5 мкл).

xxi) ПГУ-ын хавтан эсхүл бичил хурилдуурын цодон дахь шинжлэх дээж тус бүрд ПГУ-ын буфер 45 мкл нэмээд улмаар 5 мкл урвуу транскрипцийн бүтээгдэхүүнийг нэмж урвалын эцсийн эзлэхүүнийг 50 мкл болгоно.

xxii) Үүр бүрийн агуулагдахууныг холихын тулд тохирох хурилдууpаар хавтан эсхүл цодонг хурилдуурдана.

xxiii) Хавтанг ПГУ-аар олшруулахаар дулаан сэлгэгчид хийж дээр хүснэгтэлсэн программаар ажиллуулна:

Лабораторид ашиглаж байгаа тухайн энзим, урвалж, ПГУ-ын багажид хамгийн зохистой гэсэн хугацаа, температурын горимыг тогтоох хэрэгтэй.

xxiv) ПГУ-ын бүтээгдэхүүн тус бүрээс 20 мкл-ийг таслан авч 4 мкл будагч уусмалтай холиод 1.5%-ийн агарозын гельд ачаална. Электрофорез явуулсны дараа геномын 5’ UTR хэсэг дэх шүлхий өвчний вирусийн нуклеотидын дарааллыг заах 328 хос суурийн толбо илэрвэл эерэг үр дүнтэй гэж үзнэ.

1.3.3. Нөөц уусмал

i) Нуклеазагүй болгосон ус, РНХ ялгах урвалж, хлороформ, гликоген, изопропилийн спирт (пропан-2-ол), этанол, дурын гексануклеотид праймер, эхний мушгианы праймер, ҮИА (ацетилжүүлсэн), dNTPs, DTT, Моолони хулганын урвуу транскриптаза энзим, ПГУ-ын урвалын буфер (10х), MgCl*2, Taq* полимераза энзим бэлэн худалдагддаг.

Үүнээс гадна хэрэглэхэд бэлэн урвуу транскриптаза (УТ) энзим болон байвал зохих бүх орцыг агуулсан энгийн ПГУ-ын мастер холимгийг ашиглаж болно. Хэрэглэхэд бэлэн мастер холимог хэрэглэх нь уг урвалын холимгийг бэлтгэх үед ажилтнаас шалтгаалах алдаа болон бохирдох эрсдэлийг бууруулна. Худалдаж авсан эсхүл өөрөө бэлтгэсэн аль ч УТ болон ПГУ-ын мастер холимгийг энэхүү Гарын авлагын 1.1.6. *Газрын амьтны халдварт өвчнийг оношлох аргын баталгаажуулалт* бүлэг болон 2.2. *Оношилгооны аргын баталгаажуулалт* хэсгийн холбогдох бүлгийн дагуу баталгаажуулан хэрэглэнэ.

1.3.4. Бодит цагийн УТ-ПГУ

Шинжлэх эсхүл хяналтын дээжээс ялгасан нийт РНХ-г УТ-д оруулж улмаар ПГУ-аар олшруулах замаар бодит цагийн УТ-ПГУ явуулна. Урвуу транскрипц болон ПГУ-ыг нэгтгэсэн (Shaw нар, 2007) илүү хялбар эдгээр нэг шатат аргыг лабораториуд өргөн хэрэглэж байна. Бодит цагийн ПГУ явуулахад түүний бүтээгдэхүүнийг агарозын гельд илрүүлэх шаардлага гардаггүй.

Шүлхий өвчний вирусийн бодит цагийн УТ-ПГУ явуулахад дараах праймер болон пробын аль ч хослолыг ашиглаж болно.

Үүсгэгч/ Бай ген	Праймер/проб (5’–3’)	Төвшрүүлэг	Дулаан сэлгэх мөчлөг [(a)]
Арга 1: Callahan нар, 2002			

3D	3DF: ACT-GGG-TTT-TAC-AAA-CCT-GTG-A 3DR: GCG-AGT-CCT-GCC-ACG-GA 3DПроб: TCC-TTT-GCA-CGC-CGT-GGG-AC	10 pmol/µl 10 pmol/µl 5 pmol/µl	50°C-д 15 минут: 1 мөчлөг; 95°C-д 2 минут: 1 мөчлөг; 95°C-д 15 секунд, 60°C-д 1 минут: 50 мөчлөг
Арга 2: Reid нар, 2001			
5' UTR (б)	SA-IR-219-246F:CAC-YTY-AAG-RTG-ACA-YTG-RTA-CTG-GTA-C SA-IR-315-293R:CAG-ATY-CCR-AGT-GWC-ICI-TGT-TA SAmulti2-P-IR-292-269R:CCT-CGG-GGT-ACC-TGA-AGG-GCA-TCC	10 pmol/µl 10 pmol/µl 5 pmol/µl	50°C-д 15 минут: 1 мөчлөг; 95°C-д 2 минут: 1 мөчлөг; 95°C-д 15 секунд, 60°C-д 1 минут: 50 мөчлөг
Арга 3: Moniwa нар, 2007			
3D	FMDV_3D хөтлөх: ACT-GGG-TTT-TAY-AAA-CCT-GTG-ATG FMDV_3D буцаах: TCA-ACT-TCT-CCT-GKA-TGG-TCC-CA FMDV_3D TaqMan проб: ATC-CTC-TCC-TTT-GCA-CGC	10 pmol/µl 10 pmol/µl 5 pmol/µl	50°C-д 15 минут: 1 мөчлөг; 95°C-д 2 минут: 1 мөчлөг; 95°C-д 15 секунд, 60°C-д 1 минут: 50 мөчлөг

(а) Дулаан сэлгэлтийн өмнөх денатурацийн шат ороогүй.

(б) Эдгээр праймерийн 5' төгсгөлд өвөрмөц бус сүүл дараалал залгасан нь бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг, тэр дундаа 5'UTR генийн шинжилгээний тогтвортой чанар болон уг урвалын гүйцэтгэлийг бүхэлд нь сайжруулна (Vandenbussche нар, 2016; 2017).

i) Лабораторидоо баталгаажуулсан эсхүл ДМАЭМБ-ын шүлхий өвчний лавлах лабораторийн гаргасан зааврын дагуу дэжээс РНХ ялгана. Жич: РНХ ялгах янз бүрийн арга байгаа (гараар ялгах болон бэлэн худалддаг, бичил багана эсхүл соронзонт мөхлөг ашиглан РНХ–г хурдан ялгах арга) бөгөөд хийх шинжилгээний аргын мэдрэх чанараас хамааруулан тэдгээрээс аль тохирохыг нь сонгоно.

ii) Дээж бүрд нэг цодон УТ-ПГУ-ын мастер холимог, БЦ-ПГУ-ын хөтлөх праймер, 10 пмоль/мкл; БЦ-ПГУ-ын буцаах праймер, 10 рмол/мкл; тэмдэглээт проб, 5 пмоль/мкл, нуклеазагүй болгосон ус агуулсан УТ-ПГУ-ын холимог бэлтгэнэ. Шинжлэх дээжүүдээс гадна илүү нэг дээж нэмнэ гэж тооцон нийт дээжид хэрэглэх холимгийг бөөнөөр нь бэлтгэхийг зөвлөдөг.

iii) Бодит цагийн ПГУ-ын хавтан эсхүл ПГУ-ын цодонд шинжлэх дээж тус бүрийн үүрэнд 20 мкл УТ-ПГУ-ын урвалын буфер, дараа нь ялган авсан РНХ 5 мкл нэмж урвалын эцсийн эзлэхүүнийг 25 мкл болгоно. Жич, худалдаанд байдаг нэг шатлалт УТ-ПГУ-ын төрлөөс хамаарч шинжилгээнд ашиглах урвалын эцсийн эзлэхүүн хэлбэлзэнэ.

iv) Хавтан/цодонгийн үүр бүрийн агуулагдахууныг ёроолд нь суулгаж чадах хурилдууpаар хавтан/цодонг 1 минут хурилдуурдана.

v) ПГУ-ын олшруулалтад орох хавтан/цодонг УТ-ПГУ-ын машинд хийж дээр хүснэгтэлсэн программаар ажиллуулна.
Лабораторид ашиглаж байгаа тухайн энзим, урвалж, ПГУ-ын багажид хамгийн зохистой гэсэн хугацаа, температурын горимыг тогтооно.

vi) Үр дүнг унших: ПГУ-ын урвал бүрд босго мөчлөгийн (СТ) утгыг олшруулалтын графикаас (флюоресценцийн дохиог мөчлөгийн тоотой харьцуулсан график; дээжийн төрлөөс хамаарч өөр өөр босго утгатай байж болно; Parida нар, 2007) тодорхойлно. Шүлхий өвчний вируст эерэг эсхүл "улаан шугам" буюу эргэлзээтэй дээж гэж зааглах СТ босго утгыг лаборатори бүр лавлагааны тохирох материал ашиглан тогтооно. СТ утга нь "улаан шугам"-д багтаж байгаа буюу эргэлзээтэй дээжийг дахин шинжилнэ. Шүлхий өвчний илт эерэг дээжийн СТ утга 20.0-иос доош байна (Reid нар, 2001)

ß-актин гэх мэт өөрөөс гаралтай чанарын хяналтыг ашиглан дуплекс төрлийн шинжилгээгээр ПГУ-ын гүйцэтгэл, дээжийн чанар, РНХ ялган авалтын гүйцэтгэлийг нэгэн зэрэг шалгаж болох ба ингэх нь хуурамч сөрөг үр дүн гарахаас сэргийлэх арга болж өгнө. (Gorna нар, 2016; Moniwa нар, 2007). Нуклейн хүчлийн олшруулалтын эерэг хяналтыг нийлэгжүүлж гаргааж аваад хуурамч эерэг үр дүн гарах боломж байгаа эсэхийг илрүүлэхэд ашиглана.

1.3.5. БЦ-ПГУ-д хэрэглэх нөөц уусмал

i) Нуклеазагүй болгосон ус, БЦ-ПГУ-ын урвалын холимгийг нийлүүлэгч газраас авна.

УТ-ПГУ-нь ДМАЭМБ-ын баталгаажуулалтын стандартыг хангасан (Газрын амьтны халдварт өвчнийг оношлох аргын 1.1.6-р бүлэг болон энэхүү Газрын амьтны халдварт өвчний оношилгооны аргын баталгаажуулалтын 2.2-р хэсгийн холбогдох бүлэг), дэлхий дахинаа тархан эргэлдэж байгаа шүлхий өвчний вирусийг өргөн хүрээнд илрүүлэх боломжтой байх хэрэгтэй.

1.3.6. Молекул эпидемиологи

Шүлхий өвчний молекул эпидемиологи нь өвчин үүсгэгч вирус хоорондын генетик ялгааг харьцуулж судлахад үндэслэгдэнэ. Шүлхий өвчний вирусийн VP1 уургийг кодлогч 1D генийн дараалалд суурилан бүх долоон ийлдсэн хэвшлийн хээрийн болон вакцины омгийн геномын хамаарлыг харуулсан удмын мод нийтлэгдсэн байна (Knowles, Sam- uel, 2003; http://www.wrlfmd.org/). Вирусийн удмын модыг бүрдүүлэх суурь лавлагаа болсон шүлхий өвчний стандарт загвар омгийн жагсаалт https://foot-and-mouth.org/FMDV-nomenclature-working-group/prototype-strains цахим хуудсанд бий. VP1-ийг кодлогч, геном дахь 1D-ийн дарааллыг тогтоох нь үүсгэгчийн ийлдсэн хэвшлийг тогтооход ашиглах дархлаа судлалын нэг хувилбар арга юм. Дараалал тогтоох арга ашиглах чадавх бүрдээгүй бөгөөд шүлхий өвчний вирусийн шугам нь тодорхой бүс нутагт шугаман вируст өвөрмөц бодит цагийн УТ-ПГУ ашиглан вирусийн шинж чанарыг харьцангуй бага зардлаар түргэн тогтоож болно (Bachanek-Bankowska нар, 2016; Chestley нар, 2022; Saduakassova нар, 2023). Вирусийн геномын бүрэн дарааллыг харьцуулснаар ойр хамаарал бүхий вирусийг ялгаварлаж болох ба өвчний голомтод байгаа аж ахуйн хооронд халдвар дамждаг замыг тогтооход дөхөм болно (Cottam нар, 2008). Шүлхий өвчний вирусийн РНХ-г УТ-ПГУ-аар олшруулсны дараа нуклеотидийн дарааллыг тогтоох нь эдгээр харьцуулалт хийхэд шаардагдах дараалал тогтооход тохирсон орчин үеийн арга юм. Эдгээр судалгаанд ашиглах явуулах молекул шинжилгээний аргуудыг олон лабораторид боловсруулсан бөгөөд шүлхий өвчний вирусийн хэдэн мянган нуклеотидийн дараалал бүхий баримт, мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториуд хадгалж байна.

VP1-ийн шинжилгээнд зөвлөсөн Сенгерийн дараалал тогтоох арга нь:

i) Шүлхий өвчний вирусийн РНХ-г хучуур эдийн цийдмэгээс эсхүл эсийн өсгөврөөс шууд цэвэршүүлнэ.

ii) УТ-ПГУ-аар 1D генийг бүхэлд нь (эсхүл хэрэв 1D гений зөвхөн нэг хэсгийг сонгох бол тухайн генийн 3’ төгсгөлийн хэсгийг ашиглах нь илүү ач холбогдолтой) тодорхойлно.

iii) ПГУ-ын бүтээгдэхүүний нуклеотидийн дарааллыг тодорхойлно (эсхүл генийн 3’ төгсгөлд наад зах нь 170 нуклеотид [SAT хэвшилд бол 420 байвал тохиромжтой]).

Дараалал тогтоох Сенгерийн аргаар шүлхий өвчний вирусийн VP1 дарааллыг бүрэн эсхүл хэсэгчлэн тогтоох бусад аргыг Дил нар, (2017) болон Амарал Дү нар, (1993) тус тус тодорхойлон бичжээ.

Шүлхий өвчний вирусийн бүтэн геномын дарааллыг Сенгерийн аргаар(Carrillo нар, 2005; Cottam нар, 2008; Dill нар, 2017) аль эсхүл дараалал тогтоох өндөр хүчин чадалтай аргаар (Logan нар, 2014) тус тус тогтоож болно.

2. Ийлдэс судлалын арга

Шүлхий өвчний тухайд ийлдэс судлалын шинжилгээг дараах дөрвөн үндсэн зорилгоор хийнэ: 1) импорт, экспортын өмнө бодгаль мал, амьтны эрүүл болохыг баталгаажуулах; 2) шүлхий өвчний сэжигтэй тохиолдлыг баталгаажуулах; 3) халдвар байхгүйг нотлох; 4) вакцинжуулалтын үр нөлөөг үнэлэх.

Халдваргүй болсныг нотлохын тулд тухайн популяцийг вакцинжуулсан эсэх, хэрэв вакцинжуулсан бол яаралтай горимоор эсхүл төлөвлөгөөний дагуу вакцинжуулснаас хамааран янз бүрийн арга хэрэглэнэ. Дээр дурдсан зорилготой уялдуулан төрөл бүрийн шинжилгээний аргачлал хэрэглэх, үр дүнг янз бүрээр боловсруулах нь зүйтэй. Жишээ нь сүргийн түвшинд хийх ийлдэсний тандах шинжилгээний босго утгыг бодгаль мал, амьтан халдваргүй болохыг олон улсын худалдааны зорилгоор баталгаажуулахад тохирох хэмжээнээс өөр байхаар тогтоож болно.

Шүлхий өвчний ийлдэс судлалын шинжилгээ нь вирусийн бүтцийн уураг (БУ) илрүүлэх болон вирусийн бүтцийн бус уураг (ББУ) илрүүлэх гэсэн хоёр төрөл байна.

Бүтцийн уургийн шинжилгээ нь ийлдсэн хэвшилд харьцангуй өвөрмөц арга бөгөөд үүнд вакцинжуулалт болон халдвараас үүссэн эсрэгбие илрүүлдэг вирус саармагжуулах урвал (ВСУ) (Golding нар, 1976), хатуу фазат өрсөлдөөнт ЕЛИЗА (SPCE; Brocchi нар, 1990; Chenard нар, 2003; Mackay нар, 2001; Paiba нар, 2004), шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА (LPBE; Hamblin нар, 1986; 1987) юм. Эдгээр аргад тухайн нутаг оронд эргэлдэж байгаа вируст ойр хамаарал бүхий вирус эсхүл эсрэгтөрөгч хэрэглэсэн тохиолдолд түүний мэдрэх чанар өндөр байна. Эдгээрийг олон улсын худалдааны зорилгоор хийх шилжилт хөдөлгөөний өмнө мал, амьтныг баталгаажуулах, вакцинжуулаагүй мал, амьтанд өмнө нь тохиолдсон болон одоо байгаа халдварыг баталгаажуулах, орон нутагт хийсэн вакцинжуулалтаас үүссэн дархлаанд хяналт-шинжилгээ хийхэд ашиглана. ВСУ тавихад эсийн өсгөврийн төхөөрөмж, амьд вирус шаардагдах ба 2-3 хоногийн дараа үр дүн гарна. Эсийн өсгөвөр, амьд вирус ашигладаггүй, шүлхийн вирусийн ийлдсэн хэвшилд өвөрмөц, олон гарлын эсхүл ижил гарлын эсрэгбие ашигладаг, саатуулагч эсхүл өрсөлдөөнт урвалд суурилсан түргэн шинжилгээ болох ЕЛИЗА аргууд бий. Хатуу фазат ЕЛИЗА шүлхийн вирусийн ийлдсэн хэвшил хооронд солбицох урвалд орох тул түүнийг шүлхий өвчний олон ийлдсэн хэвшлийн вирус эргэлдэж байгаа бүс нутагт хийх тандалтад ашиглахдаа болгоомжлох хэрэгтэй (Ludi нар, 2022). Үүнээс гадна аль ч ЕЛИЗА аргаар шинжлэхэд цөөн тооны ийлдэс нам таньцтайгаар хуурамч эерэг урвал өгч болзошгүйг анхаарах хэрэгтэй. ЕЛИЗА урвалаар эерэгийг илрүүлж ВСУ-аар баталгаажуулах аргыг хослуулбал эерэг урвалын тоо цөөрнө. Шүлхий өвчний үүсгэгчийн ийлдсэн хэвшил, дэд хэвшлийг тогтоох БУ-ийн ийлдэс судлалын аргыг стандартчилах лавлагааны ийлдсийг ДМАЭБ-ын Прибраит дахь лавлах лабораториос авч болно.

Шүлхий өвчний вирусийн ББУ-ийн эсрэгбие илрүүлэх аргыг вирусийн долоон ийлдсэн аль ч хэвшлээр үүссэн өмнөх болон одоогийн халдварыг тогтооход мал, амьтныг вакцинжуулсан эсэхээс үл хамааран хэрэглэж болно. Ийм учраас энэ шинжилгээг шүлхий өвчний сэжигтэй тохиолдлыг баталгаажуулах, халдварын тархалтыг тогтоох, эсхүл халдвараас ангижирсныг популяцийн түвшинд нотлоход хэрэглэнэ. Энэ арга нь вирусийн ийлдсэн хэвшил нь тогтоогдоогүй байсан ч худалдааны зорилгоор мал, амьтанд баталгаажуулалт хийж болдгоороо БУ-ийн аргаас давуу юм. Гэвч вакцинжуулсны дараахан амьд вирусээр халдвар хийсэн зарим үхэрт вирусийн халдвар орогнож үлдсэн нь батлагдчихсан байхад халдвар илрүүлэх ЕЛИЗА шинжилгээгээр хуурамч сөрөг дүн үзүүлсэн нь туршилтаар нотлогджээ (Brocchi нар, 2006). ББУ-ийн эсрэгбие илрүүлэх эдгээр шинжилгээнд төрөл бүрийн *in-vitro* экспресийн системд рекомбинант технологиор бэлтгэсэн эсрэгтөрөгчийг ашигласан байна. Ерөнхийдөө 3АВ эсхүл 3АВС нийлмэл уургийн эсрэгбие нь халдварыг илрүүлэх хамгийн найдвартай илтгүүр гэж үзсэн (Mackay нар, 1997) байна. Ийлдсэндээ 3АВ эсхүл 3АВС эсрэгбиетэй мал, амьтанд ББУ-ийн эсрэгбие илрүүлэх бусад нэг эсхүл хэд хэдэн аргаар шинжлээд үр дүнд боловсруулалт хийж болно (Bergmann нар, 2000; Mackay нар, 1997). Гэвч цэвэршүүлэлт муу зарим вакцинаар дахин давтан вакцинжуулсан мал, амьтанд ББУ-ийн эсрэгбие илэрч тэдгээрийг шүлхий өвчний халдвартай мэтээр буруу дүгнэхэд хүрч болзошгүй юм. Вакцины цэвэршүүлэлтийг үнэлэх аргыг энэ бүлгийн Д хэсэгт оруулав.

Үхэр шинжлэхэд зориулан Бразил, Англи улс дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид боловсруулсан олон улсын стандарт ийлдэс бэлэн бий (Campos нар, 2008). Хонь, гахайд зориулсан стандарт ийлдэс бэлэн бий. ББУ-ийн эсрэгбие тодорхойлох шинжилгээний мэдрэх чанарыг харьцуулах үхрийн ийлдсийн цомгийг боловсруулж бэлтгээд байна (Parida нар, 2007).

2.1. Вирус саармагжуулах урвал

Шүлхий өвчний вирусийн эсрэгбие тоон утгаар тодорхойлох вирус саармагжуулах урвалыг хавтгай ёроолтой, эсийн өсгөврийн зориулалтын бичил хавтанд IB-RS-2, BHK-21, хурга эсхүл торойн бөөрний эс ашиглан хийнэ.

Эх вирусийг дан үе эсэд өсгөвөрлөх ба 50% глицерин нэмсний дараа -20°C-д (энэ нөхцөлд вирус наад зах нь нэг жил тогтвортой байна) эсхүл -20°C, түүнээс нам темпертурт хадгална Хавсаргын идэвхийг бууруулахын тулд ийлдсийг шинжлэхийн өмнө усан ваннд 56°C-д 30 минут байлгана. Хяналтын стандарт ийлдэс нь эдгэрснээс хойш эсхүл вакцин тарьснаас хойш авч шинж чанарыг сайтар тогтоосон ийлдэс байна. HEPES буфер болон антибиотик бүхий Ийглийн бүрэн тэжээлт орчин/LYH (Хэнксийн лактоальбумины усан задаргаар тэнцвэржүүлсэн давс) сайн тохирно.

Шинжилгээг 50 мкл эзлэхүүнд хийнэ.

2.1.1. Шинжлэх аргачлал

i) Ийлдэсний шингэлэлт бүрд хоёр үүр хуваарилан (үүр тус бүрийн эзлэхүүн 50 µl) ийлдсийг хавтанг доош нь эсхүл хөндлөн чиглэлээр ¼ шингэлэлтээс эхлэн хоёр дахин дараалан шингэлнэ.

ii) Таньцыг нь тогтоосон вирусийг нэмнэ: вирусийн цийдмэгийн 50 мкл эзлэхүүн бүр 100 $TCID_{50}$ (эдийн өсгөврийн халдварлах тунгийн 50%) орчим агууламжтай байх нь хамгийн тохиромжтой. Ийлдэс саармагжуулахад хэрэглэх вирусийн тунг зөвшөөрөгдөх 32–320 (101.5–102.5) TCID50 хэмжээнд байлгах үүднээс шинжилгээ хийх үедээ урвуу таньцлалт хийнэ.

iii) Хяналтуудад таньц нь тогтоогдсон стандарт эсрэг ийлдэс, эсийн хяналт, тэжээлт орчны хяналт орно.

iv) Хавтанг бүрхээд 37°C-д 1 цаг байлгана.

v) Үхрийн ийлдэс (өвөрмөц эсрэгбие агуулаагүй) 10%-иар агуулсан эсийн өсгөврийн орчинд ойролцоогоор 106 эс/мл бүхий эсийн цийдмэг бэлтгэнэ. Үүр бүрд 50 мкл эзлэхүүнтэй эсийн цийдмэгийг нэмнэ.

vi) Хавтанг наалддаг бүрхүүлээр хулдаад 37°C-д 2-3 өдөр байлгана. Эсхүл хавтанг сулхан таглаад 37°C-д нүүрс хүчлийн давхар исэл 3-5% агуулсан агаартай орчинд 2-3 өдөр байлгана.

vii) 48 цагийн дараа микроскопоор үнэлэх боломжтой болно. Хавтанг бэхжүүлээд гурав дахь өдөр нь будна. Бэхжүүлэхдээ 10%-ийн формалинтай давсны уусмалаар 30 минут үйлчлүүлнэ. Хавтанг 10%-ийн формалинд уусгасан 0.05%-ийн метилийн хөхийн уусмалд 30 минут дүрж будна. Нафталины хөхийн хар уусмал (Физиологийн уусмалд 0.4%-иар нафталины хөхийн хар, 8% [ж/э] нимбэг хүчил)-ыг бэхжүүлэх/будах уусмалаар бас хэрэглэж болно. Урвалын автанг тухайн орон нутгийн эрсдэлийн үнэлгээгээр халдваргүй гэж үздэг бол түүнийг гоожуурын усаар зайлж угаана.

viii) Эерэг урвалтай үүр (энд вирус саармагжих ба эс хөндөгдөлгүй хэвээр үлдэнэ) нь хөхөөр будагдсан эсийн үе агуулдаг бол сөрөг үүр нь бүрэн эсхүл хэсэгчлэн хоосон (энд вирус саармагжихгүй) байна. Нийт үүрний 50%-нь хамгаалагдсан ийлдэс/вирусийн холимог дахь ийлдсийн эцсийн шингэлэлтээр таньц нь илэрхийлэгдэнэ (Kdrber, 1931). Үүр тутамд ашигласан вирусийн тоо 32–320 ($10^{1.5}$–$0^{2.5}$) $TCID_{50}$ хязгаарт, эерэг стандарт ийлдсийн таньц түүний тооцоолсон таньцаас хоёр дахин их хэмжээнд багтаж байгааг вирусийн урвуу таньцлалтаар баталгаажуулсан нөхцөлд шинжилгээг хүчинтэй гэж үзнэ.

ix) Сөрөг/эергийг тогтоох босго хэмжээтэй холбоотойгоор лабораторийн бүрд шинжилгээний үр дүн өөр байж болно. Лабораториуд Прибраит дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториос стандарт урвалж авч түүнийг үндэслэн өөрийн шалгуурыг тогтоох нь зүйтэй. Ерөнхийдөө, ийлдэс/вирусийн холимог дахь ийлдсийн эцсийн шингэлэлтийн таньц нь 1/45 ба түүнээс дээш бол эерэгт тооцно. Таньц нь 1/16-аас бага бол сөрөг гэж үзнэ. Олон улсын худалдааны зорилгоор мал, амьтанд нэг бүрчлэн гэрчилгээ олгоход таньц 1/16 - 1/32 байвал эргэлзээтэй гэж үзэн ийлдэсний сорьц дахин авч шинжилж болно. Хоёр дахь сорьц ийлдэсний таньц 1/16, түүнээс их байвал эерэг гэж үзнэ. Статистикийн хувьд хүчин төгөлдөр ийлдэсний шинжилгээний нэг хэсэг болгон тандалтыг сүргийн түвшинд хийх зорилготой бол босго утгыг 1/45 гэж тогтоох нь тохиромжтой байж болно. Вакцинжуулалтын дараах дархлааны хамгаалалтыг үнэлэх босго хэмжээг тухайн вакцин болон вакцинжуулсан мал, амьтанд хийсэн вакцины идэвхийн шинжилгээний дүнтэй уялдуулан тогтооно.

2.2. Хатуу фазат өрсөлдөөнт ЕЛИЗА

Энэхүү аргыг (Paiba нар, 2004) шүлхий өвчний вирусийн долоон ийлдсэн хэвшлийн эсрэг үүссэн эсрэгбиеийг илрүүлэхэд хэрэглэнэ. Усан гахайн эсхүл туулайн эсрэг ийлдсийн оронд тохирох ижил гарлын эсрэгбиеийг ЕЛИЗА хавтангийн үүрийн ханыг бүрээд баригч эсрэгбие эсхүл пероксидазатай коньюгатлаад илрүүлэгч эсрэгбие болгон ашиглаж болно (Brocchi нар, 1990). Шүлхий өвчний вирусийн О хэвшил (Chenard нар, 2003) болон А, Ази 1, САТ 1, САТ 2 хэвшилд зориулсан янз бүрийн үйлдвэрлэгчийн хийсэн төрөл бүрийн форматтай боловч гүйцэтгэлийн үзүүлэлтээрээ ижил төстэй цомгууд худалдаанд гарчээ. (Ludi нар, 2022). Оношилгооны цомгийг энэхүү Гарын авлагын 1.1.6-р бүлэг болон 2.2. *Оношилгооны аргын баталгаажуулалт* хэсгийн холбогдох бүлгийн дагуу баталгаажуулан хэрэглэнэ.

Шүлхий өвчний вирусийн 146S эсрэгтөрөгчийн эсрэг ийлдсэн хэвшил өвөрмөц туулайн ийлдсийг урьдчилж сайтар тохируулсан төвшрүүлэг бүхий карбонат/бикарбонатын pH 9.6 буфер орчинд баригч эсрэгбие болгон хэрэглэнэ.

Вакцин үйлдвэрлэхэд мөрддөг аргын дагуу этиленэмин бүхий эсийн өсгөвөрт өсгөвөрлөн идэвхгүйжүүлсэн вирусээр эсрэгтөрөгчийг бэлтгэнэ. Сонгосон эцсийн шингэлэлт нь ижил эзлэхүүнтэй шингэлэгч нэмсний дараа таньцлалтын муруй дахь шулуун мужийн дээд хэсэгт гэрэл шингээлт өгч байх (гэрлийн нягт ойролцоогоор 1.5) шингэлэлт юм. Шингэлэгчээр (саатуулагч буфер) 0.05%-ийн Твин 20, 10%-ийн үхрийн хэвийн ийлдэс, 5%-ийн туулайн хэвийн ийлдэс, фенолын улаан индикатор агуулсан ФБУ-ыг хэрэглэнэ (ТФБУ).

Шүлхий өвчний вирусийн 146S эсрэгтөрөгчөөр усан гахайд халдвар хийж бэлтгээд үхрийн хэвийн ийлдсээр урьдчилан саатуулсан, хэвшил өвөрмөц усан гахайн эсрэг ийлдсийг илрүүлэгч эсрэгбие болгон ашиглана. Урьдчилан тооцоолсны дагуу түүнийг хамгийн оновчтой төвшрүүлгээр Твин 20-ыг 0.05%, хатаасан, тослоггүй хуурай сүү 5%-иар агуулсан ФБУ-д бэлтгэнэ (ТСФБУ).

Усан гахайн эсрэг үүссэн туулайн (эсхүл хонь) иммунглобулиныг тунхууны пероксидазатай коньюгатлаад үхрийн хэвийн ийлдсээр саатуулж, оновчтой төвшрүүлгийг нь урьдчилж тооцоолсон ТСФБУ саатуулагч буферт бэлтгэж коньюгатаар ашиглана.

Шинжлэх ийлдсийг ТСФБУ саатуулагч буферээр шингэлнэ.

Хатуу фазат өрсөлдөөнт ЕЛИЗА нь шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА-аас илүү өвөрмөц чанартай ч мэдрэх чанараар ижил (Mackay нар, 2001; Paiba нар, 2004) юм. Хоёрдогч болон ажлын стандарт ийлдэс бий болгох (Goris & De Clercq, 2005b), график байгуулан шинжилгээнд дүн шинжилгээ хийхэд (Goris & De Clercq, 2005b) зориулсан аргыг боловсруулжээ.

2.2.1. Шинжлэх аргачлал

i) Хэрэглэж байгаа эсрэгтөрөгчтэй гомолог бөгөөд карбонат/бикарбонатын pH 9.6 буферээр шингэлсэн 50 мкл туулайн эсрэг ийлдсээр ЕЛИЗА хавтангийн үүрийн ханыг бүрээд чийгээ байрьдаг хайрцагт 4°C-д хонуут байлгана.

ii) ЕЛИЗА хавтанг ФБУ-аар гурав дахин угаана.

iii) Дараа нь ЕЛИЗА хавтангийн үүр бүрд саатуулагч буферээр шингэлсэн шүлхий өвчний вирусийн эсрэгтөрөгч 50 мкл нэмнэ (саатуулагч буфер: 0.05% [ж/э] Твин 20, 10% [э/э] үхрийн хэвийн ийлдэс, 5% [э/э] туулайн хэвийн ийлдэс). Хавтанг бүрээд эргэлдэх тавцантай холигч дээр 37°C хэмд 1 цаг тавьж тасралтгүй холино.

iv) ФБУ-аар гурав дахин угаасны дараа үүр бүрд 40 мкл саатуулагч буфер хийгээд улмаар 10 мкл шинжлэх ийлдэс (эсхүл хяналтын ийлдэс) нэмж ийлдсийн анхны шингэлэлтийг 1/5 болгоно.

v) Саатуулагч буферээр шингэлсэн шүлхий өвчний вирусийн эсрэг усан гахайн 50 мкл ийлдсийг яаралтай нэмж ийлдсийн эцсийн шингэлэлтийг 1/10 болгоно.

vi) Хавтанг бүрхээд эргэдэг тавцантай холигч дээр 37°C-д 1 цаг тавьж байлгана..

vii) ФБУ-аар гурван удаа угаасны дараа саатуулагч буферт шингэлсэн усан гахай-эсрэг иммунглобулины коньюгат (ижил хэмжээний үхрийн хэвийн ийлдэстэй

хольж тасалгааны хэмд 1 цаг тавих замаар урьдчилан идэвхгүйжүүлсэн) 50 мкл-ийг нэмнэ.

viii) ФБУ-аар гурван удаа угаасны дараа үүр бүрд 0.05%-ийн H_2O_2 болон ортофенилен ди-амин эсхүл өөр тохирох хромоген агуулсан 50 мкл субстратын уусмал нэмнэ.

ix) 1М хүхрийн хүчил 50 мкл-ийг нэмснээс хойш 10 минутын дараа урвал зогсоно. Хавтанг компьютерт холбосон спетрофотометрийн 492 нм-д уншина.

x) *Хяналт:* хавтан бүрд хоёр үүрийг коньюгатын хяналтад (усан гахайн ийлдэс биш), дөрвөн үүрийг илт эерэг болон сул эерэг ийлдсэнд, хоёр үүрийг сөрөг ийлдсэнд, дөрвөн үүрийг 0% өрсөлдөх урвалд хэрэглэнэ.

xi) *Үр дүнг үнэлэх:* ЕЛИЗА хавтан дахь шүлхий өвчний вирусийн эсрэгтөрөгчтэй тухайн шинжилж байгаа ийлдэс болон шүлхий өвчний вирусийн эсрэг үүссэн усан гахайн эсрэг ийлдэс хоорондын өрсөлдөөнт холбогдолтыг илэрхийлдэг саатлын хувийг хавтангийн үүр бүрд энгийн тооцооны аргаар эсхүл компьютерийн тохирох программ ашиглан тооцоолно (100 – [шинжлэх ийлдэс эсхүл хяналтын ийлдэс тус бүрийн гэрлийн нягтын утга / 0% өрсөлдөх урвалын гэрлийн нягтын дундаж] × 100%). Лабораториуд 1.1.6. *Газрын амьтны халдварт өвчний оношилгооны аргыг баталгаажуулах зарчим, арга* бүлэгт тодорхойлсон аргыг хэрэглэн шинжилгээний босго утгаас давсан ийлдсийг эерэг гэж үзэхдээ (i) тухайн судалж байгаа вирусийн ийлдсэн хэвшил, омог (ii) шинжилгээний зорилго (iii) шинжилсэн популяцийг харгалзан баталгаажуулна. Эерэг урвалыг заах энэхүү босго утга нь тогтмол аль эсхүл өөрчлөгддөг байж болно. Өөрчлөгддөг босго утгыг шинжилгээний ийлдэс тус бүрийн өрсөлдөн холбогдсон хувь хэмжээг илт эерэг, сул эерэг, босго утгатай, сөрөг ажлын стандарт дээжийнхтэй харьцуулах замаар тооцоолж гаргана Goris & De Clercq, 2005a). Ажлын стандартыг бас тодорхой цаг үеийн нэг удаагийн судалгааны гүйцэтгэлд хяналт-үнэлгээ хийх, үр дүнг дүрслэн харуулахад ашиглаж болно (Goris & DeClercq, 2005b).

2.3. Шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА

Шүлхий өвчний вирусээс сонгосон омгийг эсийн өсгөвөрт ургуулж эсрэгтөрөгчийг бэлтгэнэ. Дээд талын цэвэршүүлээгүй шингэнийг ашиглах ба ийлдэс хэрэглэлгүй хийсэн дараалсан хоёр дахин шингэлэлтэд таньцыг урьдчилан тогтооно. Сонгосон эцсийн шингэлэлт нь ижил эзлэхүүнтэй шингэлэгч нэмсний дараа таньцлалтын муруй дахь шулуун мужийн дээд хэсэгт гэрэл шингээлт өгч байх (гэрлийн нягт ойролцоогоор 1.5) шингэлэлт юм. Шингэлэгчээр Твин 20-ыг 0.05%-иар болон фенолын улаан индикатор агуулсан ФБУ-ыг хэрэглэнэ (ТФБУ). Шинжилгээнд хэрэглэх бусад урвалж нь хатуу фазат өрсөлдөөнт ЕЛИЗА-ийн урвалжтай адилхан. Шинжилгээний аргачлалын жишээг дор тодорхойлов. Арга зүйгээс хамааран температур, тогтмол хэмд байлгах хугацаа хэлбэлзэнэ.

2.3.1. Шинжлэх аргачлал

i) Хэрэглэж байгаа эсрэгтөрөгчтэй гомолог туулайн эсрэг ийлдсээр ЕЛИЗА хавтангийн үүр тус бүрийн ханыг бүрээд чийгээ барьдаг хайрцагт 4°C-д хонуут байлгана.

ii) ЕЛИЗА хавтанг ФБУ-аар гурав дахин угаана.

iii) U-ёроолтой олон үүртэй хавтанд (шингэлэлт хийх хавтан) шинжлэх ийлдэс тус бүрээс 1/8 шингэлэлтээр эхэлж дараалан хоёр дахин шингэлсэн, 50 мкл ихэр дээж бэлтгэнэ. Хавтангийн үүрийн ханыг бүрэхэд ашигласан туулайн эсрэг ийлдсэнд гомолог вирусийн эсрэгтөрөгчийн тогтмол 50 мкл тунг үүр бүрд нэмээд холимгийг хонуут 4°C-д тавих эсхүл 37°C-д 1 цаг байлгана.. Эсрэгтөрөгчийг нэмснээр ийлдсийн эцсийн шингэлэлт 1/16 болж нэмэгдэнэ.

iv) Дараа нь шингэлэлт хийсэн хавтангаас ийлдэс/эсрэгтөрөгчийн 50 холимгийг туулайн ийлдсээр бүрсэн ЕЛИЗА хавтанд шилжүүлээд эргэдэг тавцантай холигч дээр хавтанг тавьж 37°C-д 1 цаг байлгана.

v) Угаасны дараа өмнөх (iv) шатанд хэрэглэсэн эсрэгтөрөгчтэй гомолог 50 мкл усан гахайн эсрэг ийлдсийг (үхрийн хэвийн ийлдсээр саатуулалт хийж тосгүйжүүлсэн хуурай сүү 5% агуулсан ТФБУ-аар шингэлсэн) үүр бүрд нэмнэ. Эргэдэг тавцантай холигч дээр хавтанг тавьж 37°C-д 1 цаг байлгана.

vi) Хавтанг угаагаад үүр бүрд тунхууны пероксидазатай коньюгатласан усан гахайн эсрэг туулайн 50 мкл иммунглобулин (үхрийн хэвийн ийлдсээр саатуулалт хийж тосгүйжүүлсэн хуурай сүү 5% агуулсан ТФБУ-аар шингэлсэн) нэмнэ.

vii) ФБУ-аар гурван удаа угаасны дараа үүр бүрд 0.05%-ийн H_2O_2 болон ортофенилен ди-амин эсхүл өөр тохирох хромоген агуулсан 50 мкл субстратын уусмал нэмнэ.

viii) 1М хүхрийн хүчил 50 мкл-ийг нэмснээс хойш 15 минутын дараа урвал зогсоно. Хавтанг компьютерт холбосон спектрофотометрийн 492 нм-д уншина.

ix) *Хяналт:* Хавтан тус бүрд үхрийн эцсийн шингэлэлт 1/32 бүхий лавлагааны илт эерэг, сул эерэг, сөрөг ийлдэс тус бүрд наад зах нь дөрвөн үүрийг, мөн урвалын хяналт (эсрэгтөрөгч) болгон шингэлсэн эсрэгтөрөгчийг дангаар нь ийлдэсгүйгээр хийх дээрхтэй адил тооны үүрийг сонгоно. Эцсийн цэгийн таньцын шинжилгээ хийх бүрдээ наад зах нь нэг хавтанд үхрийн лавлагааны гомолог эерэг, сөрөг ийлдсийг хоёр дахин шингэлээд дараа нь ихэр болгон оруулж шинжилнэ.

Үр дүнг үнэлэх: Эцсийн цэгийн таньцын 50%-иар эсрэгбиеийн таньцыг илэрхийлэх буюу өөрөөр хэлбэл шинжлэх ийлдсийн урвал нь хяналтын үүрэн дэх урвалын (эсрэгтөрөгч) гэрлийн нягтын голчийн саатлын 50%-тай тэнцэх үр дүн (Kärber, 1931) өгч байгаа шингэлэлт юм. Энэ голчийг урвалын хяналтын үүрнүүдийн дунд хавийн хоёр утгын дунджаар тооцож, хамгийн их ба хамгийн бага онцгойрсон утгыг тооцооноос хасна (хавтангийн үүр хооронд хэлбэлзэл гаргахгүйн тулд тохирох хүлцлийн хязгаарыг тогтоосны дараа дундаж утгыг ашиглаж болох хувилбар бас бий). Ерөнхийдөө ийлдэсний эцсийн шингэлэлтийн таньц нь 1/90 ба түүнээс дээш бол эерэгт тооцно. Таньц нь 1/40-өөс бага бол сөрөг гэж үзнэ. Олон улсын худалдааны зорилгоор мал, амьтанд нэг бүрчлэн гэрчилгээ олгоход таньц 1/40-өөс их, 1/90-ээс бага байвал эргэлзээтэй гэж үзэн ийлдсийн сорьц дахин авч шинжилж болно. Хоёр дахь дээжийн таньц 1/40, түүнээс их байвал эерэг гэж үзнэ. Статистикийн хувьд хүчин төгөлдөр ийлдсийн шинжилгээний нэг хэсэг болгон тандалтыг сүргийн түвшинд хийх зорилготой бол босго утгыг 1/90 гэж тогтоох нь тохиромжтой байж болно. Вакцинжуулалтын дараах дархлааны хамгаалалтыг үнэлэх босго хэмжээг тухайн вакцин болон вакцинжуулсан мал, амьтанд хийсэн вакцины идэвхийн шинжилгээний дүнтэй уялдуулан тогтооно.

2.4. Бүтцийн бус уургийн эсрэгбиеийн шинжилгээ

Шүлхий өвчний вирусийн бүтцийн бус уургийн эсрэг (3А, 3В, 2В, 2С, 3АВС зэрэг) экспреслэгдсэн рекомбинант эсрэгбие нь төрөл бүрийн ЕЛИЗА шийдлийн арга эсхүл иммунблотын аргад хэрэглэгдэнэ. Эдгээр ЕЛИЗА аргад хэрэглэх цэвэршүүлсэн эсрэгтөрөгчийг бичил хавтангийн үүрний хананд шууд нэвчүүлэн шингээх арга хэрэглэх эсхүл хагас цэвэршүүлсэн бэлдмэлээс эсрэгтөрөгчийг барьж холбогдох олон гарлын эсхүл ижил гарлын эсрэгбиеийг хэрэглэнэ (Bergmann нар, 2000; De Diego нар, 1997; Mackay нар, 1997; Sorensen нар, 1998). Панафтоза хүрээлэнд хэрэглэдэг илрүүлэх шинжилгээний аргыг дор дэлгэрэнгүй өгүүлэв. Үхрийн 3АВС уургийн эсрэгбие илрүүлэх шууд бус болон өрсөлдөөнт бусад ЕЛИЗА нь оношилгооны үр дүнгээрээ ижилхэн байгаа нь тогтоогджээ (Brocchi нар, 2006). Эдгээр аргуудаар хийсэн шинжилгээгээр тавьсан оношилгооны үр дүн үхэр, хонь, гахайд адилхан байсан гэсэн Панафтозагийн дүнтэй энэхүү судалгааны дүн нийцтэй байна. Үхэр болон бусад мал, амьтанд шүлхий өвчний вирусийн ББУ-ийн эсрэгбиеийг баталгаатай илрүүлэх бэлэн цомгууд худалдаанд гарсан байна. энэхүү Гарын авлагын 1.1.6-р бүлэг болон 2.2. *Оношилгооны аргын баталгаажуулалт* хэсгийн холбогдох бүлгийн дагуу баталгаажуулан хэрэглэнэ.

2.4.1. Энзим холбоот дархлааны шууд бус урвал

2.4.1.1. Рекомбинант эсрэгтөрөгч бэлтгэх

Б.2.4.2. *Энзим холбоост дархлааны электрофорезийн арга* үзнэ үү.

2.4.1.2. Шинжлэх аргачлал

i) Карбонат/бикарбонатын pH 9.6 буферт 1 мкг/мл-ээр бэлтгэсэн ЗАВС нэгдмэл эсрэгтөрөгчөөр бичил хавтангийн үүрийг (үүр бүрд 100 мкл) 4°С-д хонуут бүрнэ. ЗАВС эсрэгтөрөгчийг энзим холбоост дархлааны электрофорезийн аргаар (ЕІТВ) шинжилгээ хийх хэсэгт заасантай ижил аргаар экспреслээд улмаар цэвэршүүлжээ (Neizert нар, 1991)

ii) Хавтанг 0.05%-ийн Твин 20 нэмсэн, pH 7.2 бүхий ФБУ-аар зургаан удаа угаана.

iii) ФБУ, Твин 20, 5%-ийн тосгүй хуурай сүү, 10%-ийн адууны ийлдэс, 0.1%-ийн *Escherichia coli* задардас агуулсан саатуулагч буферт 1/20 шингэлсэн шинжлэх ийлдэс (үүр бүрд 100 мкл) нэмнэ. Хавтан бүрд дор тодорхойлсон олон улсын стандарт ийлдэстэй харьцуулж тохируулга хийсэн илт эерэг, сул эерэг, сөрөг ийлдсийг бүрдлээр нь оруулна.

iv) Хавтанг 37°С-д 30 минут байлгаад ТФБУ-аар зургаан удаа угаана.

v) Тухайн зүйлийн амьтны эсрэг туулайн IgG-г тунхууны пероксидазатай коньюгатлаад саатуулагч буферт хамгийн оновчтой хувилбараар шингэлж үүр бүрд 100 мкл нэмээд хавтанг 37°С-д 30 минут байлгана.

vi) Зургаан удаа угаасны дараа үүр бүрд фосфатцитратын pH 5.5 буферт 3’3’, 5’5’-тетраметилбензидинээс гадна 0.004% (ж/э) H_2O_2 агуулсан 100 мкл уусмал хийнэ.

vii) 0.5М хүхрийн хүчил 100 мкл-ийг нэмснээс хойш 15 минутын дараа урвал зогсоно. Гэрэл шингээлтийг 450 нм-д, залруулга хийх гэрэл шингээлтийг 620 нм-д хэмжинэ.

viii) *Үр дүнг үнэлэх:* Урвалын үр дүнг хүчтэй эерэг хяналттай харьцуулсан эерэг урвалын хувиар [(шинжилсэн дээж эсхүл хяналтын үүрний гэрлийн нягт/хүчтэй эерэг хяналтын гэрлийн нягт) × 100] эсхүл үүний оронд дээжийн үзүүлэлтийг хяналтынхтай харьцуулсан индексийг босго утгад (эерэг гэж үзэх зааг) хамааруулан илэрхийлж болно. Сүрэг дэх ББУ-ын эсрэгбиеийн хариу урвалын түвшинг амьтны нас/вакцинжуулалттын байдалтай холбон тодорхойлох нь вакцинжуулсан популяц дахь халдварын статусыг сүргийн түвшинд үнэлэхэд ач холбогдолтой (Bergmann нар, 2003). Шинжилгээний зорилго, зорилтот популяцыг харгалзан үзэж шинжилгээнд ашиглах босго хэмжээг тогтооно (ингэхдээ сэжигтэй урвал гэж үзэх хязгаарыг тогтооно эсхүл тогтоохгүй). Тодорхой бус үр дүнг ЭХДЭФА эсхүл хоёр дахь ББУ ЕЛИЗА (хоёр аргын хэрэглээний нөхцөлт хамаарлыг харгалзана) урвалаар дахин шинжилж баталгаажуулж болно. Ийлдэс судлалын тандалтын хөтөлбөрийн удирдамж загварыг боловсруулахад шинжилгээний аргуудын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг харгалзан үзнэ. Хэдийгээр мал, амьтныг шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө халдваргүй болохыг тогтооход тохиромжтой шинжилгээний арга биш боловч ББУ ЕЛИЗА нь тухайн гарал үүслийн улсад вирусийн ийлдсэн хэвшил эсхүл дэд хэвшил тодорхойгүй байгаа нөхцөлд хэрэглэхэд тохирсон арга юм.

2.4.2. Энзим холбоост дархлааны электрофорезийн шинжилгээ (ЭХДЭФШ)

Энэ аргыг Өмнөд Америкт илрүүлэх шинжилгээний үр дүнг баталгаажуулах дээр танилцуулсан шинжилгээнд өргөн хэрэглэдэг. Дэлгэрэнгүй мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори Панафтозагаас авч болно.

2.4.2.1. Рекомбинант эсрэгтөрөгч агуулсан сорилын тууз бэлтгэх

i) Шүлхий өвчний вирусийн био инженерчлэлийн аргаар гарган авсан таван ББУ болох 3А, 3В, 2С, 3D, 3АВС уургийг индукцийн дулааны аргаар *E. coli* С600-д нийлэгжүүлнэ. 3D полипептидийг бүрэн хэлбэрээр нь (McCullough нар, 1992), харин бусад уургийг MS-2 полимераза генийн N- төгсгөлийн хэсэгт нэгдүүлж гарган авна (Strebel нар, 1986).

ii) Экспреслэгдсэн полимеразаг фосфоцеллюозоор цэвэршүүлээд poly(U) сефарозын баганаар гүйлгэнэ. 3А, 3В, 2С, 3АВС нэгдүүлсэн уургийг цэвэршүүлэхдээ шээгийн төвшрүүлгийг нэмэх байдлаар бактерийн дараалсан хандлалт хийнэ. Улмаар нэгдмэл уураг агуулж байгаа 7М фракцыг дараа нь

10% SDS-PAGE (натрийн додецил сульфат-полиакриламидийн гел электрофорез)-ээр цэвэршүүлнэ. Нэгдмэл уургийн толбыг гельнээс хандалж авна (McCullough нар, 1992).

iii) Цэвэршүүлсэн рекомбинант полипептид нэг бүрээс 20 нг/мл орсон холимгийг 12.5% SDS-PAGE-ээр салгаж электрофорезийн аргаар нитроцеллюозод шилжүүлнэ (McCullough нар, 1992).

2.4.2.2. Шинжлэх аргачлал

i) Нитроцеллюозын тууз бүрд нэг гель дээр эерэг, сул эерэг, босго хэмжээний ба сөрөг хяналтын ийлдсийг шинжлэх шаардлагатай учраас шинжилгээнд ашиглахад шаардагдах туузны тоог эхэлж тооцоолно. Ихэвчлэн гелээс 3 мм өргөнтэй 24 нитроцеллюозын тууз гарна.

ii) Үүр бүрд 0.8 мл ханасан буфер (50 mM Трис/HCl, pH 7.5; 150 mM NaCl; 0.2% Твин 20; 5% тосгүй хуурай сүү; 0.05% *E. coli* бактерийн задардас) нэмнэ. Эсрэгтөрөгчөөр бүрсэн туузыг холигч дээр байрлуулсан тавиур дээр тавьж тасалгааны хэмд (20–22°C) 30 минут зайлж саатуулалт хийнэ.

iii) Шинжлэх ийлдэс болон хяналт тус бүрийг 1/200-аар шингэлж тохирох тэвшинд нэмнэ. Туузыг ямагт нүүрэн талыг нь дээш харуулан бүрэн дүрж байлгана.

iv) Туузыг тасалгааны хэмд холигч дээр 60 минут тавина.

v) Тавиураас шингэнийг юүлж шинжилгээний тууз тус бүрийг угаагч уусмалаар (50 mM Трис/HCl, pH 7.5; 150 mM NaCl; 0.2% Твин 20) 5 минут зайлах маягаар гурван удаа угаана.

vi) Шүлтлэг фосфатазатай коньюгаталсан үхэр-эсрэг туулайн уусмалыг шинжлэх үүр бүрд нэмээд туузыг тасалгааны хэмд 60 минут зайлах байдалтай байлгана.

vii) Тавиураас шингэнийг юүлж тууз бүрийг дээр дурдсаны дагуу угаагч уусмалаар гурван удаа угаана.

viii) Субстратын буферт (100 mM NaCl; 5 mM $MgCl_2$; 100 mM Трис/HCl, pH 9.3) субстратын (0.015% бромхроиндолилфостат/0.03% нитро хөх теразолиум) уусмал бэлтгээд шинжилгээний үүр бүрд хэмнэ.

ix) Эргэдэг тавцантай холигч дээр байрлуулсан шинжилгээний тавиур дээр туузыг тавьж хяналтын босго хэмжээс мэдэгдэхүйц ялгаатай таван толбо үүстэл зайлж байлгана. Туузын дээр ионгүйжүүлсэн ус гоожуулж угаагаад агаарт хатаана.

x) *Үр дүнг үнэлэх:* ЭХДЭФША-ний үр дүнг нягт хэмжигчээр уншиж болох боловч нүдээр харж унших нь хэдийгээр илүү субъектив боловч тохиромжтой арга юм. Хяналтын тусдаа ийлдсийг шинжлэхэд таван эсрэгтөрөгч тус бүр сулавтар боловч тогтвортой өнгө үзүүлнэ. Хэрэв шинжилсэн ийлдэсний 3ABC, 3A, 3B, 3D (±2C) эсрэгтөрөгч хяналтын ийлдэс дэх тэдгээрийн харгалзах өнгөний нягттай ижил эсхүл түүнээс илүү өтгөн өнгө үзүүлбэл эерэг урвалтай гэж тооцно. Хэрэв дээжид хоёр эсхүл түүнээс олон эсрэгтөрөгчийн өнгөний нягт хяналтын ийлдсийн нягтаас сул байвал сөрөг дээж гэж үзнэ. Дээрх аль ч болзол хангаагүй ийлдсийг үр дүн нь тодорхойгүй гэж үзнэ.

B. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАГА

Шүлхий өвчинтэй тэмцэх ажлыг тухайн улс болон бүс нутаг хариуцах ба вакциныг олон улс оронд эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллагын хяналтын дор хэрэглэж байна.

Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх зарчмын талаарх 1.1.8-р бүлэгт мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх зааварчилгааг оруулав. Энэ хэсэгт болон 1.1.8-р бүлэгт оруулсан зааварчилгаа нь ерөнхий агуулгатай учир тухайн улсын болон бүс нутгийн шаардлагыг нэмж оруулж болно. Үйлдвэрлэгч мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх албан ёсны зөвшөөрөл авахад вакцины чанар, аюулгүй байдал, үр нөлөөнд тавих шаардлага тухайн улс, бүс нутагт янз бүр байдаг. Үйлдвэрлэгч шүлхий өвчний вакцины дээрх албан ёсны зөвшөөрөл авахыг аль болохоор эрмэлзэж, бүтээгдэхүүнийхээ чанарыг өөрөө бие даан магадлан шалгадаг байх хэрэгтэй.

Шүлхий өвчний вакцин үйлдвэрлэх байгууллага нь 1.1.4. *Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, мал, амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* бүлэгт заасны дагуу биохамгаалал, тусгаарлалтын зохих журам, дадал дэглэмийг баримтлан ажиллана.

Шүлхий өвчний эсрэг төлөвлөгөөт вакцинжуулалтыг шүлхий өвчингүй, вакцин хэрэглэдэг олон улс, бүс нутаг, мөн түүнчлэн энэ өвчин эндемик улсад хэрэглэдэг. Нөгөөтээгүүр мал, амьтанд вакцин хэрэглэдэггүй, шүлхий өвчин гардаггүй, өвчин дэгдэх үед түүнийг дарах шаардлагаар өвчтэй, хавьталтай мал, амьтныг устгах, шилжилт хөдөлгөөний хатуу хяналт тогтоохыг эрхэмлэдэг улс орнууд бий. Гэхдээ шүлхий өвчингүй олон улс оронд вакцин хэрэглэхээр тооцож идэвхгүйжүүлсэн вирусийн өтгөрүүлсэн бэлдмэлийн өөрийн стратеги нөөц бүрдүүлдэг. Эсрэгтөрөгчийн ийм нөөц нь яаралтай хэрэг гарах үед тохирох вакцинаар богино хугацаанд хангах боломж олгоно (1.1.10. *Вакцины банк* бүлгийг үз)

Шүлхий өвчний уламжлалт вакциныг эсэд өсгөвөрлөсөн тодорхой хэмжээний эх омгийг химийн нэг эсхүл хэд хэдэн аргаар идэвхгүйжүүлэн тохирох хүчлүүр, нэмэлт бодистой хольж урьдчилан тогтоосон найрлагаар бэлтгэдэг. Биотехнологийн аргаар бэлтгэсэн рекомбинант эсхүл пептидийн вакцины талаар 1.1.8 дугаар бүлгээс үзнэ үү.

Хэрэглэхэд бэлэн болгосон вакциныг үйлдвэрлэхэд тавьдаг шаардлагын дагуу бүртгүүлсэн эсхүл лиценз авсан, шаардлага гарсан үед захиалсан ёсоор тохирсон найрлагатай вакциныг үйлдвэрлэхэд зориулан хэт нам температурт урт хугацаагаар хадгалж болох эсрэгтөрөгчийн бүрэлдэхүүний нөөцийг эсрэгтөрөгчийн банк гэж тодорхойлж болно.

Вакциныг хэрэглэх зорилгод нь нийцүүлж найрлагыг нь тогтоох ба үхэрт хэрэглэх вакцинд хөнгөн цагааны усан исэлт, сапонинтой болон тосон аль ч хүчлүүрийг ашиглана. Харин гахайд хэрэглэх бол вакцины үр нөлөөнөөс шалтгаалан давхар тосон цийдмэг вакциныг чухалчилдаг.

Шүлхий өвчний вакциныг стандарт эсхүл өндөр идэвхтэй вакцин гэж ангилна. Стандарт вакцин нь үйлдвэрлэгчийн тогтоосон хүчинтэй хугацааны туршид идэвхт чанарт тавигддаг хамгийн бага түвшнийг (зөвлөсөн нь 3 PD_{50} [50% хамгаалах тун], 75% хамгаалалтын таамагласан хувь (XTX) хангах, эсхүл 16 амьтанд вакцин тариад халдвар хийхэд хөлд түгээмэл халдвар үүсэхээс 12-ыг нь хамгаалах (XTXYX)) хангах хэмжээний эсрэгтөрөгч болон тохирох хүчлүүр агуулсан найрлагатай байна. Энэ төрлийн вакциныг ихэвчлэн төлөвлөгөөт цогц вакцинжуулалтын ажилд хэрэглэнэ. Шүлхий өвчний дэгдэлттэй тэмцэх ажилд халдварт өртөөгүй популяцид өргөн хүрээнд богино хугацаанд хамгаалах дархлаа тогтоох зорилгоор вакцинжуулахад өндөр идэвхтэй (үйлдвэрлэгчийн тогтоосон хүчинтэй хугацааны туршид > 6 PD_{50} байх) вакцин хэрэглэхийг зөвлөдөг.

Вирус хэд хэдэн ийлдсэн хэвшилтэй тул үйлдвэрлэл дээр хоёр, түүнээс олон ийлдсэн хэвшлээр вакцин үйлдвэрлэх нь нийтлэг юм. Зарим улс оронд тухайн үед зонхилж байгаа вирусийн эсрэг өргөн хүрээнд үйлчлэх эсрэгтөрөгч хэрэглэх үүднээс ийлдсэн хэвшил тус бүрд нэгээс дээш вирусийн омгоор вакцин хийхийг зөвлөдөг.

1. Эх омгийн менежмент

1.1. Эх омгийн шинж чанар

Вакцины эх омгийг сонгохдоо тэжээлт орчинд хялбар өсгөвөрлөгдөх байдал, вирусийн гарц, үйлдвэрлэлийн түвшинд эсрэгтөрөгчийн тогтвортой байх чанар, эсрэгтөрөгчийн үйлчлэлийн цар хүрээг харгалзана. Эх омог бэлтгэхэд хэрэглэх өсгөврийн шинж чанарыг судлах, түгээх ажлыг ДМАЭМБ-ын шүлхий өвчний лавлах лаборатори вакцины омог тус бүрийн тухайн бүс нутгийн өвчний эпидемиологийн холбогдлын дагуу сонгох нь илүү зохистой.

Өсгөврийн жинхэнэ эх үүсвэрийг бүртгэж үүнд вирус гарган авсан байршил, амьтны зүйл, эдийн төрлийг оруулна. Шүлхий өвчний вирусийн омгийг ялган таних үл давтагдах нэршлийг түүнд өгнө. Вирусийг зорчуулсан түүх, хольсон бодисын дэлгэрэнгүй мэдээллийг 1.1.8 дугаар бүлэгт заасны дагуу баримтжуулна. Эх омгийн зорчуулалтыг наад зах нь вирусийн эсрэгтөрөгчийн болон удам зүйн шинж чанар өөрчлөгдөхөөргүй байх түвшинд барина.

1.2. Өсгөвөрлөх арга

Өсгөвөрлөх арга нь 1.1.8 дугаар бүлэгт нийцсэн байна. Вакцин хийхэд хэрэглэдэг тохиромжтой омог байхгүй бол нутгийн хээрийн өсгөврийг олон удаа сэлгэн зорчуулсаар цийдмэг хэлбэрийн эсхүл дан үе эсэд өсгөвөрлөгддөг болгон дасгасан эх омгийг гарган авч вакцины шинэ омгийг бэлтгэж болно. Липид дугтуйтай вирусээр бохирдох эрсдэлийг

арилгахын тулд сонгосон мастер эх омгийн вирусийг эсэд дасгахаас өмнө эсхүл явцад нь баталгаажсан органик уусгагч ашиглан боловсруулалтад оруулна.

1.3. Вакцины омог болгон баталгаажуулах

Вакцины эх омгийн эсрэгтөрөгчийн болон удам зүйн шинж чанарыг сайтар тодорхойлсон, гаднын зүйл агуулаагүй, цэвэр болохыг 1.1.9. *Мал эмнэлгийн зориулалтаар хэрэглэх биологийн бэлдмэлийн ариун чанар, бохирдолгүйг шалгах* бүлэг, албан ёсны зөвшөөрөл эрх бүхий холбогдох байгууллагаас тавьсан шаардлагын дагуу нотолно. Вакцины омог нь анх сонгосон жинхэнэ эх өсгөвөртэй гомолог шинжтэй болохыг тогтоож, энэ омог нь тухайн үед эргэлдэж байгаа омгийн (энэ омогт тулгуурлан хөгжүүлсэн) эсрэг үр нөлөөтэй болохыг нотолсон байна. Энэ зорилгоор хэрэглэдэг олон аргаас вакцины хамгаалах чадварыг *in-vivo* орчинд шалгах арга хамгийн найдвартайд тооцогдоно. Өөр хувилбар маягаар *in-vitro* шалгалтын арга (вирус саармагжуулах аргыг илүү чухалчлах) хэрэглэж болох ба үүний тулд эдгээр үндсэн эх омгийн эсрэг шалгалт хийхэд зориулан вакцинжуулалтын дараа цусны ийлдэс авч бэлтгэнэ (энэ бүлгийн Д хэсгийг үзэх).

Эх омгийг нам температурт (–70°C) эсхүл хөлдөөн хатааж хадгална. Үндсэн эх омгоос нэг эсхүл цөөн хэдэн удаа зорчуулалт хийж ажлын эх омгийг үржүүлээд түүнийг бэлэн болсон эсийн өсгөврийг халдварлуулахад хэрэглэнэ.

Вирус гарган авсан эх үүсвэр эсхүл вирус өсгөвөрлөхөд хэрэглэсэн аливаа орчинд үхрийн тархи сархиатах өвчин (ҮТСӨ)-ийн эрсдэлтэй материал байхгүй байх нөхцөлийг хангах замаар ҮТСӨ-ийн үүсгэгч дамжин халдварлах эрсдэлийг дээд зэргээр бууруулахад онцгой анхаарна.

1.4. Шинэ үндсэн эх омгийг түр зөвшөөрч, түүгээр бэлтгэсэн вакциныг хэрэглээнд гаргах журам

Тухайн бүс нутагт одоо байгаа вакцины омог үл хамгаалж чадах шинэ омог нэвтэрч орсон тохиолдолд хээрийн өсгөврөөс сонгон вакцины шинэ омгийг бэлтгэх шаардлага тулгарч болно. Хэрэглэх зөвшөөрөл авахын өмнө шинэ үндсэн эх омог нь албан ёсны зөвшөөрөл эрх бүхий байгууллагаас гаргасан жагсаалтад орсон гаднын элдэв зүйл агуулаагүй болохыг ерөнхий болон өвөрмөц шинжилгээгээр нотлон шаардлагад бүрэн нийцсэн болохыг, түүнчлэн анх сонгосон өсгөвөртэй гомолог болохыг холбогдох баримтаар нотлон харуулна. Гаднын зүйл илрүүлэх ерөнхий шинжилгээнд хэрэглэхэд зориулсан, шинэ омгийг саармагжуулах чанартай өвөрмөц эсрэгбие гарган авах, тусгайлсан арга техникээр хийх шаардлагатай бусад өвөрмөц шинжилгээ хийхэд нэлээдгүй цаг хугацаа шаардагдана. Ийм учраас үндсэн эх омгийг бүрэн шинжлэх цаг хугацаа давчуу онцгой нөхцөлд шинэ үндсэн эх омгоос гарган авах эсрэгтөрөгчийг гаднын зүйлээр бохирдох эрсдэлийн шинжилгээнд тулгуурлан шинэ омог хэрэглэх түр зөвшөөрөл олгоно. Эрсдэлийн энэхүү шинжилгээгээр нэгдүгээр зэрэглэлийн кинетик бүхий химийн идэвхгүйжүүлэгчээр вирусийг идэвхгүйжүүлсэн эсэхийг харгалзан үзнэ. Цаашдын үнэлгээнд үйлдвэрлэлийн цуврал бүрийн идэвхгүйжүүлэлтийн кинетикт хийх хяналт-шинжилгээ болон тайлан бүртгэлд тавих шаардлагыг авч үзнэ..

2. Үйлдвэрлэх арга

Шүлхий өвчний вирусийг ариун нөхцөлд их хэмжээний дамжмал эсийн цийдмэг өсгөвөрт эсхүл дан үе эсэд өсгөвөрлөн эрсэгтөрөгч үйлдвэрлэхийг зөвлөдөг.

Вирусийн тохиромжтой омгийг ВНК-21 гэх мэт дамжмал эсийн цийдмэг эсхүл дан үе өсгөвөрт халдварлуулахад ашиглана. Ийм эсийн өсгөвөр нь бохирдуулагч бичил биетэн агуулаагүй гэдгийг баталгаажуулсан байна.

Вирусийн ургалт дээд хэмжээндээ хүрэхэд хурилдуурдах эсхүл шүүх аргаар тэжээлт орчныг тунгалагжуулна. Дараа нь нэгдүгээр зэрэглэлийн идэвхгүйжүүлэгч, ихэвчлэн бинари этиленэмин (БЭИ) хэлбэрт байгаа этиленэмин (ЭИ)-ээр вирусийг идэвхгүйжүүлнэ (Bahnemann, 1990). ЭИ ба БЭИ-тэй харьцах аюулгүй ажиллагааны журмыг бүрэн мөрдөх шаардлагатай. Хүргэх төвшрүүлгийг урьдчилан тооцсоны дагуу БЭИ-г вирусийн цийдмэгт нэмнэ. Идэвхгүйжүүлэлтийн кинетик болон идэвхгүйжүүлэлтийн хяналтын дүнг харуулахын тулд идэвхгүйжүүлэлтийг баталгаажуулж, баримтжуулна. БЭИ-ээр боловсруулах хугацаа, идэвхгүйжүүлэх температурыг тухайн бодит нөхцөл, ашиглах тоног төхөөрөмжид тохируулж баталгаажуулсан байх ёстой. Идэвхгүйжүүлэгч бодис, өөрөөр хэлбэл ЭИ ба БЭИ нь амьд вируст үйлчлэлгүй өнгөрөх магадлалыг бууруулахын тулд өсгөвөрлөх

савны агуулагдахууныг ариутгасан хоёрдогч саванд яаралтай шилжүүлэн хийж, идэвхгүйжүүлэлтийг баталгаатай тогтоосон кинетикийн дагуу, нэмэгдэж болзошгүй хүлээх хугацааг харгалзан явуулж дуусгах нь маш чухал юм. Идэвхгүйжүүлэх явцад мэдрэмтгий бөгөөд үр дүн нь тогтвортой давтагддаг аргаар вирусийн таньцад хяналт-шинжилгээ хийнэ. Идэвхгүйжүүлсний дараа хурааж авсан өсгөвөр дэх БЭ ба БЭИ-ийн аливаа үлдцийг, жишээ нь натрийн тиосульфатын өтгөн уусмал хийж эцсийн төвшрүүлэг 2% болтол нь саармагжуулна.

Идэвхгүйжүүлсэн вирусийг нэн нарийн шүүлтүүрээр өтгөрүүлнэ. Идэвхгүйжүүлсэн өтгөн вирусийг дараа нь хроматограф зэрэг аргаар цэвэршүүлнэ. Өтгөрүүлж, цэвэршүүлсэн эдгээр эсрэгтөрөгчийг вакцин үйлдвэрлэхэд ашиглах эсхүл нам температурт олон жил хадгалж, хэрэгцээ гарсан үед нь тохирох буферээр шингэлэн хүчлүүр нэмж вакцин хийнэ (Doel & Pullen, 1990).

Шүлхий өвчний ердийн вакцин ихэвчлэн тосон хүчлүүртэй эсхүл усан уусмал хэлбэртэй байдаг. Тосон хүчлүүртэй вакциныг минерал тос ашиглан голдуу тосон доторх усан цийдмэг байдлаар үйлдвэрлэнэ. Вакцины усан фазын тодорхой хэсгийг эсхүл бүгдийг нэмэхээс өмнө ихэвчлэн минерал тосыг эмульсжүүлэгч бодистой урьдчилан холиод коллойд нунтаглагчаар эсхүл үргэлжилсэн механик эсхүл хэт авианы урсгалаар эмульсжүүлнэ. Твин 80 зэрэг гадаргуугийн идэвхт бодис бага хэмжээгээр агуулсан усан фазад дахин эмульсжүүлж илүү нийлмэл бүтэцтэй давхар цийдмэг (ус/тос/ус) бэлтгэж болно. Өдгөө төрөл бүрийн цийдмэг хэлбэрээр худалдаанд гаргасан, хэрэглэхэд бэлэн тосон хүчлүүр олон байна.

Вакцины найрлагыг бүрдүүлэгч хүчлүүрийн нэг болох хөнгөн цагааны усан ислийн гельд вирусийг шингээж усан суурьтай вакциныг үйлдвэрлэнэ. Вакцины бүрэн найрлагад үл хөөсрүүлэгч, лактальбумины усан задардас, триптоз фосфатын шөл, амин хүчил, витамин, буферийн давс, бусад бодис зэрэг өөр өөр бүрэлдэхүүн хэсэг орно. Вакцины найрлагад ихэвчлэн сапонин зэрэг хүчлүүр, түүнчлэн хадгалааслагчийг оруулдаг.

Ямар ч вакцинд хүчлүүр, хадгалааслагч зэрэг бүрэлдэхүүн хэсгийг шинээр ашиглахдаа тэдгээрийг хүнсний зориулалтын мал, амьтанд хэрэглэхэд бүтээгдэхүүнд нь байж болох үлдцийг тооцож үзэх нь чухал бөгөөд хэрэглэгчдэд аюулгүй гэдэг хангалттай баталгааг үйлдвэрлэлийн албан ёсны зөвшөөрөл эрх бүхий байгууллагад гаргаж чадах эсэхийг үнэлнэ. Энэ шаардлагын улмаас хүнсний зориулалтын мал, амьтанд хэрэглэх вакцины хүчлүүр, хадгалааслагч бодисыг нарийн сонгох шаардлагатай болдог.

3. Үйлдвэрлэлийн явцын хяналт

Эсийн өсгөвөрт халдвар хийснээс хойш вирусийн таньц нь ийлдсэн хэвшлийн төрлөөс хамаарч ерөнхийдөө 18-24 цагийн хооронд хамгийн тохиромжтой түвшинд хүрнэ. Эсийн өсгөврийг эсийн мөхөл зэрэг хэд хэдэн үзүүлэлтийг тооцон түүнийг хурааж авах хугацааг шийднэ. Вирусийн төвшрүүлгийг тогтоохдоо халдварлах чанарыг сорих, сахароз эсхүл CsCl-ын нягтаар үелүүлэх арга эсхүл ийлдэс судлалын шинжилгээ ашиглана. Нэг нь нөгөөгөө нөхөж чадахуйц хэд хэдэн арга хэрэглэхийг эрхэмлэнэ.

3.1. Идэвхгүйжүүлэлтийн кинетик

Вирусийг идэвхгүйжүүлэх явцад идэвхгүйжүүлэлтийн түвшин болон шугаман хамааралд хяналт-шинжилгээ хийх зорилгоор тодорхой зайтай тогтоосон хугацаанд сорьц авна. Сорьц дахь вирусийн таньцыг шүлхий өвчний вируст өндөр мэдрэмтгий болох нь тогтоогдсон ВНК зэрэг эсийн өсгөвөрт халдвар хийж тодорхойлно. Ийм өсгөвөр нь статистикийн хувьд хангалттай тооны сорьц авч үр дүнгийн хэлбэлзэл бага байх нөхцөлд шинжлэх боломж олгоно. График байгуулахдаа: тодорхой зайтай тогтоосон хугацаанд авсан сорьцын халдварлах чанарын log10-ыг координатын хавтгайд цаг хугацааны эсрэг дүрслэх ба байгуулсан шулууны ядаж сүүлийн хэсгийн налалт нь шугаман биш, мөн шингэн бэлдмэлийн 10^4 литр тутам дахь халдвартай өчүүхэн хэсгийн тоо идэвхгүйжүүлэлтийн хугацааны төгсгөлд нэгээс доош орохооргүй төлөвтэй байгаа бол идэвхгүйжүүлэх аргачлал шаардлага хангахгүй байна гэж үзнэ.

3.2. Идэвхгүйжүүлэлтийн хяналт

Эсрэгтөрөгчийг үйлдвэрлэх явцдаа цуврал бүрийн хоргүй чанарыг шалгана. Вакцинд амьд вирусийн үлдэгдэл байхгүй болохыг тогтооход ашиглах эсийн өсгөврийн мэдрэмтгий чанарыг шалгаж вирусийн репликацид тохиромжтой эсэхийг баталгаажуулна. Идэвхгүйжүүлэлтийн дараа эсрэгтөрөгчийн цуврал бүрээс вакцины наад зах нь 200 тун эсрэгтөрөгчийг төлөөлж чадах сорьц авч эсрэгтөрөгчийн үйлдвэрлэлд ашигласантай аль болохоор нэг гарал үүсэлтэй, дан үе, мэдрэмтгий эсийн өсгөвөрт халдварлуулах замаар

халдвартай вирус байхгүй болохыг шалгаж тогтооно. Эсрэгтөрөгчийг өтгөрүүлэх шаардлага гарсан тохиолдолд өтгөрүүлсэн материал нь шинжилгээний мэдрэх чанар эсхүл хэмжилтэд нөлөөлөхгүй гэдгийг харуулах ёстой. Эсийн үе давхаргыг 2-3 хоногт өдөр бүр шалгаж улмаар хэрэглэсэн тэжээлт орчноо дан үе шинэ эсрүү шилжүүлээд анхны дан үе эсээ шинэ тэжээлт орчноор сэргээнэ. Энэ аргыг хэрэглэж маш цөөн тоогоор үлдсэн амьд вирусийг зорчуулалт хийх замаар олшруулж болох ба түүнийг эс эмгэгшүүлэх нөлөөний илэрцэд суурилан илрүүлнэ. Анхны вирусийн бэлдмэлийг ихэвчлэн гурван удаа зорчуулахад хэрэглэдэг. Дан үе хуучин эсийг хөлдөөж-гэсгээх замаар эс доторх вирусийг чөлөөлж түүнийг дараа дараагийн зорчуулалтаар илрүүлдэг өөр нэг хувилбар бий.

4. Эцсийн бүтээгдэхүүний цуврал хийх шалгалт

4.1. Хоргүй чанарын шалгалт

Бөөний савлагаатай, нийлүүлж, идэвхгүйжүүлсэн эсрэгтөрөгч, түүнийг агуулсан эцсийн бүтээгдэхүүнд хоргүй чанарыг шалгаж халдвартай вирус агуулаагүй болохыг баталгаажуулна. Эцсийн бүтээгдэхүүн дэх эсрэгтөрөгчийг хүчлүүрээс баталгаажсан тохирох аргын дагуу салгаж авна. Мэдрэмтгий эсийн өсгөврийн дан үед халдварлуулах замаар халдвартай вирус агуулаагүйг тогтоох шалгалтад вакцины 200-аас доошгүй тунг төлөөлөх (бүтээгдэхүүний бүх хэлбэрээс оруулах) сорьц хэрэглэж болно. Эсрэгтөрөгчийг салгаж авсны дараа дан үе эсэд тарихын тулд өтгөрүүлж болно. Шинжлэх аргачлалыг В.3.2. *Идэвхгүйжүүлэлтийн хяналт* хэсэгт толилуулав.

4.2. Ариун чанарын шалгалт

Идэвхгүйжүүлсэн, бөөний савлагаатай эсрэгтөрөгч, өтгөрүүлсэн эсрэгтөрөгч, найруулж эцэслэсэн бүтээгдэхүүний ариун чанарыг шалгана. Төрөл бүрийн бичил биетийг илрүүлэх арга, тэжээлт орчны талаар 1.1.9 дүгээр бүлэгт оруулав.

4.3. Ялгагдах чанарын шалгалт

Бөөний савлагаатай, нийлүүлж, идэвхгүйжүүлсэн эсрэгтөрөгч, өтгөрүүлсэн эсрэгтөрөгч, найруулж эцэслэсэн бүтээгдэхүүнд байвал зохих вирусийн омог агуулагдаж байгааг нотлон харуулдаг, ялган таних шалгалт хийнэ. Үйлдвэрлэсэн вакцинд тухайн үйлдвэрт бүртгэлтэй шүлхий өвчний бусад ийлдсэн хэвшлийн вирус агуулагдах ёсгүй ба түүнийг ийлдсэн хэвшилд өвөрмөц УТ-ПГУ зэрэг тохирсон аргаар шалгаж баталгаажуулна.

4.4. Цэвэршилтийн шалгалт

Цэвэршилт нь эцсийн бүтээгдэхүүн дэх шүлхий өвчний вирусийн ББУ-ийн түвшнээс хамаарна. Вакцин нь вакцинжуулсан популяцид вирусийн эргэлтийг ийлдсийн судлалаар тандахад хэрэглэдэг ийлдэс судлалын шинжилгээнд мэдрэгдэх хэмжээний ББУ-ийн эсрэгбие үүсгэхээргүй байх шаардлагатай. ББУ-аас цэвэршүүлсэн гэж үзэж байгаа бүтээгдэхүүний цэвэршилтийн түвшнийг нотлон харуулна. Эцсийн бүтээгдэхүүн нь урвалжит чанаргүй болохыг нотолно (В.5. *Вакцин бүртгүүлэхэд тавих шаардлага* хэсгийг үз). Цэвэршилт шаардлагын хэмжээнд тогтмол байгаа нь нотлогдсон, үүнийг үндэслэн вакцин бүртгүүлэх өргөдлийг нь зөвшөөрсөн, 1.1.8 дугаар бүлэгт заасан стандартын шаардлагыг ханган баталгаатай үйлдвэрлэл явуулдаг болох нь батлагдсан тохиолдолд эцсийн бүтээгдэхүүнд хийх шалгалтыг хийхгүй байхыг эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллага зөвшөөрч болно.

ББУ-ийн эсрэгбие агуулаагүйг шалгах гэж байгаа цувралын вакцинаар хоёроос доошгүй удаа тарьсан амьтны ийлдсийг шинжлэх замаар вакцины цэвэршилтийг нотлон харуулж болно.

4.5. Аюулгүй чанарын шалгалт

Эцсийн бүтээгдэхүүний аюулгүй чанарыг түүний цуврал бүрд баталгаажуулна. Хэсэг газар эсхүл тогтолцооны аливаа гаж хариу урвалыг илрүүлэхийн тулд аюулгүй чанарыг шалгадаг. Бүртгүүлэх баримт бичигт уг бүтээгдэхүүн нь аюулгүй чанарын үзүүлэлтийг хангаж байгааг нотлон харуулж баталгаажуулсан, үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа нь 1.1.8 дугаар бүлэгт заасан стандартын шаардлагыг хангаж байгааг баталгаажуулсан тохиолдолд эцсийн

бүтээгдэхүүнд шинжилгээ хийхгүй байхыг эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллага зөвшөөрч болно.

Идэвхийн шалгалтад ашигласан мал, амьтанд вакцины аюулгүй чанарын шалгалт хийж болно. Вакцины зөвлөсөн тунг зөвлөсөн замаар туршилтын мал, амьтанд олгоно. Хэрэв идэвхийг ХТХҮХ эсхүл ХТХ-аар үнэлж байгаа бол хэсэг газрын болон тогтолцооны хариу урвал вакцинжуулалтын дараа илэрч байгаа эсэхийг бүх амьтанд идэвхийн шалгалтын 30 хоногийн хугацаанд ажиглана. Хэрэв PD_{50}-г шалгаж байгаа бол дээрхийн адилаар вакцин тарьсан, эрүүл, ийлдэсний эерэг урвалгүй хоёроос доошгүй туршилтын мал, амьтныг 14-өөс доошгүй хоног ажиглана. Вакцинтай холбоотой гэж үзэх аливаа гаж хариу урвалд дүгнэлт хийж ийм вакцины цуврал зөвшөөрөл олгогдчихоос сэргийлнэ.

4.6. Дархлаа төрүүлэх идэвхийн шалгалт

Дархлаа төрүүлэх идэвхийг эцсийн байдлаар найруулж бэлтгэсэн бүтээгдэхүүнд, эсхүл өөр хувилбар болгон эсрэгтөрөгчийн санд шалгах, ингэхдээ бөөний савлагаатай, нийлүүлж, идэвхгүйжүүлсэн ижил эсрэгтөрөгчөөр бэлтгэсэн вакциныг төлөөлөх цуврал дээр шалгаж тогтооно.

Дархлаа төрүүлэх идэвхийг шалгах стандарт арга нь вакцинжуулалтын дараа халдвар хийх арга юм. Гэхдээ вакцин тарьсан мал, амьтанд үргэлжилж болох дархлааны хамгаалалтын хамаарлыг нэгэнт өмнө нь баталгаажуулсан бол хэрэглэхэд хялбар, мал, амьтны тавлаг байдлын асуудал үүсгэдэггүй шууд бус шалгалтын арга хэрэглэж болно. Дархлаа төрүүлэх идэвхийг туршилтын мал, амьтанд шалгадаг шууд бус арга нь үндсэндээ вакцинжуулалтын дараа хийх эсрэгбиеийн таньцлалт юм. Үүний оронд хэрэв зохих ёсоор баталгаажсан бол бусад аргыг хэрэглэж болно.

Шууд бус шинжилгээний үр дүн болон вакцины үр нөлөөний хоорондын шүтэлцээг тогтоохын тулд шууд бус шинжилгээний аргыг омог тус бүрийг нэг зүйлийн амьтанд хэрэглэхэд болон вакцины найрлага тус бүрд зориулан хэрэглэж тогтоох нь хамгийн тохиромжтой.

4.6.1 Хамгаалалтын таамагласан хувь (Maradei нар, Periolo нар, 1993)

Нэг удаа хийсэн вакцинжуулалтын дараа үхрийг халдварлуулах чанартай 10,000 тунгаар халдвар хийхэд үхэр хамгаалагдах магадлалаар хамгаалалтын хувийг таамаглан гаргана (ХТХ)-ийг тогтооно.

i) Бүтэн тун вакцин тарьснаас хойш 30-60 хоногт цуглуулсан мал нэг бүрийн ийлдэс шаардлагатай. Ийлдсийг 18-24 сарын настай 16 эсхүл 30 толгой үхэр бүхий бүлгээс цуглуулна.

ii) Энэ бүлэг амьтны ийлдэс, хяналтын хоёр үхрийн ийлдэс дэх шүлхий өвчний вакцины нэг угсааны омгийн эсрэгбиеийн таньцыг шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА эсхүл ВСУ-аар шинжилнэ (Б.2.1. Вирус саармагжуулах урвал, Б.2.3. Шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА хэсгийг үзэх).

iii) ЕЛИЗА-д ашигласан эсрэгтөрөгчийг БЭИ хэрэглэн идэвхгүйжүүлсэн байж болно.

iv) ХТХ-ийг ийлдэс судлалын таньц болон эмнэл зүйн хамгаалалтын хоорондын хамаарлыг урьдчилан тогтоосон хүснэгтээс лавлан тодорхойлно[2] (Maradei нар, 2008; Periolo нар, 1993).

v) Вакцинжуулсан 16 үхэртэй бүлэгт тухайн цувралын ХТХ 75%-иас доошгүй, эсхүл вакцинжуулсан 30 үхэртэй бүлэгт 70%-иас доошгүй байвал дархлаа төрүүлэх идэвх нь хангалттай гэж үзнэ.

Вакцинд хэд хэдэн ийлдсэн хэвшлийн омог орох нь бусад ийлдсэн хэвшлийн омгийн эсрэгбиеийн үүсэлтийг, эсхүл эсрэгбиеийн хамгаалж чадах таньцын хорриндын шүтэлцээг бууруулдаггүй.

[2] Хүснэгтийг Бразил дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторит хандан авч болно.

4.6.2 Хамгаалалтыг үнэлэх бусад арга

Вакцинаар үүссэн хамгаалалтыг төрөл бүрийн ЕЛИЗА, ВСУ хэрэглэн шууд бус замаар үнэлэх бусад арга нийтлэгджээ. Хэрэв туршиж байгаа вакцины омгийн хамгаалалт, хэрэглэж байгаа ийлдэс судлалын аргын хоорондын шүтэлцээ баталгаатай болохыг шинжлэх ухаанаар нотлон харуулсан нөхцөлд дээрх аргын үр дүнг хүлээн зөвшөөрч болно.

5. Вакцин бүртгэхэд тавих шаардлага

5.1. Үйлдвэрлэлийн явц

Вакциныг бүртгүүлэхэд зориулан вакцины үйлдвэрлэл, чанарын шалгалтын шинжилгээтэй холбоотой дэлгэрэнгүй мэдээллийг (В.1–4 дүгээр хэсгийг үзэх) тухайн улсын эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллагад илгээнэ. Эдгээр мэдээллийг гарал үүслийн улсаас зөвшөөрсөн үйлдвэрлэлийн цувралын хамгийн бага хэмжээний 1/3-ээс доошгүй хэмжээгээр гурав дараалан үйлдвэрлэсэн цувралаас бэлтгэнэ.

5.2. Аюулгүй чанар

Эрх бүхий байгууллагаас зөвшөөрөл авахын тулд вакцин хэрэглэж болох заалттай амьтны зүйл тус бүрээс наад зах нь найман амьтан сонгож туршилтын цуврал вакциныг зөвлөсөн замаар олгож *in-vivo* туршин түүний хэсэг газар болон тогтолцоонд үзүүлэх хорон чанарыг шалгаж үзнэ. Зөвшөөрөгдсөн хамгийн дээд хэмжээний эсрэгтөрөгч агуулсан вакцин ашиглан түүний давхар тун (хоёр тарилт) болон дан тунг давтан тарих (14 хоногийн дараа) туршилт явуулахыг зөвшөөрдөг. Нийтдээ гурван удаа тарина. Мал, амьтанд вакцины тарилт бүрийн дараах 14-өөс доошгүй хоногийн хугацаанд хэсэг газрын болон тогтолцооны хариу урвалыг шалгана. Вакцин хэрэглэсэнтэй холбоотой гэж үзэх аливаа гаж хариу урвалд дүгнэлт хийж тийм вакциныг тухайн улсын эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллага хүлээн зөвшөөрчихөөс сэргийлнэ.

5.3. Үр нөлөө

Вакцины үр нөлөөг вакцинжуулсан амьтанд амьд вирус халдварлуулж түүнээс хамгаалах чадварыг амьтанд шууд аргаар аль эсхүл вакцины хамгаалалтын төвшинг сайтар харуулж чадах шүтэлцээ бүхий шинжилгээний аргад тулгуурлан *in-vitro* орчинд шууд бус аргаар тогтооно. Шинжилгээний хэмжлийн эргэлзээг түүний нөлөөлөл хэр зэрэг төвшинд байгааг үнэлэхдээ авч үзнэ (Goris нар, 2008). Вакцин үйлдвэрлэхэд ашиглахаар зөвшөөрөл хүсэж байгаа омог тус бүрд вакцины үр нөлөөг тогтооно.

Тухайн бүс нутагт хэрэглэж байгаа вакцины вирусийн үндсэн омогт тохирох шүлхий өвчний лавлагааны амьд вирусийг ДМАЭМБ-ын шүлхий өвчний бүсийн лавлах лаборатори болон үндэсний мал эмнэлгийн эрх бүхий байгууллагаас тодорхой нөхцөлтэйгөөр авч болно. Тэдгээр лавлагааны омгийг үлэмж нам температурт хадгалах ба илгээхдээ тээвэрлэлтийн журмыг чанд мөрдөнө.

Хэсэг хэсгээр хуваан цаашид халдвар хийж байхад зориулсан нөөц вирусийг 6-аас дээш сарын настай, шүлхий өвчний вирусийн эсрэгбие агуулаагүй хоёроос доошгүй үхрээс авсан гэмтэлтэй эдээс бэлтгэнэ. Туршилт хийх эдгээр үхрийг эм бэлдмэлээр номхруулсны дараа цийдмэгийг хэлний хучуур эд дотор 20 орчим хэсэгт 0.1 мл-ээр тарина. Ойролцоогоор хоёр хоногийн дараа буюу эдийн гэмтэл бүрэн илрэх үед хэлний үлхийрсэн эд эсхүл бусад хэсэгт гарсан гэмтэл, үлхийн шингэнийг цуглуулж авна.

Цуглуулсан эдийг нухаж зөөлрүүлээд 2%-ийн цийдмэг бэлтгэнэ. Цийдмэгийг 0.2 мкм шүүлтүүрээр шүүж хэсэг хэсгээр тасалж хуваагаад шингэн азотын хийн давхаргад богино хугацаанд хөлдөөх замаар дараа халдвар хийхэд хэрэглэх вирусийн нөөцийг бүрдүүлнэ. Нөөц эх вирусийн халдварлах таньцыг эсийн өсгөвөр ($TCID_{50}$) болон хоёр үхэрт (BID_{50}) (үхрийг 50% халдварлуулах тун) аль алинд тодорхойлно.

Номхруулсан хоёр үхрийн хэлний хучуур эдэд арав дахин дараалан (1/10-аас 1/10,000 хүртэл) шингэлсэн вирусийн шингэлэлт тус бүрээс дөрвөн хэсэг газарт тарина. Үхэрт таньцыг 2 хоногийн дараа уншина. Таньцыг Спирман-Карберийн аргаар үхэрт тооцоолоход ихэнхдээ 0.1 мл-д 10^6 $TCID_{50}$-иас дээш, харин 10^5 BID_{50}-иас дээш байна. Үхэрт халдвар хийх 10,000 BID_{50} шингэлэлт бүхий нийт 2 х 0.1 мл эзлэхүүнийг 50% хамгаалах тун (PD_{50}) болон

хөлд үүсэх түгмэл халдвараас хамгаалах (ХТХҮХ) аль ч туршилтад хэлний дээд гадаргуугийн хучуур эдийн дотор тарина.

5.3.1 PD_{50} туршилт

Янз бүрийн хэмжээний вакцин тарьсан амьтны бүлэгт халдвартай вирус халдварлуулахад түүнээс хамгаалж байгаа чадвараар вакцины хамгаалах тунг тогтооно. Туршилтад өмнө нь шүлхий өвчний эсрэг вакцин тарьж байгаагүй, шүлхий өвчний вирусийн эсрэгбие агуулаагүй, наад зах нь 6-аас доошгүй сарын настай үхрийг шүлхий өвчнөөр тайван нутгаас сонгоно. Тус бүр нь таваас доошгүй үхэртэй гурван бүлэгт үйлдвэрлэгчийн зөвлөсөн замаар вакциныг олгоно. Амьтны бүлэг тус бүрд вакциныг янз бүрийн хэмжээгээр тарьж олон янзын тунг олгоно. Жишээ нь хэрэв шошго дээр нь вакцины 1 тун нь 2 мл хэмжээтэй гэж заасан бол 0.5 мл нь ¼ тун, 0.2 мл нь 1/10 тун болно. Туршилтын амьтан болон вакцин тариагүй хяналтын хоёр амьтанд вакцин тарьснаас хойш 3 долоо хоног (усан) эсхүл 4 долоо хоног (тосон)-ийн дараа вакцин дахь вирусийн хэвшилд тохирох, үхрийн бүрэн хоруу чанартай вирусийн цийдмэгээр халдвар хийнэ. Хэлний дээд гадаргуугийн хоёр өөр газрын (нэг хэсэгт 0.1 мл) хучуур эдэд нийт 10,000 BID_{50}-тай тэнцүү хэмжээгээр тарьж халдвар хийнэ. Амьтанд наад зах нь 8 хоног ажиглалт хийнэ. Хэрэв халдвараас хамгаалагдаагүй бол амьтны хэлнээс өөр газар гэмтэл үүснэ. Халдвар хийснээс хойш 7 хоногийн дотор наад зах нь нэг хөлд шүлхий өвчний гэмтлийн шинж тэмдэг илэрвэл вакцинжуулсан амьтанд хамгаалалт үүсээгүй байна гэж үзнэ. Хяналтын амьтанд наад зах нь гурван хөлд гэмтэл үүснэ. Бүлэг тус бүрээс хамгаалагдсан мал, амьтны тоогоор вакцины PD_{50} хэмжээг тооцоолно. PD_{50} хэмжээг тооцоолох олон янзын арга байдаг ч ихэвчлэн Карберын (1931) арга зүйд суурилсан PD_{50} хэмжээг тооцоолох аргыг хэрэглэхийг эрхэмлэдэг. Вакцинд 3-аас доошгүй PD_{50} үхэрт тарих тун тутамд агуулагдаж байх ёстой..

5.3.2 Хөлд үүсэх түгмэл халдвараас хамгаалах чанарын шалгалт

PD_{50} туршилтынхтай ижил шалгуурыг хангасан, 18-24 сарын настай, шүлхий өвчний ийлдсийн шинжилгээгээр сөрөг урвалтай 16 үхэр бүхий бүлгийг үхэрт заасан бүтэн тунгаар, вакцин үйлдвэрлэгчийн зөвлөсөн зам, хэмжээгээр тарина. Туршилтын амьтан болон вакцин тариагүй хяналтын хоёр амьтанд вакцин тарьснаас хойш 4 ба түүнээс дээш долоо хоногийн дараа вакцин дахь вирусийн хэвшилд тохирох, үхрийн илт хоруу чанартай вирусийн цийдмэгээр халдвар хийнэ. Хэлний дээд гадаргуугийн хоёр өөр газрын (нэг хэсэгт 0.1 мл) хучуур эдэд нийт 10,000 BID_{50} -тай тэнцүү хэмжээгээр тарьж халдвар хийнэ. Амьтанд 7-8 хоног ажиглалт хийнэ. Хэрэв халдвараас хамгаалагдаагүй бол вакцин тарьснаас хойш 7 хоногийн дотор хөлд нь гэмтэл үүснэ. Хяналтын амьтны наад зах нь гурван хөлд гэмтэл үүснэ. Сэргийлэх зорилгоор хэрэглэх вакцин бол түүнийг тарьсан 16 амьтнаас 12-оос доошгүй нь халдвараас хамгаалагдаж байх ёстой. Энэ туршилт вакцины нэг тунд хамгаалалтын хэдэн тун агуулагдаж байгааг тодорхойлохгүй ч вакцин тарьсны дараа халдвар хийсэн 16 амьтны 12 нь хамгаалагдаж PD_{50} нь 3 байгаа нь туршилт хоорондын харьцуулалтаас харагдана (Vianna Filho нар, 1993).

5.3.3 Вакцины үр нөлөөг шууд бус аргаар тогтоох

Халдвар хийх замаар вакцины үр нөлөөг шууд турших боломжгүй бол үндэсний эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллага хэрэв 10,000 BID_{50}-иар халдвар хийхэд тогтдог хамгаалалт болон үүссэн эсрэгбиеийн шүтэлцээг тогтоосон нөхцөлд шууд бус (вирус саармагжуулах эсхүл шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА) арга хэрэглэх шийдвэр гаргаж болно.

5.3.4 Бусад зүйл амьтанд үзүүлэх вакцины үр нөлөө

Хонь, ямаа, гахай, эсхүл одос үхэр зэрэг бусад зүйлийн амьтанд вакцины үр нөлөөг шалгах арга өөр, эсхүл хараахан стандартчилагдаагүй байна. Ерөнхийдөө үхэрт хийсэн туршилт амжилттай үр дүн үзүүлсэн бол тухайн вакциныг бусад зүйл амьтанд хэрэглэж болохуйц чанартайг харуулах хангалттай нотолгоо гэж үздэг. Вакциныг юуны өмнө үхрээс бусад зүйлийн амьтанд хэрэглэхээр үйлдвэрлэсэн бол вакцины дархлаа төрүүлэх идэвхийг тэр зүйл амьтанд шалгах нь илүү зохистой байж болно. Хонь, ямаа, Африкийн одос (*Syncerus caffer*) эсхүл Азийн одос (*Bubalus*

bubalis) үхрийн тухайд шүлхий өвчний шинж тэмдэг ихэвчлэн бүдэг илэрдэг тул дархлаа төрүүлэх идэвхийг эдгээр зүйл амьтанд илрэх эмнэл зүйн шинж тэмдэгт суурилан шалгах гэж оролдсоноос үхэрт хийх идэвхийн шалгалтын дүн вакцины чанарыг илүү найдвартай илэрхийлнэ.

5.4. Цэвэршилт: ББУ-ийн эсрэгбиеийг шалгах

Тодорхой популяци доторх вирусийн эргэлтийг ББУ-ийн эсрэгбие илрүүлэх аргаар шалгана. Үүнээс гадна шүлхий өвчний дэгдэлтийн дараа вакцин хэрэглэсэн тохиолдолд ДМАЭМБ-ын Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекст зааснаар вакцинжуулсан мал, амьтанд ББУ-ийн эсрэгбиеийг тодорхойлох нь шүлхий өвчнөөр тайван статусыг сэргээх нэг шалгуур болдог. Үүний нэгэн адил, вакцин хэрэглэдэг ч шүлхий өвчингүй гэдгээ хүлээн зөвшөөрүүлэхийг хүссэн улс орон шүлхий өвчний халдварын үр дүнд үүсдэг ББУ-ийн эсрэгбие вакцинжуулсан мал, амьтанд байхгүй болохыг шинжилгээгээр харуулж вирусийн эргэлтгүй болохыг нотолно. Ийм учраас шүлхий өвчний вакцины найрлагад ашигладаг эсрэгтөрөгчийг дээрх нөхцөл байдалд ашиглах тохиолдолд түүнийг цэвэршүүлж ББУ-ийн агууламжийг бууруулах хэрэгтэй. Үйлдвэрлэгч ийм цэвэршүүлэлт хийхтэй холбоотой үйл ажиллагааг дэлгэрэнгүй баримтжуулахын хамт энэ талаар бүтээгдэхүүний бичиг баримтад тусгах үүднээс тусгай зөвшөөрөл авах үйл ажиллагааны нэг хэсэг болгон тухайн бүтээгдэхүүн нь ББУ-ийн эсрэгбие үүсгэхгүй гэдгийг нотлох ёстой. Цэвэршилтийг шалгах ажилд вакцины бүтэн тун хэрэглэх ба 8-аас доошгүй үхэрт эхний тарилтаас хойш 28-30 хоногт сэргээх тунгаар вакцинжуулсны дараах 28-30 хоногт цэвэршилтийг шалгана. Сэргээх тунгаар вакцинжуулсны дараа 28-30 хоногт шалгахад нэг амьтан урвал үзүүлбэл зөвшөөрч болно. Харин сэргээх тунгаар вакцинжуулсны дараа 28-30 хоногт хоёроос олон амьтан урвал үзүүлбэл тухайн цуврал вакциныг шалгалтад тэнцүүлэхгүй. Хэрэв хоёр амьтан урвалтай бол үйлдвэрлэгч тухайн цувралыг дахин шалгах хүсэлт гаргаж болно. Вакцин үйлдвэрлэх эрх олгоход зөвшөөрөгдсөн омгийг хамгийн олон тоо, дээд хэмжээгээр нь агуулсан вакцины бүрэн тунгаар ямар ч халдваргүй 8-аас доошгүй толгой үхрийг вакцинжуулах нь шалгалт хийж болох зөвлөсөн арга юм. Үхрийг 21-30 хоногийн зайтай хоёроос доошгүй удаа вакцинжуулах ба дараа нь вакцин дахин тарих бүрийн өмнө болон сүүлийн вакцинжуулалтаас хойш 30-60 хоногт Б.2.4. ***Бүтцийн бус уургийн шинжилгээ*** гэсэн хэсэгт тодорхойлсон аргаар ББУ-ийн эсрэгбиеийг тодорхойлно. Вакциныг олон удаа тарьж шалгахад ББУ-ийн эсрэгбиеийн шинжилгээ сөрөг дүн үзүүлсэн бол уг вакцин ББУ-ийн эсрэгбие үүсгэдэггүйг гэрчилнэ. Эдгээр үхэр нь В.5.2. *Аюулгүй чанар* хэсэгт дурдсан аюулгүй чанарын шалгалтад ашигласан үхэр байж болно.

5.5. Дархлаа үргэлжлэх хугацаа

Шүлхийн вакцины үүсгэх дархлааны үргэлжлэх хугацаа (Д.Ү.Х) нь түүний үр нөлөөнөөс (найрлага, эсрэгтөрөгчийн эзлэх хувь) хамаарна. Вакцин үйлдвэрлэх албан ёсны зөвшөөрөл олгох журам ёсоор вакцин үйлдвэрлэгч тухайн вакцины үүсгэх дархлааны үргэлжлэх хугацааг зориуд халдвар хийх аргаар эсхүл В.5.3 ***Өвчнөөс хамгаалахаар заасан хугацааны төгсгөл үед үр нөлөөг шалгах*** хэсэгт заасан арга, амьтан ашигладаг ийлдэс судлалын арга зэрэг баталгаажсан орлуулах аргаар В.5.3. хэсгийн заалтыг мөрдөн нотлон харуулна. Дархлаа үргэлжлэх хугацааг уг вакциныг хэрэглэж болох заалттай амьтны зүйл бүрд судлах эсхүл амьтны зүйлийг тодорхой заагаагүй бол вакцин үйлдвэрлэгч дархлаа үргэлжлэх хугацааг зааж өгнө. Үүний нэгэн адилаар үйлдвэрлэгч дээрх зааварчилгааны дагуу дархлаа сэргээх зөвлөсөн горимын үр дүнг ийлдсэнд илрэх эсрэгбиеийн хариу урвалын түвшин, өөрчлөлтийг хэмжих замаар нотлон харуулна.

5.6. Тогтвортой байдал

Тосон цийдмэг вакцин болон бусад бүх вакцины тогтворшлыг вакцин үйлдвэрлэх албан ёсны зөвшөөрөл авахын тулд хийдэг вакцины хүчинтэй хугацаа тогтоох судалгааны нэг хэсэг болгон нотлон харуулна.

Шүлхий өвчний ердийн вакцины хүчинтэй хугацаа 2–8°С-д ихэвчлэн 1-2 жил байна. Вакциныг хэзээ ч хөлдөөж болохгүй бөгөөд дээр заасан температурт хадгална.

Вакцины тогтворшлыг В.5.3. *Үр нөлөө* хэсэгт заасантай ижил аргаар вакцины хүчинтэй хугацааны төгсгөлд шалгана.

5.7. Анхааруулга

Шүлхий өвчний орчин үеийн вакцинууд халдварлах аюулгүй, вакцин таригч этгээдэд хор нөлөө үзүүлдэггүй. Вакцинаар өөрийгөө тарьсан тохиолдолд авах эмнэлгийн тусламжийн талаар вакцин үйлдвэрлэгч тодорхой сэрэмжлүүлэг урьдчилж өгнө.

6. Өтгөрүүлсэн эсрэгтөрөгчийг хадгалах, хяналт-шинжилгээ хийх

Вакцины банкны олон улсын стандартыг 1.1.10 дугаар бүлэгт оруулав.

Хожим шүлхий өвчний вакцин үйлдвэрлэхэд хэрэглэх өтгөрүүлсэн эсрэгтөрөгчийг B.2 хэсэгт тодорхойлсны дагуу хэт нам температурт хадгалах нь хэрэгцээ гарсан үед үйлдвэрлэх вакцинд ашиглах дархлаа үүсгэх материалын бэлэн нөөцтэй байлгадаг сайтар хэвшсэн арга ажиллагаа юм. Энэ нь яаралтай үед хэрэглэх зориулалттай стратегийн нөөц эсрэгтөрөгчийг хадгалах суурь болох төдийгүй үйлдвэрлэгч төрөл бүрийн эсрэгтөрөгчийн омгийг нэн даруй ашиглаж богино хугацаанд вакцин үйлдвэрлэж, хэрэглэгчдэд хүргэх боломжтой болдог (Lombard & Fussel, 2007). Ийм нөөц бүрдүүлэлт нь ялангуяа олон цэнтэй вакцины захиалгын дараа гарч болох хүлээлгийн хугацааг үлэмж багасгана. Ийнхүү нөөц бүрдүүлэхийн өөр нэг давуу тал нь чанарын шалгалтын ихэнхийг тээвэрлэлтээс өмнө дуусгах боломжтойд оршино. Өтгөрүүлсэн эсрэгтөрөгчид B.1-4 хэсэгт заасан стандартаар хяналт тавих ёстойг тэмдэглэх нь зүйтэй.

6.1. Хадгалах нөхцөл

6.1.1 Барилга байгууламж, тоног төхөөрөмж

Өтгөрүүлсэн эсрэгтөрөгчийг хадгалахтай холбоотой бүх асуудал 1.1.8 дугаар бүлэгт заасан шаардлага зэрэг олон улсын хэмжээнд хүлээн зөвшөөрөгдсөн шаардлагыг бүрэн хангасан байх нь чухал юм. Байр, байгууламж, тоног төхөөрөмж, арга ажиллагаа нь хадгалагдаж байгаа эсрэгтөрөгчийн аюулгүй байдлыг хангасан, задлах, бохирдох, гэмтэхээс хамгаалсан байна.

6.1.2 Хадгалж байгаа эсрэгтөрөгчийг хамгаалах

Ялангуяа вакцины нөөцийг ДМАЭМБ-ын гишүүн улс хамтран ашигладаг бол, нөгөөтээгүүр яаралтай үед гишүүн улс бүрд шаардагдах вакцины тоо харилцан адилгүй байдаг бол хадгалах вакцины тунгийн тоо эсхүл хэмжээг анхааран тооцоолох нь чухал. Тодорхой омгийн вакциныг хэд хэдэн цувралаар үйлдвэрлэж томоохон нөөц бүрдүүлэх шаардлага гарах үед вакцины сангийн менежер вакцины шалгалтад зориулан вакцины цуврал тус бүрийг төлөөлж чадах эцсийн хольцыг найруулах, эсхүл вакциныг найруулах болон/эсхүл чанар шалгах ажлыг хөнгөвчлөх үүднээс тус тусдаа үйлдвэрлэсэн цувралыг тохиромжтой үед нь холих шаардлагыг харгалзан үзэх хэрэгтэй.

Өтгөрүүлсэн эсрэгтөрөгчийг хадгалах савны хийц чухал ач холбогдолтой. Дулаанаар ариутгах, хүйтэнд хадгалах температурын горимд эвдрэхгүй, хагарахгүй байх шаардлага хангасан материалаар хийсэн савыг хэт нам температурын орчин нөхцөлд хэрэглэх нь чухал юм.

6.1.3 Хадгалах эсрэгтөрөгчийг шошголох

Өтгөрүүлсэн эсрэгтөрөгчийг бэлэн вакцин эсхүл үйлдвэрлэлээс гарч байгаа вакцин шиг шошголох шаардлагагүй бөгөөд “боловсруулалтад байгаа” материал гэж шошголно. Хэт нам температурын нөхцөлийг удаан тэсвэрлэхээр шошготой байна. Туршлагаас үзвэл, шаардлагатай мэдээллийг багтаах хэмжээтэй металл, хуванцар зүүлтийг лонхонд шошго болгон зүүх нь хамгийн оновчтой хувилбар байв. Эсрэгтөрөгч/вакцины омог, цувралын дугаар, хүлээн авсан огноо, тухайн савны эсхүл барааны дугаарыг тодорхой оруулна. Дээрх мэдээллийг зүүлт дээр гаргацтай, арилдаггүй тэмдэглэгч үзгээр бичнэ. Хадгалалтын бүртгэл, савны байршлын мэдээллийг нямбай хөтөлнө.

6.2. Хадгалж байгаа өтгөн эсрэгтөрөгчид хяналт-шинжилгээ хийх

Хэрэглэх шаардлага гарах үед эсрэгтөрөгчийг аль болохоор үр нөлөөг нь алдагдуулахгүйгээр хадгалах үүднээс түүнийг дээд зэргээр арчилж байнга хяналт-шинжилгээ хийж байх нь нэн чухал. Иймд эдгээр эсрэгтөрөгчид тогтмол хугацааны хяналт-шинжилгээ хийх, үүний дотор шаардлагатай газарт нь эсрэгтөрөгчийн бүрэлдэхүүн хэсгийн үл задрал эсхүл эцсийн бүтээгдэхүүний байх ёстой идэвхийг хангахын тулд зохих хугацааны давтамжтайгаар шинжилгээ хийж байх зохицуулалт хийнэ.

Шүлхий өвчний эсрэгтөрөгчийн санд хийх хяналт-шинжилгээнд 146S уургийн тоо хэмжээ, вакцинжуулалтын дараах ийлдэс судлал, вакцинжуулсан мал, амьтанд халдвар хийх судалгааны ажил орно. Эдгээр судалгааг эсрэгтөрөгч хүлээн авсан үедээ болон цаашид 5 жил тутамд хийх шаардлагатай.

Эсрэгтөрөгчийн нөөцөд хийх шинжилгээнд зориулан том савлагаатай өтгөрүүлсэн эсрэгтөрөгчийг төлөөлж чадах жижиг хэмжээтэй хэд хэдэн сорьц бэлтгэнэ. Шүлхий өвчний эсрэгтөрөгчийн жижиг хэмжээтэй хэсэг нь ойролцоогоор нэг мг эсрэгтөрөгчийг төлөөлөх хэмжээний эзлэхүүнтэй байдаг. Эдгээр жижиг хэсгүүдийг эсрэгтөрөгчийн том нөөцтэй хамт зэрэгцүүлэн хадгална.

7. Өтгөрүүлсэн эсрэгтөрөгчөөс бэлтгэсэн вакциныг яаралтай хэрэгцээнд гаргах

Онц яаралтай нөхцөлөөс гадна үндэсний эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллагын гэрээгээр зохицуулсан бол хэрэв идэвхгүйжүүлээд томоор савласан эсрэгтөрөгч, вакцины бусад бүрэлдэхүүн хэсгийн ариун чанарыг шалган тогтоосон, түүнчлэн идэвхгүйжүүлж томоор савласан ижил эх эсрэгтөрөгчөөс бэлтгэсэн вакциныг төлөөлж чадах цувралын аюулгүй чанарыг шалгаж, идэвхийг тодорхойлсон нөхцөлд тухайн цуврал вакциныг идэвхийг нь тодорхойлохоос өмнө чанарын шалгалтыг гүйцээлгүйгээр хэрэгцээнд гаргаж болно. Энэ хүрээнд, хэрэв хэрэгцээнд гаргах гэж байгаа вакцинтай ижил найрлагатай ч тухайн цувралд орсон эсрэгтөрөгчийн эсхүл эсрэгтөрөгчүүдийн тоо хэмжээгээр илүү бол тухайн вакцины цувралыг төлөөллийн цуврал гэж үзэхгүй.

Г. ВАКЦИНЫ ТОХИРЦЫН ШАЛГАЛТ

1. Оршил

Шүлхий өвчин гардаг нутагт вакцинжуулалтын хөтөлбөр хэрэгжүүлэх, түүнчлэн шүлхий өвчин шинээр тохиолдоход хэрэглэх вакцины эсрэгтөрөгчийн нөөц бүрдүүлэн хадгалахад шаардагддаг вакцины тохиромжтой омог сонгох ажил шүлхий өвчинтэй тэмцэх ажлын чухал хэсэг юм. Вакцины найрлагыг өөрчлөх, шинэ омог ашиглах шийдвэр гаргахдаа олон талаас нь, юуны өмнө туршилт, эпидемиологийн болон хээрийн ажиглалт судалгааны дүнг харгалзан үзнэ.

Шүлхий өвчний вирусийн нэг ийлдсэн хэвшлийн эсрэг вакцинжуулахад бусад ийлдсэн хэвшлээс солбицон хамгаалахгүйгээс гадна нэг ийлдсэн хэвшлийн өөр омгийн эсрэг бүрэн эсхүл огт хамгаалахгүй байж болно. Вакцины хэрэглэх заалтад орсон амьтныг вакцинжуулж, дараа нь вирусийн өсгөвөрт (түүний эсрэг хамгаалалт шаардлагатай гэж үзсэн) зориуд өртүүлж халдварлуулах нь солбицон хамгаалах чанарыг тогтоох хамгийн найдвартай, шууд арга юм. Энэ нь вакцины дархлаа төрүүлэх идэвх, солбицон хамгаалах чанар аль алиныг харуулна.

Гэвч ийм ажилд шүлхий өвчний амьд вирус шаардагдах ба биохамгааллын зохих түвшний арга, дадлыг хэрэгжүүлэх ёстой. Барилга байгууламж, хэрэгсэл нь 1.1.4 *Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* бүлэгт тайлбарласан эрсдэлийн дүн шинжилгээгээр тодорхойлогдох биоаюулаас хамгаалах зохих түвшний шаардлагыг хангасан байна. Аюулгүй байдлын асуудлаас гадна энэ арга ажиллагаа нь удаашралтай, өндөр өртөгтэйгөөс гадна ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторийн нарийн мэргэжлийн экспертийн үйлчилгээ шаардагдана. Боломжтой нөхцөлд ийм судалгааг *in-vitro* хувилбараар гүйцэтгэж амьтан ашиглахаас зайлсхийх хэрэгтэй.

Шүлхий өвчний вирусийн омог хоорондын эсрэгтөрөгчийн ялгааг тоон утгаар гаргахад ийлдэс судлалын төрөл бүрийн *in vitro* аргыг ашиглах замаар вакцины омог болон хээрийн өсгөврийн хооронд байж болох солбицон хамгаалалтыг тооцоолно. Эпидемиологийн ажиглалт судалгаатай хамтатган хийх удам зүйн болон эсрэгтөрөгчийн шинж чанарын судалгаа нь мөн вакцины тохирц тогтоох шаардлагатай байж болох шинэ омог гарч ирж байгааг илрүүлэх бөгөөд нөгөөтээгүүр ялгаж авсан

өсгөвөр нь вакцины тохирцыг өмнө нь тогтоочихсон омогтой адил төстэй болохыг харуулах боломжтой. Ийм шинжилгээг 1.1.4, 1.1.5 дугаар бүлэгт заасан *Мал эмнэлгийн шинжилгээний лабораторийн чанарын удирдлага* стандартын дагуу ажилладаг лабораторид гүйцэтгэх ба ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид шинжлүүлэхийг эрхэмлэнэ.

Сорьцыг 1.1.3. *Биологийн материалыг тээвэрлэх* бүлэгт заасны дагуу тээвэрлэнэ.

Вакцины дархлаа төрүүлэх идэвх болон сэргээх тун тухайн вакцин дахь эсрэгтөрөгчийн үүсгэх эсрэгбиеийн хүрээнд нөлөөлнө. Дархлаа төрүүлэх өндөр идэвхтэй вакцин бие махбодод дархлааны хариу урвалыг хүчтэй өдөөдгөөс гетеролог өөр вирусээс хамгаалдаг болчихож болно. Үүнээс гадна вакцины сэргээх тун түүний үр нөлөөг нэмэгдүүлж, хэдийгээр бүрэн хамгаалалт оройтож тогтож болзошгүй ч вакцины эсрэгтөрөгчийн үүсгэх эсрэгбиеийн хүрээ тэлнэ (Pay, 1984).

2. Вакцины тохирц шалгахад ашиглах вирусийн хээрийн омог сонгох

Аливаа дэгдэлтээс төлөөлөл болгон хоёр ба түүнээс дээш өсгөвөрт вакцины тохирцыг шалгаж үнэлнэ.

Вирусийг сонгохдоо эпидемиологийн мэдээлэлд суурилах, жишээ нь вирусийг газар зүйн өөр өөр байршлаас өвчний дэгдэлтийн янз бүрийн шатанд ялгах, эсхүл төрөл бүрийн эзэн амьтнаас ялган авна (Alonso нар, 1987). Вакциныг бодитойгоор хэрэглэхэд түүний хамгаалалт илэрхий буурах зэргээр вакцины чанарт эргэлзээ үүсэх нь вакцины тохирцын чухал шалгуур үзүүлэлт бөгөөд вакцины чанартай холбоотой бусад шалтгааныг (вакцинжуулалтын хүртээмж зохисгүй, хүйтэн хэлхээ хангалтгүй, сэргээх тун хэрэглээгүй, хяналтын арга хэмжээ муу гэх мэт) сайтар судлан тогтоох шаардлагатай.

Хээрийн омгийн ийлдсэн хэвшлийг тогтооход хэдийгээр ижил гарлын эсрэгбиед суурилсан арга, удамшлын хэвшил тогтоох арга хэрэглэж болох ч ихэвчлэн хэвшил өвөрмөц урвалж ашиглан ЕЛИЗА эсхүл ХХУ-аар тодорхойлно. Хэрэв Д.4 *Вакцины тохирцын шалгалт* хэсэгт дурдсан аргаар шинжилгээ хийхэд тухайн лабораторийн чадавхаас давсан вирусийн олон өсгөвөр байгаа бол өсгөврүүдээс урьдчилан сонголт хийнэ.

Тохирох сорьцыг орхигдуулах эрсдэлийг багасгах үүднээс лабораторид хүлээн авсан бүх сорьцыг урьдчилан сонголтод хамруулна. Ижил гарлын эсрэгбие ашигладаг ЕЛИЗА арга хэрэглэн эсрэгтөрөгчийн шинж чанарыг тодорхойлох ийлдэс судлалын баталгаажсан арга хэрэглэхийг зөвлөдөг. Ялган авсан өсгөврийн популяцийн удамшлын гарал үүсэл ижил эсэх, хэрэглэхэд бэлэн байгаа вакцины омгоос тэдгээрийн удамшлын ялгаатай байдлыг баталгаажуулахад VP1 уургийн дараалыг ашиглана.

Вирусийн шинэ омог гаднаас нэвтрэхэд өвчин энд тэндгүй дэгдэн түргэн тархдаг ба ийм эпидемийн үед гарган авсан өсгөврийн вакцины тохирцыг тэргүүн ээлжид шалгана. Үүнээс гадна дэгдэлтийн үеэр зонхилж байсан өсгөвөрт вакцины тохирцын шинжилгээ хийх нь хамгийн сайн сонголт юм. Вакцины омгоос ихээхэн ялгаатай бөгөөд дэгдэлтийн тархалтад үл зонхилох өсгөвөрт хээрийн идэвхтэй тандалтаар хяналт-шинжилгээ хийнэ.

3. Тохирцын шалгалтад хэрэглэх вакцины омог сонгох

Вирусийн ийлдсэн хэвшил, хээрийн өсгөврийн гарал үүслийн нутаг болон шинж чанарын талаарх шаардлагатай аливаа мэдээлэл, гарал үүслийн нутагт хэрэглэдэг вакцины омог нь вакцины тохирц шалгахад сонгох вакцины омгийг тодорхойлно. Тухайн вакцины омгийн тохирцыг шалгах урвалжийн олдцоос хамаарч шинжилгээний цар хүрээ хязгаарлагдаж болох юм. Ийм асуудал гаргахгүйн тулд вакцин үйлдвэрлэгч эцсийн бүтээгдэхүүний цувралын идэвхийг шалгах ажлын хүрээнд авсан вакцинжуулалтын дараах ийлдсийг вакцин худалдан авагч болон ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториос хүссэн үед нь өгч байх ёстой.

Түүнчлэн ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторийг вакцины холбогдох омог ашиглан вакцинжуулалтын дараах лавлагааны ийлдэс үйлдвэрлэж, баталгаатай бэлэн байлгахыг зөвлөдөг. Вакцины тохирц шалгах нь дараах хоёр зорилготой: нэгдүгээрт, урьдчилан сэргийлэх төлөвлөгөөт вакцинжуулалт эсхүл вакцины тохирцод ердийн вакцинжуулалттай ижил шаардлага тавиад байдаггүй яаралтай вакцинжуулалт явуулахад өвчин дэгдсэн тухайн нөхцөл байдалд хамгийн үр дүнтэй байх вакцины омог сонгох үндэслэл бүрдүүлэх; хоёрдугаарт, эсрэгтөрөгчийн стратегийн нөөцөд хадгалж байгаа вакцины омгийн тохирох байдалд байнга хяналт-шинжилгээ хийж байх зэрэг болно.

4. Вакцины тохирц шалгах арга

Хээрийн омог болон вакцины вирусийн ийлдэс судлалын үзүүлэлтийн хамаарлыг (‘r’ хэмжээ) ВСУ эсхүл ЕЛИЗА аргаар тодорхойлж болно. Нэмж хээрийн өсгөврийн эсрэг ийлдэс шаардлагатай болдог зэрэгцээ хоёр шалгах шинжилгээ (r2) хийхээс илүү вакцины эсрэг ийлдэс ашиглан дангаар нь шалгах шинжилгээ (r1) хийхийг зөвлөдөг. Вирус-эсрэгбиеийн харилцан үйлчлэлийг тогтоодог бусад аргыг бодвол лабораторийн (*in-vitro)* орчинд хийх саармагжуулах урвал нь вакцины үйлчлэлээр амьтанд (*in-vivo)* тогтох хамгаалалтыг илүүтэй таамаглан тогтоох боломжтой. Шатрын хөлгөн таньцлалт эсхүл бусад хэлбэр загвар бүхий ВСУ-ыг тухайн лаборатори өөрийн хуримтлуулсан туршлагадаа тулгуурлан явуулна. ЕЛИЗА урвал нь хээрийн омгийг илрүүлэхэд хэрэглэж болох баригч болон илрүүлэгч эсрэгбиеийн олдцоос хамаарах ба ВСУ-ыг бодвол үр дүн нь илүү тогтвортой давтагддаг учраас идэвхгүйжүүлсэн вирус ашиглан явуулж болно. ВСУ-ын үр дүнгийн тохирцыг сайжруулахын тулд шинжилгээнд оруулах вирусийн шингэрүүлэлтийг олшруулж, вирусийн таньцыг логистикийн регрессийн аргаар үнэн зөв тодорхойлох боломжтой болно.

ВСУ эсхүл ЕЛИЗА-ын аль нэгнээр шинжилгээ хийхэд вакцинжуулалтын дараа вакцины анхны тун болон/эсхүл сэргээх тун тарьснаас хойш тус тус 21-30 хоногийн дотор наад зах нь таван үхрээс авсан ийлдсийг хэрэглэнэ. Вакцины омгийн эсрэг үүссэн эерэг биеийн таньцыг ийлдэс бүрд тогтооно. Ийлдсийг нэг бүрчлэн эсхүл хариу урвалын түвшин багатайг нь хасаад бусдыг нь нийлүүлсэн байдлаар шинжилж болно (Mattion нар, 2009).

4.1. Хээрийн өсгөвөр, вакцины омог хоорондын хамаарал

Зөвлөдөг стандарт арга нь ВСУ юм. Тохирох урвалж нь байвал ЕЛИЗА урвалыг энд хэрэглэж болох ба илрүүлэх шинжилгээнд бас ашиглаж болно.

4.1.1. Хоёр хэмжээст (шатрын хөлгөн) саармагжуулах урвалаар вакцины тохирц шалгах

Энэ шинжилгээнд вакцины омгийн эсрэг гарган авсан эсрэг ийлдэс ашиглана. Вакцины гомолог омгийн 100 $TCID_{50\%}$ эсрэг энэ ийлдсийн таньцыг хээрийн өсгөврийн ижил тунгийн эсрэг таньцтай харьцуулж вакцины омгийн тогтоох дархлааны хээрийн вирусээс хамгаалах хүрээг тоймлон тогтооно. Шинжилгээнд 100 мкл бүрдээ 100 $TCID_{50}$ шинжлэх вирус агуулах вирус/ийлдсийн холимгийг ашиглана.

4.1.1.1. Шинжлэх аргачлал

Энэ аргачлал нь ВСУ-тай адилхан: (Б.2.1 *Вирус саармагжуулах*).

Нэмэлт биологийн урвалж: үхэрт вакцин тарьсны дараах 21-30 хоногт авсан нэг цэнт ийлдэс (56°C-д 45–60 минут идэвхгүйжүүлсэн; гомолог вакцины омог; шинжлэх вирус; вакцины омогтой ижил ийлдсэн хэвшлийн хээрийн өсгөвөр.

i) 24 цагийн дотор эс эмгэгшүүлэх нөлөө (ЭНН) 100% хүрч дасах хүртэл нь хээрийн өсгөврийг эсийн өсгөвөрт зорчуулна. Зорчуулалтыг аль болохоор цөөн хийнэ. Дасгасны дараа вирусийн таньцыг (log_{10} $TCID_{50}$/мл) эцсийн цэгийн таньцлалтаар тодорхойлно.

ii) Шалгах шинжилгээ болон вакцины вирус бүрийн хувьд вакцины ийлдсийн эсрэг вирусээр шатрын хөлгөн таньцлалт, түүнчлэн вирусийн урвуу таньцлалтыг хийнэ. Эсийг нэмж 37°C-д 48-72 цагийн турш байлгасны дараа ЭЭН-г үнэлнэ.

iii) Вакцины вирус болон хээрийн өсгөврийн эсрэг вакцины ийлдсийн эсрэгбиеийн таньцыг вирусийн тун бүрд Спирман-Карберийн аргаар тооцоолно. Вакцины ийлдсийн вирус тус бүрийн 100 $TCID_{50}$-ийн эсрэг таньцыг регрессийн аргаар тогтооно. Дараа нь хээрийн өсгөвөр, вакцины омог хоорондын хамаарлыг ‘r’ гэсэн утгаар дараах байдлаар илэрхийлнэ:

$$r1 = \frac{\text{хээрийн вирусийн эсрэг лавлагаа ийлдэсний урвуу арифметик таньц}}{\text{вакцины вирусийн эсрэг лавлагаа ийлдэсний урвуу арифметик таньц}}$$

4.1.1.2. Үр дүнгийн үнэлгээ

Солбицох урвалын шинжилгээний үр дүнг үнэлэх: саармагжилт явагдсан тохиолдолд r1 утга 0.3-аас дээш бол хээрийн өсгөвөр вакцины омогтой ихээхэн төсөөтэйг харуулдаг бөгөөд энэ омгийг ашиглаж хийсэн вакцин нь хээрийн өсгөврөөр халдвар хийхэд түүний эсрэг хамгаалалт тогтоох магадлал бий. Гэхдээ

энэхүү хамгаалалт нь вакцинаар үүссэн эсрэгбие солбицон урвалд орох чанар, эсрэгбиеийн хариу урвалын хүчдэл аль алинаас хамаарна. Эсрэгбиеийн хариу урвалын хүчдэлд вакцины идэвх, олгосон тунгийн тоо нөлөөлнө.

r1 утга нь 0.3-аас доош вакциныг хэрэглэх эсэхийг дараах хүчин зүйлийг харгалзан шийдвэрлэнэ. Үүнд: вакцины илүү сайн тохирцтой омог ашиглах боломж, вакцины дархлаа төрүүлэх идэвх, энэ идэвхийг нэмэгдүүлж гетеролог хариу урвал үүсгэх боломж, сэргээх тун нэмж хэрэглэх боломж, түүнчлэн өвчинтэй тэмцэх арга хэмжээг зоо ариун цэврийн бусад арга хэмжээтэй хавсруулдаг эсхүл вакцинжуулалтын үр дүнгээс хамаардаг болгон өргөжүүлэх боломж зэрэг хүчин зүйлийг харгалзан үзнэ. Хэдийгээр хамгаалах чанартай хэрхэн хамааралтайг тогтооход солбицон-хамгаалах шинжилгээгээ хийх шаардлагатай болдог ч вакцины идэвх, тохирцын хам нөлөөллийг хээрийн вирусийн эсрэг вакцины эсрэгбиеийн ийлдэс судлалын таньцаар тогтооно.

Үүнээс гадна шаардлага хангасан хээрийн өсгөврийг вакцины шинэ омог болгохоор дасгаж болно.

Шалгалтын шинжилгээг ямагт нэгээс дээш удаа давтана. Омог хоорондын ялгааг харуулж чадах ‘r’ утгын үнэмшил нь давтан хийсэн шалгалтын тооноос хамаарна. Практикт гурваас доошгүй давталтыг санал болгодог.

4.1.2. Нэг-хэмжээст саармагжуулах урвалаар тодорхойлсон хамгаалалтын таамаг хувиар (ХТХ) илэрхийлэх вакцины тохирц

Өмнөд Америкт ашиглаж байгаа вакцины омогт тохирсон ХТХ-ийн хамаарлыг хүснэгтлэн тогтоосон байдаг тул энэ бүс нутагт ХТХ утгад суурилсан вакцины тохирцыг өргөн хэрэглэдэг байна. Энэ шинжилгээнд вакцины омгийн (эхний болон сэргээх вакцинжуулалт) эсрэг гаргасан эсрэг ийлдэс хэрэглэнэ. Вакцины омгийн тогтоох дархлааны хээрийн вирусээс хамгаалах хүрээг тоймлон тогтоох үүднээс гомолог вакцины омгийн ийлдэс/вирусийн холимгийн 100 $TCID_{50}$/100 мкл-ийн эсрэг болон хээрийн өсгөврийн ижил тунгийн эсрэг ийлдсийн таньцыг харьцуулж үзнэ.

4.1.2.1. Шинжлэх аргачлал

Энэ аргачлал ВСУ-тай адилхан (Б.2.1 *Вирус саармагжуулах*).

Нэмэлт биологийн урвалж: үхэрт вакцин тарьсны дараах 21-30 хоногийн ба/эсхүл сэргээх-вакцин тарьсны дараах 21-30 хоногийн нэг цэнт ийлдэс (56°C-д 45–60 минут идэвхгүйжүүлсэн); вакцины гомолог омог; шинжлэх вирус; вакцины омогтой ижил ийлдсэн хэвшлийн хээрийн өсгөвөр. Олон цэнт вакцин хэрэглэдэг нутагт төлөвлөгөөт вакцинжуулалтад нийтлэг хэрэглэдэг вакцины эсрэг ийлдсийн бүрдэл хэрэглэхийг зөвлөдөг.

i) 24 цагт ЭЭН 100% хүрч дасах хүртэл нь хээрийн өсгөврийг эсийн өсгөвөрт зорчуулна. Зорчуулалтыг аль болохоор цөөн хийнэ. Дасгасны дараа эцсийн цэгийн таньцлалтаар вирусийн таньцыг (log_{10} $TCID_{50}$/мл) тодорхойлно.

ii) Шалгалтын болон вакцины вирус бүрд тогтоосон тооны вирусийн эсрэгбиеийн таньцлалтыг (вирусийн 100 $TCID_{50}$/ ийлдэс/вирусийн холимог 100 мкл), түүнчлэн ажлын вирусийн эргэх таньцлалтыг хийнэ. Ийлдэс/вирусийн холимог ба эргэх таньцлалтын вирусийг 37°C-д 60 минут байлгасны дараа нь урьдчилан ургуулсан эсийн дан үе бүхий бичил хавтанд тарина. Ийлдсийн шингэлэлт бүрээс дөрвөн үүрэнд тарих ба ийлдсийн зургаагаас доошгүй шингэлэлтийг хэрэглэнэ. Бичил хавтанг 37°C-д CO_2 хийн орчинд 48 цагийн турш байлгасны дараа ЭЭН-г үнэлнэ.

iii) Вакцины вирус болон хээрийн өсгөврийн эсрэг вакцины ийлдсийн эсрэгбиеийн таньцыг Спирман-Карберийн аргаар тооцоолно. Дараа нь вирус тус бүрийн 100 $TCID_{50}$ эсрэг вакцины ийлдсийн эсрэгбиеийн таньцыг тогтоож мл тутамд илэрхийлнэ. ХТХ-ийг нэг бүрчлэн урьдчилж тогтоосон хамаарлын хүснэгт ашиглан саармагжуулах таньц тус бүрээр нь тодорхойлох ба харин ХТХ-ийн дунджийг ийлдсийн бүлэг (вакцинжуулсан болон сэргээх вакцинжуулалт хийсэн) тус бүрээр гаргана. Вакцины омгийн дархлааны хамгаалах хүрээг ХТХ утгаар илэрхийлнэ.

4.1.2.2. Үнэлэх

i) Үр дүнг үнэлэх

Үр дүнг үнэлэхэд вакцины вирусийн 10,000 BID_{50} эсрэг *in-vitro* таньц болон *in-vivo* халдварын хамгаалалтын хоорондын хамаарлыг тогтоосон байх шаардлагатай. Өмнөд Америкт шүлхий өвчинтэй тэмцэх, устгах хөтөлбөр хэрэгжүүлсэн Панафтозагийн туршлагаас үзвэл сэргээх вакцинжуулалт хийсэн амьтдын ХТХ-ийн дундаж утга 75%-тай байвал тохирцыг нь шалгаж үзсэн хээрийн омгоор үүссэн өвчний дэгдэлттэй тэмцэх арга хэмжээнд тухайн шалгасан вакцины омгийг бусад зохистой практик арга хэмжээний хамт хэрэглэвэл тохиромжтой болохыг харуулж байна (O1, A24, C3-ын хамаарлын хүснэгтийг Панафтозагаас хүсвэл бэлэн байгаа).

4.1.3. Вакцины тохирцыг ЕЛИЗА урвалаар шалгах

r1 утга эсхүл ХТХ-ийг тооцоолох замаар вакцины тохирцыг шалгахад Б.2.3 дугаар хэсэгт тодорхойлсон шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА урвалыг хэрэглэхийг зөвлөдөг.

4.1.3.1. Шинжлэх аргачлал

Шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА урвалтай адилхан аргачлал юм *(Б.2.3 шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА).*

Нэмэлт биологийн урвалж: үхэрт вакцин тарьсны дараах 21-30 хоногийн ба/эсхүл сэргээх-вакцин тарьсны дараах 21-30 хоногийн нэг цэнт ийлдэс (56°C-д 45–60 минут идэвхгүйжүүлсэн); вакцины гомолог омог; шинжлэх вирус; вакцины омогтой ижил ийлдсэн хэвшлийн хээрийн өсгөвөр. Олон цэнт вакцин хэрэглэдэг нутагт төлөвлөгөөт вакцинжуулалтад нийтлэг хэрэглэдэг вакцины эсрэг ийлдсийн бүрдэл хэрэглэхийг зөвлөдөг.

4.1.3.2. Үнэлгээ

i) r1 үр дүнг үнэлэх

Шингэн фазат саатуулагч ЕЛИЗА урвалын тухайд r1 утга 0.4-өөс дээш бол хээрийн өсгөвөр вакцины омогтой ихээхэн төсөөтэйг илтгэдэг бөгөөд энэ омгийг ашиглаж хийсэн вакцин нь хээрийн өсгөврөөр халдвар хийхэд түүний эсрэг хамгаалалт тогтоох магадлал бий. Гэхдээ энэхүү хамгаалалт нь вакцинаар үүссэн эсрэгбие солбицон урвалд орох чанар, эсрэгбиеийн хариу урвалын хүчдэл аль алинаас хамаарна. Эсрэгбиеийн хариу урвалын хүчдэлд вакцины идэвх, олгосон тунгийн тоо нөлөөлнө.

r1 утга нь 0.4-өөс доош вакциныг хэрэглэх эсэхийг дараах хүчин зүйлийг харгалзан шийдвэрлэнэ. Үүнд: вакцины илүү сайн тохирцтой омог ашиглах боломж, вакцины дархлаа төрүүлэх идэвх, энэ идэвхийг нэмэгдүүлж гетеролог хариу урвал үүсгэх боломж, нэмж сэргээх тун хэрэглэх боломж, түүнчлэн өвчинтэй тэмцэх арга хэмжээг зоо ариун цэврийн бусад арга хэмжээтэй хавсруулдаг эсхүл вакцинжуулалтын үр дүнгээс хамаардаг болгон өргөжүүлэх боломж зэрэг хүчин зүйлийг харгалзан үзнэ. Хэдийгээр хамгаалах чанартай хэрхэн хамааралтайг тогтооход солбицон-хамгаалах шинжилгээгээ хийх шаардлагатай болдог ч вакцины идэвх, тохирцын хам нөлөөллийг хээрийн вирусийн эсрэг вакцины эсрэгбиеийн ийлдэс судлалын таньцаар тогтооно.

ii) ХТХ үр дүнг боловсруулах

Үр дүнг боловсруулахад вакцины вирусийн 10,000 BID_{50} эсрэг *in-vitro* таньц болон *in-vivo* халдварын хамгаалалтын хоорондын хамаарлыг тогтоосон байх шаардлагатай. Өмнөд Америкт шүлхий өвчинтэй тэмцэх, устгах хөтөлбөр хэрэгжүүлсэн Панафтозагийн туршлагаас үзвэл сэргээх вакцинжуулалт хийсэн амьтдын ХТХ-ийн дундаж утга 75%-тай байвал тохирцыг нь шалгаж үзсэн хээрийн омгоор үүссэн өвчний дэгдэлттэй тэмцэх арга хэмжээнд тухайн шалгасан вакцины омгийг бусад зохистой практик арга хэмжээний хамт

хэрэглэвэл тохиромжтой болохыг харуулж байна (O1, A24, C3-ын хамаарлын хүснэгтийг Панафтозагаас хүсвэл бэлэн байгаа).

4.2. Вакцин үйлдвэрлэхэд тохирох эсэхийг шалгах

Хээрийн нөхцөлд хэрэглэхэд хамгийн тохиромжтой вакцины омгийг сонгон олох зорилгоор өсгөвөр гаргахдаа “г” утгыг ашиглаж болохгүй. Ялангуяа зарим вакцины омгийн тохирц хангалтгүй гэж үзвэл ийм вакцины омгоор хийсэн вакцины тохирох эсэхийг халдвараас гетеролог солбицон-хамгаалах шалгалтыг В.4.3. “тодорхой вакцин хэрэглэж хээрийн (гетеролог) вирусээр халдварлуулсан амьтныг таних шинжилгээ” хэсэгт тодорхойлсны дагуу хийн нотлон харуулж болно. Шүлхий өвчний вирусийн эсрэгбиегүй, наад зах нь долоон үхрийг тухайн нутагт хэрэглэж байгаа вакцины ердийн тунгаар вакцинжуулна. Дараа нь тэдгээрийг 28-30 хоногийн хооронд өмнөхтэй ижил нөхцөлд хоёр дахь сэргээх тунгаар тарьж долоогоос цөөнгүй үхэр бүхий хоёрдугаар бүлэгт ижил вакциныг ижил тун, замаар олгоно. 30 хоногийн дараа хоёр бүлгийн үхэр, хяналтын вакцинжуулаагүй хоёр үхэрт зохих ёсоор таньцыг тогтоосон хээрийн шинэ омгийн нийт 10,000 $BID_{50\%}$-тай тэнцэх тунгаар халдвар хийнэ. Хяналтын хоёр үхэр тус бүрийн гурваас доошгүй хөлийн өлмийд гэмтэл үүссэн бол үр дүнг баталгаатай гэж үзнэ. Эцсийн үр дүнг бүлэг тус бүр дэх үхрийн нийт тооноос хамгаалагдсан үхрийн (хөлийн ул үзүүрийн гэмтэлгүй) тоогоор эсхүл бүлэг тус бүр дэх үхрийн нийт тоог 100% гэж үзээд хамгаалалтын хувийг гаргах замаар гаргана. Нэгэнт вакцинжуулсан үхрийн бүлэгт хамгаалалтын хувь 50%-иас бага, хоёр удаа вакцинжуулсан бүлгийнх 75%-иас бага байвал илүү тохиромжтой вакцины омгоор солихыг зөвлөдөг.

Вакцины омогт дархлааны хамгаалалтын шүтэлцээний судалгааг хийчихсэн бол ХТХ аргыг хэрэглэх боломжтой. ХТХ аргыг эпидемиологийн ажиглалт, хээрийн идэвхтэй тандалттай хамтруулан хэрэглэхэд ач холбогдолтой болох нь дэлхийн зарим бүс нутагт батлагдсан байна. Энэ ХТХ арга нь вакцинжуулалтын дараах эсрэг ийлдсийн бүрдлийн урвалжит чанарыг ВСУ эсхүл Елиза аргыг ашиглан тодорхойлж, гомолог вакцины омгийн 10000 BID_{50} халдварын эсрэг хамгаалалтын эсрэгбиеийн таньцыг харуулах шүтэлцээний хүснэгтийг боловсруулах замаар ийлдэс судлалын таньцын өвчнөөс хамгаалах магадлалын хамаарлыг тогтооно.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

ABOSRER F., PEZZONI G., BROCCHI E., CASTELLI A., BASELLI S., GRAZIOLI S., MADANI H., KRAIM E., DAYHUM A. & ELDAGHAYES I. (2022). FTA Cards as a Rapid Tool for Collection and Transport of Infective Samples: Experience with Foot-and-Mouth Disease Virus in Libya. Animals (Basel), 2, 3198. https://doi.org/10.3390/ani12223198

ALONSO F.A., CASAS OLASCOAGA R.C., ASTUDILLO V.M., SONDAHL M.S., GOMES I. & VIANNA FILHO Y.L. (1987). Updating offoot-and-mouth disease virus strains of epidemiological importance in South America. Bol. Centr. Panam. Fiebre Aftosa, 53, 11–18.

ALONSO A., GOMES M.D., RAMALHO A.K., ALLENDE R., BARAHONA H., SONDHAL M. & OSYRIO F. (1993). Characterization offoot-and-mouth disease vнrus by monoclonal antibodies. Viral Immunol., 6, 219–228.

AMARAL-DOEL C.M., OWEN N.E., FERRIS N.P., KITCHING R.P. & DOEL T.R. (1993). Detection of foot-and-mouth disease viral sequences in clinical specimens and ethyleneimine-inactivated preparations by the polymerase chain reaction. Vaccine, 11, 415–421. doi: 10.1016/0264-410x(93)90281-2.

ARMSON B., MIOULET V., DOEL C., MADI M., PARIDA S., LEMIRE K.A., HOLDER D.J., DAS A., MCINTOSH M.T. & KING D.P. (2018). Detection of foot-and-mouth disease virus in milk samples by real-time reverse transcription polymerase chain reaction: Optimisation and evaluation of a high-throughput screening method with potential for disease surveillance. Vet. Microbiol.,223, 189–194. doi: 10.1016/j.vetmic.2018.07.024.

ARMSON B., WADSWORTH J., KIBONA T., MSHANGA D., FOWLER V.L., KNOWLES N.J., MIOULET V., REEVE R., KING D.P., BACHANEKBANKOWSKA, K. & LEMBO T. (2019). Opportunities for enhanced surveillance of foot-and-mouth disease in endemic settings using milk samples. Transbound. Emerg. Dis., 66, 1405–1410. doi: 10.1111/tbed.13146.

BACHANEK-BANKOWSKA K., MERO H.R., WADSWORTH J., MIOULET V., SALLU R., BELSHAM G.J., KASANGA C.J., KNOWLES N.J. & KING D.P. (2016). Development and evaluation of tailored specific real-time RT-PCR assays for detection of foot-and-mouth disease virus serotypes circulating in East Africa. J. Virol. Methods, 237, 114–120. doi: 10.1016/j.jviromet.2016.08.002

BAHNEMANN H.G. (1990). Inactivation of viral antigens for vaccine preparation with particular reference to the application of binary ethylenimine. Vaccine, 8, 299–303.

BERGMANN I.E., MALIRAT V., NEITZERT E., PANIZUTTI N., SANCHEZ C. & FALCZUK A. (2000). Improvement of serodiagnostic strategy for foot and mouth disease virus surveillance in cattle under systematic vaccination: a combined system of an indirect ELISA-3ABC with an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot. Arch. Virol., 145, 473–489.

BERGMANN I.E., NEITZERT E., MALIRAT V., ORTIZ S., COLLING A., SANCHEZ C. & CORREA MELO E. (2003). Rapid serologicalprofiling by enzyme-linked immunosorbent assay and its use as an epidemiological indicator of foot- and-mouth disease viral activity. Arch. Virol., 148, 891–901.

BISWAL J.K., SUBRAMANIAM S., RANJAN R. & PATTNAIK B. (2016). Evaluation of FTA(®) card for the rescue of infectious footand-mouth disease virus by chemical transfection of extracted RNA in cultured cells. Mol. Cell. Probes, 30, 225–230. doi:10.1016/j.mcp.2016.06.002.

BROCCHI E., BERGMANN I.E., DEKKER A., PATON D.J., SAMMIN D.J., GREINER M., GRAZIOLI S., DE SIMONE F., YADIN H., HAAS B., BULUT N., MALIRAT V., NEITZERT E., GORIS N., PARIDA S., SORENSEN K. & DE CLERCQ K. (2006). Comparativeevaluation of six ELISAs for the detection of antibodies to the non-structural proteins of foot-and-mouth disease virus. Vaccine, 24,6966–6979.

BROCCHI E., DE SIMONE F., BUGNETTI M., GAMBA D. & CAPUCCI L. (1990). Application of a monoclonal antibody-based competition ELISA to the measurement of anti-FMDV antibodies in animal sera. Report of the European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease (Session of the Research Group of the Standing Technical Committee) Lindholm, Denmark, Appendix 14; FAO, Rome, Italy.

CALLAHAN J.D., BROWN F., CSORIO F.A., SUR J.H., KRAMER E., LONG G.W., LUBROTH J., ELLIS S.J., SHOULARS K.S., GAFFNEY K.L., ROCK D.L. & NELSON W.M. (2002). Use of a portable real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for rapid detection of foot-and-mouth disease virus. J. Am. Vet. Med. Assoc., 220, 1636–1642.

CAMPOS R.M., MALIRAT V., NEITZERT E., GRAZIOLI S., BROCCHI E., SANCHEZ C., FALCZUK A.J., ORTIZ S., REBELLO M.A.& BERGMANN I.E. (2008). Development and characterization of a bovine serum evaluation panel as a standard for immunoassays based on detection of antibodies against foot-and-mouth disease viral non-capsid proteins. J. Virol. Methods, 151, 15–23.

CARRILLO C., TULMAN E.R., DELHON G., LU Z., CARRENO A., VAGNOZZI A., KUTISH G.F. & ROCK D.L. (2005). Comparative genomics of foot-and-mouth disease virus. J. Virol., 79, 6487–6504. doi: 10.1128/JVI.79.10.6487-6504.2005.

CHENARD G., MIEDEMA K., MOONEN P., SCHRIJVER R.S. & DEKKER A. (2003). A solid-phase blocking ELISA for detection of type O foot-and-mouth disease virus antibodies suitable for mass serology. J. Virol. Methods, 107, 89– 98.

CHESTLEY T., SROGA P., NEBROSKI M., HOLE K., ULARAMU H., LUNG O. & NFON C. (2022). Development of reversetranscriptase, real-time PCR assays to distinguish the Southern African Territories (SAT) serotypes 1 and 3 and topotype VII of SAT2 of Foot-and-Mouth Disease Virus. Front. Vet. Sci., 9, 977761. doi: 10.3389/fvets.2022.977761

COTTAM E.M., WADSWORTH J., SHAW A.E., ROWLANDS R.J., GOATLEY L., MAAN S., MAAN N.S., MERTENS P.P.C., EBERT K., LI Y., RYAN E.D., JULEFF N., FERRIS N.P., WILESMITH J.W., HAYDON D.T., KING D.P., PATON D.J. & KNOWLES N.J. (2008). Transmission pathways of foot-and-mouth disease virus in the United Kingdom in 2007. PLoS Pathog., 4 (4), e1000050.

DE DIEGO M., BROCCHI E., MACKAY D. & DE SIMONE F. (1997). The use of the non-structural polyprotein 3ABC of FMD virus as a diagnostic antigen in ELISA to differentiate infected from vaccinated cattle. Arch. Virol., 142, 2021–2033.

DILL V., BEER M. & HOFFMANN B. (2017). Simple, quick and cost-efficient: A universal RT-PCR and sequencing strategy for genomic characterisation of foot-and-mouth disease viruses. J. Virol. Methods, 246, 58–64. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.04.007.

DILL V. & ESCHBAUMER M. (2019). Reliable detection, sequencing, and transfection of foot-and-mouth disease virus RNA from badly preserved vesicular epithelium. J. Vet. Diagn. Invest., 31, 778–782. doi: 10.1177/1040638719870859.

DOEL T.R. & PULLEN L. (1990). International bank for foot-and-mouth disease vaccines: stability studies with virus concentrates and vaccines prepared from them. Vaccine, 8, 473–478.

FERRIS N.P. & DONALDSON A.I. (1992). The World Reference Laboratory for Foot and Mouth Disease: a review of thirty-three years of activity (1958–1991). Rev. sci. tech. Off. int. epiz., 11, 657–684.

FERRIS N.P., NORDENGRAHN A., HUTCHINGS G.H., REID S.M., KING D.P., EBERT K., PATON D.J., KRISTERSSON T., BROCCHI E., GRAZIOLI S. & MERZA M. (2009). Development and laboratory validation of a lateral flow device for the detection of foot-and-mouth disease virus in clinical samples. J. Virol. Methods, 155, 10–17.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO) (1984). Emerging Diseases of Livestock. Vol. 1. The Diseases and their Diagnosis, Geering W.A., ed. FAO, Rome, Italy, 43–51.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO) (1997). Potency assessment of inactivated viral vaccines. In: FAO Animal Production and Health Series No 35. Vaccine Manual. The Production and Quality Control of Veterinary Vaccines for use in Developing Countries, Mowat N. & Rweyemamu M., eds. FAO, Rome, Italy, 395–409.

FOWLER V.L., BANKOWSKI B.M., ARMSON B., DI NARDO A., VALDAZO-GONZALEZ B., REID S.M., BARNETT P.V., WADSWORTH J.,FERRIS N.P., MIOULET V. & KING D.P. (2014). Recovery of viral RNA and infectious foot-and-mouth disease virus from positive lateral-flow devices. PLoS One, 14, 9 (10):e109322. doi: 10.1371/journal.pone.0109322.

GOLDING S.M., HEDGER R.S., TALBOT P. & WATSON J. (1976). Radial immunodiffusions and serum neutralisation techniques for the assay of antibodies to swine vesicular disease. Res. Vet. Sci., 20, 142–147.

GOLLER K.V., DILL V., MADI M., MARTIN P., VAN DER STEDE Y., VANDENBERGE V., HAAS B., VAN BORM S., KOENEN F., KASANGAC.J., NDUSILO N., BEER M., LIU L., MIOULET V., ARMSON B., KING D.P. & FOWLER V.L. (2018). Rapid and simple detection offoot-and-mouth disease virus: Evaluation of a cartridge-based molecular detection system for use in basic laboratories.Transbound. Emerg. Dis., 65, 578–584. doi: 10.1111/tbed.12744.

GORIS N. & DE CLERCQ K. (2005a). Quality assurance/quality control of foot and mouth disease solid phase competition en- zyme-linked immunosorbent assay – Part I. Quality assurance: development of secondary and working standards. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 24, 995–1004.

GORIS N. & DE CLERCQ K. (2005b). Quality assurance/quality control of foot and mouth disease solid phase competition en- zyme-linked immunosorbent assay – Part II. Quality control: comparison of two charting methods to monitor assay performance. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 24, 1005–1016.

GORIS N., MARADEI E., D'ALOIA R., FONDEVILA N., MATTION N., PEREZ A., SMITSAART E., NAUWYNCK H.J., LA TORRE J., PALMA E. & DE CLERCQ K. (2008). Foot-and-mouth disease vaccine potency testing in cattle using homologous and heterologous challenge strains: precision of the "Protection against Podal Generalisation" test. Vaccine, 26, 3432– 3437.

GORNA K., RELMY A., ROMEY A., ZIENTARA S., BLAISE-BOISSEAU S. & BAKKALI KASSIMI L. (2016). Establishment and validation of two duplex one-step real-time RT-PCR assays for diagnosis of foot-and-mouth disease. J. Virol. Methods, 235, 168– 175.

GRAY A.R., WOOD B.A., HENRY E., AZHAR M., KING D.P. & MIOULET V. (2020). Evaluation of Cell Lines for the Isolation of Footand Mouth Disease Virus and Other Viruses Causing Vesicular Disease. Front. Vet. Sci., 7, 426. doi: 10.3389/fvets.2020.0042

GRAZIOLI S., FERRIS N.P., DHO G., PEZZONI G., MORRIS A.S., MIOULET V. & BROCCHI E. (2020). Development and validation of a simplified serotyping ELISA based on monoclonal antibodies for the diagnosis of foot-and-mouth disease virus serotypes O, A, C and Asia 1. Transbound. Emerg. Dis., 67, 3005–3015. doi: 10.1111/tbed.13677

HAMBLIN C., BARNETT I.T.R. & HEDGER R.S. (1986). A new enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies against foot-and-mouth disease virus. I. Development and method of ELISA. J. Immunol. Methods, 93, 115–121.

HAMBLIN C., KITCHING R.P., DONALDSON A.I., CROWTHER J.R. & BARNETT I.T.R. (1987). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies against foot-and-mouth disease virus. 3. Evaluation of antibodies after infection and vaccination. Epidemiol. Infect., 99, 733–744.

HOLE K. & NFON C. (2019). Foot-and-mouth disease virus detection on a handheld real-time polymerase chain reaction platform. Transbound. Emerg. Dis., 66, 1789–1795. doi: 10.1111/tbed.13227.

HOWSON E.L.A., ARMSON B., LYONS N.A., CHEPKWONY E., KASANGA C.J., KANDUSI S., NDUSILO N., YAMAZAKI W., GIZAW D., CLEAVELAND S., LEMBO T., RAUH R., NELSON W.M., WOOD B.A., MIOULET V., KING D.P. & FOWLER V.L. (2018). Direct detection and characterization of foot-and-mouth disease virus in East Africa using a field-ready real-time PCR platform. Transbound. Emerg. Dis., 65, 221–231. doi: 10.1111/tbed.12684.

JULEFF N., WINDSOR M., REID E., SEAGO J., ZHANG Z., MONAGHAN P., MORRISON I.W. & CHARLESTON B. (2008). Foot-and mouth disease virus persists in the light zone of germinal centres. PLoS One, 3 (10), e3434.

KДRBER G. (1931). Beitrag zur kollektiven behandlung pharmakologischer reihenversuche. Archive fьr Experimentelle Pathologie Pharmakologie, 162, 480–483.

KITCHING R.P. & DONALDSON A.I. (1987). Collection and transportation of specimens for vesicular virus investigation. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 6, 263–272.

KNOWLES N.J. & SAMUEL A.R. (2003). Molecular epidemiology of foot-and-mouth disease virus. Virus Res., 91, 65– 80.

KNOWLES N.J., WADSWORTH J., BACHANEK-BANKOWSKA K. & KING D.P (2016). VP1 sequencing protocol for foot and mouth disease virus molecular epidemiology. Rev. sci. tech. Off.int. Epiz., 35, 741–755.

LARSKA M., WERNERY U., KINNE J., SCHUSTER R., ALEXANDERSEN G. & ALEXANDERSEN S. (2009). Differences in the susceptibility of dromedary and Bactrian camels to foot-and-mouth disease virus. Epidemiol. Infect., 137, 549–554.

LUDI A.B., MORRIS A., GUBBINS S., ASFOR A., AFZAL M., BROWNING C.F., GRAZIOLI S., FOGLIA E.A., WILSDEN G., BURMAN A.,BROCCHI E., PATON D.J. & KING D.P. (2022). Cross-Serotype Reactivity of ELISAs Used to Detect Antibodies to the StructuralProteins of Foot-and-Mouth Disease Virus. Viruses, 14, 1495. https://doi.org/10.3390/v14071495

LOGAN G., FREIMANIS G.L., KING D.J., VALDAZO-GONZÁLEZ B., BACHANEK-BANKOWSKA K., SANDERSON N.D., KNOWLES N.J., KINGD.P. & COTTAM E.M. (2014). A universal protocol to generate consensus level genome sequences for foot-and-mouth disease virus and other positive-sense polyadenylated RNA viruses using the Illumina MiSeq. BMC Genomics, 15, 828. doi: 10.1186/1471-2164-15-828.

LOMBARD M. & FUESSEL A.E. (2007). Antigen and vaccine banks: technical requirements and the role of the European antigen bank in emergency foot and mouth disease vaccination. Rev. sci. tech. Off.int. Epiz., 26, 117–134.

MACKAY D.K., BULUT A.N., RENDLE T., DAVIDSON F. & FERRIS N.P. (2001). A solid-phase competition ELISA for measuring antibody to foot-and-mouth disease virus. J. Virol. Methods, 97, 33–48.

MACKAY D.K.J, FORSYTH M.A., DAVIES P.R., BERLINZANI, A., BELSHAM G.J., FLINT M. & RYAN M.D. (1997). Differentiating infection from vaccination in foot-and-mouth disease using a panel of recombinant, non-structural proteins in ELISA. Vaccine, 16, 446–459.

MARADEI E., LA TORRE J., ROBIOLO B., ESTEVES J., SEKI C., PEDEMONTE A., IGLESIAS M, D'ALOIA R. & MATTION N(2008). Updating of the correlation between lpELISA titers and protection from virus challenge for the assessment of the potency of polyvalent aphtovirus vaccines in Argentina. Vaccine, 26, 6577–6586.

MATTION N., GORIS N., WILLEMS T., ROBIOLO B., MARADEI E., BEASCOECHEA C.P., PEREZ A., SMITSAART E., FONDEVILA N., PALMA E., DE CLERCQ K. & LA TORRE J. (2009). Some guidelines for determining foot-and-mouth disease vaccine strain matching by serology. Vaccine, 27, 741–747.

MCCULLOUGH K.C., DE SIMONE F., BROCCHI E., CAPUCCI L., CROWTHER J.R. & KIHM U. (1992). Protective immune response against foot-and-mouth disease. J. Virol., 66, 1835–1840.

MINISTRY OF AGRICULTURE, FISHERIES AND FOOD (1986). Foot-and-mouth disease. Ageing of lesions. Her Majesty's Stationery Office, London, UK.

MONIWA M., CLAVIJO A., LI M., COLLIGNON B. & KITCHING P.R. (2007). Performance of a foot-and-mouth disease virus reverse transcription-polymerase chain reaction with amplification controls between three real-time instruments. J. Vet. Diagn. Invest., 19, 9–20. doi: 10.1177/104063870701900103.

NEIZERT E., BECK E., AUGE DE MELLO P., GOMES I. & BERGMANN I.E. (1991). Expression of the aphthovirus RNA polymerase gene in Escherichia coli and its use together with other bioengineered non-structural antigens in detection of lager persistent infections. Virology, 184, 799–804

PAIBA G.A., ANDERSON J., PATON D.J., SOLDAN A.W., ALEXANDERSEN S., CORTEYN M., WILSDEN G., HAMBLIN P., MACKAY D.K. & DONALDSON A.I. (2004). Validation of a foot-and-mouth disease antibody screening solid-phase competition ELISA (SPCE). J. Virol. Methods, 115, 145–158.

PARIDA S., FLEMING L., GIBSON D., HAMBLIN P.A., GRAZIOLI S., BROCCHI E. & PATON D.J. (2007). Bovine serum panel for evaluating foot-and-mouth disease virus non-structural protein antibody tests. J. Vet. Diagn. Invest., 19, 539– 544.

PATON D.J., DI NARDO A., KNOWLES N.J., WADSWORTH J., PITUCO E.M., COSIVI O., RIVERA A.M.,KASSIMI L.B., BROCCHI E., DECLERCQ K., CARRILLO C., MAREE F.F., SINGH R.K., VOSLOO W., PARK M.K., SUMPTION K.J., LUDI A.B. & KING D.P. (2021). The history of foot-and-mouth disease virus serotype C: the first known extinct serotype? Virus Evol., 7(1):veab009. doi:10.1093/ve/veab009

PAY T.W.F (1984). Factors influencing the performance of foot-and-mouth disease vaccines under field conditions. In: Applied Virology, Kurstak E. ed., Academic Press Inc., New York, USA, 73–86.

PERIOLO O., SEKI C., GRIGERA P., ROBIOLO B., FERNANDEZ G., MARADEI E., D'ALOIA R. & LA TORRE J.L. (1993). Large- scale use of liquid-phase blocking sandwich ELISA for the evaluation of protective immunity against aphtovirus in cattle vaccinated with oil adjuvanted vaccines in Argentina. Vaccine, 11, 754–776.

REID S.M., FERRIS N.P., HUTCHINGS G.H., SAMUEL A.R & KNOWLES N.J. (2000). Primary diagnosis of foot-and-mouth disease by reverse transcription polymerase chain reaction. J. Virol. Methods, 89, 167–176.

REID S.M., FERRIS N.P., HUTCHINGS G.H., ZHANG Z., BELSHAM G.J. & ALEXANDERSEN S. (2001). Diagnosis of foot-and- Mouth disease by real-time fluorogenic PCR assay. Vet. Rec., 149, 621–623.

REID S. M., GRIERSON S.S., FERRIS N.P., HUTCHINGS G H. & ALEXANDERSEN S. (2003). Evaluation of automated RT- PCR to accelerate the laboratory diagnosis of foot-and-mouth disease virus. J. Virol. Methods, 107, 129–139.

ROEDER P.L. & LE BLANC SMITH P.M. (1987). The detection and typing of foot-and-mouth disease virus by enzyme- linked immuno-sorbent assay: a sensitive, rapid and reliable technique for primary diagnosis. Res. Vet. Sci., 43, 225–232.

ROMEY A., RELMY A., GORNA K., LALOY E., ZIENTARA S., BLAISE-BOISSEAU S. & BAKKALI KASSIMI L. (2018). Safe and costeffective protocol for shipment of samples from Foot-and-Mouth Disease suspected cases for laboratory diagnostic. Transbound. Emerg. Dis., 65, 197–204. doi: 10.1111/tbed.

SADUAKASSOVA M.A., WOOD B.A., HENRY E., GRAY A.R., MIOULET V., SULTANOV A.A., WADSWORTH J., KNOWLES N.J., DI NARDO A., KING D.P. & BACHANEK-BANKOWSKA K. (2023). Establishing a molecular toolbox of lineage-specific real-time RT-PCRassays for the characterization of foot-and-mouth disease viruses circulating in Asia. Front. Vet. Sci., 10, 1271690. doi: 10.3389/fvets.2023.1271690.

SENTHILKUMARAN C., YANG M., BITTNER H., AMBAGALA A., LUNG O., ZIMMERMAN J., GIMÉNEZ-LIROLA L.G. & NFON C. (2017). Detection of genome, antigen, and antibodies in oral fluids from pigs infected with foot-and-mouth disease virus. Can. J. Vet. Res., 81, 82–90.

SHAW A.E., REID S.M., EBERT K., HUTCHINGS G.H., FERRIS N.P. & KING, D.P. (2007). Protocol: Implementation of a one-step real-time RT-PCR protocol for diagnosis of foot-and-mouth disease. J. Virol. Methods, 143, 81–85.

SKINNER H.H. (1960). Some techniques for producing and studying attenuated strains of the virus of foot and mouth disease. Bull. OIE, 53, 634–650.

SORENSEN K.J., MADSEN K.G., MADSEN E.S., SALT J.S., NQUINDI J. & MACKAY D.K.J. (1998). Differentiation of infection from vaccination in foot-and-mouth disease by the detection of antibodies to the non-structural proteins 3D, 3AB and 3ABC in ELISA using antigens expressed in baculovirus. Arch. Virol., 143, 1461–1476.

STREBEL K., BECK E., STROHMAIER D. & SCHALLER H. (1986). Characterisation of foot-and-mouth disease virus gene products with antisera against bacterially synthesised fusion proteins. J. Virol., 57, 983–991.

VANDENBUSSCHE F., LEFEBVRE D.J., DE LEEUW I., VAN BORM S. & DE CLERCQ K. (2017). Laboratory validation of two real-time RT-PCR methods with 5'-tailed primers for an enhanced detection of foot-and-mouth disease virus. J. Virol. Methods, 246, 90–94. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.04.014.

VANDENBUSSCHE F., MATHIJS E., LEFEBVRE D., DE CLERCQ K. & VAN BORM S. (2016). A Tale of Tails: Dissecting the Enhancing Effect of Tailed Primers in Real-Time PCR. PLoS One, 11(10):e0164463. doi: 10.1371/journal.pone.0164463.

VIANNA FILHO Y.L., ASTUDILLO V., GOMES I., FERNANDEZ G., ROZAS C.E.E., RAVISON J.A. & ALONSO A. (1993). Potency control of foot-and-mouth disease vaccine in cattle. Comparison of the 50% protective dose and protection against generalisation. Vaccine, 11–14, 1424–1428.

VOSLOO W., MORRIS J., DAVIS A., GILES M, WANG J., NGUYEN H.T., KIM P.V., QUACH N.V., LE P.T., NGUYEN P.H., DANG H., TRAN H.X., VU P.P., HUNG V.V., LE Q.T., TRAN T.M., MAI T.M., LE Q.T. &, SINGANALLUR N.B. (2015). Collection of Oral Fluids Using Cotton Ropes as a Sampling Method to Detect Foot-and-Mouth Disease Virus Infection in Pigs. Transbound. Emerg. Dis., 62(5):e71-5. doi: 10.1111/tbed.12196.

YEO S., YANG M., NYACHOTI M., RAUH R., CALLAHAN J.D. & NFON C. (2020). Detection of Foot-and-Mouth Disease Virus in Swine Meat Juice. Pathogens, 9, 424. doi: 10.3390/pathogens9060424.

*

* *

ЖИЧ: Шүлхий өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори бий
(ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу:
https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Шүлхий өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

БҮЛЭГ 17 (3.1.12)

ЛЕПТОСПИРОЗ

А. УДИРТГАЛ

Лептоспироз өвчин нь амьтан, хүнд спирохет халдварласнаас шалтгаалан үүсч дамжин халдварладаг өвчин юм.

Эмгэг төрүүлэгч бичил биетэн: Өнгөрсөн хугацаанд эмгэг төрүүлэгч бүх лептоспирийг *Leptospira interrogans* зүйлийн гишүүд гэж ангилж байсан боловч одоо тэдгээрийг төрлийн хувьд дахин нягталж үзэж *Leptospira* төрөлд дөрвөн дэд бүлэгт хамаарах 66 зүйл лептоспирийг оруулах болсон байна. Шинэ ангиллаар *Leptospira* төрлийн эмгэг төрүүлэгч спирохет нь үндсэндээ P1 дэд бүлэгт багтана (Casanovas-Massana нар, 2020; Vincent нар, 2019). Ийлдэс судлалаар лептоспирийн хоорондоо ялгаатай 300 гаруй ийлдсэн хэвшил байгаа нь тогтоогдсон бөгөөд тэдгээр нь 30 ийлдсэн бүлэгт хуваагдана.

Онолын хувьд аливаа шимэгчлэгч *Leptospira* ямар ч амьтанд халдварлана. Азаар, цөөн хэдэн ийлдсэн хэвшил нь зөвхөн тодорхой бүс нутаг эсхүл улсад эндемик тархалттай болдог байна. Үүнээс гадна лептоспироз нь байгалийн голомтот өвчин бөгөөд ийлдсэн хэвшил тус бүр нь тодорхой эзэн амьтанд хадгалагддаг. Ийм учраас аливаа бүс нутаг дахь төрөл зүйлийн тэжээвэр амьтан тухайн нутагт оршин амьдрах амьтны зүйлд эсхүл бусад амьтны зүйлд эргэлдэж байдаг ийлдсэн хэвшлээр халдвар авдаг. Тохиолдлын эдгээр халдварын учруулах хохирол нь бусад зүйлийн амьтнаас гаралтай лептоспирийн халдварт өртөх, түүнийг дамжуулахад хүргэж байгаа нийгэм, мал аж ахуй, хүрээлэн буй орчинд хамаарах хүчин зүйлийн аль нь давамгайлахаас шалтгаална. Жишээ нь тодорхой эзэн амьтанд эргэлдэж байдаг халдвар бол үхрийн Харджо ийлдсэн хэвшлийн халдвар юм. Энэ тохиолдолд эзэн амьтны хүрээ бага учраас уг халдвартай тэмцэх/устгах арга боловсруулах боломжтой байдаг.

Өвчний тодорхойлолт: Лептоспироз өвчний оношилгооны аргачлалыг хэрхэн хэрэглэх, үр дүнг тайлах болон гарсан үр дүн нь тухайн бодгаль амьтны эсхүл сүргийн эмнэл зүйн түүх, халдварын үргэлжлэх хугацаа, халдварласан ийлдсэн хэвшлээс хамаарна. Цочмог явцтай лептоспироз өвчний сэжигтэй үед дараах шинж тэмдэг илэрнэ, үүнд: сохор догол өвчний шинж тэмдэг гэнэт илрэх (бие гүйцсэн саалийн үнээ, хонь), ялангуяа өсвөр мал шарлах болон цусаар шээх, тархи нугасны бүрхүүлийн үрэвсэл, бөөрний архаг дутагдал (нохойд) зэрэг болно. Дараах тохиолдолд архаг явцтай лептоспироз өвчин гэж үзнэ, үүнд: хээл хаях, амьгүй төл гаргах, амьдрах чадвар муу төл гаргах (зулбах), үргүйдэх, бөөрний архаг дутагдал (нохойд), адууны нүд үе үе үрэвсэх зэрэг болно. Бөөр болон эр, эм амьтны үржлийн эрхтний замд лептоспир үүрлэх болон орогнох нь лептоспироз өвчний халдварын үр дагавар болон архагшсан, оношлоход бэрхшээлтэй гол хоёр эмгэгт тооцогдоно. Архаг халдвартай амьтан олон жилээр эсхүл насан туршдаа үүсгэгчийг тээж бусад амьтан, хүнд халдвар тараах эх үүсвэр болно.

Хүнд халдварлах эрсдэл, биохамгааллын шаардлага: Лептоспир нь хүний эрүүл мэндэд дунд зэргийн эрсдэлтэй гэж үздэг. Лабораторийн аливаа ажлыг 1.1.4 Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: *Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* бүлэгт тодорхойлсон биологийн эрсдэлийн шинжилгээгээр тогтоосон шаардлагыг хангасан биоаюулгүй, тусгаарлалтын нөхцөлд гүйцэтгэнэ .

Ялгаварлах оношилгоо: 1) вируст цочмог халдварын улмаас болон харангадуулснаас сүү нь огцом татардаг өвчин: 2) элэг бөөрний үйл ажиллагааны хямралт өвчин: 3) нөхөн үржихүйн хохирол уруулдаг - хээл хаях, хаг саатах, амьгүй төл гаргах, үргүйдэхэд хүргэдэг өвчин, жишээ нь үхрийн бруцеллез, *Neospora*, Ку халуурал, үхрийн вируст диарейн халдвар, хонины хламид, токсоплазмтах, ямааны Ку халуурал зэрэг өвчнөөс тус тус ялгаварлана.

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. Лептоспирозын оношилгоонд хэрэглэх шинжилгээний арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	Зорилго					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө бодгаль халдваргүйг тогтоох	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах	Халдварын тархалт тогтоох – тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгч илрүүлэх[(a)]						
Үүсгэгчийг өсгөвөрлөн ялган тогтоох	–	+++	+	+++	–	–
ПГУ	–	++	–	++	–	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
БТНУ	–	+++	+	++	+++	+
ЕЛИЗА	+++	–	+++	+++	++	+++

Түлхүүр үг:
+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй;
ПГУ= Полимеразагийн гинжин урвал.;
БТНУ = бичил наалдуулах урвал;
ЕЛИЗА= Энзим холбоост дархлааны урвал.
[(a)] Үүсгэгчийг ялган таних төрөл бүрийн шинжилгээг эмнэл зүйн нэг ижил сорьцод хийхийг зөвлөдөг.

1. Үүсгэгчийг илрүүлэх

Цочмог хэлбэрийн лептоспироз гэж үзэхээр эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлсэн амьтны цус болон сүүнд лептоспирийг илрүүлэх нь оношилгооны чухал ач холбогдолтой. Гэвч энэ бактери цусанд түр зуур үжих бөгөөд түүнийг илтгэхээр эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрдэггүй учраас үүсгэгчийг цуснаас тэр бүр ялгаж чаддаггүй. Өвчилсөн нохойноос шинжилгээний сорьц авахаас өмнө ихэвчлэн эмчилгээ хийчихдэг учраас цуснаас үүсгэгчийг ялган тогтоох магадлал бага болно. Задлан шинжилгээгээр сорьц авсан эрхтнүүдэд лептоспирийн халдвар тархсаныг нотлон харуулах нь мөн оношилгооны ач холбогдолтой. Гэвч уг амьтан өвчлөөд удсан эсхүл түүнийг антибиотикоор эмчилчихсэн бол үүсгэгчийг бүтнээр нь илрүүлж тогтооход хэцүү байж болох ба ийм тохиолдолд лептоспирийн эсрэгтөрөгчийн үлдцийг илрүүлэн тогтооход ялангуяа иммунгистохимийн арга чухал ач холбогдолтой. Ийлдэс судлалын шинжилгээний дүн тухайн амьтан үүсгэгчийг тээж байгаа эсэхийг илтгэх учраас хэрэв үржлийн эрхтний зам, бөөр эсхүл шээсэнд лептоспирийг илрүүлсэн бол түүнийг зөвхөн эмнэл зүйн шинж тэмдгийн илрэлтэй нягт холбон авч үзэх ёстой.

Амьтны шээсэнд лептоспир илрэхгүй байх нь тухайн амьтан бөөрөндөө үүсгэгчийг удаан хугацаагаар тээж явах боломжийг үгүйсгэхгүй ба харин энэ нь шинжилгээ хийх тэр мөчид тухайн амьтан шинжилгээнд мэдрэгдэх хэмжээний лептоспир агуулаагүй болохыг илтгэнэ. Шээс хөөлгөх эмээр эмчилсний дараа авсан шээсний сорьцод үүсгэгчийг илрүүлэх илүү боломжтой байдаг. Бодгаль амьтныг шинжилж (жишээ нь халдвартай азаргыг үржүүлэгт ашиглахын өмнө шалган баталгаажуулах) баталгаа гаргахын тулд дараалсан гурван долоо хоног шээсийг нь шинжилж сөрөг дүн үзүүлсэн тохиолдолд тухайн амьтан шээсээрээ лептоспир ялгаруулахгүй байгаагийн баттай нотолгоо гэж үзнэ:

Зулбадас, амьгүй гарсан төлийн биеийн шингэн эсхүл дотор эрхтэнд (голдуу бөөр, элэг, уушги, тархи, бөөрний дээд булчирхай) лептоспир илэрвэл эх амьтан листериоз өвчний архаг халдвартай, төл нь цочмог халдвартай болохын нотолгоо болж өгдөг.

1.1. *Leptospira* -г ялган авах

Антибиотик агуулаагүй, дотроосоо задралд автаагүй, өсгөвөр гаргахад зориулан хугацаа алдалгүй боловсруулсан эдийн дээжээс болон шаардлага хангах pH бүхий шээсний дээжээс лептоспирийг ялган авах нь өвчний үүсгэгч байгааг нотлон харуулах хамгийн өвөрмөц бөгөөд туршлага шаардсан арга юм. Үүсгэгчийг ялган авах аргын оношилгооны мэдрэх чанар сул болохыг тэмдэглэх нь зүйтэй. Гэвч энэ аргаар ялган авсан омгийг лабораторид судлан шинжилснээр оношилгооны ажлыг цаашид сайжруулах болон

Leptospira вакцины үйлдвэрлэлд ашиглаж болох уг өвчний эпидемиологийн ач холбогдол бүхий мэдээлэл хуримтлагдана.

Хэрэв эдийн эсхүл биеийн шингэний сорьцыг лептоспир өсгөвөрлөх зорилгоор лабораторид түргэн хүргэх боломжгүй нөхцөлд бусад бактери хэт утгах, эдийн дээж өөрөө задралд орохоос хамгаалж сорьцыг 2–5°C-д байлгана. Сорьц илгээхдээ шингэн тэжээлт орчин эсхүл 5-флюороурацил 100–200 мкг/мл-ээр агуулсан үхрийн ийлдэсний альбумины 1%-ийн уусмалыг зөөвөрлөх орчноор ашиглана.

Үхрийн ийлдэсний альбумин болон Твин 80 (ж.н: EMJH[1]) эсхүл Твин 80 болон Твин 40-ийг нийлүүлсэн холимгийн аль нэгийг агуулсан шингэн эсхүл хагас хатуу (0.1–0.2% агар) тэжээлт орчинд өсгөвөрлөнө. 5-флюороурацил, налидиксийн хүчил, фосфомицин болон рифамицин, полимиксин, неомицин, 5-флюороурацил, бацитрацин, актидионы холимог гэх мэт төрөл бүрийн сонгомол үйлчлэлтэй бодисыг нэмэх замаар бохирдлоос хамгаална. Гэвч амьдрах чадвартай лептоспирийн тоо цөөн байгаа бол сонгомол үйлчлэлтэй бодис нэмэхэд тэдгээрийг ялган авах боломжийг бууруулдгаас гадна ба лептоспирийн зарим омог олон янзын антибиотик агуулсан сонгомол тэжээлт орчинд огт ургадаггүй. Өсгөвөрлөгдөхдөө хэцүү лептоспирийн ийлдсэн хэвшлийг ялган авах боломжийг ихэсгэх үүднээс туулайн ийлдэс 0.4–5%-иар нэмсэн хагас шингэн тэжээлт орчин хэрэглэнэ.

Өсгөврийг 30 ± 2°C-д 16-аас доошгүй долоо хоног, гэхдээ 26 долоо хоног өсгөвөрлөхийг чухалчилна. Эерэг өсгөвөр илрэх хугацаа нь лептоспирийн ийлдсэн хэвшил болон дээжид байгаа бичил биетний тооноос хамааран янз бүр байна. Өсгөвөрлөгдөхдөө харьцангуй хялбар ийлдсэн хэвшил (жишээ нь Pomona болон Grippotyphosa) өсгөвөрлөснөөс хойш 7-10 хоногийн дараа өсгөвөрлөгддөг бол бусад ийлдсэн хэвшил (жишээ нь Hardjo болон Bratislava) ихээхэн удаан өсгөвөрлөгдөж болох юм. Өсгөврийг 1-2 долоо хоног тутамд харанхуй талбайн микроскопоор шалгана. Шалгалтад 100 ваттын гэрлийн үүсгүүр, сайн чанарын харанхуй талбайн микроскоп ашиглах нь чухал.

1.2. Иммун химийн будалтын арга

Иммунохимийн будалтын янз бүрийн арга, тухайлбал иммунфлюоресценц болон иммунгистохимийн төрөл бүрийн аргаар лептоспирийг бас илрүүлж болно (Wild нар, 2002). Эдгээр арга нь үүсгэгчийг өсгөвөрлөхөд тохиромжгүй эмгэгт материалд эсхүл шуурхай оношилгоо шаардлагатай үед халдварыг илрүүлэн оношлох ач холбогдолтой. Эдгээр шинжилгээний үр дүн дээжид агуулагдах бичил биетний тооноос хамаарах ба өвчний үүсгэгч маш цөөн эсхүл зөвхөн тодорхой эрхтэнд байршсан нөхцөлд тухайн амьтан үүсгэгчийг удаан хугацаагаар тээж байгаа эсэхийг тогтооход тохиромж муутай. Хэдийгээр бие бүтцийн эмгэг бичил хувирлыг тогтооход нэмэр болдог ч аналинаар будахад лептоспир сайн будагдахгүй, металл мөнгөний ион холбох арга хэрэглэхэд мэдрэх болон өвөрмөц чанар муу байдаг.

1.3. Нуклейн хүчил илрүүлэх арга

Мэдрэх чанар өндөр, эрт оношлох боломж олгодог полимеразагийн гинжин урвал (ПГУ)-д суурилсан шинжилгээний аргыг амьтны эд, биеийн шингэнд лептоспирийг илрүүлэхэд хэрэглэх нь улам бүр нэмэгдэж байна. Бодит цагийн ПГУ нь ердийн ПГУ-аас хурдан, бас бохирдлыг мэдрэх чанар бага. (Picardeau, 2013). Уг шинжилгээг өвчин үүсгэгч бактерид нийтлэг байдаг *gryB, rrs* (16S rRNA ген) болон *secY* гэх мэт ген илрүүлдэг, *аль* эсхүл зөвхөн эмгэг төрүүлдэг *Leptospira*-д байдаг *lipL21*, *lipL32*, *lipL41*, *ligA, ligB* гэх мэт генийг илрүүлдгийг үндэслэн хоёр хэсэгт ангилдаг (Thaipadunpanit нар, 2011). Хэдийгээр ПГУ-аас гарсан бүтээгдэхүүнд нуклеотидийн дараалал тогтоосон нөхцөлд зарим праймерийн багц бактерийг зүйлийн эсхүл омгийн төвшинд нарийвчлан ялган тогтоох боломжтой ч дээрх шинжилгээ нь халдвар үүсгэсэн ийлдсэн хэвшлийг ялган тогтоодоггүй. Энэхүү шинжилгээ нь өдөр тутмын тогтмолжсон шинжилгээний арга биш юм. ПГУ-ын праймерийн олон багцыг амьтныхаас илүүтэй хүний дээж шинжлэхэд зориулан зохион бүтээж баталгаажуулсан бөгөөд *lipL32* ген илрүүлэхэд чиглэсэн праймерийн талаар хамгийн өргөн мэдээлсэн атлаа амьтны дээж шинжлэхэд ашиглах ПГУ-ын праимерийг ерөнхийдөө хүлээн зөвшилцөөгүй байна. Баталгаажуулалт нь амьтны лептоспироз өвчнийг оношлоход ПГУ-ыг хэрэглэхтэй холбоотой шийдвэрлэгдээгүй асуудлын нэг хэвээр байгаа (хүснэгт 1) бөгөөд лаборатори бүр зөвхөн тухайн шинжилж байгаа амьтны зүйлд болон эд, биеийн шингэнд хэрэглэх

[1] EMJH: Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris

шинжилгээний аргаа баталгаажуулсан байх үүрэг хүлээнэ. Өнөө хүртэл бодит цагийн ердөө гурван ПГУ-д баталгаажуулалт хийжээ (Ahmed нар, 2009; 2012b; Slack нар, 2007; Thaipadungpanit нар, 2011). Нуклейн хүчлийг олшруулах урвалыг саатуулагч бодис эмнэл зүйн сорьцод агуулагдах, ялангуяа дээж баасаар бохирлогдсон эсхүл дотроосоо задралд орсон тохиолдолд хуурамч сөрөг үр дүн үзүүлнэ. Лептоспирийн оношилгоонд мөрдөж байгаа ПГУ-ын шинжилгээний чанарын хяналтын хүрээнд урвалж бодисыг бохирдлогоос хамгаалах лабораторийн зохион байгуулалт, ажлын шат дамжлагад анхаарал тавих, шаардлага хангасан хяналтын дээж ашиглаж байх хэрэгтэй (McCreedy & Callawayth, 1993). Үүнээс гадна ПГУ-д зориулан дээж боловсруулахад онцгой анхаарах шаардлагатай ба уг боловсруулах арга нь шинжилж байгаа амьтны зүйл, эд, биеийн шингэнд тохирсон байх ёстой.

1.4. Лептоспирийн өсгөврийг ялган тогтоох

Лептоспирийн асуудлаар төрөлжсөн лавлах лаборатори лептоспирийн өсгөврийг ялган таньж тогтоох үүрэгтэй. Лептоспирийг иж бүрэн ялган тогтоохын тулд янз бүрийн аргачлалыг хамтатган хэрэглэж 1) тухайн өсгөвөр эмгэг төрүүлэгч эсхүл сапрофит аль нь болох; 2) гаргасан өсгөвөр *Leptospira*-ийн аль зүйлд хамаарахыг болон 3) өсгөврийн ийлдсэн бүлэг эсхүл ийлдсэн хэвшлийг тогтоодог. Лептоспирийн цэвэр өсгөвөр эмгэг төрүүлэгч эсхүл сапрофит зүйлийн алинд хамаарч байгааг уг өсгөвөр амьтанд халдварлах чадвар, 8-азаквуанинтэй орчинд ургах чадвар, липазагийн идэвх, давс болон температурын нөлөөг хүлцэх чанар, ДНХ дэх G+C-ийн агууламжийг тогтоох зэрэг янз бүрийн арга хэрэглэн тогтоож болно.

Тогтвортой үр дүн гаргадаг мултилокусын нуклеотидийн дарааллаар хэвшил тогтоох (MLST) (Ahmed нар, 2006) болон *ppk* генийн нуклеотидийн дараалал тогтоох зэрэг молекул төвшний илүү хурдан бусад аргыг хэрэглэх нь нэмэгдэж байгаа ч бичил биетний төрөл зүйлийг ДНХ-ДНХ-ийн эрлийзжүүлгийн аргад суурилан тогтоосоор байна. Нэг ижил ийлдсэн хэвшилтэй янз бүрийн өсгөвөр голдуу нэг зүйлд хамаарагддаг боловч ийм хамаарал үргэлж тохиолдохгүй.

Leptospira-д хамаарах омгуудыг солбицон наалдуулах урвалаар (энэ арга аливаа ангилал зүйд хэрэглэгдэхгүй болсон хэдий ч вакцин болон ийлдэс судлалын шинжилгээнд хэрэглэх эсрэгтөрөгчийг ялган тогтоох, сонгох эхний үе шатад ач холбогдолтой) ийлдсэн бүлгийн төвшинд ялгаварлаж болно. Эдүгээ хэдийгээр ихэнх өсгөврийг ижил гарлын эсрэгбие (ИГЭБ) хэрэглэх гэх мэт хугацаа бага зарцуулдаг аргаар ялгаварлаж байгаа ч солбицож наалдуулан шингээх аргаар ийлдсэн бүлгийн төвшинд ялгаварлаж ирсэн уламжлалтай. Молекул төвшний төрөл бүрийн арга ийлдсэн хэвшлийг тогтооход нийцтэй байдаг. Эдгээр арга нь шинэ ийлдсэн хэвшлийг тогтооход хүчин төгөлдөр бус боловч тэдгээрийг ялган таньж тогтооход хэрэглэгдэх зааварчилгаа, молекул эпидемиологид хэрэгцээтэй ийлдсийн дэд хэвшлийн төвшний мэдээлэл болж өгнө. ПГУ-д суурилсан аргад (Slack нар, 2006; Zuerner & Alt, 2009) AIE (amplification of insertion elements), AFLP (amplified fragment length polymorphisms), гэрэлтэгч бодисоор тэмдэглэсэн AFLP (Vijaychari нар, 2004) and AP (arbitrarily primed) PCR тус тус орно. Таслагч эндонузлеаза хэрэглэн бактерийн ДНХ-ийг судлах (BRENDA) арга нь хүнсэнд хэрэглэх амьтанд лептоспирийг шинжлэх эпидемиологийн судалгаанд маш их ач холбогдолтой болох нь батлагдаад байна.

2. Ийлдэс судлалын шинжилгээний арга

Ийлдэс судлалын шинжилгээ нь өвчний эмнэл зүйн оношийг бататгах, халдварын тархалтыг сүргийн төвшинд тогтоох, эпидемиологийн судалгаа явуулахад хамгийн их хэрэглэдэг лабораторийн шинжилгээний арга юм. Амьтан өвчилснөөс хойш хэдхэн хоногийн дотор лептоспирийн эсрэгбие үүсэх ба энэ нь хэдэн долоо хоног эсхүл сараар, зарим тохиолдолд жилээр ч орогноно. Харамсалтай нь халдвар амьтанд архагшвал эсрэгбиеийн таньц шинжилгээнд мэдрэгдэхгүй болтлоо буурна. Иймд архаг халдвартай амьтны шээс эсхүл үржлийн эрхтний замд бичил биетнийг илрүүлэхийн тулд мэдрэмтгий арга хэрэглэх шаардлагатай.

Үүсгэгчийн ийлдсэн бүлэг эсхүл ийлдсэн хэвшлийн ялгаатай байдлыг илрүүлэх ийлдэс судлалын маш олон төрлийн шинжилгээний аргыг боловсруулжээ. Бичил төвшний наалдуулах урвал (БТНУ) болон энзим холбоост дархлааны урвал (ЕЛИЗА) гэсэн хоёр арга мал эмнэлгийн оношилгооны ач холбогдолтой.

2.1. Бичил төвшинд наалдуулах урвал

Амьд эсрэгтөрөгч ашигладаг БТНУ нь хамгийн өргөн ашиглагддаг ийлдэс судлалын арга юм. Жиших лавлагаа болгон ашигладаг энэ аргатай харьцуулан ийлдэс судлалын бусад бүх аргад үнэлгээ хийдэг ба уг аргыг экспорт/импортын шинжилгээнд ашигладаг. Мэдрэх чанарыг хамгийн оновчтой байлгахын тулд тухайн амьтан маллагдаж байгаа бүс нутагт байгаа нь тогтоогдсон бүх ийлдсэн бүлгийг төлөөлөх эсрэгтөрөгчийг ашиглах хэрэгтэй ба нэгэнт тогтоогдсон бүх ийлдсэн бүлгийг төлөөлж чадах омог ашиглах нь бүр ч чухал. Ихэвчлэн ийлдэс судлалын илрүүлэх шинжилгээгээр байнга урвал үзүүлж байвал тодорхой ийлдсэн бүлэг байгааг илэрхийлэх боловч зөвхөн эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлэн өвчилсөн амьтнаас ийлдсэн хэвшлийг өсгөвөрлөн ялгах замаар нарийн ялган тогтооно. Жиших омгоос илүүтэй лабораторидоо ялган авсан өсгөврийг ашиглан шинжилгээний аргын мэдрэх чанарыг сайжруулж болох ба лабораториуд гаргасан үр дүнгээ хоорондоо харьцуулан үнэлгээ хийхэд жиших лавлагааны омог хэрэг болдог.

БТНУ-ын өвөрмөц чанар сайн. Бусад бактерийн эсрэгбие *Leptospira*-тэй солбицох урвалд ихэнхдээ төдийлөн их ордоггүй. Гэвч *Leptospira*-ийн ийлдсэн бүлэг болон ийлдсэн хэвшил хоорондоо ийлдэс судлалын солбицох урвалд орох нь элбэг бөгөөд нэг ийлдсэн хэвшлээр халдвар авсан амьтанд түүний эсрэг үүссэн байх магадлалтай эсрэгбие БТНУ-ын шинжилгээгээр бусад ийлдсэн хэвшилтэй солбицох урвалд (ихэнхдээ хамгийн бага төвшинд) орно. Ийм учраас ийлдэс судлалын шинжилгээг бодгаль амьтан өртсөн халдвар эсхүл өвчний дэгдэлтийн үед халдвар үүсгэсэн ийлдсэн хэвшлийг нарийн ялган тогтоож чадахгүй бөгөөд үүний тулд үүсгэгчийг ялган авах шаардлагатай. Гэвч *Leptospira*-ийн ийлдсэн хэвшил байгаа нутагт халдвар авсан амьтан (амьтад)-аас өсгөвөр гаргах болон ийлдэс судлалын шинжилгээ хийж түүнийг сайтар тогтоож болох ч халдвар үүсгэгч ийлдсэн хэвшлийг эцэслэн нарийн ялган тогтоодоггүй. Үүнээс гадна лептоспироз өвчний эсрэг вакцинжуулсан амьтан тухайн хэрэглэсэн вакцинд байгаа ийлдсэн хэвшлийн эсрэгбиетэй байж болох юм. Ийм учраас шинжилж байгаа амьтны вакцинжуулалтын түүхийг харгалзан үзэх нь онцгой чухал. Шинжилгээ хийх аргыг дэлгэрэнгүй нийтэлсэн (Faine нар, 2000; Goris & Hartskeerl, 2014; USDA, 1987).

2.1.1. Шинжилгээний аргачлал

2.1.1.1. Сонгосон омгийг лептоспирт зориулсан шингэн тэжээлт орчинд (жишээ нь EMJH эсхүл тохирох өөр тэжээлт орчин) 30 ± 2°C-д ургуулах ба өсгөврийн ургалт болон тэжээлт орчны нягтаас хамааруулан 4-өөс доошгүй, 10-аас илүүгүй хоног өсгөвөрлөнө. Нэг мл тутамд ойролцоогоор 2×10^8 лептоспир агуулсан амьд өсгөврийг эсрэгтөрөгчөөр ашиглана. Өсгөврийн нягтшилийг стандартчилахын тулд шинжилгээ хийхийн өмнө нэг мл тутамд 2×10^8 лептоспир байхаар төвшрүүлгийг тохируулна. *Leptospira*-ийн өсгөврийн нягтыг:1) тоолоход тохирох тороор (Хербер эсхүл Петроф-Хаузерийн тор, үүрний гүн 0.02 мм), (2) өсгөврийн гэрлийн нягтыг спектрофотометрийн 420 нм-д хэмжих, (3) МакФарландын жиших эгнээ ашиглах, (4) харанхуй талбайтай микроскопын харааны талбай дахь лептоспирийн тоог барагцаалан гаргах аргаар тус тус тогтооно.

2.1.1.2. Хэрэглэгдэх эсрэгтөрөгчийн тоог тогтоогоод 1/50 шингэлсэн (эсхүл шинжилгээний зорилгоос хамааран эхний шингэлэлт өөр байна) ийлдсэнд илрүүлэх шинжилгээ хийнэ.

2.1.1.3. Шингэлсэн ийлдэсний эзлэхүүнтэй тэнцэх эзлэхүүн бүхий эсрэгтөрөгч бүрийг үүр тус бүрд хийгээд илрүүлэх шинжилгээнд хэрэглэх ийлдэсний эцсийн шингэлэлтийг 1/100 болгоно.

2.1.1.4. Бичил таньцлалын хавтанг 30 ± 2°C-д 1.5–4 цаг байлгана.

2.1.1.5. Хавтанг харанхуй талбайтай микроскопоор харж шалгана.

Фосфатын буфержүүлсэн давсны уусмалд ½-оор шингэлсэн хяналтын өсгөвөртэй харьцуулахад эсийн 50%-ийг сул үлдээн 50%-д наалдалт үүсгэсэн ийлдсийн шингэлэлтийг эцсийн цэг гэж тооцно. Шинжилгээний үр дүнг ийлдсийн эцсийн цэгийн шингэлэлтээр (жишээ нь 1/100 эсхүл 1/400) эсхүл ийлдсийн эцсийн цэгийн шингэлэлтийн эсрэг (жишээ нь 100 эсхүл 400) таньцаар илэрхийлнэ.

2.1.2. БТНУ-д ашиглах эсрэгтөрөгчийн чанарын хяналт

БТНУ явуулахад эсрэгтөрөгчийн ялгагдах онцлог шинж чанар гол нөлөөтэй. Эсрэгтөрөгчийн ялгагдах шинж чанарыг туулайн хэт дархлаат ийлдэс, ИГЭБ, эсхүл өнгөрсөн хугацаанд хийсэн зорчуулалтыг баталгаажуулах молекул шинжилгээний аргаар шинжилгээ хийх бүрдээ гэхдээ наад зах нь жилд хоёр удаа тогтоож байх хэрэгтэй. Энэ зорилгоор хэрэглэх туулайн хэт дархлаат ийлдсийг лавлах лабораториос олж авах эсхүл *Leptospira*-ийн ангилал зүйн дэд комиссын гаргасан зааврыг ашиглан бэлтгэж болно. Товчхондоо 3–4 кг жинтэй, лептоспирийн эсрэгбиеийг шинжилгээнд мэдрэгдэх хэмжээгээр агуулаагүй, эрүүл туулайнууд сонгоно. Туулай бүрийн чихний захын хураагуур судсаар сайн ургалттай амьд эсхүл формалинаар боловсруулсан, ойролцоогоор 2×10^8 лептоспир/мл нягттай өсгөврийг тарина. Өсгөврийг УИА бүхий Твин 80 тэжээлт орчинд эсхүл өөр тохирох тэжээлт орчинд ургуулна. УИА шок-уналт үүсгэж болзошгүй учраас өсгөврийг угаах шаардлага гарч болох юм. Туулай нэг бүрд 1 мл, 2 мл, 4 мл, 6 мл, бас 6 мл тунгаар 7 хоногийн зайтайгаар таван удаа тарина. Сүүлийн тарилтаас хойш нэг долоо хоногийн дараа гомолог эсрэгбиеийн таньцыг БТНУ-аар тодорхойлно. Хэрэв таньц нь ≥1/12,800 байвал долоо хоногийн дараа (ө.х. сүүлийн тарилтаас хойш 14 хоногийн дараа) туулайг мэдээгүйжүүлээд зүрхэнд нь хатгалт хийж цусална. Хэрэв таньц нь <1/12,800, байвал дахин 6 мл өсгөвөр тариад түүнээс долоо хоногийн дараа нэг угсааны эсрэгбиеийн таньцыг дахин тодорхойлно. Таньц ≥1/12,800-д хүрэхгүй бол уг аргыг өөр туулайд давтана. Эсрэг ийлдэс бэлтгэх бүрдээ хоёр туулай ашиглана. Хэрэв таньц хоёр туулай хоёулд хангалттай байвал ийлдсийг нийлүүлж болно. Идэвхийг хадгалахын тулд эсрэг ийлдсийг 2 мл-ээр хуваж хөлдөөн хатаагаад 2– 5°C-д хадгална. Ийлдсийг 1 мл хэмжээгээр тасалж хуваагаад –15 –70°C -д хадгалах өөр нэг хувилбар бий. Амьтанд халдвар хийсэн бүх зүйлд амьтныг арчлах болон ашиглахад шаардагдах стандартын дагуу зөвшөөрөл авсан, хэрэглэсэн байх хэрэгтэй. Эсрэг ийлдсийг хэрэглэх зорилго, ашиглах туулайн тоог цөөлөх шаардлагын үүднээс дархлаажуулалтын өөр зааврыг мөрдөж болно.

БТНУ-д ашиглах эсрэгтөрөгчийн цэвэршилтийг цустай агар болон тиогликолатын шөлөнд өсгөвөрлөх аргаар тогтмол шалгаж байх хэрэгтэй. Эсрэгтөрөгчийн нөөц өсгөврийг –70 аас –80°C хүртэл эсхүл шингэн азотод хадгалж болно. Хөлдөөн хатаасны дараа лептоспирийн амьдрах чадвар багасдаг. Эсрэгтөрөгчийг шингэн азотод олон дахин дамжуулбал эсрэгтөрөгчийн шинж чанар нь алдагдахад хүрнэ. Ингэх тохиолдолд өсгөврийн нөөцөөс шингэн өсгөвөр шинээр бэлтгэнэ.

Лептоспирозын олон улсын нийгэмлэгээс[2] жил бүр БТНУ-ын ур чадварын олон улсын сорил явуулдаг.

2.1.3. БТНУ-ын үр дүнгийн үнэлгээ

Таньц 1/100 байвал эерэг таньцад тооцох ба БТНУ-ын өвөрмөц чанар өндөр нөхцөлд таньц сул байвал өмнө нь *Leptospira*-ийн халдварт өртөж байсны нотолгоо гэж үзнэ.

Бодгаль амьтныг шинжлэх БТНУ цочмог халдварыг оношлоход маш чухал ач холбогдолтой бөгөөд цочмог болон өвчлөөд эдгэрсэн үеийн хос ийлдэсний дээжийн эсрэгбиеийн таньцад дөрөв дахин илүү өөрчлөлт илэрвэл оношилгооны ач холбогдолтой. Үүнээс гадна эмнэл зүйн тогтвортой шинж тэмдэг үзүүлсэн, маш өндөр таньцтай амьтанд лептоспирозын халдварыг оношилно. Энэ шинжилгээ нь хээл хаясан болон бөөр эсхүл үржлийн эрхтний замд үүсгэгч тээж байгааг ялган тогтоох аль ч оношилгоонд (Ellis, 1986) буюу архаг халдвартай бодгаль амьтныг оношлоход учир дутагдалтай. Ялангуяа эзэн амьтанд дассан лептоспирийн халдварын үед, жишээ нь үхэрт Харджо ийлдсэн хэвшил халдварлах үед бодитой илэрдэг бөгөөд шаардагдах таньц 1/100, түүнээс их байвал шинжилгээний аргын мэдрэх чанар дөнгөж 41%, тэр ч бүү хэл хэрэглэж болох хамгийн бага таньцыг 1/10 болгон бууруулахад шинжилгээний мэдрэх чанар бас л дөнгөж 67% байв (Ellis, 1986). Хээлийн цусан дахь эсрэгбие илрүүлэх нь оношилгооны ач холбогдолтой боловч таньц нь голдуу маш бага, жишээ нь 1/10 байдгаас ихэнх лаборатори шинжилгээний аргачлалдаа өөрчлөлт оруулах шаардлагатай болдог.

[2] Энэ холбоосоор орно https://leptosociety.org/proficiency_testing

Лептоспироз сүргийн төвшинд бэрхшээл учруулдаг өвчин учраас БТНУ-ыг дийлэнх ихэнхдээ сүргийн төвшний шинжилгээнд хэрэглэдэг. Ач холбогдол бүхий мэдээлэл хуримтлуулахын тулд нэг сүргээс арваас доошгүй толгой амьтан эсхүл сүргийн 10%, аль ахиу тоотой байхаас нь цусны сорьц авна. Үхрийн Харджо ийлдсэн хэвшлийн халдварыг тогтооход ихэнхдээ 10 үнээний сорьц шинжлэхэд тухайн сүрэгт халдвар байгаа болон байхгүйг илтгэнэ. Сорьцын тоог ихэсгэснээр эпидемиологийн мэдээлэл, эмнэл зүйн судалгаа шинжилгээ, нийтийн эрүүл мэндийн мөшгөн тогтоох ажил илт сайжирна.

Лептоспирозыг ийлдэс судлалын шинжилгээгээр оношлоход тухайн халдвар үүсгэсэн ийлдсэн хэвшил болон илэрсэн эмнэл зүйн шинж байдлыг сайтар харгалзах ёстой. Үхэрт Помона ийлдсэн хэвшлээр үүссэн хээл хаялт халдвар авснаас хойш харьцангуй богино хугацаанд эмнэл зүйн шинжээр илрэх учраас хээл хаясан тэр үед ихэнхдээ өндөр таньцтай байдаг. Үнээнд Харджо ийлдсэн хэвшлээр үүсэх хээл хаялт архагшсан байдалтай болох ба хээл хаях тохиолдолд зарим амьтны ийлдэс сөрөг урвалтай, зарим нь эсрэгбиеийн өндөр таньцтай буюу ийлдсийн хариу урвал нь янз бүр байдаг. Харджо ийлдсэн хэвшлийн цочмог халдварын үед үнээний сүүний гарц буурч болох ба өндөр таньцтай холбоотойгоор эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрнэ. Өргөн хүрээнд вакцинжуулснаар олон амьтны ийлдэсний урвал эерэгжин ялангуяа Харджо ийлдсэн хэвшлийн архаг халдварыг далдалдаг учраас БТНУ-ын үр дүнг боловсруулж үнэлэхдээ вакцинжуулалтын түүхийг бас харгалзан үзэх ёстой.

2.2. Энзим холбоост дархлааны урвал

Олон төрлийн эсрэгтөрөгчийн бэлдмэл, шинжилгээ хийх заавар хавтан, дүрдэг тууз зэрэг платформ ашиглан лептоспирийн эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА аргыг боловсруулжээ. Эсрэгтөрөгч нь бүхэл эсийн аль эсхүл гадна мембраны уурагт (ГМУ) бэлдмэл бөгөөд сүүлийн үед рекомбинант ГМУ ашиглах аргыг хөгжүүлж байна. Ямар эсрэгтөрөгч ашигласнаас ЕЛИЗА аргын өвөрмөц чанар хамаарна. Рекомбинант ГМУ ашигласан ЕЛИЗА эмгэг төрүүлэгч бүх лептоспирийн эсрэгбиетэй альтай нь ч урвалд орох учраас эпидемиологийн судалгаанд ач холбогдолгүй юм. Үүний эсрэгээр липополисахарид эсрэгтөрөгч ашигласан ЕЛИЗА үүсгэгчийн ийлдсэн бүлэг бүрд өвөрмөц учраас эпидемиологийн судалгаа болон тэмцэх арга хэмжээнд ач холбогдолтой. Цочмог халдварын оношилгоонд IgM илрүүлэх ЕЛИЗА хэрэг болно. Зориудын халдвар хийх туршилтын шаардлага хангах уг халдварт ихээхэн мэдрэмтгий амьтныг олж тогтооход нийт Ig илрүүлэх ЕЛИЗА нь хэрэгтэй. Бодгаль үнээний сүү эсхүл бөөний сүүний савнаас авсан сүүнд Харджо ийлдсэн хэвшлийн эсрэгбие илрүүлэхэд хэрэглэх ЕЛИЗА аргыг бас боловсруулсан байна. Эдгээр шинжилгээний арга нь Харджо хэвшлээр халдварласан сүргийг ялган олж тогтоох болон Харджо ийлдсэн хэвшлийн халдвартай тэмцэх устгах хөтөлбөрийг хэрэгжүүлэхэд ач холбогдлоо өгч байна (Pritchard, 2001). Гэвч дээрх янз бүрийн ЕЛИЗА аргаар Харджо ийлдсэн хэвшлийн эсрэг вакцинжуулсан сүрэг шинжлэхэд эерэг дүн үзүүлдгээс вакцинжуулалт тогтмолжсон бүс нутагт уг шинжилгээний ач холбогдол багасна. ГМУ-т суурилсан шинжилгээний арга өргөн хэрэглэгдээгүй хэвээр байна. Ийм арга тохиолдлын халдварыг оношлоход хэрэгтэй байж болох ч тодорхой эзэн амьтны дунд эргэлддэг халдвар, байгалийн халдвар авсан амьтны ийлдэс шинжилгээнд ашиглаж байгаа гадна дугтуйны липополисахарид эсрэгтөрөгчид голдуу хариу урвал үзүүлдэг мөртөө гадна мембраны уурагт хариу урвал сул үзүүлдэг эсхүл огт үзүүлдэггүй Харджо ийлдсэн хэвшил гэх мэтийн халдвартай тэмцэх ажилд хэрэг болох магадлал бага юм.

Баталгаажуулалтын асуудлаас шалтгаалан ихэнх ЕЛИЗА аргад үнэлгээ өгөхөд ихээхэн бэрхшээл учирч байна. Тэдгээрийн бараг ихэнхийг зарим архаг халдварын үед мэдрэх чанар нь 50%-д хүрдэггүй, төдийлөн төгс бус шинжилгээний арга болох БТНУ-тай харьцуулан (БТНУ-ын 1/100 эсхүл түүнээс их таньцыг ашиглан) баталгаажуулсан байна. Энэ асуудлыг шийдвэрлэх зорилгоор тухайн популяци дахь үл анзаарагдам бүлэгт хийх дүн шинжилгээний Беисжаны загвар болон санамсаргүй нөлөөллийн дүн шинжилгээг (Limmathurotsakul нар, 2012; Signorini нар, 2013) ашиглан хүн амын дунд судалгаа хийхэд үүсгэгчийг нэгэнт өсгөвөрлөж авсан амьтнаас тодорхой давтамжтайгаар дараалан авсан ийлдэс ашиглах нь (Goris нар, 2012) хамгийн сайн баталгаажуулалт болж байна. Өвчний үүсгэгчийг нь өсгөвөрлөж авсан амьтнаас нэг удаа цуглуулсан ийлдсийн дээж ашиглан Харджо ийлдсэн хэвшлийн нэг ЕЛИЗА аргыг баталгаажуулж худалдаанд гаргасан бол халдвар хийснээс хойш 6 сар болоогүй туршилтын амьтнаас тодорхой давтамжтайгаар дараалан цуглуулсан ийлдэс ашиглан цөөн тооны ЕЛИЗА аргыг амьтны шинжилгээнд зориулсан баталгаажуулжээ.

Б. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАГА

1. Удиртгал

Мал эмнэлэгт хэрэглэдэг лептоспирийн вакцин нь *Leptospira*-ийн дархлаа төрүүлэх чанараа хадгалсан, бас идэвхгүйжсэн, эмгэг төрүүлэгч нэг эсхүл хэд хэдэн омгоор бэлтгэсэн цийдмэг юм. Үхэр, гахай, нохойд зориулан бичил биетний бүхэл эсээр бэлтгэсэн хэд хэдэн вакциныг худалдаанд гаргасан. Ийлдэс эсхүл ийлдэсний уураг агуулсан тэжээлт орчинд лептоспирийг ургуулна. Эцсийн бүтээгдэхүүнээс ийлдэс эсхүл ийлдэсний уургийг зайлуулсны дараа хэрэглэнэ. Вакцинд тохирсон хүчлүүр ашиглана.

Амьтанд вакцин хэрэглэхийн зорилго нь амьтан болон түүнд ойр хавьталтай байдаг хүн хоёулыг хамгаалахад оршино. Вакцин нь өвчинтэй тэмцэх эсхүл устгах хөтөлбөрийг хэрэгжүүлэх гол хэрэгсэл юм. Өмнө нь халдвар авсан амьтнаас халдварыг арилгадаггүй учраас вакциныг халдварт өртөхөөс өмнө нь хэрэглэнэ. Худалдаанд гарсан вакцинуудын үр нөлөө янз бүр байдаг. Үхэрт хэрэглэдэг нэг цэнт хэд хэдэн вакцин нэг жил хүртэл эмнэл зүйн болон микробиологийн хамгаалалт тогтоодог бол үүний эсрэгээр олон цэнт хэд хэдэн вакцин дархлаа сул төрүүлдэг нь тогтоогдсон. Вакцинжуулалтын хөтөлбөрийг вакцинжуулах шаардлагатай популяци болон хэрэглэх вакцины үр нөлөөнөөс хамааруулан оновчтой хэрэгжүүлэх хэрэгтэй. Эрсдэл илүү учирч болох цаг хугацаанаас урьтаж вакцинжуулах хуваарь гарган үхрийг болзошгүй халдварт өртөхийн өмнө вакцинжуулаад дараа нь жил бүр түүнийг давтана. Вакцинжуулалтын хөтөлбөрийг амжилттай хэрэгжүүлэхэд тухайн популяцид *Leptospira*-ийн өөр өөр ийлдсэн хэвшил илэрч байгаа эсэхийг тогтоох эпидемиологийн судалгаа хийх шаардлагатай (Adler & de la Pena Moctezuma, 2010).

Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх зааварчилгааг 1.1.8. *Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэлийн зарчим* бүлэгт оруулав. Энд өгүүлсэн болон 1.1.8. дугаар бүлэгт өгсөн удирдамж нь ерөнхий шинжтэй бөгөөд үндэсний болон бүс нутгийн шаардлагад нийцүүлэн түүнд нэмэлт хийж болно.

2. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт, вакцинд тавих наад захын шаардлага

2.1. Эх омгийн шинж чанар

2.1.1 Үндсэн эх омгийн биологийн шинж чанар

Вакцины үйлдвэрлэлийн омгийг зөв сонгох нь хамгийн чухал ач холбогдолтой. Вакцинжуулалтаар үүсэх дархлаа өвчин үүсгэгчийн ийлдсэн хэвшилд ихээхэн өвөрмөц байдаг. Тухайн газар зүйн бүс нутгийн тодорхой зүйлийн амьтанд хэрэглэхэд зориулан вакцины найрлагыг тогтооно. Вакцин нь зөвхөн тухайн бүс нутгийн амьтны зүйлд эсхүл бусад зүйлийн амьтанд халдвар дамжуулдаг амьтны зүйлд халдварлаж асуудал үүсгэдэг үүсгэгчийн ийлдсэн хэвшлийг, болж өгвөл генийн хэвшлийг агуулсан байх хэрэгтэй. Сапрофит *Leptospira*-ийн бохирдолгүй байлгах болон өсгөврийн нэгэн жигд байдлыг хадгалах үүднээс үндсэн эх омог болгон хэрэглэхээр сонгосон омгуудыг хатуу тэжээлт орчинд клониор хувилсан байх хэрэгтэй.

Өсгөвөрлөх аргаар вакцины цувралыг бэлтгэх бол вакцины цаашид хэрэглэхэд тохиромжтой омгийг аль их гарцтай өсгөвөрлөгдөж байгаагаар нь сонгоно.

Эцсийн бүтээгдэхүүнд оруулах вакцины бүрэлдэхүүний омог тус бүрийг шингэн тэжээлт орчинд, аль болохоор уураггүй эсхүл уургийн агууламж бага тэжээлт орчинд тус тусад нь өсгөвөрлөнө.

Үндсэн эх өсгөвөр тус бүрээс 30°C ±2°C-д 2-10 хоног хэд хэдээр нь сэлгэн өсгөвөрлөж үйлдвэрлэлийн эх өсгөвөр болгон ашиглахад хангалттай хэмжээнд хүргэн үржүүлнэ Өсгөврийг шаардагдах хэмжээгээр агааржуулах болон зайлж өгнө.

2.1.2 Чанарын шалгуур (ариун чанар, цэвэршилт, гаднын зүйлийн бохирдолгүй байх)

Үндсэн эх өсгөврийг сэлгэн өсгөвөрлөөд тус бүрийн цэвэршилт болон ургалт нь шаардлага хангах эсэхийг шалгана. Өсгөврөөс урхины гогцоо дүүргэн өлгөн авч цустай агартай аяга эсхүл тиогликолатын шөлөнд тариад 35–37°C-д 2–5 өдөр

өсгөвөрлөн түүний тунашаас авч Грамаар будсан түрхцийг шалгах замаар цэвэршилтийг тогтооно. Өсгөвөржилтийг харанхуй талбайн микроскопоор шалгана. Туулайн нэг угсааны эсрэг ийлдэс ашиглан үйлдвэрлэлийн эх өсгөвөр тус бүрийг шалган цэвэр бөгөөд нэгэн жигд байгаа болохыг баталгаажуулна. Энэ зорилгоор ИГЭБ бас ашиглаж болно.

2.1.3 Вакцины омог болгон баталгаажуулах

Лептоспирийн вакцины үр нөлөөг тогтоон нийтэлсэн маш олон эх сурвалж бий. Вакцин олгосон амьтанд нэг угсааны омог халдварлуулах үйлдвэрлэлийн туршилтын ихэнх тохиолдолд уг вакцин өвчин үүсэхээс хангалттай хамгаалж байсан байна.

Амьтныг халдвараас хамгаалах вакцины үр нөлөө бага байсан бөгөөд вакцинжуулсан амьтны тодорхой хувь нь холбогдох ийлдсэн хэвшлийн халдвар авах ба тэд эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлээгүй ч шээсээрээ бичил биетнийг гадагшлуулна.

Вакцины үр нөлөөний туршилт, вакцины баталгаажуулалтыг уг вакциныг хэрэглэх зааллтай зүйлийн амьтанд хийнэ. Вакциныг түүний шошго дахь зөвлөмжийн дагуу олгох ба ийлдсэн хэвшил тус бүрийн хоруу чанартай хээрийн омгийг байгалийн халдварын замаар, өөрөөр хэлбэл нүдний салст бүрхэвч болон/эсхүл үтрээгээр халдварлуулах замаар дархлааны байдлыг шалгана. Лептоспирийг ихэвчлэн хураагуур судас эсхүл булчинд тарьж халдварлуулан дархлааны хамгаалалтыг шалгах замаар вакциныг баталгаажуулна. Ийм маягаар баталгаажуулсан вакцин хээрийн нөхцөлд амьтныг нүд, ам, үржлийн эрхтний замын салст бүрхэвчээр лептоспирийн халдвар авахаас тэр бүр хамгаалж чадахгүй, Тухайлбал лептоспирийн Харджо ийлдсэн хэвшил бүхий, худалдаанд гарсан вакцин үхэрт Харджо ийлдсэн хэвшлээр нүдний салст бүрхэвчээр эсхүл хээрийн нөхцөлд зориудын халдвар хийхэд тэр бүр бүрэн хамгаалж чадахгүй байсан байна. Харджо ийлдсэн хэвшлийн вакцины үр нөлөөг харуулсан нэгэн сэдэвт бүтээлийн төслийг бэлтгэн зориудын халдварыг илүү байгалийн замыг сонгохыг чухалчилжээ (Европын холбооны фармакопей, нэгэн сэдэвт бүтээл).

2.2. Үйлдвэрлэлийн арга

2.2.1 Аргачлал

Шаардлага хангах хэмжээний исгэлтийн саванд цувралаар өсгөвөрлах замаар үйлдвэрлэл явуулна. Исгэлтийн сав эх өсгөвөр, агаар, нэмэлт тэжээлт орчин ариун байдлаар нэмж байх оролтын сувгаар тоноглогдсон байх хэрэгтэй. Мөн түүнчлэн үйлдвэрлэлийн өсгөврийн цэвэршилт, өсгөвөржилтийг хянан-шинжилж байхад зориулсан сорьц авах сувагтай байна.

Үйлдвэрлэлд уураг багатай эсхүл уураг агуулаагүй тэжээлт орчин ашиглах нь хамгийн зохистой. Гэвч зарим омгийг зохистой хэмжээнд хүртэл өсгөвөрлөхөд голдуу УИА зэрэг амьтны гаралтай уураг шаардагдана. Тэжээлт орчин дахь дулаанд тэсвэртэй бүх бүрэлдэхүүн хэсгийг дулааны аргаар ариутгана. Энэ нь шүүх аргар ариутгаж болдоггүй, усаар дамждаг сапрофит лептоспирээр бохирдох эрсдэлийг бууруулна.

Эх өсгөврийг нэмсний дараа үйлдвэрлэлийн өсгөврийн ургалт огцом эрчимжих log-phase өсөлт эхлэхэд зориулан тогтмол зайтайгаар хянаж шинжилнэ. Нэгэнт log-phase өсөлт эхэлбэл исгэлтийн савыг зайлах болон агааржуулж өгнө. log-phase өсөлт саарч эхлэнгүүт өсгөвөрт дахин Твин 80 нэмж өгөхөд өсгөврийн эцсийн гарц ихэнхдээ нэмэгддэг. Зөв өсгөвөрлөхийн тулд 30°C ±2°C-д 10 хүртэл хоног өсгөвөрлөнө..

Ихэвчлэн формалин нэмж идэвхгүйжүүлэх ба фенол, мертиолат, дулаанаар идэвхгүйжүүлэх аргыг ашигладаг. Идэвхгүйжүүлэлтэд тухайн улсын зохицуулалтыг ямагт мөрдөнө.

Идэвхгүйжүүлэлтийн тогтоосон хугацаа өнгөрсний дараа өсгөврийг өтгөрүүлж хэт нарийн шүүлтийн аргаар гаднын уурагт материалыг зайлуулна. Эцсийн вакцинд оруулах янз бүрийн омгийг тохирох хэмжээгээр авч холиод хүчлүүр болон хадгалааслагчийг хэрэв шаардлагатай бол нэмнэ.

2.2.2 Найрлагад орох хольцод тавих шаардлага

Биологийн гаралтай бүх бүтээгдэхүүнийг ялангуяа ҮИА тархи сархиатах дамжин халдварлах өвчний маш бага эрсдэлтэй улсаас бэлтгэсэн байх хэрэгтэй (бүлэг 1.1.8 үзэх).

2.2.3 Явцын хяналт

Үйлдвэрлэлийн явцад өдөр бүр эсхүл өдөрт хоёр удаа жижиг сорьц авч лептоспирийн ургалт болон бохирдуулагч байгаа эсэхэд хяналт шинжилгээ хийнэ. Өсгөвөржилтөд хяналт шинжилгээ хийхдээ харанхуй талбайн микроскоп ашиглан тоологч тороор аль эсхүл нефелометрээр лептоспирийг тоог тоолно. Бохирдолтой эсэхэд хяналт шинжилгээ хийхдээ хурилдуурдсан өсгөврийн бэлдмэлийг Грамаар будаж микроскопоор харж шалгана.

Идэвхгүйжүүлэхийн яг өмнө БТНУ-аар дээжид нэг угсааны эсрэгбие байгаа эсэхийг шалгана. Идэвхгүйжүүлсэн өсгөвөрт амьдрах чадвартай лептоспир байхгүй болохыг шалгаж тогтооно. Идэвхгүйжүүлсэн өсгөврөөс жижиглэн тасалж авсан хэсгийг Жонсон ба Харисын тэжээлт орчин зэрэг тохирох тэжээлт орчинд тарьж 30°C ±2°C -д 4 долоо хоногоос доошгүй хугацаагаар өсгөвөрлөж амьдрах чадвартай лептоспир байгаа эсэхийг долоо хоног тутамд харанхуй талбайн микроскопоор харж шалгана

Хольсны дараа хүчлүүр (хөнгөн цагаан гэх мэт) болон хадгалааслагчид (тиомерсал гэх мэт) агуулагдах идэвхгүйжүүлэгч бодисын чөлөөт үлдэгдэл, эрдэс бодис зөвшөөрөгдсөн хязгаарт байх ёстой.

2.2.4 Эцсийн бүтээгдэхүүний цувралын шалгалт

i) Ариун чанар

Эцэслэн найруулсан вакцинаас сонгон авсан дээжид амьдрах чадвартай бактер, мөөгөнцөр байхгүй болохыг шинжилж тогтооно (Европын фармакопей, 2002а; 2002б; 9CFR 113.26). Мал эмнэлэгт хэрэглэх биологийн материалын ариун чанар, бохирдол агуулаагүй болохыг шалгах аргыг 1.1.9. бүлгээс үзнэ үү.

ii) Ялгагдах чанар

Вакциныг идэвхгүйжүүлэхээс өмнө түүний ялгагдах чанарыг шаардлага хангасан эсрэг ийлдэс ашиглан шалгана.

iii) Аюулгүй чанар

Эцсийн бүтээгдэхүүний дээжид аюулгүй чанарын шалгалт хийнэ. Шалгалтын арга өөр нэг эх үүсвэрт нийтлэгдсэн байгаа (Европын фармакопей, 2002а; 9CFR 113.38). Уг шалгалтыг вакцин хэрэглэх зааллтай эрүүл, хоёр өөр ангиллын (жишээ нь хээлтэй болон өсвөр амьтан) амьтанд вакцины шошго дээр заасан бүх замаар олгож хийнэ. Вакцинжуулах амьтан нь вакцинд ашиглаж байгаа ийлдсэн хэвшлийн бактерийн омгоор өвчлөмтгий амьтан байх ёстой ба эдгээр ийлдсэн хэвшлийн эсрэг тэдгээрийн ийлдсэнд наалдуулах эсрэгбие агуудагдаагүй байх ёстой. Амьтан нэг бүрд вакцины шошгод заасан тун, зөвлөсөн замаар хоёр удаа вакцин олгоно. Вакцинжуулсан амьтныг 14 хоног ажиглах ба вакцинаас үүдэлтэй хэсэг газрын эсхүл тогтолцооны гаж нөлөө илрэхгүй байх ёстой.

iv) Цувралын идэвх

Вакцины цувралын аюулгүй чанарыг уг вакциныг хэрэглэх зааллтай амьтанд шалгах эсхүл вакцины цувралын аюулгүй чанарыг лабораторийн амьтанд шалгах аргыг боломжтой бол ашиглахгүй байх хэрэгтэй. Амьтныг үхүүлэх бичил биетний тунгаар зориуд халдварлуулахад түүнээс хамгаалж үхүүлэхгүй байх вакцины чанараар вакцины дархлаа төрүүлэх идэвхийг тогтооно. Харджо ийлдсэн хэвшил зэрэг үхэр зусаг эсхүл усан гахайг үхүүлдэггүй зарим ийлдсэн хэвшлийн эсрэг вакцины идэвхийг 10-аас 10,000 ID50 (50% халдварлуулах тун)-ын хоорондох тунгаар амьтныг зориуд халдварлуулаад бөөрний халдвараас хамгаалж чадах эсэхээр эсхүл туулайд эсрэгбиеийн таньц хангалттай өссөн эсэхээр тогтооно.

Жишээ заавар: 3 сараас илүүгүй бойжилттой эрүүл арван үхэр зусаг тус бүрд нохойд зориулсан вакцины тунгийн 1/40 эзлэхүүнээр тарьж олгоно. Үхэр зусаг тус бүрд вакцинжуулснаас хойш 15-30 хоногийн дараа, адилхан хоногийн бойжилттой вакцинжуулаагүй арван үхэр зусаг тус бүрийн хэвлийн хөндийд уг вакцинд ашигласан лептоспирийн ийлдсэн хэвшлийн хоруу чанартай өсгөврөөс (эсхүл зориуд халдварлуулсан амьтнаас авсан элэг эсхүл бөөрний эдийн цийдмэг) тохирох хэмжээгээр тарина Хос цэнт вакцины тухайд ийлдсэн хэвшил тус бүрийг тусад нь шалгана. Хяналтын бүлгийн амьтны 80%-иас доошгүй нь халдварын өвөрмөц хэв шинж тэмдэг үзүүлэн өвчилж, харин вакцинжуулсан амьтны 80-аас доошгүй хувь нь хяналтын бүлгээс хорогдол гарснаас хойш 14 хоногт эрүүл байвал вакциныг шалгалтад тэнцсэн гэж үзнэ. Үхэр болон гахайд зориулсан тав эсхүл зургаан орцтой вакцинд өөр заавар хэрэглэж болно. Европын фармакопейд зааснаар шалгалтад вакцинжуулсан тав, хяналтад таван амьтан авч ашиглана.

Лептоспирийн вакцин дахь хамгаалах эсрэгтөрөгчийг тоон утгаар илэрхийлэх замаар уг вакцины идэвхийг *In-vitro* шалгах аргыг ИГЭБ ашиглан баригч ЕЛИЗА хэлбэрээр боловсруулсан нь эдүгээ хэрэглээнд нэвтэрч эхэлж байна (Klaasen нар, 2013).

2.3. Зөвшөөрөл олгоход тавих шаардлага

2.3.1 Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа

Вакциныг бүртгүүлэн зөвшөөрөл авахын тулд үйлдвэрлэх, түүний чанарыг шалгах (Б.2.1 ба Б.2.2 хэсгийг үзэх) шинжилгээнд холбогдох бүх дэлгэрэнгүй мэдээллийг эрх бүхий байгууллагад илгээнэ. Энэхүү мэдээллийг үйлдвэрлэлийн ердийн багц/цувралын 1/3-аас багагүй хэмжээтэй вакцины дараалсан гурван багц/цувралд шалгаж бэлтгэнэ.

Явцын хяналт нь үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны нэг хэсэг мөн.

2.3.2 Аюулгүй чанарын шаардлага

Зөвшөөрөгдсөн хамгийн дээд хэмжээгээр эсрэгтөрөгч агуулсан эсхүл тухайн нөхцөл байдлаас хамааруулан вакцины хамгийн олон омог агуулсан дан тун болон давтах тун (эхний вакцинжуулалтын болон хэрэв шаардлагатай бол эхний давтан вакцинжуулалтад/сэргээх вакцинжуулалтад зориулсан тунгийн хамгийн олон тоог харгалзан үзнэ) ашиглан шалгана.

i) Вакцин хэрэглэх зааллтай амьтанд аюулгүй байх чанар

Нэг жишээ дурдахад: шалгалтад вакцин тарих зааллтай, *Leptospira*-ийн эсрэгбие агуулаагүй, эрүүл, арваас цөөнгүй амьтан ашиглана. Амьтан бүрд хоёр тун вакциныг шошго дээр зөвлөсөн аргаар олгоно. Амьтанд 14 хоног өдөр бүр ажиглалт хийнэ. Ажиглалтын хугацаанд биологийн бүтээгдэхүүнээс үүдэлтэй гаж нөлөө илэрвэл вакцин шаардлага хангахгүй гэж үзнэ. Гаж нөлөө нь биологийн бүтээгдэхүүнтэй холбоогүй бол шинжилгээг хүчингүйд тооцож давтан хийнэ (Европын фармакопей, 2002a; 9CFR АНУ-ын ХАА стандарт § 9. CFR, 113).

ii) Хээлтэй амьтанд аюулгүй байх чанар

Хэрэв вакциныг хээлтэй амьтанд хэрэглэх зориулалттай бол шалгалтад вакцинжуулж болох хээл тээлтийн зөвлөсөн хугацаанд эсхүл хээл тээлтийн өөр үе шатны эрүүл арваас доошгүй амьтан ашиглана. Амьтан бүрд давхар тунгаар вакцины шошго дээр зөвлөсөн аргаар олгоно. Амьтныг төллөөд наад зах нь нэг хонотол ажиглана. Хэрэв амьтанд биологийн бүтээгдэхүүнээс үүдэлтэй хэсэг газрын болон тогтолцооны хэвийн бус урвал, өвчний шинж тэмдэг илрээгүй, эсхүл үхээгүй болон хээл тээлт эсхүл төллөлтөд гаж нөлөө илрээгүй бол вакцин шалгалтад тэнцэнэ.

iii) Сэрэмжлүүлэг (аюул)

Вакцин нь вакцин олгогч этгээдэд аюул учруулахгүй эсхүл эмгэг үүсгэдэггүй болох нь тогтоогджээ. Өөрийгөө санамсаргүй тарьчихсан тохиолдолд (хүчлүүр,

тосон эмульстэй вакцин, хадгалааслагч гэх мэт орно) эмнэлгийн тусламж авах шаардлагатай талаар үйлдвэрлэгч бүтээгдэхүүний шошго эсхүл танилцуулгад анхааруулга оруулж вакцин олгогчийг аливаа аюулаас сэрэмжлүүлнэ.

2.3.3 Үр нөлөөнд тавих шаардлага

Худалдаанд гаргах вакциныг бүртгүүлж зөвшөөрөл авахын тулд стандарт аргын дагуу үйлдвэрлэсэн, эсрэгтөрөгчийн агууламж эсхүл идэвхийн үзүүлэлтээр хамгийн бага вакцины цуврал эсхүл цувралууд үр нөлөөтэй байгааг (хамгаалалт) баталгаажуулсан байх ба цаашид худалдаанд гаргах цуврал бүрийг вакцины үр нөлөөний шалгалт (ууд)-ад ашигласан цуврал (ууд) -аар нотлон харуулсантай адилхан идэвхийн үзүүлэлттэй байлгахын тулд тэдгээрийг хэрэгцээнд нийлүүлэхийн өмнө шалгана

Хамгийн багадаа вакцинжуулсан арав, хяналтын арав (хэрэв үхэр бол) болон вакцинжуулсан найм, хяналтын найман амьтанд (хэрэв нохой бол) вакцинд ашигласан ийлдсэн хэвшил тус бүрээр зориудын халдвар хийнэ. Вакциныг үйлдвэрлэлд хэрэглэх зааврын дагуу амьтанд олгоно. Байгалийн замаар зориудын халдвар хийнэ. Ашиглах амьтны нас болон нөхөн үржихүйн үзүүлэлт холбогдох аливаа зааварт нийцсэн байна. Зориудын халдвар хийснээс хойш 28-35 хоногийн дараа амьтныг төхөөрч (өмнө нь үхчихээгүй бол) холбогдох эдийг өсгөвөрлөнө. Өдөр бүр эмнэл зүйн үзлэг хийнэ. Халдвар хийснээс хойш 4-7 хоногийн дараа болон халуурч мэдэгдсэн аль ч өдөр цуснаас өсгөвөрлөнө. Халдвар хийснээс хойших 14, 21, 28 дахь хоногт шээсэнд *Leptospira* байгаа эсэхийг шалгана. Төхөөрөх үед бөөр болон шээснээс өсгөвөрлөнө. Хэрэв вакцины хамгаалалтын танилцуулгад үржлийн эрхтний замыг оруулсан байвал мөн төхөөрөлтийн үед сав, өндөг дамжуулагчаас өсгөвөрлөнө. Амьтан үхсэн тохиолдолд шээс, бөөр, элэгнээс өсгөвөрлөнө. Вакцинжуулсан амьтны 80% хамгаалагдаж хяналтын бүлгийн 80% -иас доошгүй нь халдвар авбал вакциныг үр нөлөөтэй байна гэж үзнэ.

2.3.4 Дархлаа үргэлжлэх хугацаа

Вакцин хэрэглэх заалттай зүйлийн амьтанд байгальд халдвар дамжих замыг ашиглан зориудын халдвар хийж дархлааны үргэлжлэх хугацааг тодорхойлно. Вакцинжуулсан амьтанд БТНУ-ын таньц хадгалагдах хугацааг үндэслэн дархлааны үргэлжлэх хугацааг тооцоолж болохгүй ба учир нь маш бага таньцтай байхад эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлэн өвчлөхөөс хамгаална. Вакцины тогтоох дархлаа шошгод зааснаас хамааран 6 сараас доошгүй, түүнээс ч урт хугацаагаар хадгалагдана.

2.3.5 Тогтвортой чанар

Тогтоосон нөхцөлд вакциныг хадгалахад идэвхээ 1-2 жил хадгална гэж тооцож болно. Вакциныг 2– 5°C-д хадгалж байгаад тасалгааны хэм болон 35–37°C-д идэвхийг тодорхойлох замаар вакцины тогтвортой чанарт үнэлгээ өгнө.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

ADLER B. & DE LA PEÑA MOCTEZUMA A. (2010). *Leptospira* and leptospirosis. *Vet. Microbiol.,* **140**, 287–296.

AHMED A., ENGELBERTS M.F.M., BOER K.R., AHMED N. & HARTSKEERL R.A. (2009). Development and validation of a real- time PCR for detection of pathogenic leptospira species in clinical materials. *PLoS One*, **4**, e7093.

AHMED A., GROBUSCH M.P., KLATSER P. & HARTSKEERL R.A. (2012a). Molecular approaches in the detection and characterization of *Leptospira*. *J. Bacteriol. Parasitol*., **3**, 2 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9597.1000133.

AHMED A., KLAASEN H.L.B.M., VAN DER VEEN M., VAN DER LINDEN H., GORIS M.G.A. & HARTSKEERL R.A. (2012b). Evaluation of real-time PCR and culturing for the detection of leptospires in canine samples. *Adv. Microbiol.,* **2**, 162–170.

AHMED N., MANJULATA DEVI S., VALVERDE M. DE LOS A., VIJAYACHARI P., MACHANG'U R.S., ELLIS W.A. & HARTSKEERL R.A.(2006). Multilocus sequence typing method for identification and genotypic classification of pathogenic *Leptospira* species. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, **5**, 28 (doi:10.1186/1476-0711-5-28).

CASANOVAS-MASSANA A., HAMOND C., SANTOS L.A., DE OLIVEIRA D., HACKER K.P., BALASSIANO I., COSTA F., MEDEIROS M.A.,. (2020). *Leptospira Yasudae sp*. and *Leptospira Stimsonii* sp. Nov., Two new species of the patogenic group isolated from environmental sources. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*., 70, 1450–1456. doi: 10.1099/ijsem.0.003480. PMID: 31184568.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (OF THE UNITED STATES OF AMERICA) (9CFR) United States Department of Agriculture Standard Requirements, 9 CFR 113.26.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (OF THE UNITED STATES OF AMERICA) (9CFR) United States Department of Agriculture Standard Requirements, 9 CFR 113.38.

ELLIS W.A. (1986). The diagnosis of leptospirosis in farm animals. *In:* The Present State of Leptospirosis Diagnosis and Control, Ellis W.A. & Little T.W.A., eds. Martinus Nijhoff, Dordrecht, The Netherlands, 13–31.

ELLIS W.A., YAN K.T., MCDOWELL S.W.J., MACKIE D.P., POLLOCK J.M. & TAYLOR M.J. (2000). Immunity to Bovine Leptospirosis. *Proceedings of 21st World Buiatrics Congress*, *Punte del Este, Uruguay,* 10601–10611.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA (2002a). Monograph 01/2002:0447: *Leptospira* vaccine for veterinary use. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France, p. 2270.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA (2002b). Chapter 2. Methods of analysis. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France, 13–231.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA MONOGRAPH: Bovine Leptospirosis vaccine (inactivated); PA/PH/Exp. 15V/T (01) 28.

FAINE S., ADLER B., BOLIN C. & PEROLAT P. (2000). *Leptospira* and Leptospirosis, Second Edition. Medisci Press, Melbourne,

GORIS M.. (2014) Leptospirosis serodiagnosis by the microscopic agglutination test. *Curr. Protoc. Microbiol*., **32**, Unit 12E.5.

GORIS M., LEEFLANG M., BOER K., GOEIJENBIER M., VAN GORP E., WAGENAAR J. & HARTSKEERL R.A. (2012). Establishment of valid laboratory case definition for human Leptospirosis. *J. Bacteriol. Parasitol.,* **3**, e1000132

KLAASEN H.L.B.M., VAN DER VEE M., MOLKENBOER M.J.C.H. & SUTTON D. (2013). A novel tetravalent *Leptospira* bacterin protects against infection and shedding following challenge in dogs. *Vet. Rec.,* **172**, 181–181.

LIMMATHUROTSAKUL D., TURNER E.L., WUTHIEKANUN V., THAIPADUNGPANIT J., SUPUTTAMONGKOL Y., CHIERAKUL W., SMYTHE L D., DAY N.P.J., COOPER B. & PEACOCK S.J. (2012). Fool's gold: why imperfect reference tests are undermining the evaluation of novel diagnostics: a re-evaluation of 5 diagnostic tests for Leptospirosis. *Clin. Infect. Dis.,* **55**, 322–331.

MCCREEDY B.J. & CALLAWAYTH H. (1993). Laboratory design and work flow. *In:* Diagnostic Molecular Microbiology. Principals and Applications, Persing D.H., Smith T.F.,American Society for Microbiology, Washington D.C., USA, 149–159.

PICARDEAU M. (2013). Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Medecine et Maladies Infectieuses*, **43**, 1–9.

SIGNORINI M.L., LOTTERSBERGER J., TARABLA H.D. & VANASCO N.B. (2013) Enzyme-linked immunosorbent assay to diagnose human leptospirosis: a meta-analysis of the published literature. *Epidemiol. Infection.,* **141**, 22–32.

SLACK A., SYMONDS M., DOHNT M.F. & SMYTHE L.D. (2006). An improved multiple-locus variable number of tandem repeats analysis for *Leptospira interrogans* serovar Australis: a comparison with fluorescent amplified fragment length polymorphism analysis and its use to redefine the molecular epidemiology of this serovar in Queensland, Australia. *J. Med. Microbiol.,* **55**, 1549

SLACK A., SYMONDS M., DOHNT M., HARRIS C., BROOKES D. & SMYTHE L. (2007). Evaluation of a modified Taqman assay detecting pathogenic *Leptospira* spp. against culture and *Leptospira*-specific IgM enzyme-linked immunosorbent assay in a clinical environment. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.,* **57**, 361–366.

THAIPADUNGPANIT J., CHIERAKUL W., WUTHIEKANUN V., LIMMATHUROTSAKUL D., AMORNCHAI P., BOONSLIP S., SMYTHE L.D., LIMPAIBOON R., HOFFMASTER A.R., DAY N.P. J. & PEACOCK S.J. (2011). Diagnostic accuracy of real-time PCR assays targeting 16S rRNA and lipl32 genes for human Leptospirosis in Thailand: a case-control study. *Plos One,* **6**, e16236.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE: NATIONAL VETERINARY SERVICES LABORATORIES (1987). Microtitre technique for detection of *Leptospira* antibodies. *Proc. U.S. Anim. Health Assoc.*, **91**, 65–73.

VIJAYACHARI P., HARTSKEERL R.A., SHARMA S., NATARAJASEENIVASAN K., ROY S., TERPSTRA W.J. & SEHGAL S.C. (2004). A unique strain of *Leptospira* isolated from a patient with pulmonary haemorrhages in Andaman Islands: a proposal of serovar Portblairi of serogroup Sehgali. *Epidemiol. Infect.,* **132**, 663–673.

WILD C.J., GREENLEE J.J., BOLIN C.A., BARNETT J.K., HAAKE D.A. & CHEVILLE N.F. (2002). An improvedImmuno histochemical diagnostic technique for canine leptospirosis using antileptospiral antibodies on renal tissue. *J. Vet. Diagn. Invest.,* **14**,

ZUERNER R.L. & ALT D.P. (2009). Variable nucleotide tandem-repeat analysis revealing a unique group of *Leptospira interrogans* serovar pomona isolates associated with California sea lions. *J. Clin. Microbiol*., **47**, 1202–1205.

*

* *

ЖИЧ: Лептоспироз өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори бий.
(Хамгийн сүүлийн үеийн жагсаалтыг ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу: https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Лептоспироз өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

ЖИЧ: 1990 ОНД АНХ, 2021 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 18 (3.1.13)

ХӨХТӨН АМЬТНЫ СҮРЬЕЭ ӨВЧИН (*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* COMPLEX ХАЛДВАР)

А. УДИРТГАЛ

Хөхтөн амьтны сүрьеэ өвчин нь *Mycobacterium tuberculosis* иж бүрдэл (МТИБ)-д ордог эмгэг төрүүлэгчээр амьтан, хүнд үүсдэг архаг явцтай, зангилаа тогтох онцлогтой өвчин юм. МТИБ-ийн бичил биетүүд нь Mycobacteriaceae овогт хамаарах ба Грам эерэг, хүчилд тэсвэртэй бацилл юм. МТИБ-ийн бичил биетний ангилал байнга өөрчлөгдөж байдаг. Геномын сүүлийн үеийн задлан шинжилгээгээр МТИБ-ийн бүх гишүүн *M. Tuberculosis*- гэсэн нэг зүйлд хамаарах ба үүнд *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. microti, M. pinnipedii* нь *M. Tuberculosis*-ын гетеротип адилтгал (хувилбар); харин *M. canettii*, *M. mungi*, *M. orygis* нь *M. tuberculosis*-ын омогт тооцогдоно. Уламжлан ирсэн нэр томьёоны уялдааг хадгалахын тулд энэ бүлэгт дээрх зэрэглэл ангилсан нэршлийн оронд олон нийтэд илүү нийтлэг танигдсан нэршлийг ашигласан болно. Тиймээс энд *M. tuberculosis*-ын хувилбар bovis гэхийн оронд *M. Bovis*, *M. tuberculosis*-ын хувилбар caprae-ийн оронд *M. caprae* гэсэн нэршлийг үргэлжлүүлэн хэрэглэв.

МТИБ-д ордог бичил биетний зарим нь тодорхой эзэн амьтанд холбогддог талаар цөөнгүй нотолгоо байдаг ч эдүгээ бүх хөхтөн амьтныг сүрьеэд мэдрэмтгий гэж үзэж байгаа бөгөөд сүрьеэ үүсгэгчийн иж бүрдэлд багтах аль ч бичил биетэн халдварлахад ямар ч эзэн амьтанд бараг адилхан өвчин үүсэхэд хүргэж байна. Тэжээвэр болон зэрлэг амьтанд эмгэг төрүүлэгч үндсэн зүйл нь *M. bovis*, *M. caprae*, *M. microti, M. orygis*, *M. pinnipedii* юм. МТИБ-д ордог аливаа бичил биетэнд (БЦЖ вакцины омгоос бусад) хүн өртвөл зоонозын халдвар авах боломжтой. Африкт *M. canettii* гагцхүү хүнд бүртгэгдсэн бөгөөд эх үүсвэрийг нь хараахан тогтоож чадаагүй байгаа зэрлэг амьтны болзошгүй халдвараас дамжин тархсан гэж үздэг байна. *Mycobacterium mungi*-ыг судалт мангуст (*Mungos mungo*), *M. suricattae*-ыг сурикат (*Suricata suricatta*)-аас тус тус ялгасан боловч тэдгээрийг бусад эзэн амьтнаас хараахан олж тодорхойлоогүй байна. Хулганаар дамжин халдварласнаас *Mycobacterium microti* ихэвчлэн муурт оношлогдоно. Түүнчлэн *Mycobacterium microti* зэрлэг бодонд их тархсан байна. Ихэвчлэн хүнд оношлогддог *Mycobacterium tuberculosis sensu stricto* заан болон хүнд хань бараа болдог жижиг амьтанд, тэднээс эргээд хүнд халдварладаг байна. МТИБ-д ордог *M. Bovis*, *M. caprae*, болон *M. tuberculosis* нь эзэн амьтны хүрээ өргөн, нийтийн эрүүл мэндийн нөлөөтэй учраас ноцтой хувилбаруудад тооцогдоно.

Энэ өвчин дэлхий даяар тархалттай. Хамгийн сүүлийн үеийн мэдээг ДМАЭМБ-ын Дэлхийн мал, амьтны эрүүл мэндийн мэдээллийн системээс (OIE WAHIS) авна уу[1]. Олон улс орны мал сүрэг сүрьеэ өвчнөөр тайван гэж үздэг. Мал, амьтны сүрьеэ өвчний идэвхтэй тандалт, тэмцэх арга хэрэгжүүлдэг бусад улсад уг өвчин зөвхөн хаа нэгтээ бүртгэгдэж байна. Африк, Ази, Латин Америкийн болон Ойрх Дорнодын ихэнх улсад энэ өвчин эндемик тархалттай, далайцтай тэмцэж чаддаггүй хэвээр ажээ. Хэд хэдэн улсад зэрлэг амьтны сүрьеэ өвчний байгалийн голомт тэмдэглэгдсэн бөгөөд чөлөөтэй амьдрах эсхүл ан олзворын зэрлэг амьтдаас МТИБ-д ордог бичил биетнийг ялган авсан байна. Байгалийн голомтыг хадгалж байдаг гэж сэжиглэдэг эзэн амьтнаас үхэр, бусад малд халдварласан тохиолдол Канадын тодорхой бүс нутаг (хандгай, *Cervus canadensis*), Пиринеин хойг (зэрлэг гахай, *Sus scrofa,* болон хэд хэдэн зүйлийн буга), Ирланд болон Англи (Европ дорго, *Meles meles*), Шинэ Зеланд (өтгөн сүүлт поссум *Trichosurus vulpecula*), АНУ-ын тодорхой бүс нутаг (цагаан сүүлт буга, *Odocoileus virginianus*)-т тус тус бүртгэгдсэн байна. Зэрлэг амьтанд МТИБ эргэлдэж байгаа бүс нутагт халдвар дамжуулагч мэрэгч, хөхтөн жижиг амьтнаас эхлээд махан идэштэн, туурайтан хүртэл олон эзэн амьтан бий. Хүний сүрьеэ өргөн тархсан, хүмүүс мал, амьтантай ойрхон харьцдаг бүс нутагт мал, амьтны халдварын эзэн үүсвэр нь хүн болох ба *M. tuberculosis, M. bovis, M. orygis* хүнээс ялгарч мал, амьтанд дамжин халдварласан тохиолдол бүртгэгджээ.

Төрөл бүрийн зүйлийн мал, амьтны дунд МТИБ-ийн бичил биетний тархалт бүс нутгийн болон газар зүйн олон янз байдлаас хамаарч байгаа нь улам бүр нотлогдсоор байна. Жишээ нь Африкт үхрийн сүрьеэ өвчний шалтгааны дийлэнх, Баруун Европ, Америкт ихээхэн хувь нь *M. bovis* болж байхад Төв Европын улсуудад үхрийн сүрьеэгийн гол шалтгаан *M. caprae* болж байна. Үүнтэй адилхан Өмнөд Азид

[1] https://www.woah.org/en/what-we-do/animal-health-and-welfare/disease-data-collection/

үхрийн сүрьеэг *M. tuberculosis*, *M. orygis*, *M. caprae* голчлон үүсгэж байгаагийн нотолгоо нэмэгдсээр байна.

Сүрьеэ бол ихэвчлэн архаг явцтай, эмнэл зүйн шинж тэмдэг нь хэдэн сараас хэдэн жилийн дараа илэрдэг өвчин юм. Халдвартай амьтан удаан хугацаагаар хэвийн байдалд орж байгаад хэдэн жилийн дараа эсхүл дархлаа дарангуйлагдсан үед дахин идэвхжиж болно. Мал, амьтанд цочмог эсхүл цочмогдуу халдвар тохиолдох нь ховор, хэрэв тохиолдвол дархлаа суларсан гэх мэт өөр эмгэгтэй хавсарсан байх магадлалтай.

Халдварыг ихэвчлэн амьсгал, хоол тэжээлийн замаар эсхүл халдвартай зүйлтэй салст бүрхэвч эсхүл гэмтэлтэй арьсаар шууд хүрэлцсэнээр авна. Халдвар авах эрсдэл халдварласан тун, зам, эсхүл эмгэг төрүүлэгчийн тоо, эзэн амьтны болон мал аж ахуй эрхлэхтэй холбоотой хүчин зүйлээс хамаарна. Дархлаа суларсан, хээлтэй, өлдсөн амьтны адилаар өсвөр мал халдварт илүү мэдрэмтгий гэж үздэг.

Халдвартай агаар дуслаар амьсгалах нь мал, амьтанд МТИБ-ийн бичил биетэн дамжин халдварлах үндсэн зам гэж үздэг ч бохирдсон сүү (ялангуяа нялх амьтанд), тэжээл, ус, мөн түүнчлэн халдвартай шүүдэс, шээс, үтрээний гоождос, үрээр дамжин халдварлах нь мөн тохиолдоно. Амьсгалаар орсон бациллийг уушгины цулцангийн макрофаг залгиурдан устгана. Халдварын тун, зам эмгэг төрүүлэгч болон эзэн амьтны онцлог гэх мэт хүчин зүйлээс хамаарч эмгэг төрүүлэгч идэвхтэй халдвар үүсгэлгүй устах эсхүл макрофагууд халдварыг бүрэн зайлуулж болох юм. Халдвар арилаагүй байгаа нөхцөлд бичил биетэн эргээд тайван байдалд орох эсхүл идэвхтэй үржинэ. Бичил биетэн идэвхтэй үржиж эзэн амьтнаас халдварыг барьж хязгаарлах хариу урвал зогссон үед лимфоид гаралтай олон төрлийн эсээр хүрээлэгдэж үхсэн, сөнөрсөн макрофаг бүхий голомтолсон эсхүл тархмал гэмтэл үүснэ. Эдгээр нь хожим олон бөөмт нийлмэл эстэй нийлж үхжилийн аарцан эсхүл кальцижсан төвтэй, ширхэглэг гэртэй “сүрьеэ” гэгдэх зангилааг үүсгэнэ.

Эдгээр зангилаат гэмтэл хэмжээгээрээ янз бүр, ихэнхдээ гэржсэн байна. Үхэр болон бусад хөхтөн амьтанд үүссэн зангилаа аарц шиг, аарцархуу-кальцижих маягтай эсхүл кальцижсан байж болно. Илүү түргэн явцтай өвчилсөн бугын төрлийн эсхүл бусад амьтанд сонгомол зангилааны оронд идээгээр дүүрсэн буглаанууд үүснэ. Бараг аль ч эрхтэн тогтолцоо гэмтэж болох боловч амьсгалаар халдвар авсан амьтанд сүрьеэгийн зангилаа ихэвчлэн уушги болон цээжний тунгалгийн зангилаанд ажиглагдана. Нөгөөтээгүүр хоол тэжээлийн замаар халдвар авсан бол хэвлийн хөндийн эрхтэн, чацархайн тунгалгийн зангилаа халдварын эх үүсвэр болох илүү магадлалтай. Зарим амьтанд, үүний дотор өвчин нэлээд лавширсан үед халдвар өргөн хэмжээнд түгж болох ба эд эрхтнээр тархсан жижиг голомт бүхий түгмэл сүрьеэ үүсгэнэ.

Идэвхтэй сүрьеэ өвчний үед тунгалгийн зангилаа бүлгээрээ гэмтэх нь нийтлэг байдаг. Зарим амьтанд үүссэн сүрьеэгийн гэмтэл байршмал хэлбэртэй болж өвчин архагших, халдвар орогноход хүргэнэ. Дархлаа суларсан зарим амьтанд эсхүл халдвар хүндэрсэн үед тунгалгийн замаар эсхүл цусаар халдвар тарж болзошгүй. Үүний үр дүнд халдвар биеэр тархаж эсхүл уушги, элэг, бөөр, дэлүү, дэлэн, ходоод гэдэсний зам, төв мэдрэлийн тогтолцоо зэрэг олон эрхтэн тогтолцооны зангилаат гэмтэл бүхий түгмэл сүрьеэ өвчин үүсгэнэ. Халдвар хүндэрсэн ийм тохиолдолд эмчилгээ хийлгүй орхивол үхэлд гарцаагүй хүргэнэ.

Хөхтөн амьтны сүрьеэ өвчинд холбогдох өвөрмөц хэв шинжит эсхүл онцгой ялгарах эмнэл зүйн шинж тэмдэг байхгүй. Өвчин ердийн үед удаан явцтай өрнөж халдвар авсан амьтан ямар ч ил шинж тэмдэггүйгээр халдвар дамжуулан тараасаар байна. Үхэрт хамгийн түгээмэл ажиглагддаг эмнэл зүйн шинж тэмдэгт амьдын жин эрчимтэй буурах, сульдах, тэжээлийн дуршил сулрах, биеийн халуун бага багаар нэмэгдэх эсхүл сэлгэн халуурах, ханиалгах, тунгалгийн зангилаа үрэвсэн эмгэгших орно.

Ихэвчлэн тунгалгийн өнгөц зангилаа томорно. Халдвар хүндэрсэн тохиолдолд тунгалгийн томорсон зангилаа хагарч шингэн гоожно. Залгиурын арын тунгалгийн зангилаа бас гэмтэж болох ба гүн байрлалтай тунгалгийн зангилаа томорсноос амьсгал, ходоод гэдэсний замын эрхтэнд цусны судас, тунгалгийн суваг бөглөрч болзошгүй. Амьсгалын эрхтэн эмгэгшвэл голдуу нойтон, тасалдангуй ханиалга илрэх ба энэ нь хүйтэн эсхүл ядарсан үед илүү зовуурьтай болж өвчин лавшрахын хэрээр амьсгал давчдан түргэн амьсгалдаг болно. Ходоод гэдэсний үйл ажиллагаа, хөдөлгөөн хямарч чацга алдах, эсхүл хааяа баас хатах нь ажиглагдана. Улаан буга, бугын төрлийн бусад амьтан, тэмээний овгийн амьтанд өвчний явц үхэртэй харьцуулахад олон эрхтнийг хамарсан, голдуу хурдан байна. Тэмээний болон адууны төлийн амьтанд ходоод гэдэсний үйл ажиллагааны хямралын шинж тэмдэг илүүтэй илэрнэ. Заанд өвчний төгсгөлийн шат хүртэл шинж тэмдэг илрэхгүй.

Амьд амьтанд сүрьеэ өвчний оношилгоог үүсгэгчийг шууд илрүүлэх, эсхүл арьсны сүрьеэлүүрийн сорил (АСС), гамма интерфероны ялгаралтын шинжилгээ (ГИЯШ), эсрэгбиеийн шинжилгээг ашиглан халдварын эсрэг эзэн амьтанд үүссэн дархлааны хариу урвалыг илрүүлэх шууд бус аргаар замаар

хийж болно. Бичний багийн амьтан, хүнд хань бараа болдог жижиг амьтан зэрэг зарим амьтанд рентгенээр харах, хэт авиа хэрэглэх аргыг бусад шинжилгээнд нэмэлт болгон хэрэглэнэ. Халдвар архаг төлөв байдалтай, эмнэл зүйн тодорхой шинж тэмдэггүй учраас сүрьеэ өвчний нотолгоог ихэвчлэн мал төхөөрөлтийн дараа хийх үзлэг тандалтаар эсхүл задлан шинжилгээ хийх үед бие бүтцийн өвөрмөц хувирлыг ялган тогтоох замаар бүрдүүлнэ. Арьсны сүрьеэлүүрийн сорил тавихад урвал үзүүлсэн малын тодорхой хэсэгт задлан шинжилгээ хийхэд ил харагдах гэмтэл илрэхгүй байж болох учраас халдварыг баталгаажуулах үүднээс төхөөрөлтийн үеэр хийх үзлэг тандалтаар мөгөөрсөн хоолойн, голчийн, бусад тунгалгийн зангилааны сорьц тогтмол цуглуулна.

Ихэнхдээ эдийн сорьц, нэвчдэс, сэжиг бүхий бусад шингэн эсхүл шүүрэл, эсхүл зааны хошууны зайлаадсаас өсгөвөр гаргаж бичил амь судлалын аргаар сүрьеэ өвчнийг шууд илрүүлнэ. Шүүрэл, эдийн дээжид хүчилд тэсвэртэй өвөрмөц бацилл эсхүл төв хэсэг нь үхжиж аарц шиг болсон, олон цөмтэй аварга эсийн бичил бүтцийн будагдах онцлогийг микроскопоор харж ялган таних замаар урьдчилсан онош тавьж болно. Гэвч микобактерийн тоо цөөн байдгаас хэдийгээр амьтан өвчтэй байсан ч микроскопоор дурандах аргаар ихэвчлэн сөрөг дүн үзүүлнэ. Микобактерийг хатуу эсхүл шингэн сонгомол тэжээлт орчинд ургуулж өсгөвөр гаргаад түүнийг баталгаажуулахад өвөрмөц нуклеин хүчил эсхүл бусад бичил биетний биомаркерийг ялган таних зэрэг арга хэрэглэнэ. Өсгөвөрлөх зэрэг шууд илрүүлэх арга нь сүрьеэ өвчнийг мал, амьтанд эцэслэн оношлох арга боловч хугацаа их зарцуулдаг, хийхэд төвөгтэй арга юм. Ийм учраас биологийн дээжид ДНХ шууд илрүүлэх полимеразагийн гинжин урвал (ПГУ) зэрэг түргэн аргын хэрэглээ нэмэгдсээр байна.

Амьтнаас МТИБ-ийн бичил биетэнд үзүүлэх дархлааны хариу урвалыг тогтоох нь халдварын сэжигтэй амьтныг ялган илрүүлэхэд хамгийн өргөн хэрэглэгддэг шууд бус арга юм. Мал, амьтанд энэ өвчнийг илрүүлэх үндсэн арга нь АТС бөгөөд энэ нь МТИБ-ийн бичил биетний эсрэгтөрөгчид үзүүлэх хэт мэдрэгжилтийн саатмал хариу урвалыг *in vivo* нөхцөлд хэмжих арга болно. Энэ нь сайтар тодорхойлж тогтоосон *M. bovis* (PPD-B) омгийн гаралтай цэвэршүүлсэн уургийн ханд (үхрийн сүрьеэлүүр)-ыг арьсан дотор тариад тарьсан хэсэг арьсанд үүссэн зузааралтыг хэмжих арга юм. Амьтны зүйлээс хамаарч тарих хэсгийг сонгоно. Мал, амьтан хүрээлэх орчны микобактерийн халдварт их өртдөг бүс нутагт PPD-B тарихад үүссэн болон *M. avium* омгоос (PPD-A) гаралтай цэвэршүүлсэн уургийн ханд (шувууны сүрьелүүр) тарихад үүссэн арьсны зузааны ялгаврыг урвалын өвөрмөц чанарыг сайжруулахад ашиглах ба гэвч ихэнхдээ тэр хэмжээгээр мэдрэх чанар нь буурна. Энэ аргын хэрэглээний түүх, түүнийг хэрэглэн шинжилгээ хийж эргийг ялгах аргаар энэ өвчинтэй амжилттай тэмцсэн хөтөлбөрийн хэрэгжилтийг харгалзан үзвэл АТС нь сүрьеэ өвчнийг оношлох болон худалдаа хийхийн өмнөх илрүүлэх шинжилгээнд чухалчлан хэрэглэх арга юм.

Халдварын эсрэг эсийн дархлааны хариу урвалыг хэмжих өөр нэг хувилбар нь *in vitro* нөхцөлд ГИЯШ-ний арга юм. Энэхүү шинжилгээгээр МТИБ-ийн бичил биетний гаралтай эсрэгтөрөгчийн өдөөлтөөр цусны эсээс ялгарах гамма интерфероныг хэмжинэ. Энэ шинжилгээг голдуу хуурамч эерэг урвалыг ялгаварлахад туслах аргаар хэрэглэх ба арьсны сорилтой харьцуулахад амьтантай дахин дахин харьцах шаардлагагүй, сорилын дүнг хүлээж цаг алдахгүй илүү хялбар арга юм. Гэвч ГИЯШ хийхэд цусны амьд эсийг тодорхой цаг баримтлан өдөөх шаардлагатай учраас зардал өндөр, төвөгтэй, ялангуяа алслагдсан, хангамж тааруу газар хэрэглэхэд хэцүү юм.

МТИБ-ийн халдварын өвөрмөц эсрэгбие халдварлах явцын сүүл үед үүсэх учир ийлдэс судлалын эсхүл эсрэгбие илрүүлэх аргууд мэдрэх чанар эсийн дархлааны хариу урвалыг тодорхойлсноос доогуур юм. МТИБ-ийн эсрэгтөрөгчийн эсрэг өвөрмөц эсрэгбиеийг тодорхойлоход хамгийн өргөн хэрэглэдэг ийлдэс судлалын арга нь энзим холбоост дархлааны урвал (ЕЛИЗА) эсхүл хэвтээ нэвчилтийн түргэн арга юм. Эсрэгбиеийн шинжилгээ нь сүрьеэ өвчтэй зэрлэг амьтны дархлааны хариу урвалыг илрүүлэн нотлоход онцгой ач холбогдолтой. Эрчимжсэн аж ахуйн мал, амьтанд, түүнчлэн зарим буга, тэмээний овгийн амьтанд хэрэглэх арьсны сорилд хэрэглэх эсрэгтөрөгчийг хэрэглэхийн өмнө шинжилгээний энэ аргын мэдрэх чанарыг тогтоосон цаг хугацаанд баталгаажуулах хэрэгтэй.

Кальметт-Герений бацилл (БЦЖ) вакциныг мал, зэрлэг амьтанд хэрэглэхэд зориулан үнэлгээ хийсэн байна. Зориудын халдвар хийсэн туршилт, хээрийн судалгааны томоохон шинжилгээний дүнг үндэслэн үзээд үхэрт БЦЖ вакцины шууд үр нөлөө дунд зэрэг байгааг мэдээлжээ. Гэвч халдвар цааш дамжин тархахыг бууруулах вакцины шууд бус болзошгүй үр дүнг харгалзан үзсэн ажлын загварчлал нь энэ өвчин эндемик тархалттай, шинжилгээ хийгээд эерэг урвалтай малыг устгах арга хэрэглэх нөхцөл бүрдээгүй бүс нутагт вакцинжуулалт хэрэгжүүлэхийг зөвлөх нь сүрьеэ өвчинтэй тэмцэх хүчин чармайлтыг мэдэгдэхүйц эрчимжүүлж болох юм.

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

МТИБ-д багтах ихэнх бичил биетэн хүнд халдварлана. Мал, амьтны сорьц, бактерийн өсгөвөр амьд микобактери агуулж болзошгүй тул тэдгээртэй харьцахдаа биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээгээр тогтоосон биохамгаалал, тусгаарлалтын зохих түвшинд гүйцэтгэнэ (1.1.4 Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал*: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийн удирдлагын стандарт* бүлгийг үз). Үүнд: шаардлагатай газарт биоаюулгүйн шүүгээ ашиглахыг хамруулна.

Үхэрт сүрьеэ өвчний эмгэгшил маш өргөн хүрээнд тархтал ихэнхдээ эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрдэггүй. Ийм учраас Кох туберкулинийг 1890 онд зохион бүтээх хүртэл бодгаль амьтанд оношлогоох, тандалтын болон өвчнийг устгах хөтөлбөр хэрэгжүүлэх боломжгүй байв. Сүрьеэгийн бациллийн өсгөврийн шүүгдсийг ариутган өтгөрүүлж бэлтгэсэн туберкулинийг арьсан дотор тарьж хэт мэдрэгжилтийн саатмал хариу урвалыг тодорхойлох нь сүрьеэ өвчний өмнө нь авсан болон одоо идэвхтэй халдварыг илрүүлэх шууд бус арга болсон юм. Хүнд хань бараа болдог жижиг амьтан, өвөрмөц/амьтны хүрээлэнгийн амьтны рентгенээр зургийг тогтмол авч эрт илрүүлэх оношилгоо хийдэг.

Эмнэл зүйн болон бие бүтцийн задлан шинжилгээний сорьцоос түрхэц эсхүл эдийн зүсмэг бэлтгэн будаж дурандан МТИБ-ийн бичил биетний ямар зүйл байгааг илрүүлж болох бөгөөд түүнийг өсгөвөрлөлтийн үндсэн тэжээлт орчинд өсгөвөрлөн баталгаажуулна. Сорьц авах сав цэвэрхэн, ариун байна. Сорьцыг ариун бус саванд авбал хүрээлэх орчны бохирдуулагч микобактери, бусад бичил биетэн түргэн үржиж МТИБ-ийн бичил биетнийг ялган танихад саад учруулна. Төрөл бүрийн сорьц авахад нэг удаагийн хэрэглээний 50 мл багтаамжтай хуванцар сав хэрэглэж болно. Лабораторид илгээх сорьцыг асгарахаас хамгаалан сайтар таглаж, тээвэрлэх явцад цохилт доргилт тэсвэрлэхээр найдвартай савлаж баглана. Хүнд халдварладаг өвчний сэжиг бүхий сорьцыг тээвэрлэхдээ 1.1.2. *Оношилгооны сорьц цуглуулах, тээвэрлэх, хадгалах* болон 1.1.3. *Биологийн материал тээвэрлэх* бүлэгт хураангуйлан оруулсан Олон улсын агаарын тээврийн холбоо (IATA)-оос гаргасан Аюултай бараа тээвэрлэх дүрмийг мөрдөнө. Сорьцыг 48 цагийн дотор лабораторид хүргэж чадвал МТИБ-ийн бичил биетнийг сэргээн өсгөвөрлөх боломжийг ихээхэн нэмнэ. Хэрэв илгээлт саатна гэж тооцвол бохирдуулагч бичил биетний ургалтыг зогсоох, микобактерийг хадгалах үүднээс сорьцыг хөргөгчид хийх, эсхүл хөлдөөнө. Орчны дулаан температурт эсхүл хөргөгчгүй үед эдийн дээжийг натрийн боратын ханасан уусмалд хийж зөвхөн 30 хоногоос илүүгүй хугацаанд хадгална.

Оношилгооны үндсэн арга, төрөл бүрийн ажлын зорилгод тэдгээрийн нийцэх байдлыг 1-р хүснэгтэд хураангуйлан оруулж дараагийн хэсгүүдэд тайлбарлав. Хүснэгтэд бүгдийг багтаагаагүй ч төрөл бүрийн эзэн амьтанд янз бүрийн зорилгоор хэрэглэхэд энд орсон аргын тохирох байдлыг харуулна.

Хүснэгт 1. Үхэр, ямаа, тэмээний овгийн амьтанд хэрэглэх оношилгооны арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	**Зорилго**					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Бодгалийг шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө халдваргүйг тогтоох	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх	Сэжигтэй эсхүл эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах	Сүргийн халдварын тархалт тогтоох _ тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгч илрүүлэх						
Хүчилд тэсвэртэй бактери будах, дурандах шинжилгээ	–	–	–	+	–	–
Бактери ялгах	++	–	++	+++	++	–
Бичил бие бүтцийн эмгэг судлал ба эсрэгтөрөгч илрүүлэх	+	–	+	+	–	–
Бодит цагийн ПГУ (дээжинд шууд)	++	–	++	+++	++	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						

Арьсны хэт мэдрэгжилтийн сорил	+++ (+++/+)	+++ (++/+)	+++ (++/+)	++	+++ (++/+)	–
ГИЯШ	++ (++/+)	++ (+/+)	+++ (++/+)	+ (–/–)	+++ (++/+)	–
Эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА	+ (–/++)	+ (–/++)	+ (–/++)	–	+ (–/++)	–
Эсрэгбие илрүүлэх хэвтээ нэвчих арга	+	+	+	–	+	–

Түлхүүр үг:

+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй;
Үхэрт зориулж хар өнгөөр тэмдэглэсэн тухайн арга үхэр, тэмээ, ямаанд хэрэглэх зорилгод нийцэх эсэх нь ялгаатай ба энэ ялгааг ямаанд улаан, тэмээнд цэнхэр өнгөөр тэмдэглэж оруулав.

ЕЛИЗА= Энзим холбоост дархлааны урвал;
ГИЯШ = Гамма интерфероны ялгарлын шинжилгээ;
ПГУ= Полимеразагийн гинжин урвал.

1. Үүсгэгч илрүүлэх, ялган таних

1.1. Дурандах шинжилгээ

Эмнэл зүйн сорьцоос бэлдсэн түрхэц, эдийн зүсмэгт хүчилд тэсвэртэй бичил биетэн будах Циль-Нильсений будгаар будаж дурандах аргаар *Mycobacterium* spp–ийг илрүүлж болно. Мөн хүчилд тэсвэртэй флюоресценц будаг хэрэглэж болно. Түүнчлэн дархлаат пероксидазагийн арга хангалттай сайн үр дүн үзүүлнэ. Гематоксилин-эозиноор будаж дурандах аргаар эдийн дээж шинжлэхэд халдварын эсрэг тухайн амьтны дархлааны хариу урвал байдлаар бичил бүтцийн түвшинд илрэх өвөрмөц өвөрмөц хэв шинжит хувирлаар (аарцан үхжил, шохойжилт, эпителоид эс, олон цөмт аварга эс, макрофаг) микобактериар үүсгэх өвчний урьдчилсан оношийг тогтоож болно. Илрэх арьсны гэмтэл нь ихэвчлэн түрхцээр сөрөг дүн үзүүлдэг тул МТИБ-ийн бичил биетнийг өсгөвөрөөр ялган авч болох ч бичил бүтцийн зүсмэгт хүчилд тэсвэртэй бичил биетэн илрэхгүй байж болно. Гэвч примат, муурны овгийн амьтан, суусрынхан овгийн амьтан (дорго), уутат амьтан (өтгөн сүүлт поссум)-д хүчилд тэсвэртэй бичил биетүүд олон тоогоор илэрнэ.

1.2. Өсгөвөр

Бактериологийн өсгөвөрөөс микобактерийг амжилттай ялган илрүүлэх нь мал төхөөрөх газарт авсан сорьцын чанар, авсан эдийн сорьцын төрөл, түүнийг лабораторид хүргэх үеийн чанарын хамгаалалт (хөргөсөн эсхүл хөлдөөсөн), химийн бодисоор халдваргүйжүүлсэн арга, микобактери ургуулахаар сонгож авсан тэжээлт орчноос хамаарна.

Сүрьеэлүүр эсхүл гамма интерфероны шинжилгээгээр эерэг урвалтай амьтныг задлан шинжлэх явцад авсан эдийн сорьц МТИБ-ийн бичил биетнийг ялган авахад хамгийн сайн тохирно. Сүрьеэ өвчний үед илрэх хэвийн бус байдалтай тунгалгийн зангилаа болон торлог хөхөлжийн эрхтнээс шинжилгээ, өсгөвөрлөлтөд зориулж сорьц авна. Хэрэв эмгэг хувиралтай гэмтэл байхгүй бол дээрх зорилгоор толгойн болон амьсгалын ба/эсхүл тэжээл боловсруулах замын эрхтний замын тунгалгийн зангилаанаас сорьц авна. Сүрьеэ өвчтэйд сэжиглэж байгаа жижиг амьтан, амьтны хүрээлэнгийн амьтны тунгалгийн зангилаанаас биопси авах, амны хөндийн арчдас эсхүл мөгөөрсөн хоолойн зайлаадас авч шинжилгээ хийнэ.

Өсгөвөрлөх дээжийг бэлтгэхдээ эдийн сорьцоос өөх гэх мэт илүүц зүйлийг авсны дараа жижиглэн хэрчиж нийлүүлээд эд няцлагч, эсхүл эд нунтаглагчид (уур, нухуур, хэрчигч гэх мэт) ариутгасан ФБУ-тай хамт хийгээд нэгэн жигд шингэн болгох ба дараа нь заавал бохирдолгүй болгоно. Бохирдолгүй болгох үе шатны зорилго нь эдийн сорьцод байгаа бусад бактерийг ургуулахгүй байхад оршино. Микобактерийн эсийн хананы шинж чанараас шалтгаалан бактери нь зарим төрлийн угаалгын бодист эсхүл pH-ийг огцом өөрчлөхөд тэсвэртэй байдаг байна. Төрөл бүрийн аргыг, тухайлбал 0.375–0.75%-ийн гексадецилпиридин-хлорид бүхий угаалгын нунтаг (HPC), 2–4%-ийн натрийн шүлт, 5% хурган чиний хүчил эсхүл 4% хүхрийн хүчил хэрэглэх аргыг тодорхойлсон байдаг.

Микобактерийг үхүүлчихгүйн тулд эдийн сорьцыг бохирдолгүй болгогч бодисоор үйлчлэх хугацааг нарийн хянах нь чухал. Энэ хугацаа эдийн сорьцын болон бохиролгүй болгогч бодисын хэмжээнээс хамаарч ихэвчлэн 10-20 минутын хооронд байна. Хүчил эсхүл шүлт хэрэглэсэн бол бохирдолгүй болгосны дараа сорьцыг тасалгааны хэмд саармаг pH-д оруулна. Цийдмэгийг хурилдуурдаж дээд хэсгийг зайлуулаад тунасан хэсгийг өсгөвөрлөх болон дурандах шинжилгээнд ашиглана.

Эхний өсгөврийн тунадсыг голдуу хатуу ба/эсхүл шингэн цомог орчинд тарина. Лүвэнштэин-Еинсен, Колецосын суурь эсхүл Стоунбрик зэрэг өндөгтэй янз бүрийн тэжээлт орчин хэрэглэнэ. Эдгээр орчин пируват эсхүл глицериний аль нэгийг агуулна. Мөн Мидлбрук 7H10 эсхүл 7H11 зэрэг агар суурьтай хатуу орчин эсхүл цусан суурьтай агарын орчин хэрэглэж болно (Cousins нар, 1989, Gormley нар, 2014).

Зарим лаборатори өсгөвөрлөлтөд шингэн орчин тогтмол хэрэглэдэг. Шингэн орчин дахь ургалтыг флюороценцийн аргаар хэмжинэ. Микобактери ихэвчлэн шингэн орчинд түргэн ургах учир түүнийг харьцангуй богино хугацаанд илрүүлнэ. Гэвч шингэн орчин бохирдох нь их учраас колонийн хэлбэр зүйгээр анхны онош тавих боломжгүй болгодог сул талтай. Шингэн орчинд бактерийн ургалтыг баталгаажуулахад ПГУ ач холбогдолтой. Үүнээс гадна бохирдолгүй болгодог HPC гэх мэт зарим бодис шингэн орчинд тохирдоггүй болохыг харгалзан үзнэ.

Өсгөврийг нүүрс хүчлийн хийтэй эсхүл хийгүй нөхцөлд 37°C-д наад зах нь зургаан долоо хоног, боломжтой бол 10-12 долоо хоног (*M.microti*-ийн халдварын сэжигтэй бол 16 долоо хоног хүртэл) өсгөвөрлөнө. Өсгөвөрлөх хугацаа хатуу эсхүл шингэн тэжээлт орчин аль нь байхаас хамаарна. Тэжээлт орчныг хатууруулчихгүйн тулд нягт таглагдах саванд хийнэ. Хэрэв хатуу орчныг ташуу цутгаж хэрэглэж байгаа бол өсгөвөрлөх хугацаанд өсгөвөржилтийг долоо хоног тутамд шалгана Өсгөвөр харагдаж эхлэх үед түүнээс түрхэц бэлтгэн Циль-Нильсений аргаар будна.

Үүнээс гадна колониос ДНХ хандалж ялгаад микобактери эсхүл МТИБ-ийн бичил биетэнд өвөрмөц ямар ч ПГУ-ын аргаар шинжилж (1.3 Нуклеин хүчил илрүүлэн таних арга хэсгийг үз) болно. Хэрэглэж байгаа тэжээлт орчин, сүрьеэд өвөрмөц хувирал байсан эсэх, эдийн сорьц дахь бактерийн анхны тооноос хамаарч ихэвчлэн 3-6 долоо хоног өсгөвөрлөх хугацаанд *M. bovis* ургана.

Тэжээлт орчин их бохирдсон бол бохирдолгүй болгогч бодисоо сольж эсхүл бохирдуулагчгүй болгох төвшрүүлэг эсхүл хугацааг өөрчлөөд эдийн сорьцоос үлдсэн хэсгийг дахин өсгөвөрлөнө. Лабораторид ирүүлсэн сорьцын чанар муу байх нь бичил биетний өсгөвөржилтийг хязгаарлах гол шалтгаан учраас сайн чанарын сорьц хүлээн авахын төлөө идэвх санаачилга гаргана.

Ургах онцлог шинж, колонийн хэлбэр зүйгээр урьдчилсан онош тавьж болох боловч өсгөвөр бүрийг баталгаажуулах шаардлагатай. *M. bovis*-ийг ихэнхдээ МТИБ-ийн бусад бичил биетэн, тэр дундаа *M. tuberculosis, M. africanum M. caprae. M. microti, M. pinnipedii*-аас ялгаварлах шаардлагатай.

Mycobacterium avium эсхүл хүрээлэх орчны бусад микобактерийг үхэрт сүрьеэтэй төстэй илэрсэн эмгэгт хэсгээс ялган авч болно. Ийм тохиолдолд өвчин үүсгэгчийг мадаггүй ялган тогтоож холимог халдварыг ялгаварлах хэрэгтэй болно.

Хэдийгээр МТИБ-ийн бичил биетүүд удаан ургадгаас ихээхэн хугацаа зарцуулдаг боловч өсгөвөржилтийн болон биохимийн шинж чанарыг үндэслэн шинэ өсгөврийг урьдчилсан байдлаар ялган таньж болно. Пируват суурьтай хатуу орчинд *M. bovis*-ийн колони зөөлөн, цайвардуу (шаргал) өнгөтэй байна. Бичил биетэн 37°C-д удаан ургах ба 22°C эсхүл 45°C-д ургахгүй. П-нитробензоинт хүчил 500 мг/литр агуулсан тэжээлт орчинд өсгөвөрлөх замаар МТИБ-ийн бичил биетүүдийг сүрьеэгийн бус микобактериас ялгаварлах нэг арга зам бий. Энэ орчинд МТИБ-ийн бичил биетүүдийг ургахгүй харин бусад ихэнх сүрьеэгийн бус микобактери ургана.

Mycobacterium bovis-нь хүчилтөрөгч маш бага ашигладаг, өнгө өгдөггүй тиофен-2-карбоксилийн хүчлийн гидразин (TCH) болон изоникотоны хүчлийн гидразин (INH)-д мэдрэг байдаг онцлогтой. Эмэнд *Mycobacterium bovis*-ийн мэдрэг чанарыг Мидлбрукийн хатуу агарт орчин 7H10/7H11, өндөгтэй орчин эсхүл шингэн орчин (ECDC, 2018) ашиглан хийх янз бүрийн аргаар үнэлнэ. Өндөгтэй орчныг пируват нэмэхгүйгээр бэлтгэх ба пируват нь INH-

ийг саатуулж ТСН (INH-тэй адил үйлчлэлтэй)-д мөн адил үйлчлэн улмаар хуурамч эерэг (тэсвэртэй) дүн үзүүлнэ. *Mycobacterium bovis* омог нь пара амин салицилийн хүчил, стрептомицинд тэсвэртэй. Эмийн идэвхтэй байх төвшрүүлэг өндөг суурьтай болон агар суурьтай орчинд өөр байна. Ниацин үүсгэж нитратыг бууруулж байвал *M. bovis* сөрөг гэж үзнэ. Амидазын сорилд *M. bovis* нь уреазад эерэг, никотинамидаза, пиразинамидазад сөрөг байна.

1.3. Нуклеин хүчлийг таних арга

1.3.1. Полимеразагийн гинжин урвал

Өсгөврийг МТИБ-ийн түвшинд түргэн ялган танихын тулд 16S–23S rРНХ-ийг онилон, IS*6110* эсхүл IS*1081* угсрах дараалал эсхүл эдгээртэй төстэй МТИБ-д өвөрмөц байг төлөөлж чадах дараалал ашиглан Полимеразагийн гинжин урвал (ПГУ) хэрэглэж болно. МТИБ-ийн бичил биетнийг зүйлийн түвшинд ялган танихын тулд геном дахь “ялгарах өвөрмөц муж” байгаа эсэхийг, эсхүл тухайн зүйлийг тодорхойлогч (дан - нуклеотид) полиморфизм илрүүлэх молекул генетикийн арга хэрэглэнэ. Омгийг ялгаварлах түүнчлэн молекул эпидемиологийн шинжилгээнд туслах зорилготой сполиготайпинг аргаар эсхүл улам их хэрэглэгдэх болсон геномын бүрэн дараалал тогтоох аргаар хэвшлийг молекулын түвшинд тогтоож бичил биетний дэд зүйлийг ялган таньж болно.

Хүний эмнэл зүйн сорьцод (ихэнхдээ цэр) МТИБ-ийн бичил биетүүдийг илрүүлэхэд ПГУ-ыг тогтмол хэрэглэдэг бөгөөд мал, амьтны сүрьеэ өвчний оношилгоонд хэрэглэх нь улам бүр ихэссээр байна. Шинэ сорьц эсхүл бэхжүүлсэн эдэд МТИБ-ийн бичил биетүүдийг илрүүлэх худалдаанд гарсан хэд хэдэн цомог болон тухайн улс дотооддоо хөгжүүлсэн төрөл бүрийн аргад үнэлгээ хийсэн байна. Хамгийн чухал нь ДНХ хандалж ялгахдаа механик болон химийн аргаар задлах шатыг оруулжээ (Lorente-Leal нар, 2019). ПГУ-аар олшруулахаар онилсон нуклейн хүчлийн бай хэсэг нь МТИБ-ийн төрөл бүрийн зүйл бичил биетэн эсхүл тодорхой зүйл амьтанд өвөрмөц болохыг дээр өгүүлсний адилаар ялган таньж тодорхойлжээ. ПГУ-аар МТИБ-ийн бичил биетүүдийг ялган таних хамгийн нийтлэг бай хэсэг нь IS*6110* эсхүл IS*1081* (эсхүл хоёул) байдаг. Бодит цагийн ПГУ-д суурилан эдгээр хоёр бай хэсгийг илрүүлэх хэд хэдэн арга боловсруулсан бөгөөд эдгээр аргын үр дүнг өсгөвөрлөх эсхүл бичил бие бүтцийн эмгэг судлалын үр дүнтэй харьцуулахад маш сайн тохирч байсныг мэдээлсэн байна (Courcoul нар, 2014; Sanchez-Carvajal нар, 2021). Сайн баталгаажсан праймерийн болон пробын дарааллын нэг жишээ нь АНУ-ын ХААД-ны сүрьеэ өвчнийг тандах хөтөлбөр хэрэгжүүлэхэд хэрэглэсэн, IS*1081* болон IS*6110*-ийг онилсон дараах дараалал юм (Dykema нар, 2016).

IS*1081*:
IS1081_F1 5’-GGC-TGC-TCT-CGA-CGT-TCA-TC;
IS1081_RI 5’-CGC-TGA-TTG-GAC-CGC-TCA-T;
IS1081_PI 5’-CTG-AAG-CCG-ACG-CCC-TGT-GC;

IS*6110:*
IS6110_F1 5’-CAG-GAC-CAC-GAT-CGC-TGA-TC;
IS6110_R1 5’- CTG-CCC-AGG-TCG-ACA-CAT-AG;
IS6110_P1 5’-CGT-CCC-GCC-GAT-CTC-GTC-CA,

Олшруулсан бүтээгдэхүүнийг бодит цагийн шинжилгээгээр пробтой нийлүүлэх аргаар илрүүлэх эсхүл гель электрофорезоор илрүүлж будах арга хэрэглэж байна. Худалдаанд гарсан цомгууд болон “дотооддоо хөгжүүлсэн” аргыг шинэ, хөлдөөсөн, эсхүл борын хүчилд хадгалаасласан эдэд хэрэглэн лаборатори дундын баталгаажуулалт хийхэд ихэнхдээ хангалтгүй үр дүн үзүүлсэн учраас тэдгээрийн нарийвчлалыг улам сайжруулахын тулд нэмэлт баталгаажуулалт хийх шаардлагатай байна. Бацилл цөөн тоогоор агуулж байгаа дээж хуурамч эерэг эсхүл хуурамч сөрөг дүн өгөх нь ихэнхдээ асуудал дагуулна.

Шинжилгээ хийхийн өмнө сорьц боловсруулах, тэр дундаа бохирдолгүй болгох, ДНХ ялгах арга ажиллагаа, полимераза энзим идэвхгүйжүүлэгчийг зайлуулах гэх мэт үйлдэл шинжилгээний үр дүнд багагүй нөлөөлнө. МТИБ-ийн бичил биетнийг молекул генетикийн аргаар найдвартай ялган тодорхойлох ажилд стандарт ажиллагааны заавар, хандлалт, олшруулалтад хэрэглэх дотоод, гадаад хяналт, солбицох бохирдлоос хамгаалах арга ажиллагааг мөрдөх, бодит цагийн ПГУ-д таглаатай цодон ашиглахыг чухалчлан зөвлөж байна.

1.3.2. ДНХ фингерпринтинг

Молекул эпидемиологийн зорилгоор МТИБ-ийн бичил биетнийг ялгаварлах төрөл бүрийн ДНХ-ийн хэвшил тогтоох аргыг боловсруулжээ (Guimaraes & Zimpel, 2020; Merker нар, 2017). Эдгээр арга нь МТИБ-ийн бичил биетүүдийг ялган таних, гарал үүслийг мөшгөх, тэдгээрийн дамжин халдварлалт, тархалтыг сүрэг дотроос эхлээд дэлхий дахинаа мөшгөн тогтоох ач холбогдолтой. МТИБ-ийн бичил биетүүдийн генийн хэвшлийг тогтооход ПГУ-д суурилсан сполиготайпинг аргыг өргөн хэрэглэж байна (Kamerbeek нар, 1997). Энэ аргаар код агуулдаггүй ДНХ-ийн үл давтагдах мужаар зааглагдсан дараалсан давталттай богино дарааллыг янз бүрийн хэмжээгээр агуулдаг, хромосомоор кодлогдсон локусыг олшруулна. Лабораторийн нөхцөлд *in-vitro* олшруулсан ДНХ-ийн омог-өвөрмөц “сполиготайп”-ийн дарааллыг олон тооны спейсер олигонуклоетидтэй эрлийзжүүлсний дараа тодорхойлох ба дижитал кодоор илэрхийлнэ. Сполиготайпыг ялган таних, албан ёсны нэр өгөхөд стандарт арга зүй, нэршлийг хэрэглэх, тэдгээрийн шинж чанарын хоорондын нийцлийг цахимаар хайн олж авч болох өгөгдлийн сантай болох нь тухайн омгийг мөшгөн тогтоох, эпидемиологийн судалгаа хийхэд лаборатори хооронд сполиготайпыг харьцуулах ихээхэн боломж бий болно[2] (Couvin нар, 2019). МТИБ-ийн генетик хэвшлийг тогтоох аргын ялгаварлах чанарыг сайжруулахын тулд сполиготайпинг аргыг голдуу микобактерийн ДНХ-ийн давтагддаг, тархмал нэгжүүд (MIRU-МТДН) болон янз бүрийн богино ДНХ-ийн давтагдлыг тогтоох (VNTR-МБДТ) аргатай хослон хэрэглэж байна. Эдүгээ 24-локустай MIRU-VNTR ПГУ-ыг *M. tuberculosis*-д хэрэглэж байгаа (Supply нар, 2006) ба харин шинжилгээний ялгаварлан тогтоох чанарыг үлэмж сайжруулахын хамт зардал, цаг хугацаа хэмнэх үүднээс энэ аргыг *M. bovis* and *M. caprae*-ийн тухайд ДНХ-ийн тодорхой нэг өвөрмөц мужийн локустай хамгийн оновчтой байдлаар хамтруулж хэрэглэхийг зөвлөдөг юм.

1.3.3. Геномын бүрэн дараалал тогтоох

МТИБ-ийн бүх бичил биетний геномын дарааллыг тогтоосон ба эпидемиологийн судалгаа, түүнчлэн МТИБ-ийн дамжин халдварлах хэлхээ холбоо, хөдлөл зүй, хувьслыг ойлгож мэдэх үүднээс генийн хэвшил тогтоох, өсгөврүүдийг хооронд нь ялгаварлах өдөр тутмын ажилд геномын бүрэн дараалал тогтоох аргыг хэрэглэх нь улам бүр нэмэгдсээр байна (Guimaraes & Zimpel, 2020).

2. Хэт мэдрэгшлийн сорил

2.1. Арьсны сүрьеэлүүрийн сорил

Арьсны сүрьеэлүүрийн сорил (АСС) нь төрөл бүрийн хөхтөн амьтан, үүний дотор үхэр, хонь, ямаа, бугын төрлийн амьтанд сүрьеэ өвчнийг илрүүлэх стандарт арга юм. Энэ сорил нь сүрьеэлүүр гэгдэх цэвэршүүлсэн уургийн ханд (туберкулин)-ыг арьсан дотор тариад тарьсан хэсгийн арьсанд хэт мэдрэгжилтийн саатмал урвалын нөлөөгөөр үүссэн зузааралтыг тодорхой хугацааны зайтайгаар хэмжих арга юм (жишээ нь үхэрт 72 цагт).

АСС-ын оронд рентген шинжилгээ хийдэг болсон учир энэ аргыг нохой, муур зэрэг жижиг амьтанд зөвлөдөггүй.

АСС-ыг хүзүүний дан сорил (ХДС) эсхүл сүүлний угийн сорил (СУС)-ын аль нэг хэлбэрээр, үхрийн сүрьелүүрийг дангаар нь хэрэглэх арьсны дан сорил (АДС)-оор, эсхүл үхрийн сүрьеэлүүр хэрэглэхэд үүссэн арьсны зузааралтыг шувууны сүрьеэлүүр хэрэглэхэд үүссэнтэй харьцуулдаг хүзүүний харьцуулах сорил (ХХС)-оор гүйцэтгэж болно. АДС хэрэглэхэд ХХС-ыг бодвол илүү мэдрэмтгий, харин ХХС нь илүү өвөрмөц байдлыг хангана. ХХС-ыг орчны микобактериар эсхүл МТИБ-ийн бичил биетүүдээс өөр, эсрэгтөрөгчийн хувьд солбицон урвалд орох бичил биетнээр мэдрэгжсэн байж болох амьтны мэдрэгжилтийг тогтооход хэрэглэнэ (Good нар, 2018).

Саяхнаас эсрэгтөрөгч нь тодорхой арьсны сорил (ЭТАС) боловсруулсан нь түүний мэдрэх чанарыг ХХС-той, өвөрмөц чанарыг АДС харьцуулахад нэмэгдэж АДС болон ХХС-ын зарим сул талыг арилгахуйц болжээ. ЭТАС-ыг халдвар авсан амьтныг БЦЖ вакцин тарьсан амьтнаас ялгаварлахад мөн хэрэглэж болох юм (Srinivasan нар, 2019).

[2] www.mbovis.org; www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2/index.jsp

Үхэр, хонь, ямаа, бугын төрлийн амьтанд хүзүүний дан сорил (ХДС), хүзүүний харьцуулах сорилыг (ХХС) хүзүүний хажуу дунд хэсэгт, харин сүүлний угийн сорилыг (СУС) сүүлний угийн нугалаасны дотор талын арьсанд (гэвч энэ нь бугын төрлийн амьтанд тохирохгүй) хийнэ. Сүрьеэлүүрт хэт мэдрэгжилт сүүлний уг хэсгээс илүү хүзүүний тус газар тод илэрнэ. Гэсэн хэдий ч олон улс оронд үхрийн сүрьеэг тандах, тэмцэж устгах ажилд ХХС болон СУС-ыг амжилттай хэрэглэжээ.

Сүрьеэлүүрийн арьсны сорилыг үхэр болон бугын төрлийн амьтнаас бусад зүйлийн амьтанд сайтар баталгаажуулаагүй байна. Үүнтэй холбоотойгоор үхэрт ХДС, ХХС, СУС-ыг хэрэглэх, үр дүнг үнэлэх аргыг бусад зүйлийн амьтанд хэрэглэхэд адилхан арга гэж ихэвчлэн үздэг. Зарим зүйл амьтанд эсрэгтөрөгч тарих хэсэг, хэт мэдрэгжилтийн урвалыг үнэлэх хугацааг өөрөөр тогтоож болно. Жишээ нь гахайд сүрьеэлүүрийг чихний угт тариад хэт мэдрэгжилтийн урвалыг 48 эсхүл 72 цагт үнэлнэ. Бичний багийн амьтанд “хуучин сүрьеэлүүр”-ийг дээд зовхинд тарина (доор дурдсаныг, түүнчлэн 3.10.10. *Хүнээс бусад приматаас дамжин халдварлах өвчин* бүлгийг үз).

МТИБ-ийн бичил биетэнд өртсөн амьтан сүрьеэлүүрт хэт мэдрэг байвал идэвхтэй халдвартай байгаа амьтныг халдвараас ангижраад байгаа амьтнаас арьсны сүрьеэлүүрийн сорилын эерэг үр дүнгээр ялгаварлаж чадахгүй. Иймээс сорилыг тухайн нөхцөл байдлаас хамааруулан үнэлнэ.

Халдварын дараах 3-6 долоо хоногт хэт мэдрэгжилтийн саатмал урвал илрэхгүй байж болох ба саяхан халдвар авсан эсхүл дархлаа нь суларсан бодгаль амьтан хуурамч эерэг урвал үзүүлж болно. Иймээс “сүрьеэгийн халдвараар тайван сүрэг” гэж зарлахын тулд тухайн сүргийг бүрдүүлэгч бүх мал, амьтанд 6-8 долоо хоногийн зайтай дараалан хийсэн арьсны хэд хэдэн сорилын дүн шаардагдана. Зарим тохиолдолд архаг халдвартай, өвчин нь хүндэрсэн амьтанд огт хариу урвалгүй эсхүл маш бага хариу урвал өгөх тохиолдол гарч болно. Үүнээс гадна сүрьеэлүүрийг дахин давтан, ялангуяа 6 долоо хоног хүрээгүй байхад хэрэглэвэл амьтан мэдрэгжихээ больж жинхэнэ эерэг нь орхигдож магадгүй юм. Хуурамч сөрөг гэж сэжиглэх ийм тохиолдолд ийлдэс судлалын эсхүл тодорхой эсрэгтөрөгчийн эсрэг эсээр дамжин илрэх дархлааны хариу урвалын шинжилгээг өөр хувилбар арга болгон эсхүл баталгаажуулах шинжилгээ болгон ашиглаж болно. ХДС, СУС, ХХС хэрэглэх шийдвэр тухайн улсын дүрэм журам, шинжилгээ хийх ерөнхий нөхцөл, зорилгоос хамаарна. Өвчин эндемик тархалттай улсад тандах судалгаа явуулах эсхүл тэмцэх арга хэмжээ эхлэх үед өвөрмөц чанараар өндөр ХХС-ыг ихэвчлэн ашиглана. Өвчин нэгэнт батлагдсан тохиолдолд халдвартай амьтан үлдээхгүйн тулд мэдрэх чанар өндөр аргыг эрхэмлэнэ. Орчны микобактери ихтэй бүс нутагт ХХС мөн ач холбогдолтой Үүний эсрэгээр мэдрэх чанар өндөр ХДС эсхүл СУС-ыг ихэвчлэн, хэрэв өвчний гаралт бага бол халдвараас тайван болохыг баталгаажуулахад хэрэглэнэ.

2.2. Шинжлэх аргачлал

2.2.1. Сүрьеэлүүрийг арьсан дотор тарих

Сорил хэрэглэх ажилтан амьтанд сорил тавих талаар тусгайлан сурч дадлагажсан, зөвшөөрөл авсан байна. Эсрэгтөрөгч хэрэглэхийн өмнө тарих хэсгийн үсийг хайчилж цэвэрлэнэ. Хүзүүний хажуу дунд хэсэгт сүрьеэлүүр тарихын өмнө тарих хэсгийн арьсны зузааныг штангенциркулээр хэмжиж тарих хэсэгт тэмдэг тавина.

Миллиметрийг хуваах нь бодит нарийвчлал болохгүй учраас арьсны зузааны хэмжээг бүтэн миллиметрээр бүртгэнэ. Хүн болон багаж сольсноос үүдэх зөрүү гаргахгүйн тулд тарихын өмнө болон тодорхой хугацааны дараа арьсны зузааныг нэг хүн нэг штангенциркуль ашиглан хэмжинэ.

Эсрэгтөрөгч соруулсан хуваарьтай тариурын богино зүүг үзүүрийн налууг гадагш харуулан ташуу хатгаад сүрьеэлүүрийг арьсны гүн үед тогтоосон хэмжээгээр найдвартай хийнэ. Энэ ажилд тохиргоо хийж сайтар арчилсан олон тунгийн тариур эсхүл олон удаа тарих автомат тариур хэрэглэхийг чухалчилна. Буга, хонь, ямаа, бусад зарим амьтан нимгэн, эмзэг арьстай учраас зарим тохиолдолд нарийхан сүвтэй зүү (жишээ нь 25G) сонгон хэрэглэнэ. Үхрийн болон шувууны сүрьеэлүүр аль алины идэвхийг лавлагааны сүрьеэлүүртэй харьцуулан биологийн аргаар тогтооно. Сүрьеэлүүрийг хамгийн багадаа 2000 ОУН-ээр эзлэхүүнийг 0.2 мл-ээс хэтрүүлэлгүйгээр хэрэглэнэ. Тарьсан хэсэгт харах, дарахад вандуй шиг жижиг хаван үүссэн байвал зөв тарьсан гэж үзнэ.

ХХС хийх тохиолдолд алдаа гарахаас сэргийлж шувууны сүрьеэлүүрийг ямагт дээд талд нь үхрийн сүрьеэлүүрийг доод тал нь хоорондоо 15 см орчим зайтай байхаар тарина. Хүзүүний нэг талд хоёр тарилт хийх талбай хангалтгүй өсвөр эсхүл бие жижиг амьтанд хүзүүний хоёр талын хажуугийн гурав хуваасны дунд хэсгийн голд ижил байршилд тарина.

СУС хийхэд богино зүүний үзүүрийн налууг гадагш харуулан сүүлний угийн нугалрах хэсгийн хажуу талын үсэн бүрхүүлийн ирмэг болон доод талын дунд хэсэгт ташуу хатгаад сүрьеэлүүрийг арьсны гүн үед хийнэ. Тарьсан хэсгийг ойроос сайтар шалгах, болгоомжтой барилахад хэвийн бус өөрчлөлт мэдрэгдэнэ.

Тарьсан хэсгийн арьсны зузаан нэмэгдсэн эсэхийг 72(±4) цагийн зайтай эсхүл амьтны зүйлээс хамаарч тогтоосон цагт хэмжинэ.

2.2.2. Үхэрт хийсэн сорилын дүнг унших

Тарьсан хэсгийн эмнэл зүйн шинж тэмдэг, эсрэгтөрөгч хэрэглэсний дараах арьсны зузаан нэмэгдсэн хэмжээг үндэслэн арьсны сорилын дүнг үнэлнэ. Урьдчилан тогтоосон босго хэмжээнээс арьсны зузаан илүү гарсан амьтныг эерэг урвал үзүүлсэнд тооцно. Дараах зааварчилгааг тухайн нутгийн нөхцөл, хэрэгжиж байгаа зохицуулалтаас хамааруулан янз бүрээр хэрэглэнэ. Жишээ нь орон нутгийн болон тухайн улсын энэ өвчинтэй тэмцэх хөтөлбөрийг эрчимжүүлэх үүднээс арьсанд ямар нэг байдлаар барилагдаж байгаа урвалыг эерэгт тооцохыг зөвшөөрдөг, тэр дундаа СУС-д ихэвчлэн зөвлөдөг нэлээд чанга үнэлгээ бий.

2.2.2.1. Хүзүүний дан сорил (ХДС)

Хүзүүний дан сорил хийхдээ үхрийн сүрьеэлүүрийг нэг удаа тарих ба урвалыг хэрэв хаван нь 2 мм эсхүл түүнээс бага бол сөрөг гэж үзэх нь нийтлэг байдаг. Арьсны зузааралт 2 мм-ээс 4 хүртэл мм байвал тодорхойгүй, харин 4 мм, түүнээс дээш бол эерэг гэж үзнэ.

ΔB	Үр дүнгийн үнэлгээ
≤ 2mm	Сөрөг
> 2 and < 4mm	Дүгнэлт хийх боломжгүй
≥ 4mm	Эерэг

Хүзүүний дан сорилын дүн тодорхойгүй нөхцөлд 6 долоо хоногийн дараа хоёр дахь удаа сорил тавина. Дахин хийсэн сорилын дүн тодорхойгүй нөхцөлд эерэг урвалд тооцно.

Ялангуяа эрсдэл өндөр популяци эсхүл хавьталтай байсан амьтны урвалын үр дүнг илүү хатуу үнэлэхийг зөвлөдөг.

2.2.2.2. Хүзүүний харьцуулах сорил (ХХС)

ХХС-ын дүнг үнэлэхэд үхрийн сүрьеэлүүр хэрэглэхэд арьсны зузаан 2 мм-ээс бага нэмэгдсэн бол ихэвчлэн сөрөг гэж үзнэ. Тухайн улсын журам зохицуулалтаас хамаараад ихэвчлэн үхрийн сүрьеэлүүр хэрэглэхэд нэмэгдсэн арьсны зузааралт шувууны сүрьеэлүүр хэрэглэсэн газар үүссэн урвалынхаас 4 мм-ээс илүү байвал эерэг гэж тооцно. Хэрэв үхрийн сүрьеэлүүр хэрэглэхэд үзүүлсэн урвал 2 мм ба түүнээс дээш, шувууны сүрьеэлүүр хрэрэглэсэн урвалаас 4 мм эсхүл түүнээс бага байвал тус урвалыг тодорхойгүй гэж үзнэ. Дүгнэлт хийх боломжгүй урвалтай амьтныг 6 долоо хоногийн дараа давтан шинжилнэ. Хэрэв үхрийн сүрьеэлүүр хэрэглэхэд нэмэгдсэн арьсны зузаан шувууны сүрьеэлүүр хэрэглэхэд нэмэгдсэн хэмжээнээс бага эсхүл тэнцүү бол тухайн амьтныг сөрөг гэж үзнэ.

ХХС-оор дүгнэлт хийх боломжгүй амьтанд 6 долоо хоногийн дараа дахин буюу хоёр дахь шинжилгээ хийнэ. Эерэг урвалтай эсхүл тодорхойгүй урвалтай гарсан амьтныг эерэг гэж үзэн сүргээс тусгаарлана. Халдвартай нь тодорхой сүргийг сүрьеэ өвчнөөс ангижруулах ажлыг эрчимжүүлэх үүднээс тодорхойгүй буюу дүгнэлт хийх боломжгүй урвал үзүүлсэн амьтныг нэмж 6 сар хүлээн мэдрэгжилт арилахыг хүлээлгүйгээр урвалын дүнг эерэгт тооцож болох илүү хатуу үнэлгээ хэрэглэж болно.

Хүзүүний харьцуулсан сорилд үнэлгээ хийх

Эхний сорил

ΔB (mm)	ΔB – ΔA (mm)	Үр дүнгийн үнэлгээ
< 2	–	Сөрөг
≥ 2	≤ 0	Сөрөг
	> 0 ба ≤ 4	тодорхойгүй
	> 4	Эерэг

Үр дүн тодорхойгүй үед давтах сорил

ΔB (mm)	ΔB – ΔA (mm)	Үр дүнгийн үнэлгээ
< 2	–	Сөрөг
≥ 2	≤ 0	Сөрөг
	> 0 ба ≤ 4	Эерэг
	> 4	Эерэг

2.2.2.3. Сүүлний угийн сорил (СУС)

Үхрийн сүрьеэлүүр тарьсан хэсэг ямар нэг байдлаар хавдах, мэдрэгжих, эсхүл арьс зузаарахыг стандарт үнэлгээгээр эерэг хариу урвал гэж үзнэ. Энэ үнэлгээ нь тухайн улсын тогтоосон журмын дагуу өөр өөр байх ба зарим улсад >3мм-ээс илүү нэмэгдвэл эерэг урвал гэж үзэх босго түвшин болгон хэрэглэнэ. Хариу урвалын түвшин адилгүй байж болох ба энэ нь халдварын төлөв байдлыг илтгэхгүй. Хариу урвал нь жижиг, хатуу, шошгоны хэмжээтэй, зарим нь нэлэнхий, хязгаарлагдмал эсхүл том хэмжээтэй байж болно. Жинхэнэ хариу урвал мөн эсэхэд эргэлзвэл сүрьеэлүүр тарьсан хэсгийн эсрэг тал хэвийн хэмжээнээс өөр байгаа эсэхийг барилах аргаар тогтооно. Аливаа өөрчлөлтийг тэмдэглэнэ. Барилах аргаар үнэлээгүй бол хүчингүйд тооцно.

АДС-ын нэгэн адилаар СУС-ыг илрүүлэх шинжилгээнд хэрэглэсэн бол хуурамч эерэг дүн гарч болно. СУС-оор эерэг гарвал эхний сорилоос хойш 10 хоногийн эсхүл 60 хоногийн дотор ХХС ашиглан хоёр дахь сорил тавина.

2.2.3. Бугын төрлийн амьтны сорилыг үнэлэх

Бугын төрлийн амьтанд (хандгай, цаа буга, цагаан сүүлт буга, япон буга, бусад) зөвхөн хүзүүний дунд хэсэгт сорил тавина. Бугын хүзүүний нэг талын хажууг гурав хуваасны дунд хэсэгт эхний тарилтыг толгойноос хойш 100 мм зайд, нөгөө тарилтыг түүнээс 130 мм зайд тус тус хийнэ. Жижиг бугад хүзүүний хоёр талд тарина.

Мэдрэг байдлыг багасгахын тулд арьсанд давтан хийх сорилыг 120 хоногийн зайтай хийнэ. Европын холбоонд ХДС, ХХС-ын үр дүнг үнэлэхдээ үхэрт үнэлдэгтэй адилхан арга хэрэглэдэг. АНУ-д ан олзворын зэрлэг бугын төрлийн амьтанд ХДС-ыг эхний шинжилгээнд харин ХХС-ыг нэмэлт шинжилгээнд хэрэглэхийг зөвлөдөг. Хэрэв ХДС-д урвал үзүүлбэл 120 хоногийн дараа давтан шинжлэх заалт бий.

2.2.4. Хонь, ямаанд хийсэн сорилын үр дүнгийн үнэлгээ

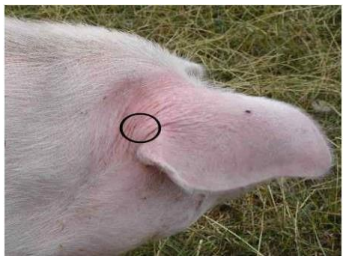
Хонь, ямаанд хийх арьсны сорил, үр дүнгийн үнэлгээний баталгаажилтыг үхэр, бугад хийсэн шиг сайн хийгээгүй (Roy нар, 2020 үз) ажээ. Арьсны сорилыг хонь, ямааны хүзүүний дунд хэсэгт эсхүл далны тус газар ХДС, эсхүл ХХС, эсхүл СУС ашиглан хийнэ. Ноосны чанарыг мууттахгүй үүднээс ноосгүй бусад хэсэг тухайлбал цавины дотор талд хийж болно. Хүзүүний талбай бага учраас хүзүүний хоёр талд сүрьеэлүүр тарьж ХХС тавина. ХДС, ХХС-ын дүнг үнэлэхдээ тухайн улсын тогтоосон журамд нийцүүлэн үхэрт үнэлдэгтэй ижил хэмжилт, үнэлгээний арга хэрэглэнэ.

2.2.5. Тэмээний овгийн амьтанд хийсэн сорилын үр дүнгийн үнэлгээ

Арьсны сорилыг суга, хүзүү, далны өмнө талд хийнэ. Үхрийн болон шувууны сүрьеэлүүр нэгэн зэрэг ашиглах нөхцөлд биеийн хоёр талд нэг ижил газар (хүзүү, далны өмнө, суга) арьсан дотор тарина. Хоорондоо хангалттай зааглах зайтай бол хоёр сүрьеэлүүрийг биеийн нэг талд хүзүү, далны өмнөх хэсэгт тарьж болно. ХДС, ХХС-ын дүнг үнэлэхдээ тухайн улсын тогтоосон журамд нийцүүлэн үхэрт үнэлдэгтэй ижил хэмжилт, үнэлгээний арга хэрэглэнэ.

Тэмээний овгийн амьтанд хийсэн арьсны сорил үхэрт хийсэнтэй харьцуулахад мэдрэх болон өвөрмөц чанараар доогуур байгааг тогтоожээ. Европын холбоонд энэ аргыг ийлдэс судлалын аргын хавсарга байдлаар ашиглахыг зөвлөдөг.

2.2.6. Гахайд үнэлгээ хийх



ХХС-д эсрэгтөрөгч тус бүрийг 2000 ОУН тунгаар хэрэглэхийг зөвлөдөг. Гахайд хариу урвал маш тод илэрч болох ба сүрьеэлүүрийн төвшрүүлгийг ихдүүлбэл арьсанд үхжил үүснэ. Толгой чихний дундах ховил дахь чихний угийн сул арьсанд таривал зохистой. Шувууны сүрьеэлүүрийг зүүн чихний, үхрийн сүрьеэлүүрийг баруун чихний уг хэсэгт тарина. Урвалыг 48 эсхүл 72 цагийн дараа уншина. Үр дүнг тухайн улсын тогтоосон журамд нийцүүлэн ХХС-ыг үхэрт үнэлдэгтэй адил аргаар эсхүл барилах аргаар хийнэ.

2.2.7. Ховор болон амьтны хүрээлэнгийн амьтанд үнэлгээ хийх

Бичний багийн амьтанд *M. tuberculosis* эсхүл *M. bovis*-ийг илрүүлэхийн тулд “Хөхтний хуучин сүрьеэлүүр”-ийг дээд зовхины дунд хэсэгт дотор талаас нь ирмэг рүү ойртуулж тарина. Сорилыг давтахаар бол нөгөө зовхинд хийнэ. Тарьснаас хойш 24, 48, 72 цагийн дараа урвалыг уншина. 1 ба 2 дугаар зэргийн урвалыг сөрөг, 3 дугаар зэргийг тодорхойгүй, 4 ба 5 зэргийг эерэг гэж үзнэ. 3.10.10. *Хүнээс бусад приматаас дамжин халдварлах өвчин* бүлгийг мөн үзнэ үү.

Зэрэг	Урвал
0	Урвалгүй
1	Сүрьеэлүүр тарьснаас зовхиноос цус шүүрч хөхөрсөн
2	Зовхины дотор тал янз бүрээр улайсан
3	Улайж эсхүл улайхгүйгээр дунд зэрэг хавдсан
4	Зовхи улайж эсхүл улайхгүйгээр илт хавдаж унжсан
5	Зовхи ямар нэг хэмжээгээр хавдаж үхжсэн, зовхи хагас эсхүл бүтэн аньсан

Өсгөврөөр эерэг мөртөө арьсанд тарьсан сүрьеэлүүрт хуурамч эерэг урвал үзүүлэх нь их учраас энэ аргыг зааанд хэрэглэхийг зөвлөдөггүй.

2.3. Эсрэгтөрөгч нь тодорхой арьсны сорил

M. bovis хээрийн өсгөвөр болон БЦЖ вакцины омгийн гол эсрэгтөрөгч бүрдүүлэгч хэсгийг ялган таних, шинж чанарыг тогтооход чиглэсэн судалгааны ажил арьсны сорил болон цусны шинжилгээний аргыг боловсруулахад хүргэсэн бөгөөд эдгээр арга нь молекул түвшинд тодорхойлсон эсрэгтөрөгчийн хариу урвалыг илрүүлэхэд суурилна (Middleton нар, 2021). Эдгээр тодорхой эсрэгтөрөгч ашиглах оношилгооны арга өөрөө дангаараа эсхүл арьсны сүрьеэлүүрийн ердийн сорил гэх мэт бусад аргатай хослон оношилгооны мэдрэх чанар, өвөрмөц чанарыг сайжруулах, мөн түүнчлэн *M. bovis*-оор халдварласан амьтныг вакцинжуулсан эсхүл орчны микобактерийн халдвар авсан амьтнаас ялгаварлахад хэрэглэх боломжтой (Srinivasan нар, 2019).

3. Цусанд суурилсан лабораторийн шинжилгээ

Арьсанд сүрьеэлүүрийн сорилоос гадна МТИБ-д амьтны үзүүлэх эсийн эсхүл шингэний дархлааны хариу урвалыг цусанд хэмжих хэд хэдэн аргыг боловсруулжээ. Өртөг өндөр, хэрэглэхэд төвөгтэй учраас заавал лабораторид хийдэг эдгээр шинжилгээг ихэвчлэн халдвар авсан амьтны илрүүлэлтийг (зэрэгцээ шинжилгээ) сайжруулах эсхүл арьсны сорилын үр дүнг баталгаажуулахад (цуврал шинжилгээ) туслах шинжилгээ маягаар хэрэглэнэ. Арьсны сүрьеэлүүрийн сорил хэрэглэхэд эсрэгбие илрүүлэх зорилгоор хийдэг шинжилгээний мэдрэх чанар дээшилдэг нь тогтоогдсон бөгөөд хэрэв арьсны сорил тавьснаас 2-8 долоо хоногийн дараа ийлдэс авч шинжилбэл шинжилгээний нарийвчлал сайжирна. Гамма интерфероны ялгаралтыг хэмжих шинжилгээ нь эсийн дархлааг тодорхойлдог бол шингэний дархлааг ЕЛИЗА, хэвтээ нэвчилтийн түргэн арга зэрэг ийлдэс судлалын аргаар тодорхойлно.

3.1. Гамма интерфероны ялгаралтын шинжилгээ (ГИЯШ)

Өсгөвөрлөсөн бүхэл цусанд лимфоцит эсээс ялгарах гамма интерфероныг энэ аргаар тодорхойлно. Энэ арга нь өвөрмөц эсрэгтөрөгчтэй (сүрьеэлүүр) хамт 16-24 цаг өсгөвөрлөхөд мэдрэгчсэн лимфоцитээс ялгарах гамма интерфероныг хэмжихэд суурилна (Wood нар, 1990). Шинжилгээнд үхрийн болон шувууны сүрьеэлүүрээр идэвхжүүлснээр ялгарсан гамма интерфероныг харьцуулах арга хэрэглэнэ. Гамма интерфероны агууламжийг үхрийн гамма интерфероны эсрэг хоёр төрлийн ижил гарлын эсрэгбие ашигладаг сэндвич ЕЛИЗА ашиглан тодорхойлно. Цусны сорьцыг зөвшөөрсөн (жишээ нь 17–27°C) температурыг баримтлан лабораторид хүргээд аль болохоор удаалгүй, гэхдээ цус авсны дараагийн өдрийг өнгөрөөлгүйгээр шинжилнэ (Coad нар, 2007). Сүрьеэлүүрээр цус идэвхжүүлж байгаа нөхцөлд шинжилгээний нарийвчлал ямар байх талаар ялангуяа “өвөрмөц бус” урвал их илэрдэг нутагт зарим болгоомжлол бий. Гэвч ГИЯШ-ээр халдварыг эхний шатанд нь илрүүлэх чадвартай учраас ГИЯШ болон арьсны сорилыг зэрэгцүүлж хэрэглэснээр халдвартай олон тооны амьтныг бусад амьтанд, мөн түүнчлэн байгаль орчинд халдвар тараах эх үүсвэр болохоос нь урьтаж илрүүлэх боломж олгоно (Gormley нар, 2006). Микобактерийн ESAT-6 болон CFP-10 гэх зэрэг нэгэнт тодорхой болсон эсрэгтөрөгчийг хэрэглэх нь өвөрмөц чанарыг өндөрсгөх (Buddle нар, 2001) ба Англи, Шинэ Зеланд, Франц зэрэг хэд хэдэн улсад эдгээр эсрэгтөрөгчийг олон удаа хийх шинжилгээнд хэрэглэж байна.

Ийм эсрэгтөрөгч хэрэглэх нь БЦЖ вакцин тарьсан болон вакцинжуулаагүй амьтныг ялгах боломж олгоно. Дошгин, барих харьцахад хэцүү эсхүл аюултай амьтныг зөвхөн нэг удаа барьж сорьц авааД хийдэг ГИЯШ нь арьсны сорилыг бодвол давуу талтай. ГИЯШ нь Европын холбоо, Англи, АНУ, Шинэ Зеланд, Австрали зэрэг олон орны үндэсний хөтөлбөр хэрэгжүүлэхэд хэрэглэхээр батлагдаад байна. Шинэ Зеланд, Англид жишээ нь ГИЯШ нь олон удаа хийх (өвөрмөц чанарыг сайжруулах) болон зэрэгцүүлэн харьцуулж хийх (мэдрэх чанарыг сайжруулах) аль аль шинжилгээнд ашиглагдаж байна. Үхэр болон приматад зориулсан цомог худалдаанд гарсан ч тэд цөөн хэдэн зүйл амьтанд хэрэглэж болохоор баталгаажсан байна.

3.2. Өвөрмөц эсрэгбие илрүүлэх ийлдэс судлалын арга

Хорин нэгдүгээр зуунд амьтны сүрьеэг оношлоход ийлдэс судлалын шинжилгээ хэрэглэх нь нэмэгдэж байна. ЕЛИЗА арга хамгийн өргөн хэрэглэгдэж байгаа ч ийлдэс судлалын өөр аргуудыг (хөндлөн нэвчих арга буюу түргэн сорил, олон эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлаа судлалын арга эсхүл мултиплекс хими люминесценцийн арга)боловсруулаад байна (Bezos нар, 2014). Ийлдэс судлалын арга нь эсэд суурилсан оношилгооны аргад хавсарга болж халдвартай амьтныг илрүүлэх, тэжээвэр болон зэрлэг амьтны сүрьеэ өвчинтэй тэмцэхэд хэрэглэгдэх ач холбогдолтой нэмэлт арга болж байна (Casal нар, 2017; Thomas & Chambers, 2021). Тэмээний овгийн амьтанд ийлдэс судлалын аргыг арьсны сорил хийснээс хойш 15-30 хоногийн дараа хийх хавсарга шинжилгээ болгон хэрэглэхийг зөвлөдөг. Эдгээр аргын давуу тал нь хэрэглэхэд энгийн, өртөг бага, ГИЯШ-тэй харьцуулахад зохион байгуулалтын ажил бага шаарддаг, тухайлбал эсрэгтөрөгчөөр идэвхжүүлэлт хийх шаардлагагүй, сорьцыг шинжлэхийн өмнө удаан хугацаанд хадгалж болдогт оршино. Эдгээр арга нь ялангуяа эсийн дархлааны аргад зохих түвшний хариу урвал үзүүлдэггүй амьтныг илрүүлэхэд ихээхэн ач холбогдолтой. MPB83, MPB70, ESAT-6, CFP-10 зэрэг өвөрмөц эсрэгтөрөгчийг хамтатган хэрэглэх нь ийлдэс судлалын аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг нэмэгдүүлдэг нь тогтоогджээ (Thomas & Chambers, 2021).

Сүүлийн жилүүдэд зэрлэг (зэрлэг бодон, буга, дорго) болон тэжээвэр амьтанд (үхэр, хонь, ямаа, гахай, альпака) төрөл бүрийн арга зүйгээр эсрэгбие илрүүлэх шинэ аргууд арьсны сорилыг бодвол илүү сайн үр дүн өгч байгаа нь харагдаж байна. Үүний жишээ нь үхрийн сүрьеэлүүрээс баригч хроматографийн аргаар салгасан олон уургийн P22 гэж нэрлэсэн иж бүрдэлд суурилсан P22 ЕЛИЗА эсхүл хавтангийн үүрний ханыг эсрэгтөрөгчөөр бүрэх болон коньюгат болгон хэрэглэсэн MPB83 уургийг ашиглан MPB83-ын эсрэг өвөрмөц эсрэгбиеийг давхар таньж илрүүлэх ЕЛИЗА юм (Cardoso-Toset нар, 2017; Casal нар, 2017; Infantes-Lorenzo нар, 2019).

МТИБ-ийн халдварыг зэрлэг амьтанд илрүүлэхэд ийлдэс судлалын арга чухал юм. MPB83 уураг болон CFP10/ESAT-6 ууратг суурилсан хөндлөн нэвчих арга нь тэжээвэр амьтны халдвар илрүүлэхэд, ялангуяа зэрлэг амьтан, амьтны хүрээлэнгийн амьтанд хэрэглэхэд хялбар, үр дүн удалгүй гардаг ач холбогдолтой байна. Энэ аргын мэдрэх чанар хязгаарлагдмал боловч эсэд суурилсан арга хэрэглэх боломжгүй, арьсны сорилын үр дүн

найдваргүй нь тогтоогдсон газарт хэрэглэхэд ач холбогдолтой байна (Greenwald нар, 2009; Lyashchenko нар, 2008; Thomas & Chambers, 2021).

ДМАЭМБ-аас сүрьеэ өвчнийг оношлох, тэмцэхэд бусад аргатай хавсарга болгон хэрэглэх үхрийн ийлдэс болон сийвэн ашигладаг хэд хэдэн аргад үнэлгээ хийсэн байна. Дэлгэрүүлж ДМАЭМБ-ын оношилгооны цомгийг бүртгэх хэсгийг үзнэ үү[3].

В. ВАКЦИН, ОНОШИЛГООНЫ БИОБЭЛДМЭЛД ТАВИХ ШААРДЛАГА

1. Вакцин

Энд хэсэгт болон 1.1.8. *Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэлийн зарчим* бүлэгт мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх ерөнхий шинжтэй зааварчилгааг оруулсан бөгөөд түүнд тухайн улсын болон бүс нутгийн шаардлагыг нэмж болно.

Эдүгээ *M. bovis*-ийн халдварын эсрэг хэрэглэдэг цорын ганц вакцин нь *M. bovis*-ийн амьд сулруулсан омгоор бэлтгэсэн Кальметт-Герений бацилл (БЦЖ) вакцин юм. Бусад хэд хэдэн вакциныг туршсан боловч аль нь ч БЦЖ вакцинаас илүү хамгаалалт тогтоож чадаагүй байна (Vordermeier нар, 2016).

БЦЖ вакцин үхэр, бусад мал, түүнчлэн чөлөөтэй амьдрах болон ан олзворын зэрлэг амьтанд аюулгүй болох нь тогтоогджээ. Вакцины үр нөлөө янз бүрийн түвшинд байдгийг үхэрт хийсэн зориудын болон үйлдвэрлэлийн туршилтаар тогтоосон байна. Ийнхүү янз бүр байгаа нь вакцины найрлага, амьтны нас, вакцин олгосон арга зам, орчны микобактерид өртөх байдал зэрэг хүчин зүйлээс шалтгаална. БЦЖ вакцины тогтоодог хамгаалалт нь вакцинжуулсан амьтан сүрьеэгийн халдварт мэдрэмтгий чанар нь буурдаг, мөн түүнчлэн эмгэгших, халдвар тараах чанар нь вакцинжуулалтын үр дүнд багасдагаас халдвар цааш дамжих нь буурдагт оршино.

Системтэйгээр нягталж шалгах ажил болон өргөн хүрээтэй судалгааны дүнгээр үхэрт хийсэн зориудын халдварын эсрэг БЦЖ вакцины шууд үр нөлөө хүнд ажиглагдсантай төстэй буюу ердөө (~25%) дундаж түвшинд байгаа нь харагджээ (Srinivasan нар, 2021). Гэвч бодит байдал дээр БЦЖ вакцин хэрэглэсний шууд болон шууд бус үр дүнг харгалзан үзэж хийсэн дүн шинжилгээгээр сүрьеэ өвчний тархалт халдварын анхны түвшнээс хамаарч энэ өвчнөөр албан ёсоор тайван болох түвшинд хүртэл дорвитой буурсан, сүүлийн 50 жилд сүрьеэ өвчний тохиолдлын хуримтлагдсан нийлбэрийн 50-95% нь эдгэрсэн нь харагдаж байна. Ийм учраас үхрийн сүрьеэ өвчин эндемик тархалттай нутагт БЦЖ вакцин хэрэглэх нь энэ өвчинтэй тэмцэх ажлыг хурдасгах, ялангуяа одоохондоо үхрийн сүрьеэ өвчинтэй тэмцэх үр дүнтэй хөтөлбөр хэрэгжээгүй бүс нутагт саалийн эрчимжсэн аж ахуйн нөхцөлд эртнээс хэрэгжүүлэхэд тус болно.

Вакцинжуулснаас хойш 1-2 жилд хамгаалалтын түвшин сул байдаг ч хоёр жилийн дараах дархлаа суларсан үед нь давтан вакцинжуулахад хамгаалалт сэргэдгийг туршилтаар тогтоожээ. Халдвартай үхэрт БЦЖ вакцин тарихад халдвар сэдрэхгүй. (Buddle нар, 2016).

БЦЖ вакцины омог, тэр дундаа Дани 1331, Пастер 1173P2, орос омгийг 10^4-10^6 КҮН-ээр арьсан дор тарина. Вакцин хэрэглэх нь арьсны сүрьеэлүүрийн сорил, дархлаа судлалын бусад аргын үр дүнд сөргөөр нөлөөлж болох тул молекул түвшинд судалсан сүрьеэлүүрийг оношилгооны эсрэгтөрөгч болгон ашиглах хэрэгтэй. БЦЖ вакцин тарьсан малыг *M.bovis*-ын халдвар авсан малаас ялгах боломж олгох, ялангуяа гамма интерфероны шинжилгээнд (Vordermeier нар, 2016) эсхүл арьсны сорилын урвалж (Srinivasan нар, 2019) болгон ашиглах ДИВА гэгдэх эсрэгтөрөгчийг хөгжүүлэхэд томоохон дэвшил гарсан бөгөөд энэ эсрэгтөрөгч нь БЦЖ вакцины зарим омогт байдаггүй эсхүл экспресслэгддэггүй *M. Bovis*-ын генийн мужийг кодолдог генийн бүтээгдэхүүнийг ашиглахад тулгуурлажээ. Үүнээс үүдэн ДИВА шинжилгээний аргыг баталгаажуулж түүнийг хэрэглэх эрх зүйн орчин бүрдүүлснээр үхэр болон бусад зүйл амьтныг БЦЖ вакцинаар вакцинжуулах ажил хэрэгжих боломжтой болно.

Түүнчлэн БЦЖ вакциныг зэрлэг амьтны халдварын голомтод *M. bovis*-ын тархалтыг бууруулахад хэрэглэж болно. Англид БЦЖ вакциныг доргоны булчинд $2–8 \times 10^6$ КҮН-ээр тарьж вакцинжуулах түр зөвшөөрөл авсан байна. БЦЖ вакцинжуулалтын үр дүнд байгалийн нөхцөлд дорго *M. bovis*-ын халдвар авах нь буурч вакцинжуулсан бүлэгтэй хамт байгаа вакцинжуулаагүй ганьс халдвар авах эрсдэл буурсан (Carter нар, 2012) ба зарим тохиолдолд үхрийн сүрьеэгийн тохиолдол цөөрдгийг (Martin нар, 2020) хээрийн судалгаа харуулжээ. БЦЖ вакциныг өтгөн сүүлт поссум болон Европ доргонд дотуур олгоод *M. bovis*-ын байгалийн халдварт өртүүлэхэд чамлахааргүй хамгаалалт үүсгэж байсныг

[3] https://www.woah.org/en/what-we-offer/veterinary-products/diagnostic-kits/the-register-of-diagnostic-kits/

хээрийн судалгаа харуулсан байна (Gormley нар, 2017; Tompkins нар, 2009). Өтгөн сүүлт поссум болон Европ доргонд БЦЖ вакциныг амаар олгоход БЦЖ омог баасаар түр гадагшилж байсан хэдий ч аюулгүй болох нь харагджээ (Perrett нар, 2018).

2. Сүрьеэлүүрийн үйлдвэрлэл

Сүрьеэлүүрийг шөлөн дээр өрөмтөж ургах МТИБ-ийн шингэн өсгөврийг халаах аргаар идэвхгүйжүүлж бэлтгэнэ. Халааж өтгөрүүлдэг хуучин сүрьеэлүүрийн оронд гурван хлорт цууны хүчил (ГХЦХ) эсхүл аммонийн сульфатаар тунадасжуулж бэлтгэсэн эдгээр сүрьеэлүүрийн өвөрмөц идэвх өндөр юм. Эсийн ханын өвөрмөц бус хэсгийг зайлуулах нэмэлт шүүлтийн шат нь сүрьеэлүүрийн өвөрмөц чанарыг сайжруулна. Үүнээс гадна үхрийн сүрьеэлүүрийг бага зардлаар их хэмжээгээр үйлдвэрлэхийн тулд глицериитэй шөл дээр “гоёмсгоор” өрөмтөж ургадаг AN5 нэртэй ондоошуулсан *M. bovis* -ыг сонгон авсан байна.

M. bovis AN5 омгоор үйлдвэрлэсэн сүрьеэлүүрийг үхэрт арьсанд тарьж хэрэглэсэн дүнг өмнө нь сүрьеэ өвчнийг устгах цогц ажилд хэрэглэж байсан *M. tuberculosis* омгийн өсгөврөөс бэлтгэсэн “хүний” сүрьеэлүүртэй харьцуулахад илүү өвөрмөц байна.

БЦЖ вакцин хэрэглэдэггүй бүс мужид арьсан дотор тарьдаг сорил болон/эсхүл ИГЯШ-д ашиглахыг чухалчилдаг урвалж болох үхрийн сүрьеэлүүрийг ХДС-д, эсхүл шувууны сүрьеэлүүрийг ХХС-д хослуулан хэрэглэхийг Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины энэхүү гарын авлагад стандартчиллын ашиг сонирхлын үүднээс үргэлжлүүлэн зөвлөх болно. Эдгээр аргын дэлгэрэнгүйг Б.2 *Хэт мэдрэгжилтийн сорил*, Б.3.1 *Гамма интерфероны шинжилгээ* хэсгээс үзнэ үү. Тухайн улсын болон орон нутагт хийх тандах судалгаанд хэрэглэх аливаа сүрьеэлүүрийг лавлагааны тогтоосон стандарттай харьцуулан баталгаажуулна.

2.1. Эх омгийн менежмент

Сүрьеэлүүрийн чанар нь ESAT-6, CFP-10, Rv3615c зэрэг Т эсийн доминант эсрэгтөрөгчийг үүсгэх чадвартай, мөн түүнчлэн глицеринтэй шөл дээр ургадаг чадвартай омог шиг үйлдвэрлэлийн омгийн чадвараас ихээхэн хамаардаг тул хоруу чанартай, шинж чанарыг сайтар судалж тогтоосон бусад омог үхрийн сүрьеэлүүрийн үйллвэрлэлд тохирч болно. Гэвч үйлдвэрлэл, чанарын шалгалтыг олон улсын түвшинд стандартчилах, уялдуулах ашиг сонирхлын үүднээс үхрийн сүрьеэлүүр үйлдвэрлэхэд *M. bovis* AN5 эсхүл *M. bovis* Vallee гэсэн сайтар судалж тогтоосон омгийг зөвлөдөг. 70 гаруй жил ашиглагдсан эдгээр омгийн шинж чанарыг сайтар тогтоожээ. Эдгээр омгийн гарал үүслийн болон холбогдох түүхийн мэдээлэл, үүний дотор лавлах лабораториос (жишээ нь AN5-ыг Вейбрижээс нийлүүлсэн цагаас хойш) аваад хийсэн зорчуулалтын тоо, сполиготайп, бүтэн генийн дарааллын (боломжтой бол) бүртгэл мэдээллийг хадгална. Эх омгийн өсгөврөөр ашиглагдаж байгаа *M. bovis* омог бичил биетний бохирдолгүй болохыг харуулах хэрэгтэй.

2.2. Өсгөвөрлөх арга

Үйлдвэрлэлд ашиглах өсгөврийн эх үүсвэр нь хатуу тэжээлт орчинд ургуулсан анхдагч өсгөвөр бол бичил биетнийг хөвмөл өсгөвөр эсхүл өсгөвөр дээр өрөмтөж ургахад дасгах шаардлагатай (жишээ нь Ватсон ридийн тэжээлт орчин зэрэг шингэн тэжээлт орчинтой өсгөврийн колбод төмсний ариутгасан хэрчим хийх). Өсгөвөр шингэн тэжээлт орчин дээр өрөмтөж ургадаг болж дасах тохиолдолд үндсэн эх омгийн хөлдөөн хатааж хадгалах бэлдцийг үйлдвэрлэхэд түүнийг ашиглаж болно. Шаардлага хангах сүрьеэлүүр үйлдвэрлэхэд хэрэг болох чадварыг бүх эх омогт туршин судлах аргаар шалгана.

Үйлдвэрлэлийн сайн дадлын зааварчилгааны дагуу үхрийн сүрьеэлүүрийн чанарыг тогтмол баталгаатай байлгахын тулд шинж чанарыг сайтар тогтоосон үйлдвэрлэлийн эх омогт зориулсан үндсэн болон ажлын эх омгоос бэлтгэх эх омгийн бэлдцийн системийг бий болгож -70°C, түүнээс доош температурт хадгална. Үйлдвэрлэлд ашиглах тэжээлт орчинд ургуулах ажлын эх омог нь үндсэн эх омгоос дөрвөөс илүүгүй зорчуулсан байх ёстой. Ажлын эх омог үхрийн сүрьеэлүүр үйлдвэрлэхэд шаардагдах чанараа гээдэг учраас түүнийг тодорхой хугацааны дараа ажлын шинэ эх омгоор солино.

2.3. Үйлдвэрлэх арга, явцын хяналт

Үхрийн сүрьеэлүүр үйлдвэрлэхэд ажлын эх омгийг өсгөврийн Ру колбод хийсэн глицеринтэй шөлөнд (тархи сархиатах өвчин үүсгэгчгүй нь баталгаажсан) тарих ба шингэн тэжээлт орчны дээд талаар өрөм тогтох үед өрмийг хувааж эцсийн бүтээгдэхүүнийг *M.bovis*-ын бус уургаар

бохирдуулахгүйн тулд Дорсет-Хенлей гэх мэт үйлдвэрлэлийн нийлэг тэжээлт орчин хийсэн олон тооны пенициллиний колбод тарилт хийнэ.

Ойролцоогоор 60 хоног үргэлжлэх өсгөвөрлөлтийн явцад өсгөвөржилтийг өдөр бүр шалгаж хэвийн бус өсгөвөр, жишээ нь өнгө нь хувирсан, бохирдсон шинжтэй, эсхүл тунасан нь илэрвэл тэдгээрийг эцсийн бүтээгдэхүүний чанарт нөлөөлөхөөс урьтаж гаргаж авна. Хэвийн бус эдгээр өсгөврийг автоклавдсаны дараа устгана.

Улмаар өсгөврийг 98–100°C-д 2-3 цаг халааж идэвхгүйжүүлээд эсийн үлдэгдлийг эхлээд том хэсгийг нь бүдүүн шүүлтүүрээр, төгсгөлд нь Зейтцийн EK1 зэрэг нарийн шүүлтүүрээр дараалан шүүж тунгалагшуулна. Төрөл бүрийн шүүлтүүрийг хамтруулж хэрэглэх, тэдгээрийн шүүх чадал, түүнчлэн шүүлтүүр бүрийн дугаар нь шүүх зүйлийн эзлэхүүнээс маш их хамаарах ба уусдаггүй материалыг аль болохоор шүүж зайлуулах нь эцсийн бүтээгдэхүүний өвөрмөц чанарыг сайжруулах чухал үе шат юм.

Шүүдэс дэх уургийг гурван хлорт цууны хүчлээр (үйлдвэрлэгчээс хамаарч эсхүл аммоны сульфат) тунадасжуулна. Улмаар тунадсыг дараалан угаах, хурилдуурдах шатны дараа 0.04% ж/э фенол агуулсан глюкоз-фосфатын изотоник буферт шүлтээр боловсруулж саармаг pH (6.5–7.0) бүхий усанд уусдаг уураг болгоно.

Эцсийн бүтээгдэхүүн эсхүл “баяжмал” дахь уургийн төвшрүүлгийг Кьельдалийн аргаар тодорхойлж голдуу нийт азот эсхүл ГХЦХ тунадасжуулсан азот гэж илэрхийлнэ.

Эцсийн бүтээгдэхүүний идэвх, өвөрмөц чанарыг үхрийн сүрьеэлүүр, шувууны сүрьеэлүүрийн олон улсын стандарт ашиглан усан гахайд тодорхойлно.

Идэвхийн шалгалтын дүнгээс хамаарч 0.04% ж/э фенол агуулсан глюкоз-фосфатын изотоник буферээр (pH 6.5–7.0) шингэлж худалдаанд гаргах бүтээгдэхүүний арьсан дотор тарих хамгийн бага тун 2000 ОУН байхаар эцсийн шингэлэлт хийнэ. Эдүгээ арьсны сорилын хамгийн оновчтой байх мэдрэх чанарыг худалдаанд гаргасан олон тооны үхрийн сүрьеэлүүрийн нэг тунд 2500 эсхүл 3000 ОУН идэвхтэй байхаар тооцоолсон байна.

Үхрийн сүрьеэлүүрийн уургийн эцсийн төвшрүүлэг аль болохоор 1.0 мг/мл-д ойрхон байлгах нь сүрьеэлүүрийн өвөрмөц чанарыг хангахад чухал бөгөөд уургийн төвшрүүлэг өндөр бүтээгдэхүүн өвөрмөц чанараар сул байдаг учраас олон улс орон уургийн дээд төвшрүүлгийг журамласан шаардлагынхаа нэг хэсэг болгон зааж өгсөн байдаг.

2.4. Цувралын хяналт

Сорьц нь Европын фармакопей эсхүл түүнтэй адилтгах журамласан стандартад заасан сүрьеэлүүр үйлдвэрлэх албан ёсоор хүлээн зөвшөөрөгдсөн стандартад нийцсэн байна.

2.4.1. Ариун чанар

Ариун чанарыг ерөнхийдөө олон улсын зааварчилгааг баримтлан шалгана (1.1.9 *Мал эмнэлгийн зориулалтаар хэрэглэх биологийн материалын ариун чанар, бохирдолгүй болохыг шалгах* бүлгийг үз).

2.4.2. Аюулгүй чанар

Шалгаж байгаа сүрьеэлүүрээс 0.5 мл-ийг өмнө нь энэ шалгалтын дүнд нөлөөлөх ямар нэг зүйлээр боловсруулалтад ороогүй, тус бүр 250 г-аас доошгүй жинтэй хоёр усан гахайн арьсан дор тарина. 7 хоногийн дотор ямар нэг хэвийн бус нөлөө үзүүлэхгүй байх ёстой.

Сүрьеэлүүрт амьд микобактери байгаа эсэхийг шалгахын тулд сүрьеэлүүрийг эцэслэн савлахын өмнөхөн эсхүл эцсийн савлагаатай байхад нь сорьц авна. 10 мл-ээс доошгүй сорьц авч наад зах нь гурван усан гахайн хэвлийн хөндийд хуваж тарина. Сорьцыг ахиухан буюу 50 мл авч дараа нь хурилдуурдах эсхүл мембран шүүлтүүрээр үлдэц аливаа микобактерийг шүүж өтгөрүүлэх нь илүү тохиромжтой. Усан гахайг 42 хоногоос доошгүй хугацаанд ажиглаж дараа нь үхүүлээд бие бүтцийн эмгэг хувирлыг шалгана. Ямар нэг гэмтэл байвал микроскопоор шалгах ба өсгөвөр хийнэ.

2.4.3. Мэдрэгжүүлэх нөлөө

Мэдрэгжүүлэх нөлөөг шалгахад өмнө нь энэ шалгалтын дүнд нөлөөлөх ямар нэг зүйлээр боловсруулаагүй гурван усан гахай сонгон авч тус бүрийн арьсан дотор 5000 ОУН-тэй тэнцэх үхрийн сүрьеэлүүр 0.1 мл хэмжээгээр гурван удаа тарина. Усан гахай бүрийг гуравдах тарилтаас хойш 15-21 хоногийн дараа, туршилтад сонгон авсан ижил сүрьеэлүүрээр өмнө нь тарилт хийгээгүй хяналтын гурван усан гахайн хамт арьсан дотор ижил тунгаар тарина. 24-48 цагийн дараа шалгахад хоёр бүлэг усан гахайн үзүүлэх урвал онцын ялгаагүй байх ёстой.

2.4.4. Идэвх

1980-аад онд Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ) олон улсын шинэ стандартыг боловсруулж өмнөх орон нутгийн стандарттай дүйцэх 32,500 ОУН/мг нэгжийг тогтоож өгсөн байна. Энэ шинэ стандартыг үхрийн сүрьеэлүүрийн олон улсын стандарт (ҮОУС) гэж нэрлэх болжээ. Мал эмнэлгийн албад, худалдааны бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэгчид энэ стандартыг ИБУИНХУ-ын Биологийн стандарт, хяналтын үндэсний хүрээлэнгээс авч өөрийн бүтээгдэхүүний цуврал нь олон улсын стандартад нийцэж байгааг баталгаажуулах зорилгоор улсынхаа болон байгууллагынхаа лавлагааны стандартад тохируулга хийж болно. Одоогоор ҮОУС-ын нийлүүлэлт хязгаарлагдмал байгаа учраас ДМАЭМБ-аас олон улсын стандарт үхрийн сүрьеэлүүр 2 (ISBT- 2) шиг лавлагааны шинэ урвалж үйлдвэрлэх, тохируулга хийх олон улсын хамтын ажиллагааны судалгаа эхлүүлээд байна. Энэ урвалжийн баталгаажуулалт дуусахаар ДМАЭМБ зарлах болно.

Үхрийн сүрьеэлүүр үйлдвэрлэдэг улс үхрийн сүрьеэлүүрт зориулсан ажлын стандарт болгох үндэсний лавлагааны бэлдмэлийг гаргаж авах хэрэгтэй. Эдгээр үндэсний стандарт бэлдмэлийг үхрийн сүрьеэлүүрт зориулсан олон улсын албан ёсны стандарттай (BIS/ISBT-2) харьцуулан усан гахайд туршилт хийж тохируулга, залруулга хийнэ.

2.4.4.1. Үхрийн сүрьеэлүүрийг стандартчилах

a. Амьд *M.bovis*-оор мэдрэгжүүлсэн усан гахай

Үхрийн сүрьеэлүүрийн сорьцын идэвхийг үхрийн сүрьеэлүүрийн лавлагааны бэлдмэлтэй харьцуулах буюу, нэг бол олон улсын стандарттай эсхүл үндэсний лавлагааны стандарттай харьцуулан *M. bovis* AN5 зэрэг үйлдвэрлэлийн омгоор халдварлуулсан усан гахайд тодорхойлно.

Шинжилгээ хийхийн өмнө амьтны үүлдэр, түүнийг ханган нийлүүлэгч, халдварлуулах тун, халдварын үргэлжлэх хугацаа зэрэг хувьсагч хүчин зүйлийг харгалзан үзсэн шалгалт шинжилгээний удирдамжийг нягтлан баталгаажуулна. Үүнд: эдгээр хувьсагч хүчин зүйлийн хослол, хэрэглэж байгаа сүрьеэлүүрийн дараалсан шингэлэлтийн тооцоолсон идэвхийн үр дүнд 8 мм-ээс багагүй, 25 мм-ээс томгүй голчтой гүвдрүү үүссэн байвал шалгах шинжилгээ баталгаатай болсон гэж үзнэ. Халдвар үүсгэх тун цуврал бүрд тэдгээрийн хоруу чанараас хамааран ихээхэн ялгаатай байх тул шинэ цуврал бүрийг сайтар шалгаж амьтны тавлаг байдлыг алдагдуулахаас болон ажиллагсдын эрүүл мэндэд учрах эрсдэлийг нэмэгдүүлэх бацилли ялгаруулсаар байдаг идэвхтэй хэлбэрийн сүрьеэ өвчин гаргахаас сэргийлнэ.

Тус бүр нь 400-600 г жинтэй, наад зах нь 8 цагаан усан гахайг бага тунгаар буюу, жишээ нь *M. bovis* AN5 гэх мэт үйлдвэрлэлийн омогтой гомолог амьд бациллийн 0.0001 мг нойтон масс тунгаар шинжилгээ эхлэхийн өмнөх 4 долоо хоногоос доошгүй хугацаанд халдварлуулна. Натрийн хлоридийн 9 г/литр уусмалаас 0.5 мл авч түүнд бациллийг уусган сэргээгээд гуяны дотор талын булчингийн гүнд тарина.

Идэвхийг шалгах тохиромжтой загвар удирдамж: Үхрийн сүрьеэлүүрийн хоёр сорьцын идэвхийг дээр дурдсан халдварлуулах хоёр загвараар 8 эсхүл 9 усан гахайд стандарт сүрьеэлүүртэй харьцуулан тооцоолж гаргана. Ингэхдээ үхрийн сүрьеэлүүр тус бүрийн 2 сорьц, стандартыг хоорондоо тав дахин зайтай гурван шингэлэлтээр бэлтгэнэ. Сүрьеэлүүрийн бэлдмэлийг 0.005

г/литр полисорбат 80-ыг агуулсан изотоник фосфатын буферж үүлсэн давсны уусмалд (pH 6.5–7.5) шингэлнэ. Хамгийн тохиромжтой төвшрүүлэг нь арьсанд үүсгэх урвал зөвшөөрөгдөх хязгаарт (8–25 мм) сайн харагдаж байхаар сонгосон байх хэрэгтэй. Жишээ нь сүрьеэлүүрийн уургийн 0.001, 0.0002, 0.00004 мг нь сүрьеэлүүрийн олон улсын стандартын 32, 6.4, 1.28 ОУН -тэй тохирч байхаар хэрэглэнэ. Тарих эзлэхүүн 0.2 мл байна.

Нэг шинжилгээнд: шалгах хоёр сүрьеэлүүрийг стандарт сүрьеэлүүртэй харьцуулан найман усан гахайд тус бүрийн арьсан дотор найман тарилт хийж тэнцвэржүүлсэн бүрэн бус LSD загвар (Latin square design) ашиглана.

Ердийн нөхцөлд сүрьеэлүүр тарьснаас хойш 24 цагийн дараа урвалыг унших ба нэмээд дахин уншина гэвэл 48 цагийн дараа уншиж болно. Янз бүрийн голчтой улайсан хэсгийг штангенциркулээр хэмжиж миллиметрийн аравны нэг хэсгээр илэрхийлэн тэмдэглэнэ. Үр дүнд Финейгийн (1978) заасны дагуу зэрэгцээ шугамын шинжилгээнд зориулсан стандарт статистикийн арга ашиглан статистик үнэлгээ хийнэ. Зэрэгцээ шугамын дүн шинжилгээний статистикийн программ Комбистатыг Европын фармакопей эсхүл EDQM -аас авч болно.

Шалгасан хоёр сүрьеэлүүрийн харьцангуй идэвхийг тэдгээрийн 95%-ийн үнэмшлийн хязгаар, бэлдмэл тус бүрийн *log* тун-хариу урвалын муруйны налалт (*log* тунг нэмэгдүүлэх нэгж бүрд ногдох дундаж урвалын өсөлт) болон зэрэгцлээс хазайх F харьцаагаар тооцно.

Европын фармакопейд зааснаар үнэмшлийн хязгаар (p=0.95) тооцоолсон идэвхийн 50 хувиас багагүй, 200 хувиас ихгүй байснаас бусад тохиолдолд шалгалтыг хүчингүйд тооцно. Тооцоолсон идэвх нь заасан идэвхийн 66 хувиас багагүй, 150 хувиас ихгүй байна. Заасан идэвх 20000 ОУН/мл-ээс багагүй байна.

б. Үхүүлсэн *M.bovis*-оор мэдрэгжүүлсэн усан гахай

M. bovis-оор халдварлуулсан усан гахайг маллах биохамгаалал бүхий байгууламж байхгүй лабораторид халааж идэвхгүйжүүлсэн эсрэгтөрөгч ашиглан усан гахайг мэдрэгжүүлэх замаар идэвхийг шалгах өөр хувилбар голдуу хэрэглэдэг. Мэдрэгжүүлэгч эсрэгтөрөгч ялгаатай байдаг учраас үр дүнг хоёр загварын хооронд шууд харьцуулах боломжгүй. Хоёр загвараар шалгасан сүрьеэлүүрийн идэвхийг лаборатори хоорондын харьцуулалтаар үнэлэхийг зөвлөдөг.

Амьд AN5 омог ашигладаг шинжилгээний адилаар тухайн загварт ашиглаж байгаа мэдрэгжүүлэх тун болон үхрийн сүрьеэлүүрийн шингэлэлтийн идэвх хоёрыг оновчтой хослуулах үүднээс “халааж идэвхгүйжүүлсэн” сүрьеэлүүрийн идэвхийн шинжилгээнд баталгаажуулалт хийнэ.

Шинжилгээг дараах байдлаар хийнэ: сүрьелүүрийн үйлдвэрлэлд ашигладаг нэг ижил омгийн сүрьеэлүүрийг халааж идэвхгүйжүүлсэн *M. bovis*-оор мэдрэгжүүлсэн усан гахайд стандарт үхрийн сүрьеэлүүртэй харьцуулан 20, 10, 5, 2.5 ОУН орчим дөрвөн шингэлэлтээс бүрдэх найман цэгийн био шинжилгээ хийнэ. Тарих эзлэхүүн 0.1 мл байна. Энэ шинжилгээнд шалгах хоёр үхрийн сүрьеэлүүрийг олон улсын/тухайн улсын стандарт үхрийн сүрьеэлүүртэй харьцуулан найман усан гахайд арьсан дотор Латин талбайн загвар ашиглан найман тарилт хийж. Усан гахайг шинжилгээ эхлэхээс 5-7 долоо хоногийн өмнө *M. bovis*-ын бациллаар мэдрэгжүүлнэ. Халааж идэвхгүйжүүлсэн бациллийг буферт уусган сэргээгээд эрдэс тосон хүчлүүрээр цийдмэг болгоно. Хоёр гуяны дотор талын булчингийн гүнд 0.5 мл-ээр тарина.

2.4.5. Өвөрмөц чанар

Өвөрмөц чанарын шалгалтыг дараах байдлаар явуулна: шалгах үхрийн гурван сүрьеэлүүрийг шувууны стандарт сүрьеэлүүртэй харьцуулан (эсхүл шувууны гурван сүрьеэлүүрийг үхрийн стандарт стандарт сүрьеэлүүртэй харьцуулах) гетеролог аргаар мэдрэгжүүлсэн усан гахайд сүрьеэлүүр бүрийг 25 дахин зайтай 2

шингэлэлтээр дөрвөн цэгийн аргаар шинжилнэ. Шалгах сүрьеэлүүрийн уургийн 0.03 мг болон 0.0012 мг нь ойролцоогоор 975 ОУН ба 39 ОУН-тэй тус тус тэнцэх ба эдгээр тун нь арьсан дээр мэдэгдэж уншигдахаар урвал өгдөг учраас сонгосон тун болно.

Стандартын тарих тун нь 0.001 мг, 0.00004 мг буюу бага байна. Нэг шинжилгээгээр шалгах гурван сүрьеэлүүрийг стандарт сүрьеэлүүртэй харьцуулан найман усан гахайд тус бүрийн арьсан дотор Латин талбайн тэнцвэржүүлсэн бүрэн загвар ашиглан найман тарилт хийнэ. Үр дүнг унших болон статистик үнэлгээ хийх нь идэвхийн шалгалт хийдэгтэй адилхан боловч шаардлага хангах сүрьеэлүүр нь гомолог аргаар мэдрэгжүүлэлт хийсэн стандартаас 10%-иас хэтрэхгүй биологийн идэвхтэй байх ёстойг үр дүнг боловсруулахдаа анхаарна.

2.4.6. Тогтвортой чанар

Сүрьеэлүүрийг үйлдвэрлэлд тавих тогтоосон стандартыг хангасан нөхцөлд 2°C-8°C-д гэрлээс хамгаалан хадгалах ба сүрьеэлүүр үйлдвэрлэх зөвшөөрөлд заасан хүчинтэй хугацааны дотор ашиглаж болно. Удаан хугацаагаар хадгалах бол сүрьеэлүүрийг шингэлэлгүй, өтгөрүүлсэн хэлбэрээр харанхуй газар хадгална.

2.4.7. pH хяналт

pH 6.5 - 7.5 -д байх ёстой

2.4.8. Уургийн агууламж

Уургийн агууламжийг В.2.*3 Явцын хяналт* – хэсэгт заасны дагуу тодорхойлно.

2.4.9. Хадгалалт

Хадгалалтын явцад үхрийн шингэн сүрьеэлүүрийг гэрлээс хамгаалж 5 ±3°C-д байлгана. Шингэн бүтээгдэхүүнийг хөлдөөхөд чанараа алдана. Гэвч хөлдөөн хатаасан бэлдмэл бэлтгэж дулаан температурт, гэхдээ 25°C-ээс хэтрээгүй нөхцөлд гэрлээс хамгаалан хадгалж болно. Өндөр температурт эсхүл нарны шууд тусгалд удаан байлгаж болохгүй.

2.4.10. Хадгалааслагч

Сүрьеэлүүрт нэмж болох бичил биетний эсрэг хадгалааслагч эсхүл өөр бодис тус бүтээгдэхүүний аюулгүй чанар, үр дүнг алдагдуулах гэдгийг тогтоосон байх ёстой.

Фенолын зөвшөөрөгдөх хамгийн дээд хэмжээ нь 0.5% (ж/э), глицеринийх 10% (э/э) байна.

2.4.11. Сэрэмжлүүлэг

Зохих ёсоор шингэлсэн сүрьеэлүүрийг хүн эсхүл амьтны арьсанд тарьсан хэсэгт урвал үүсэж магадгүй. Хэт мэдрэг хүнд ч хүнд хэлбэрийн тархмал урвал тохиолдох нь маш ховор, ноцтой бус байна. Сүрьеэлүүрт мэдрэг гэдгээ мэддэг хүн учирч болох эрсдэлийг түүнтэй харьцахын өмнө үнэлнэ.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

BUDDLE B.M., RYAN T.J., POLLOCK J.M., ANDERSON P. & DE LISLE G.W. (2001). Use of ESAT-6 in the interferon-gamma test for diagnosis of bovine tuberculosis following skin testing. *Vet. Microbiol*., **80**, 37–46.

BUDDLE B.M., SHU D., PARLANE N.A., SUBHARAT S., HEISER A., HEWINSON R.G., VORDERMEIER H.M. & WEDLOCK D.N. (2016). Vaccination of cattle with a high dose of BCG vaccine 3 weeks after experimental infection with *Mycobacterium bovis* increased the inflammatory response, but not tuberculous pathology. *Tuberculosis*, **99**, 120–127.

CARDOSO-TOSET F., LUQUE I., CARRASCO L., JURADO-MARTOS F., RISALDE M.A., VENTEO A., INFANTES-LORENZO J.A., BEZOS J., RUEDA P., TAPIA I., GORTÁZAR C., DOMÍNGUEZ L., DOMÍNGUEZ M. & GOMEZ-LAGUNA J. (2017). Evaluation of five serologic assays for bovine tuberculosis surveillance in domestic free-range pigs from southern Spain. *Prev. Vet. Med*., **137** (Pt A), 101–104.

CARTER S.P., CHAMBERS M.A., RUSHTON S.P., SHIRLEY M.D., SCHUCHERT P., PIETRAVALLE S., MURRAY A., ROGERS F., GETTINBY G., SMITH G.C., DELAHAY R.J., HEWINSON R.G. & MCDONALD R.A. (2012). BCG vaccination reduces risk of tuberculosis infection in vaccinated badgers and unvaccinated badger cubs. *PLoS One, 7:e49833.* doi: 10.1371/journal.pone.0049833.

CASAL C., INFANTES J.A., RISALDE M.A., DÍEZ-GUERRIER A., Domínguez M., Moreno I., Romero B., de Juan L., Sáez J.L., Juste R., Gortázar C., Domínguez L. & Bezos J. (2017). Antibody detection tests improve the sensitivity of tuberculosis diagnosis in cattle. *Res. Vet. Sci*., **112**, 214–221.

COAD M., HEWINSON R.G., CLIFFORD D., VORDERMEIER H.M. & WHELAN A.O. (2007). Influence of skin testing and blood storage on interferon-gamma production in cattle affected naturally with *Mycobacterium bovis. Vet. Rec.,* **160**, 660– 662.

COURCOUL A., MOYEN J.-L., BRUGERE L., FAYE S., HENAULT S., GARES H. & BOSCHIROLI M.-L.. (2014) Estimation of sensitivity and specificity of bacteriology, histopathology and PCR for the confirmatory diagnosis of bovine tuberculosis using latent class analysis. *PLoS One*, **9**(3): e90334. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090334.

COUSINS D.V., FRANCIS B.R. & GOW B.L. (1989). Advantages of a new agar medium in the primary isolation of *Mycobacterium bovis. Vet. Microbiol*., **20**, 89–95.

COUVIN D., DAVID A., ZOZIO T. & RASTOGI N. (2019). Macro-geographical specificities of the prevailing tuberculosis epidemic as seen through SITVIT2, an updated version of the *Mycobacterium tuberculosis* genotyping database. Infect. Genet. Evol., **72**, 31–43. doi: 10.1016/j.meegid.2018.12.030.

DYKEMA P.E., STOKES K.D., BECKWITH N.R., MUNGIN J.W., XU L., VICKERS D.J., REISING M.M., BRAVO D.M., THOMSEN B.V. & ROBBE-AUSTERMAN S. (2016). Development and validation of a direct real-time PCR assay for *Mycobacterium bovis* and implementation into the United States national surveillance program. *PeerJPrePrints*, 4:e1703v1 https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.1703v1

ECDC (2018). European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2018. Stockholm: ECDC; 2018.

FINNEY D.J. (1978). Statistical Methods in Biological Assay, Third Edition. Charles Griffin, London, UK.

GORMLEY E., CORNER L.A.L., COSTELLO E. & RODRIGUEZ-CAMPOS S. (2014). Bacteriological diagnosis and molecular strain typing of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium caprae*. *Res. Vet. Sci.,* **97** Suppl:S30-43. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.04.010.

GORMLEY E., DOYLE M.B., FITZSIMONS T., MCGILL K. & COLLINS J.D. (2006). Diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle by use of the gamma-interferon (Bovigam) assay. *Vet. Microbiol.,* **112**, 171–179.

GORMLEY E., NÍ BHUACHALLA D., O'KEEFFE J, MURPHY D. & ALDWELL F.E. (2017). Oral vaccination of free-living badgers (Meles meles) with Bacille Calmette Guérin (BCG) vaccine confers protection against tuberculosis. *PLoS One*, **12**, e0168851.

GREENWALD R., LYASHCHENKO O., ESFANDIARI J., MILLER M., MIKOTA S., OLSEN J.H., BALL R., DUMONCEAUX G., SCHMITT D., MOLLER T., PAYEUR J.B., HARRIS B., SOFRANKO D., WATERS W.R. & LYASHCHENKO K.P. (2009). Highly accurate antibody assays for early and rapid detection of tuberculosis in African and Asian elephants. *Clin. Vaccine Immunol*., **16**, 605– 612.

GUIMARAES A.M.S. & ZIMPEL C.K. (2020). *Mycobacterium bovis*: From Genotyping to Genome Sequencing. *Microorganisms,* **8,** 667. https://doi.org/10.3390/microorganisms8050667

INFANTES-LORENZO J.A., MORENO I., ROY A., RISALDE M.A., BALSEIRO A., DE JUAN L., ROMERO B., BEZOS J., PUENTES E., AKERSTEDT J., TESSEMA G.T., GORTÁZAR C., DOMÍNGUEZ L. & DOMÍNGUEZ M. (2019). Specificity of serological test for detection of tuberculosis in cattle, goats, sheep and pigs under different epidemiological situations. *BMC Vet. Res*., **15**, 70.

KAMERBEEK J., SCHOULS L., KOLK A., VAN AGTERVELD M., VAN SOOLINGEN D., KUIJPER S., BUNSCHOTEN A., MOLHUIZEN H., SHAW R., GOYAL M. & VAN EMBDEN J. (1997). Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol*., **35**, 907–914.

LORENTE-LEAL V., LIANDRIS E., CASTELLANOS E., BEZOS J., DOMÍNGUEZ L., DE JUAN L.& ROMERO B. (2019). Validation of a Real- Time PCR for the Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Members in Bovine Tissue Samples. *Front. Vet. Sci.,* 6, 61. https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00061.

LYASHCHENKO K.P., GREENWALD R., ESFANDIARI J., CHAMBERS M.A., VICENTE J., GORTAZAR C., SANTOS N., CORREIA-NEVES M., BUDDLE B.M., JACKSON R., O'BRIEN D.J., SCHMITT S., PALMER M.V., DELAHAY R.J. & WATERS W.R. (2008). Animal-side serologic assay for rapid detection of *Mycobacterium bovis* infection in multiple species of free-ranging wildlife. *Vet. Microbiol*., **132**, 283–292.

MARTIN S.W., O'KEEFFE J., BYRNE A.W., ROSEN L.E., WHITE P.W. & MCGRATH G. (2020). Is moving from targeted culling to BCG-vaccination of badgers (*Meles meles*) associated with an unacceptable increased incidence of cattle herd tuberculosis in the Republic of Ireland? A practical non-inferiority wildlife intervention study in the Republic of Ireland (2011–2017). *Prev. Vet. Med.*, **179**, 105004.

MERKER M., KOHL T.A., NIEMANN S. & SUPPLY P. (2017). The Evolution of Strain Typing in the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *In:* Strain Variation in the Mycobacterium tuberculosis Complex: Its Role in Biology, Epidemiology and Control. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 1019. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64371-7_3

MIDDLETON S., STEINBACH S., COAD M., MCGILL K., BRADY C., DUIGNAN A., WISEMAN J., GORMLEY E., JONES G.J. & VORDERMEIER H.M. (2021). A molecularly defined skin test reagent for the diagnosis of bovine tuberculosis compatible with vaccination against Johne's Disease. *Sci. Rep*., 11, 2929. doi: 10.1038/s41598-021-82434-7. PMID: 33536465; PMCID: PMC7859399.

PERRETT S., LESELLIER S., ROGERS F., WILLIAMS G.A., GOWTAGE S., PALMER S., DAILEY D., DAVÉ D., WEYER U, WOOD E., SAIGUERO F.J., NUNEZ A., REEN N., CHAMBERS M.A. (2018). Assessment of the safety of Bacillus Calmette-Guérin vaccine administered orally to badgers (*Meles meles*). *Vaccine*, **36**, 1990–1995.

ROY A., INFANTES-LORENZO J.A., DE LA CRUZ M.L., DOMÍNGUEZ L., ÁLVAREZ J. & BEZOS J. (2020). Accuracy of tuberculosis diagnostic tests in small ruminants: A systematic review and meta-analysis. *Prev. Vet. Med.*, **182**, 105102.

SANCHEZ-CARVAJAL J.M., GALÁN-RELAÑO Á., RUEDAS-TORRES I., JURADO-MARTOS F., LARENAS-MUÑOZ F., VERA E., GÓMEZ- GASCÓN L., CARDOSO-TOSET F., RODRÍGUEZ-GÓMEZ I.M., MALDONADO A., CARRASCO L., TARRADAS C.,

GÓMEZ-LAGUNA J. & LUQUE I. (2021). Real-Time PCR Validation for *Mycobacterium tuberculosis* Complex Detection Targeting IS*6110* Directly From Bovine Lymph Nodes. *Front. Vet Sci.,* **8**, 643111. doi: 10.3389/fvets.2021.643111.

SRINIVASAN S., CONLAN A.J.K., EASTERLING L.A., HERRERA C., DANDAPAT P., VEERASAMI M., AMENI G., JINDAL N., RAJ G.D., WOOD J., JULEFF N., BAKKER D., VORDERMEIER M. & KAPUR V. (2021). A Meta-Analysis of the Effect of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination Against Bovine Tuberculosis: Is Perfect the Enemy of Good? *Front. Vet. Sci.,* **8**, 637580. doi: 10.3389/fvets.2021.637580.

SRINIVASAN S., JONES G.J., VEERASANE M., STEINBACH S., HOLDER T., ZEWUDE A., FROMSA A., AMENI G., EASTERLING L., BAKKER D., JULEFF N., GIFFORD G., HEWINSON R.G., VORDERMEIER H.M. & KAPUR V. (2019). A defined antigen skin test for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Sci. Adv.,* **5**, eaax4899.

SUPPLY P., ALLIX C., LESJEAN S., CARDOSO-OELEMANN M., RÜSCH-GERDES S., WILLERY E., SAVINE E., DE HAAS P., VAN DEUTEKOM H., RORING S., BIFANI P., KUREPINA N., KREISWIRTH B., SOLA C., RASTOGI N., VATIN V., GUTIERREZ M.C., FAUVILLE M., NIEMANN S., SKUCE R., KREMER K., LOCHT C. & VAN SOOLINGEN D. (2006). Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol*., **44**, 4498–4510.

THOMAS R. & CHAMBERS M. (2021). Review of Methods Used for Diagnosing Tuberculosis in Captive and Free-Ranging Non-Bovid Species (2012–2020). *Pathogens*, **10**, 584.

TOMPKINS D.M., RAMSEY D.S.L., CROSS M.L., ALDWELL F.E., DE LISLE G.W. & BUDDLE B.M. (2009). Oral vaccination reduces the incidence of bovine tuberculosis in a free-living wildlife species. *Proc. Royal Soc. B: Biol. Sci*., **276**, 2987–2995.

VORDERMEIER H.M., JONES G.J., BUDDLE B.M., HEWINSON R.G. & VILLARREAL-RAMOS B. (2016). Bovine Tuberculosis in Cattle: Vaccines, DIVA Tests, and Host Biomarker Discovery. *Annu. Rev. Anim. Biosci*., **4**, 87–109. doi: 10.1146/annurev-animal-021815-111311.

WOOD P.R., CORNER L.A. & PLACKETT P. (1990). Development of a simple, rapid in vitro cellular assay for bovine tuberculosis based on the production of gamma interferon. *Res. Vet. Sci*., **49**, 46–49.

*

* *

ЖИЧ: Үхрийн сүрьеэ өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори бий (ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу: https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Үхрийн сүрьеэ өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

ЖИЧ: 1990 ОНД АНХ, 2022 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 19 (3.1.16)

НИПАХ БОЛОН ХЕНДРА ВИРУСТ ӨВЧИН

А. УДИРТГАЛ

Хендра вирус (ХеВ) болон Нипах вирус (НиВ) нь *Paramyxoviridae* овгийн *Orthoparamyxovirinae*,дэд овгийн *Хенипавирус* төрөлд ангилагдана. Тэд хэлбэр зүй, физик химийн шинж чанараараа хэв шинжит парамиксовирус юм. Эдгээр вирус янз бүрийн хэлбэртэй, дугтуйтай, “гацуур мод” шиг хэлбэрийн нуклеокапсидтай. Вирионы голч 40–600 нм. Гликопротейн ба нэгтгэсэн (fusion) уураг нь нийлж тосоос бүрдэх дугтуйг нэвтлэн товойно. ХеВ болон НиВ-ийн геном нь үечлэгдээүй, дан мушгиа, сөрөг-утгат РНХ-ээс бүрдэх ба энэ нь N (нуклеокапсид уураг), P (фосфопротейн), M (матрикс уураг), F (нэгтгэсэн уураг), G (гликопротеин), L (том уураг) гэсэн бүтцийн зургаан үндсэн уургийг кодолно.

ХеВ болон НиВ нь нисдэг үнэг хэмээгдэх, *Pteropodidae* овгийн *Pteropus* төрөлд хамаарагдах жимсний сарьсан багваахайн вирус байдлаар байгальд тохиолдоно. Австралийн дөрвөн зүйлийн бүх сарьсан багваахайн ийлдсэнд ХеВ-ийн эсрэгбие янз бүрийн цаг хугацаанд харилцан адилгүй хувиар илэрсэн байна. Өдий хүртэл адууны ХеВ халдварын бүх тохиолдол Австралийн зүүн эргийн сарьсан багваахай амьдардаг нутаг дэвсгэрт л тохиолдсон байна. НиВ-ийн болон түүнтэй ойр хамааралтай вирусийн эсрэгбие *Pteropus* сарьсан багваахайн тархац нутгийн ихэнх хэсэгт илэрчээ. ХеВ-g1-ийг Авсралийн жимсний сарьсан багваахайнаас ялган авсан (Wang нар, 2021) бол ХеВ вирусийн шинэ генийн хэвшлийг (ХеВ-g2) Австралийн жимсний хоёр сарьсан багваахайнаас ялган авчээ (Wang нар, 2021). НиВ-ийг Малайз болон Камбож улсад жимсний сарьсан багваахайнаас ялган авсан байна (Chua нар, 2002; Reynes нар, 2005). Гана улсад хийсэн жижиг судалгаагаар птерусын бус жимсний сарьсан багваахай болох *Eidolon helvum*-ийн 39%-д нь НиВ-д урвалд орох эсрэгбие илэрсэн (Hayman нар, 2008). Гана улсад *Eidolon helvum*-аас бас *Eidolon helvum*-ийнхтэй төстэй нуклеин хүчлийн дараалал илэрсэн (Hayman нар, 2008). Африкийн сарьсан багваахайд хенипавирусийн эсрэгбие болон нуклеотидийн дараалал олдсон нь НиВ-ийн болзошгүй халдварын тархалт өмнө нь төсөөлж байснаас илүү өргөн хүрээтэй байж болзошгүйг харуулж байна.

1994 оны есдүгээр сард Австралийн Брисбэнд гарсан ХеВ-ийн халдвараар үүссэн амьсгалын замын эрхтний өвчний цочмог дэгдэлтээр 13 адуу үхэж, адуучин нь нас барсан юм (Murray нар, 1995). Энэ вирусийг эхлээд адууны морбилловирус гэж үзэж байсан боловч генетикийн нарийвчилсан шинжилгээгээр энэ төрөлд хамруулахад хэтэрхий өөр болох нь илэрчээ. 2006 оноос эхлэн жил бүхэн ихэнхдээ цөөн хэдэн адууг хамарсан наад зах нь нэг дэгдэлт гарч байв. 2015 оны адууны өвчлөлийг мөшгөх судалгааны явцад ХеВ-g2 вирусийг ялган авсан (Annand нар, 2022). Өдий хүртэл хүн өвчилсөн долоон тохиолдол гарч 4 хүн энджээ (үхлийн хувь 57%). Хүнд илрэх эмнэл зүйн шинж тэмдэг нь томууны халдвартай төстэй эхлээд улмаар уушгины үрэвсэл эсхүл тархины үрэвслээр хүндэрч үхэлд хүргэж болзошгүй (Yuen нар, 2021). Халдвар авсан бүх хүн халдвартай адуунд гардан үзлэг эмчилгээ хийх болон/эсхүл хувийн хамгааллын хэрэгсэл бүрэн хэрэглэлгүйгээр адууны биеийн шингэнд хамаагүй их хүрсэн байжээ.

Малайз улсад хийсэн бичил бүтцийн судалгааны архивласан сорьцыг мөшгөсөн судалгаагаар НиВ-т өвчин 1996 оноос эхлэн гахайд үхэл хорогдол багатай эхлээд 1998 оноос эхэлж дэгдсэн хүний тархины үрэвслийн үүсгэх шалтгаан болж сэргэн дэгдтэл буюу 1999 он хүртэл мэдэгдэхгүй уджээ (Chua нар, 2000; Nor нар, 2000). Гахайд НиВ-ээр үүсэх амьсгалын замын эрхтний өвчин голдуу эмнэл зүйн шинж тэмдэггүй байх боловч байран маллагаатай эрчимжсэн аж ахуйд хавьтлаар халдварлах нь маш элбэг байдаг бол адуунд ихэвчлэн үхэлд хүргэдэг ч хээрийн нөхцөлд дамжин халдварлах нь бага ХеВ-ээр үүсэх амьсгалын замын эрхтний өвчинтэй адилгүй юм (Hooper нар, 2001). Энэ нь уг вирус Малайзын гахайн популяцийг хамран түргэн тархаж түүнтэй тэмцэх үндсэн арга болгон гахайг нядалж устгах аргыг тус улсын эрх бүхий байгууллага сонгон хэрэгжүүлжээ (Nor нар, 2000). Нэг сая гаруй толгой гахайг устгасан ба амьд гахайд шууд хүрч ажилладаг байсан хүмүүсийн буюу Малайзад ихэвчлэн гахайн аж ахуй эрхлэгчдийн, харин Сингапурт гахай төхөөрөх газрын ажилчдын 40 орчим хувь нь тархины үрэвслийн улмаас эндсэн байна (Chua нар, 2000). Мөн энэ дэгдэлтийн үеэр халдвар авсан гахайтай аж ахуйн цөөн тооны муур, нохой, адуу халдвар авсан (Hooper нар, 2001; Nor нар, 2000) боловч эдгээр нь эпидемиологийн ач холбогдолгүй байв.

Бангладеш улсад хүний НиВ-т өвчин 2003 оноос хойш бараг жил бүр дэгдсэн бол хөрш Энэтхэг улсын Баруун Бенгалд өөхөн хэдэн дэгдэлт, тун саяхнаас Энэтхэгийн баруун эргийн Кералад тохиолджээ (Arunkumar нар, 2019). Жимсний сарьсан багваахайн шүлс, шээс, ялгадсаар бохирлогдсон далдуу модны шинэ шүүсийг хүн ууснаас зэрлэг амьтны дундах голомтоос халдвар дамжсан байх магадлалтай зам болох нь Бангладешд гарсан дэгдэлтийн үед тогтоогдсон байна (Luby нар, 2006). Зарим дэгдэлт хүнээс хүнд халдвар дамжсанаас шалтгаалжээ. Тасрахгүй байгаа НиВ-т өвчний эдгээр дэгдэлтийн улмаас Малайз, Сингапур, Бангладеш, Энэтхэгт нийтдээ >600 хүн өвчилж >400 нь эндсэн байна.

Хенипавирусээр үүсдэг өвчнийг юуны өмнө эмнэл зүйн эсхүл задлан шинжилгээний сорьцод вирусийн РНХ илрүүлэх, эдийн дээжээс вирус ялган авах түүнд вирусийн эсрэгтөрөгч илрүүлэх аргаар оношилно (Daniels нар, 2001). Өвөрмөц эсрэгбиеийг илрүүлэх нь ялангуяа гахайд НиВ-ийн халдвар нууцаар тархаж байгаа үед ач холбогдолтой. Адуунд ХеВ-ийн халдвар гарахад үхлийн хувь өндөр байдаг учраас уг вирусийн эсрэгбиеийг ялган тогтоохын ач холбогдол бага. Хүнд ХеВ болон НиВ-ийн халдварын аль алиныг ийлдэс судлалын мөшгөх шинжилгээний аргаар оношилж байв. ХеВ эсхүл НиВ-ийн халдвар ховор тохиолддог, нөгөө талаар хүнд дамжин халдварладаг аюултай учраас тэдгээрийн эсрэгбиеийг илрүүлэн нотлох нь тэжээвэр амьтан болон хүний аль алинд оношилгооны ач холбогдолтой

Саяхантай бас нэг шинэ вирусийг ялган тогтоож хенипавирус төрлийн хувьд нэмэгдсэн байна. Австралид 2009 онд *Pteropus* сарьсан багваахайн шээснээс хуш модны вирус ялган авсан бөгөөд хэрэв энэ вирус бусад зүйлийн амьтан руу тархах боломжтой эсэх, хэрэв боломжтой бол өвчин үүсгэх эсэхийг тогтоох шаардлагатай (Marsh нар, 2012). Хенипа төстэй бусад хэд хэдэн вирусийг зэрлэг амьтанд ПГУ болон дараалал тогтоох аргаар илрүүлээд байгаа боловч вирус ялган авах уламжлалт аргаар хараахан ялган авч чадаагүй байна (Wu нар, 2014). БН(Wu нар, 2014). БНСолонгос улсад shrews-аас хенипа төстэй хоёр вирусийг ялган авчээ (Lee нар, 2021).

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. Хенипавирусийг оношлох шинжилгээний арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	Зорилго					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Бодгалийг шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө халдваргүйг тогтоох	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах	Халдварын тархалт тогтоох – Тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгчийг ялган тогтоох [а]						
Вирус ялган авах	–	–	–	+++	–	–
УТ-ПГУ & Бодит цагийн УТ-ПГУ	+	+	++	+++	+	–
ИГУ	–	–	–	++	–	–
Шууд бус флюоресцент эсрэгбиеийн арга	–	–	–	++	–	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх[б]						
ЕЛИЗА	+++	+++	+++	+	+++	+++
ВСУ	+++	+++	+++	+	+++	+++
Мөхлөг ашиглах шинжилгээ	+++	+++	+++	+	+++	+++

Түлхүүр үг:
+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ = энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй
УТ-ПГУ урвуу транскрипцт полимеразагийн гинжин урвал

ИГУ = Иммунгистохимийн урвал
ШБФЭБУ = Шууд бус флюоресцент эсрэгбиеийн арга;
ЕЛИЗА = энзим холбоост дархлааны урвал;
ВСУ = вирус саармагжуулах урвал;.
(а) Үүсгэгч илрүүлэх төрөл бүрийн шинжилгээг эмнэл зүйн нэг ижил сорьцод хийх нь зүйтэй.
(б) ЕЛИЗА болон мөхлөг ашиглах шинжилгээг тухайн зорилтот ажилд баталгаажуулаагүй бол тэдгээрийг хэрэглэхэд гарсан эерэг үр дүнг ВСУ-аар баталгаажуулна.

1. Лабораторийн биоаюулгүй ажиллагаа

ХеВ болон НиВ нь хүнд аюултай эмгэг төрүүлэгч бөгөөд түүний халдвар авсан хүмүүс эндэх нь элбэг, хүнийг хамгаалах вакцин болон вирусийн эсрэг үр дүнтэй эмчилгээ байдаггүй. Халдвартай байж болзошгүй сорьцыг лабораторид тээвэрлэн хүргэх, амьд вирусийн өсгөвөр болон эд, цусны сорьц зэрэг халдвартай/бохирлогдсон байж болзошгүй материалтай харьцах лабораторийн бүх ажиллагааг биологийн эрсдэлийн шинжилгээгээр тогтоосон биоаюулгүй ажиллагаа, тусгаарлалтын зохих түвшинд гүйцэтгэнэ (Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: *Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* 1.1.4 бүлгийг үз). Лабораторид ажиллагсдын аюулгүй байдлын биологийн эрсдэлийн удирдлагын батлагдсан стратегийн хүрээнд хангасан байх хэрэгтэй. Лабораториуд дээжийг ПГУ-аар шинжилдэг эсхүл үүсгэгчийг өсгөвөрлөдөг эсэхээс хамааруулан биологийн эрсдэлийн удирдлагын янз бүрийн стратегийг батлан хэрэгжүүлнэ. Үүсгэгчийг илрүүлэх молекул төвшний арга нь лабораторийн ажилтанд вирус ялгах аргаас эрсдэл бага учруулах учраас юуны өмнө тэдгээрийг хэрэглэхийг чухалчилна. Сэжигтэй тохиолдлоос авсан сорьцтой харьцан ажиллах эсхүл халдвартай вирус ашиглан шинжилгээ хийхэд шаардлага хангасан тусгаарлах байр хэрэгсэл байхгүй тохиолдолд ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторийн үйлчилгээг авч болно.

Ялангуяа вирус өсгөвөрлөхдөө лабораторид ажиллагсдыг болзошгүй халдвараас хамгаалж чадах чанга дэглэм бүхий тусгаарлалтын найдвартай байр хэрэгсэл ашиглана. Сэжигтэй тохиолдлоос авсан сорьцоос вирус эхлэн ялгахдаа халдвар хийсэн өсгөвөрт хэрэв парамиксовирусийнхтэй төстэй эс эмгэгшүүлэх нөлөө (ЭЭН) илэрвэл эрсдэлийн төвшин их байна гэж үзэн арга аргачлалаа эргэн нягталж сайжруулна. Биохамгааллын шаардлага хангах гарын авлагад лабораторийн ажлын зохистой дадал, тусгаарлалтын төвшин, биохамгааллын шүүгээний зэрэглэл, ажиллагсдад шаардагдах хувийн хамгааллын хэрэгслийг тодорхой тусгана. Өсгөвөр нь хенипавирус мөн болохыг ялган тогтооход ацетонд бэхжүүлсэн эс дэх хенипавирусийн эсрэгтөрөгчийг урвуу транскрипцт полимеразагийн гинжин урвалд (УТ-ПГУ) эсхүл иммунфлюоресценцийн аргыг ашиглаж болно. Өсгөврийг лабораторийн мэргэжилтэнд тээвэрлэн хүргэхдээ 1.1.3. *Биологийн сорьцыг тээвэрлэх* бүлэгт заасан тээвэрлэлтийн стандартыг мөрдөнө.

2. Үүсгэгчийг илрүүлэх

2.1. Вирус ялган авч шинж чанарыг тодорхойлох

Вирус ялган авах нь үүсгэгчийг ялган тогтоох ажлыг ихээхэн хөнгөвчилж өгдөг боловч түүнийг хийх ажилтны аюулгүй байдлыг баталгаатай хангасан газарт л зөвхөн гүйцэтгэнэ. Өвчний аливаа шинэ тохиолдол эсхүл дэгдэлтийн үед, тэр дундаа ХеВ эсхүл НиВ-ийн халдвар өмнө нь бүртгэгдээгүй улс эсхүл газар зүйн бүс нутагт гарсан бол үүсгэгчийг ялган авах нь онцгой чухал. Молекулын төвшний илрүүлэх аргаар амьд вирус өсгөвөрлөх шаардлагагүйгээр дээжид ямар вирусийн геном агуулагдаж байгаагаар үүсгэгчийг ялган тогтооно. Үүсгэгч вирусийн байгаль дахь эх үүсвэр нь зэрлэг амьтан мөн эсэхийг тогтоохын тулд ан олзворын зэрлэг амьтны ийлдэс судлал, ПГУ-ын дүн эерэг байх, эсхүл тэдгээрээс вирус ялган авах шаардлага гарна.

2.1.1. Сорьц авах, илгээх

Байгалийн болон зориудын халдварын үед вирус ялгаруулдаг эдийн төрлийг нэгтгэн гаргажээ (Daniels нар, 2001). Амьд амьтнаас арчдас (хамар эсхүл ам залгиурын), ЭДТА (этилен ди-амин тетра-цууны хүчил)-тай цус, ийлдэс авч илгээнэ. Шээс, тархи, уушги, бөөр, дэлүү бас ач холбогдолтой бөгөөд тэдгээрээс сорьц авахдаа биохамгааллын шаардлага хангасан байвал зохино. Хээлтэй амьтнаас эсхүл хээл хаясан тохиолдолд сав, ихэс, хээлийн аль шаардагдах эдээс сорьц авна. Сорьцыг 48 цагийн дотор хүргэхээр бол 4°C-д-д тээвэрлэх, 48 цагаас хэтрэхээр бол сорьцыг хуурай мөс эсхүл шингэн азотын ууранд (≈ –78.5°C-д) хөлдөөж илгээнэ. Сорьцыг –20°C-д-д байлгаж болохгүй.

Оношилгооны сорьцыг тусгай зориулалтын саванд хийж хүлээн авах лабораторид 1.1.3. дугаар бүлэгт заасны дагуу илгээнэ

2.1.2. Өсгөвөрлөсөн эсэд ялган авах

Хенипавирусийг ялган авахад биохамгааллыг хангах нь дээрх 1-р хэсэгт тэмдэглэсэнчлэн туйлын чухал ач холбогдолтой.

ХеВ болон НиВ олон төрлийн эсийн өсгөвөрт өндөр таньцтайгаар түргэн ургадаг нь тэдгээрийг ялган авахад дөхөмтэй байдаг. Африкийн ногоон сармагчны бөөрний эс (Веро CCL181) болон туулайн бөөрний эс (RK-13) онцгой мэдрэмтгий болох нь тогтоогджээ. Халдварыг эхлэн оношлох шинжилгээ судалгаандаа вирус ялгах арга хэрэглэж байгаа лабораториуд хөхүүл гөлчгийний тархи болон тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөнд ХеВ репликацид ордог боломжийг бас харгалзвал зохино.

Вирус ялган авах ажил хийж байгаа лаборатори ариун нөхцөлд эдийн сорьцтой харьцах ёстой ба жижиглэн жигд шингэн болгох битүү багажид эдийн сорьцыг боловсруулж 10% (ж/э) цийдмэг бэлтгэнэ. Биологийн эрсдэлийн үнэлгээ хийж тогтоосон шаардлага хангах нөхцөлд бүх арга ажиллагааг гүйцэтгэнэ. О-хэлбэрийн жийргэвчтэй, гаднаасаа амсдаг тагтай цодон хэрэглэнэ. Цийдмэгийг түгжигддэг тагтай ротор бүхий багажаар 4°C-д-д 300 *g* хурдаар 3–5 минут хурилдуурдаж дээд талын шингэнийг зайгүй битүү ургасан дан үе эсэд нэмнэ.

Ихэвчлэн 3 хоногийн дотор ЭЭН илрэх ба харин илрэхгүй бол тус бүр 5 өдрөөр 2 удаа зорчуулалт хийх нь зүйтэй. Эсэд халдвар бага нэвтэрсэн бол 24-48 цагийн дараа 60 гаруй, бүр түүнээс ч олон цөм бүхий аварга эс үүсэх байдлаар ЭЭН илэрнэ. Дан үе Веро эсэд НиВ-ийн үүсгэсэн аварга эс ижил цаг хугацааны дотор ХеВ-ийн үүсгэсэн аварга эсээс ихээхэн том байна. Өвчний эхэн үед НиВ-ийн үүсгэсэн аварга эсийн цөм эсийн төв хэсэгтээ барьцалдсан байдалтай байдаг нь ХеВ-ийн үеийнхтэй төстэй хэдий ч НиВ-ийн үүсгэсэн аварга эсийн хөгжил гүйцэхэд цөм нь том эсийн гадна талаар тархсан байдаг.

2.1.3. Ялган тогтоох арга

i) Бэхжүүлсэн эсийг дархлаа судлалын аргаар будах

ХеВ болон НиВ репликацд орохдоо хурдан, халдварлагдсан эсэд үүсэх вирусийн эсрэгтөрөгчийн хэмжээ өндөр байдаг нь дээжид хенипавирус агуулагдаж байгаа эсэхийг ХеВ эсхүл НиВ-ийн эсрэг ийлдэс ашиглан иммунфлюоресценцийн аргаар хурдан ялган тогтоох ач холбогдолтой арга болж байна. ХеВ болон НиВ нь ийлдэс судлалын шинжилгээгээр солбицох урвалд ордог учраас аль аль вируст өөр гарлын эсрэг ийлдэс эсхүл аль аль вирусийн тодорхой уурагт дан өвөрмөц эсрэг ийлдэс хэрэглээд ХеВ болон НиВ-ийг хооронд нь ялгаварлаж чадахгүй юм.

а) Шинжилгээний аргачлал

Ялган авсан вирусийг биохамгааллын эрсдэлийг удирдах шаардлага хангасан лабораторийн нөхцөлд шилэн бүрхүүл шил эсхүл тасалгаат тавиур шилэн дээр ургуулсан дан үе Веро эсхүл RK-13 эсэд халдварлуулж 24-48 цаг 37°C-д-д өсгөвөрлөсний дараа түүнд аварга эс байгаа эсэхийг шалгана. Эсэд халдвар бага нэвтэрсэн бол дараа нь аварга эс илүү амархан харагддаг учраас вирусийг хэд хэд шингэлж (шингэлээгүй, 1/10, 1/100) шинжилнэ. Аварга эс илт харагдаж илрэхээр халдварлагдсан эсийг ацетон эсхүл параформальдгидаар дүүргэсэн жижиг хоргонд бүрэн дүрж бэхжүүлнэ. Хоргыг битүүмжлээд идэвхгүйжүүлсэн вирус бүхий тавиур шилийг агаарт хатаахаар лабораторийн орчинд гаргахын өмнө хоргоны гадна талыг ариутгана. Вирусийн эсрэгтөрөгчийг ХеВ эсхүл НиВ-ийн эсрэг ийлдэс, иммунфлюоресценцийн шинжилгээний стандарт аргачлал ашиглан илрүүлнэ. Хенипавирусийн улмаас үүссэн аварга эсийн өвөрмөц шинж тэмдэг нь гэрэл цацаргасан вирусийн эсрэгтөрөгч агуулсан олон өнцөгт том бүтэц байгаа нь харагдана.

ii) Иммун электрон микроскоп

ХеВ болон НиВ *in vitro* эсэд өндөр таньцтай байх нь тэдгээрийг эсийн өсгөвөрт хурилдуураар өтгөрүүлэх шатыг алгасан сөрөг-тодосгогчтой электрон микроскопоор харах боломж олгодог. Вирус-эсрэгбиеийн харилцан үйлчлэлийг иммун электрон микроскопоор илрүүлэх нь вирусийн бүтэц болон эсрэгтөрөгчийн урвалжит чанарын талаар үнэтэй мэдээлэл болж өгдөг (вирусийг эхэлж ялган авах үед ч гэсэн). Эсийн өсгөврийг эсийн өсгөврийн тор бүхий электрон микроскоп (Hanna нар, 2006) гэх мэт бичил бүтцийн илүү нарийн шинжилгээний арга болох электрон микроскопын хальсан торон дээр халдварлуулсан эсийн өсгөврийг нүдээр харах болон бэхжүүлсэн эдийн өсгөвөр болон халдварлуулсан эдийн цутгамгийн нимгэн зүсмэг дээр вирусийн репликацид орох, оршихууны биенцэр үүсэлтийг ялган тогтоох нь оношилгооны ажилд тустай нэмэлт арга болж байна. Эдгээр арга болон ХеВ болон НиВ-ийг илрүүлэх, шинжлэхэд хэрэглэх аргыг дэлгэрэнгүй нийтэлсэн байна (Hyatt нар, 2001).

2.2. Вирусийг ялган тогтоох: ХеВ болон НиВ-ийг ялгаварлах

2.2.1. Иммун будалтаар харьцуулах арга

Хенипавирусийн өсгөврийг цааш нарийвчлан ХеВ эсхүл НиВ-ийн аль нь болохыг энэ хэсэгт өгүүлсэн иммун будалтын харьцуулалтын аргаар ялган тогтооно. Үүний тулд өсгөврийг биологийн аюулын эрсдэлийг удирдах аргачлалыг мөрдөн ХеВ болон НиВ-ийн стандарт өсгөвөр эсхүл шөлтэй харьцуулах хэрэгтэй. Хяналтын болон шинжилж байгаа вирусийг 96 үүртэй хавтанд ургуулсан дан үе Веро эсэд таньцалж 18-24 цагийн дараа халдварын голомтыг вирусийн эсрэг ийлдэс ашиглан дархлаа судлалын аргаар ацетоноор бэхжүүлсэн эсэд илрүүлнэ. Вирусийн таньцыг нэг мл дэх фокус үүсэх нэгжээр (ФҮН/мл) илэрхийлнэ.

2.2.2. Иммунфлюоресценцийн арга

Иммунфлюоресценцийн шинжилгээ хийхэд ХеВ-ийн эсрэг ийлдэс болон/эсхүл НиВ-ийн эсрэг ийлдэстэй урвалд орж байгаа вирусийн өсгөврийг хэрэв ХеВ-ийн эсрэг ийлдэс болон НиВ-ийн эсрэг ийлдэс ХеВ эсхүл НиВ-ийн эерэг хяналттын адилаар ижил мэдрэмтгий чанар үзүүлэн саармагжуулсан бол ХеВ эсхүл НиВ-ийн аль нэгтэй ийлдэс судлалын шинж чанараараа адилхан гэж үзнэ. ХеВ-ийн эсрэг ийлдэс ХеВ-ийг НиВ-ийг саармагжуулдаг ийлдэсний шингэлэлтээс ойролцоогоор дөрөв дахин их шингэлэлтээр саармагжуулна. Үүний эсрэгээр НиВ-ийн эсрэг ийлдэс НиВ-ийг ХеВ-ийг бодвол (Chua нар, 2000) ойлголцоогоор дөрөв дахин илүү найдвартай-үр дүнтэй саармагжуулна.

2.2.3. Бичил хавтанд саармагжуулах

Энэ аргыг хэрэглэх эсэх нь ХеВ болон НиВ-т өвөрмөц эсрэг ийлдэс, мөн түүнчлэн эсийн өсгөвөрт дасгасан вирус байгаа эсэхээс шалтгаална. ХеВ болон НиВ-ийн нөөц, бас нарийн ялган тогтоогоогүй байгаа хенипавирусийг шингэлээд 50 мкл-д ойролцоогоор 100 $TCID_{50}$ агуулсан, вирус тус бүрийн хувилсан хэсгийг хавтгай ёроолтой 96 үүр бүхий бичил хавтан дахь шинжилгээний үүрэнд нэмнэ. Вирусийг тэнцүү хэмжээний Ийглийн МЕМ орчин (ЕМЕМ) эсхүл ЕМЕМ-ээр янз бүрээр шингэлсэн ХеВ болон НиВ-ийн эсрэг ийлдсийн аль нэгтэй холино. Холимгийг 37°С-д 45 минут байлгаад эцсийн эзлэхүүн ойролцоогоор 200 мкл болтол үүр тус бүрд ойролцоогоор 2.4×10^4 эс нэмнэ. 37°С-д 3 хоног өсгөвөрлөсний дараа урвуу микроскопоор харж ЭЭН-ий илрэлд оноо өгнө. Зөвхөн эс эсхүл эс болон эсрэг ийлдэс агууж байгаа үүрэнд ЭЭН илрэхгүй. Үүний эсрэгээр эс болон вирус агуулж байгаа үүрэнд аварга эс болон эс эвдэрсэн нь харагдана. Эерэг урвалтай дээжийн үүрэнд дан үе эс бүгдээрээ эсхүл хэсэгчлэн том аварга эс үүсгэсэн байх ба энэ нь хенипавирусийн халдварын өвөрмөц хэв шинж юм.

3. Молекул шинжилгээний арга - Нуклеин хүчил илрүүлэх

ХеВ болон НиВ-ийн геномын бүрэн дарааллыг тогтоосон бөгөөд шинээр вирус ялган авахын хэрээр тэдгээрийн нуклеотидийн дарааллыг тогтоож Ген банканд төвлөрүүлдэг. Вирусийг илрүүлэхэд ПГУ-д суурилсан аргуудыг нийтлэг ашиглаж байна. Эдгээр аргыг хэрэглэхэд халдвартай амьд вирус өсгөвөрлөх шаардлагагүй учраас био хамгааллын хувьд давуу талтайн

дээр тэдгээрийг хэд хэдэн лабораторид баталгаажуулсан байна. Бас тэдгээр аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанар өндөр. ПГУ-д зориулсан дээжээс РНХ ялган авах явцдаа идэвхгүйжүүлэлт хийчхээд дараагийн шинжилгээг (ПГУ эсхүл дараалал тогтоох) хийнэ. Энэ талаар ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториос зөвлөгөө авч болно1.

3.1. Бодит цагийн урвуу-транскрипцт полимеразагийн гинжин урвал

Хенипавирусийг эхлэн илрүүлэхэд бодит цагийн урвуу-транскрипцт полимеразагийн гинжин урвал (БЦ УТ-ГУ)-ыг ашигладаг (2-р хүснэгтийг үзэх). Өргөн хүрээний урвалжит чанартай, XeB-g1 болон XeB-g2 (Wang нар, 2021)-г илрүүлдэг XeB-g2 M генийн шинжилгээ, Hendra-g1-д өвөрмөц (Smith нар, 2001) XeB-g1 M генийн шинжилгээ гэх мэт шинжилгээний хэд хэдэн арга, праймер нийтлэгдсэн байна. XeB P генийн шинжилгээгээр Хендра болон Нипах (Feldman нар, 2009) аль аль вирусийг илрүүлнэ.

Хүснэгт 2. XeB болон НиВ илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ

Шинжилгээ	Олиго	Нэр	Праймерийн дараалал (5’ → 3’)	Пробын будагч бодис (5’ → 3’)
XeB-g1_M ген (Smith нар, 2001)	Хөтлөх	HeV M 5755F	CTT-CGA-CAA-AGA-CGG-AAC-CAA	
	Буцаах	HeV M 5823R	CCA-GCT-CGT-CGG-ACA-AAA-TT	
	Проб	HeV M 5778P	TGG-CAT-CTT-TCA-TGC-TCC-ATC-TCG-G	FAM-TAMRA
XeB-g2 M*ген (Wang нар, 2021)	Хөтлөх	HeV-g2-M-F	CTG-ATC-TAC-GTT-ACG-GCA-AAC-CTT	
	Буцаах	HeV-g2-M-R	GG-CCC-GCT-TCA-CCA-TCT-CTT-AC	
	Проб	HeV -g2-M-P	CAG-CAT-TGA-ATA-TTG-ACC-CGC-CAG- TCA	FAM-BHQ1
XeB-g2 N ген (Wang нар, 2021)	Хөтлөх	HeV-g2-N-F	TGC-GAC-AGA-TCC-CAG-TAG-TAT-TAA-AT	
	Буцаах	HeV-g2-N-R	GGC-AGC-TTA-TTC-GGC-AAA-AG	
	Проб	HeV-g2-N-P	CTC-TGG-TGA-CGG-AAC-ACA-AAT-GCA- AAT-TTC	FAM-BHQ1
XeB_P** ген (Feldman нар, 2009)	Хөтлөх	HeV_P_2698F	ACA-TAC-AAC-TGG-ACC-CAR-TGG-TT	
	Буцаах	HeV_P_2794R	CAC-CCT-CTC-TCA-GGG-CTT-GA	
	Проб	HeV_P_2721P	ACA-GAC-GTT-GTA-TAC-CAT-G	FAM-MGBNFQ
XeB_N***ген (Feldman нар, 2009)	Хөтлөх	HeV N119F	GAT-ATI-TTT-GAM-GAG-GCG-GCT-AGT-T	
	Буцаах	HeV N260R	CCC-ATC-TCA-GTT-CTG-GGC-TAT-TAG	
	Проб	HeV N198-220P	CTA-CTT-TGA-CTA-CTA-AGA-TAA-GA	FAM-MGBNFQ
НиЛ_L ен**** (Wang нийтлэгдээгүй)	Хөтлөх	NiV_L_11908F	GGT-ATG-ART-GTT-TTT-TGT-TTT-GGT- TTA-C	
	Буцаах	NiV_L_11962R	CGG-CTT-TTG-YGA-ATT-CTT-GA	
	Проб	NiV_L_11937P	ATC-AAA-ACA-GAG-ATG-CGA-GC	FAM-MGBNFQ

*XeB-g2 M генийн шинжилгээ өргөн хүрээнд урвалд орох ба XeB-g1 болон XeB-g2 генийг илрүүлнэ
**XeB-g1 болон XeB-g2 хоёулыг бас НиВ-ийг илрүүлэх боловч XeB-g2-ийг илрүүлэхдээ мэдрэх чанараар бага зэрэг сул,
***XeB N генийн шинжилгээгээр XeB-g1-ийг илрүүлнэ. XeB-g2-ийг илрүүлж чадахгүй байх цөөн тохиолдол гардаг ч энэ нь вирусийн агууламж их бол гарахгүй.
****НиВ L генийн шинжилгээгээр НиВ-ийн НиВ-М болон НиВ-В гэсэн аль аль омгийг илрүүлнэ.

3.2. Ердийн УТ-ПГУ болон дараалал тогтоох Сенгерийн арга

М ген болон Р генийг онилсон хагас угсраа, ердийн гэсэн хоёр ПГУ-аар XeB-ийг илрүүлж болно. Бодит цагийн шинжилгээгээр гарсан ер бусын/хэвийн бус үр дүнг баталгаажуулахад эдгээр хоёр шинжилгээ нь нэмэлт арга болгон хэрэглэнэ. Түүнчлэн илрүүлсэн XeB-ийн шинж чанарыг тодорхойлоход дээрх аргуудыг нэг ижил праймер ашиглан явуулах Сенгерийн (ди-диокси) дараалал тогтоох аргатай хамт бас ашиглана (3-р хүснэгт үзэх).

Хүснэгт 3. XeB-ийг ердийн ПГУ-аар илрүүлэх болон дараалал тогтооход хэрэглэсэн праймер

Бай	Шинжилгээ	Төрөл	Нэр	Праймерийн дараалал (5’ → 3’)	Пробын будагч бодис (5’ → 3’)
XeB M* ген (Wang нар, 2021)	Эхний ПГУ	Хөтлөх	XeB M 5481F	GCC-CGC-TTC-ATC-ATC-TCT-T	300 bp
		Буцаах	XeB M 5781R1	CCA-CTT-TGG-TTC-CGT-CTT-TG	
		Хөтлөх	XeB M 5481F	GCC-CGC-TTC-ATC-ATC-TCT-T	211 bp

	Хагас угсраа ПГУ	Буцаах	XeB M 5691R2	TGG-CAT-CTT-TCA-TGC-TCC-ATC-TCG-G	
XeB P ген	Эхний ПГУ	Хөтлөх	XeB P 4464F1	CAG-GAG-GTG-GCC-AAT-ACA-GT	335 bp
		Буцаах	XeB P 4798R	GAC-TTG-GCA-CAA-CCC-AGA-TT	
	Хагас угсраа ПГУ	Хөтлөх	XeB P 4594F2	TCA-ACC-ATT-CAT-AAA-CCG-TCA-G	205 bp
		Буцаах	XeB P 4798R	GAC-TTG-GCA-CAA-CCC-AGA-TT	

*XeB M генийн хагас усраа, ердийн ПГУ-нь XeB-g1 болон XeB-g2-ыг аль алиныг ирүүлнэ. XeB-P ген илрүүлэх хагас усраа, ердийн ПГУ бас XeB-g1 болон XeB-g2-ын g2-ыг аль алиныг ирүүлэх боловч XeB-g2-ыг илрүүлэхэд мэдрэх чанараар ихээхэн доогуур байна.

3.2.1. XeB илрүүлэх УТ-ПГУ-ын нөхцөл

i) Эхний УТ-ПГУ

1× 48°C-д-д 30 минут, 94°C-д-д 2 минут

40× 95°C-д-д 30 секунд, 53°C-д 30 секунд, 68°C-д 45 секунд

1× 68°C-д 7 минут

ii) Хагас угсраа ПГУ

1× 95°C-д 5 минут

30× 95°C-д f 30 секунд, 55°C-д 30 секунд, 72°C-д 45 секунд

1× 72°C-д 7 минут

НиВ-ийг илрүүлэх ердийн ПГУ-ын нийтлэгдсэн олон аргын ихэнх нь N генийг илрүүлэхэд чиглэнэ. Илүү дэлгэрэнгүй мэдээллийг Wacharapluesadee & Hemachudha (2007) бүтээлээс үзнэ үү. Фельдман нарын 2009 онд нийтлүүлсэн L ген илрүүлэх хагас угсраа ПГУ-ыг дор оруулав. Энэ шинжилгээгээр НиВ-М болон НиВ-В, бас XeB-ийг илрүүлнэ.

Хүснэгт 4. НиВ-ийн хоёр омгийг ердийн ПГУ-аар илрүүлэх болон дараалал тогтооход хэрэглэсэн праймер (Feldman нар, 2009)

НиВ L ген	Эхний УТ-ПГУ	Хөтлөх	LFWD1	TGA GYA TGT ATA TGA AAG ATA AAG C	364 bp
		Буцаах	LREV	TCA TCY TTA ACC ATC CCG TTC TC	
	Хагас усраа ПГУ	Хөтлөх	LFWD2	ACC GAR CCA AGA TTG GT	266 bp
		Буцаах	LREV	TCA TCY TTA ACC ATC CCG TTC TC	

3.2.2. НиВ-L илрүүлэх УТ-ПГУ-ын нөхцөл

i) Эхний УТ-ПГУ

1× 48°C-д 30 минут

1× 95°C-д 15 минут

30× 94°C-д 30 секунд, 42°C-д 30 секунд, 68°C-д 1 minute

1× 68°C-д 5 минут

ii) Хагас угсраа ПГУ

1× 95°C-д 15 минут

30× 94°C-д 30 секунд, 46°C-д 30 секунд, 72°C-д 30 секунд

1× 72°C-д 5 минут

Молекул төвшинд илрүүлэх шинжилгээ хийдэг болох зорилготой лабораториуд ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториос нийтэлсэн зааврыг авч ашиглах болон зөвлөлдөх нь зүйтэй.

3.3. Бэхжүүлсэн эдэд хенипавирусийн эсрэгтөрөгч илрүүлэх – иммунгистохими

Иммунгистохимийн арга нь эсийн дотор орших вирусийн эсрэгтөрөгч болон эдийн бүтцийг харж болдог маш үр дүнтэй арга юм. Вирусийн эсрэгтөрөгч болох нуклеопротеин ихэвчлэн цитоплазм доторх янз бүрийн хэмжээ, хэлбэр бүхий бүтцийн бичил хэсгүүдийн дотор оршино. Шинжилгээний дүнг эдийн бүтцийн хэлбэр зүй талаас нь авч үзэх учраас үүссэн өвөрмөц өнгөт гэрэл цацаргалтаар нь зөв үнэлгээ өгнө. Формалинаар бэхжүүлсэн эд шинжлэх учраас түүнийг бичил биетний тусгаарлалт үл шаардагдах нөхцөлд аюулгүй хийж болно.

Хенипавирусийн эсрэгтөрөгч олон төрлийн эсэд, үүний дотор судасны дотор хөхөлж, судасны гөлгөр булчин, уушгины цуллаг, бөөрний түүдгэнцэр, мэдрэлийн эсийн их бие, лимфоид эд, холбох эдэд үржин олширдог (Hooper нар, 2001; Marsh нар, 2011). Эсрэгтөрөгч нь ялангуяа гэмтсэн эд дэх аварга эс, макрофагийн дотор их хэмжээгээр агуулагдана. Ийм учраас хенипавирусийн халдварын оношилгоонд уушги, тархи, тунгалгийн зангилаа, дэлүү, бөөр илүүтэй тохирно. Эдгээр эд байхгүй тохиолдолд ямар ч эдийн дээж тохирох ба учир нь эсрэгтөрөгч цусны ямар ч судсанд байна. Халдварын сэжигтэй тохиолдолд иж бүрэн хувцасгүй, халдваргүйтгэл найдвартай хийх боломжгүй нөхцөлд жижигхэн хэмжээтэй сорьц аль чухал хэсгээс нь авбал аюул бага байна. Энэ маягаар сорьц авахад уушгины эд болон эрүүний доорх тунгалгийн зангилаа сайн тохирно.

Хенипавирусийн рекомбинант нуклеопротеиний эсрэг гаргасан туулайн өөр гарлын эсрэг ийлдэс оношилгооны иммунгистохимийн шинжилгээнд анхдагч эсрэгбие болгон хэрэглэхэд ихээхэн найдвартай үр дүнтэй байдаг. Хэдийгээр фосфопротеин нь нуклеопротейноос бага хэмжээгээр экспреслэгдэх хандлагатай байдаг ч фосфопротеиний эсрэгтөрөгчийг оношилгооны зорилгоор илрүүлэх нь зохистой байдаг. Зах зээлд янз бүрийн хоёрдогч илрүүлэлтийн систем ашиглагдаж байна. Иммунпероксидазагийн систем болон AEC хромоген ашиглан явуулах иммунгистохимийн аргачлалын жишээг дор оруулав. Өөр энзим, хромоген ашиглах бага зэргийн ялгаатай бусад аргыг ашиглаж болно.

3.3.1. Шинжилгээний аргачлал

i) Бэхжүүлсэн эдийн дээжийг гистологийн ердийн аргачлалын дагуу боловсруулж парафинд цутгаад зүсмэг бэлтгэн тавиур шил дээр бэхэлнэ. Шаардлагатай бол эерэг хяналт болон сөрөг хяналтыг зүсэж бэлтгэнэ.

ii) Тавиур шилийг ксилентэй жижиг хоргонд тус бүр 3 минутаар 3 дараалан дүрж парафинаас цэвэрлэнэ. Зүсмэгийг 98–100% этилийн спиртээр хоёр удаа, 70% этилийн спиртээр нэг удаа үйлчилж чийгшүүлээд шугамын ус гоожуулж үлдэц спиртийг зайлуулна.

iii) Цитратын 97°C-ын буферт (pH 9) 20 минут халааж эсхүл протеиназа К-аар 5 минут үйлчилж эсрэгтөрөгчийг чөлөөлнө.

iv) Энэ удаад болон vii -аас хойших дараалсан үе шатны хооронд тавиур шилийг Трис буферээр (pH 7.6) олон удаа угаана.

v) Дотроосоо үүсдэг нэгдэлд энэ үе шатад саатуулалт хийнэ. Энэ нь урвалд хэрэглэж байгаа илрүүлэгч системээс хамаарах ба жишээ нь иммунпероксидазагийн систем хэрэглэж байгаа бол 3%-ийн шингэн ус төрөгчийн хэт исэл H_2O2_2-ээр 10 минут үйлчилж дотоод пероксидазаг хориглож өгнө.

vi) Урьдчилан тооцоолсон шингэлэлт бүхий анхдагч эсрэгбие нэмж 45 минут болгоно.

vii) Хоёрдох эсрэгбиеийн коньюгат нэмнэ. Олон янзын систем байх боловч үүнээс нэг шатат хувилбар нь хялбар бөгөөд хамгийн өргөн хэрэглэгддэг. Бүтээгдэхүүнийг зөв хэрэглэх үүднээс түүний үйлдвэрлэгчийн зааварчилгаатай танилцах нь зүйтэй.

viii) Хромогенийг нэмж, жишээ нь 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC), эсхүл 3,3’ diamino-benzidine (DAB) 10 минут болгоно. Зөв хэрэглэх үүднээс түүний заавартай танилцах хэрэгтэй.

ix) Нэрмэл усанд угааж өнгөний тодролтыг зогсооно.

x) Гематоксилинаар 30 секундээс 3 минут хүртэл тодосгох будалт хийнэ (будгийн төрлөөс хамаарна).

xi) Усанд зайлаад Скотын уусмал (0.04 М натрийн бикарбонат, 0.3 М магнийн сульфат) нэмж 1 минут байлгаад шугамын усаар сайтар угаана.

xii) Барьцалдуулагч усан орчноор бүрхүүл шилийг наана.

xiii) Хэрэглэсэн хромогенээс хамаарч вирусийн эсрэгтөрөгч хүрэн/улаанаар толботон харагдана.

Дээрх шинжилгээний бүх аргыг зөвхөн зөвлөмж гэж үзэх хэрэгтэй бөгөөд лаборатори бүрийн өвөрмөц нөхцөлд өөр өөр байдаг учраас шинжилгээний параметрүүдийг лаборатори тус бүрд оновчийг нь олж тохируулсан байх хэрэгтэй.

4. Ийлдэс судлалын шинжилгээ

Ийлдэс судлалын шинжилгээ хийж байгаа лабораторид, ялангуяа өвчний дэгдэлтийн үед лабораторид ажиллагсад ХеВ болон НиВ-т өртөх эрсдэлийг бууруулах хэд хэдэн стратегийг хэрэглэдэг. Өвчний сэжиг бүхий дэгдэлтээс эсхүл өвчний эндемик тархалттай нутгаас авсан ийлдсийг гамма туяагаар (6 килогрей) шарах эсхүл полисорбат 20-ийг 0.5%-иар, октилфенол этоксилатыг 0.5%-иар агуулсан фосфатын буфержүүлсэн уусмал (ФБУ)-ыг 1/5-аар шингэлэх болон шинжлэхийн өмнө 56°С-д 30 минут дулаанаар идэвхгүйжүүлэх хэрэгтэй. Хэрэглэх аргачлал нь эрсдэлийн үнэлгээнд суурилсан байна. Тандах шинжилгээний болон мал амьтны шилжилт хөдөлгөөний гэрчилгээ олгох шинжилгээний биологийн аюул нь өвчний дэгдэлтийн үеийн судалгаа шинжилгээний үеийнхээс бага гэж үздэг. Зарим нөхцөл байдалд дулаанаар идэвхгүйжүүлэх аргыг биоаюулаас хамгаалахад хангалтай гэж үзэж болох юм. Гэвч олон арга хэрэглэхээс илүүтэй бүх дээжид зориулсан дулаанаар боловсруулах стандартчилсан аргатай болох нь ач холбогдолтой.

Австралид Хендра вирусийн эсрэг адууны вакцинжуулалтыг нэвтрүүлснээс хойш гликопротеиний эсрэгбие илрүүлэх шинжилгээ хийх зориулалтад өөрчлөлт орсон байна. Энэ шинжилгээг вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвалыг илрүүлэх, вакцин хэрэглэж байсан байж болох нөхцөлд эсрэгбие илрүүлэхэд хэрэглэж болох юм. Ийлдэс судлалын шинжилгээний үр дүнг боловсруулахдаа тухайн амьтныг вакцинжуулсан эсэхийг магадлах хэрэгтэй.

4.1. Вирус саармагжуулах урвал

Вирус саармагжуулах урвал (ВСУ)-ыг жиших лавлагааны стандарт арга хэмжээн хүлээн зөвшөөрдөг. Бичил таньцын аргыг хамгийн нийтлэг хэрэглэдэг ба түүнийг био аюулын эрсдэлийн удирдлагын шаардлага хангасан нөхцөлд хэрэглэх ёстой. Шинжлэх ийлдсийг 96 үүртэй бичил таньцын хавтангийн үүрэнд Веро эс нэмэхээс өмнө ХеВ эсхүл НиВ-ийн аль нэгтэй хольж тогтмол дулаанд байлгана. Хэдийгээр шингэлсэн ийлдэс ч гэсэн эс эмгэгшүүлэх асуудал үүсгэдэг болов ч ийлдсийг ½ шингэлэлтээс эхлэн шалгана.

Жимсний сарьсан багваахай эсхүл жижиг сарьсан багваахай шинжлэх үед чанар муу эсхүл хэмжээ нь бага дээж ирж болзошгүй бөгөөд ийм үед ийлдсийн анхны шингэлэлтийг 1/5-аас эхлэх нь зүйтэй. Өсгөврийг 3 дахь хоногт шалгах ба ЭЭН-ний үүсэлтийг бүрэн саатуулж байгаа ийлдсэнд эсрэгбие агуулагдаж байна гэж үздэг.

Шинжилгээнд хэрэглэсэн аль ч шингэлэлтэд вирус саармагжиж байсан бол ВСУ-ын үр дүн эерэг гэж үзнэ. Хэрэв ХеВ болон НиВ хоёулыг саармагжуулагч эсрэгбие байгаа бол >дөрөв дахинаас өндөр таньцыг эерэг гэж үзэх ба хэрэв таньц нь дөрөв хүрэхгүй дахин ялгаатай бол ийлдсийг нарийн ялган тогтоож чадаагүй байгаа хенипавируст эерэг гэж үзнэ. Биохамгааллын шаардлага хангах байгууламж байхгүй лабораторид ногоон гэрэл цацаргагч уураг экспреслэдэг цэврүүт амтас өвчнийхтэй төстэй хэлбэрийн вирус ашигладаг саармагжуулах урвал боловсруулжээ (Kaku нар, 2009).

4.2. Энзим холбоост дархлааны урвал

Энзим холбоост дархлааны урвал (ЕЛИЗА)-д хэрэглэх эсийн өсгөврийн гаралтай хенипавирусийн эсрэгтөрөгчийг ашиглахын өмнө эсрэгтөрөгчийн таньцад үл ялиг нөлөөлөх 6 килогрей цацраг туяагаар шарна. Хендра вирусийн анхны дэгдэлт тохиолдсон 1994 онд боловсруулсан шууд бус ЕЛИЗА-д ашигласан эсрэгтөрөгчийг ХеВ-ийн халдвартай эсийг хэд хэдэн мөчлөгөөр хөлдөөж гэсгээх замаар гарган аваад 0.1% (ж/э) натрийн додецил

сульфатаа боловсруулсан байна. Хендра вирусийн экспреслэсэн рекомбинант G (XeB-sG) уусдаг уураг нь (Bossart нар, 2005) чухалчлан хэрэглэгддэг эсрэгтөрөгч болсон бөгөөд түүнийг хэрэглэснээр Хендра вирусийн дархлаа судлалын шинжилгээ сайжирч, үүний дотор олон зүйл амьтан (адуу, муур, нохой) шинжлэх саатуулагч ЕЛИЗА-г боловсруулжээ (Di Rubbo нар, 2019). Адуунд XeB-ийн IgM эсрэгбие илрүүлдэг, эсрэгбие баригч ЕЛИЗА-г (MAC) саяхан боловсруулсан байна (McNabb нар, 2021). ХэВ IgM MAC-ЕЛИЗА нь молекулын болон ийлдэс судлалын арга дээр сонголтоор нэмж хэрэглэхэд зориулсан бөгөөд энэ нь халдвар авааД удаагүй байгааг илэрхийлж чадах ийлдэс судлалын цор ганц арга юм.

Малайз улсад 1999 онд гахайн тандалтын үндэсний хөтөлбөр хэрэгжүүлэхэд хэрэглэсэн шууд бус ЕЛИЗА-д ашигласан эсрэгтөрөгчийг НиВ-ээр халдварласан эсийг ионгүй угаалгын бодисоор боловсруулж бэлтгэсэн байна. Үүний дараа зарим гахайн эсрэг ийлдсэнд өвөрмөц бус холбогдолт өндөр гардаг байсныг арилгахын тулд НиВ-ийн эсрэгтөрөгчид харьцуулсан урвалжит чанар болон халдварлуулаагүй Веро эсээс бэлтгэсэн хяналтын эсрэгтөрөгчийг ашиглан ЕЛИЗА аргыг өөрчлөн боловсруулаад байна. НиВ-ийн тухайд IgG эсхүл IgM-ийн аль нэгийг илрүүлэхээр тохируулсан, рекомбинант нуклеокапсид эсрэгтөрөгч ашигладаг ЕЛИЗА-г бас боловсруулжээ (Yu нар, 2006)

Одоогоор ЕЛИЗА урвалаар шинжлэхэд урвал үзүүлсэн бүх ийлдсийг ВСУ-аар шинжилж түүнд урвал өгсөн ийлдсийг эерэг гэж үзнэ. ВСУ-аар баталгаажуулах шинжилгээг амьд вирустэй ажиллахад учрах эрсдэлийг зөв удирдаж чадах нөхцөлд гүйцэтгэх ба олон улсад хүлээн зөвшөөрөгдсөн лабораторид сорьц илгээхдээ ийм ажилд зориулан гаргасан аргачлалыг мөрдөх нь зүйтэй.

4.2.1. Адууны ийлдэс шинжлэх Хендра ШБ-ЕЛИЗА – шинжилгээний аргачлал

Шинжилгээнд Хендра вирусийн рекомбинант, уусдаг хэлбэрийн G уургийг сонгон ашигладаг. Хендра вирусийн уусдаг G уураг ашигласан шууд бус ЕЛИЗА-г хэрэглэхэд өмнө хэрэглэж байсан, боловсруулаагүй натрийн додецил сульфат бүхий вирусийн бэлдмэл ашигладаг XeB ШБ-ЕЛИЗА-аар гарсан хуурамч эерэг бараг бүх үр дүнг үгүйсгэсэн ба харьцангуй мэдрэх чанар нь үл мэдэг буурсан байна (Colling нар, 2018). Лабораторийн хоорондын болон ур чадварын сорилоор энэ шинжилгээний найдвартай байдалд үнэлгээ хийсэн байна (Colling нар, 2018). Хэрэв эерэг болон сэжигтэй гарсан ийлдсийг дараа нь вирус саармагжуулах урвалаар шинжлэх бол э\дээрх шинжилгээ нь тандах шинжилгээний болон адууны олон улсын шилжилт хөдөлгөөний өмнөх шинжилгээний зориулалтаар хэрэглэх шаардлага хангана гэж үздэг (Colling нар, 2018).

i) ШБ-ЕЛИЗА арга

a. Бичил таньцын хатуу хавтангийн хавтай ёроолтой 96 үүрний ханыг ФБУ А-д 1/3000-аар шингэлсэн XeB-ийн G рекомбинант уургаар бүрээд (50 мкл/үүр нь мл тутамд 0.23 мкг-аар бүрэх төвшрүүлэгтэй тэнцэнэ) хавтан зайлагч дээр 37°C-д 1 цаг байлгана.

б. в үе шатыг үргэлжлүүлэх эсхүл хавтанг наалддаг туузаар битүүмжлээд 4°C-д хадгална (хонуутаас илүүгүй).

в. Саатуулагч буфер (ФБУ А-д 5% тосгүжүүлсэн хуурай сүү [ТХС]) 50 мкл/үүр хэмжээгээр нэмж хавтангийн урвалыг саатуулна (энэ шатад угаахгүй).

г. Дараа нь 30 минутаас 1 цаг хүртэл 37°C-д хавтан зайлагч дээр байлгана.

д. Хавтанг хавтан угаагч ашиглан 4× 0.05% полисорбат 20 (ФБУТ) агуулсан ФБУ-аар угаана.

е. Шинжлэх ийлдэс болон хяналтыг ЕЛИЗА шингэлэгчид (ФБУТ-д ТХС 1%) 1/100-аар шингэлээд 50 мкл/үүр хэмжээгээр нэмнэ. Жич: октилфенол этоксилат/полисорбат 20-иор боловсруулсан бол дээжийг 1/20-иор шингэлнэ.

ж. Хавтанг битүүмжлээд хавтан зайлагч дээр 37°C-д 1 цаг байлгана.

з. Хавтанг хавтан угаагч ашиглан 4× ФБУТ-ээр угаана.

и. ЕЛИЗА шингэлэгчид (ФБУТ-д 1% ТХС) 1/5000-аар бэлтгэсэн адуу-эсрэг тунхууны пероксидаза коньюгатыг нэмнэ.

к. Хавтанг битүүмжлээд хавтан зайлагч дээр 37°C-д 30 минут байлгана.

л. Хавтанг хавтан угаагч ашиглан 4× ФБУТ-ээр угаана.

м. TMB (тетраметилбензидин) хромоген/субстратыг 50 мкл/үүр хэмжээгээр нэмж тасалгааны хэмд 7–10 минут байлгана.

н. 50 мкл/үүр хэмжээгээр 1 M H_2SO_4 нэмж урвалыг зогсооно.

о. Хавтан уншигчаар гэрлийн нягтыг 450 нм-д уншина.

Үр дүнг тооцоолох Шинжилсэн дээж болон хяналтын дундаж OD утгыг тооцоолно. Сөрөг хяналтын ийлдэсний гэрлийн нягтыг - OD C(–) бүх дундаж гэрэл шингээлтээс хасна. Эдгээрийг сул эерэг (C+) ийлдэсний дунджийг гэрлийн нягт-эергийн харьцаа (S/P) н-д хувиргана.

S/P = (ODTEST – ODNHS)/(дундаж ODL_POS – ODNHS)

ii) Хүлээн зөвшөөрөх шалгуур

Доорх шалгуурыг хангаж байвал шинжилгээг хүчинтэйд тооцно.

OD C(+) – OD C(–)	0.30 - 1.0
OD C(–)	< 0.25
S/P C(++)	1.4 to 2.4

iii) Үр дүнг боловсруулан үнэлэх

Дээжийн S/P 0.25-аас доош бол сөрөг гэж үзнэ.

S/P-нь 0.25 болон 0.4-ийн хооронд байгаа дээжийг сэжигтэй гэж үзэх ба ВСУ хэрэглэн эерэг эсхүл сөрөг болохыг тогтоох шаардлагатай. S/P > 0.4 дээжийг эерэг гэж үзэх ба үр дүнг ВСУ-аар баталгаажуулах хэрэгтэй.

Энэ шинжилгээ нь байгалийн халдвар болон вакцинжуулалтын улмаас үүссэн эсрэгбиеийг (одоо хэрэглэж байгаа Хенда вирусийн вакцин дахь уусдаг гликопротеиний улмаас) хооронд нь ялгаварлаж чаддаггүй сул талтай. Аливаа эерэг гарсан үр дүнд адууны вакцинжуулалтын түүхтэй холбоотойгоор үнэлгээ хийж байх ёстой. Мөн энэ ЕЛИЗА-д адуу-эсрэг тунхууны пероксидазагийн коньюгат хэрэглэдэг учраас энэ аргаар зөвхөн адууны ийлдэс шинжилнэ.

4.2.2. Хендра саатуулагч ЕЛИЗА шинжилгээний арга

Хендра саатуулагч ЕЛИЗА аргыг адуу, муур, нохойн ийлдэс шинжлэхэд зориулан баталгаажуулжээ (Di Rubbo нар, 2019).

i) Саатуулагч ЕЛИЗА арга

а. Ийлдсийг октилфенол этоксилат/полисорбат 20-иор (0.5% [э/э] октилфенол этоксилат болон 0.5% [э/э] полисорбат 20 агуулсан ФБУ-д 1/5-аар шингэлнэ) урьдчилан боловсруулна.

б. Бичил таньцын хатуу хавтангийн хавтай ёроолтой 96 үүрний ханыг ФБУ-д шингэлсэн 4.4 нг -тай тэнцэх ХеВ-ийн уусдаг G эсрэгтөрөгчөөр 50 мкл/үүр хэмжээгээр бүрнэ. Хавтан зайлагч дээр 37°C-д 1 цаг байлгана

в. Үүрнүүдийг угаалгүйгээр 50 мкл ЕЛИЗА шингэлэгчийг шууд нэмж хавтанд саатуулалт хийнэ. Хавтанг хавтан зайлагч дээр 37°C-д 30 минут байлгана.

г. Хавтанг 3× ФБУТ-ээр угаана.

д. Ийлдийг шингэлээд 50 мкл/үүр хэмжээгээр нэмнэ. Жич: октилфенол этоксилат/полисорбат 20-иор боловсруулсан бол 50 мкл дээжийг үүрэнд

шууд нэмнэ. Хавтанг 37°C-д 1 цаг байлгана

е. 50 мкл саатуулагч буферээр 1.2 -оор шингэлсэн ижил арлын эсрэгбие (ИГЭб)-ийг 50мкл/үүр хэмжээгээр нэмнэ. Хоосон үүрэнд ИГЭб нэмэхгүй. Хавтан зайлагч дээр 37°C-д 1 цаг байлгана

ж. Хавтанг 3× ФБУТ-ээр угаана.

з. Саатуулагч буферт шингэлсэн коньюгатыг (Жаксоны хулгана-эсрэг тунхууны пероксидаза) коньюгатыг 50мкл/үүр хэмжээгээр нэмнэ. нэмнэ.

и. Хавтанг 3× ФБУТ-ээр угаана.

к. ТМВ (тетраметилбензидин) хромоген/субстратыг 50 мкл/үүр хэмжээгээр нэмнэ. 7–10 минутад өнгө тодорно.

л. Бүх үүрэнд 50 мкл/үүр хэмжээгээр зогсоогч уусмал - 1 М H_2SO_4 нэмж урвалыг зогсооно.

м. Зогсоосноос хойш 5 минутын дотор хавтан уншигчаар гэрлийн нягтыг 450 нм-д уншина.

Үр дүнг сөрөг хяналтын гэрлийн нягтын дундажтай харьцуулсан саатлын хувиар (СХ) илэрхийлнэ:

СХ = {100 × (1– [дээжийн ODAVG /сөрөг хяналт ODAVG])}

ii) Үр дүнг боловсруулах

Хэрэв 1.2 ИГЭб-ийн СХ 33%-иас бага бол шинжилгээний үр дүн эерэг байна. Хэрэв СХ 33%-тай тэнцүү эсхүл илүү бол шинжилгээний үр дүн сөрөг байна. Эерэг үр дүнг ВСУ-аар баталгаажуулна. Сөрөг үр дүнг нэмж шинжилгээ хийх шаардлагагүйгээр мэдээлнэ.

Хендра саатуулагч ЕЛИЗА мөн адил байгалийн халдвар болон вакцинжуулалтын улмаас үүссэн эсрэгбиеийг (адуунд хэрэглэж байгаа Хенда вирусийн вакцин дахь уусдаг гликопротеиний улмаас) хооронд нь ялгаварлаж чаддаггүй. Эерэг аливаа үр дүнд адууны вакцинжуулалтын түүхтэй холбоотойгоор үнэлэлт өгч байх ёстой

НиВ ЕЛИЗА шинжилгээний доорх аргачлалыг Австралийн өвчинтэй тэмцэх төвөөс гахайн ийлдэс шинжлэхэд зориулан боловсруулсан ба түүнийг Малайз улсын Ипох дахь мал эмнэлгийн хүрээлэнтэй хамтарсан судалгаагаар стандартчилсан байна. Гахайд хенипавирусийг оношлох бусад нийтлэгдсэн ЕЛИЗА аргууд бий.

4.2.3. Гахайн ийлдэс шинжлэх шууд бус Нипах ЕЛИЗА (НиВ ШБ-ЕЛИЗА)

Цацраг туяагаар шарсан НиВ болон халдварлуулаагүй Веро эсийн эсрэгтөрөгчийг үйлдвэрлэх болон/эсхүл нийлүүлэх дэлгэрэнгүй арга зүй ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид бий.

i) Шинжлэх ийлдсийг бэлтгэх

а. Цусны бэлдцийг хурилдуурдахын өмнө биохамгааллын III ангиллын шүүгээнд эсхүл III ангиллын шүүгээнд шаардлага хангасан хувийн хамгааллын хувцастай ажилтан бэлтгэнэ.

б. Шинжлэх ийлдсийг 0.5% (э/э) октилфенол этоксилат болон 0.5% (э/э) полисорбат 20 агуулсан ФБУ-аар 96 үүртэй бичил таньцын хавтангийн үүрэнд 1/5-аар шингэлнэ. Хавтанг хулдана. Лабораторийн ажилтан хормогч, бээлий өмсөж хоёр гар болон хулдаатай бичил хавтанг биохамгааллын шүүгээнээс гаргахаас өмнө халдваргүйтгэх уусмалаар шүршсэний дараа 56°C-д 30 минут халаана.

в. Халааж идэвхгүйжүүлсэн 22.5 мкл ийлдсийг ФБУ 1/100-аар шингэлсэн, халдварлуулаагүй Веро эсийн тэнцүү хэмжээний эсрэгтөрөгчтэй холино. Сайтар хольсны дараа 18–22°C-д 30 минут байлгана.

г. Саатуулагч уусмал (5% тахианы ийлдэс болон 5% ТХС агуулсан ФБУ)-аас 405 мкл нэмж ийлдсийн эцсийн шингэлэлтийг 1/100 болгоод 18–22°С-д 30 минут байлгана. Жижиглэн тасалж хуваасан 100 мкл ийлдсийг дор оруулсан *ЕЛИЗА арга* -ын ii шатад заасны дагуу НиВ эсрэгтөрөгч агуулсан хоёр үүрэнд болон халдварлуулаагүй Веро эсийн хяналтын эсрэгтөрөгч агуулсан хоёр үүрэнд тус тус нэмнэ.

ii) ЕЛИЗА арга

а. Хяналтын болон вирусийн эсрэгтөрөгч бүхий үүрний ханыг адилхан төвшрүүлэгтэй уургаар зэрэгцүүлэн бүрэхийн тулд Веро эсийн хяналт болон НиВ эсрэгтөрөгчийг ФБУ-д шингэлнэ. Эсрэгтөрөгчийг ихэвчлэн 1/1000-аас 1/4000 хүртэл шингэлэх боловч эсрэгтөрөгчийн цуврал бүрийг шингэлэхдээ харгалзан үзэх онцлогийг тогтооно. Вирус болон эсийн хяналтын эсрэгтөрөгч 50 мкл-ийг 96 үүртэй хавтангийн үүрнүүдэд дараах байдлаар нэмнэ: вирусийн эсрэгтөрөгчийг 1, 3, 5, 7, 9, 11 дүгээр баганад, хяналтын эсийн эсрэгтөрөгчийг 2, 4, 6, 8 10, 12 дугаар баганад хийнэ. 37°С-д-д 1 цаг зайлж байлгана. Хавтанг бас 4°С-д хонуут байлгаж болно.

б. ЕЛИЗА хавтанг 0.05% полисорбат 20 агуулсан (ФБУТ) ФБУ-аар (250 мкл/үүр) гурван удаа угаагаад 5% тахианы ийлдэс болон 5% ТХС (100 мкл/үүр) агуулсан ФБУ-аар зайлагч дээр 30 минут 37°С-д зайлж саатуулалт хийнэ.

в. Хавтанг ФБУТ-аар 3 удаа угаагаад дээр дурдсан *Шинжлэх ийлдэс бэлтгэх* i)-р шатад идэвхгүйжүүлж наалдуулан шингээсэн 100 мкл ийлдсийг үүр тус бүрд нэмнэ. 5% тахианы ийлдэс болон 5% ТХС агуулсан 100 мкл ФБУ-ыг коньюгат болон субстратын хяналтын үүрэнд нэмнэ. Хавтанг зайлалгүйгээр 37°С-д 1 цаг байлгаад ФБУТ-аар 3 удаа угаана.

г. A/G ууараг-тунхууны пероксидаза коньюгатыг тосгүжүүлсэн хуурай сүү 1% (ж/э) агуулсан ФБУТ-д шингэлнэ. Шингэлэлтийн харьцаа ойролцоогоор 1/50,000. Сайтар холиод субстратын хяналтын үүрнээс бусад бүх үүрэнд 100 мкл А ууараг-коньюгатыг нэмнэ. Субстратын хяналтын үүрэнд 1% (ж/э) тосгүйжүүлсэн хуурай сүү агуулсан ФБУТ 100 мкл-ийг нэмнэ. Хавтанг зайлалгүйгээр 37°С-д 1 цаг байлгаад ФБУТ-аар 3 удаа угаана.

д. 10 мл 0.05 М фосфат цитратын pH 5.0 бүхий буферт нэг шахмал (1 mg) уусган хромоген/субстрат (3,3’,5,5’-тетраметилбензидин; ТМВ) бэлтгээд 2 мкл шинээр бэлтгэсэн 30% (э/э) H_2O_2 нэмнэ. Үүр бүрд 100 мкл ТМВ субстрат нэмнэ. 18–22°С-д 10 минут байлгаад үүр бүрд 100 мкл 1 М хүхрийн хүчил нэмж урвалыг зогсооно.

е. Субстратын хяналтын үүрний гэрэл шингээлтийг тэглэсний дараа хавтанг уншина. НиВ эсрэгтөрөгч болог Веро эсийн эсрэгтөрөгчийн 450 нм”д хэмжсэн гэрлийн нягт (ГН)-ыг ийлдэс тус бүрийн гэрлийн нягтыг тооцоолоход ашиглана (НиВ эсрэгтөрөгчийн ГН/Веро эсийн эсрэгтөрөгчийн ГН).

iii) Үр дүнг боловсруулах

НиВ эсрэгтөрөгчтэй дээжийн ГН 0.20-оос доош бол сөрөг байна. НиВ эсрэгтөрөгчтэй дээжийн ГН 0.20-оос дээш бол ГН-ын харьцааны (эсрэгтөрөгч/хяналт) утгаар дараах байдлаар үнэлнэ:

а. ГН харьцаа >2.0 эерэг гэж үзнэ

б. ГН харьцаа 2.0 - 2.2 бол сэжигтэй гэж үзнэ.

Сэжигтэй болон эерэг дээжийг ВСУ-аар шинжилж үр дүн баталгаажуулах эсхүл тодорхойлно.

4.3. Соронзонт мөхлөг ашиглан хийх шинжилгээ

МакНаб нарын (2014) баталгаажуулсанчлан, мөхлөг ашигладаг шинжилгээгээр ийлдсэн дэх Нипах болон Хендра вирусийн аль алины эсрэгбиеийг олон үүрэнд (ЕЛИЗА болон ВСУ)

шинжлэхийн оронд нэг шинжилгээгээр нэг ижил үүрэнд илрүүлэхэд хэрэглэж болдгоороо давуу талтай. Баталгаажуулсан шинжилгээний нэг жишээг дор оруулав.

Мөхлөг ашигладаг, ийлдэс судлалын мултиплкс хоёр шинжилгээний аргыг соронзонт мөхлөг ашиглах технологиор боловсруулсан бөгөөд ганцхан шинжилгээгээр XeB эсхүл НиВ-ийн эсрэгбиеийг хамтад нь ялган тогтооно (McNabb нар, 2014). Аль ч аргаар нь XeB болон НиВ-ийн экспресслэх уусдаг рекомбинант гликопротеин (sG)-ийг тодорхойлно. Эхний шинжилгээнийх нь аргаар уусдаг гликопротеинтой шууд холбогддог (барьж холбогддог арга) эсрэгбиеийг тодорхойлдог ба нөгөөх нь уусдаг гликопротеинтой холбогдох хенипавирусийн ephrinB2 рецепторыг хориглож чадах (саатуулах арга) эсрэгбиеийн чадавхыг тодорхойлно. XeB эсхүл НиВ-ийн уусдаг рекомбинант уураг нь эхлээд тус тусдаа ялгагдах шинж чанартай соронзон мөхлөгтэй холбогдоно. Холбогдсон мөхлөгийг дараа нь шинжлэх ийлдэстэй холино. Барьж холбогддог онцлогтой шинжилгээний аргын тухайд холбогдсон ийлдсийг дараа нь биотинжүүлсэн A/G уургийн хоёрдогч коньюгат болон Стрептовидин-физоэритрин (S-PE) ашиглан илрүүлнэ. Саатуулах шинжилгээний аргын тухайд ийлдэс нь sG-тай холбогдохын тулд биотинжүүлсэн ephrinB2-тэй өрсөлдөх ёстой ба S-PE нь урвалын үр дүнг тоон утгаар илэрхийлэхэд эргээд ашиглагдана. Дараа нь мөхлөгийг дархлаа судлалд мөхлөг ашигладаг аргын дагуу лазераар хэмжиж үр дүнг 100 мөхлөгийн гэрэл цацаргалтын идэвхийн дунджаар (ФГЦ) гаргана. Эерэгт тооцчихмоор эргэлзээтэй ямар ч ийлдсийг дараа нь ЕЛИЗА шинжилгээнд баримталдгийн адилаар ВСУ-аар шалгана.

4.3.1. Мөхлөгийг холбох аргачлал

i) Мөхлөгийг идэвхжүүлэх

a. Мөхлөг идэвхжүүлэгч буфер (0.1 M NaH_2PO_4, pH6.2)-ийг хэрэглэхийн өмнө тасалгааны хэмтэй болгоно.

ЖИЧ: мөхлөг нь гэрэлд гэмтэх учраас түүнийг гэрлээс хамгаална (боломжтой бол цодонг хөнгөн цагаан хуудсаар бүтээнэ) .

б. Уураг холбох урвалын 1.25×107 мөхлөг/мл хэмжээгээр нийлүүлэгдэх карбоксилжүүлсэн соронзонт мөхлөгийг аль хэрэглэх вирус (XeB эсхүл НиВ)-т зориулан сонгоно. Мөхлөгийг дундаж хурдаар 30 секунд вортексдож дараа нь ~30–60 секунд хэт богино авианы ванн ашиглан хэт богино авиагаар боловсруулна. Мөхлөгийг нэгэн жигдийн тархалттай болтол бүрэн уусан сэргээх нь чухал юм.

в. Карбоксилжүүлсэн соронзонт 300 мкл мөхлөгийг (3.75 × 106 мөхлөг) 2 мл-ийн шурган тагтай бичил цодонд шилжүүлэн хийнэ. Цодонг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Цодонг соронзонт ялгагчид байлгаж байгаад дээд талын шингэн хэсгийг сорууураар авах ба ингэхдээ тунасан мөхлөгийг хөндөж болохгүй.

г. Цодонд 300мкл ФБУТ хийж мөхлөгийг угаагаад вортексдоно. Цодонг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Цодонг соронзонт ялгагчид байлгаж байгаад дээд талын шингэн хэсгийг сорууураар авах ба ингэхдээ тунасан мөхлөгийг хөндөж болохгүй. Давтана.

д. Цодонд мөхлөг идэвхжүүлэгч буфер 600 мкл нэмж вортексдоно. Цодонг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Цодонг соронзонт ялгагчид байлгаж байгаад дээд талын шингэн хэсгийг сорууураар авах ба ингэхдээ тунасан мөхлөгийг хөндөж болохгүй. Давтана.

е. Цодонд мөхлөг идэвхжүүлэгч буфер 240 мкл нэмж хөнгөн цагаан хуудсаар бүтээгээд 3 минут зайлна.

ж. Мөхлөг идэвхжүүлэгч буферт солбицон холбогч (1-ethyl-3-[3-dimethylamino-propyl] carbodiimide [EDC] = a carboxy- and amine-reactive zero-length crosslinker and S-NHS = sulfo-N- hydroxysulfosuccinimide) урвалжийг хэрэглэхийнхээ яг өмнө нь 50 мг/мл (20 мкл буфер/мг нунтаг) төвшрүүлэгтэйгээр бэлтгэнэ. Цодонд шинэхэн 50 мг/мл-ээр бэлтгэсэн EDC-ээс 30 мкл-ийг нэмж мөн угсраад шинэхэн 50 мг/мл-ээр S-NHS-ээс 30 мкл-ийг нэмнэ. Жич: хэрэглээгүй үлдэгдлийг зайлуулах ба тухай бүр шинээр бэлтгэнэ:

з. Цодонг хөнгөн цагаан хуудсаар бүтээгээд тасалгааны хэмд 20 минут

зайлна.

и. Мөхлөгийг тогтмол дулаанд байлгах хугацаанд уургийн эцсийн төвшрүүлгийг 300 мкл-д хүргэхийн тулд тус бүр 90 мкг XeB sG болон НиВ sG, ФБУ (карбоксил бүлгийг саатуулдаг учир ФБУТ хэрэглэхгүй) ашиглан уусдаг гликопротеинийг бэлтгэнэ.

к. Тогтмол дулаанд байлгасны дараа мөхлөг идэвхжсэн байх ба холболтод бэлэн болно. Цодонг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Цодонг соронзонт ялгагчид байлгаж байгаад дээд талын шингэн хэсгийг соруураар авах ба ингэхдээ тунасан мөхлөгийг хөндөж болохгүй

ii) Уургийг холбох

а. Цодонд ФБУ (карбоксил бүлгийг саатуулдаг учир ФБУТ хэрэглэхгүй) 300 мкл нэмж угаан вортексдоно. Цодонг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Цодонг соронзонт ялгагчид байлгаж байгаад дээд талын шингэн хэсгийг соруураар авах ба ингэхдээ тунасан мөхлөгийг хөндөж болохгүй.

б. 300 мкл бэлтгэсэн уургийг бүгдийг нь идэвхгүйжүүлсэн мөхлөгт нэмнэ.

в. Цодонг хөнгөн цагаан хуудсаар бүтээгээд тасалгааны хэмд дунд зэргийн хүчээр 2 цаг зайлна.

г. Уураг мөхлөгтэй холбогдчихсон байгаа. Цодонг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Цодонг соронзонт ялгагчид байлгаж байгаад дээд талын шингэн хэсгийг соруураар авах ба ингэхдээ тунасан мөхлөгийг хөндөж болохгүй

д. Дээр дурдсаны дагуу 300 мкл ФБУТ-аар мөхлөгийг 2 удаа угаана. Цодонг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Цодонг соронзонт ялгагчид байлгаж байгаад дээд талын шингэн хэсгийг соруураар авах ба ингэхдээ тунасан мөхлөгийг хөндөж болохгүй

е. Холбогдсон мөхлөгийг мөхлөг хадгалах 1.8 мл буфер (10 млl ФБУ, 1% үхрийн ийлдэсний альбумин [ҮИА], 0.05% натрийн азид, 1 шахмал протеаза саатуулагч)-т уусган сэргээгээд 4°C-д хадгална.

Жич: Уусдаг гликопротеинийг хэрэглэхийн өмнө түүний хенипавирустэй урвалд орох чадварыг шалгана. Хенипавирусийг барьж холбогдох болон ийлдэс судлалын шинжилгээг саатуулахын тулд (энэ аргачлалаар 1800 орчим ийлдэс шинжлэхэд хүрэлцэх мөхлөг холбоно) үүр тутамд 1 мл холбоот мөхлөг ашиглана. Холбоот мөхлөгийг 4°C-д урвалж чанарыг алдагдуулахгүйгээр нэг жилээс доошгүй хугацаагаар хадгалах боломжтой.

4.3.2. Хенипавирусийг барьж холбогдох шинжилгээний аргачлал

i) Шинжилгээний арга

а. XeB болон НиВ-ийн уусдаг гликопротеинтэй урьдчилан холбосон мөхлөгийг сонгоно. Мөхлөгийг вортексийн дээд хурдаар холиод дараа нь хэт богино авианы ваннад ~30–60 секунд боловсруулна.

б. Шинжлэх ийлдсийн тоонд тохирсон (мөхлөгийн цомог тус бүрээс 1 мкл/үүр) төвшрүүлэгтэй саатуулагч (ФБУТ-д тосгүйжүүлсэн хуурай сүү 2%) уусмалд мөхлөгийг шингэлнэ.

в. Хавтгай ёроолтой 96 үүртэй хавтангийн тохирох үүрэнд 100 мкл шингэлсэн мөхлөг нэмнэ.

г. Хавтанг хөнгөн цагаан хуудсаар таглаад хавтан зайлагч дээр тасалгааны хэмд 30 минут зайлна.

д. Хавтанг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Хавтанг соронзон ялгагчид байх үед нь доторх агуулагдахууныг усны тосгуур руу асгаад хавтанг хөмөрч цаасан алчуур дээр болгоомжтой

товшин соронзонт тавиураас авна.

е. ФБУТ-аар эсхүл соронзонт тавиурын автомат угаагчаар хоёр удаа угаана.

ж. ФБУТ-д 1/100-аар шингэлсэн (сарьсан багваахайн ийлдсийг 1/50). 100 мкл хяналтын болон шинжлэх ийлдсийг үүрнүүдэд нэмнэ.

Жич: бүх ийлдсийг шинжлэхийн өмнө 56°C-ын дулаанаар 35 минут идэвхгүйжүүлнэ.

з. Хавтанг хөнгөн цагаан хуудсаар таглаад хавтан зайлагч дээр тасалгааны хэмд 30 минут зайлна

и. Хавтанг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Хавтанг соронзон ялгагчид байх үед нь доторх агуулагдахууныг усны тосгуур руу асгаад хавтанг хөмөрч цаасан алчуур дээр болгоомжтой товшин соронзонт тавиураас авна.

к. ФБУТ-аар эсхүл соронзонт тавиурын автомат угаагчаар хоёр удаа угаана.

л. Биотинжүүлсэн А уургийг 1/500 (2 мкг/мл)-аар, биотинжүүлсэн G уургийг 1/250 (2 мкг/мл)-аар нэг ижил цодонд ФБУТ-д шингэлээд үүрнүүдэд 100 мкл-ээр нэмнэ.

м. Хавтанг хөнгөн цагаан хуудсаар таглаад хавтан зайлагч дээр тасалгааны хэмд 30 минут зайлна

н. Хавтанг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Хавтанг соронзон ялгагчид байх үед нь доторх агуулагдахууныг усны тосгуур руу асгаад хавтанг хөмөрч цаасан алчуур дээр болгоомжтой товшин соронзонт тавиураас авна.

о. ФБУТ-аар эсхүл соронзонт тавиурын автомат угаагчаар хоёр удаа угаана.

п. ФБУТ-д 1/1000 (1 мкг/мл)-аар шингэлсэн стрептавидин R-PE-ээс 100 мкл-ийг үүрнүүдэд нэмнэ.

р. Хавтанг хөнгөн цагаан хуудсаар таглаад хавтан зайлагч дээр тасалгааны хэмд 30 минут зайлна

с. Мөхлөг ашигладаг дархлаа судлалын арга болон программ хангамж ашиглан хавтанг уншина.

ii) Үр дүнг боловсруулах

Флюоресцент гэрэл цацаргалтын боловсруулаагүй дундаж утгаас боловсруулж эсхүл дараах томьёо ашиглан эерэг хяналын ФГЦ-д харьцуулсан хувьд шилжүүлж үр дүнг гаргана :

(ФГЦ шинжилсэн ийлдэс/ФГЦ эерэг хяналт) × 100

ФГЦ >1500 эсхүл %P >5 үр дүн өгсөн дээжийг юуны өмнө барьж холбогддог зарчим бүхий аргаар шинжилнэ. Ингэхэд дээж эерэг хэвээр байвал ВСУ-аар шинжилж баталгаажуулна.

4.3.3. Хенипавирусийг саатуулагч шинжилгээний аргачлал

i) Шинжилгээний арга

а. ХеВ болон НиВ-ийн уусдаг гликопротеинтэй урьдчилан холбосон мөхлөгийг сонгоно. Мөхлөгийг вортексийн дээд хурдаар холиод дараа нь хэт богино авианы ваннад ~30–60 боловсруулна.

б. Шинжлэх ийлдсийн тоонд тохирсон (мөхлөгийн цомог тус бүрээс 1 мкл/үүр) төвшрүүлэгтэй саатуулагч (ФБУТ-д тосгүйжүүлсэн хуурай сүү 2%) уусмалд мөхлөгийг шингэлнэ.

в. Хавтгай ёроолтой 96 үүртэй хавтангийн тохирох үүрэнд 100 мкл шингэлсэн мөхлөг нэмнэ.

г. Хавтанг хөнгөн цагаан хуудсаар таглаад хавтан зайлагч дээр тасалгааны

хэмд 30 минут зайлна.

д. Хавтанг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Хавтанг соронзон ялгагчид байх үед нь доторх агуулагдахууныг усны тосгуур руу асгаад хавтанг хөмөрч цаасан алчуур дээр болгоомжтой товшин соронзонт тавиураас авна.

е. ФБУТ-аар эсхүл соронзонт тавиурын автомат угаагчаар хоёр удаа угаана.

ж. ФБУТ-д 1/50 -аар шингэлсэн (сарьсан багваахайн ийлдсийг 1/25).100 мкл хяналтын болон шинжлэх ийлдсийг үүрнүүдэд нэмнэ

Жич: бүх ийлдсийг шинжлэхийн өмнө 56°C-дын дулаанаар 35 минут идэвхгүйжүүлнэ

з. Хавтанг хөнгөн цагаан хуудсаар таглаад хавтан зайлагч дээр тасалгааны хэмд 30 минут зайлна

и. Хавтанг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Хавтанг соронзон ялгагчид байх үед нь доторх агуулагдахууныг усны тосгуур руу асгаад хавтанг хөмөрч цаасан алчуур дээр болгоомжтой товшин соронзонт тавиураас авна

к. ФБУТ-аар эсхүл соронзонт тавиурын автомат угаагчаар хоёр удаа угаана

л. Биотинжүүлсэн ephrinB2-ийг 1/1000 (50 мкг/мл)-аар ФБУТ-д шингэлээд үүрнүүдэд 100 мкл-ээр нэмнэ.

м. Хавтанг хөнгөн цагаан хуудсаар таглаад хавтан зайлагч дээр тасалгааны хэмд 30 минут зайлна

н. Хавтанг соронзонт ялгагч багажид байрлуулаад 30–60 секунд байлгаж ялгана. Хавтанг соронзон ялгагчид байх үед нь доторх агуулагдахууныг усны тосгуур руу асгаад хавтанг хөмөрч цаасан алчуур дээр болгоомжтой товшин соронзонт тавиураас авна.

о. ФБУТ-аар эсхүл соронзонт тавиурын автомат угаагчаар хоёр удаа угаана

п. ФБУТ-д 1/1000 (1 мкг/мл)-аар шингэлсэн стрептавидин R-PE-ээс 100 мкл-ийг үүрнүүдэд нэмнэ.

р. Хавтанг хөнгөн цагаан хуудсаар таглаад хавтан зайлагч дээр тасалгааны хэмд 30 минут зайлна

с. Мөхлөг ашигладаг дархлаа судлалын арга болон программ хангамж ашиглан хавтанг уншина.

ii) Үр дүнг боловсруулах

Саатуулагч зарчим бүхий урвал явуулдаг шинжилгээний аргын тухайд флюоресцент гэрэл цацаргалтын хэмжилтийн дундаж утгыг дараах томьёо ашиглан саатуулалтын хувьд шилжүүлж үр дүнг гаргана:

(1 - [ФГЦ шинжилсэн ийлдэс/ФГЦ сөрөг ийлдэс]) × 100

%I >15 үр дүн өгсөн дээжийг юуны өмнө урвал дахь холбогдолтыг саатуулах зарчим бүхий аргаар шинжилнэ. Ингэхэд дээж эерэг хэвээр байвал ВСУ-аар шинжилж баталгаажуулна.

1.2. Байгалийн халдварын эсрэгбиеийг вакцинжуулалтын эсрэгбиеэс ялгаварлах арга (ХАВАЯ)

Хендра вирусээр халдварласан адууг Хендра вирусийн уусдаг гликопротеинт вакцинаар вакцинжуулсан адуунаас ялгаварлахын тулд байгалийн халдварын эсрэгбиеийг вакцинжуулалтын эсрэгбиеэс ялгаварлах аргыг Австралийн өвчинтэй тэмцэх төвд хэрэглэж байна. Баталгаажуулалтын шатандаа байгаа энэ аргын талаар ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториос дэлгэрэнгүй мэдээлэл авна уу.

Б. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАА

1. Удиртгал

Малайз Сингапурт эхэлж дэгдсэн Нипах вирусийн халдвар гахайнаас хүнд вирус дамжин халдварласантай холбоотой, харин Австралид хүнд халдварласан Хендра вирусийн бүх тохиолдол хүн өвчтэй адуутай ойр байсантай холбоотой байсан. Хенипавирусийн эсрэг мал эмнэлийн вакцин зохион бүтээх нь мэдрэмтгий зүйлийн тэжээвэр амьтан (ө.х. гахай, адуу, муур, нохой)-ыг өвчлөхөөс хамгаалах, тэжээвэр амьтнаас хүнд дамжин халдварлахыг багасгах аль аль талаасаа ач холбогдолтой. Энэ нь одоо Австрали улсад адуунд хэрэглэх боломжтой болсон ХеВ-ийн вакцин зохион бүтээх үндэслэл болсон байна. Хүнийг ХеВ-ийн халдвараас хамгаалах батлагдсан вакцин байхгүй.

2. Хенипавирусийн уусдаг гликопротеинт вакцин

Элсний зусагт хийсэн урьдчилсан судалгаагаар (Pallister нар, 2011) ХеВ-ийн уусдаг лгикопротеиний (XeBsG) дэд нэгжийн вакцин нь ХеВ-ийн үхүүлэх тунгаар халдварлуулсан амьтныг өвчлөхөөс хамгаалж чадаж байгааг баттай нотлон харуулжээ. Хенипавирусийн гадаргууд экспреслэгддэг гликопротеин нь өвчлөмтгий амьтны эсийн рецептортой холбогдсоноор халдвар эхлэн өрнөхөд маш чухал үүрэгтэй ба харин энэхүү уургийн эсрэг чиглэсэн эсрэгбие нь уг вирусийг саармагжуулдаг. Адуунд зориулсан Хендра вирусийн вакцины найрлагад XeBsG болон вакцин үйлдвэрлэгчийн патент бүхий хүчлүүр ордог. Австралид 2012 оны 11-р сард хэрэглээнд гаргасан вакциныг зөвхөн итгэмжлэгдсэн малын эмч хэрэглэх заалттай. Эхний дархлаажуулалтын хоёр тун вакциныг 3–6 долоо хоногийн зайтайгаар дөрвөн сарын бойжилттой болон түүнээс дээш насны адуунд хэрэглээд хоёрдох тунгаас хойш 6 сарын дараа 3 дахь удаа вакцин хэрэглэнэ. Байнгын дархлаатай байлгахын тулд вакциныг 12 сар тутамд сэдээх тунгаар хэрэглэхийг үйлдвэрлэгч зөвлөдөг.

3. Туршилтын вакцин

ДЭМБ-аас ойрын ирээдүйд ихээхэн хохиролтой дэгдэлт үүсгэх хамгийн их магадлалтай гэж саяхан эрэмбэлсэн 11 эмгэг төрүүлэгчид Нипах вирусийг оруулжээ. Үүний зэрэгцээ цар тахлаас урьдчилан сэргийлэх үйл ажиллагааны судалгаа, хөгжүүлэлтийн төлөвлөгөө боловсруулсан бөгөөд энэ нь цар тахал гарахаас өмнө болон гарсан хугацаанд хийх судалгаа шинжилгээ болон бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэлийг хурдасгахыг зорьсон судалгаа, хөгжүүлэлтийн бэлэн байдлын платформыг бий болгож байна (WHO, 2019). Нипах вирусийн наад зах нь 13 загвар вакциныг боловсруулж эмнэл зүйн өмнөх туршилтад оруулаад байна (Gouglas нар, 2019). Эдгээр вакцины загваруудад НиВ-ийн гликопротеин (G) болон/эсхүл нийлсэн уураг (F)-ийг дархлаа төрүүлэгч болгон янз бүрийн, үүний дотор ДНХ вакцин, дэд нэгжийн вакцин, репликацд ордоггүй болон ордог вектор гэх мэтийн платформд оруулан ашиглаж байна. Сирийн харханд (ChAdOx1 НиВВ) суулгасан репликацийн доголдолтой ,сармагчны аденовирусын вектор дахь НиВ-В G уураг ашиглан хийсэн вакцин) найдвар төрүүлэхээр үр дүн өгсөн байна (Van Doremalen нар, 2019). Энэ вакциныг эхлээд зөвхөн нэг удаа мөн түүнчлэн үүн дээр нэмээд сэдээх тунгаар Сирийн харханд олгоод НиВ-В болон НиВ-М-ийн үхлийн тунгаар халдварлуулахад хархыг хамгаалж байсан байна.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

ANNAND E.J., HORSBURGH B.A., XU K., REID P.A., POOLE B., DE KANTZOW M.C., BROWN N., TWEEDIE A., MICHIE M., GREWAR J.D., JACKSON A.E., SINGANALLUR N.B., PLAIN K.M., KIM K., TACHEDJIAN M., VAN DER HEIDE B., CRAMERI S., WILLIAMS D.T., SECOMBE C., LAING E.D., STERLING S., YAN L., JACKSON L., JONES C., PLOWRIGHT R.K., PEEL A.J., BREED A.C., DIALLO I., DHAND N.K., BRITTON P.N., BRODER C.C., SMITH I. & EDEN J.-S. (2022). Novel Hendra Virus Variant Detected by Sentinel Surveillance of Horses in Australian. *Emerg. Infect. Dis.,* **28** https://doi.org/10.3201/eid2803.211245

ARUNKUMAR G., CHANDNI R., MOURYA D.T., SINGH S.K., SADANANDAN R., SUDAN P., BHARGAVA B. & NIPAH INVESTIGATORS PEOPLE AND HEALTH STUDY GROUP (2019). Outbreak investigation of Nipah virus disease in Kerala, India, 2018. *J. Infect. Dis.,* **219**, 1867−1878. doi:10.1093/infdis/jiy612.

BOSSART K.N., CRAMERI G., DIMITROV A.S., MUNGALL B.A., FENG Y.R., PATCH J.R., CHOUDHARY A., WANG L.F., EATON B.T. & BRODER C.C. (2005). Receptor binding, fusion inhibition, and induction of cross-reactive neutralizing antibodies by a soluble G glycoprotein of Hendra virus. *J. Virol*., **79**, 6690–6702.

CHING P.K.G., DE LOS REYES V.C., SUCALDITO M.N., TAYAG E., COLUMNA-VINGNO A.B., MALBAS F.F., BOLO G.C., SEJVAR J.J., EAGLES D., PLAYFORD G., DUEGER E., KAKU Y., MORIKAWA S., KURODA M., MARSH G.A., MCCULLOUGH S. & FOXWELL R. (2015). Outbreak of henipavirus infection, Philippines, 2014. *Emerg. Infect. Dis*., **21**, 328–331.

CHUA K.B., BELLINI W.J., ROTA P.A., HARCOURT B.H., TAMIN A., LAM S.K., KSIAZEK T.G., ROLLIN P.E., ZAKI S.R., SHIEH W.J., GOLDSMITH C.S., GUBLER D.J., ROEHRIG J.T., EATON B., GOULD A.R., OLSON J., FIELD H., DANIELS P., LING A.E., PETERS C.J., ANDERSON L.J. & MAHY B.W.J. (2000). Nipah virus: A recently emergent deadly paramyxovirus. *Science,* **288**, 1432– 1435.

CHUA K.B., KOH C.L., HOOI P.S., KONG, F.W., KHONG J.H., CHUA B.H., CHAN Y.P, LIM M.E. & LAM S.K. (2002). Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying foxes. *Microbes and Infection*, **4**, 145–151.

COLLING A., LUNT R., BERGFELD J., MCNABB L., HALPIN K., JUZVA S., NEWBERRY K., MORRISSY C., LOOMES C., WARNER S., DIALLO I., KIRKLAND P., BRODER C.C., CARLILE G., LOH M-H., WAUGH C., WRIGHT L., WATSON J., EAGLES D., ZUELKE K., MCCULLOUGH S. & DANIELS P. (2018). A network approach for provisional assay recognition of a Hendra virus antibody ELISA: test validation with low sample numbers from infected horses. *J. Vet. Diagn. Invest.,* **30**, 362–369. doi:10.1177/1040638718760102

CRAMERI G., WANG L.F., MORRISSY C., WHITE J. & EATON B.T. (2002). A rapid immune plaque assay for the detection of Hendra and Nipah viruses and anti-virus antibodies. *J. Virol. Methods*, **99**, 41–51.

DANIELS P., KSIAZEK T. & EATON B.T. (2001). Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections. *Microbes Infect.,* **3**, 289–295.

DI RUBBO A., MCNABB L., KLEIN R., WHITE J.R., COLLING A., DIMITROV D.S., BRODER C.C, MIDDLETON D. & LUNT R.A. (2019). Optimization and diagnostic evaluation of monoclonal antibody-based blocking ELISA formats for detection of neutralizing antibodies to Hendra virus in mammalian sera. *J. Virol. Methods,* **274**, 113731.

FELDMAN K.S., FOORD A., HEINE H.G., SMITH I.L., BOYD V., MARSH G.A., WOOD J.L.N., CUNNINGHAM A.A. & WANG L.F. (2009). Design and evaluation of consensus PCR assays for henipaviruses. *J. Virol. Methods*, **161**, 52–57.

GOUGLAS D., LE T.T., HENDERSON K., KALOUDIS A., DANIELSEN T., HAMMERSLAND N.C., ROBINSON J.M., HEATON P.M. & RØTTINGEN J-A. (2018). Estimating the cost of vaccine development against epidemic infectious diseases: a cost minimisation study. *Lancet Glob. Health,* 6:e1386−e1396. doi:10.1016/S2214-109X(18)30346-2.

HALPIN K., YOUNG P.L., FIELD H.E. & MACKENZIE J.S. (2000). Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus. *J. Gen. Virol.,* **81**, 1927–1932.

HANNA, J.N., MCBRIDE W.J., BROOKES D.L., SHIELD J., TAYLOR C.T., SMITH I.L., CRAIG S.B. & SMITH G.A. (2006). Hendra virus infection in a veterinarian. *MJA*, **185**, 562–564.

HAYMAN D.T., SUU-IRE R., BREED A.C., MCEACHERN J.A., WANG L., WOOD J.L. & CUNNINGHAM A.A. (2008). Evidence of Henipavirus infection in West African fruit bats. *PLoS ONE*, **3**, e2739.

HOOPER P., ZAKI S., DANIELS P. & MIDDLETON D. (2001). Comparative pathology of the diseases caused by Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect.,* **3**, 315–322.

HYATT A.D., ZAKI S.R., GOLDSMITH C.S., WISE T.G. & HENGSTBERGER S.G. (2001). Ultrastructure of Hendra virus and Nipah virus within cultured cells and host animals. *Microbes Infect.,* **3**, 297–306.

KAKU Y., NOGUCHI A., MARSH G.A., MCEACHERN J.A., OKUTANI A., HOTTA K., BAZARTSEREN B., FUKUSHI S., BRODER C.C., YAMADA A., INOUE S., WANG L.F. (2009). A neutralization test for specific detection of Nipah virus antibodies using pseudotyped vesicular stomatitis virus expressing green fluorescent protein. *J. Virol. Methods*, **160**, 7–13.

LEE S-H., KIM K., KIM J., NO J.S., PARK K., BUDHATHOKI S., LEE S.H., LEE J., CHO S.H., CHO S., LEE G-Y., HWANG J., KIM H-C., KLEIN T.A., UHM C-S., KIM W-K., SONG J-W. (2021) Discovery and Genetic Characterization of Novel Paramyxoviruses Related to the Genus Henipavirus in Crocidura Species in the Republic of Korea. *Viruses*. **13**, 2020.

LUBY S.P., RAHMAN M., HOSSAIN M.J., BLUM L.S., HUSAIN M.M., GURLEY E., KHAN R., AHMED B.N., RAHMAN S., NAHAR N., KENAH E., COMER J.A. & KSIAZEK T.G. (2006). Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.,* **12**, 1888–1894.

MARSH G.A., HAINING J., HANCOCK T.J., ROBINSON R., FOORD A.J., BARR J.A., RIDDELL S., HEINE H.G., WHITE J.R., CRAMERI G., FIELD H.E., WANG L.F. & MIDDLETON D. (2011). Experimental infection of horses with Hendra virus/Australia/horse/2008/Redlands. *Emerg. Infect. Dis*., **7**, 2232–2238.

MARSH G.A., DE JONG C., BARR J.A., TACHEDJIAN M., SMITH C., MIDDLETON D., YU M., TODD S., FOORD A.J., HARING V., PAYNE J., ROBINSON R., BROZ I., CRAMERI G., FIELD H.E. & WANG LF. (2012). Cedar virus: a novel henipa isolated from Australian bats. *PLoS Pathog*, **8**, e1002836.

MCNABB L., ANDIANI A., BULAVAITE A., ZVIRBLIENE A., SASNAUSKAS K. & LUNT R. (2021) Development and validation of an IgM antibody capture ELISA for early detection of Hendra virus. *J. Virol. Methods*, **298**, 114296.

MCNABB L., BARR J., CRAMERI G., JUZVA S., RIDDELL S., COLLING A., BOYD V., BRODER C., WANG L.F. & LUNT R. (2014). Henipavirus microsphere immuno-assays for detection of antibodies against Hendra virus. *J. Virol. Methods*, **200**, 22–28.

MURRAY K., SELLECK P., HOOPER P., HYATT A., GOULD A., GLEESON L., WESTBURY H., HILEY L., SELVEY L. & RODWELL B. (1995). A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science,* **268**, 94–97.

NOR M.N.M., GAN C.H. & ONG B.L. (2000). Nipah virus infection of pigs in peninsular Malaysia. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.,* **19**, 160–165.

PALLISTER J., MIDDLETON D., WANG L.F., KLEIN R., HAINING J., ROBINSON R., YAMADA M., WHITE J., PAYNE J., FENG Y.R., CHAN Y.P. & BRODER C.C. (2011). A recombinant Hendra virus G glycoprotein-based subunit vaccine protects ferrets from lethal Hendra virus challenge. *Vaccine*, **29**, 5623–56230.

RAHMAN M.Z., ISLAM M.M., HOSSAIN M.E., RAHMAN M.M., ISLAM A., SIDDIKA A., HOSSAIN M.S.S., SULTANA S., RAHMAN M., KLENA J.D., FLORA M S., DASZAK P., EPSTEIN J.H., LUBY S. P. & GURLEY E. S. (2021). Genetic diversity of Nipah virus in Bangladesh. *Int. J. Infect. Dis.*, 102, 144–151. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.041

REYNES J., COUNOR D., ONG S., FAURE C., SENG V., MOLIA S., WALSTON J., GEORGES-COURBOT M.C., DEUBEL V. & SARTHOU J. (2005). Nipah virus in Lyle's flying foxes, Cambodia. *Emerg. Infect. Dis.,* **11**, 1042–1047.

SMITH I.L., HALPIN K., WARRILOW D. & SMITH G.A. (2001). Development of a fluorogenic RT-PCR assay (TaqMan) for the detection of Hendra virus. *J. Virol. Methods*, **98**, 33-40.

VAN DOREMALEN N., LAMBE T., SEBASTIAN S., BUSHMAKER T., FISCHER R., FELDMANN F., HADDOCK E., LETKO M., AVANZATO V.A., RISSANEN I., LACASSE R., SCOTT D., BOWDEN T.A., GILBERT S. & MUNSTER V. (2019). A single-dose ChAdOx1-vectored vaccine provides complete protection against Nipah Bangladesh and Malaysia in Syrian golden hamsters. *PLoS Negl. Trop. Dis.,* **13**:e0007462. doi:10.1371/jouPHXl.pntd.0007462.

WACHARAPLUESADEE S. & HEMACHUDHA T. (2007). Duplex nested УТ-ПГУ for detection of Nipah virus PHX from urine specimens of bats. *J. Virol. Methods*, **141**, 97–101.

WANG J., ANDERSON D.E., HALPIN K., HONG X., CHEN H., WALKER S., VALDETER S., VAN DER HEIDE B., NEAVE M.J., BINGHAM J., O'BRIEN D., EAGLES D., WANG L.F. & WILLIAMS D.T. (2021). A new Hendra virus genotype found in Australian Flying foxes. *Virol. J.,* **18**, 197.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2019). WHO R&D Blueprint: Priority Diagnostics for Nipah Use Cases and Target Product Profiles. World Health Organization, Geneva, Switzerland. https://www.who.int/docs/default-source/blue- print/call-for-comments/who-nipah-dx-tpps-d.pdf?sfvrsn=8a856311_4.

WU Z., YANG L., YANG F., REN X., JIANG J., DONG J., SUN L., ZHU Y., ZHOU H. & JIN Q. (2014). Novel Henipa-like virus, Mojiang Paramyxovirus, in rats, China, 2012. *Emerg. Infect. Dis.,* **20**, 1064–1066.

YUEN K.Y., N.S. FRASER, HENNING J., HALPIN K., GIBSON J.S. & STEWART A.J. (2021). Hendra virus: epidemiology dynamics in relation to climate change, diagnostic tests and control measures. *One Health*, **12**, doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100207.

YU F., KHAIRULLAH N.S., INOUE S., BALASUBRAMANIAM V., BERENDAM S.J., TEH L.K., IBRAHIM N.S., ABDUL RAHMAN S., HASSAN S.S., HASEBE F., SINNIAH M. & MORITA K. (2006). Serodiagnosis using recombinant Nipah virus nucleocapsid protein expressed in *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.,* **44**, 3134–3138.

*

* *

ЖИЧ: Нипах болон Хендра өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори бий.
(Хамгийн сүүлийн үеийн жагсаалтыг ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу:
https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Нипах болон Хендра өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

ЖИЧ: 2004 ОНД АНХ, 2022 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 20 (3.1.19)

ГАЛЗУУ ӨВЧИН (ГАЛЗУУ ӨВЧНИЙ ВИРУСИЙН БОЛОН БУСАД ЛИССАВИРУСИЙН ХАЛДВАР)

А. УДИРТГАЛ

Галзуу өвчин амьтны мэдрэлийн тогтолцоог гэмтээдэг *Mononegavirales* багийн *Rhabdoviridae* овгийн *Lyssavirus (Лиссавирус)* төрлийн вирусээр үүсгэгдэх (Kuhn нар, 2021; Walker нар, 2022) ба бүх сүүн тэжээлтэнд дамжин халдварлана. Галзуу өвчний улмаас 10 минут тутамд ойролцоогоор 1 хүн буюу жилд 60,000 хүн нас бардаг байна. Энэ вирус хүнд халдварладаг учраас халдварын сэжигтэй хүнээс авсан аливаа материалтай харьцахдаа Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагын тогтоосон аюулгүй ажиллагааны холбогдох журмыг баримтална (ДЭМБ, 2018). Лиссавирус эсхүл сэжигтэй амьтны материалтай харьцаж ажилладаг лаборатори өөрийн улсын био аюулын тусгаарлалт болон биохамгааллын дүрэм журам, түүнчлэн биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээгээр тогтоосон биоаюулгүй ажиллагаа, тусгаарлалтын зохих журмыг мөрдөнө (1.1.4: *Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, мал, амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* бүлгийг үз).

Галзуу өвчний вирус (ГӨВ) нь генетикийн болон эсрэгтөрөгчийн хувьд холбоотой бусад лиссавирусийн зүйлийг багтаадаг Лиссавирусийн төрөл доторх “Галзуу өвчний лиссавирус”-ийн зүйлийг ангилал зүйн хувьд төлөөлнө (ICTV, 2017)[1]. ГӨВ дэлхий дахинд тархсан бөгөөд амьтан, хүний галзуу өвчний бүртгэгдсэн тохиолдлын дийлэнх олонхыг бүрдүүлнэ. Бусад лиссавирус газар зүйн тархац, эзэн амьтны хувьд илүү хязгаарлагдмал бөгөөд тэдгээрийн ихэнхийг нийтийн болон амьтны эрүүл мэндэд нөлөө багатай сарьсан багваахайнаас ялган авчээ. Хэдий тийм ч шалгаж үзсэн бүх лиссавирус эмнэл зүйн хувьд ГӨВ-ээр үүсгэгдсэнээс ялгарахааргүй өвчин үүсгэдэг байна.

Лиссавирусийг эмгэг төрүүлэх, дархлаа төрүүлэх чанараараа ялгаатай наад зах нь гурван өөр фило бүлэгт хуваана (Kuzmin нар, 2010). Гэхдээ галзуу өвчний вируст вакцин нь генетикийн хувьд ялгаатай бүх лиссавирусийн эсрэг солбицон-хамгаалалт хангалттай түвшинд үүсгэдэггүй. Урьдчилан сэргийлэх зорилгоор болон халдварт өртсөний дараа хамгаалах зорилгоор галзуу өвчний эсрэг ердийн вакцин тарихад лиссавирусийн 2 ба 3 дугаар фило бүлгийн эсрэг солбицох-хамгаалалт маш бага эсхүл үүсээгүй байсан байна (Badrane нар 2001; Brookes нар, 2005; Hanlon нар, 2005). Халдвартай эсхүл халдварын сэжигтэй материалтай харьцан ажилладаг бүх ажилтанд урьдчилан сэргийлэх дархлаажуулалт хийхийг ДЭМБ-аас зөвлөдөг (WHO, 2013).

Тэжээвэр болон зэрлэг амьтанд галзуу өвчин туссаныг тодорхой илтгэх эмнэл зүйн шинж тэмдэг эсхүл эмгэг бие бүтцийн хувиралт байхгүй учир түүнийг лабораторийн шинжилгээнд тулгуурлан оношилно. Ийлдсэнд эсрэгбиеийн урвал хожуу илэрдэг, өвчилсөн амьтны үхлийн хувь өндөр байдаг учраас амьд байх үеийн оношилгоонд ийлдэс судлалын арга хэрэглэдэггүй ч түүнийг вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвалыг үнэлэх болон эпидемиологийн нөхцөл байдлын судалгаанд хэрэглэхэд маш их ач холбогдолтой.

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. Галзуу өвчнийг оношлох шинжилгээний арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	Зорилго					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Бодгалийг шилжүүлэхээс өмнө	Өвчнийг устгах бодлого	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах	Халдварын тархалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн

[1] https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/

		халдваргүйг тогтоох	хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх		тогтоох - тандалт	дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгчийг илрүүлэх, ялган таних						
ФЭБШУ (эсрэгтөрөгч илрүүлэх)	+++	–	+++	+++	+++	–
ИГХТС (эсрэгтөрөгч илрүүлэх)	+++	–	+++	+++	+++	–
Эсийн өсгөвөр халдварлуулах сорил (вирус ялгах)	–	–	+++	+++	+++	–
ХХВЯА (вирус ялгах)	–	–	+	+	+	–
Ердийн УТ-ПГУ (РНХ илрүүлэх)	+++	–	+++	+++	+++	–
Бодит цагийн УТ-ПГУ (РНХ илрүүлэх)	+++	–	+++	+++	+++	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
ВСУ	–	+++	+++	–	–	+++
ЕЛИЗА	–	–	+++	–	–	+++

Түлхүүр үг:

+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй
ЕЛИЗА= энзим холбоост дархлааны урвал;
УТ-ПГУ = урвуу транскрипцт полимеразагийн гинжин урвал;
ФЭБШУ = флюоресцент эсрэгбиеийн шууд урвал;
ИГХТС = иммунгистохимийн шууд түргэн сорил;
ХХВЯА =хулганад халдвар хийж вирус ялгах арга;
ВСУ = вирус саармагжуулах урвал.

1. Үүсгэгчийг илрүүлэх, ялган таних

Галзуу өвчний шинж тэмдэг өвөрмөц бус, амьтан бүрд харилцан адилгүй илэрдэг учраас эмнэл зүйн ажиглалт нь зөвхөн галзуу өвчинд сэжиглэх боломж олгоно. Өвчний вирус эсхүл түүний бүрэлдэхүүний зарим өвөрмөц хэсгийг лабораторийн шинжилгээгээр ялган таних нь галзуу өвчнийг найдвартай оношлох ганц арга юм.

Галзуу өвчний вирус идэвхээ түргэн алддаг тул оношилгоонд зориулан хөргөж бэлтгэсэн сорьцыг лабораторид хамгийн шуурхай хүргэх аргаар илгээнэ. Тээвэрлэлтийн нөхцөлийг “галзуу өвчнийг оношлох хэлхээ”-ний нэг хэсэг гэж үзэн олон улсын зааварчилгааг мөрдөнө.

Үр нөлөө, өвөрмөц чанар, найдвартай байдлаараа ялгаатай лабораторийн хэд хэдэн арга хэрэглэгдэнэ. Эдгээр аргыг үндсэндээ амьтны тархины эдэд хэрэглэдэг ч бусад эрхтэнд (жишээ нь шүлсний булчирхай) хэрэглэхэд мэдрэх чанар ба өвөрмөц чанар нь янз бүр болно. Тархинд галзуу өвчний вирус ялангуяа харааны төвгөр, тархины гүүр, уртавтар тархи хэсэгт элбэг байна. Тархины эд, тэр дундаа тархины баганаас сорьц авч шинжилнэ (Bingham & van der Merwe, 2002). Флюоресцент эсрэгбиеийн шууд урвал (ФЭБШУ) бол галзуу өвчнийг оношлоход хамгийн өргөн хэрэглэдэг арга юм.

1.1. Тархины эд цуглуулах

Галзуу өвчний сэжигтэй тохиолдлын үед төв мэдрэлийн тогтолцооны эрхтэн эдтэй болгоомжтой харьцах шаардлагатай. Ямагт хувийн хамгаалах хэрэгсэл (бээлий, нүүр болон амны хаалт) өмсөх ба тоосонцор, мананцар үүсэхээс хамгаалахад анхаарна. Гэмтэл, бохирдол авахаас сэргийлэн хурц иртэй багаж хэрэгсэл, хайч, хутгыг болгоомжтой хэрэглэнэ.

Задлан шинжилгээний өрөөнд амьтны гавлын ясыг нээж тархийг аваад ялангуяа тархины гүүр, Аммоны эвэр, харааны төвгөр, тархины бор гадарга, бага тархи, уртавтар тархийг хамруулан тохирох сорьцыг авах нь хамгийн зохистой. Гавлын ясыг нээлгүйгээр тархины зарим хэсгээс сорьц авдаг өөр хувилбарыг хэрэглэж болно. Энэ аргыг доор буюу Б.1.1.1

Дагзны том нүхээр тархины сорьц авах болон Б.1.1.2 *Нүдний ухархайн араас тархины сорьц авах* хэсэгт тайлбарлав.

1.1.1. Дагзны (нугасны) том нүхээр тархины сорьц авах

Юм уух 5 мм-ийн хуванцар соруур, 2 мл-ийн нэг удаагийн хуванцар соруур эсхүл 1-2 мл-ийн хуванцар тариурыг дагзны том нүхээр нүдийг чиглүүлэн шургуулна. Сорьцыг Аммоны эврийн суурь, бага тархи, тархины бор гадарга, уртавтар тархинаас авна. Юм уух соруур хэрэглэж байгаа бол тархины эд соролтоор гадагш цацагдахаас сэргийлж түүнийг хуруугаараа чимхэж барина.

1.1.2. Нүдний ухархайн араас тархины сорьц авах

Энэ аргаар (Montano Hirose нар, 1991) нүдний ухархайн арын хананд гуурс хэлбэрийн цоологчоор нүх гаргаж уг нүхээр биопсийн тохирох зүүг оруулна. Сорьц авах тархины хэсэг нь өмнөх аргынхтай ижил байна.

1.2. Сорьц тээвэрлэх

Сэжигтэй материалыг газраар тээвэрлэхдээ олон улсын хэмжээнд аюултай ачаа газраар тээвэрлэх дүрэм журмыг баримтлан тээвэрлэнэ. Олон улсын хэмжээнд агаараар тээвэрлэх бол Олон улсын агаарын тээврийн холбооны “Аюултай ачаа тээвэрлэх журам”-ыг мөрдөнө. Эдгээр журмыг 1.1.3. “*Биологийн материалыг тээвэрлэх”* бүлэгт товчлон оруулав.

Хэрэв сорьцыг хөргөж эсхүл хөлдөөж илгээх боломжгүй бол хадгалааслах бусад аргыг хэрэглэж болно. Оношлох шинжилгээнд хэрэглэх аргаас хамаарч дараах хадгалааслагчаас сонгоно

i) Формалинд бэхжүүлсэн дээж

Формалинд бэхжүүлсэн дээжийг (Фосфатын буфержүүлсэн 10%-ийн давсны уусмалд [ФБУ]) ФЭБШУ, иммунгистохими, энгийн болон бодит цагийн ПГУ-аар шинжилж болох боловч шинэ дээж шинжлэхтэй харьцуулахад шинжилгээний мэдрэх чанар нь буурч болох учраас бэхжүүлэх аргыг өөрчлөн сайжруулах шаардлагатай (Warner нар, 1997). Формалинаар бэхжүүлэхэд вирус идэвхгүйжих тул вирус ялгах боломжгүй болно.

ii) Глицерин/фосфатын буфержүүлсэн давсны уусмал

Тээвэрлэхэд зориулан оношилгооны сорьцыг глицерин 50%-иар агуулсан ФБУ-ын холимогт байлгаж үүсгэгчийн халдварлах чанарыг нэлээд хэд хоног уртасгаж болно. Глицерин/ФБУ нь бактерийн идэвхийг сулруулснаар сорьцыг муутгадаг хими, биологийн нөлөөнөөс хамгаална. Галзуу өвчний вирус дулаанд мэдрэг учир энэ арга нь дээж дэх вирусийн хэмжээ буурахаас хамгаалж чадахгүй. Хэт халуун (30°C-аас дээш) нутгаар ердийн нөхцөлд тээвэрлэхэд ийм хамгаалалтын нөлөө хэдхэн өдрөөс хэтэрдэггүй. Ийм учраас глицерин/ФБУ-д хийсэн сорьцыг аль болохоор хөргүүрт хадгална. Глицерин/ФБУ-д вирус идэвхгүйжихгүй учраас ийм сорьцыг бүх аргаар шинжилж болно.

iii) Молекул түвшний шинжилгээнд зориулан хадгалааслах

Молекул түвшний шинжилгээний хувьд шүүлтүүрийн цаасанд шингээсэн нуклеин хүчил ялгах хайлуулагч буфер болон РНХ-ийн хадгалааслагч буфер хэрэглэж болно (Picard-Meyer нар, 2007). Эдгээр буфер нь галзуу өвчний вирусийн РНХ-ийг илрүүлэх, цаашлаад галзуу өвчний вирусийн омгуудын генетик шинж чанарыг тогтоох шинжилгээний сорьцод агуулагдах галзуу өвчний вирусийн РНХ-г хадгалахын зэрэгцээ сорьцыг биоаюулаас урьдчилан сэргийлэх тусгай арга хэмжээ авалгүйгээр орчны ердийн температурт тээвэрлэх боломж олгоно.

1.3. Лабораторийн оношилгоо

1.3.1. Галзуу өвчний вирусийн эсрэгтөрөгчийг иммунгистохимийн аргаар ялган таних

i) Флюоресцент эсрэгбиеийн шууд арга (ФЭБША)

Галзуу өвчний оношилгоонд хамгийн өргөн хэрэглэдэг, ДМАЭМБ, ДЭМБ-ын зөвлөсөн арга бол ФЭБША юм. Энэ аргыг тархины дардас түрхцэд шууд хэрэглэнэ. Энэ аргыг эсийн өсгөвөрт эсхүл оношилгооны зорилгоор халдвар хийсэн хулганын тархины эдэд галзуу өвчний вирусийн эсрэгтөрөгч байгаа эсэхийг батлахад бас ашиглана. ФЭБША нь мэдрэх болон өвөрмөц чанараар маш өндөр (96% - 99% хооронд) бөгөөд аваад 2 цаг болоогүй шинэ дээж шинжлэхэд найдвартай үр дүн өгнө. Мэдрэх чанар нь дээж, түүний өөрийн задрах хугацаа (McElhinney нар, 2014) болон дээжийн төрлөөс (Barrat & Aubert, 1995) хамаарна.

Тархины багана, бага тархи орсон тархины эдийн нийлмэл сорьцоос дардас түрхцийг бэлтгэнэ. Хэрэв бага тархинаас авах боломжгүй бол Аммоны эврийг хөндлөн огтолж сорьц авч болно. Түрхцийг хүйтэн (–20°C), 100%-ийн дээд зэрэглэлийн ацетонд наад зах нь 20 минут бэхжүүлэх эсхүл тавиур шилийг барьж дөлөн дундуур 2-3 удаа өнгөрүүлэх замаар халуунаар бэхжүүлнэ. Түрхцийг агаарт хатаасны дараа тавиур шилийг ажлын төвшрүүлэгтэй болтол шингэлсэн флюоресцеин изотиоцианат (ФИТС)-ээр тэмдэглэсэн галзуу-эсрэг олон гарлын эсхүл ижил гарлын эсрэгбиеийн коньюгатаар бүрхэж, чийгээ барьдаг хайрцагт 37°C-д 30 минут будна.

ФХЭБШУ-д хэрэглэх түрхцийг флюоресцент микроскоп, гэрлийн тохирох долгионы урт (490 нм, 510 нм) бүхий шүүлтүүр ашиглан харж өвөрмөц гэрэлтэлтийг шалгана. Нуклеокапсид уургийн бөөгнөрлийг түүнтэй холбогдсон коньюгатын өвөрмөц флюоресцэнт гэрэлтэлтээр ялгаж танина. ФХЭБШУ-ын бэлдмэл тус бүрийг дадлагажиж туршлагажсан хоёр шинжлэгч тус тусдаа харж үр дүнг гаргахыг зөвлөдөг. Эсрэгтөрөгч бэхлэгдэх нуклеокапсид уургийн тогтвортой хэсэг нь худалдаанд гарсан орчин үеийн галзуу-эсрэг олон гарлын эсрэгбиеийн коньюгатаар (тархины эдийн дээж шинжлэн оношлох зориулалттай) бүх лиссавирусийг ялган таних боломж олгодог бол галзуу-эсрэг ижил гарлын эсрэгбиеийн коньюгат нь өөр өөр лиссавирусийг мэдэрч илрүүлэх чанараараа дутуу байж болно. Флюоресцент эсрэгбиеийн коньюгатыг, ялангуяа тухайн улс дотооддоо хийсэн бол хэрэглэхийнхээ өмнө түүний өвөрмөц болон мэдрэх чанарыг бүрэн баталгаажуулсан байх ёстой.

Глицеринд хадгалсан дээжийг угаасны дараа, харин формалинд хадгалсан дээжийг уураг хайлуулах энзимээр боловсруулсны дараа ФХЭБШУ-аар шинжилж болно (Warner нар, 1997). Гэвч формалинаар бэхжүүлсэн эсхүл энзимээр боловсруулсан дээжийг ФХЭБШУ-аар шинжлэх нь шинэ дээж шинжлэхтэй харьцуулбал ямагт найдвар бага, илүү төвөгтэй байдаг (Barrat, 1992).

ФХЭБШУ-ын дүн эргэлзээтэй гарах эсхүл халдварт хүн өртсөн аливаа тохиолдолд дээжийг дахин шинжлэх эсхүл өөр сорьц авч ФХЭБШУ-аар шинжлэхийг зөвлөдөг. Энэ нь ялангуяа дээж муудсан эсхүл эргэлзээтэй үед чухал юм.

а. Шинжилгээ хийх заавар

1) Тархины эдийн хяналтын дардаст зориулж хяналтын хоёр тавиур шил (нэг нь эерэг, нөгөө нь сөрөг), тархины шаардлагатай хэсгээс авсан дээжийг хосоор шинжлэхэд зориулж тавиур хоёр шил буюу микроскопын нийт дөрвөн тавиур шилийг тэмдэглэнэ.
2) Уудаг цаасан дээр тавьсан эд дээр тавиур шилийг урвуу харуулан дарж эдийг наалдуулах байдлаар тархины эдийн хяналтын дардас түрхэц (нэг нь эерэг, нөгөө нь сөрөг), түүнчлэн шинжлэх дээжийн дардас түрхэц бэлтгэнэ.
3) Түрхэц бүхий бүх тавиур шилийг агаарт хатаана.
4) Биоаюулгүйн шүүгээнд бүх түрхцийг хүйтэн (–20°C) ацетонтой Коплины саванд хийгээд наад зах нь 20 минут байлгана.
5) Түрхцийг Коплины савнаас гаргаад агаарт хатаана.

6) ФИТС-ээр тэмдэглэсэн галзуугийн вирусийн эсрэг коньюгатыг үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу бэлтгэнэ.

7) Ажлын шингэлэлт бүхий коньюгатыг эсрэг болон сөрөг хяналтын түрхэц, шинжлэх дээжийн бүх түрхэц дээр тэдгээрийг бүрэн бүрхэх хэмжээгээр нэмнэ.

8) Түрхцийг дулаан тогтоогуурын чийгээ барьдаг хайрцагт хийж 37°C хэмтэй дулаан тогтоогуурт 30 минут байлгана.

9) Түрхцийг гаргаад Коплины саванд хийж 0.1М ФБУ 7.2-оор 5 минут угаагаад дараа нь шинээр бэлтгэсэн ФБУ-аар 5 минут нэмж угаана.

10) Түрхцийг агаарт хатаана.

11) 50% глицерин/50% ФБУ ашиглан бүрхүүл шилийг түрхэц дээр наана.

б. Үр дүн

Түрхцийг нарийн зурвас цонх бүхий хөх спектрийн (475-490 нм) өдөөх шүүлтүүр ашиглан 488 нм (FITC)-д өдөөх чадалтай флюоресцент микроскопоор уншина. Хөх спектрийн шүүлтүүр нь долгионы уртын өдөөлтийг бууруулна. Түрхэц бүрийг галзуугийн вируст өвөрмөц флюоресценц буюу гэрэлтэлт (энэ нь вирусийн эсрэгтөрөгч байгааг харуулна) байгаа эсэхийг 200х ба түүнээс дээш өсгөлтөөр харж шалгана. Өвөрмөц гэрэлтэлт нь ихэвчлэн эсийн бөөмийн эргэн тойронд эсхүл мэдрэлийн утаслаг эсэд алиман ногоон тод өнгийн гэрэлтэлтээр илэрнэ. Бүдэг ногоон эсхүл улаан/ногоон өөрөө гэрэлтэх мөхлөг харагдвал эерэг гэж үзэхгүй. Эерэг хяналтын түрхцийг ямагт эхэнд нь уншина.

Дээжийн түрхцийг унших. Эдийн түрхцийг маш анхааралтай шалгах ба шаардлага гарвал харьцуулах зорилгоор эерэг хяналтыг эргэж харна.

Өөр нэг шинжлэгч бүх түрхцийг шалгах ба аль ч шинжлэгчийн онош таарч байх ёстой.

ii) Иммунгистохимийн түргэн шууд сорил (ИГХТС)

ИГХТС нь ФХЭБШУ-тай мэдрэх болон өвөрмөц чанараар ойролцоо учир түүнийг ФХЭБШУ-ын оронд галзуу өвчний тогтмолжсон оношилгоонд ашиглаж болно (Lembo нар, 2006). ИГХТС-ын зарчим нь стрептавидин-биотин пероксидазагийн будаг хэрэглэдгээс бусдаар ФХЭБШУ-тай адилхан юм (Coetzer нар, 2014; Madhusudana нар, 2012; Rupprecht нар, 2014). Энэ сорилыг флюоресценц микроскопгүй лабораторид хэрэглэж болно. Анхдагч эсрэгбиеийг хэрэглэхийн өмнө түүний мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг тухайн бүс нутгийн лиссавирусийн олон янз байдлыг харгалзан үзэж бүрэн баталгаажуулсан байх хэрэгтэй.

а. Шинжилгээ хийх заавар

1) Төв мэдрэлийн тогтолцооны эдийн сэжигтэй сорьц (тархины багана хэсгийг хамруулсан)-оос тэмдэглээ бүхий тавиур шил дээр дардас түрхэц бэлтгэнэ (ямагт стандарт эерэг ба сөрөг хяналт оруулна).

2) Түрхцийг тасалгааны хэмд агаарт 5 минут хатаана.

3) Түрхцийг тасалгааны хэмд Коплины сав эсхүл тохирох бусад саванд хийгээд буфержүүлсэн 10%-ийн формалинд дүрж 10 минут байлгана.

4) Угаах буфер дэх (ФБУ + 1% Твин 80 – ТФБУ) илүүдэл бэхжүүлэгчийг зайлуулахын тулд түрхцийг хэд хэдэн удаа дүрж зайлна.

5) Түрхцийг 3%-ийн устөрөгчийн хэт исэлд 10 минут дүрнэ.

6) Түрхцийг ТФБУ-д дүрж зайлах маягаар устөрөгчийн хэт ислийн илүүдлийг зайлуулсны дараа ТФБУ бүхий өөр саванд дүрнэ. ТФБУ-д дүрсэн түрхцээс нэгийг авч (бусдыг дүрээстэй орхино) илүүдэл буферийг сэгсэрч зайлуулаад үлдсэн буферийг тавиур шил дээрх эдийн дардас тойрсон хэсгийн захаас нь уудаг цаасанд шингээж авна.

7) Анхдагч эсрэгбиеийн коньюгатаас (нуклео уургийн эсрэг олон гарлын эсхүл ижил гарлын биотинжүүлсэн эсрэгбие) дардсыг бүрхтэл нь

нэмнэ. Чийгээ барьдаг хайрцагт тавьж 10 минут байлгана. Үүний тулд норгосон цаасан алчуур дээр түрхцээ тавьж эсийн өсгөврийн хавтангийн хуванцар таг эсхүл бусад энгийн бүрхүүлээр бүрхэх арга хэрэглэж болно.

8) Үүний дараа түрхцийг сэгсэрч илүүдэл коньюгатыг авна. Түрхцийг ТФБУ-д дүрж зайлна. Түрхэц дээрх илүүдэл ТФБУ-ыг сэгсэрч зайлуулсны дараа дардас тойрсон буфер үлдвэл уудаг цаасанд захаас нь шингээж авна.

9) Дардас бүхий тавиур шилийг бүтэн бүрхтэл стрептавидин-пероксидазагийн хам нэгдлээс хийж бэлдмэл бүрийг боловсруулна. Чийгээ барьдаг хайрцагт хийж тасалгааны хэмд 10 минут тавина. Үүний дараа илүүдлийг сэгсэрч зайлуулна.

10) Түрхцийг ТФБУ-л дүрж зайлна. Илүүдэл буферийг сэгсэрч зайлуулаад үлдсэн буферийг дардас тойрсон хэсгийн захаас нь уудаг цаасанд шингээж авна.

11) Түрхцийг амино-этилкарбозолын (АЭК) субстраттай хамт (жич: бусад тохирох хромоген хэрэглэж болно) байлгана. АЭК-ын нөөц уусмал бэлтгэхдээ 20 мг нэг шахмал 3-амин 9-этил карбозолыг 5 мл N,N, диметил формамид бүхий шилэн цодон эсхүл саванд хийж уусгана. АЭК-ын нөөц уусмалыг 4°С-д 1-2 сар хадгална. АЭК-ын ажлын шингэлэлт бэлтгэхдээ 15 мл-ийн хурилдуурын хурилдуурын хуруу шилэнд 10 мл-ийн хуванцар сорууруар 7 мл ацетатын буфер хийнэ. АЭК-ын нөөц уусмалаас 0.5 мл-ийг 1 мл-ийн шилэн эсхүл Пирексийн сорууруар авч хийгээд устөрөгчийн хэт ислийн 3%-ийн уусмалаас 75 мкл-ийг нэмнэ. 15 мл-ийн өөр хуруу шилэнд наилон шүүлтүүрээр (0.45 мкм) шүүж хийнэ. Холимог нь бэлтгэснээс хойш 2-3 хоног тогтвортой байдаг тул түүнийг яг хэрэглэхийнхээ өмнө бэлтгэнэ. Тавиур шил дээрх дардаст түрхцийг бүрэн бүрхтэл урвалжаас нэмээд чийгээ барьдаг хайрцагт тасалгааны хэмд 10 минут байлгана.

12) Түрхцийг нэрмэл усанд дүрж зайлна.

13) Шингэлсэн гематоксилинээр 2 минут тодосгох будалт хийнэ.

14) Түрхцийг ионгүйжүүлсэн/нэрсэн усанд яаралтай дүрж зайлан будгийг зайлуулна. Илүүдэл будгийг бүрэн зайлуулахын тулд ионгүйжүүлсэн/нэрсэн шинэ усанд хоёр дахь удаагаа дүрж зайлна.

15) Түрхцийг шинэ нэрмэл усанд шилжүүлэн хийнэ. Түрхэцтэй нэг нэгээр ажиллаж ионгүйжүүлсэн/нэрсэн усны үлдцийг сэгсрэн зайлуулж дардас тойрсон хэсгийн захаас нь уудаг цаасанд шингээж аваад усанд уусдаг барьцалдуулагч орчин хэрэглэж бүрхүүл шилийг наана. Бүрхүүл шилээр бүрхэхээс өмнө түрхцийг хатааж болохгүй. Хэрэв олон тооны түрхэц будаж байгаа бол бүрхүүл шил наахаас өмнө түрхцийг ионгүйжүүлсэн/нэрсэн усанд байлгана.

16) Түрхцийг гэрлийн микроскопоор 20х дурандуур ашиглан харааны талбайг бүхэлд нь, харин 40х дурандуур ашиглан илүү өсгөлтөөр харж шалгана. АЭК болон гематоксилинээр тодосгох будалт хийсэн тохиолдолд лиссавирусийн эсрэгтөрөгч нь мэдрэлийн эсийн хөх дэвсгэр дээр эсийн цитоплазм дотор улаавтар оршихуун байдалтай харагдана.

1.3.2. Вирус ялгах

Эдгээр аргаар эсийн өсгөвөр эсхүл лабораторийн амьтан ашиглан дээжээс галзуу өвчний амьд вирус (репликацид орж байгаа) илрүүлнэ. ФХЭБШУ, ИГХТС, эсрэгтөрөгч илрүүлэх бусад арга эсхүл УТ-ПГУ-ын үр дүн эргэлзээтэй гарвал энэ аргыг батлах шинжилгээ болгон ашиглана. Хулганад халдвар хийж вирус ялгах (ХХВЯ) аргыг боломжтой бүх нөхцөлд эсийн өсгөврийн аргаар сольж хэрэглэнэ. Эсийн өсгөврийн арга нь мэдрэх чанарын хувьд ХХВЯ арга шиг (Robardet нар, 2011; Rudd & Trimarchi, 1989) мөртөө өртөг хямд, хариу нь илүү түргэн гардаг, туршилтын амьтан хэрэглэдэггүй арга юм. Галзуу өвчний тогтмолжсон оношилгооны явцад

шинжилгээний дээжээс вирус ялгахдаа хулганад халдвар хийж вирус ялгах аргаас илүүтэй вирус ялгах эсийн өсгөврийн аргыг ямагт чухалчлан сонгох хэрэгтэй.

i) Эсийн өсгөвөр халдварлуулах сорил

Америкийн стандарт өсгөврийн сан (ATCC)-ийн N2a, CCL-131 зэрэг неиробластом эс нь лиссавирусийн халдварт маш их мэдрэмтгий эс юм. Энэхүү эсийг үнээний хээлийн ийлдэс (FCS) 5%-иар агуулсан Далбескогийн сайжруулсан Ийглийн тэжээлт орчинд (DMEM) эсийн өсгөврийн савнаас хамааруулан CO_2-г 0.5% эсхүл 5%-иар оруулан 37°C хэмтэй дулаан тогтоогуурт өсгөвөрлөнө. Эсийн өсгөврийн сорилыг олон үүрт хавтан, олон тасалгаат тавиур шил эсхүл бүрхүүл шил ашиглан тавьж болно. Өвөрмөц чанарыг ихэсгэх үүднээс нэмэлт зорчуулалт хийх, тэр дундаа T25 өсгөврийн колбо хэрэглэн үр дүн нь сөрөг болох нь батлагдтал голдуу дараалсан гурван зорчуулалт хийнэ. Эс эмгэгшүүлэх нөлөө нь энэ сорилын үр дүнгийн найдвартай байдлыг хязгаарладаг хүчин зүйл юм. Иймд антибиотик нэмэх, тэжээлт орчныг солих болон дээжийг шингэлэхээс өмнө өсгөвөрлөх хугацааг багасгах (35 минут хүртэл богиносгох) зэргээр эсийн эмгэгшлийг бууруулах арга хэрэглэнэ. Эсийн өсгөврийн сорил болон түүний хувилбар болохоор өөр аргыг хэрэглэхийн өмнө бүрэн баталгаажуулсан байна.

а. 96 үүрт хавтан ашиглах заавар

1) Колбон дахь эсийн сарнимал өсгөврөөс шинээр бэлтгэсэн 2-3 хоногийн настай 2×10^5 эс/мл эс агуулсан 200 мкл цийдмэгийг 96 үүрт хавтангийн 4 үүрэнд хийж, тархины нэгэн жигд болгосон тунгалаг 100 мкл шингэнийг (ФБУ-д 20%, 0.1 М, pH 7.4) нэмнэ.

2) 37°C-д 5% CO_2 -той орчинд 24 цаг өсгөвөрлөсний дараа үүр тус бүр дэх дээд шингэн хэсгийг аваад үүр тус бүрд 200 мкл шинэ тэжээлт орчин нэмнэ.

3) Дахин 72 цаг өсгөвөрлөсний дараа сорууpаар дээд шингэн хэсгийг авч шаардлагатай бол цаашдын зорчуулалтад зориулан хадгална.

4) Эсийг 80% ацетонд бэхжүүлж, 37°C-д флюоресцент эсрэгбиеэр үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу 30 минут будна.

Эсийн эмгэгшлийг бууруулах үүднээс тэжээлт орчин солихоос өмнөх өсгөвөрлөх хугацааг багасгах, эсийн нэвчүүлэлтэд нөлөөлөх бодис (жишээ нь DEAE-декстран) хэрэглэх, үргэлжлүүлэн зорчуулах зэрэг өөр хувилбар арга бий. Өвөрмөц чанарыг нэмэх үүднээс гурав хүртэл зорчуулалт хийхээр тооцоолно.

б. 8 тасалгаат хавтан ашиглах заавар

1) Тархины нэгэн жигд болгосон тунгалаг 50 мкл шингэнийг (үнээний хээлийн халааж идэвхгүйжүүлсэн ийлдсээр 0.1М, pH 7.4 болгосон ФБУ-аас бүрдэх субстратын 20%) колбо дахь эсийн сарнимал өсгөврөөс шинээр бэлтгэсэн 10^5 эс/мл бүхий 400 мкл цийдмэгт нэмнэ.

2) 37°C-д 5% CO_2-той орчинд 24 цаг өсгөвөрлөсний дараа тасалгаа тус бүр дэх дээд шингэн хэсгийг аваад тасалгаа тус бүрд 400 мкл шинэхэн тэжээлт орчин нэмнэ.

3) Дахин 24 цаг (эсхүл түүнээс илүү) өсгөвөрлөсний дараа дээд шингэн хэсгийг аваад тасалгааны хэсгүүдийг авч эсийн үеийг хатаан өндөр зэрэглэлийн цэвэр, хүйтэн 80%-ийн ацетонд бэхжүүлнэ.

4) Бэхжүүлсэн эсийн үеийг дараа нь 37°C-д үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу флюоресцент эсрэгбиеэр 30 минут будна.

в. Өөр хувилбар заавар

1) Колбон дахь эсийн сарнимал өсгөврөөс авч DEAE декстраны ажлын уусмалд (25 мл DMEM-д 0.2 мл декстраны нөөц уусмал. Декстраны нөөц уусмалыг 0.50 г DEAE- декстраныг 100 мл ФБУ [Хэнкс]-д уусгаад ариутгах шүүлтүүрээр шүүж бэлтгэнэ) шинээр бэлтгэсэн 2 х 10^6 эс/мл бүхий 500 мкл цийдмэгтэй тархины нэгэн жигд болгосон тунгалаг 500

мкл шингэнийг (өсгөвөрлөх тэжээлт орчинд 20%-иар [ж/э] [90% DMEM, 1.0% үнээний хээлийн ийлдэс (ҮХИ), 2% антибиотик] бэлтгээд ойролцоогоор 700 ***g*** -д (10 минут хурилдуурдана) холино.

2) 37°C-д 5% CO_2-той орчинд 30 минут өсгөвөрлөсний (өсгөвөрлөх явцад эсийн цийдмэгийг хоёр эсхүл гурван удаа болгоомжтой хутгана) дараа эсийн цийдмэгийг аяархан хурилдуурдаад эсийн үлдэгдлийг 10 мл шинэ DMEM-д хийж дахин шингэлнэ.

3) Эсийн өсгөврийн колбод (T25) эсийн цийдмэгээс 8 мл хийх ба 2 мл-ийг 6 эсхүл 24 үүртэй хавтанд эсхүл Петрийн аяганд (35/10 мм) хийж ФЭБШУ-аар халдвар илрүүлэхэд хяналт болгон хэрэглэнэ.

4) Дараагийн 3-4 хоног өсгөвөрлөсний дараа хяналтын хавтангаас дээд шингэн хэсгийг сорууураар авч устгаад T25 колбыг хэвээр үлдээнэ.

5) Хяналтын хавтанг 80%-ийн ацетонд бэхжүүлсний дараа лабораторийн арга зүйн дагуу флюоресцент эсрэгбиеэр будаж флюоресцент урвуу микроскопоор харна.

6) Хэрэв хяналтын хавтан сөрөг дүнтэй байвал T25 колбын эсийг трипсинжүүлээд шинэ DMEM-д 1:2-оос 1:4 хүртэл харьцаагаар хувааж, эсийн цийдмэгийг эсийн өсгөврийн колбо (8 мл) болон 6 эсхүл 24 үүртэй хавтанд эсхүл Петрийн аяганд (2 мл) хийнэ.

7) 4-6 дахь шатыг давтана. Сөрөг үр дүнг батлахын тулд дараалсан гурван удаагийн зорчуулалт хийнэ.

Дээр бичсэн (а) болон (б) арга зүй нь өсгөврийн зөвхөн шингэн хэсгийг дараалан зорчуулахад хэрэглэх бол зорчуулалтын (в) заавар нь халдвар авсан байж болзошгүй эсийн дан үеийг тусгаарлахад үндэслэсэн учир вирус бага агуулсан дээжээс вирус ялгах ажлыг хөнгөвчилнө.

ii) Хулганад халдвар хийх арга

Гурваас арав хүртэл тооны 3-4 долоо хоногийн настай (12–14 г) хулгана эсхүл шинэ төрсөн 2 хоногийн настай гөлчгий авч мэдээгүйжүүлсний дараа тархинд нь халдвар хийнэ. Антибиотик агуулсан изотоник буфер уусмалд тархины эд (тархины бор гадарга, Аммоны эвэр, харааны төвгөр, уртавтар тархи)-ийг 10–20%-иар (ж/э) хийж нэгэн жигд болгосон шингэний дээд талын тунгалаг шингэн (дөнгөж төрсөн гөлчгийд 0.01 мл, бие гүйцсэн хулганад 0.03 мл хүртэл) хэсгийг халдвар хийхэд ашиглана.

Халдвар хийх хулганыг мэдээгүйжүүлнэ. Хулганыг 28 хоногт өдөр бүр ажиглан үхсэн хулгана бүрд ФЭБШУ эсхүл ИГХТС-оор галзуу өвчний шинжилгээ хийнэ. Халдварын үр дүнг гөлчгийд түргэн илрүүлэхийн тулд халдвар хийснээс хойш 5, 7, 9, 11 дэх хоногт нэг хулганы үзэж шалгана. Эхний 4 хоногт хулгана үхвэл өвөрмөц бус (стресс/бактерийн халдвар) шалтгаант хорогдол гэж үзнэ.

Лабораторид эсийн өсгөврийн баталгаажсан, найдвартай ажиллагаатай тасаг байгаа бол амьд амьтан ашиглалгүйгээр бага зардал гарган илүү үр дүнд түргэн хүрэх үүднээс хулганад халдвар хийх аргыг боломжтой бүх нөхцөлд эсийн өсгөврийн аргаар солихыг чухалчлах хэрэгтэй. Гэхдээ хулганад халдвар хийх нь шинжилгээний дүн эерэг гарах тохиолдолд үүсгэгчийн омгийг ялган шинж чанарыг судлахад зориулан нэг хулганын тархинаас их хэмжээний вирус ялгах боломж олгодог, нөгөө талаар бусад арга (жишээ нь эсийн өсгөвөр) хэрэглэх туршлага, нөхцөл бүрдээгүй нөхцөлд хэрэглэхэд хялбар зэрэг давуу талтай арга юм.

1.3.3. Иммунхроматографийн түргэн сорил

Вирусийн эсрэгтөрөгч илрүүлэх зориулалттай хөндлөн нэвчин нүүх сорил гэж бас нэрлэгддэг иммунхроматографийн түргэн сорилууд худалдаанд гарсан байна. Зарим судалгаагаар янз бүрийн түргэн сорилыг үйлдвэрлэгчийн зааврыг чанд мөрдөн хэрэглэсэн ч оношилгооны мэдрэх чанар хангалтгүй эсхүл бараг байхгүй байсан зэргээр өөр хоорондоо маш их ялгаатай үр дүн үзүүлж байснаас гадна сорилын цомгийн цуврал хооронд болон оношилгоонд хэрэглэсэн дээжийн төрлөөс хамааран ялгаатай үр дүн гарч байсан нь тогтоогджээ (Eggerbauer нар, 2016; Klein

нар, 2020). Тэдгээр сорилын зарим нь ялангуяа үйлдвэрлэгчийн зааврыг өөрчлөн хэрэглэхэд мэдрэх болон өвөрмөц чанарын хувьд өндөр байгааг хээрийн судалгаагаар харуулсан буюу хээрийн дээжийг шинжлэн мэдрэх чанарыг ФЭБША-тай харьцуулахад 93%-100%-ийн хооронд хэлбэлзэж байсан байна (Lechenne нар, 2016; Markotter нар, 2009; Nishizono нар, 2008; Servat нар, 2012). Гэсэн хэдий ч түргэн сорилыг ДМАЭМБ-аас зөвлөсөн арга болгохын өмнө оношилгооны зохих дээжийг ашиглан түүний мэдрэх чанар, тогтвортой болон баталгаат чанарыг улам сайжруулах шаардлагатай хэвээр байна. Хэрэв түргэн оношлуур нь тандалт хийх, халдвар илрүүлэх зорилгоор хэрэглэж болох үр дүн үзүүлсэн бол үйлдвэрлэгч ДМАЭМБ-ын оношилгооны цомгийн бүртгэлд бүртгүүлэх хүсэлтээ гаргаж болно[2].

Бүтээгдэхүүн-өвөрмөц мэдрэх болон өвөрмөц чанараас хамаарч үр дүнгийн нэмэлт баталгаажуулалтыг бусад үндсэн оношилгооны аргуудыг (ФЭБША, Эсийн өсгөвөр халдварлуулах сорил, УТ-ПГУ) ашиглан хийнэ. Тиймээс төв лабораториудад түргэн сорилыг тандалтын арга хэрэгсэл болгон ашиглах бол түүнтэй зэрэгцүүлэн хэрэглэх стандарт арга зүйг бий болгох эсхүл улам сайжруулах шаардлагатай. Хэдий тийм ч амьтанд хазуулсан хохирогч түргэн сорилд эерэг дүн үзүүлбэл энэ нь түүнд галзуу өвчин тусахаас сэргийлэх арга хэмжээ авах хангалттай үндэслэл болно.

1.3.4. Эсийн өвөрмөц шинжит гэмтлийг гистологийн шинжилгээгээр ялган таних

Негрийн биенцэр нь вирусийн нийлж бөөгнөрсөн уургууд бөгөөд сонгомол аргаар будахад уургийн энэ бүтцийн зөвхөн хүчиллэг будагтай холбогдсон байдлыг илрүүлнэ. Парафинд цутгасан тархины эдийн зүсмэг будах арга нь (жишээ нь Маннын арга) хугацаа их зардаг, мэдрэх чанар доогуур, ФЭБШУ, ИГХТС-ын аргаас илүү өндөр өртөгтэй юм. Эдийн бэхжүүлээгүй түрхэц шинжлэх Селлерийн аргын мэдрэх чанар маш бага бөгөөд зөвхөн шинэ дээж шинжлэхэд тохиромжтой. Эдгээр аргыг тогтмолжсон оношилгоонд хэрэглэхээ нэгэнт больжээ.

1.3.5. Урвуу транскрипцийн полимеразагийн гинжин урвал (УТ-ПГУ)

УТ-ПГУ-ын шинжилгээний арга нь сэжигтэй дээжид амьд вирус байхгүй байсан ч лиссавирусийн гаралтай рибонуклеин хүчлийг (РНХ) илрүүлэх мэдрэмтгий арга юм.

Лиссавирусийн репликацийн мөчлөг вирусийн нуклео уургийг кодлодог N генийг 3’ төгсгөл рүү чиглэсэн генүүдэд транскрипцийн үечлэлээр хамгийн их хэмжээгээр хуулбарлахыг зааж өгдөг тул вирусийн генийн 3' төгсгөл орчмыг онилох УТ-ПГУ-ын шинжилгээг хамгийн мэдрэмтгий гэж үздэг.

УТ-ПГУ-нь ДМАЭМБ-ын гаргасан баталгаажуулалтын стандартыг (1.1.6 “*Газрын амьтны халдварт өвчний оношилгооны аргыг баталгаажуулах зарчим, арга”* хэсгийг үзэх) хангаж байх ёстойн дээр дэлхий дахинаа эргэлдэж байгаа галзуу өвчний вирусийн төрөл бүрийн омгийг илрүүлэх боломжтой байх ёстой. РНХ ялгах төрөл бүрийн арга (гараар ялгах арга, энгийн баганат эсхүл соронзон үрэлд суурилсан РНХ ялгах худалдаанд гарсан арга) байгаа ба тэдгээр нь мэдрэх чанараараа ялгагдана.

ДМАЭМБ-ын стандартын дагуу хийсэн үнэлгээгээр УТ-ПГУ- нь (1.1.6 дугаар бүлэг) мэдрэх болон өвөрмөц чанарын хувьд ФЭБШУ, ИГХТС-той адилхан байгаа нь тогтоогдсон, мөн одоогоор мэдэгдэж байгаа бүх лиссавирусийг сайн илрүүлэх боломжтой байгаа учир түүнийг галзуу өвчнийг оношлох тогтмолжсон шинжилгээнд ФЭБШУ, ИГХТС-ыг оронд ашиглаж болно. ПГУ-ыг оношилгооны үндсэн арга болгон хэрэглэж байгаа тохиолдолд В.1.1 дэх хэсэгт заасанчлан тархины багана болон бага тархийг хамруулсан тархины холимог дээжид хийх ёстой. Мэдрэх ба өвөрмөц чанар сулаас эсхүл бүх лиссавирусийг илрүүлж чадаагүйгээс үндсэн оношилгооны үр дүн тодорхойгүй байх нөхцөлд УТ-ПГУ-ын шинжилгээний дүнг баталгаажуулах нь хэрэгтэй.

Эмнэл зүйн сорьцод лиссавирусийн РНХ-г илрүүлэх хоёр төрлийн урвуу транскрипцит полимеразагийн гинжин урвалыг (УТ-ПГУ) тодорхойлон оруулав. Эхнийх нь бүх лиссавирусийг илрүүлэх энгийн (гельд суурилсан) хагас угсраа (hemi-nested) УТ-ПГУ, нөгөөх нь бүх лиссавирусийг илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ

[2] https://www.woah.org/en/what-we-offer/veterinary-products/diagnostic-kits/the-register-of-diagnostic-kits/

(флюоресцент будагтай ДНХ-д суурилсан) болно. Хагас угсраа УТ-ПГУ-ын гол давуу тал нь энгийн ПГУ-ын төхөөрөмжтэй лабораторид ч хэрэглэж болох ба үүссэн ампликоноос генетикийн мэдээллийг гаргаж авах боломжтой. Флюоресцент будагтай ДНХ-д суурилсан шинжилгээний давуу тал нь энгийн ПГУ-аас мэдрэх чанар өндөр, шинжилгээ хийх цаг хугацаа богино байдагт оршино. Аль ч шинжилгээ нь нэг шаттай учраас бохирдол болон ажиллагааны явцад гарах эрсдэлийг бууруулна. Флюоресцент будагтай ДНХ-д суурилсан шинжилгээ нь энгийн хагас угсраа УТ-ПГУ-аас ойролцоогоор нэг зэрэгт (log)-ээр илүү мэдрэх чанартай.

Галзуу өвчнийг оношлох УТ-ПГУ-ыг шаардлага хангасан хэд хэдэн хувилбар арга байдаг (жишээ нь Freuling нар, 2014; Fischer нар, 2013; Hayman нар, 2011; Suin нар, 2014; Wadhwa нар, 2017; Wakeley нар, 2005). Эдгээр хувилбар нь янз бүрийн праймер хэрэглэн өөр өөр генийг бай болгон онилсон байх ба тэдгээрийг зохих ёсоор баталгаажуулсан тохиолдолд хэрэглэж бас болно (1.1.6 дугаар бүлэг үз).

i) Энгийн УТ-ПГУ-ын арга зүй

Бодит цагийн УТ-ПГУ тавих нөхцөл бүрэлдээгүй эсхүл генийн хэсэгчилсэн дараалал тогтоох зорилготой лабораторид энгийн УТ-ПГУ-ыг хэрэглэх нь зохистой. Үүн дээр нэмж ПГУ-аар олшруулсан бүтээгдэхүүнийг гель электрофорезоор шинжлэхэд хэрэглэх төхөөрөмж шаардагдана. Шинжилгээ хийхийн өмнө сэжигтэй биологийн сорьцоос нуклеин хүчил ялгах баталгаажсан арга хэрэглэн РНХ-ийг ялгана. Нэг шатат УТ-ПГУ-ын үед урвуу транскрипци болон ПГУ-ын эхний ээлжийн урвал нэг цодонд явагдаж, дээжид байгаа вирусийн ямар ч РНХ-ийн хуулбар урвуу транскриптаза энзимийн тусламжтайгаар ДНХ-г үүсгэх бөгөөд энэ нь улмаар хамжаа ДНХ-ийн темплатыг харилцан хамааралтайгаар олшруулах ДНХ полимеразагийн темлатын үүрэг гүйцэтгэнэ. Нэг шатат УТ-ПГУ нь шинжилгээг богино хугацаанд хийж болдог бас нэгэн давуу талтай. Бүрэн баталгаажсан, үр дүн нь давтагддаг, мэдрэх болон өвөрмөц чанар өндөр, ердийн УТ-ПГУ-ыг жишээ болгон дор оруулав (Heaton нар, 1997-ын аргын өөрчилсөн хувилбар). Эхний ээлжийн урвалаас үүссэн ПГУ-ын мэдрэх чанарыг нэмэх ба/эсхүл өвөрмөц чанарыг баталгаажуулах зорилгоор хоёр дахь ээлжийн нэмэлт олшруулах урвалыг (хагас угсраа [hn] ПГУ) явуулах боломжтой.

а. Праймерийн дараалал

1) JW12 Праймер 5’-ATG-TAA-CAC-CYC-TAC-AAT-G-3’

   7.5 пмоль/мкл (эхний ээлж)

   3.5 пмоль/мкл (хоёр дахь ээлж)

2) JW6UNI Праймер 5’-CAR-TTV-GCR-CAC-ATY-TTR-TG-3’

   7.5 пмоль/мкл (эхний ээлж)

3) JW10UNI Праймер 5’-GTC-ATY-ARW-GTR-TGR-TGY-TC-3’

   3.5 пмоль/мкл (хоёр дахь ээлж)

б. Шинжлэх аргачлал

Дээж шинжлэх бүрдээ эдийн эерэг болон сөрөг хяналтын дээж, түүнчлэн темплатгүй хяналтыг хамт шинжилнэ.

Нэг шатат УТ-ПГУ эхний ээлжийн урвал (JW6UNI/12)

Цэвэр өрөөнд:

1) Ажлын ширээг ашиглахын өмнө тохирох халдваргүйжүүлэгч уусмалаар арчих эсхүл ПГУ-ын зориулалтын шүүгээ бэлтгэнэ. Үүний тулд ПГУ-ын ажлын шүүгээний хаалгыг нээж дотор талын бүх гадаргууг тохирох халдваргүйжүүлэгчээр арчина. Ажлын шүүгээн дотор мөстэй хайрцаг, хэрэглэх соруур, хошууг байрлуулаад хаалгыг хаана. UV гэрлийг 10 минут асаана.

2) Хэрэглэх урвалжийг бэлтгэнэ. Энзимт холимгийг хайрцагтай мөсөнд суулгана. Бусад урвалжийг тасалгааны хэмд гэсгээнэ.

3) Шаардагдах тооны 0.2 мл-ийн цодонг сууринд хийгээд цодон дээр дээжийн ялгах дугаарыг гаргацтай бичихээс гадна эхний ээлжийн урвал болохыг тэмдэглэнэ. Эерэг, сөрөг хяналт, темплатгүй хяналтыг бэлтгэнэ.

4) JW6UNI/JW12 урвалын холимгийг дараах байдлаар бэлтгэнэ:

Эхний ээлжийн JW6UNI/12 мастер холимог

Урвалж	Нэг урвалын эзлэхүүн (мкл)
Молекул шинжилгээний ус	29.0
5x буфер	10.0
dNTPs (10 mM)	2.0
JW12 (7.5 пмоль/мкл)	3.0
JW6UNI (7.5 пмоль/мкл)	3.0
Энзимт холимог	2.0
Нийт	49

Бүх урвалжийг нунтаг мөсөнд суулгаж байлгах ба хэрэглэхийн өмнө гэсгээж вортексоор холино. Хэмжээгээр нь сорж авахад хялбар байлгах үүднээс мастер холимгийн эзлэхүүнийг жинхэнэ хэрэглэгдэх хэмжээнээс наад зах нь нэг урвалын эзлэхүүнээр илүү бэлтгэнэ.

5) Бэлтгэсэн мастер холимгийг вортексоор хольж улмаар хурилдуурдаад 0.2 мл-ийн цодонд 49 мкл-ийг хийнэ. Тагийг нь таглана.

6) Таглаатай цодонг зориулалтын мөстэй хүйтэн сууринд байрлуулж тавиур дээр тавьж темплат нэмэх тасалгаа руу зөөнө. Тавиурт шаардлагатай халдваргүйжүүлэлт хийгээгүй бол цэвэр өрөөнд буцааж оруулахгүй.

Темплат нэмэх өрөөнд

1) Ажлын ширээг хэрэглэхийн өмнө тохирох халдваргүйжүүлэгчээр арчина.

2) Шинжлэх дээж болон хяналтын РНХ-г (эерэг ба сөрөг хяналт) мөсөн дээр тавьж гэсгээнэ.

3) Мастер холимог бүхий цодонд 1 мкл шинжлэх РНХ-г (боломжтой бол ялгасан дээжид 1 мкг/мкл төвшрүүлэгтэй) холимгийн гадаргуугаас доош оруулж хийгээд нямбай холино. Хошууг халдваргүйжүүлэгч уусмалд шууд хийж устгана. Энэ үйлдлийг бүх дээж, хяналтыг тохирох цодонд нь нэмж дуустал давтана.

4) Тагийг гараараа дарж нягт таглаж битүүмжилнэ.

5) Битүүмжилсэн цодонг ПГУ-ын машинд хийж дараах мөчлөгөөр ажиллуулна. Мөчлөгийн параметрийг лабораторидоо шалгаж баталгаажуулах нь хэрэглэж байгаа ПГУ-ын машиныхаа ажиллагааг оновчтой болгоход чухал ач холбогдолтой.

Хагас угсраа УТ-ПГУ-ын эхний ээлжийн мөчлөгийн параметр

Температур	Хугацаа	Мөчлөг
50°C	30 минут	1
95°C	15 минут	1
94°C 45°C 50°C 72°C	30 секунд 45 секунд 15 секунд 1 минут	45
72°C	7 минут	1
4°C	∞	n/a

Шинжилгээний үр дүнд бий болсон ампликон буюу ПГУ-ын явцад олширсон бүтээгдэхүүнийг 1.5–2%-ийн агарозын гель хэрэглэх стандарт электрофорезын аргаар ДНХ-ийн тохирох хэмжээний шатлалтай жишиг хяналтыг ашиглан харж хяналтын дээжид байх ёстой хэмжээний бүтээгдэхүүн үүссэн эсэхийг (шинжилж байгаа дээжийнхтэй харьцуулахын тулд) магадална. ДНХ-ийг илрүүлэхэд

шаардагдах химийн бодисыг гель дээр нэмээд UV гэрэлтэй хайрцагт хийгээд бүтээгдэхүүнийг энгийн нүдээр харна.

Нэг шатат УТ-ПГУ хоёр дахь ээлжийн урвал (JW10/12)

Эхний ээлжийн урвалаар ампликон үүсээгүй нөхцөлд хоёр дахь ээлжийн, хагас угсраа ПГУ-ыг явуулна.

Цэвэр өрөөнд:

1) ПГУ-ын ажлын шүүгээг B.1.3.4.i.c.1. хэсэгт заасны дагуу бэлтгэнэ.
2) Хэрэглэгдэх урвалжийг олж бэлтгэнэ. Энзимт холимгийг мөсөнд суулгана. Бусад урвалжийг тасалгааны хэмд гэсгээнэ
3) Шаардагдах тооны 0.2 мл цодонг сууринд хийгээд цодон дээр дээжийн ялгах дугаарыг гаргацтай бичихээс гадна хоёр дахь ээлжийн урвал болохыг ‘10/12’, эсхүл ‘2’ гэж тэмдэглэнэ. ПГУ-ын сөрөг хяналтыг ‘–2’ эсхүл ‘NC2’, темплатгүй хяналтыг ‘NTC2’ гэж тэмдэглэнэ. Энэхүү нэмэлт сөрөг хяналтыг мастер холимог бохирдоогүйг батлах үүднээс хоёр дахь ээлжийн ПГУ-ын туршилт бүрд оруулж өгнө.
4) JW10UNI/JW12 урвалын мастер холимгийг дараах байдлаар бэлтгэнэ:

Хоёр дахь ээлжийн JW10UNI/12 мастер холимог

Урвалж	Нэг урвалын эзлэхүүн (мкл)
Молекул шинжилгээний ус	22.0
Өндөр бүтээмжит *Taq* полимераза (2×)	25.0
JW12 (3.5 пмоль/мкл)	1.0
JW10UNI (3.5 пмоль/мкл)	1.0
Нийт	49

5) Бүх урвалжийг хэрэглэхийн өмнө гэсгээж вортексоор холино. Хэмжээгээр нь сорж авахад хялбар байлгах үүднээс мастер холимгийн эзлэхүүнийг жинхэнэ хэрэглэгдэх хэмжээнээс наад зах нь нэг урвалын эзлэхүүнээр илүү бэлтгэнэ.
6) Бэлтгэсэн мастер холимгийг вортексоор хольж 700 ***g*** -д хурилдуурдаад 0.2 мл-ийн цодонд 49 мкл-ийг хийнэ. Тагийг нь таглана.
7) Таглаатай цодонг зориулалтын мөстэй хүйтэн сууринд байрлуулж тавиур дээр тавьж темплат нэмэх тасалгаа руу зөөнө. Тавиурт шаардлагатай халдваргүйжүүлэлт хийгээгүй бол цэвэр өрөөнд буцааж оруулахгүй.

Темплат нэмэх өрөөнд

1) Солбицох бохирдлыг бууруулах үүднээс темплатыг нэмэхдээ ПГУ-ын ажлын шүүгээнд гүйцэтгэнэ.
2) ПГУ-ын ажлын шүүгээний хаалгыг нээж дотор талын бүх гадаргууг тохирох халдваргүйжүүлэгчээр арчина. Ажлын шүүгээн дотор мөстэй хайрцаг, хэрэглэх соруур, хошууг байрлуулаад хаалгыг хаана. UV гэрлийг 10 минут асаана.
3) Эхний ээлжийн ПГУ-ын 1 мкл шингэлээгүй бүтээгдэхүүнийг хоёр дахь ээлжийн мастер холимогт түүний гадаргуугаас доош оруулж (ууршихаас хамгаалж) хийгээд нямбай холино. Хошууг халдваргүйжүүлэгч уусмалд шууд хийж устгана. ПГУ-ын цодон нягт таглаатай байх хэрэгтэй. Эхний ээлжийн бүтээгдэхүүн, хоёр дахь ээлжийн эерэг, сөрөг хяналт, темплатгүй хяналтыг хоёр дахь ээлжийн мастер холимгийн тохирох цодонд нь нэмж дуустал энэ үйлдлийг давтана. Хөндлөнгийн бохирдлоос сэргийлж бээлийгээ тохиромжтой цэгт тогтмол сольж байна.
4) ПГУ-ын ажлын шүүгээ ашиглаж байгаа бол дээж, бусад хэрэглэгдэхүүнийг аваад UV гэрлийг 10 минут асаана.

5) ПГУ-ын машиныг хоёр дахь ээлжийн мөчлөгийн тохируулгаар ажиллуулна. Мөчлөгийн тохируулгыг лабораторидоо шалгаж баталгаажуулах нь хэрэглэж байгаа ПГУ-ын машиныхаа ажиллагааг оновчтой болгоход чухал ач холбогдолтой.

Температур	Хугацаа	Мөчлөг
95°C	15 минут	1
94°C 45°C 50°C 72°C	30 секунд 10 секунд 15 секунд 1 минут	35
72°C	7 минут	1
4°C	∞	n/a

ДНХ олшруулах урвалын дүнг тохирох шатлал бүхий ДНХ-ийн жиших хяналт ашиглан агарозын гель электрофорезоор гаргана.

ii) Бодит цагийн УТ-ПГУ-ын арга

Бодит цагийн ПГУ нь сэжигтэй дээжид лиссавирусийн РНХ байгаа эсхүл байхгүйг илүү түргэн тогтоох боломж олгоно. Энд дэлгэрэнгүй өгүүлсэн аргачлал нь Хитон нарын (1997) боловсруулсан энгийн УТ-ПГУ-тай ижил хөтлөх праймерийг хэрэглэх жишээ юм. Эмнэл зүйн сорьцоос лиссавирусийг илрүүлэх флюоресцент ДНХ ашигладаг нэг шатат универсал УТ-ПГУ-аар лиссавирусийн РНХ-г илрүүлэхэд мэдрэх болон өвөрмөц чанараар өндөр болох нь харагджээ. Үүнээс гадна флюоресцент ДНХ будаг ашиглан илрүүлэх систем нь бүх лиссавируст өвөрмөц праймерт суурилан тэдгээрийг бүгдийг нь илрүүлэх боломжтой юм. Энэ аргад амьтны зүйл өвөрмөц дотоод хяналтыг олшруулахад зориулсан флюоресцент ДНХ будаг болон РНХ-ийг ялгахад зориулсан темплат хяналт болох бета-актины мРНХ агуулсан тусдаа УТ-ПГУ-ын шинжилгээ орно.

а. Праймерийн дараалал

1) Pan-*lyssavirus*-өвөрмөц праймер (нийлэгжүүлсэн 0.05 мкмоль, HPLC-ээр цэвэршүүлсэн) ба 20 пмоль/мкл хүртэл шингэлсэн:

   а. JW12 RT/PCR праймер 5’-ATG-TAA-CAC-CYC-TAC-AAT-G-3’

   б. N165-146 PCR праймер 5’-GCA-GGG-TAY-TTR-TAC-TCA-TA-3’

2) Олон зүйл амьтны Бета-аткины праймер (нийлэгжүүлсэн 0.05 мкмоль, HPLC-ээр цэвэршүүлсэн) ба 20 пмоль/мкл хүртэл шингэлсэн:

   а. Сарьсан багваахай-Хархны интрон праймер

   5’-CGA-TGA-AGA-TCA-AGA-TCA-TTG-3’

   б. Сарьсан багваахай-Хархны буцаах праймер

   5’-AAG-CAT-TTG-CGG-TGG-AC-3’

б. Аргын найдвартай байдал

Жилд нэг удаа багаж, тоног төхөөрөмжийн ажиллагаа, тохиргоо шаардлага хангаж байгаа эсэхэд хяналт-шинжилгээ хийнэ. Шинжилгээ хийх бүрдээ галзуу өвчний вирусийн РНХ-ийн шалгаж тохируулсан эерэг хяналтыг оруулах ба РНХ хандлалтын хяналт болгон дотоод бета-актины шинжилгээ хийнэ. Бохирдолгүй болохыг батлахын тулд шинжилгээ хийх бүрдээ сөрөг хяналт, темплатгүй хяналтыг оруулна. Шинжлэх бүх дээжийг хосоор нь зэрэгцүүлж шинжилнэ.

в. Шинжлэх аргачлал

Бүх ажлын турш бээлий, лабораторийн халаадтай ажиллана.

Цэвэр өрөө/UV шүүгээнд:

1) ПГУ-ын ажлын шүүгээг B.1.3.4.i.c.1-д заасны дагуу бэлтгэнэ.

2) Хэрэглэгдэх урвалжийг олж бэлтгэнэ. Энзимт холимгийг мөсөнд суулгана. Бусад урвалжийг тасалгааны хэмд гэсгээнэ.

3) Шаардагдах тооны 0.2 мл цодонг сууринд хийгээд цодон дээр дээжийн ялгах дугаарыг гаргацтай бичнэ. Эерэг, сөрөг хяналт, темплатгүй хяналтын цодонг оруулна.

4) Дор дурдсаны дагуу урвалын холимгийг бэлтгээд бүх урвалжийг мөсөнд суулгана. Хэмжээгээр нь сорж авахад хялбар байлгах үүднээс урвалын холимгийн эзлэхүүнийг наад зах нь хоёр урвалын эзлэхүүнээр илүү бэлтгэнэ.

Урвалж	Нэг урвалын эзлэхүүн (мкл)
Молекул шинжилгээний ус	7.55
Флюоресцент ДНХ будаг агуулсан урвалын универсал холимог (2x)	10.0
JW12 (20 пмоль/мкл)	0.6
N165-146 (20 пмоль/мкл)	1.0
УТ энзимийн холимог	0.25
Нийт	19.4

5) Хатуу эдээс ялгасан дээжийн чанарыг үнэлдэг бета-актиний мРНХ-д зориулсан урвалын холимог бэлтгэнэ. Бета-актинийг тодорхойлоход эерэг гарвал РНХ-г эх материалаас ялгасныг итгэлтэйгээр харуулна.

Урвалж	Нэг урвалын эзлэхүүн (мкл)
Молекул шинжилгээний ус	7.55
Флюоресцент ДНХ будаг агуулсан урвалын универсал холимог (2x)	10.0
Интроник (20 пмоль/мкл)	0.6
Буцаах (20 пмоль/мкл)	1.0
УТ энзимийн холимог	0.25
Нийт	19.4

6) Урвалын бэлтгэсэн холимгийг вортексоор хольж 96 үүртэй хавтан эсхүл хавтангийн 8 үүртэй туузын холбогдох үүр тус бүрд 19 мкл-ээр хувааж хийнэ.

Темплат нэмэх өрөө/UV шүүгээнд

1) ПГУ-ын ажлын шүүгээг B.1.3.4.i.c.1-д заасны дагуу бэлтгэнэ.

2) Дээж болон РНХ хяналтыг мөсөн дээр гэсгээнэ.

3) Мастер холимогт зориулсан цодонд 2 мкл шинжлэх РНХ-г (боломжтой бол хандалж ялгасан дээжээс 0.5–1 мкг/мкл төвшрүүлэгтэй) холимгийн гадаргуугаас доош оруулж хийгээд нямбай холино. Хошууг халдваргүйжүүлэгч уусмалд шууд хийж устгана. Бүх дээж, хяналтыг тэдгээрт зориулсан тохирох цодонд нь нэмж дуустал энэ үйлдлийг давтана.

4) Таглааг доош дарж сайтар битүүмжилнэ.

5) ПГУ-ын хавтан/туузыг бодит цагийн дулаан сэлгэлтийн машинд шилжүүлэн хийнэ.

Бодит цагийн дулаан сэлгэгч машины тохиргоо

1) Дээжийг машинд ачаалаад зөв орж байршсан эсэхийг шалгана. Бүх таглааг сайтар битүүмжилсэн эсэхийг шалгаад машины хавтан байрлах таг, хаалгыг хаана. Үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу машины ажиллагааны үзүүлэлтийг тохируулна.

2) Дулааны үзүүлэлтийг дараах байдлаар тохируулна

Температур	Хугацаа	Мөчлөг

50°C	10 минут	1
95°C	5 минут	1
95°C 60°C	10 секунд 30 секунд	40
95°C 55°C 55-95°C	1 минут 1 минут 10 секунд	80

Ашиглаж байгаа ПГУ-ын машинаас хамаарч түүний дулааны үзүүлэлтийг илүү оновчтой тохируулж болно.

3) Шинжилгээ эргэлзээтэй явагдсан тохиолдолд ампликон байгаа эсэхийг, хэрэв байвал ойролцоо хэмжээг (100 хос суурь) тогтоох зорилгоор агарозын гел электрофорез тавина.

1.4. Ялган таних бусад шинжилгээний арга

Дээр тодорхойлсон шинжилгээ нь галзуу өвчнийг нарийн оношлох, вирусийг ялган тодорхойлох аргууд юм. Вирусийн шинж чанарыг судлан тогтоох нь эпидемиологийн ач холбогдолтой мэдээлэл болох ба энэ ажлыг галзуу өвчнийг нарийн оношлоход төрөлжсөн лабораторид (ДМАЭМБ, ДЭМБ, ХХААБ-ын лавлах лаборатори зэрэг) гүйцэтгэнэ. Эдгээр арга технологид ИГЭБ хэрэглэх, геномын хэсэгчилсэн болон бүрэн дараалал тогтоох, улмаар удам зүйн хамаарлыг судлах ажил хамаарна. Вирусийн дээрх шинж чанарыг тогтоох нь вакцины вирус, вирусийн хээрийн омгийг хооронд нь ялгаварлах, хээрийн омгийн газар зүйн гарал үүслийг тогтоох боломж олгоно.

2. Ийлдэс судлалын арга

Галзуу өвчний тухайд ийлдэс судлалын аргыг тэжээвэр амьтанд хийсэн вакцинжуулалтын дараах хариу урвалыг ялангуяа олон улсын шилжилт хөдөлгөөний шаардлагын дагуу тодорхойлох, эсхүл нохой болон өвчний голомт болдог зэрлэг амьтанд хийх вакцинжуулалтын үр дүнд хяналт-шинжилгээ хийхэд гол төлөв ашиглана. Галзуугийн вирусийн эсрэгбиеийг хэмжих аргад саармагжуулах эсрэгбиеийн хэмжээг тодорхойлох вирус саармагжуулах урвал (ВСУ) орно. Түүнчлэн ЕЛИЗА арга өдгөө галзуугийн вирусийн эсрэгбиеийг илрүүлэхэд хэрэглэж болохоор хүлээн зөвшөөрөгдсөн арга болов. Эсрэгбие илрүүлэх эдгээр хоёр өөр аргын үр дүн хоорондоо яг нийлэхгүй ч ихээхэн шүтэлцээтэй болох нь тогтоогдсон байна. ЕЛИЗА аргын төрлөөс хамааранд мэдрэх болон өвөрмөц чанар нь янз бүр байна. ЕЛИЗА аргаас ялгаатай нь ВСУ-д чанар муутай ийлдэс хэрэглэвэл эс эмгэгшүүлэх нөлөөний улмаас хуурамч эерэг дүн үзүүлнэ. Аргын хэрэглэх зориулалтаас хамаарч аль ч арга нь хэрэв тохирох зөв босго утгыг хэрэглэж байгаа нөхцөлд вакцинжуулалтын хариу урвалыг илрүүлэхэд адилхан ач холбогдолтой. Гэвч эдүгээ ЕЛИЗА аргыг мал, амьтны олон улсын шилжилт хөдөлгөөн эсхүл худалдаанд холбоотойгоор ашиглахгүй байгаа юм.

Ийлдэс судлалын арга хэрэглэн сарьсан багваахайн лиссавирусийн халдварын хөдлөл зүйн мэдээлэл хуримтлуулсаар байгаа ч сарьсан багваахайд хэрэглэж байгаа ийлдэс судлалын шинжилгээний аргыг стандартчилах шаардлага байсаар байна.

2.1. Эсийн өсгөвөрт вирус саармагжуулах урвал: Флюоресцент эсрэгбиеэр вирус саармагжуулах урвал (ФЭВСУ)

ФЭВСУ-ын зарчим (Cliquet нар, 1998) нь галзуу өвчний тогтмол хэмжээний вирусийг (эсийн өсгөвөрт дасгасан ‘халдвар хийх стандарт вирус’ [CVS-11] омог) галзуу өвчний вируст мэдрэмтгий ВНК-21 эсэд халдварлуулахаас өмнө *in-vitro* орчинд саармагжуулахад оршино.

Ийлдсийн таньц гэж урвалын үүрний 50%-д нь вирус 100% саармагжиж байгаа шингэлэлтийг хэлнэ. Таньцыг туршилтын ижил нөхцөлд хэрэглэсэн нохойн гаралтай ийлдсийг (ДМАЭМБ-ын бэлтгэсэн) саармагжуулах шингэлэлттэй харьцуулан ОУН/мл-ээр илэрхийлнэ. Шинжлэх ийлдсийн таньцыг ОУН/мл-ээр тогтоохдоо галзуугийн иммунглобулины ДЭМБ-ын стандарт [3] №2, эсхүл олон улсын хяналтын бэлдмэлтэй харьцуулан тохируулга хийсэн дотоод хяналтыг ашиглаж болно.

[3] Дараах хаягаар олж авч болно: National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), Blanche Lane, South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire EN6 3QG, United Kingdom (UK).

Ерөнхийдөө ийлдсэнд өвөрмөц эсрэгбие боломжит түвшинд үүссэнийг илэрхийлэх вирус саармагжуулах эсрэгбиеийн хэмжигдэх хамгийн бага таньц нь мл тутамд 0.5 ОУН байна. Олон улсын шилжилт хөдөлгөөнд оруулахын өмнө нохой, муурт олгосон вакцины эсрэг дархлааны хариу урвал хангалттай үүссэн эсэхийг батлахын тулд тэдэнд дээрхтэй адил шинжилгээ хийнэ. Гэхдээ өргөн хүрээтэй вакцинжуулалтын дараах хяналт-шинжилгээгээр төрөл бүрийн зүйлийн амьтны ийлдсэнд дархлааны эсрэгбиеийн үүсэлтийг харуулах, бүгдэд нь тохирох цорын ганц босго хэмжээ хэрэглэхгүй (Moore нар, 2017).

96 үүртэй хавтан ашигладаг бичил хавтангийн энэхүү арга нь Смит нарын (1973) аргын тохируулан өөрчилсөн хувилбар бөгөөд ФЭВСУ болон флюоресцент фокус саатуулах арга нь ижил үр дүн үзүүлнэ (Cliquet нар, 1998).

2.1.1. Вирус, ДМАЭМБ-ын стандарт ийлдэс

Вирус: CVS-11 омог (өмнө нь ATCC VR 959 дугаартай байсан), ATCC эсхүл Франц улсын Нэнси хотод байрлах Галзуу өвчний лавлах лабораториос[4] авч болно. Цодонтой омгийг хасах –80°C-д хадгална.

ДМАЭМБ-ын стандарт ийлдэс нь нохойн гаралтай[5] бөгөөд түүнийг +4°C-д хадгална. Ариун ионгүйжүүлсэн эсхүл нэрмэл усаар 0.5 ОУН/мл болтол шингэлнэ. Энэ хяналтын ийлдсийг ФЭВСУ-аар тогтмол шинжилгээ хийхэд ашиглах нэмэлт дотоод хяналтын бэлдмэлд тохируулга хийхэд ашиглаж болно.

Сөрөг хяналтын ийлдэс: халдварт өртөөгүй нохдын нийлүүлсэн ийлдэс, –20°C-д хадгална.

2.1.2. Халдвар хийх стандарт вирус (ХСВ) үйлдвэрлэх

i) Эс өсгөвөрлөх: Халдвар хийх стандарт вирус (ATCC VR 959 CVS-11)-ийг үйлдвэрлэхэд ашигладаг, антибиотик болон халааж идэвхгүйжүүлсэн үхрийн хээлийн ийлдэс (ҮХИ) 10%-иар агуулсан DMEM эсхүл GMEM тэжээлт орчинд өсгөвөрлөж байгаа ВНК-21 С13 эс (ATCC CCL-10)-ийг хурдацтай өсөлтийн үе шатанд, тухайлбал эсийг кинетик өсөлтийнх нь экспоненциаль өсөлтийн фазад байх үед трипсинээр боловсруулна. Хэрэв өсгөвөрлөх бүх талбайд эс дан үеэр ургасан бол шинээр зорчуулалт хийнэ. Эсийн цийдмэг дэх эсийг бөөгнөрүүлж болохгүй; эсийн өсгөврийн 75 см^2 эзлэхүүнтэй колбод 2 × 10^7 эс байна. Халааж идэвхгүйжүүлсэн ҮХИ 10%-иар агуулсан эсийн өсгөврийн тэжээлт орчинд 20-30 мл-ийн эзлэхүүнтэй эс хийнэ.

ii) Эс халдварлуулах: Үүсгэгч болон халдварлах эсийн харьцааг (нэг эс дэх халдвартай вирусийн өчүүхэн хэсгийн тоо) 0.1-0.5 хооронд тохируулан тогтооно. Вирус/эсийн цийдмэг агуулсан шилэн савыг 35.5-37°C-д 60 минут байлгана. Агуулагдахууныг 10-15 минут тутамд зөөлөн холино.

Вирус өсгөвөрлөх: Дараа нь вирус/эсийн цийдмэгийг 800-1000 ***g***-ээр 15 минут хурилдуурдаж, эсийн тунашийг халааж идэвхгүйжүүлсэн ҮХИ 10%-иар агуулсан эсийн өсгөврийн тэжээлт орчинд дахин уусган сэргээнэ. Вирусийг 2 хоногийн дараа цуглуулж авна.

Вирусийг хурааж авах, хадгалах: дээд шингэн хэсгийг 4°C-т 800-1000 ***g***-ээр 15 минут хурилдуурдана. Хэрэв хэд хэдэн колбод өсгөвөрлөсөн бол хурилдуурдаж ялгасан дээд талын шингэн хэсгийг нийлүүлж хольсны дараа хувааж -80°C-т хөлдөөнө. Цуглуулж авсан вирусийн халдварлах таньцыг хөлдөөснөөс хойш 3-аас доошгүй хоногийн дотор тогтооно.

2.1.3. Вирус таньцлах $TCID_{50}$ (эсийн өсгөврийн 50%-д халдварлах тун)

Энэхүү таньцын аргад бичил таньцын хавтан дахь ВНК-21 С13 эс (ATCC CCL-10) ашиглана.

[4] https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3
[5] https://www.woah.org/en/what-we-offer/veterinary-products/#ui-id-4\

i) Таньцлалтын өмнөх өдөр, халааж идэвхгүйжүүлсэн ҮХИ 10%-иар агуулсан эсийн тэжээлт орчинд 10^5 эс/мл агуулсан эсийн цийдмэг бэлтгээд 96 үүртэй бичил таньцын хавтангийн үүр тус бүрд 200 мкл-ээр хуваарилан хийнэ. Дараа нь хавтанг 35.5°C–37°C-д 5% CO_2 орчинд 24 цаг өсгөвөрлөнө.

ii) ҮХИ агуулаагүй эсийн тэжээлт орчныг шингэлэгч болгон ашиглаж 5 мл цодонд вирусийн дараалан шингэлэлт хийнэ. 10^{-1} -ээс 10^{-12} хүртэл арав дахин дараалан шингэлэлт (өмнөх шингэлэлтээс 0.1 мл авч 0.9 мл шингэлэгч нэмнэ) бэлтгэнэ.

iii) Бичил таньцын хавтан дахь тэжээлт орчныг сорох хэрэгслээр сорж зайлуулна. Вирусийн шингэлэлт тус бүрээс 50 мкл-ийг үүр тус бүрд хийнэ. Шингээлт тус бүрийг зургаан ихэр болгон хэрэглэнэ. Дараа нь бичил таньцын хавтанг 35.5°C–37°C-д 5% CO_2 орчинд 1 цаг өсгөвөрлөнө. ҮХИ 5%-иар агуулсан эсийн тэжээлт орчин 200 мкл-ийг үүр тус бүрд нэмнэ.

iv) Хавтанг чийгшүүлэгчтэй дулаан тогтоогуурын 35.5°C–37°C-д 5% CO_2 орчинд 3 хоног байлгана.

v) Эсийг дор тодорхойлсны дагуу ФЭБШУ ашиглан будна. Үр дүн нь чанарын үзүүлэлтээр илэрхийлэгдэх ба өвөрмөц гэрэлтэлт өгсөн үүр бүрийг эерэг гэж үзнэ. Таньцыг неопробит графикийн арга эсхүл Спийрман Карберийн томьёогоор тооцож гаргана (WHO,1996).

vi) Халдвартай байх тунгийн $TCID_{50}$-ийг тогтоох ХСВ-ын таньцлалтыг ФЭВСУ-ын аргаар гүйцэтгэнэ.

2.1.4. Шинжлэх аргачлал

i) Хяналтын хавтанг (1-ээс 4 хүртэлх мөр) ХСВ-ийн таньцлалтад ашиглах ба стандарт ийлдэс, сөрөг хяналтын ийлдэс мөн ашиглана. Бусад бүх хавтанг шинжлэх ийлдсэнд ашиглана.

ii) Тэжээлт орчныг үүрнүүдэд дараах байдлаар нэмнэ. Хяналтын хавтангийн 1-4 мөрний A9 - A12 үүрэнд: үүр тус бүрд 150 мкл, бусад хавтангийн 6-12 мөрөнд үүр тус бүрд 200 мкл, бусад бүх үүрэнд 100 мкл нэмнэ.

iii) Шинжлэх ийлдсийг 56°C-д 30 минут халааж идэвхгүйжүүлнэ. Шинжлэх гэж байгаа шингэлээгүй ийлдэс тус бүрээс 50 мкл-ийг зэрэгцээ орших 4 үүрэнд нэмнэ.

iv) Ийлдэсний шингэлэлтийг бичил хавтанд дараах байдлаар хийнэ.

ДМАЭМБ-ын ийлдэс, ДЭМБ-ын ийлдэс, дотоод хяналтын ийлдэс, халдварт өртөөгүй нохойн ийлдэс: 50-200 мкл-ийн олон сувагт сорууруар эхний шингэлэлтийн үүрийг наад зах нь найман удаа сорох, юүлэх замаар холиод тэндээсээ 50 мкл-ийг сорж дараагийн үүрэнд хийж холих маягаар үргэлжлүүлнэ. Сүүлийн шингэлэлт хийсэн үүрнээс 50 мкл-ийг авч асгана.

Хэрэв хяналтын хавтанд шинжлэх ийлдэс хийсэн байгаа бол шингэлэлтийн шатыг дор дурдсанаас харна уу.

Хамгийн багадаа дөрвөн удаа гурав дахин шингэлэх шаардлагатай. Шинжилж байгаа ийлдэс (бүх хавтанд): дээрхийн адилаар нэг мөрөөс дараагийн мөрөнд 50 мкл-ийг дараалуулан шилжүүлж 5 ба 11 мөр хүртэл хийнэ (шингэлэлт $10^{-2.39}$). 5-50 мкл-ийн олон сувагт сорууруар 5 ба 11 дэх мөрөөс 10 мл-ийг авч 6 ба 12 дахь мөр рүү шилжүүлэн хийнэ ($10^{-2.39}$ шингэлэлтээс $10^{-4.23}$ шингэлэлт хүртэл). 90 мкл дээр тохируулсан олон сувагт сорууруар 6 ба 12 мөрөнд холилт хийгээд 180 мкл-ийг авч асгана. Дараа нь эдгээр мөрөнд 70 мкл тэжээлт орчин нэмнэ. Төгсгөлийн энэхүү шингэлэлт нь нэгж хугацаанд хийх шинжилгээг олшруулах боломж олгодоггүй. Төгсгөлийн тохиромжтой шингэлэлт хийх, илүү оновчтой болгохын тулд өөр арга хэрэглэж болно. Үүний тулд хавтангийн хуваарилалтыг өөрчлөх шаардлага гарна.

2.1.5. Халдвар хийх стандарт вирус нэмэх

i) ХСВ-ын нөөцийг 1 мл бичил цодонд хийгээд –80°C-д хадгална. Нэг цодонг авч хүйтэн усны урсгалд барьж түргэн гэсгээгээд нунтаг мөсөнд суулгана.

ii) 50 мкл-д 100 $TCID_{50}$-тай болгохын тулд энэ цодонгоос нэг шингэлэлт бэлтгэнэ. Энэ шингэрүүлэлтээс 50 мкл-ийг ийлдэс хийсэн бүх үүрэнд нэмнэ. Вирус таньцлахэд H1 - H4 үүрэнд (хяналтын хавтан) 50 мкл нэмнэ. Дараа нь мөрөөс мөрөнд (хяналтын хавтан, 1–4 шугам) 50 мкл-ийг шилжүүлж хийнэ. Сүүлийн мөрнөөс 50 мкл-ийг авч асгана (хяналтын хавтан, A1 - A4 үүр). Хяналтын хавтангийн A9 - A12 үүрэнд вирус нэмэхгүй. Вирусийн тунд тохирсон таньцын хязгаар 30-аас 300 $TCID_{50}$/50 мкл хооронд байх ёстой.

iii) Бичил таньцын хавтанг 5%-ийн CO_2-той 35–37°C-ийн чийгшүүлэгчтэй дулаан тогтоогуут 1 цаг байлгана.

iv) Эс нэмэх: ВНК-21 эсийн зайтай ургасан өсгөврийг трипсинээр боловсруулна. Халааж идэвхгүйжүүлсэн ҮХИ 10%-иар нэмсэн DMEM-ээр эсийг шингэлж 4 × 10^5 эс/мл цийдмэг бэлтгэнэ. Үүр тус бүрд 50 мкл эсийн цийдмэг нэмнэ.

v) Бичил хавтанг чийгшүүлэгчтэй дулаан тогтоогуурын 35.5°C–37°C-д 5%-ийн CO_2 орчинд 48 цаг байлгана.

2.1.6. Бэхжүүлэх, будах

i) 48 цаг өсгөвөрлөсний дараа тэжээлт орчныг асгаж бичил хавтанг нэг удаа pH 7.2 ФБУ-аар, нэг удаа 80% ацетоноор зайлна. Дараа нь бичил хавтанг 80% ацетонд тасалгааны хэмд 30 минут бэхжүүлээд мөн тасалгааны хэмд агаарт наад зах нь 30 минут хатаана.

ii) Үүр бүрд ажлын шингэлэлт бүхий ФИТС туулай эсрэг коньюгат 50 мкл нэмж хавтанг зөөлөн тогшоод 35.5°C–37°C-д 30 минут байлгана. Флюоресцент коньюгатыг асгаад хавтанг хоёр удаа ФБУ-аар зайлна. Хавтанг хөмрөн уудаг цаасан дээр түр тавиад ФБУ-ын үлдэгдлийг шингээж авна.

2.1.7. Үр дүнг унших, боловсруулах

i) Үүр бүрийн нийт гадаргууг харж шалгана. Үр дүнг чанарын үзүүлэлтээр (нэмэх эсхүл хасах) үнэлнэ. Эс гэрэлтэлт өгөхгүй бол тэдгээр үүрэнд хасах оноо өгөх бол эс (нэг эс, түүнээс дээш) гэрэлтэлт өгсөн үүрэнд нэмэх оноо өгнө. ФИТС гэрэлтэлтэд тохирох x10 шагайвч x10 өсгөгч бүхий флюоресценцийн микроскоп ашиглана. Зарим эпифлюоресценцийн багаж нэмэлт өсгөлттэй байдаг учир микроскопын нийт өсгөлт x100 ба x125 байна.

ii) Эхлээд эсийн болон вирусийн хяналтыг уншина. ХСВ-ын таньцлалтад болон сөрөг хяналтын ийлдэс, ДМАЭМБ-ын стандарт ийлдэсний таньцыг Спирман Карберийн аргаар эсхүл неопробит графикийн аргаар тооцоолж гаргана (WHO, 1996).

iii) ХСВ ($TCID_{50}$), халдварт өртөөгүй нохойн ийлдэс (D_{50} [голч тун]) болон эерэг стандарт (D_{50})-ын таньцлалтын үр дүнг тэдгээр гурван хяналтын тус бүрийн хяналтын картад тэмдэглэнэ. Тухайн үед хийсэн шинжилгээний хяналтын үр дүнг хяналтын ижил цувралыг ашиглан хийсэн өмнөх шинжилгээнээс хойш хуримтлагдсан хяналтын шинжилгээний дүнтэй харьцуулна. Хэрэв тухайн үед хийсэн шинжилгээнд ашигласан гурван хяналтаас гарсан утга нь тэр аргын дагуу өмнө нь хийсэн шинжилгээний бүх утгын дунджаас статистикийн хувьд ялгаагүй (±2 SD) бол уг шинжилгээнд баталгаажуулалт хийнэ.

iv) Лавлагааны ийлдэс эсхүл шинжлэх ийлдэстэй хамт тогтмол температурт байлгасны дараах шинжилгээний үр дүн нь саармагжаагүй үлдсэн вирусийг илэрхийлнэ. Тэдгээр таньцыг неопробит графикийн аргаар эсхүл Спийрман Карберийн томьёогоор тооцож гаргана (ДЭМБ,1996). Шинжилсэн ийлдэсний таньцыг хэмжээд саармагжуулах таньц нь нэгэнт мэдэгдэж байгаа эерэг хяналтын стандарттай харьцуулснаар шинжилж байгаа ийлдэсний саармагжуулах таньцыг ОУН/мл нэгжээр тодорхойлох боломж олгоно. Өдрийн log D_{50} утга эсхүл эерэг стандарт ийлдэсний дундаж утгыг ашиглан ОУН/мл нэгжид хувиргаж болно.

2.1.8. log D_{50} утгыг ОУН/мл таньцад хувиргах томьёо:

$0^{(\text{ийлдэсний log D50 утга})}$ x стандарт эерэг ийлдэсний онолын таньц 0.5 ОУН/мл]

$$\text{Ийлдэсний таньц (ОУН/мл)} = \frac{}{(10^{\text{(эерэг стандарт ийлдэсний log D50 утга 0.5 ОУН/мл)}})}$$

Хувиргах жишээ:

- Ийлдэсний log D_{50} = 2.27
- Стандарт эерэг ийлдэсний онолын таньц 0.5 ОУН/мл = 0.5 ОУН/мл
- Эерэг стандарт ийлдэсний log D_{50} = 1.43
  (эерэг стандартын log D_{50} гаргахад өдрийн утга эсхүл дундаж утгыг харгалзан үзнэ)

$$\text{Ийлдэсний таньц ОУН/мл} = \frac{10^{2.27} \times 0.5}{(10^{1.43})} = 3.46 \text{ ОУН/мл}$$

Дараах шаардлагыг чанд мөрдөнө:

- Галзуугийн вирус: зөвхөн CVS-11 омог ашиглана.
- Эсийн өсгөвөр: зөвхөн BHK-21 эс (ATCC дугаар– CCL 10) ашиглана.
- ФЭБСУ-ыг зөвхөн 96 үүртэй хавтанд гүйцэтгэнэ.
- Галзуугийн вирус, нохойн гаралтай сөрөг ба эерэг ийлдсэнд зориулан хяналтын карт хөтөлнө.
- ХСВ-ын вирус, түүнчлэн нохойн гаралтай сөрөг хяналтын ийлдэс, эерэг стандарт ийлдэсний урвуу таньцлалтыг хяналтын хавтан дээр явуулна.
- Хамгийн багадаа ийлдсийг дөрвөн удаа гурав дахин шингэлэх шаардлагатай. Хариуг зөвхөн “бүгд эсхүл байхгүй” гэж гаргана.
- Ийлдэс тус бүрийг дөрөв хувилж шингэлнэ.
- log D_{50}-ыг ОУН/мл-д хувиргахад лабораториуд зөвхөн нохойн гаралтай эерэг стандарт ийлдэсний log D_{50} утгыг ашиглана.

2.2. Эсийн өсгөвөрт вирус саармагжуулах урвал: эсрэгбиеийн саатуулалтыг илрүүлэх флюоресценцийн түргэн арга (ЭСИФТА)

2.2.1. Эх вирусийн цийдмэг бэлтгэх

i) 150 мл-ийн нэг колботой хулганы неиробластомын эсийн (MNA) 3 хоногийн настай өсгөврийг трипсинээр боловсруулна. Үүнтэй төстэй дамжмал эсийг (CCL-131) ATCC-ээс хүсэлт гарган авч болно.

ii) 50 мл-ийн конус колбод 3 × 10^7 эсийг үнээний хээлийн ийлдэс 10%-иар нэмсэн Ийглийн MEM 2.7 мл тэжээлт орчноор (EMEM-10) уусган сэргээнэ.

iii) Галзуу өвчний аюулгүй ажиллагааны стандартыг баримтлан галзуугийн CVS-11 (өмнөх ATCC лавлах дугаар VR959) вирусийн 1 × 10^7 халдвартай нэгжийг нэмээд нэг удаа вортексээр холино. Эс болон вирусийг 37°C-д 15 минут өсгөвөрлөөд энэ хугацаанд нэг удаа вортексоор холино

iv) EMEM-10-ээс 10 мл нэмж вортексоор холиод эсийг 500 ***g*** -д 10 минут хурилдуурдана.

v) Дээд шингэн хэсгийг зайлуулна. Өсгөвөрлөх 30 мл тэжээлт орчинд эсийг дахин уусгаад 150 мл колбод шилжүүлэн хийнэ.

vi) Колбыг зөөлөн тогших маягаар эсийн цийдмэгийг холиод эсийн өсгөврийн тасалгаат найман үүртэй гурван ширхэг тавиур шил бэлтгэн слайд бүрийн нэг үүрэнд 0.2 мл эсийн цийдмэгийг сорууруар авч хийнэ.

vii) Колбо болон слайдыг чийгшүүлэгчтэй дулаан тогтоогуурын 37°C-д 5% CO_2 орчинд байлгана. Колбыг сайтар таглаад битүү өсгөвөр болгон өсгөвөрлөнө.

viii) Халдварлуулснаас хойш 20, 40, 64 дэх цагт вирусийн халдварлах чанарыг тогтоохоор нэг слайдыг авч ацетоноор бэхжүүлээд иммун флюоресценцийн аргаар будна. Эсийн халдварлах чанар 100% хүрснээс хойш 24 цагийн дараа дээд талын шингэнийг авна (үндсэндээ халдварын дараах 40 цаг).

ix) Дээд талын шингэнийг 50 мл-ийн хурилдуурын хуруу шилэнд шилжүүлэн хийгээд 4000 *g*-д 10 минут хурилдуурдана.

x) Шингэнийг 0.5 мл-ээр тасалж цодонгуудад хийгээд –70°C-д хадгална.

2.2.2. Эх вирусийн цийдмэгийг таньцлах

i) Эх вирус бүхий нэг цодонг авч гэсгээгээд EMEM-10-д арав дахин дараалсан шингэлэлт (10^{-1}-10^{-8}) хийнэ.

ii) Найман үүртэй эсийн өсгөврийн тасалгаат слайд бүрийн нэг үүрт вирусийн шингэлэлт бүрээс 0.1 мл авч тарааж хийнэ. Үүр бүрд EMEM-10-аар дахин шингэлсэн MNA эсээс (0.2 мл бүрд 5×10^4 эс байх) 0.2 мл нэмнэ.

iii) Слайдыг зөөлөн тогшиж эс болон вирусийг холиод чийгшүүлэгчтэй дулаан тогтоогуурын 37°C-д 5% CO_2 орчинд 40 цаг өсгөвөрлөнө.

iv) Слайдыг ацетоноор бэхжүүлээд иммун флюоресценцийн аргаар будна. Вирусийн нөөц цийдмэг 0.1 мл-дээ наад зах нь 1×10^6 халдварлуулах нэгжтэйг харуулдаг вирусийн 10^{-6} шингэлэлтэд вирусийн халдварын шинж байдлыг ажиглана. Вирусийг олон удаа зорчуулаад байх шаардлага гаргахгүйн тулд эх вирусийг хүрэлцэх хэмжээгээр бэлтгэх хэрэгтэй.

2.2.3. Нөөц эх вирусийн цийдмэг бэлтгэх

i) I3 × 10^7 MNA эсийг эх вирусийн бэлдмэлийн 1×10^7 халдвартай нэгжээр халдварлуулна (дээрхийг үз).

ii) Эсийн халдварлах чанар 100% хүрснээс хойш 24 цагийн дараа дээд талын шингэнийг хураж авна (үндсэндээ халдварын дараах 40 цаг).

iii) Шингэнийг 0.5 мл-ээр тасалж цодонгуудад хийгээд –70°C-д хадгална.

2.2.4. Нөөц эх вирусийн цийдмэгийг таньцлах

i) Нөөц эх вирус бүхий нэг цодонг авч гэсгээгээд EMEM-10-д арав дахин дараалсан шингэлэлт (10^{-1}-10^{-6}) хийнэ.

ii) Эсийн өсгөврийн найман үүртэй тасалгаат хавтан бүрийн нэг үүрэнд вирусийн шингэлэлт бүрээс 0.1 мл авч тарааж хийнэ. Үүр бүрд EMEM-10-аар дахин шингэлсэн MNA эсээс (0.2 мл бүрд 1×10^5 эс байх) 0.2 мл нэмнэ.

iii) Тасалгаат хажуугаас нь зөөлөн тогшиж эс болон вирусийг холиод чийгшүүлэгчтэй дулаан тогтоогуурын 37°C-д 5% CO_2 орчинд 20 цаг өсгөвөрлөнө.

iv) Тасалгаат хавтанг ацетоноор бэхжүүлээд иммунфлюоресценцийн аргаар будна

Найман үүртэй эсийн өсгөврийн тасалгаат хавтангийн үүр бүрийг микроскопын ×160–200 өсгөлтөөр харахад тусдаа 25-50 харааны талбай, эсхүл х100 өсгөлтөөр харахад тусдаа 20 харааны талбай багтана. Харж шалгасан микроскопын харааны талбайн 50%-нь халдвартай нэг эсхүл олон голомт (фокус хэлбэржих тун, FFD_{50}) агуулж байгаа тэр шингэлэлтийг ЭСИФТА-д хэрэглэх вирусийн нэг нэгж гэж үзнэ. Нөөц эх вирусийн цийдмэг 0.1 мл тутамдаа наад зах нь 1×10^4 FFD_{50} агуулах ёстой (жишээ нь вирусийн 10^{-4} шингэлэлтэд халдвартай эстэй байгаа үүрэнд микроскопоор харсан талбайн 50%-д наад зах нь халдвар авсан эсийн нэг фокус агуулагдаж байх ёстой). Жишээ нь вирусийн нөөцийн ийм таньцтай (0.1 мл тутамд 1×10^4 FFD_{50}) цийдмэгийг 50 FFD_{50} бүхий халдвар хийхэд ашиглах вирус бэлдэхийн тулд $10^{-2.3}$ хүртэл шингэлнэ. Ажлын шингэлэлтийг тооцохын тулд вирусийн тунгийн log-оос 50 log (1.7)-г хасна (энэ жишээн дээр 4.0 – 1.7 – 2.3 болно).

2.2.5. Лавлагааны ийлдэс

ДЭМБ болон ДМАЭМБ-аас хүлээн зөвшөөрсөн лавлагааны стандарт ийлдэс эсхүл эдгээр хүлээн зөвшөөрөгдсөн стандартын идэвхийг нь 2.0 ОУН/мл болгон шингэлээд түүнтэй харьцуулж баталгаажуулж бэлтгэсэн стандартыг шинжилгээ хийх бүрдээ хамт шинжилнэ. Лавлагааны ийлдсийг 1 долоо хоногийн шинжилгээнд хүрэлцэх хэмжээгээр өмнө нь тасалж аваад хөлдөөчихсөн байх хэрэгтэй. Идэвхийг нь 5.0 ОУН/мл болтол шингэлсэн эерэг хяналтын стандарт ийлдэс, <0.1 ОУН/мл идэвхтэй сөрөг хяналтын стандарт ийлдсийг мөн лабораторид бэлтгээд шинжилгээ хийх бүрдээ ашиглана.

2.2.6. Шинжлэх ийлдэс

Ийлдсийн дээжийг шинжлэхийн өмнө хавсаргыг идэвхгүйжүүлэхийн тулд 56°C-д 30 минут халаана. Хэрэв ийлдэс хөлдүү байсан бол гэсгээсний дараа дахин халаана. Шинжлэх ийлдсийн тав дахин дараалсан шингэлэлтийг эсийн өсгөврийн найман үүртэй тасалгаат слайд дээр шууд эсхүл 96 үүртэй хавтанд хийсний дараа нь тасалгаат слайдын үүрэнд (эцсийн эзлэхүүн 0.1 мл/ийлдсийн шингэлэлт) шилжүүлнэ. Галзуу өвчний вирусийг саармагжуулах эсрэгбиеийн шинжилгээг 2 шингэлэлт ашиглан илрүүлэх шинжилгээ маягаар эсхүл 4 шингэлэлт ашиглан эцсийн цэгийн шинжилгээ хэлбэрээр ашиглаж болно. Илрүүлэх шинжилгээнд ашиглах 1/5 ба 1/50 -ын шингэлэлт нь вакцинжуулалтын үр нөлөөг үнэлэх тогтмолжсон шинжилгээнд хангалттай юм. Эцсийн цэгийн шинжилгээнд ерөнхийдөө 1/5, 1/25, 1/125, 1/625 шингэлэлтийг ашигладаг.

Илрүүлэх шинжилгээ хийхэд:

i) Тасалгаат хавтангийн нэгэнд нь 0.1 мл идэвхгүйжүүлсэн ийлдэс болон 0.15 мл EMEM-10-ийг хийж 1/2.5 шингэлэлт бэлтгэнэ. Хавтанг зөөлөн тогшиж доторх агуулагдахууныг холино.

ii) 1/2.5 шингэлэлтээс 0.05 мл авч 0.45 мл EMEM-10 бүхий хоёр дахь үүрэнд шилжүүлэн хийнэ. 1/2.5 шингэлэлт бүхий үүрэнд 0.1 мл-ийг үлдээгээд бусдыг нь асгана.

iii) Хоёр дахь үүрнийхийг холиод 0.1 мл-ийг үлдээгээд бусдыг нь асгана.

Таньцлалтын эцсийн цэгийг тодорхойлоход

i) тасалгаат хавтангийн нэгэнд нь 0.1 мл идэвхгүйжүүлсэн ийлдэс болон 0.15 мл EMEM-10-ийг хийж 1/2.5 шингэлэлт бэлтгэнэ. Хавтанг зөөлөн тогшиж доторх агуулагдахууныг холино.

ii) 1/2.5 шингэлэлтээс 0.05 мл авч 0.2 мл EMEM-10 бүхий хоёр дахь үүрэнд шилжүүлэн хийнэ. 1/2.5 шингэлэлт бүхий эхний үүрэнд 0.1 мл-ийг үлдээгээд бусдыг нь асгана.

iii) 1/2.5 шингэлэлтээс 0.05 мл авч 0.2 мл EMEM-10 бүхий гурав дахь үүрэнд шилжүүлэн хийнэ. 1/2.5 шингэлэлт бүхий хоёр дахь үүрэнд 0.1 мл-ийг үлдээгээд бусдыг нь асгана.

iv) 1/2.5 шингэлэлтээс 0.05 мл авч 0.2 мл EMEM-10 бүхий дөрөв дэх үүрэнд шилжүүлэн хийнэ. 1/25 шингэлэлт бүхий гурав дахь үүрэнд 0.1 мл-ийг үлдээгээд бусдыг нь асгана.

v) 1/125 шингэлэлт бүхий дөрөв дэх үүрний агуулагдахууныг холиод 0.1 мл-ийг үлдээгээд бусдыг нь асгана.

2.2.7. Вирус нэмэх

i) Халдвар хийх вирусийн бэлдмэлээс (ажлын шингэлэлттэй) 0.1 мл-ийг ийлдэсний бүх шингэлэлт рүү нэмнэ.

ii) Халдвар хийх ажлын шингэлэлт бүхий вируст 1/10 ба 1/100 урвуу таньцлалт хийгээд слайдын үүр бүрд 0.1 мл-ийг нэмнэ.

iii) Холиод чийгшүүлэгчтэй дулаан тогтоогуурын 37°C-д 5% CO_2 орчинд 90 минут байлгана

2.2.8. Эс нэмэх

i) Өсгөвөрлөх хугацаа үргэлжлэх явцад MNA эсийн 3-5 хоногийн насжилттай нөөц өсгөврийг трипсинээр боловсруулна.

ii) Эсийг EMEM-10-ээр 0.2 мл тутамд 1×10^5 эс байхаар бодож уусган сэргээнэ.

iii) Тасалгаат хавтангийн үүр тус бүрд 0.2 мл эсийн цийдмэгийг тараан хийгээд чийгшүүлэгчтэй дулаан тогтоогуурын 35°C-д 5% CO_2 орчинд 20 минут өсгөвөрлөнө.

2.2.9. Ацетоноор бэхжүүлж иммунфлюоресценц будалт хийх

i) 20 цагийн дараа тасалгаат хавтанг дулаан тогтоогууруас гаргаад тэжээлт орчныг нь вирус устгах уусмал руу юүлнэ.

ii) Тасалгаат хавтанг нэг удаа ФБУ-аар зайлж хүйтэн (–20°C) ацетоноор тасалгааны хэмд 10 минут бэхжүүлнэ. Жич: хэрэв хуванцар хавтан ашиглаж байгаа бол 80%-ийн хүйтэн ацетон хэрэглэнэ.

iii) Галзуу-эсрэг ФИТС коньюгаттай эсрэгбие нэмэхээс өмнө хавтанг 10-30 минут хатаана. Коньюгатыг EMEM-10 эсхүл ФБУ-д бэлтгэж болох ба коньюгатыг эд эсхүл эсэд шингээх шаардлага байхгүй. Коньюгатын ажлын шингэлэлтийг таньцалж тогтооно. Хавтанг 37°C-д 20-60 минут (оновчтой хугацааг коньюгатын шинж чанараас хамааруулан тогтооно) будаад дараа нь ФБУ болон нэрмэл усаар зайлж угаана.

iv) Хавтанг флюоресценцийн микроскопоор харж шалгана. Вирусээр халдварласан эс дотор нь байгаа харааны талбайг (үүр бүрд 20 гаруй талбай бий) шалгаж бүртгэж авна.

2.2.10. Вирус саармагжуулах эсрэгбиеийн таньцыг тооцоолох

Саармагжаагүй үлдсэн вирусийг стандарт флюоресценцийн микроскоп ашиглан илрүүлнэ. Тухайн ийлдсийн саармагжуулах эцсийн таньц гэж микроскопоор харж шалгасан нийт харааны талбайн 50%-д халдвартай нэг эсхүл олон эс (жишээ нь вирусийн халдвар хийсэн вирусийн 97%-нь буурсан) агуулагдаж байсан тэр ийлдсийн хамгийн өндөр шингэлэлтээр тодорхойлогдоно. Энэ утгыг математикийн жишин тоймлох аргаар гаргана. Өөр нэг хувилбар нь: халдвар хийсэн вирусийг 100% саармагжуулсан ийлдсийн хамгийн их шингэлэлтийг бүртгэн авч 100% саармагжуулагч таньцыг тогтоох ба халдвар авсан эс микроскопын аль ч харж шалгасан харааны талбайд байх ёсгүй. Таньцлах энэ хоёр аль ч аргаар шинжилсэн ийлдэсний эсрэгбиеийн таньцыг (ОУН/мл) тогтоохдоо шинжилгээ хийх бүрд хамт шинжилсэн лавлагааны зөвшөөрөгдсөн стандарт ийлдсийн таньцтай харьцуулна. ЭСИФТА шинжилгээнд нейробластомын эс ашиглахын оронд BHK-21 эс хэрэглэсэн ч адилхан хүчинтэй байна. Өөрчлөгдсөн зааварнь хэвлэгдсэн байна (ДЭМБ, 2018).

Дараах шаардлагыг чанд мөрдөнө:

i) Галзуугийн вирус: зөвхөн CVS-11 омог ашиглана. Вирус: CVS-11 (өмнө нь ATCC лавлах дугаар VR 959) омгийг ATCC эсхүл Франц улсын Нэнси хотод байрлах ДМАЭМБ-ын Галзуу өвчнийг лавлах лабораториос [6] хүсэлт гарган авна. Цодонтой вирусийг –80°C-д хадгална. Урвуу таньцлалтад 30–100 FFD_{50} тунг зааж өгнө.

ii) Эсийн өсгөвөр: зөвхөн BHK-21 эс (ATCC дугаар CCL10) эсхүл MNA эс (ATCC дугаар CCL131) хэрэглэнэ.

iii) Шинжилгээг зөвхөн тохирсон тасалгаат слайд ашиглан гүйцэтгэнэ.

iv) Галзуугийн вирус, халдварт өртөөгүй нохойн ийлдэс ба эерэг ийлдсэнд зориулан үйл ажиллагааны хяналтын карт хөтөлнө.

[6] https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3

v) Хяналтын хавтан дээр ХСВ-ын вирусийн урвуу таньцлалт, мөн түүнчлэн халдварт өртөөгүй нохойн ийлдэс, эерэг хяналтын ийлдэс, ДМАЭМБ-ын лавлагааны ийлдэс байх ёстой.

vi) Шинжилгээний үр дүнг унших арга: тасалгаат хавтангийн үүр бүрд микроскопын x160–200 өсгөлтөөр харахад 25-50 хараяны талбай, эсхүл x100 өсгөлтөөр харахад 20 хараяны талбай багтана.

vii) Шинжилсэн ийлдэсний log D_{50}-ыг ОУН/мл-д хувиргахдаа шингэлж 2.0 ОУН/мл идэвхтэй болгосон, зөвшөөрөгдсөн стандарт ийлдэсний log D_{50} утгыг ашиглана.

2.3. Энзим холбоост дархлааны урвал (ЕЛИЗА)

ЕЛИЗА арга нь галзуу өвчний амьд вирустэй харьцах шаардлага гардаггүй, ийлдэс судлалын шинжилгээний түргэн арга юм. Энэ аргаар галзуу өвчний вирусийн эсрэгтөрөгч, юуны өмнө галзуу өвчний вирусийн гликопротеин, нуклеопротеинтэй өвөрмөцөөр холбогдох эсрэгбиеийг илрүүлнэ. Одоо байгаа шууд, шууд бус, өрсөлдөөнт ЕЛИЗА аргын аль нь ч амьтны олон улсын шилжилт хөдөлгөөн, худалдааны зориулалтаар ашиглах баталгаа байхгүй байна (Wasniewski нар, 2014). Гэвч ЕЛИЗА арга нь зэрлэг амьтны галзуу өвчний эсрэг вакцинжуулалтын цогц ажилд хяналт-шинжилгээ хийхэд хэрэв энэ зорилгоор хэрэглэхийг нь сайтар баталгаажуулсан бол ач холбогдолтой арга юм. Үнэг, элбэнхэд хийсэн галзуу өвчний эсрэг вакцинжуулалтын цогц ажлын хяналт-шинжилгээнд хэрэглэхийг зөвлөсөн ЕЛИЗА цомог худалдаанд гарсан байна (Wasniewski нар, 2014).

3. Чанарын үнэлгээ

Лаборатори дундын ур чадварын сорилд жил бүр оролцох нь чанарын удирдлага хэрэгжүүлэх ажлын нэг хэсэг учраас түүнийг дээд зэргээр дэмжих бөгөөд ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториос зохион байгуулдаг ур чадварын олон улсын сорилд Үндэсний лавлах лаборатори оролцох, улмаар бүс нутгийн лабораториудад зориулсан ур чадварын сорилыг үндэсний лавлах лаборатори зохион байгуулах шаардлагатай. Боломж бүрдүүдчхээд лабораторийн олон улсын итгэмжлэлийн асуудлыг авч үзэх хэрэгтэй (Бүлэг *1.1.5 Чанарын удирдлага ба мал эмнэгийн шинжилгээний лаборатори* хэсгийг үз).

B. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАГА

1. Ерөнхий удиртгал

Галзуу өвчнөөс сэргийлэх, тэмцэх нь тухайн улсын үндэсний үүрэг хариуцлага бөгөөд олон улс оронд зөвхөн эрх бүхий төрийн байгууллагын хяналт дор вакцин хэрэглэж байна. Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх зааварчилгааг 1.8. *Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэлийн зарчим* бүлэгт оруулав. Энд өгүүлсэн болон 1.1.8. дугаар бүлэгт өгч байгаа удирдамж нь ерөнхий шинжтэй бөгөөд үндэсний болон бүс нутгийн шаардлагад нийцүүлэн нэмэлт хийж болно. Мал эмнэлгийн вакцинд холбогдох албан ёсны зөвшөөрлийг авахад вакцины чанар, аюулгүй байдал, үр нөлөөтэй холбоотойгоор үйлдвэрлэгчдэд тавьдаг шаардлага тухайн улс эсхүл бүс нутагт өөр өөр байна. Боломжтой бол галзуу өвчний вакцин үйлдвэрлэгч өөрийн вакцины чанарын хөндлөнгийн баталгаажуулалт болгон ийм лиценз эсхүл зөвшөөрөл авахыг эрмэлзэх хэрэгтэй. Галзуу өвчний вакцин хөгжүүлэх, үйлдвэрлэх бүх үе шатад амьтанд туршилт хийх талаар олон улс болон тухайн улсад хүлээн зөвшөөрсөн зохицуулалтыг дагаж мөрдөнө.

Галзуу өвчний идэвхгүйжүүлсэн вакцин үйлдвэрлэхэд галзуу өвчний хоруу чанартай вирус ашиглах хэрэг гарч болзошгүй учир галзуу өвчний вакцин үйлдвэрлэх байгууламжид биоаюулгүйн шаардлага хангасан арга ажиллагаа, дадлыг баримтлан үйл ажиллагаа явуулна. Байгууламж нь энэ гарын авлагын 1.1.4 дүгээр бүлэгт болон ДЭМБ-ын (2005) тогтоосон тусгаарлалтын шаардлагыг хангасан байна.

Галзуу өвчний вакциныг тогтоосон хэмжээгээр дархлаа төрүүлэгч бодис агуулсан стандарт найрлагатай бэлдмэл гэж тодорхойлдог. Дархлаа төрүүлэгч бодис нь 1.1.8 дугаар бүлэгт тодорхойлсончлон идэвхгүйжүүлсэн (үхүүлсэн), сулруулсан амьд эсхүл биотехнологийн аргаар гарган авсан аль нэг хэлбэрээр байна.

Тэжээвэр амьтныг самшуу замаар вакцинжуулах албан ёсны зөвшөөрөлтэй вакцин, зэрлэг амьтан, сул тэнүүчлэх нохойг дархлаажуулах амаар олгох вакцин хэрэглээнд гарсан байна. Эдгээр вакциныг тэдгээрийн шошгоны зааварт бичээгүй заалтаар хэрэглэх нь элбэг байдаг.

Галзуугийн амаар олгох вакцин (ГАОВ)-ыг галзуу өвчний эх үүсвэр болсон хэд хэдэн зүйлийн зэрлэг амьтны өвчинтэй тэмцэх зорилгоор амжилттай хэрэглэж байна (Cliquet нар, 2012; Freuling нар, 2013). Гэвч нохойгоор хүнд дамждаг галзуу өвчнийг дэлхий дахинаа устгах зорилттой холбоотойгоор галзуу өвчнийг устгахад нохойг голлон анхаарна. Учир нь хүний галзуу өвчний тохиолдлын 99 гаруй хувь нь нохойноос үүдэлтэй байдаг. Улс орнууд өөрийн нутаг дахь галзуу өвчинтэй тэмцэх стратегийн хүрээнд нохойд амаар олгох вакцин болон самшуу замаар олгох вакцин аль алиных нь хэрэгцээг тооцож үзнэ. Нохойг самшуу замаар буюу тарьж вакцинжуулах нь өргөн хүрээтэй вакцинжуулалтын ажлын үндсэн арга хэвээрээ байна. Өргөн хүрээнд тарьж вакцинжуулахаас (зэрэгцүүлэх эсхүл ээлжлэн тарих) гадна нохойн популяцийн бүтэц, вакцин олгох боломжийг харгалзан ялангуяа сул тэнүүчлэх золбин болон зэрлэгшсэн нохойд өгөөш хаяж идүүлэх замаар вакцинжуулах нь нохойн галзуу өвчинтэй тэмцэх хөтөлбөрийн хүрээнд вакцинжуулалтын хүртээмжийг нийтэд нь сайжруулах нэмэлт арга хэмжээ болно (WHO, 2013). ГАОВ хэрэглэхдээ түүнийг хаяж өгөх, буцааж олж авах талаар хэвшүүлсэн загвар удирдамжийг ашиглана.

Зэрлэг амьтан (барих-вакцинжуулах-суллах аргаар ГАОВ хэрэглэх эсхүл үл хэрэглэх) болон нохой (ГАОВ хэрэглэх, эс хэрэглэсэн ч нэг цэгт бөөгнөрүүлж эсхүл айлаас айл дамжин вакцинжуулах) вакцинжуулах аль алины тухайд вакцинжуулалтыг дангаар нь эсхүл хамтруулан хэрэгжүүлэхэд хамгийн оновчтой байх стратегийг вакцин хэрэглэхээр шийдсэн амьтны популяцийн хэмжээг харгалзан тогтооно. Зэрлэг амьтан, нохойн ГАОВ-ын тухайд галзуугийн вирус бүхий амаар хүртээх өгөөш вакцины хувилбаруудаас тэдгээрийн үр нөлөө болон аюулгүй чанарын үзүүлэлтийг үндэслэн сонгоно. Галзуугийн вирус бүхий амаар хүртээх вакцинд хүн өртөх байдалд хяналт-шинжилгээ хийхийн хамт эрсдэлийг удирдана. Тодорхой нөхцөл байдалд бусад мэдрэмтгий жижиг амьтан, малыг вакцинжуулах нь ач холбогдолтой байх бөгөөд тухайн улсын вакцинжуулалтын аливаа хөтөлбөрийн нэг хэсэг гэж үзнэ.

2. Галзуу өвчний тарьж хэрэглэх вакцин

2.1. Удиртгал

Галзуу өвчний эсрэг вакцин хэрэглэх гол үндэслэл нь мал, амьтныг өвчнөөс сэргийлэх, үүний үр дүнд хүн амыг галзуу өвчнөөс хамгаалахад оршино. Амьтныг тарьж вакцинжуулахад сулруулсан амьд вакцин (жижиг амьтан болон малд) болон рекомбинант вакцин (муурт) хэрэглэж байжээ. Тарьж хэрэглэдэг, сулруулсан амьд вакцинаас үүдэн галзуу өвчин үүсдэг нь баримтаар нотлогдсон (Bellinger нар, 1983; Esh нар, 1982) тул энэ төрлийн тарьдаг вакцин хэрэглэхийг зогсоох хэрэгтэй.

Галзуу өвчний вирусийн глико-уургийг кодлогч галзуу өвчний халдваргүй вирусийн нуклеин хүчлийг авипокс вирус зэрэг векторт суулгах замаар галзуу өвчний вирусийн глико-уургийн биотехнологийн аргаар гарган авсан вектор вакциныг бэлтгэдэг (WHO, 2018). Энэ төрлийн вакцин галзуу өвчний амьд вирус агуулдаггүй учир ийм вакцин тарьсан амьтныг аль ч улсад нэвтрэхэд нь хориглох ёсгүй (Taylor нар, 1991).

2.2. Уламжлалт вакцины үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт, вакцинд тавих наад захын шаардлага

2.2.1. Эх омгийн шинж чанар

i) Биологийн шинж чанар

Вакцин үйлдвэрлэх боломжтой гэж үзсэн галзуу өвчний вирусийн аливаа омог нь галзуу өвчний вирусийн удам зүйн 1-р бүлгийн аль ч хувилбараас хамгаалж байх ёстой. Үндсэн эх омог (ҮЭО)-ийг тэжээлт орчинд хялбар өсгөвөрлөгдөх байдал, вирусийн гарц, тогтвортой байдал, эсрэгтөрөгчийн хүрээг харгалзан сонгоно (Wu нар, 2011). ҮЭО-ийн эх үүсвэрийн бүртгэлийг хөтөлнө.

Биотехнологийн аргаар гарган авсан вакциныг галзуу өвчний вирусийн глико-уургийг нийлэгжүүлэх вектор, тохирох дамжмал эс ашиглан үйлдвэрлэнэ.

ii) Чанарын шалгуур

Вакцин үйлдвэрлэхэд ашиглах ҮЭО-ийн шинж чанарыг сайтар тогтоож, омог нь цэвэр бөгөөд гаднын аливаа бодис агуулаагүй болохыг Бүлэг 1.1.9 *Мал эмнэлгийн зориулалттай биологийн материалын ариун чанар, бохирдолгүй болохыг шалгах арга* болон эрх бүхий холбогдох байгууллагын гаргасан жагсаалтын дагуу баталгаажуулсан байх ёстой.

Үйлдвэрлэсэн вакцины үр нөлөөг 1.1.8 дугаар бүлэг болон энэ бүлгийн B.2.3.3 дугаар хэсэгт зөвлөсөн ёсоор вакцинжуулах зорилтот амьтны зүйл бүр дээр судалж үнэлнэ.

2.2.2. Үйлдвэрлэх арга

i) Арга ажиллагаа

а. Эсийн өсгөвөрт

Вирусийг цийдмэг эсхүл дан үе дамжмал эсэд халдварлуулна. Ийм эсийн өсгөвөр бохирдуулагч бичил биетэн агуулаагүй болохыг баталгаажуулсан байна (1.1.8 дугаар бүлгийг үз).

Өсгөврийг эсийн өсгөвөрт дасгасан ҮЭО-оор халдварлуулаад тохиромжтой температурт тодорхой тогтоосон хугацаагаар өсгөвөрлөнө. Галзуу өвчний вирус ердийн нөхцөлд эс эмгэгшүүлдэггүй учраас нэг өсгөврөөс хэд хэдэн удаа вирус хураан авч болно. Өсгөвөрлөсөн материалыг боловсруулаад вакцин хийхэд ашиглана. Идэвхгүйжүүлсэн (үхүүлсэн) вакцины тухайд гол төлөв бета-пропиолактон (BPL) эсхүл бинари этиленеимин (BEI) хэлбэрээр байгаа этиленеимин (EI) зэрэг нэгдүгээр зэрэглэлийн идэвхгүйжүүлэгч бодисыг нэмж вирусийг идэвхгүйжүүлнэ. Идэвхгүйжүүлэгч бодистой харьцаж ажиллахдаа аюулгүй ажиллагаанд баримтлах шаардлагыг бүрэн мөрдөх нь чухал. Формалин эсхүл фенолын хүчил зэрэг идэвхгүйжүүлэгч бусад бодисыг хэрэглэхгүй. Идэвхгүйжүүлэгч бодисыг урьдчилан тогтоосон эцсийн төвшрүүлэгт хүргэх хэмжээгээр вирусийн цийдмэгт нэмнэ. Идэвхгүйжүүлэлтийг зохих ёсоор баталгаажуулж баримтжуулна. Идэвхгүйжүүлэх бодисоор боловсруулах хугацаа, идэвхгүйжүүлэхэд шаардагдах температурыг жинхэнэ үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны явцын бодит нөхцөл байдал, хэрэглэх тоног төхөөрөмжид тохируулан баталгаажуулсан байх ёстой.

Галзуу өвчний идэвхгүйжүүлсэн вакцин ихэвчлэн шингэн эсхүл хөлдөөн хатаасан хэлбэртэй байна. Шингэн вакциныг бэлтгэхдээ эсрэгтөрөгчийг жишээ нь хөнгөн цагааны усан ислийн гель зэрэг хүчлүүрт шингээж бэлтгэнэ.

ii) Тэжээлт орчин, субстратад тавих шаардлага

Вакцины эцсийн хольцод үл хөөсрүүлэгч, фенолын улаан будаг (тухайн улс вакцинд хэрэглэхийг зөвшөөрдөг бол), лакто-альбумины гидролизат, триптоз фосфатын шөл, амин хүчил, витамин, буферийн давс орж болно. Хивэгчдэд зориулсан галзуу өвчний вакцинд сапонин эсхүл бусад полисахаридийг хүчлүүрээр хэрэглэж болно. Олон тун вакцин агуулах лонхонд хадгалааслагч нэмж болно. Хөлдөөн хатаасан вакциныг тарихын өмнө тохирох шингэлэгчээр уусган шингэлнэ.

а. Эсэд тавих шаардлага

Галзуу өвчний вируст вакцин үйлдвэрлэхэд хэрэглэх дамжмал эс 1.1.8 дугаар бүлэгт дурдсан шаардлагад нийцсэн байна.

б. Үр тогтсон өндгөнд тавих шаардлага

Тахианы хөврөлд түр эсхүл удаан хугацаагаар зорчуулж дасгасан омгоор сулруулсан амьд вакцин үйлдвэрлэхэд өсгөвөрлөлтийн энэ аргыг хэрэглэнэ. B.2.1 дэх хэсэгт тэмдэглэснээр эдгээр вакциныг цаашид хэрэглэхийг зогсоох хэрэгтэй (Tao нар, 2010; Wachendurfer нар, 1982).

iii) Үйлдвэрлэлийн явцад тавих хяналт

Үйлдвэрлэл 1.1.8 дугаар бүлэгт заасны дагуу явагдаж байгааг магадлан шалгах боломж олгодог шалгалтыг вакцины эцсийн хольцыг бүрдүүлэхээс өмнөх янз бүрийн хугацаанд хийнэ. Вакцины халдварлах чанар, ариун чанар, идэвхгүйжүүлэлтэд хийх шалгалт нь үйлдвэрлэлийн явцад хийх үндсэн хяналт юм. Эцсийн бүтээгдэхүүний найрлагыг хадгалалтын дараа вирусийн үл задрал, эсрэгтөрөгчийн масс, глико-уургийн агууламжийг тогтоох нэмэлт шалгалтыг ашиглан стандартчилж болно.

а. Идэвхгүйжүүлэлтийн шалгалт

Амьд вирусийн үлдцийг шалгах замаар вакцины идэвхгүйжүүлэлтийг магадлан шалгана. Үүний тулд идэвхгүйжүүлсэн вирусээс хураан авч вакцин үйлдвэрлэхэд хэрэглэсэнтэй ижил эсхүл наад зах нь мэдрэх чанараараа ижил эсийн өсгөвөрт тарилт хийнэ. Идэвхгүйжүүлсэн вирусийн хэрэглэх дээж нь вакцины 25-аас доошгүй тунтай тэнцүү байна. Дөрөв хоног өсгөвөрлөсний дараа трипсинээр боловсруулсан эс ашиглан сэлгээ өсгөвөр хийж түүнийг дахин 4 хоног өсгөвөрлөсний дараа өсгөвөрт галзуу өвчний амьд вирусийн үлдэц байгаа эсэхийг иммунфлюоресценцийн аргаар шалгана. Амьд вирус илрэхгүй бол идэвхгүйжүүлсэн вирусийн дээж шаардлага хангана (Европын фармакопей, 2021).

iv) Эцсийн бүтээгдэхүүний багц/цувралын шалгалт

Бүх орцыг нийлүүлсэн эцсийн хольц нь вакцины жинхэнэ найрлагыг тодорхойлно. Эцсийн хольцыг цодонд савлах нь тухайн багц/цувралыг үйлдвэрлэх үйл ажиллагааны сүүлийн шат юм. Энэхүү эцсийн багц/цувралыг дор дурдсан аргаар шалгана.

а. Ариун чанар

Мал эмнэлгийн зориулалттай биологийн материалын ариун чанар, бохирдолгүйг шалгах аргыг 1.1.9 дүгээр бүлгээс харж болно.

б. Аюулгүй чанар

Вакцины цуврал бүрийг хэрэглээнд гаргахдаа түүний аюулгүй чанарыг амьтанд шалгахыг холбогдох эрх бүхий олон байгууллага шаарддаггүй. Хэрэв шаардлагатай бол албан ёсны холбогдох зөвшөөрөл авахад шаарддаг аюулгүй чанарын шалгалтынхаас цөөн амьтан ашиглах ерөнхий стандарт ажиллагааг хэрэгжүүлнэ.

Бүртгүүлэх өргөдөл, холбогдох баримт бичигт бүтээгдэхүүний аюулгүй чанар тогтвортой болохыг нотлон харуулаагүй, баталгаажуулаагүй, үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа нь 1.1.8 дугаар бүлэгт заасан стандарт шаардлагад нийцэж байгааг баталгаажуулаагүй бол цувралын аюулгүй чанарын шалгалтыг явуулна.

Хэсэг газрын болон эрхтэн тогтолцоог хамарсан аливаа гаж нөлөөг илрүүлэх зорилгоор эцсийн бүтээгдэхүүний багц/цувралд аюулгүй чанарын шалгалт хийнэ. Багц/цувралыг хэрэглээнд гаргах зорилгоор хийхдээ наад зах нь эрүүл, ийлдсийн сөрөг урвалтай, вакцин хэрэглэхээр заасан зүйлийн хоёр амьтанд вакцины хамгийн бага тунг давхарлан үйлдвэрлэгчийн зөвлөсөн замаар олгоно. Амьтанд 14-өөс доошгүй хоног ажиглалт хийнэ. Туршилтын амьтан ямар нэг гаж урвал үзүүлээгүй эсхүл вакцинтай холбоотой шалтгаанаар үхээгүй бол тухайн вакцин шалгалтад тэнцэнэ (Европын фармакопей, 2021).

в. Амьд вирусийн үлдэц

Савлагааны таван нэгжийн агуулагдахууныг нийлүүлээд шалгалт хийнэ.

Хүчлүүр агуулаагүй вакцин шалгах бол вакцин үйлдвэрлэхэд хэрэглэсэнтэй ижил эсхүл наад зах нь мэдрэх чанараараа ижил эсийн өсгөвөр ашиглан амьд вирусийн үлдцийг олшруулах тохиромжтой арга хэрэглэнэ. Хэрэв амьд вирус илрэхгүй бол вакцин шалгалтад тэнцэнэ.

Хүчлүүртэй вакцины тухайд заасан тунгаас наад зах нь тав дахин бага тунг нийлүүлээд түүнээс 0.03 мл-ийг авч арваас цөөнгүй, тус бүр 11-15 г жинтэй

хулгана тус бүрийн тархи дотор тарина. Бичил биетний аливаа бэхжүүлэгч эсхүл хүчлүүрийн нөлөө оруулахгүйн тулд тархын өмнө вакциныг 10-аас дээш дахин шингэлнэ. Энэ тохиолдолд болон хэрэв вакцины омог хөхүүл гөлчгийд эмгэг төрүүлэхээр бол үлдцийн шалгалтыг 3-4 хоногийн настай хулганад хийнэ. Амьтанд 21 хоног ажиглалт хийнэ. Хэрэв эхний 48 цагийн хугацаанд хоёроос олон амьтан үхвэл шалгалтыг давтан хийнэ. Тарилт хийснээс хойш 3-21 хоногт амьтан галзуу өвчний шинж тэмдэг үзүүлээгүй, амьтны тархинд хийсэн иммунфлюоресценцийн шинжилгээгээр галзуу өвчний вирус байгааг харуулах илрэл байхгүй бол вакцин шалгалтад тэнцэнэ.

г. Багц/цувралын идэвх

Сулруулсан амьд болон биотехнологийн аргаар гарган авсан вакцины тухайд зорилтот амьтанд вакцины үүсгэсэн хамгаалалтын түвшин болон өөрчилсөн амьд вакцины таньц хоорондын харилцан хамаарал тогтоогдсон тохиолдолд вирус таньцлах арга нь вакцины идэвхт чанарыг найдвартай илэрхийлнэ. Эсийн өсгөврийн арга ашиглан вирусийг таньцлана. Энэ нь лабораториудад 3Rs зарчмаар ажиллах боломж олгоно (European Commission, 2010).

Идэвхгүйжүүлсэн вакцины идэвхийг хулганад ийлдэс судлалын аргаар (Krämer нар, 2010) эсхүл халдвар хийх аргаар (Европын фармакопей, 2021; ДЭМБ, 2018) шалгана. Идэвхгүйжүүлсэн вируст вакцинд зориулсан *in-vitro* нөхцөлд үүсгэгч ялган таних шалгалтын талаар мэдээлэл байна (Stokes нар, 2012).

Вакцины өмнөх багц/цувралын идэвхийг B.2.2.2.iv.г.1 хэсэгт заасан ийлдэс судлалын арга, B.2.2.2.iv.г.2 хэсэгт заасан зориуд халдвар хийх аргын аль нэгээр шалгахад дархлаа төрүүлэх идэвхийн наад захын шаардлага хангаж байсныг нотлон харуулсан тохиолдолд үйлдвэрлэсэн вакцины багц/цуврал тус бүрд эдгээр хэсэгт заасан аргаар идэвхийн шалгалт хийх шаардлагагүй. Ийм нөхцөлд багц/цувралын идэвхийг баталгаатай өөр арга ашиглан тогтоож болох ба дархлаа төрүүлэх идэвхийн хүлээн зөвшөөрч болох шалгуураар дор дурдсан ийлдэс судлалын арга эсхүл зориуд халдвар хийх аргын аль нэгээр хангалттай дүн үзүүлсэн вакцины багц/цувралыг лавлагаа болгон авна.

1) Ийлдэс судлалын арга

Ийлдэс судлалын аргаар хулганын ийлдсэнд галзуу өвчний вирусийн саармагжуулах эсрэгбиеийн хэмжээг тодорхойлон идэвхгүйжүүлсэн вакциныг лавлагааны стандарт вакцинтай харьцуулна. Лавлагаа стандарт вакцинаас илүү эсрэгбие үүсгэж байвал вакцин шалгалтад тэнцэнэ. Шалгалтыг дараах байдлаар хийнэ:

Тус бүр 18-20 г жинтэй наймаас арван хулгана ашиглана. Вакциныг зөвлөсөн тунгийн эзлэхүүний 1/5 хэмжээгээр хулгана бүрийн арьсан дор, булчинд эсхүл хэвлийн хөндийд тарина. Тарьсны дараах 14 хоногт цусны сорьц авч ийлдсэн дэх галзуу өвчний эсрэгбиеийг нэг бүрчлэн тодорхойлно (B.2 хэсэг болон Европын фармакопей 2021 үз).

Шалгалтын вакцинаар дархлаажуулсан хулганын галзуугийн эсрэгбиеийн таньц B.2.2.2.iv.г.2 хэсэгт тодорхойлсон *Халдвар хийх аргаар* шалгахад хангалттай дүн үзүүлсэн лавлагаа вакциныхаас илэрхий өндөр байвал вакцин шаардлага хангана.

2) Халдвар хийх арга

Шалгах гэж байгаа вакцинаар хулганад үүсгэсэн дархлааны хамгаалалтыг зориудын халдвар хийж шалган лавлагаа вакцинаар үүсгэсэн хамгаалалттай харьцуулан тогтооно. Шалгасан вакцины хамгаалалт лавлагаа вакциныхаас илүү байвал тэнцэнэ.

Европын фармакопейн дагуу шалгах гэж байгаа вакцин болон лавлагаа вакциныг шалгах доор дурдсан шалгалтын арга нь 3-аас доошгүй цэгээр дүрслэх зэрэгцээ шугаман загварыг ашигладаг.

i) Идэвхийг шалгалт хийх амьтныг сонгох, хуваарилах

Шалгалтад 4 орчим долоо хоногийн настай, боломжтой бол 18-20 г жинтэй, нэг бүлийн эрүүл, эм хулгана ашиглана. Хулганыг тус бүр арваас илүү хулгана бүхий арваас доошгүй бүлэгт хуваарилна.

ii) Халдвар хийх цийдмэг бэлтгэх

Нэг бүлэг хулганын тархинд галзуу өвчний ХСВ-ийн омгоор халдвар хийнэ. Галзуу өвчний шинж тэмдэг үзүүлсэн хулганыг алж тархийг нь авааД тохирох шингэлэгчид хийж жижиглэн нэгэн жигд шингэн болгоно. Хурилдуурдах замаар том харагдах биетийг ялгаад дээд шингэн хэсгийг халдвар хийх цийдмэг болгоно. Цийдмэгийг жижиг эзлэхүүнтэй туншилд хувааж хийгээд битүүмжлэн –80°C-д хадгална. Нэг туншил цийдмэг авч гэсгээгээд тохирох уусгагчаар дараалан шингэлэлт хийнэ.

Шингэлэлт тус бүрийг нэг бүлэг хулганад хуваарилж хулгана бүрийг мэдээгүйжүүлэн тухайн бүлэгт хуваарилсан шингэлэлт бүхий цийдмэгээс 0.03 мл-ийг тархинд нь тарьж халдварлуулна. Амьтанд наад зах нь 14 хоног өдөр бүр ажиглалт хийж бүлэг бүрд 5-14 дэх хоногийн хугацаанд галзуу өвчний шинж тэмдэг үзүүлсэн хулганын тоог тэмдэглэнэ. Шингэлээгүй цийдмэгийг хулганын тархинд тарьж түүний үхүүлэх тунгийн голчыг ($MICLD_{50}$) тооцоолно.

iii) Шалгах вакцины идэвхийг тодорхойлох

Шалгалтад зориулж вакцины наад зах нь гурав дараалсан шингэлэлтийг, лавлагаа бэлдмэлийн ижилхэн гурван шингэлэлтийн хамт бэлтгэнэ. Шингэлэлтийг бэлтгэхдээ вакцин их хэмжээгээр агуулж байгаа шингэлэлт нь түүнийг тарьсан амьтны 50-иас илүү хувийг хамгаална гэж, харин вакцин бага хэмжээгээр агуулж байгаа шингэлэлт нь түүнийг тарьсан амьтны 50 хүрэхгүй хувийг хамгаална гэсэн таамаглалаар хийнэ.

Шингэлэлт тус бүрийг янз бүрийн бүлэг хулганад хуваарилж хулгана бүрийн хэвлийн хөндийд тухайн бүлэгт хуваарилсан шингэлэлт бүхий цийдмэгээс 0.5 мл-ийг тарина. Халдвар хийх вирусийн цийдмэгийг тарилга хийснээс хойш 14 хоногийн дараа бэлтгэх ба таньцлалтыг үндэслэн цийдмэг нь 0.03 мл бүрдээ 50 орчим ID_{50} агуулж байхаар урьдчилан тооцно. Энэ цийдмэгээс 0.03 мл-ийг вакцин тарьсан хулгана бүрийн тархинд тарина.

Халдвар хийх цийдмэгээс дараалсан гурван тохиромжтой шингэлэлт бэлтгэнэ. Халдвар хийх цийдмэг, гурван шингэлэлтийг вакцин тариагүй арван хулгана бүхий дөрвөн бүлэгт нэг нэгээр нь хуваарилна. Хулгана тус бүрийг мэдээгүйжүүлээд тухайн бүлэгт хуваарилсан цийдмэгийн шингэлтээс 0.03 мл–ийг тархинд нь тарина (Stokes нар, 2012). Бүлэг тус бүрийн амьтанд наад зах нь 14 хоног өдөр бүр ажиглалт хийнэ. Халдвар хийснээс хойш эхний 4 хоногт аль ч бүлгээс хоёроос илүү хулгана үхвэл туршилтыг хүчингүйд тооцно. Бүлэг тус бүрд халдвар хийснээс хойш 5-14 дэх хоногийн хооронд галзуу өвчний шинж тэмдэг илэрвэл тэмдэглэж бүртгэнэ.

Доорх шалгуурыг хангаагүй тохиолдолд шалгалтыг хүчингүйд тооцно:

a) Шалгаж байгаа вакцин болон лавлагаа бэлдмэл хоёуланд 50%-ийн хамгаалах тун нь хулганад тарьсан хамгийн бага болон хамгийн их тунгийн хооронд байна;

b) Халдвар хийсэн цийдмэгийг таньцлахад 0.03 мл цийдмэг наад зах нь 10 ID_{50} агуулна;

c) Үнэмшлийн хязгаар (p = 0.95) нь тооцоолсон идэвхийн 25%-иас багагүй, 400%-иас ихгүй байна; хүчинтэйд тооцох энэ шалгуурыг хангаагүй тохиолдолд тооцоолсон идэвхийн доод хязгаар нь тогтоосон хамгийн бага тунд наад зах нь 1 ОУН байх ёстой;

d) Статистикийн дүн шинжилгээгээр мэдэгдэхүйц налалт (p = 0.95) үүсэх бөгөөд тун-хариу урвалын хамаарлын шулууны шугаман эсхүл зэрэгцээ байдлаас мэдэгдэхүйц хэлбэлзэлгүй байна (p = 0.99).

Тогтоосон хамгийн бага тунд тооцоолсон идэвх 1 ОУН-ээс их байвал тухайн вакцин ДМАЭМБ-ын шаардлагыг хангана.

iv) Амьтантай энэрэнгүй харьцах

Лаборатори дээрх аргыг тогтмол хэрэглэж эхэлсэн бол үхүүлэх эцсийн цэгийг эмнэл зүйн шинж тэмдгийг ажиглах аргаар орлуулах, амьтны өвдөлт зовуурийг багасгахын тулд үхүүлэх эцсийн цэгийг үхэхээс урьтаж хэрэглэнэ. Дараах онооны бүдүүвчийг жишээ болгон оруулав.

Тархинд хийсэн халдварын дараа хулганад галзуу өвчний халдварын эмгэг жамыг түүний илрэх эмнэл зүйн хэвшмэл шинж тэмдгээр таван үе шат болгон харуулав:

Оноо 1: үс нь арзайх, биеэ хураах;
Оноо 2: хөдөлгөөн удаашрах, орчноо мэдрэхгүй болох (эргэлдэх хөдөлгөөн ажиглагдаж болно);
Оноо 3: гуйвах, чичрэх, татганах;
Оноо 4: саажих эсхүл саа тусах;
Оноо 5: үхлүүт байдалтай болох.

Халдвар хийснээс хойш 4 хоногоос эхлэн хулганад өдөрт хоёроос доошгүй удаа ажиглалт хийнэ. Ажиглалт хийх бүрдээ эмнэл зүйн шинж тэмдгийг тэмдэглэнэ. Туршлагаас үзэхэд 3-р оноог эцсийн цэг болгон ашиглах нь амьтныг үхүүлэх эцсийн тун ашиглах үед илэрсэнтэй дүйцэхүйц үр дүн гэж үзэж болно. Үүнийг лаборатори бүр эмнэл зүйн шинж тэмдэг болон үхүүлэх эцсийн тун аль алиныг ашиглан шаардлага хангах тооны туршилт хийж баталгаажуулна.

АНУ-ын Холбооны дүрэм, журмын эмхэтгэлд (9CFR) тодорхойлсон Эрүүл мэндийн үндэсний хүрээлэнгийн боловсруулсан идэвх шалгах арга нь вакцины хоёр дахь тарилтыг эхний тарилтаас хойш нэг долоо хоногийн дараа хийдгээс бусдаар Европын аргатай адилхан юм. Үр дүнг унших, тооцох арга нь ижилхэн (Европын фармакопей, 2021; 9CFR, 2010).

2.3. Албан ёсны зөвшөөрөл олгоход тавих шаардлага

2.3.1. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа

Вакциныг бүртгүүлэхийн тулд үйлдвэрлэх, түүний чанарыг шалгах (B.2.2.1 ба B.2.2.2 хэсгийг үзэх) шинжилгээнд холбогдох бүх дэлгэрэнгүй мэдээллийг эрх бүхий байгууллагад илгээнэ. Энэхүү мэдээллийг үйлдвэрлэлийн ердийн багц/цувралын 1/3-аас багагүй хэмжээтэй вакцины дараалсан гурван багц/цуврал шалгаж бэлтгэнэ.

2.3.2. Аюулгүй чанарын шаардлага

Галзуу өвчний тарилга хэлбэрийн идэвхгүйжүүлсэн вакциныг бүртгүүлэхэд шаардагдах аюулгүй чанарын шалгалт нь B.2.2.2.iv.г.1 хэсэгт тодорхойлсонтой ижил бөгөөд доор дурдсан *“Мал эмнэлгийн эмийн бүртгэлд тавигдах техникийн шаардлагыг уялдуулах олон улсын хамтын ажиллагааны нийгэмлэгийн зааварчилгаа* 44 (VICH Guideline 44), 2.1.2. дугаар хэсэгт заасны дагуу гүйцэтгэнэ.

Амьдралын хугацаанд нь нэг удаа тарьдаг вакцины тун эсхүл зөвхөн нэг удаа вакцинжуулах шаардлагатай вакцины хувьд эхний вакцинжуулалтын горимыг хэрэглэнэ. Зөвхөн нэг тун хийх вакцин эсхүл сэргээх тун хэрэглэсний дараа тодорхой хугацаанд хэд хэдэн удаа олгох вакцины тухайд эхний вакцинжуулалтын дэглэм ба нэмэлт тунг хэрэглэнэ. Хялбаршуулах зорилгоор вакцин олгох хоорондын заагийг наад зах нь 14 хоног болгон богиносгож болно. Нэг удаагийн эсхүл давтах тунгийн

шалгалтын үнэлгээг туршилтын эсхүл үйлдвэрлэлийн хамгийн өндөр идэвхтэй цувралын үзүүлэлт ашиглан хийх эсхүл хамгийн өндөр идэвхийн үзүүлэлтийг заагаагүй тохиолдолд хамгийн бага идэвхийн үзүүлэлтийг үндэслэлтэйгээр үржүүлэн тооцох арга хэрэглэнэ.

Өөр үндэслэл байхгүй бол ерөнхийдөө нэг бүлэгт найман амьтан ашиглана. Вакцин хэрэглэх амьтны зүйл тус бүрээс шошго дээр заасан хамгийн мэдрэмтгий, анги, нас, хүйсийн амьтныг ашиглана. Ийлдсийн сөрөг урвалтай амьтан ашиглана. Ийлдсийн сөрөг урвалтай амьтан олдох боломжгүй тохиолдолд өөр хувилбар хэрэглэнэ.

Тухайн вакциныг олон зам, аргаар олгох заалттай бол бүх замаар олгож туршина. Хэрэв вакцин олгох аль нэг зам нь бусад замтай харьцуулахад илүү ноцтой нөлөө үзүүлсэн бол зөвхөн тэр замыг судалгаанд сонгон дангаар нь туршина. Ялангуяа муурт тарилга хийх хэсэг газарт онцгой анхаарал хандуулна. Тарих газарт баримтлах зөвлөмжийг мөрдөнө.

Биотехнологийн гаралтай тарилга хэлбэрийн вакцин галзуу өвчний хоруу чанартай вирус ялгаруулахгүй боловч түүний аюулгүй чанарт холбогдох бусад асуудал гарч болно (Roess нар, 2012). Энэ хэлбэрийн вакцины аюулгүй чанарт тавих тусгай шаардлагыг биотехнологийн гаралтай вакцины тухай 1.1.8 дугаар бүлэгт тодорхойлов.

Өөрчилсөн амьд вакцины хоруу чанар эргэж сэргэх чанарын шалгалтыг 1.1.8 дугаар бүлэгт заасны дагуу хийнэ.

i) Сэрэмжлүүлэг

Хүчлүүртэй вакцин, сулруулсан амьд вакцин, биотехнологийн гаралтай вакцинаар хүн өөрийгөө санамсаргүй тарьсан тохиолдолд эмнэлгийн тусламж авах талаар үйлдвэрлэгч анхааруулга өгсөн байх хэрэгтэй.

2.3.3. Үр нөлөөний шаардлага

Өвсөн тэжээлтэн амьтанд вакцины үр нөлөөг ийлдэс судлалын аргаар нотлон харуулах нь тавигдах наад захын шаардлага юм (Европын фармакопей, 2021). Бусад зүйлийн амьтанд галзуу өвчний тохирох вирусээр халдвар хийж вакцины үр нөлөөг нотлон харуулна. Шалгалтын амьтан нэгэн жигд, ийлдэс саармагжуулах урвалаар галзуугийн саармагжуулах эсрэгбие илрээгүй байх ёстой (энэ бүлгийн B хэсгийг үз).

Халдвар хийх аргаар шалгалт хийхдээ халдварлуулах тун тогтоох судалгаа хийж вакцинжуулаагүй хяналтын амьтны 80-аас доошгүй хувьд галзуу өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг үүсгэхэд хангалттай тун, олгох замыг тогтооно. Галзуу өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлсний дараа аль болохоор удаалгүй тухайн амьтныг үхүүлж энэ бүлгийн B хэсэгт заасан оношилгооны арга хэрэглэн галзуу өвчин болохыг баталгаажуулна.

Нохой гэх мэт вакцинжуулсан амьтанд вакцины үр нөлөөг шалгахдаа вакцин олгосон 25 эсхүл түүнээс олон амьтанд хийнэ. Үр нөлөөний туршилтад ашиглах вакцин нь ердийн төлөвлөгөөт үйлдвэрлэлд хэрэглэдэг хамгийн энгийн найрлагатай вакцин байна. Арав эсхүл түүнээс олон амьтныг хяналтад нэмж авна. Вакцинжуулсан амьтанд дархлаа үргэлжлэх тогтоосон хугацааны төгсгөлд хяналтын амьтны хамт дээр дурдсаны дагуу урьдчилан тогтоосон тунгаар халдвар хийнэ. Амьтанд халдвар хийснээс хойш 90-ээс доошгүй хоног өдөр бүр ажиглалт хийнэ. Галзуу өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг ажиглагдсанаас хойш удаалгүй амьтныг энэрэнгүй аргаар үхүүлж оношилгооны шаардагдах аргаар галзуу өвчин болохыг баталгаажуулна. Ажиглалтын төгсгөл үед амьд үлдсэн бүх амьтныг энэрэнгүй аргаар унтуулж тэдний тархийг авч энэ бүлгийн B хэсэгт заасан вирус ялган таних аргаар шинжилнэ.

Халдвар хийх шалгалтыг хүлээн зөвшөөрөхөд тавих шаардлага нь: вакцинжуулсан 25 амьтны 22-оос, 30 амьтны 26-аас доошгүй эсхүл статистикийн хувьд ижил тооны амьтан 90 хоногийн хугацаанд галзуу өвчнөөр өвчлөлгүй үлдэж байхад хяналтын амьтны 80-аас доошгүй хувь нь галзуу өвчний улмаас үхэх ёстой.

2.3.4. Тогтвортой чанар

1.1.8 дугаар бүлэгт заасны дагуу шалгана.

2.3.5. Дархлааны үргэлжлэх хугацаа

Зориудын халдвар хийх эсхүл ийлдэс судлалын гэх мэт баталгаажсан өөр бусад шинжилгээгээр тухайн вакцины дархлааны үргэлжлэх хугацааг вакцины хамгаалалтын тогтоосон хугацааны төгсгөл үеэр нотлон харуулахыг вакцинд зөвшөөрөл олгох ажлын нэг хэсэг болгон үйлдвэрлэгчээс шаардана.

3. Галзуу өвчний амаар олгох вакцин

3.1. Удиртгал

Амаар олгох вакцинжуулалтад хэрэглэж байгаа одоогийн вакцинд өөрчилсөн амьд вакцин (ӨАВ), биотехнологийн гаралтай вакцин (БГВ) аль аль нь хамрагдана. Хэдийгээр гаднын ген экспреслэдэггүй ч урвуу генетик ашиглан бүтээсэн галзуу өвчний эсрэг амаар олгох вакциныг эмийн зохицуулалтын үүднээс биотехнологийн гаралтай вакцинтай адилтган авч үздэг. Зэрлэг амьтанд зориулсан галзуу өвчний эсрэг олон тооны вакцин байдаг ч (Müller & Freuling, 2020) эдгээр нь магадгүй нохойгоор дамжин үүсгэгддэг галзуу өвчний эсрэг тэмцэхэд хамгийн бага хэрэглэгддэг арга хэрэгсэл байж болно (Cliquet нар, 2018; Wallace нар, 2020).

Амаар олгох вакцины тухайд хамгийн чухал анхаарах зүйл нь түүнийг зөвхөн олгох амьтанд төдийгүй байгаль орчин, бусад амьтан, тэр дундаа вакцинтай харьцаж болох хүнд аюулгүй байлгах явдал юм (1.1.8 дугаар бүлгийг үз). Өөрчилсөн амьд зарим вакциныг хэрэглэсэн болон хэрэглээгүй ч гэсэн зарим зүйлийн амьтан вакцинаас үүдэлтэй галзуу өвчнөөр өвчилсөн нь баримтаар тогтоогдсон байна (Fehlner-Gardiner нар, 2008, Müller нар, 2009, Hostnik нар, 2014, Pfaff нар, 2018).

Амаар олгох вакцин нь түүнийг олгох амьтны зүйлд төдийгүй өгөөш хэлбэртэй болгосон вакцинд хүрэх эсхүл вакцин олгоод удаагүй байгаа амьтанд ойртож хүрч болзошгүй, вакцин хэрэглэх заалтгүй бусад амьтны зүйл (ялангуяа хүн) аль алинд нь аюулгүй, үр нөлөөтэй байх баталгаа хангах шаардлагыг боловсруулаад байна (Европын фармакопей, 2020; ДЭМБ 2007; 2013).

Доор тодорхойлсон галзуу өвчний амаар олгох вируст вакцинд тавих шаардлагын зэрэгцээ, зэрлэг амьтан, нохойн ГАОВ-ны өгөөш хэлбэр, түүнийг түгээх системийг зохистой болгох нь маш чухал байгаа бөгөөд тухайн орон нутгийн нөхцөл байдалд зохицуулах шаардлага ч гарна. Өгөөш болон өгөөш тараах системд томоохон өөрчлөлт гарах бүрд түүний үр нөлөөг дахин үнэлэх шаардлагатай.

3.2. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт ба вакцинд тавигдах наад захын шаардлага

1.1.8 дугаар бүлэгт заасан шаардлагаас гадна доор дурдсан тусгай шаардлагыг хангасан байна.

3.2.1. Эх омгийн шинж чанар

Эх материал нь дээд зэргээр сулруулсан ӨАВ эсхүл БГВ-ны дархлаа төрүүлэх нэг генотипийн омгийн цэвэршүүлсэн бэлдмэл юм. Үндсэн эх омог (ҮЭО)-ийн түүх, түүний дархлаа төрүүлэх шинж чанар, аюулгүй болон үлдэц хоруу чанар агуулаагүй болохыг, ҮЭО-т байх генетик жиших хяналтыг сайтар шинжлэн тогтооно. ҮЭО-ийн геномын бүрэн дараалыг эрх бүхий холбогдох байгууллагад илгээж ҮЭО мөн болохыг, түүнчлэн генетикийн тогтвортой байдлыг магадлан шалгаж байхад зориулан нийтийн мэдээллийн санд хадгална. Ген бусад вируст бодитойгоор шилжих, ген солилцох эрсдэл онолын хувьд байдаг учраас биотехнологийн аргаар гаргасан ҮЭО-ийн рекомбинацийн талаар нэмэлт мэдээлэлд ач холбогдол өгнө.

3.2.2. Үйлдвэрлэх арга

i) Аргачлал

ҮЭО-ийг дамжмал эсийн цийдмэг эсхүл дан үед халдварлуулна. Эдгээр эсийн өсгөвөр хавдар үүсгэдэггүй, бохирдуулагч бичил биетэнгүй байх шаардлагатай.

ii) Үйлдвэрлэлийн явцын хяналт

Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны явцад үйлдвэрлэл зохих ёсоор явагдаж байгааг баталгаажуулах боломж олгодог шалгалтуудыг вакцины эцсийн хольцыг бүрдүүлэхээс өмнөх янз бүрийн хугацаанд хийнэ. Вакцинаас халдвар үүсэж болох чанар, вакцины ариун чанарын шалгалт нь үйлдвэрлэлийн явцад хийх үндсэн хяналт юм.

iii) Эцсийн бүтээгдэхүүний багц/цувралын шалгалт

Бүх бүрэлдэхүүн хэсгийг нийлүүлсний дараа энэ нь хөлдөөн хатаах эсхүл шингэн хэлбэрийн вакцины жинхэнэ найрлага болох эцсийн хольц бүрдэнэ. Эцсийн хольцыг өгөөшинд хийх зориулалтаар жижиг уут/капсулд савлах эсхүл өгөөш рүү шууд хийх нь тухайн багц/цувралыг үйлдвэрлэх үйл ажиллагааны сүүлийн шат юм. Энэхүү эцсийн багц/цувралыг дор дурдсан аргаар шалгана.

а. Ариун чанар

Өгөөшийг хэлбэржүүлэхийн өмнө эсхүл хэлбэржүүлсний дараа шалгалт хийнэ. 1.1.9 дүгээр бүлэгт мал эмнэлгийн зориулалттай биологийн материалын ариун чанар, бохирдолгүйг шалгах аргыг тусгасан болно.

б. Ялган таних

БГВ-ны тухайд дархлаа төрүүлэгч байгаа эсэхийг таних шалгалтад галзуу өвчний дан G глико-уурагт өвөрмөц эсрэг ийлдэс ашиглах ба ӨАВ-ын тухайд генетик маркер байгаа эсэхийг нотлох шалгалт хийнэ.

в. Багц/цувралын цэвэршилт

ӨАВ-ы тухайд 10-т нэг, 1000-д нэгээр шингэлсэн вакциныг мэдрэмтгий эсийн өсгөвөрт халдаана. Шингэлэлтийг 37°C-д өсгөвөрлөнө. 2, 4, 6 хоногийн дараа эсийг ижил гарлын эсрэгбиеийн цомгоор будна. Цомгийн эсрэгбие вакцины омогтой урвалд орохгүй ба харин галзуугийн бусад вирустэй (жишээ нь хээрийн омог, Пастерийн омог) урвалд орно. Үүнээс гадна генетик шинж чанарыг ашиглана. Галзуу өвчний вирусээр бохирдсон нотолгоо байхгүй бол вакцин шалгалтад тэнцэнэ (Европын фармакопей, 2021).

г. Аюулгүй чанар

Вакцины багц эсхүл цуврал бүрийг хэрэглээнд гаргахад түүний аюулгүй чанарыг амьтанд шалгахыг эрх бүхий тийм ч олон байгууллага шаарддаггүй. Хэрэв шаардвал албан ёсны холбогдох зөвшөөрөл авахад шаарддаг аюулгүй чанарын шалгалтынхаас цөөн амьтан ашиглах ерөнхий стандарт арга ажиллагааг хэрэгжүүлнэ.

Бүртгүүлэх өргөдөл, дагалдах баримт бичигт бүтээгдэхүүний аюулгүй чанар тогтвортой хэвээр болохыг нотлон харуулаагүй, баталгаажуулаагүй, үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа нь 1.1.8 дугаар бүлэгт заасан стандарт шаардлагад нийцэж байгааг баталгаажуулаагүй бол цуврал бүтээгдэхүүний аюулгүй чанарын шалгалтыг дараах байдлаар явуулна. Эрүүл, ийлдсийн шинжилгээгээр сөрөг урвалтай, вакцин хэрэглэж болох зүйлийн хоёр амьтанд вакцины ердийн тунг 10 дахин авч амаар олгоно. Үүнээс гадна найман хулганад 0.5 мл вакциныг хэвлийн хөндий эсхүл арьсан дор тарина. Бүх амьтанд 14-өөс доошгүй хоног ажиглалт хийнэ. Ажиглалтын хугацаанд вакцинаас үүдэлтэй үл хүлцэх сөрөг хариу урвал аль нэг амьтанд илэрвэл тухайн багц/цуврал вакцин шаардлага хангахгүй гэж үзнэ.

д. Багц/цувралын идэвх

Сулруулсан амьд болон биотехнологийн аргаар бэлтгэсэн вакцины тухайд вакцин тарьсан амьтанд үүссэн хамгаалалтын түвшин болон вакцины

таньцын хоорондын хамаарал нэгэнт тогтоогдсон тохиолдолд вирусийг таньцлах нь вакцины идэвхт чанарыг харуулах найдвартай илтгүүр болно. Вакцины таньцлалтыг эсийн өсгөвөр ашиглан хийнэ. Энэ нь лабораториудад 3Rs зарчмаар ажиллах боломж олгоно (European Commission, 2010).

3.3. Албан ёсны зөвшөөрөл олгоход тавих шаардлага

3.3.1. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагаа

Вакциныг бүртгүүлэхийн тулд вакцин үйлдвэрлэх, түүний чанарыг шалгах шинжилгээнд холбогдох бүх дэлгэрэнгүй мэдээллийг эрх бүхий байгууллагад илгээнэ. Энэхүү мэдээллийг үйлдвэрлэлийн ердийн багц/цувралын 1/3-аас багагүй хэмжээтэй вакцины дараалсан гурван багц/цувралыг шалгасны үндсэн дээр бэлтгэнэ.

Үйлдвэрлэлийн явцын хяналт нь үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны нэг хэсэг болно.

3.3.2. Аюулгүй чанарын шаардлага

Уг бүтээгдэхүүнийг хэрэглэхээр заасан амьтны зүйл бүрд аюулгүй чанарыг 1.1.8 дугаар бүлгийн дагуу шалгана. Энэ ангиллын бүтээгдэхүүний хувьд аюулгүй чанарын шалгалтыг зөвхөн тун хэтрүүлэх үеийн болон хоруу чанар нь сэргэсэн эсэхэд хийх шаардлагатай.

ӨАВ-ы хоруу чанар сэргэсэн эсэх, БГВ-ы аюулгүй чанарын шалгалтыг 1.1.8 дугаар бүлэгт заасны дагуу хийнэ.

i) Өөрчилсөн амьд вакцин (ӨАВ)

а. Вакцин хэрэглэх амьтанд

Хөдөө хээр тарааж хэрэглэх (хээрийн тун) тунгийн хамгийн их таньцыг 10 дахин ихэсгээд галзуу өвчний эсрэгбие тээгээгүй арван амьтанд амаар, болж өгвөл тариураар олгох замаар (6 сар хүрээгүй зэрлэг амьтан, 10 долоо хоног хүрээгүй нохой) вакцины тун хэтрэхэд аюулгүй байх чанарыг шалгана. Вакцин олгосны дараах эхний өдөр болон эхний долоо хоногт товлосон үеүдэд хэд хэдэн удаа дээр дурдсан амьтнаас арчдас авч олгосон вакцины вирус шүлсээр ялгарах магадлалыг үнэлнэ. Ялгарсан аливаа вирусийн шинж чанарыг тодорхойлно. Амьтанд 90-ээс доошгүй хоног ажиглалт хийнэ. Мэдрэлийн хямралын шинж тэмдэг илрэх, гэнэтийн үхэл тохиолдох үед онцгой анхаарах ба шаардлагатай шинжилгээ хийж мөшгөн судална (энэ бүлгийн B хэсгийг үзэх). Судалгааны төгсгөлд тархийг авч вакцины вирус байгаа эсэхийг B.1.3.1 хэсэгт заасан лавлах шинжилгээний аргаар шалгана.

Хэрэв вакцинтай холбоотойгоор үл хүлцэх сөрөг хариу урвал ажиглагдаагүй, тархинд вирус илрээгүй бол шалгалтад тэнцэнэ. Арчдаснаас вирусийн РНХ эсхүл вирус илэрвэл вакцины омог байх ёстой ба тэрхүү вирусийн репликаци хязгаарлагдмал, илрэх цаг хугацааны болон тооны хувьд өөрчлөлтгүй байна.

б. Вакцин үл хэрэглэх амьтанд

Өгөөш вакцин олж идэх магадлалтай амьтны төлөөлөл, тэр дундаа мэрэгч, муур, нохойг мөшгөн шинжилнэ. Амьтны зүйл тус бүрээс наад зах нь 10-аас доошгүй амьтанд хээрийн тунгийн хамгийн их таньцыг 10 дахин ихэсгэж амаар олгоод 90-ээс доошгүй хоног ажиглалт хийнэ.

Зэрлэг амьтанд шинжилгээ хийх төвөгтэй учраас тоог нь хамгийн бага байлгаж лабораторийн мэрэгч амьтанд (дархлаагүй болон дархлаа сул хулгана, бусад дархлааг нь дарангуйлсан амьтан) янз бүрийн замаар олгож нэмэлт шинжилгээ хийнэ. Туршилтад 20-иос доошгүй тооны мэрэгч амьтан (хулгана, харх) авч амаар олгох хамгийн дээд тунтай тэнцэх вакцины омгийг амаар олгоно. Вирусийн дамжин халдварлалтыг судлахын тулд дээрх туршилтад ашигласантай ижил тооны амьтан авч ойр хавьталд байлгана. Бүх амьтанд 30-аас доошгүй хоногийн хугацаанд өдөр бүр ажиглалт хийнэ. Галзуу өвчинтэй

холбоогүй шалтгаанаар үхсэн хулганыг зайлуулна. Судалгааны төгсгөлд амьтны тархийг авч Б.1.3.1 дүгээр хэсэгт заасан лавлагааны аргаар галзуугийн вирусийн эсрэгтөрөгч байгаа эсэхийг шалгана.

Эрсдэлийн үнэлгээ хийж вакцинаас хүнд шууд аюул учруулах (вакцины аюулгүй чанар) эрсдэл болон хүн вакцинд хүрэлцэх үед учрах эрсдэлийг үнэлнэ.

ii) Биотехнологийн гаралтай вакцин (БГВ)

а. Вакцин хэрэглэх амьтанд

Хамгийн их таньцыг 10 дахин ихэсгээд галзуу өвчний эсрэгбие тээгээгүй арван амьтанд амаар, болж өгвөл тариураар олгох замаар тунг хэтрүүлэхэд аюулгүй байх чанарыг шалгана. Вакцин олгосны дараах эхний өдөр болон эхний долоо хоногт товлосон үеүдэд хэд хэдэн удаа дээр дурдсан амьтнаас арчдас авч олгосон вакцины вирус шүлсээр ялгарах магадлалыг үнэлнэ. Ялгарсан аливаа вирусийн шинж чанарыг тодорхойлно. Амьтанд наад зах нь 90 хоног эсхүл ашигласан векторт тогтоогдсон нууц үеийг баримтлан ажиглалт хийнэ.

Хэрэв вакцинтай холбоотойгоор үл тэвчих гаж нөлөө ажиглагдаагүй бол шалгалтад тэнцэнэ. Арчдаст илэрсэн РНХ болон вирус вакцины омог байх ёстой ба вирусийн репликаци хязгаарлагдмал, илрэх цаг хугацааны болон тооны хувьд тогтвортой байна. Нохойд хэрэглэх зориулалттай вакцины тухайд вирус байхгүй болохыг дархлаажуулалт хийснээс хойш 4 хоногт нотлон харуулна.

б. Вакцин үл хэрэглэх амьтанд

Вирусийн векторт мэдрэмтгий, өгөөш вакцин олж идэх магадлалтай амьтны төлөөлөл, тэр дундаа мэрэгч, муур, нохойг мөшгөн шинжилнэ. Амьтны зүйл бүрээс наад зах нь 10 амьтанд хамгийн их таньцыг 10 дахин өсгөн амаар олгож 90-ээс доошгүй хоног эсхүл ашигласан векторт тогтоогдсон нууц үеийг баримтлан ажиглалт хийнэ.

Зэрлэг амьтанд шинжилгээ хийх төвөгтэй учраас тоог нь хамгийн бага байлгаж вирусийн векторт мэдрэмтгий лабораторийн амьтанд нэмэлт шинжилгээ хийхийг зөвлөдөг. Туршилт бүрд 20-иос доошгүй тооны лабораторийн амьтан авч амаар олгох хамгийн дээд тунтай тэнцэх вакцины омгийг амаар олгоно. Вирусийн дамжин халдварлалтыг судлахын тулд дээрх туршилтад ашигласантай ижил тооны амьтан авч ойр хавьталд байлгана. Бүх амьтанд 30-аас доошгүй хоногийн хугацаанд өдөр бүр ажиглалт хийнэ. Галзуу өвчинтэй холбоогүй шалтгаанаар үхсэн хулганыг зайлуулна.

Эрсдэлийн үнэлгээ хийж хүнд вакцинаас шууд аюул учруулах (вакцины аюулгүй чанар) эрсдэл болон хүн вакцинд хүрэлцэх үед учрах эрсдэлийг үнэлнэ.

iii) Сэрэмжлүүлэг ба аюул

Амаар олгох вакциныг байгаль орчинд тараахдаа 1.1.8 дугаар бүлэгт заасан шаардлагыг мөрдөнө. Амаар олгох вакцин өгөөш хэлбэртэй байхдаа аюулгүй, вакцин олгогчид хоргүй. Уут сав гэмтсэний улмаас доторх вакцин гадагшилж түүнд санамсаргүй хүрэх, ялангуяа салст бүрхэвч, арьс эсхүл арьсны шалбархайд хүрсэн тохиолдолд эмнэлгийн тусламж авах шаардлагатайг үйлдвэрлэгчийн зүгээс анхааруулна.

Вакцинжуулалтын цогц ажлыг эхлүүлэхээс өмнө ялангуяа өгөөш вакцинд хүрэхгүй, өгөөш вакцин саяхан өгсөн амьтанд ойртохгүй байх талаар нийтийн эрүүл мэндийн ажилтнуудад мэдэгдэж, олон нийтийн мэдлэг ойлголтыг сайжруулна.

Амаар олгох вакцинтай холбоотойгоор хүн амын тодорхой бүлэгт учрах эрсдэлийн талаарх нийтийн эрүүл мэндэд холбогдох мэдээллийг ДЭМБ-аас бэлтгэн гаргадаг (2005).

3.3.3. Үр нөлөөнд тавих шаардлага

Эцсийн бүтээгдэхүүний (өгөөш вакцин) (Б.3.3.5 хэсгийг үзэх) үр нөлөөг үйлдвэрлэгч тухайн вакциныг хэрэглэж болно гэж заасан амьтны зүйл бүрд нотлон харуулна. Хамгаалж байгаа байдлыг дан ийлдэс судлалын аргаар шалгаж болохгүй ба галзуу өвчний халдвар хийхэд тохирсон вирусээр халдвар хийж хоруу чанарыг шалгах шаардлагатай. Вакцин хэрэглэх, галзуу өвчний вирусийн омогт дассан амьтны зүйлийг ашиглахыг эрхэмлэнэ. Хамгаалж чадна гэж тогтоосон хамгийн бага тунгаас вакцины таньц нь өндөр байж үл болно.

Туршилтын амьтан нь гурван сараас доошгүй настай, галзуу өвчинд өвөрмөц эсрэгбие агуулаагүй нь ийлдэс саармагжуулах урвалаар тогтоогдсон байна (энэ бүлгийн Б хэсгийг үз).

Халдвар хийх туршилт явуулахдаа халдварлуулах тун тогтоох судалгаа хийж вакцинжуулаагүй хяналтын, тухайн вакцин хэрэглэх зүйлийн амьтан тус бүрийн 80-аас доошгүй хувьд галзуу өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг үүсгэхэд хангалттай тун, олгох замыг тогтооно. Галзуу өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлсний дараа аль болохоор удаалгүй тухайн амьтныг үхүүлж энэ бүлгийн В хэсэгт заасан оношилгооны арга хэрэглэн галзуу өвчнийг баталгаажуулна.

Вакцинжуулсан амьтанд вакцины үр нөлөөг үнэлэхэд вакцин тарьсан 25-аас цөөнгүй амьтан ашиглана. Үр нөлөөний шалгалтад хэрэглэсэн вакцины вирусийн таньц нь дархлаа төрүүлэх хамгийн бага тунг тогтооно. Өгөөш вакцин олгосноос хойш 180 хоногт вакцин өгсөн болон хяналтын амьтныг дээр дурдсаны дагуу урьдчилан тогтоосон тунгаар халдвар хийнэ. Халдвар хийснээс хойш 90 хоногт өдөр бүр амьтанд ажиглалт хийх шаардлагатай ба галзуу өвчний эмнэл зүйн эхний тодорхой шинж тэмдэг илрэхээр нь энэрэнгүй аргаар унтуулна. Үхсэн эсхүл унтуулсан амьтанд галзуу өвчний оношийг оношилгооны тохирох арга хэрэглэн баталгаажуулна. Ажиглалтын төгсгөл үед амьд үлдсэн бүх амьтныг энэрэнгүй аргаар унтуулж тэдний тархийг авч энэ бүлгийн Б хэсэгт заасан вирус ялган таних аргаар шинжилнэ.

Халдвар хийх шалгалтыг хүлээн зөвшөөрөхөд тавих шаардлага нь: вакцинжуулсан 25 амьтны 22-оос, 30 амьтны 26-аас доошгүй эсхүл статистикийн хувьд ижил тооны амьтан 90 хоногийн хугацаанд галзуу өвчнөөр өвчлөлгүй үлдэж байхад хяналтын амьтны 80-аас доошгүй хувь нь галзуу өвчний улмаас үхэх ёстой.

Нэгэнт дархлаа тогтоох хамгийн бага тунг нэг зүйлийн амьтанд тогтоосон бол вакцины үр нөлөөг бусад зүйлийн амьтанд судлах ажлыг өгөөш вакцин хэрэглэсэн судалгаагаар хязгаарлаж болно. Өгөөш вакцины гэрийг вакцин шинээр хэрэглэх амьтны зүйлд тохируулсан байх хэрэгтэй (В.3.3.5 дугаар хэсгийг үз).

3.3.4. Тогтвортой чанар

Эцсийн бүтээгдэхүүнээс хамгийн багадаа таван сорьц авч 25°C-д 5 хоног байлгана. Вакциныг гурван удаа таньцлана. Вирусийн дундаж таньц наад зах нь шошго дээр заасан вирусийн хамгийн бага таньц эсхүл хүчинтэй хугацаа дуусах үеийн зөвшөөрөгдсөн таньц байх ёстой. Өгөөшийг 40°C-д 1 цаг халаахад өгөөшний гэр анхны хэлбэрээ алдаагүй, вакцины хайрцгаас хөндийрөөгүй байвал шалгалтад тэнцэнэ (Европын фармакопей, 2021).

3.3.5. Өгөөшинд тавих шаардлага, шинж чанар

Өгөөш нь бүтээгдэхүүний гол бүрэлдэхүүн хэсэг бөгөөд хэд хэдэн шалгуурыг хангана:

i) Вакцин өгөхөөр товлосон амьтанд зохистой, тэдний анхаарлыг татахуйц, түгээх арга хэлбэрт тохирсон хийцтэй байх;

ii) Тухайн орон нутгийн АОГВ олгох нохойн популяцийн голлон иддэг идэштэй зохицсон байх;

iii) Амьтны анхаарал татагч бодис нь өгөөш болон вакцинд зохицсон, өгөөшинд наалдамхай, амт, үнэрээ тодорхой хугацаанд хадгалдаг байх;

iv) Температур, цаг агаарын янз бүрийн нөхцөлд хэлбэр, хэмжээгээ хадгалж хээрийн нөхцөлд вакциныг хамгаалж чаддаг байх;

v) Өгөөш нь хэмжээгээрээ зорилтот амьтанд нас, биеийн хэмжээнээс үл хамааран амархан залгигддаг байх;

vi) Өгөөшнөөс вакцин амьтны амны хөндийд болон зохих эрхтэнд очиж чөлөөлөгддөг байх;

vii) Вакцин хэрэглэх заалттай болон үл хэрэглэх амьтанд аюулгүй байх;

viii) Орц, найрлага нь аюулгүй, амьтны тэжээлийн стандартад нийцсэн, вакцины идэвхийг сааруулдаггүй байх;

ix) Хэсэг газрын болон тогтолцооны биомаркертай нэгдүүлэх боломжтой байх, жишээ нь:

   а. гадаргуугийн маркер (родамин Б, бусад будаг);

   б. эдийн маркер (лопеноксик хүчил зэрэг);

   в. өгөөшийн найрлагад нийцтэй, вакцин хэрэглэх, үл хэрэглэх амьтанд аюулгүй, агууламжийг нь орон нутагт хийж болох хэрэглэхэд энгийн, өртөг бага шинжилгээний аргаар вакцин олгосон амьтанд тодорхой хугацаанд илрүүлээд байх боломжтой, зорилтот популяцид агуулагддаггүй эсхүл хамгийн бага хэмжээгээр агуулагддаг тетрациклин зэрэг кальцифил маркер.

x) Орон нутгийн нөхцөлд стандарт хэлбэрээр үйлдвэрлэхэд хэмнэлттэй, алдагдалгүй байх;

xi) Шошгонд олон нийтэд өгөх анхааруулга, бүтээгдэхүүний ялган таних тэмдэг оруулсан байна.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

BADRANE H., BAHLOUL C., PERRIN P. & TORDO N. (2001). Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. J. Virol., 75, 3268–3276.

BARRAT J. (1992). Experimental Diagnosis of Rabies. Adaptations to Field and Tropical Conditions. Proceedings of the International Conference on Epidemiology, Control and Prevention of Rabies in Eastern and Southern Africa. Lusaka, Zambia, 2–5 June 1992, 72–83.

BARRAT J. & AUBERT M.F.A. (1995). Diagnostic de la rage animale en France de 1991 à 1993, bilan de CNEVA laboratoire d'études sur la rage et la pathologie des animaux sauvages en France. Revue Méd. Vét., 146, 561–566.

BARRAT J. & BLANCOU J. (1988). Technique simplifiée de prélèvement, de conditionnement et d'expédition de matière cérébrale pour le diagnostic de rage. Doc. WHO/Rab. Res./88.27.

BELLINGER D.A., CHANG J., BUNN T.O., PICK J.R., MURPHY M. & RAHIJA R. (1983). Rabies induced in a cat by high-egg-passage Flury strain vaccine. J. Am. Vet. Med. Assoc., 183, 997–998.

BINGHAM J. & VAN DER MERWE M. (2002). Distribution of rabies antigen in infected brain material: determining the reliability of different regions of the brain for the rabies fluorescent antibody test. J. Virol. Methods, 101, 85–94.

BROOKES S.M., PARSONS G., JOHNSON N., MCELHINNEY L.M. & FOOKS A.R. (2005). Rabies human diploid cell vaccine elicits cross-neutralising and cross-protecting immune responses against European and Australian bat lyssaviruses. Vaccine, 23, 4101–4109.

CLIQUET F., AUBERT M. & SAGNE L. (1998). Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody. J. Immunol. Methods, 212, 79–87.

CLIQUET F., GUIOT A.L., AUBERT M., ROBARDET E., RUPPRECHT C.E. & MESLIN F.X. (2018). Oral vaccination of dogs: a well-studied and undervalued tool for achieving human and dog rabies elimination. Vet. Res., 49, 61.

CLIQUET F., ROBARDET E., MUST K., LAINE M., PEIK K., PICARD-MEYER E., GUIOT A.L. & NIIN E. (2012). Eliminating rabies in Estonia. PLoS Negl. Trop. Dis., 6 (2):e1535. doi: 10.1371/journal.pntd.0001535. Epub 2012 Feb 28.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (OF THE UNITED STATES OF AMERICA) (9CFR) (2010). Rabies Vaccine, Killed Virus, 9 CFR 113.209.

COETZER A., SABETA C.T., MARKOTTER W., RUPPRECHT C.E. & NEL L.H. (2014). Comparison of biotinylated monoclonal and polyclonal antibodies in an evaluation of a direct rapid immunohistochemical test for the routine diagnosis of rabies in southern Africa. PLoS Negl. Trop. Dis., 8, e3189.

EGGERBAUER E., DE BENEDICTIS P., HOFFMANN B., METTENLEITER T.C., SCHLOTTAU K., NGOEPE E., SABETA C., FREULING C.M. & MÜLLER T. (2016). Evaluation of Six Commercially Available Rapid Immunochromatographic Tests for the Diagnosis of Rabies in Brain Material. PLoS Negl. Trop. Dis., 10, e0004776.

ESH J.B., CUNNINGHAM J.G. & WIKTOR T.J. (1982). Vaccine-induced rabies in four cats. J. Am. Vet. Med. Assoc., 180, 1336–1339.

EUROPEAN COMMISSION (2010). Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.
Available at: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 10.4. (2021). Monograph 0451: Rabies vaccine (inactivated) for veterinary use. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 10.2. (2020). Monograph 0746: Rabies vaccine (live, oral) for foxes and raccoon dogs. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France.

FEHLNER-GARDINER C., NADIN-DAVIS S., ARMSTRONG J., MULDOON F., BACHMANN P. & WANDELER A. (2008). Era vaccine- derived cases of rabies in wildlife and domestic animals in Ontario, Canada, 1989–2004. J. Wildl. Dis., 44, 71–85.

FISCHER M., WERNIKE K., FREULING C.M., MÜLLER T., AYLAN O., BROCHIER B., CLIQUET F., VÁZQUEZ-MORÓN S., HOSTNIK P., HUOVILAINEN A., ISAKSSON M., KOOI E.A., MOONEY J., TURCITU M., RASMUSSEN T.B., REVILLA-FERNÁNDEZ S., SMRECZAK M., FOOKS A.R., MARSTON D.A., BEER M. & HOFFMANN B. (2013). A step forward in molecular diagnostics of lyssaviruses – results of a ring trial among European laboratories. PLoS One, 8, e58372.

FREULING C.M., HAMPSON K., SELHORST T., SCHRÖDER R., MESLIN F.X., METTENLEITER T.C. & MÜLLER T. (2013). The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci., 368, 1623.

FREULING C.M., HOFFMANN B., FISCHER M., MCELHINNEY L.M., MARSTON D.A., FOOKS A.R. & MÜLLER T.F. (2014). Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction for the Demonstration of Lyssavirus Nucleic Acid. In: Current Laboratory Techniques in Rabies Diagnosis, Research, and Prevention, Volume 1, Rupprecht C. 1 Nagarajan T., eds. Academic Press, Elsevier, San Diego, USA.

HANLON C.A., KUZMIN I.V., BLANTON J.D., WELDON W.C., MANANGAN J.S. & RUPPRECHT C.E. (2005). Efficacy of rabies biologics against new lyssaviruses from Eurasia. Virus Res., 111, 44–54.

HAYMAN D.T., BANYARD A.C., WAKELEY P.R., HARKESS G., MARSTON D., WOOD J.L., CUNNINGHAM A.A. & FOOKS A.R. (2011). A universal real-time assay for the detection of Lyssaviruses. J. Virol. Methods, 177, 87–93.

HEATON P.R., JOHNSTONE P., MCELHINNEY L.M., COWLEY R., O'SULLIVAN E. & WHITBY J.E. (1997). Heminested PCR assay for detection of six genotypes of rabies and rabies-related viruses. J. Clin. Microbiol., 35, 2762–2766.

HOSTNIK P., PICARD-MEYER E., RIHTARIC D., TOPLAK I. & CLIQUET F. (2014). Vaccine-induced Rabies in a Red Fox (Vulpes vulpes): Isolation of Vaccine Virus in Brain Tissue and Salivary Glands. J. Wildl Dis., 50, 397-401.

ICTV (INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES) (2017). Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses: The Online (10th) Report of the ICTV.

KANSAS STATE VETERINARY DIAGNOSTIC LABORATORY. Video on tissue sampling for rabies through the foramen magnum https://www.youtube.com/watch?v=aSEyLw79imA

KLEIN A., FAHRION A., FINKE S., EYNGOR M., NOVAK S., YAKOBSON B., NGOEPE E., PHAHLADIRA B., SABETA C., DE BENEDICTIS P., GOURLAOUEN M., ORCIARI L.A., YAGER P.A., GIGANTE C.M., KNOWLES M.K., FEHLNER-GARDINER C., SERVAT A., CLIQUET F., MARSTON D., MCELHINNEY L.M., JOHNSON T., FOOKS A.R., MÜLLER T. & FREULING C.M. (2020). Further Evidence of Inadequate Quality in Lateral Flow Devices Commercially Offered for the Diagnosis of Rabies. Trop. Med. Infect. Dis., 5 (1).

KRÄMER B., BRUCKNER L., DAAS A. & MILNE C. (2010). Collaborative study for validation of a serological potency assay for rabies vaccine (inactivated) for veterinary use. Pharmeur. Bio. Sci. Notes, 2, 37–55.

KUHN J.H.,ADKINS S., AGWANDA B.R., AL K., RIM A., SERGEY V., AMARASINGHE G.K., AVŠIČ-ŽUPANC T., AYLLÓN M.A., BAHL J., BALKEMA-BUSCHMANN A., BALLINGER M.J., BASLER C.F., BAVARI S., BEER M., BEJERMAN N., BENNETT A.J., BENTE D.A., BERGERON É., BIRD B.H., BLAIR C.D., BLASDELL K.R., BLYSTAD D., BOJKO J., BORTH W.B., BRADFUTE S., BREYTA R., BRIESE T., BROWN P.A., BROWN J.K., BUCHHOLZ U.J., BUCHMEIER M.J., BUKREYEV A., BURT F., BÜTTNER C., CALISHER C.H., CAO M., CASAS I., CHANDRAN K., CHARREL R.N., CHENG Q., CHIAKI Y., CHIAPELLO M., CHOI I., CIUFFO M., CLEGG J., CHRISTOPHER S., CROZIER I., DAL BÓ E., LA TORRE J.C., LAMBALLERIE X. DE, SWART R.L. DE, DEBAT H., DHEILLY N.M., DI CICCO E., DI PAOLA N., DI SERIO F., DIETZGEN R.G., DIGIARO M., DOLNIK O., DREBOT M.A., DREXLER J. F., DUNDON W.G., DUPREX W.P., DÜRRWALD R., DYE J.M., EASTON A,J., EBIHARA H., ELBEAINO T., ERGÜNAY K., FERGUSON H.W., FOOKS A.R., FORGIA M., FORMENTY P.B.H., FRÁNOVÁ J.M FREITAS-ASTÚA J., FU J., FÜRL S., GAGO-ZACHERT S., GÃO G.F., GARCÍA ML., GARCÍA-SASTRE A., GARRISON A.R., GASKIN T., GONZALEZ J.-P.J., GRIFFITHS A., GOLDBERG T.L., GROSCHUP M.H., GÜNTHER S., HALL R.A., HAMMOND J., HAN T., HEPOJOKI J., HEWSON R., HONG J., HONG N., HONGO S., HORIE M., HU J.S., HU T., HUGHES H.R., HÜTTNER F., HYNDMAN T.H., ILYAS M., JALKANEN R., JIĀNG D., JONSON G.B., JUNGLEN S., KADONO F., KAUKINEN K.H., KAWATE M., KLEMPA B., KLINGSTRÖM J., KOBINGER G., KOLONIUK I., KONDŌ H., KOONIN E.V., KRUPOVIC M., KUBOTA K., KURATH G., LAENEN L., LAMBERT A.J., LANGEVIN S.L., LEE B., LEFKOWITZ E.J., LEROY E.M., LI S., LI L., LǏ J., LIU H., LUKASHEVICH I.S., MAES P., SOUZA W.M. DE., MARKLEWITZ M., MARSHALL S.H., MARZANO S.-Y.L., MASSART S., MCCAULEY J.W., MELZER M, MIELKE-EHRET N., MILLER K. M., MING

T.J., MIRAZIMI A., MORDECAI G.J., MÜHLBACH H.-P., MÜHLBERGER E., NAIDU R., NATSUAKI T., NAVARRO J.A., NETESOV S. V., NEUMANN G., NOWOTNY N., NUNES M.R.T., OLMEDO-VELARDE A., PALACIOS G., PALLÁS V., PÁLYI B., PAPA A., PARASKEVOPOULOU S., PARK A.C., PARRISH C.R., PATTERSON D.A., PAUVOLID-CORRÊA A., PAWĘSKA J.T., PAYNE S., PERACCHIO C., PÉREZ D.R., POSTLER T.S., QI, L., RADOSHITZKY S.R., RESENDE R.O., REYES C.A., RIMA B.K., LUNA G.R., ROMANOWSKI V., ROTA P., RUBBENSTROTH D.,RUBINO L., RUNSTADLER J.A., SABANADZOVIC S., SALL A. A., SALVATO M.S., SANG R., SASAYA T., SCHULZE A.D., SCHWEMMLE M., SHI M., SHÍ X., SHÍ Z., SHIMOMOTO Y., SHIRAKO Y., SIDDELL S.G., SIMMONDS P., SIRONI M., SMAGGHE G., SMITHER S., SONG J.-W., SPANN K., SPENGLER J.R., STENGLEIN M.D., STONE D.M., SUGANO J., SUTTLE C.A., TABATA A., TAKADA A., TAKEUCHI, S., TCHOUASSI, D.P., TEFFER, A., TESH R.B., THORNBURG N.J., TOMITAKA Y., TOMONAGA K., TORDO N., TORTO B., TOWNER J.S., TSUDA S., TU C., TURINA M., TZANETAKIS I.E., UCHIDA J., USUGI T., VAIRA A.M., VALLINO M., VAN DEN HOOGEN, B., VARSANI A., VASILAKIS N., VERBEEK M., BARGEN S. VON, WADA J., WAHL V., WALKER P.J., WANG L.-F. W.G., WANG Y., WANG Y., WAQAS M., WÈI T., WEN S., WHITFIELD A. E., WILLIAMS J.V., WOLF Y.I., WU J., XU L., YANAGISAWA H., YANG C., YANG Z., ZERBINI F. M., ZHAI L., ZHANG Y.-Z., ZHANG S., ZHANG J., ZHANG Z. & ZHOU X. (2021). 2021 Taxonomic update of phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. Arch. Virol., 166, 3513– 3566. https://doi.org/10.1007/s00705-021-05143-6.

KUZMIN I.V., MAYER A.E., NIEZGODA M, MARKOTTER W., AGWANDA B., BREIMAN R.F. & RUPPRECHT C.E. (2010). Shimoni bat virus, a new representative of the Lyssavirus genus. Virus Res., 149, 197–210.

LECHENNE M., NAÏSSENGAR K., LEPELLETIER A., ALFAROUKH I.O., BOURHY H., ZINSSTAG J. & DACHEUX L., (2016). Validation of a Rapid Rabies Diagnostic Tool for Field Surveillance in Developing Countries. PLoS Negl. Trop. Dis., 10 (10), e0005010.

LEMBO T., NIEZGODA M., VELASCO-VILLA A., CLEAVELAND S., ERNEST E. & RUPPRECHT C.E. (2006). Evaluation of a direct, rapid immunohistochemical test for rabies diagnosis. Emerg. Infect. Dis., 12, 310–313.

MARKOTTER W., YORK D., SABETA C.T., SHUMBA W., ZULU G., ROUX LE K. & NEL L. H. (2009). Evaluation of a rapid immunodiagnostic test kit for detection of African lyssaviruses from brain material. Onderstepoort J. Vet. Res., 76, 257–262.

MADHUSUDANA S.N., SUBHA S., THANKAPPAN U. & ASHWIN Y.B. (2012). Evaluation of a direct rapid immunohistochemical test (dRIT) for rapid diagnosis of rabies in animals and humans. Virol. Sin., 27, 299–302.

MCELHINNEY L.M., MARSTON D.A., BROOKES S.M. & FOOKS A.R. (2014). Effects of carcase decomposition on rabies virus infectivity and detection. J. Virol. Methods, 207, 110–113.

MONTANO HIROSE J.A., BOURHY H. & SUREAU P. (1991). Retro-orbital route for brain specimen collection for rabies diagnosis. Vet. Rec., 129, 291–292.

MOORE S., GILBERT A., VOS A., FREULING C.M., ELLIS C., KLIEMT J. & MÜLLER T. (2017). Review of rabies virus antibodies from oral vaccination as a correlate of protection against lethal infection in animals. Trop. Med. Infect. Dis., 2, 31.

MÜLLER T., BÄTZA H.J., BECKERT A., BUNZENTHAL C., COX J., FREULING C., FOOKS A., FROST J., GEUE L., HOEFLECHNER A., MARSTON D., NEUBERT A., NEUBERT L., REVILLA-FERNANDEZ S., VANEK E., VOS A., WODAK E., ZIMMER K. & METTENLEITER T. (2009). Analysis of vaccine-virus-associated rabies cases in red foxes (Vulpes vulpes) after oral rabies vaccination campaigns in Germany and Austria. Arch. Virol., 154, 1081–1091.

MÜLLER T. & FREULING C.M. (2020). Rabies Vaccines for Wildlife. In: Rabies and Rabies Vaccines, Hildegund C.J. Ertl, ed. Springer Nature Switzerland AG, Cham, Switzerland, 45–70.

NISHIZONO A., KHAWPLOD P., AHMED K., GOTO K., SHIOTA S., MIFUNE K., YASUI T., TAKAYAMA K., KOBAYASHI Y., MANNEN K., TEPSUMETHANON V., MITMOONPITAK C., INOUE S. & MORIMOTO K. (2008). A simple and rapid immunochromatographic test kit for rabies diagnosis. Microbiol. Immun., 52, 243–249.

PATRICK E.M., BJORKLUND B.M., KIRBY J.D., NELSON K.M., CHIPMAN R.B. & RUPPRECHT C.E. (2019). Enhanced Rabies Surveillance Using a Direct Rapid Immunohistochemical Test. J. Vis. Exp., 146. doi: 10.3791/59416. PMID: 31107436.

PFAFF F., MÜLLER T., FREULING C.M., FEHLNER-GARDINER C., NADIN-DAVIS S., ROBARDET E., CLIQUET F., VUTA V., HOSTNIK P., METTENLEITER T.C., BEER M. & HÖPER D. (2018). In-depth genome analyses of viruses from vaccine-derived rabies cases and corresponding live-attenuated oral rabies vaccines. Vaccine, pii, S0264-410X(18)30156-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.083.

PICARD-MEYER E., BARRAT J. & CLIQUET F. (2007). Use of filter paper (FTA) technology for sampling, recovery and molecular characterisation of rabies viruses. J. Virol. Methods, 140, 174–182.

ROBARDET E., PICARD-MEYER E., ANDRIEU S., SERVAT A. & CLIQUET F. (2011). International interlaboratory trials on rabies diagnosis: an overview of results and variation in reference diagnosis techniques (fluorescent antibody test, rabies tissue culture infection test, mouse inoculation test) and molecular biology techniques. J. Virol. Methods, 177, 15– 25.

ROESS A.A., REA N., LEDERMAN E., DATO V., CHIPMAN R., SLATE D., REYNOLDS M.G., DAMON I.K. & RUPPRECHT C.E. (2012). National surveillance for human and pet contact with oral rabies vaccine baits, 2001–2009. J. Am. Vet. Med. Assoc., 240, 163–168.

RUDD R.J. & TRIMACHI C.V. (1989). Development and evaluation of an in vitro virus isolation procedure as a replacement for the mouse inoculation test in rabies diagnosis. J. Clin. Microbiol., 27, 2522–2528.

RUPPRECHT C.E., CLIQUET F., FEHLNER-GARDINER C., FOOKS A.R., MUELLER T., SABETA C. & SLATE D. (2014). Progress in the development of a direct rapid immunohistochemical test for diagnosing rabies. OIE Bulletin, No. 3, 87–95.

SERVAT A., PICARD-MEYER E., ROBARDET E., MUZNIECE Z., MUST K. & CLIQUET F. (2012). Evaluation of a rapid immunochromatographic diagnostic test for the detection of rabies from brain material of European mammals. Biologicals, 40, 61–66.

SMITH J.S., YAGER P.A. & BAER G.C. (1973). A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. Bull. WHO, 48, 535–541.

STOKES W., MCFARLAND R., KULPA-EDDY J., GATEWOOD D., LEVIS R., HALDER M., PULLE G., KOJIMA H., CASEY W., GAYDAMAKA A., MILLER T., BROWN K., LEWIS C., CHAPSAL J.M., BRUCKNER L., GAIROLA S., KAMPHUIS E., RUPPRECHT C.E., WUNDERLI P., MCELHINNEY L., DE MATTIA F., GAMOH K., HILL R., REED D., DOELLING V., JOHNSON N., ALLEN D., RINCKEL L. & JONES B. (2012). Report on the international workshop on alternative methods for human and veterinary rabies vaccine testing: State of the science and planning the way forward. Biologicals, 40, 369–381.

SUIN V., NAZE F., FRANCART A., LAMORAL S., DE CRAEYE S., KALAI M. & VAN GUCHT S. (2014). A two-step lyssavirus real¬time polymerase chain reaction using degenerate primers with superior sensitivity to the fluorescent antigen test. Biomed. Res. Int., 2014, 256175.

TAO L., GE J., WANG X., ZHAI H., HUA T., ZHAO B., KONG D., YANG C., CHEN H. & BU Z. (2010). Molecular basis of neurovirulence of flury rabies virus vaccine strains: importance of the polymerase and the glycoprotein R333Q mutation. J. Virol., 84, 8926–8936.

TAYLOR J., TRIMARCHI C., WEINBERG R., LANGUET B., GUILLEMIN F., DESMETTRE P. & PAOLETTI E. (1991). Efficacy studies on a canarypox-rabies recombinant virus. Vaccine, 9, 190–193.

WACHENDÖRFER G., KIEFERT C. & FROST J.W. (1982). Safety tests with Flury HEP strain 675 in wild-living European mammals. Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis., 5, 177–180.

WADHWA A., WILKINS K., GAO J., CONDORI CONDORI R.E., GIGANTE C.M., ZHAO H., MA X., ELLISON J.A., GREENBERG L., VELASCO- VILLA A., ORCIARI L. & LI Y. (2017). A Pan-Lyssavirus Taqman Real-Time RT-PCR Assay for the Detection of Highly Variable Rabies virus and Other Lyssaviruses. PLoS Negl. Trop. Dis., 11, e0005258.

WAKELEY P.R., JOHNSON N., MCELHINNEY L.M., MARSTON D., SAWYER J. & FOOKS A.R. (2005). Development of a real-time, TaqMan reverse transcription-PCR assay for detection and differentiation of lyssavirus genotypes 1, 5, and 6. J. Clin. Microbiol., 43, 2786–2792

WALKER P.J., FREITAS-ASTÚA J., BEJERMAN N., BLASDELL K.R., BREYTA R., DIETZGEN R.G., FOOKS A.R., KONDO H., KURATH G., KUZMIN I.V., RAMOS-GONZÁLEZ P.L., SHI M., STONE D.M., TESH R.B., TORDO N., VASILAKIS N., WHITFIELD A.E. & ICTV Report, Consortium (2022). ICTV Virus Taxonomy Profile: Rhabdoviridae 2022. J. Gen. Virol., 103. https://doi.org/10.1099/jgv.0.001689.

WALLACE R.M., CLIQUET F., FEHLNER-GARDINER C., FOOKS A.R., SABETA C.T., SETIÉN A.A., TU C., VUTA V., YAKOBSON B., YANG D.-K., BRÜCKNER G., FREULING C.M., KNOPF L., METLIN A., POZZETTI P., SUSENO P.P., SHADOMY S.V., TORRES G., VIGILATO M.A.N., ABELA-RIDDER B. & MÜLLER T. (2020). Role of Oral Rabies Vaccines in the Elimination of Dog-Mediated Human Rabies Deaths. Emerg. Infect. Dis., 26, e1–e9.

WARNER C.K., WHITFIELD S.G., FEKADU M. & HO H. (1997). Procedures for reproducible detection of rabies virus antigen mRNA and genome in situ in formalin-fixed tissues. J. Virol. Methods, 67, 5–12.

WASNIEWSKI M., LABBE A., TRIBOUT L., RIEDER J., LABADIE A., SCHEREFFER J.L. & CLIQUET F. (2014). Evaluation of a rabies ELISA as an alternative method to seroneutralisation tests in the context of international trade of domestic carnivores. J. Virol. Methods, 195, 211–220.

WASNIEWSKI M., ALMEIDA I., BAUR A., BEDEKOVIC T., BONCEA D., CHAVES L.B., DAVID D., DE BENEDICTIS P., DOBROSTANA M., GIRAUD P., HOSTNIK P., JACEVICIENE I., KENKLIES S., KONIG M., MAHAR K., MOJZIS M., MOORE S., MRENOSKI S., MÜLLER T., NGOEPE E., NISHIMURA M., NOKIREKI T., PEJOVIC N., SMRECZAK M., STRANDBYGAARD B., WODAK E., CLIQUET F. (2016). First international collaborative study to evaluate rabies antibody detection method for use in monitoring the effectiveness of oral vaccination programmes in fox and raccoon dog in Europe. J. Virol. Methods, 238, 77-85.
WORLD HEALTH ORGANIZATION (2005). World Health Organization Expert Committee on Rabies, First Report; WHO Technical Report Series, 931. WHO, Geneva, Switzerland, 1–87.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2007). Oral Vaccination of Dogs against Rabies. Guidance for research on oral rabies vaccines and field application of oral vaccination of dogs against rabies. WHO, Geneva, Switzerland.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2013). Expert Consultation on Rabies, Second Report. WHO Technical Report Series, 982. WHO, Geneva, Switzerland, 1–150.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2018). Laboratory Techniques in Rabies, Fifth Edition, Volumes 1 and 2, Rupprecht C.E, Fooks A.R. & Abela-Ridder B., eds. WHO, Geneva, Switzerland.

WU X., SMITH T.G. & RUPPRECHT C.E. (2011). From brain passage to cell adaptation: the road of human rabies vaccine development. Exp. Rev. Vaccines, 10, 1597–1608.

*

* *

ЖИЧ: Галзуу өвчний ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори бий
(ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу:
https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Галзуу өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

ЖИЧ: 1989 ОНД АНХ, 2023 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 21 (3.1.23)

ТРИХНЕЛТЭХ ӨВЧИН (*TRICHINELLA*-ийн ЗҮЙЛҮҮДЭЭР ҮҮСГЭГДЭХ ХАЛДВАР)

А. УДИРТГАЛ

Амьтанд *Trichinella*-ийн халдварын эмнэл зүйн шинж тэмдэг үндсэндээ илэрдэггүй ба түүний гол уршиг нь амьтнаас хүнд халдварладагт оршино. *Trichinella* зүйлийн халдварлах чадвартай авгалдай агуулсан тэжээвэр болон ан амьтны махыг түүхий, шүүрхийгээр нь идвэл хүнд трихнелтэх өвчин үүсгэнэ (Gajadhar нар, 2006). Эзэн амьтан болох хүн, гахай, харх, баавгай, далайн морь, адуу, дан ганц өвс, ургамлаар хооллоод байдаггүй өвсөн тэжээлтэн, хөхтөн олон амьтан, зарим шувуу болон хэвлээр явагчдын нарийн гэдсэнд богино хугацаагаар орогнон амьдарна. Энэхүү шимэгч нэг эзэн амьтны дотор дуусах амьдралын шулуун мөчлөгтэй. Халдварлах чадвартай авгалдай агуулсан эдийг уг шимэгчийн эзэн амьтан залгиснаас хойш хэдхэн цагийн дотор эд задарч булчинд шимэгчлэх боломжтой, хөгжлийн 1-р үеийн авгалдай (L1) суллагдан нарийн гэдэсний цэлмэнд шигдэнэ. Тэд бие гүйцсэн хорхой (эрэгчин нь 1.8 мм хүртэл, эмэгчин нь 3.7 мм хүртэл урт) болж хөгжих ба 1 сар хүрэхгүй хугацаанд амьдарна. Өндөг тээж байгаа эмэгчин шинэ-төрсөн авгалдай төрүүлэх ба авгалдай нь тунгалгийн болон нарийн хураагуур судсаар дамжин нүүж ерөнхий эргэлтэд орно. Улмаар шинэ-төрсөн авгалдай эзэн амьтны биеийн бүх хэсэгт тархаж хөндлөн судалт булчингийн эдэд нэвтрэн тэндээ халдварлах чадвартай нэгдүгээр үеийн авгалдай болж хөгжих ба эзэн амьтны зүйлээс хамаарч тодорхой бүлэг булчинг илүү сонгон орогноно.

Жишээлбэл гахайн өрцний хөл, зажлуурын булчин, хэлэнд ихэвчлэн авгалдай хамгийн ихээр агуулагддаг ба иймд энэ дарааллаар сорьц авахыг чухалчилдаг бол адууны тухайд хэл, зажлуурын булчин, өрц, хүзүүний булчин гэсэн дарааллаар сорьц авна. Шимэгч орогнох эд, эрхтэн эзэн амьтны зүйлээс хамаарч янз бүр байдаг боловч дийлэнх амьтны зүйлээс сорьц авах хамгийн тохиромжтой эд, эрхтэнд өрц, зажлуурын булчин, хэл орно. Шимэгч орогнох эд, эрхтнийг одоогийн байдлаар эзэн амьтны хэд хэдэн зүйлд тогтоосон мэдээлэл бий (Gajadhar нар, 2019; ISO, 2015). Хүндээр халдварласан үед хөндлөн судалт булчинд их хэмжээний авгалдай оршино. *Trichinella*-ийн ихэнх зүйлийн авгалдай эзэн амьтны булчингийн коллагений нөлөөгөөр гэргүй болж тэндээ олон жилийн турш халдварлах чадвартай орогноно.

Trichinella-ийн төрөлд багтаж болох ангилал зүйн 13 бүлгийг ялган тогтоож арвыг нь зүйл болохыг нь албан ёсоор тогтоожээ (Pozio & Zarlenga, 2021; Zarlenga нар, 2020). Энэ төрөлд багтах ангилал зүйн зүйлүүдийг хоёр бүлэгт (ангид) хуваадаг ба ингэхдээ нэгнийх нь авгалдай зөвхөн хөхтөн амьтны булчинд бүрээсждэг шинж тэмдэгт, нөгөөгийнх нь авгалдай булчинд бүрээсждэггүй онцлогтой, эзэн амьтан болох хөхтөн ба шувуу эсхүл хөхтөн ба мөлхөгч аль алинд халдварладгийг үндэслэсэн байна. Бүрээсждэг бүлэгт дараах ангиллын шимэгч орно: *Trichinella spiralis* (T1) – өргөн тархалттай, тэжээвэр гахайд нийтлэг тохиолддог бөгөөд тэжээвэр болон зэрлэг гахай, хулгана, харханд ихээр халдварлахын зэрэгцээ махан идэштэй хөхтөн амьтан, адуунд бас илэрдэг байна; *Trichinella nativa* (T2) – Хойд Америкийн туйлын болон туйлаас өмнөх бүс нутаг, Европ, Азийн махан идэштэй хөхтөн амьтанд элбэг тохиолддог (Oksanen нар, 2022) бөгөөд хөлдөөлтөд маш тэсвэртэй, гахайд халдварлахдаа муу болохыг туршилтаар харуулсан боловч зэрлэг бодонгоос бас олдсон байна; *Trichinella britovi* (T3) – зонхилон зэрлэг хөхтөн амьтан болон гахайнаас, заримдаа адуунаас олддог бөгөөд Европ, өрнөд Ази, умард болон өрнөд Африкийн зөөлөн уур амьсгалтай бүс нутагт тохиолдоно; *Trichinella murrelli* (T5) – Хойд Америкийн махан идэштэй хөхтөн амьтнаас олддог бөгөөд тэжээвэр гахайд халдварлах нь бага ба адуунд бүртгэгдсэн байна (Scandrett нар, 2018); *Trichinella* T6 – хүйтэн уур амьсгалд дасан зохицох чадвартай, Хойд Америкийн умард хэсгээс олддог *T. nativa*-тай ойр хамааралтай бөгөөд бас хөлдөөлтөд маш тэсвэртэй (Zarlenga нар, 2020); *Trichinella nelsoni* (T7) – ыг махан идэштэй хөхтөн амьтнаас ялган авсан бөгөөд дорнод болон өмнөд Африкийн зэрлэг гахайд үе үе, алаг цоог тохиолдоно; *Trichinella* T8 –Намиби болон өмнөд Африкийн махан идэштэй хөхтөн амьтанд илэрсэн бол *Trichinella* T9 – Японы махан идэштэй хөхтөн амьтанд илэрсэн байна. T8 нь *T. britov*-той, T9 нь *T. murrelli*-тэй зарим талаараа ижил шинж чанартай аж; *Trichinella patagoniensis* (T12) –ыг Аргентины уулын арслангаас ялгаж авсан бөгөөд гахай болон мэрэгчид халдварлах нь ховор болохыг туршилтаар тогтоожээ (Krivokapich нар, 2012). 2020 онд *Trichinella chanchalensis* (T13) гэж нэрлэсэн шинэ зүйлийг Канадын баруун хойд нутагт амьдрах нохой зээх (*Gulo gulo*)-ээс олж тогтоожээ (Sharma нар, 2020). Бүрээсждэггүй бүлэгт дараах шимэгч хорхой багтана: *Trichinella pseudospiralis* (T4) – өргөн тархалттай,

Ази, Хойд Америк, Европ, Австралид махчин шувуу, зэрлэг махан идэштэн, тэжээвэр болон зэрлэг гахай зэрэг холимог идэштэн, түүнчлэн харх, уутат амьтанд илэрсэн (Pozio, 2016); *Trichinella papuae* (T10) – Папуа, Шинэ Гвиней, Тайланд, Австралид зэрлэг болон тэжээвэр гахай, фермд үржүүлдэг матарт бүртгэгдсэн байна; *Trichinella zimbabwensis* (T11) – Зимбабве, Өмнөд Африк, Этиоп, Мозамбикт фермийн болон зэрлэг матарт, Зимбабвед варан гүрвэлд, Өмнөд Африкт махан идэштэй хөхтөн амьтанд илэрсэн бөгөөд төрөл бүрийн хөхтөн эзэн амьтан, түүний дотор гахай, харханд халдварлах чанар өндөр болохыг туршилтаар тогтоожээ (Pozio & Zarlenga, 2021). *Trichinella*-ийн ихэнх зүйл болон генийн хэвшил хүнд илэрсэн бөгөөд *Trichinella*-ийн ангилал зүйн бүх зүйл хүнд халдварлах чанар өндөр, нийтийн эрүүл мэндэд ноцтой эрсдэл учруулж болохыг нийтээр хүлээн зөвшөөрсөн байна. Гахайн сүрэгт *Trichinella*-ийн халдвар голчлон *T. spiralis*, арай бага түвшинд T*. britovi, T. nelsoni, T. pseudospiralis, T. papuae, T. zimbabwensis*-ээр трихнелтэх өвчин үүсэх эрсдэлтэй боловч бусад зүйл, генийн хэвшил ийм эрсдэл дагуулдаг эсэхийг нотолсон баримт байхгүй байна.

Хүний трихинелтэх өвчин биеийг ихэд ядрааж, сульдаадаг, үхэлд хүргэж болзошгүй өвчин юм. Гэдсэнд богинохон хугацаанд амьдраад үхдэг бие гүйцсэн хорхой ходоод, дээд гэдэсний түр зуурын үрэвсэл үүсгэдэг бол авгалдай нь хөндлөн судалт булчин руу нүүн байрших тохиолдолд хамгийн хүнд шинж тэмдэг илэрдэг байна. Өвчин юуны өмнө халдвартай гахайн эсхүл ангийн бүрэн гүйцэт болгоогүй (эсхүл шимэгчийг идэвхгүй болгох өөр бусад аргаар боловсруулаагүй) мах идсэний улмаас дамжина. Хэдийгээр адуунд *Trichinella*-ийн халдварын тархалт бага ч адууны түүхий болон шүүрхий мах хэрэглэх нь хүний трихинелтэх өвчний эх үүсвэр болдог (Boireau нар, 2000). Маханд хяналтын үзлэг хийх, махыг зөвшөөрөгдсөн аргаар боловсруулах (*Trichinella*-ийн зүйлийг идэвхгүй болгох хамгийн найдвартай арга бол сайтар болгож хэрэглэх явдал бөгөөд баталгаажсан аргаар махыг хөлдөөх эсхүл хатаах нь тухайн илрүүлэхээр зорьсон генийн хэвшлээс хамаарч үр дүнтэй байх боломжтой), түүнчлэн хүнсний хэрэгцээнд зориулсан амьтныг *Trichinella*-ийн авгалдай агуулсан эд, тэр дундаа хоол хүнсний хог хаягдлаар тэжээхгүй байх, мэрэгч, зэрлэг ан амьтны нөлөөнд өртөхөөс хамгаалах зэргээр хүн халдвар авахаас урьдчилан сэргийлэх боломжтой (Gajadhar нар, 2006; Noeckler нар, 2019). Дан ганц өвс, ургамлаар хооллоод байдаггүй өвсөн тэжээлтэн ан амьтны махыг ямагт халдварын болзошгүй эх үүсвэр гэж үзэж шинжлэх эсхүл бүрэн гүйцэт болгож хэрэглэнэ. Ангийн маханд олдсон *Trichinella* (голдуу *T. nativa*, T6, арай бага түвшинд *T. britovi*) нь хөлдөөлтөд тэсвэртэй учраас шинжилгээ хийгээгүй, ангийн хөлдүү мах нийтийн эрүүл мэндэд эрсдэл учруулж болзошгүй байдаг. *Trichinella* шимэгч нь голдуу зэрлэг амьтны болон тэжээвэр амьтны дунд эргэлдэж ихэвчлэн задгай маллагаатай аж ахуйн болон өрхийн аж ахуйн гахай, ховор тохиолдолд адуунд халдварлана. Олон улсын худалдаатай холбоотойгоор гарсан энэ өвчний дэгдэлтүүд *Trichinella*-ийн халдвартай адууны болон ангийн махтай холбоотойгоор гарсан байдаг. Гахайн болон зэрлэг гахайн махыг хувийн ачаа тээшинд хийн хууль бусаар импортлох нь трихинелтэх өвчний олон тооны дэгдэлтийн эх үүсвэр болж байна (Pozio, 2021).

Гахай болон бусад зүйлийн амьтанд *Trichinella*-ийн халдварыг илрүүлэх шинжилгээний аргад: (а) эдийн дээж дэх шимэгчийг шууд үзүүлж нотлох аль эсхүл (б) *Trichinella* зүйлийн шимэгчид өвөрмөц эсрэгбиеийг цус, ийлдэс, эдийн шингэний дээжид илрүүлэх замаар шимэгч байгааг эсхүл шимэгчийн нөлөөнд өртөж байсныг шууд бусаар нотлон харуулах орно (Gajadhar нар, 2009).

Лабораторийн бүх ажлыг биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээнд тулгуурлан тогтоосон биоаюулгүй ажиллагаа болон тусгаарлалтын зохих түвшинд гүйцэтгэнэ (1.1.4 *Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* бүлгийг үзэх). Лабораторийн зохистой дадлыг хэрэгжүүлдэг бол ажиллагсад лабораториос гаралтай халдвар авах эрсдэл хамгийн бага түвшинд байна. Булчингийн эдэд агуулагдах авгалдай эсхүл булчинг зориуд энзимээр задалж сулласан авгалдай залгигдсанаар халдвар дамжина. Булчингаас сулласан авгалдай гадаад орчинд гараад эсхүл нийтлэг хэрэглэдэг халдваргүйтгэлийн бодист түргэн үхнэ. Лабораторийн бохирдсон сав суулга бусад гадаргуу дахь бүх авгалдайг устгахын тулд ≥85°C-ээс дээш халуун усаар эсхүл тохирох аргаар цэвэрлэнэ. Лабораторийн хог хаягдал, тэр дундаа сорьцын үлдэгдлийг буцалгах, автоклавдах, шатаах, бусад тохирох аргаар боловсруулж авгалдайг үхүүлэх, тэднийг хүрээлэн буй орчныг эргэж бохирдуулахаас хамгаална. Энэ өвчний эндемик тархалтгүй нутагт амьд авгалдай ашиглан ур чадварын шинжилгээ хийхдээ дээрх асуудалд онцгой анхаарна.

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. Гахайд *Trichinella*-ийн халдвар илрүүлэх шинжилгээний арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	Зорилго					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Бодгалийг шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө халдваргүйг тогтоох	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах	Халдварын тархалт тогтоох - тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгч илрүүлэх, ялган тогтоох[(а)]						
Энзимээр зориуд задлах	+	–	–	+++	+++	–
ПГУ[(б)]	–	–	–	++	++	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
ЕЛИЗА	+++	+	+	–	++	–
Вестерн блот[(в)]	++	+	+	–	++	–

Түлхүүр үг:
+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй;
ПГУ = полимеразагийн гинжин урвал;
ЕЛИЗА= Энзим холбоост дархлааны урвал;

[(а)] Үүсгэгчийг ялган таних төрөл бүрийн шинжилгээг эмнэл зүйн нэг ижил сорьцод хийхийг зөвлөдөг
[(б)] ПГУ-ыг баталгаажуулах шинжилгээнд болон шимэгчийн зүлийг тодорхойлоход хэрэглэнэ.
[(в)] Вестерн блотыг ЕЛИЗА урвалын эерэг үр дүнг баталгаажуулах аргаар ашиглана.

1. Үүсгэгчийг илрүүлэх, ялган тогтоох

Булчингийн эдэд *Trichinella*-ийн авгалдайг илрүүлэхэд зөвхөн энзимээр задлах арга хэрэглэхийг зөвлөсөн байдаг. Янз бүрийн улс оронд энзимээр боловсруулах олон аргыг худалдаа хийхэд шаарддаг шинжилгээнд зорилгоор хэрэглэхийг албан ёсоор зөвшөөрсөн байна. Трихнелтэх өвчний олон улсын хороо (ТОУХ, http://www.trichinellosis.org; Gajadhar нар, 2019; Noeckler нар, 2019) эдгээр аргаас Европын Холбоо, Канад, бусад улсад (Европын комисс, 2015; Forbes & Gajadhar, 1999) албан ёсны стандарт болгосон хэдэн аргыг хэрэглэхийг зөвлөдөг. Үр дүн хангалтгүй, найдвар муу бусад аргыг зөвлөдөггүй. Орчин үеийн оношилгооны арга нь дотроо шинжлэх ухааны арга барилаар баталгаажуулалт хийсний баримт мэдээлэл, хянавал зохих эгзэгтэй цэгт тогтмол хяналт-шинжилгээ хийж түүнийгээ баримтжуулдаг байх төлөвлөлт бүхий олон улсын хэмжээнд хүлээн зөвшөөрөгдсөн чанарын баталгаажуулалтын стандартыг хангасан байх ёстой. Амьтанд *Trichinella*-ийн авгалдай илрүүлэх Стандартчиллын олон улсын байгууллага (ISO-СОУБ)-ын стандарт (18743:2015) мөн нийтлэгдэн гарсан байна (ISO, 2015). Энзимээр задлах шинжилгээний энд зөвлөж байгаа арга нь олон улсын худалдааны баталгаажуулалтад хэрэглэхийг зөвшөөрсөн энзимээр боловсруулалт хийдэг зарим аргад гарсан ахиц дэвшилд тулгуурласан болно.

1.1. Булчингийн эдийг шууд шинжлэхэд зөвлөсөн аргачлал

1.1.1. Мэдрэх чанар

Шууд шинжлэх аргын мэдрэх чанар нь шинжилж байгаа эдийн хэмжээ, биеийн аль хэсгээс сорьц авснаас хамаарна. Шууд шинжлэх арга нь *Trichinella* үүлээр халдварласан гахай, адуу, бусад амьтныг халдвар авснаас хойш эртдээ 17 хоногийн дотор буюу булчин дахь авгалдай шинэ эзэн амьтанд халдварлах чадвартай болох үеэр ялган тогтооно. Шууд аргаар шинэ дээж шинжилбэл мэдрэх чанар нь хамгийн сайн байна. Сорьцоос ялган авах боломжтой байсан авгалдайн тоо удаан хадгалсан, ялзарсан, хөлдөөсөн (ялангуяа энэ шимэгчийн хөлдөөлтөд мэдрэмтгий зүйлүүд) сорьцод таамаглахын аргагүй их хэмжээгээр буурна. Хүнсний аюулгүй чанарыг тогтоохтой холбоотой шинжилгээ хийх сорьцыг 4°C-д хадгалж байгаад аль болох

удаалгүй шинжилнэ. Эзэн зэрлэг амьтны биед шимэгч орогнож болох эд, эрхтэн нь тодорхой бус, түүнчлэн сорьцыг янз бүрийн нөхцөлд хадгалах зэргээс шалтгаалан шинжилгээний мэдрэх чанарыг бууруулахгүй байх үүднээс шинжлэх зэрлэг амьтнаас ≥10 г-аас дээш сорьц авна. Хүнсний аюулгүй чанарыг тогтоох эсхүл бодгаль амьтны эрүүл мэндийг хянахад хэрэглэх дээжийг энзимээр задлах одоогийн аргаар 1 г дээж шинжлэхэд ойролцоогоор нэг грамм эдэд гурван авгалдай мэдэрч илрүүлэх чанартай байдаг бол 5 г дээж шинжлэхэд нэг грамм эдэд нэг хүртэлх тооны авгалдай мэдэрч илрүүлэлт нь сайжирна (Gajadhar нар, 2019; Noeckler нар, 2019).100 г хүртэл их хэмжээний эдийн дээжийг задалж шинжилбэл мэдрэх чанар нь улам нэмэгдэнэ.

1.1.2. Сорьц авах

Төхөөрөлтийн дараах үзлэгээр гулуузнаас сорьц авч шинжилнэ. Шимэгч орогнож болзошгүй булчинд голдуу гахайд өрцний хөл, зажлуурын булчин, хэл, харин адуунд хэл, зажлуурын булчин, өрц орно. Шимэгч аль эд, эрхтэнд нь орогнох нь тодорхойгүй зэрлэг амьтнаас хэл (хамгийн чухалчлах нь), зажлуурын булчин, өрцний сорьц авна. Шимэгч үнэгний шилбэний урд булчинд орогноно. Хүнсний аюулгүй чанарын шалгалтад зориулсан түүврийн хэмжээг нэг грамм эдэд ≥1 тооны авгалдай агуулж байгаа амьтныг найдвартай мэдэрч илрүүлэхээр тооцох ба харин тандах шинжилгээ хийх зорилготой бол халдварын тархалтын баримт, тоон мэдээллийг илүү нарийн гаргах болон зэрлэг амьтдад түүвэрлэлтийг хязгаарлахгүйн тулд мэдрэх чанарыг өндөр байлгах хэрэгтэй Тандах судалгаанд хэрэглэхээр бол шимэгч орогнож болзошгүй эд, эрхтнээс (хэрэв тодорхой бол) ≥10 г сорьц авна. 100 г хэмжээний сорьц бол эдийн дээжийн нэг граммд 0.01 авгалдай байсан ч илрүүлэх боломжтой ба хэрэв шимэгч орогнож болзошгүй эд, эрхтнээс сорьц авч шинжлэхэд авгалдай багатай эсхүл сөрөг дүнтэй гарсан бол гулуузны бусад хэсэгт ч дамжин халдварласан байх эрсдэл бага, авгалдай үл ялих хэмжээнд байна гэсэн үг юм. Хүнсний аюулгүй чанарыг шалгахад хэрэглэдэг энзимээр задалдаг шинжилгээ тус бүрээр 100 г хүртэл булчингийн эд боловсруулан шинжлэх боломжтой. Нэг амьтнаас тусдаа 100 г сорьц авч болох ба хэд хэдэн амьтнаас бага хэмжээгээр олон сорьц авч 100 г нийлмэл сорьц бэлтгэж болно. Шинжилгээний аргын дээж тус бүрийг илрүүлэх мэдрэх чанар нь нийлмэл сорьцод оруулахаар гулууз бүрээс авах сорьцын хэмжээнээс хамаарна. Эндемик тархалттай нутагт гахай бүрээс 5 г сорьц авахыг ТОУХ зөвлөдөг (Gajadhar нар, 2019). Адууны мах шинжлэхэд гулууз бүрээс хамгийн багадаа 5 г мах авах хэрэгтэй. Энэ өвчин эндемик тархсан нутгаас гаралтай адууны махны шинжилгээнд эсхүл адууны махыг түүхийгээр нь иддэг бол 10 г сорьц авахыг зөвлөдөг (Gajadhar нар, 2019). Ийм хэмжээний булчинг шинжилж байж хүний трихнелтэх өвчнөөс хамгаалах шаардлагатай бөгөөд гэхдээ маш цөөн тооны авгалдай халдварласан мах хэрэглэхэд гардаг шинж тэмдэггүй халдвараас энэ аргаар сэргийлж чадахгүй.

1.1.3. Энзимээр задалсан нийлмэл дээж болон ийлдэс судлалаар эерэг амьтныг баталгаажуулах шинжилгээ

Төрөл бүрийн амьтнаас авч нийлүүлсэн дээжийг задалж шинжлэхэд эерэг үр дүн үзүүлсэн бол халдвар авсан амьтныг (амьтдыг) яг оной ялган тогтоох үүднээс нийлмэл дээжийг цөөн амьтнаас авч бэлтгээд эсхүл магадгүй бодгаль амьтан бүрээс дээж авч нэмэлт задлалт хийгээд дахин шинжилнэ. Ийлдэс судлалын шинжилгээгээр эерэг дүн үзүүлсэн амьтан халдвартай эсэхийг баталгаажуулах болон авгалдай ялгах ажлыг хөнгөвчлөх, зүйлийг нь ялган тогтоохын тулд энзимээр задлах аргаар эдийн дээжийг шинжилнэ.

1.1.4. Энзимээр задлах болон илрүүлэх

i) Задлахад шаардагдах задлагч уусмалын эзлэхүүнийг тогтооно (100 г маханд г, түүнээс бага бол 1000 мл).

ii) 100 г мах задлах уусмал: 3 литрийн эзлэхүүнтэй шилэн саванд 45°C ± 2°C хүртэл халаасан 2 литр гоожуурын ус хийгээд дээр нь 16 мл 25% давсны хүчил нэмнэ. Давсны хүчлийн нөөц уусмал 25%-иас өөр найрлагатай байж болох ба түүнээс тохируулан хэрэглэнэ (жишээ нь 37% -ийн нөөц уусмалаас 11 мл-ийг хэрэглэнэ). Дотор нь соронзонт савх хийгээд шилэн савыг соронзонт хутгуур дээр тавьж хутгаж эхэлнэ. 10 г нунтаг эсхүл мөхлөг хэлбэрийн пепсин - (1: 10.000 үндэсний жор) аль эсхүл 30 мл шингэн пепсин (660 нэгж/мл) нэмнэ.

Бэлдсэн уусмалаас доорх vii шатанд заасан зайлалтад ашиглахад хүрэлцэх хэмжээгээр тусдаа саванд авч үлдэнэ. Пепсин/давсны хүчил ашиглахын оронд *Trichinella*-ийг задлах хортой урвалж бодис хэрэглэдэггүй серин-протеазад суурилсан задлагч цомог худалдаанд гарсан ба Европын холбоонд түүнийг зөвхөн гахайн шинжилгээнд хэрэглэхийг зөвшөөрчээ (Итали улс дахь ДМАЭМБ-ын Лавлах лабораториос нэмэлт мэдээлэл авах боломжтой[1]).

iii) Махны сорьц бүрд байж болох өөх, хальс, булчингийн бус эд, тэр дундаа хэлний хучуур эдийг аль болохоор бүрэн авсны дараа хэрэглэнэ.

iv) Сорьц бүрээс шаардагдах хэмжээгээр мах тасалж аваад жинлэнэ. Сорьц бүрийг 1-2 г-аар жижиглээд бусад сорьцтой хамт нийлүүлж 100 г хэмжээтэй болгоно.

v) Нийлүүлсэн махны дээжийг жижиглэн холигчид хийгээд нэгэн жигд болгон жижиглэхийн тулд задлах уусмал бага хэмжээгээр (100 г мах тутамд 50 - 100 мл) нэмнэ.

vi) Холигчийг таглаад махыг нэгэн жигд болгон жижиглэнэ (жижиглэгдээгүй мах үлдээгүй, хүүхдийн нухаш хоол эсхүл багажаар татсан мах шиг нэгэн жигд болгосон байх хэрэгтэй), харин авгалдайг гэмтээх эрсдэлтэй учраас бүр нарийн жижиглэж болохгүй.

vii) Нэгэн жигд болтол жижиглэсэн дээжийг соронзонт савх, задлагч уусмал бүхий шилэн саванд хийнэ. Багажид наалдаж үлдсэн махны өөдөс дотор авгалдай үлдээчихгүйн тулд ii хэсэгт дурдсан задлагч уусмалаар багажийг сайтар зайлж шилэн савандаа нийлүүлж авна.

viii) Шилэн савтай зүйлийг соронзон холигчийн урьдчилан халаасан халаагуур дээр эсхүл 45 ±2°C-д тохируулсан дулаан тогтоогуурт тавина. Савыг хөнгөн цагаан хуудсаар бүрхэнэ. Сав доторх зүйлийг сагуулж дэврүүлэлгүйгээр сайтар хольж чадах хурдаар холигчийг ажиллуулна. Жич: хэрэв задлалт эхлэх үед задлах температур 45 ±2°C хүрээгүй байсан бол задлалт эхлэхээс хэрэв боломжтой бол өмнө нь дээжийг энэ температур хүртэл халаана. Ялангуяа халаагч хэрэгсэл ашиглаж байгаа бол задлах шингэний температурыг термометр ашиглан тогтмол хянана.

ix) Задлалтыг 30 минут үргэлжлүүлнэ. Тэжээвэр гахайнаас бусад зүйлийн амьтны дээж эсхүл өрцнөөс удаан задардаг эрхтний дээжийг бүрэн задлахад илүү удаан хугацаа шаардагдаа. Мөн түүнчлэн задлах температур 45 ± 2°C-аас доош орсон бол бүрэн задлахад шаардагдах хугацааг нэмнэ. Үүнийг задалж байгаа холимгийг хараад тодорхойлно. Хэрэв задраагүй булчингийн эд таарвал задлах хугацааг нэмж болох боловч задлах нийт хугацааг 60 минутаас хэтрүүлж болохгүй. Задлах температурыг (45 ±2°C) хэтрүүлэхгүй байхад анхаарна.

x) Задлалтын шингэнийг соронзон холигчийн халаагч эсхүл дулаан тогтоогуураас авснаас хойш 5 минутын дотор 180–200 мкм сүвтэй шүүрээр 2.5 литрийн эсхүл түүнээс том, урт болон өргөний харьцаа 2:1 орчим, боломжтой бол политетрафлуороэтилен (PTFE) хавхлага бүхий хуваарилагч юүлүүрт шүүж хийнэ. Савыг тасалгааны хэмтэй ус бүхий шүршигчээр сайтар шүршин зайлж шүүлтүүрээр хуваарилагч юүлүүрт шүүж хийнэ.

xi) Оройгоос нь эхлэн шүүлтүүрийг тасалгааны хэмтэй бага зэргийн усаар нэвт зайлан угааж хуваарилагч юүлүүрт тосож авна. Булчингийн эдээс шүүлтүүр дээр задраагүй үлдсэн булчин биш хэсгүүд (үндсэндээ хальс, холбох эдээс бүрдэнэ) анхны дээжийн массын 5%-иас хэтрээгүй бол задлалт хангалттай болсон гэж үзнэ. Хуваарилагч юүлүүр дэх шингэнийг хөдөлгөлгүйгээр 30 минут байлгана. (Хэдийгээр шаардлага байхгүй ч юүлүүрийн ханыг аяархан тогшиж өгвөл [жишээ нь 10 минут тутамд] авгалдай доош тунахад дэм болно.)

xii) Хуваарилагч юүлүүрээс 40 мл задлагч шингэнийг 50 мл-ийн конус колбо эсхүл хэмжүүрт цилиндерт (Пилзнерийн колбо) авч 10 минут хөдөлгөөнгүй байлгана.

xiii) 10 минут дуусах үед шингэний дээд хэсгээс (супернатант) сорууруар 30 мл-ийг авч зайлуулах ба хуруу шилний ёроолд үлдсэн 10 мл-ийг хөдөлгөөнгүй

[1] https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories

байлгана (тунадсыг хөдөлгөх учраас шингэний дээд хэсгээс 30 мл-ийг асгах маягаар зайлуулж болохгүй). Шинжээч хэрэв задралын шингэнийг шалгаад шинжилгээнд тохирохоор сайтар тунгалагшаагүй гэж үзвэл угаах шатыг дараах байдлаар хийж болно: 10 мл задралын шингэнд нэмж 30 мл гоожуурын ус хийнэ, дахин 10 минут байлгасны дараа шингэний дээд хэсгээс 30 мл-ийг авч зайлуулна.

xiv) Задралын шингэнээс үлдсэн 10 мл шингэнийг болгоомжтой хольж тор хэлбэрийн зураас гаргасан Петрийн аяганд эсхүл авгалдай тоолох тавагт яаралтай хийнэ. Хуруу шил эсхүл цилиндрийг нэмж 10 мл гоожуурын усаар зайлж Петрийн аяганд хийнэ. Петрийн аяга дахь шингэний зузаан хэдхэн мм-ээс хэтэрч болохгүй.

xv) Авгалдайг Петрийн аяга эсхүл тоолох тавгийн ёроолд тунаахын тулд 1 минутаас доошгүй хүлээгээд дараа нь стереомикроскопын 10х-аас 20х хүртэлх өсгөлтөөр *Trichinella*-ийн авгалдай байгаа эсэхийг аяган дээр зурсан тор нэг бүрд ээлжлэн шалгана. Илрүүлсэн аливаа сэжиглэм авгалдайг 40х гэх мэт их өсгөлтөөр харж түүний хэлбэр зүйн онцлогоор ялган тогтооно. Тунадас хэт булингартай эсхүл энэ үе шатад шалгаж үзэхэд бэрхшээлтэй байвал xviii дахь шатанд зааснаар нэмэлт боловсруулалт хийнэ.

xvi) Шалгалтыг задлалт хийж дууссан даруйдаа хийх ба ингэх боломжгүй бол задралын шингэнтэй Петрийн аягыг тухайн өдрөө арай хожим хийх шалгалтад зориулан хөлдөөнө.

xvii) Задалсан шингэнийг бэлтгэснээс хойш 30 минутын дотор шинжлээгүй болон хөргөчихсөн (эсхүл хөргөгчид тавьсан) бол түүнийг нарийн шалгахад хэт бүүдгэр болж дор дурдсанаар тунгалагшуулах шаардлага гарч болзошгүй.

xviii) Дээжийг тунгалагшуулах: Петрийн аяганы агуулагдахууныг соруур ашиглан 50 мл-ийн конус хуруу шилэнд хийнэ. Гоожуурын усаар Петрийн аягыг сайтар зайлаад түүнийгээ конус хуруу шилэнд нэмж дараа нь Петрийн аягыг таглаад хойш тавина. Конус колбод гоожуурын ус нэмж 45 мл эзлэхүүнтэй болгоно.

Хуруу шилийг хөдөлгөлгүйгээр 10 минут тавьж агуулагдахууныг тунгаана10 минут дуусах үеэр доод талд нь 10 мл-ийг хөндөлгүй үлдээгээд дээд талын шингэн хэсгээс сорууруар авна (тунадсыг хөдөлгөх учраас дээд талын шингэнийг асгах маягаар зайлуулж болохгүй). Авсан дээд талын шингэнийг дээжийг шалган шинжилсний дараа устгах эсхүл бохирдолгүй болгох зорилгоор авч үлдэнэ.

Эх дээж агуулж байгаа Петрийн нэг аяга ашиглан xiv болон xv шатыг давтсаны дараа xviii шатад зориулан тавина.

xix) Эерэг эсхүл сэжигтэй үр дүн гарсан тохиолдолд энзимээр задлалт хийсэн анхны нийлмэл дээжийг бүрдүүлэхэд оруулсан гулууз тус бүрээс сорьц авч шинжилнэ. Эдгээр дээжийг тус тусад нь эсхүл бага багаар нийлмэл дээж бэлтгэн халдвартай бодгалийг ялган тогтоотол дараалан задлах арга хэрэглэнэ.

1.1.5. Авгалдайг ялган тогтоох

Задлалтаар булчингийн эдээс суларсан хөгжлийн 1-р үеийн авгалдай ойролцоогоор 1 мм урт, 0.03 мм өргөн байна. *Trichinella*-ийн авгалдайн хамгийн гол ялгагдах онцлог нь шимэгч хорхойн биеийн урд хэсгийн талыг эзэлдэг улаан хоолойг хучсан зээрэнцэг хэлбэрийн эгнэсэн эсүүдээс бүрддэг хэсэг - стихосом юм. *Trichinella*-ийн авгалдай ороомог (хүйтэнд), хөдөлгөөнтэй (дулаанд), С хэлбэртэй (үхсэн үед) байна. Эргэлзээтэй тохиолдолд авгалдайг томруулж харах ба нэмж дээж авч задлалт хийнэ. Авгалдайн тоо их байвал түүнийг нарийн тоолохын тулд эхлээд тохирох шингэлэлт хийнэ.

Задалсан булчингаас суллаж авсан авгалдайн генийн хэвшлийг мэргэшсэн лабораторид полимеразагийн гинжин урвал (ПГУ)-аар тогтоолгохоор (Б.1.3 дугаар хэсгийг үзэх) авгалдайг 70–90%-ийн (эцсийн төвшрүүлэг) этилийн спирт бүхий жижиг цодонд (1–2 мл) хадгалж болно.

1.1.6. Чанарын баталгаажуулалт

Энзимээр задлах арга хэрэглэдэг лаборатори уг аргын мэдрэх чанарыг хангаж чадах чанарын баталгаажуулалтын зохих тогтолцоог хэрэгжүүлдэг байх хэрэгтэй. Энд хаа нэгтээ тодорхойлсон энзимээр задлах шинжилгээний чанарын баталгаажуулалтын бүрэлдэхүүн хэсэгт ур чадварын сорилыг тогтмол хэрэгжүүлэх асуудлыг оруулах хэрэгтэй (Forbes нар, 2005; Gajadhar нар, 2009; 2019).

1.2. Шууд илрүүлэх бусад арга

1.2.1. Хуваарилагч юүлүүр давхарлан хэрэглэх арга

Энэ арга нь дээр дурдсан задлалтын нийтлэг хэрэглэдэг аргачлалын нэг хувилбар юм. Уг аргаар задлалтыг аль болохоор техникийн алдаагүй, чанарын хатуу хяналтын хатуу явуулахаар төлөвлөдөг ба түүнийг гахай, адууны маханд хэрэглэхэд зориулан өргөн хүрээнд баталгаажуулжээ (Forbes & Gajadhar, 1999; Forbes нар, 2008). Энэ арга нь задлалтын орчинд соронзонт савх хийж эргэлдүүлэн дээжийг задлах болон суларсан авгалдайг дараалсан хоёр хуваарилагч юүлүүр ашиглан тунаах аргаас бүрдэнэ. Уг аргачлалын үе шат цөөн, зарцуулах хугацаа богино, нэмж тунгалагшуулах шаардлага бага юм. Нэвт харагддаг шилэн хаалгатай 45°C-д тохируулсан дулаан тогтоогуурт задлалт хийнэ. Соронзон холигч дээр тавьсан 3 литрийн савтай задлалтын шингэнээр задална. Задлалтын дараа цийдмэгийг 177–180 мкм сүвтэй шүүлтүүр ашиглан 4 литрийн хуваарилагч юүлүүрт шүүгээд юүлүүрээ гоожуурын усаар зайлан хуваарилагч юүлүүрт хийнэ. Цийдмэгийг 30 минут байлгаж байгаад дараа нь ёроолын 125 мл-ийг 500 мл-ийн хуваарилагч юүлүүрт шууд хийнэ. Энэ юүлүүрт хийсэн бага эзлэхүүнтэй зүйл дээр 375 мл гоожуурын ус хийж 500 мл болгоод үүссэн цийдмэгийг 10 минут байлгана. Эцэст нь 22–27 мл тунашийг Петрийн аяганд тараагаад авгалдай байгаа эсэхийг өмнө тодорхойлсны дагуу шалгана.

1.2.2. Нийлмэл дээжийг механикаар задлах/тунаах арга

Энэ аргад энзимээр задлахад зориулан халаасан Стомачер хутгагч, авгалдайг тунаах хуваарилагч юүлүүр ашиглана (*Дүйцэх арга нь A,* [*Ex*] *No. 2015/1375 дугаар журам*) (Европын комисс, 2015).

1.2.3. Нийлмэл дээжийг механикаар задлах/шүүлтүүрээр ялган авах арга

Энэ арга нь энзимээр задлах үе шатад халуун Стомачер жижиглэгч ашиглан авгалдайг ялгахын тулд шүүлтүүртэй насост холбосон Эрленмейерийн колбод суулгасан Гельманы юүлүүр ашиглана (*Дүйцэх арга нь B, журам EC*] *No. 2015/1375;* Европын комисс, 2015).

1.2.4. 35 г хүртэлх нийлмэл дээжийг автоматаар задлах арга

Энэ аргаар авгалдайг суллах, шалгахад автоматаар задлах сав болон мембран шүүлтүүр хэрэглэнэ. (*Дүйцэх арга нь C, Журам* [*EC*] *No. 2015/1375;* Европын комисс, 2015). Автомат арга хэрэглэхэд задлалтын эгзэгтэй үе шат болон авгалдайн сулралтыг хянах хэцүү учраас ТОУХ болон ДМАЭМБ-аас түүнийг хэрэглэхийг зөвлөдөггүй.

1.2.5. Нийлмэл дээжийг задлах “шүүлтүүрээр ялган авах” соронзонт хутгагчийн арга болон авгалдайг латекс наалдуулах урвалаар илрүүлэх арга

Энэ аргыг зөвхөн тэжээвэр гахайн махны шинжилгээнд тохирсон дүйцэх арга гэж үздэг. Уг арга нь ердийн аргаар задлалт хийгээд авгалдайг латекс наалдуулах урвалаар илрүүлэх аргын хослол юм (*Дүйцэх арга нь D, Журам* [*EC*] *No. 2015/1375*, Европын комисс, 2015).

1.2.6. Махны дээжид *Trichinella* зүйлийн авгалдайг *in-vitro* илрүүлэх энзимээр задлах хугацаанд гарсан цомог

Серин-протеазад суурилсан энэ аргыг гэрийн тэжээвэр гахайн мах шинжлэхэд дүйцэх арга гэж үздэг (*Дүйцэх арга нь Е, Журам* [*ЕС*] *No. 2015/1375*, Европын комисс, 2015). Цомгийг үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу хэрэглэнэ.

1.3. Шинжилгээний бусад арга

1.3.1. Полимеразагийн гинжин урвал

Халдвартай амьтны булчин дахь авгалдайн нуклеин хүчлийг илрүүлэхэд ПГУ ашиглаж болохыг цөөвтөр хэдэн судалгааны дүн харуулсан байна. Гэвч энэ аргын мэдрэх чанар муу бөгөөд хүнсэнд хэрэглэх амьтанд хийх тогтмолжсон шинжилгээнд хэрэглэхэд тохиромжгүй арга юм. Булчингаас суллаж авсан *Trichinella*-ийн зүйл болон генетик хэвшлийг ялган тогтоох нь амьтан дахь уг шимэгчийн эпидемиологийг ойлгож мэдэх, хүнд халдварлах харьцангуй эрсдэлийг үнэлэх, халдварыг гарал үүслийн аж ахуй хүртэл эргэж мөшгөх ач холбогдолтой. Булчингийн эдээс суллаж авсан нэг ширхэг ч гэсэн авгалдайг ПГУ-аар зүйлийн болон генийн хэвшлийн түвшинд ялган тогтоох өвөрмөц праймер зохион бүтээгээд байна (Pozio & La Rosa, 2010; Pozio & Zarlenga, 2021). *Trichinella*-ийн булчинд байх шатны авгалдайг ялган тогтоох дэлгэрэнгүй удирдамжийг ТОУХ-д боловсруулсан байна (http://trichinellosis.org/; Pozio & Zarlenga, 2019). *Trichinella*-ийн авгалдайн зүйл болон генийн хэвшил тогтоох хүсэлтийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудад гаргаж болно[2]).

2. Ийлдэс судлалын шинжилгээ

Тэжээвэр болон зэрлэг амьтанд *Trichinella*-ийн халдварыг оношлох дархлаа судлалын төрөл бүрийн аргыг нийтэлсэн байна (Gamble нар, 2004). Гахайд халдвар илрүүлэх *T. spiralis*-ийн авгалдай болон бие гүйцэхийн өмнөх үе шатны шимэгчээс гарган авсан ялгарал/шүүрлийн гаралтай (ES) эсрэгтөрөгчийг ашиглан дархлааны хэвтээ нэвчилтийн туузан сорилыг саяхан боловсруулжээ (Wang нар, 2021). ДМАЭМБ-ын стандартын дагуу зөвхөн ЕЛИЗА, Вестерн блотын аргыг баталгаажуулаад байна (Bruschi нар, 2019). Гахайн лавлагааны ийлдэс авах хүсэлтийг Итали улс дахь ДМАЭМБ-ын Лавлах лабораторид илгээж болно (Gomez- Morales нар, 2015). ТОУХ-оос тухайн цаг үед эргэлдэж байгаа эсрэгбиеийг илрүүлэх ийлдэс судлалын арга боловсруулан ашиглах цогц зөвлөмж өгдөг байна (Bruschi нар, 2019). ТОУХ-оос дархлаа судлалын аргаас зөвхөн ЕЛИЗА-г (боломжтой бол батлах шинжилгээнд Вестерн блот) зөвлөдөг. Энэ арга нь гахайд *Trichinella*-ийн эсрэгбиеийг илрүүлэх эпидемиологийн тандах судалгаа явуулах цорын ганц хэрэгсэл бөгөөд харин хүнсэнд хэрэглэх бодгаль амьтанд *Trichinella*-ийн халдвар илрүүлэх болон бусад зорилгоор хэрэглэхэд найдвартүй арга юм.

Хэдийгээр ийлдэс судлалын бусад шинжилгээ хэрэглэгддэг ч ЕЛИЗА арга нь хэмнэлттэй, найдвартай, чанарын баталгаажуулалт хийхэд тохиромжтой, баталгаажуулалт хийсэн нотолгоо ихтэй, тохирсон нөхцөлд хэрэглэхэд мэдрэх болон өвөрмөц чанар сайтай учраас түүнийг үндсэндээ эн тэргүүнд сонгон хэрэглэхэд хүлээн зөвшөөрөгдсөн арга болжээ. Уг арга популяцийн түвшинд шинжилгээ хийх, тандах хөтөлбөр, өвчний дэгдэлтийн судалгаанд тогтмол хэрэглэхэд ач холбогдолтой арга юм. ЕЛИЗА шинжилгээний аливаа эерэг дүнг баталгаажсан Вестерн блотын аргаар баталгаажуулахыг зөвлөдөг (Bruschi нар, 2019). Ийлдэс судлалаар эерэг амьтны 100 г болон түүнээс илүү хэмжээний эдийн дээжийг энзимээр задлах аргаар баталгаажуулахыг зөвлөдөг.

2.1. Энзим холбоост дархлааны урвал (ЕЛИЗА)

2.1.1. Мэдрэх чанар ба өвөрмөц чанар

Гахайн 100 г маханд нэг хүртэлх тооны авгалдай халдварласан байхад ЕЛИЗА аргаар илрүүлж чадна (Gamble нар, 2004). Ийм учраас ийлдэс судлалын ЕЛИЗА арга аж ахуйн түвшинд эсхүл илүү өргөн хүрээнд тандах судалгааны хөтөлбөр хэрэгжүүлэх хүрээнд *Trichinella*-ийн эсрэгбие илрүүлэх ач холбогдолтой. Ийлдэс судлалын арга нь халдвартай амьтдын дунд хуурамч сөрөг дүн бага гаргаж айл өрхийн хашааны болон задгай маллагаатай гахайн аж ахуй гахай, зэрлэг гахайд хуурамч эерэг дүн нэлээд өндөр гаргадаг сул талтай. Хуурамч сөрөг үр дүн үзүүлэх нь халдвартай авгалдайг залгиснаас хойш дархлааны хариу урвал хожуу илэрснээс,

[2] https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3

харин хуурамч эерэг урвал нь бусад шимэгч болон бичил биетэнтэй солбицох урвалд орсноос шалтгаална. Гахайд халдвар авснаас хойш ихэвчлэн 3-5 долоо хоногоос дээш хугацаанд шинжилгээнд мэдрэгдэх эсрэгбие үүсдэггүй (Gamble, 1996; Gamble *&* Patrascu, 1996; Pozio нар, 2020). Ийм учраас гулууз нэг бүрийг, ялангуяа хүнсэнд хэрэглэхэд аюулгүй болохыг тогтооход ийлдэс судлалын аргыг зөвлөдөггүй. Халдвар авснаас хойш гахайд ийлдсийн хариу урвал таньц нь буурахгүйгээр удаан хугацаагаар хадгалагдах (Pozio нар, 2020) ба харин адуунд эсрэгбие халдварын дараах хэдхэн сард буурдгийг мэдээлжээ. Адууны булчинд халдварлах чадвартай авгалдай байсаар байхад эсрэгбиеийн таньц сүүл рүүгээ шинжилгээнд мэдрэгдэх түвшнээс буурдаг учраас ийлдэс судлалын шинжилгээний бодит хэрэглээ бага юм (Hill нар, 2007; Pozio нар, 2002). *Trichinella*-ийн халдварын эсрэг зэрлэг болон ан олзворын зэрлэг амьтдад илрэх эсрэгбиеийн хариу урвалын талаар бага судлагдсан бөгөөд хуурамч эерэг үр дүн гарах магадлалыг бууруулах үүднээс өндөр чанарын ийлдэсний сорьц авч бэлтгэх хэрэгтэй. Тэжээвэр гахайг шинжлэх ийлдэс судлалын аргын баталгаажуулалтын баримт, мэдээлэл бий боловч бусад амьтанд баталгаажуулсан талаар, тэр дундаа зэрлэг гахай, нохойд ЕЛИЗА болон Вестерн блотын аргаар хийсэн судалгааны талаар баримт мэдээлэл ховор байна (Bruschi нар, 2019).

2.1.2. Сорьц

Шимэгчид өвөрмөц эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА арга нь амьтныг төхөөрөхөөс өмнө болон хойно цуглуулсан ийлдэс, бүхэл цус, сийвэн, эдийн шингэнийг шинжилж болдог хурдавчилсан арга юм (Gamble & Patrascu, 1996). Ийлдэс дэх эсрэгбиеийн төвшрүүлэг эдийн шингэнийхээс байнга өндөр байдаг учраас ийлдэс болон эдийн шингэнд хийх шингэлэлт өөр өөр байна (Nockler нар, 2005).

2.1.3. Эсрэгтөрөгч

ЕЛИЗА урвалын мэдрэх болон өвөрмөц чанар шинжилгээнд ашиглаж байгаа эсрэгтөрөгчөөс ихээхэн хамаарна. TSL-1 (*T. spiralis* L1) эсрэгтөрөгч нь амьд авгалдайн булчирхайлаг эсийн тусгайлан ялгаруулдаг ES эсрэгтөрөгчийн гол бүрэлдэхүүн хэсэг юм. TSL-1 нь дархлааны урвалд давамгайлан оролцдог нүүрс уст нийтлэг эпитоптой бөгөөд энэ нь *Trichinella*-ийн халдвартай бүх амьтанд танигдана. Хэдийгээр зарим ялгаа илэрдэг ч ЕЛИЗА-д ашигладаг *T.spiralis*-ийн ES эсрэгтөрөгч нь *Trichinella*-ийн бүх зүйл, генийн хэвшилд тогтвортой хадгалагддаг учраас уг шимэгчийн ямар ч зүйлээр халдварласан гахай болон бусад амьтанд өвөрмөц эсрэгбиеийг илрүүлэх боломж олгоно. Гахайд *Trichinella*-ийн халдварыг илрүүлэхэд ES эсрэгтөрөгчийн бэлдмэлийн өвөрмөц чанар өндөр юм (Bruschi нар, 2019; Gamble нар, 1988).

2.1.4. Эсрэгтөрөгч үйлдвэрлэх

ЕЛИЗА аргаар *Trichinella*-ийн эсрэгбиеийг илрүүлэхэд өсгөвөр дэх *Trichinella*-ийн авгалдайн ES бүтээгдэхүүнийг ашиглана (Gamble нар, 1988). Стандартчилах үүднээс хүнсэнд хэрэглэх амьтны шинжилгээнд хэрэглэх эсрэгтөрөгчийг үйлдвэрлэхэд *T. spiralis*-ийг ашиглахыг зөвлөдөг. Гэвч дээр дурдсанчлан аль ч зүйлийн *Trichinella*-аас бэлдсэн эсрэгтөрөгч халдварласан шимэгчийн зүйлээс үл хамааран халдвартай амьтанд эсрэгбие илрүүлж болохыг нотолжээ (Bruschi нар, 2019). Эсрэгтөрөгч үйлдвэрлэхэд ашиглах шимэгчийг хулгана, харх, усан гахайд хэд хэдэн удаа зорчуулсан байх хэрэгтэй.

ЕЛИЗА-д хэрэглэх эсрэгтөрөгч бэлтгэхдээ (Gamble нар, 1988), *T. spiralis* -ийн 1-р үеийн авгалдайг арьс, гэдэс дотрыг нь авсан хулгана эсхүл хархны махыг 37°C-д 1% давсны хүчилтэй 1%-ийн пепсинд 30 минут байлган задлах замаар суллаж авна (Б.1.1.4-д заасны дагуу хийж бас болно). Суларсан авгалдайг пенициллин (500 нэгж/мл) болон стрептомицинтэй (500 нэгж/мл) Далбекогийн өөрчилсөн Ийглийн тэжээлт орчинд (DMEM) угаагаад (тус бүр 20 минутаар 3 удаа) HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine, N-2- ethanesulphonic acid) (10 мМ), глутамин (2 мМ), пируват (1 мМ), пенициллин (250 нэгж/мл)/стрептомицин (250 мкг/мл) нэмсэн 37°C DMEM-д (төгс DMEM) 10% CO_2 бүхий агарт хийнэ (мл тутамд 1-р үеийн L1 5000 авгалдай). Тэжээлт орчныг 18 цагаас хэтрүүлэлгүй сольж шимэгч хорхойг шүүж аваад шингэнийг 5000 дальтон молекул жинтэй хэсгийг барьж үлдэх мембранаар эсхүл дээрхтэй адил молекул жингээр нь салган хурилдуурдан шүүх төхөөрөмжөөр

өтгөрүүлнэ. Чанарыг нь хадгалахын тулд ES эсрэгтөрөгч дээр протеазаг саатуулагчийг нэмээд богино хугацаагаар бол –20°C-д, удаан хугацаагаар бол –70°C-д хадгалах ба энэ нь ойролцоогоор 25 уургийн бүрэлдэхүүн хэсгээс бүрддэгийг SDS/PAGE (натрийн додецил сульфат/полиакриламидийн гель) аргаар тогтоосны нэлээд олон нь оношилгооны TSL-1 нүүрс уст эсрэгтөрөгчийн эпитопыг агуулна.

ЕЛИЗА аргын өвөрмөц чанарт эсрэгтөрөгчийн цэвэршилт маш чухал юм. Өсгөврийг нүдээр, аль эсхүл фазын микроскопоор эсхүл дээж авч тэжээлт орчинд суулгах аргаар бактерийн ургалтыг хянаж шинжлэх хэрэгтэй. Бактерийн ямар нэг ургалт илэрсэн өсгөврийг устгана. Тэжээлт орчинд авгалдайг 18 цагаас илүү байлгаж болохгүй ба энэ хугацаа өнгөрвөл шимэгч хорхой муудаж шинжилгээний өвөрмөц чанарыг бууруулдаг их биеийн эсрэгтөрөгч ялгаруулна. Энд тодорхойлсны дагуу бэлтгэсэн эсрэгтөрөгчийн гэрэл шингээлтийн харьцаа 280:260 нм-т >1.0 байх ёстой. *Trichinella*-ийн авгалдайн *in-vitro* өсгөврөөс гарган авсан эсрэгтөрөгчийг хэрэглэхийн өмнө сөрөг болон эерэг нь нэгэнт тогтоогдсон ийлдсийн багц ашиглан шалгасан байх хэрэгтэй.

2.1.5. Шинжилгээний аргачлал

Гахайд *Trichinella*-ийн халдварыг оношлох ЕЛИЗА аргын жишээг дор үзүүлэв. Шинжилгээний найдвартай үр дүнд хүрэхийн тулд шинжилгээнд ашиглаж байгаа бүх урвалжийн хамгийн оновчтой түвшрүүлгийг стандартчилсан байх нь маш чухал юм. Хэвийн утгыг жишээгээр үзүүлэв.

i) Бичил таньцын хавтангийн 96 үүрний ханыг 5 мкг/мл хүртэл бүрхэх буферээр шингэлсэн (карбонат/бикарбонатын pH 9.6 бүхий 50 мМ буфер) *T. spiralis* ES 100 мкл/үүр эсрэгтөрөгчөөр бүрнэ. 37°C-д 60 минут эсхүл 4°C-д хонуут тавьж бүрнэ.

ii) Эсрэгтөрөгчөөр бүрсэн үүрийг 50 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 5.0% тосгүй хуурай сүү, 1.0% Тритон X-100 агуулсан, pH 7.4 бүхий угаагч буферээр гурван удаа угаана. Угаалт бүрийн дараа хавтанг чийг шингээгч дээр хөмрүүлэн тогшиж хуурай болгоно.

iii) Гахайн ийлдсийг угаагч буферт 1/50 эсхүл 1/100-аар шингэлнэ. Ийлдэсний оронд эсрэгбиеийн өөр эх үүсвэрээр бүхэл цус эсхүл эдийн шингэнийг 1/5 эсхүл 1/10-аар шингэлээд ашиглаж болно (Nockler нар, 2005). Эсрэгтөрөгчөөр ханыг нь бүрсэн үүрэнд 100 мкл шингэлсэн ийлдэс нэмнэ. Эерэг болон сөрөг нь нэгэнт тогтоогдсон ийлдэсний дээжийг шинжлэх ийлдэстэй адилхан шингэлээд хавтан тус бүрд оруулж өгнө. Тасалгааны хэмд 30 минут байлгана.

iv) ii дахь шатад зааснаар үүрнүүдийг гурван удаа угаана.

v) Сонгон наалдуулах аргаар цэвэршүүлсэн гахай эсрэг туулайн IgG–пероксидазагийн коньюгатыг угаагч буферээр тохиромжтой харьцаагаар шингэлээд 100 мкл/үүр хэмжээгээр нэмнэ. Хоёрдогч эсрэгбие нэмсний дараа хавтанг тасалгааны хэмд 30 минут байлгана.

vi) ii дахь шатад зааснаар үүрнүүдийг гурван удаа угаана. Нэг удаа нэрмэл усаар зайлна.

vii) 100 мкл тохирсон пероксидазагийн субстрат нэмнэ (жишээ нь 5’-аминосалицилийн хүчил 0.8 мг/мл pH 5.6–6.0 бүхий 0.005% устөрөгчийн хэт исэлтэй).

viii) 5–15 минутын дараа хавтангийн гэрэл шингээлтийг бичил хавтан автоматаар уншигчийн 450 нм-д уншина. ЕЛИЗА-д тогтоосон босго утгаас дээш үзүүлэлтийг эерэг гэж үзнэ (Jacobson, 1998).

Тохируулга хийсэн ЕЛИЗА цомог худалдаанд гарсан байна. Үйлдвэрлэгч нь зөвшөөрөл авахын өмнө цомгийг баталгаажуулсан байх ёстой ба түүнийг хэрэглэхийн өмнө хэрэглэгч ч бас лавлагаа болгон авсан сөрөг болон эерэг дээж ашиглан цомгийн гүйцэтгэлд үнэлгээ хийх хэрэгтэй.

Шинжилгээг ISO 17025 зэрэг чанарын удирдлагын олон улсын хэмжээнд хүлээн зөвшөөрөгдсөн стандарт хэрэгжүүлдэг орчин нөхцөлд хийнэ.

Худалдаанд гарсан болон өөрсдийн байгууллагад хийсэн бүх ЕЛИЗА-д лавлагааны стандарт ийлдсээс гадна ТОУХ-ны удирдамжийн дагуу шинжилгээ хийх популяцийг болон халдварын янз бүрийн шатанд байгаа эерэг амьтдын бүлгийг төлөөлөх сөрөг хяналтын ийлдсийн санг ашиглан үнэлгээ хийх хэрэгтэй.

B. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАГА

Trichinella-ийн халдвараас хамгаалах вакцин байхгүй.

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

BOIREAU P., VALLEE I., ROMAN T., PERRET C., MINGYUAN L., GAMBLE H.R. & GAJADHAR A. (2000). *Trichinella* in horses: a low frequency infection with high human risk. *Vet. Parasitol.,* **93**, 309–320.

BRUSCHI F., GÓMEZ-MORALES M.A. & HILL D.E. (2019). INTERNATIONAL COMMISSION ON TRICHINELLOSIS: Recommendations on the use of serological tests for the detection of *Trichinell*a infection in animals and humans. *Food Waterborne Parasitol.,* **12**, 1–7. e00032. doi: 10.1016/j.fawpar.2018.e00032.

EUROPEAN COMMISSION (2015). Commission Implementing Regulation (EU) 2015/1375 of 10 August 2015 laying down specific rules on official controls for *Trichinella* in meat. *Off. J. European Union*, L**212/7**, 11.8.2015, 7–34 (Regulation as last amended by Commission Implementing Regulation (EC) No 2020/1478: *Off. J. European Union*, L 338, 7–9).

FORBES L.B. & GAJADHAR A.A. (1999). A validated *Trichinella* digestion assay and an associated sampling and quality assurance system for use in testing pork and horse meat. *J. Food Prot*., **62**, 1308–1313.

FORBES L.B., HILL D.E., PARKER S., TESSARO S.V., GAMBLE H.R. & GAJADHAR A.A. (2008). Complete validation of a unique digestion assay to detect *Trichinella* larvae in horse meat demonstrates its reliability for meeting food safety and trade requirements. *J. Food. Prot*., **71**, 558–563.

FORBES L.B., SCANDRETT W.B. & GAJADHAR A.A. (2005). A program to accredit laboratories for reliable testing of pork and horsemeat for *Trichinella*. *Vet. Parasitol*., **132**, 173–177.

GAJADHAR A.A., NOECKLER K., BOIREAU P., ROSSI P., SCANDRETT B. & GAMBLE H.R. (2019). International Commission on Trichinellosis: Recommendations for quality assurance in digestion testing programs for *Trichinella*. *Food Waterborne Parasitol.* **12***,* e00059*; doi*: 10.1016/j.fawpar.2019.e00059.

GAJADHAR A.A., POZIO E., GAMBLE H.R., NOECKLER K., MADDOX-HYTTEL C., FORBES L.B., VALLEE I., ROSSI P., MARINCULIC A. & BOIREAU P. (2009). *Trichinella* diagnostics and control: Mandatory and best practices for ensuring food safety. *Vet. Parasitol*., **159**, 197–205.

GAJADHAR A.A., SCANDRETT W.B. & FORBES L.B. (2006). Overview of food- and water-borne zoonotic parasites at the farm level. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **25**, 595–606.

GAMBLE H.R. (1996). Detection of trichinellosis in pigs by artificial digestion and enzyme immunoassay. *J. Food Prot.,* **59**, 295–298.

GAMBLE H.R. & PATRASCU I.V. (1996). Whole blood, serum, and tissue fluids in an enzyme immunoassay for swine trichinellosis. *J. Food Prot*., **59**, 1213–1217.

GAMBLE H.R., POZIO E., BRUSCHI F., NÖCKLER K., KAPEL C.M.O. & GAJADHAR A.A. (2004). International Commission on Trichinellosis: Recommendations on the Use of Serological Tests for the Detection of *Trichinella* Infection in Animals and Man. *Parasite*, **11**, 3–13.

GAMBLE H.R., RAPIC D., MARINCULIC A. & MURRELL K.D. (1988). Evaluation of excretory-secretory antigens for the serodiagnosis of swine trichinellosis. *Vet. Parasitol*., **30**, 131–137.

GOMEZ-MORALES M.A., LUDOVISI A., AMATI M. & POZIO E. (2015). Candidates for reference swine serum with anti-*Trichinella* antibodies. *Vet. Parasitol*., **208**, 218–224.

HILL D.E., FORBES L.B., KRAMER M., GAJADHAR A.A. & GAMBLE H.R. (2007). Larval viability and serological response in horses with long-term infection of *Trichinella spiralis*. *Vet. Parasit.,* **146**, 107–116.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (2015). ISO 18743: Microbiology of the food chain – Detection of *Trichinella* larvae in meat by artificial digestion method. Geneva, Switzerland.

JACOBSON R.H. (1998). Validation of serological assays for diagnosis of infectious diseases. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **17**, 469–486.

KRIVOKAPICH S.J., POZIO E., GATTI G.M., PROUS C.L., RIBICICH M., MARUCCI G., LA ROSA G. & CONFALONIERI V. (2012). *Trichinella patagoniensis* n. sp. (Nematoda), a new encapsulated species infecting carnivorous mammals in South America. *Int. J. Parasitol.*, **42**, 903–910.

NOECKLER K., POZIO E., VAN DER GIESSEN J., HILL D.E. & GAMBLE H.R. (2019). International Commission on Trichinellosis: Recommendations on post-harvest control of *Trichinella* in food animals. *Food Waterborne Parasitol*., **12**, 1–9. doi: 10.1016/J.FAWPAR.2019.E00041.

NOCKLER K., SERRANO F.J., BOIREAU P., KAPEL C.M. & POZIO E. (2005). Experimental studies in pigs on *Trichinella* detection in different diagnostic matrices. *Vet. Parasitol*., **132**, 85–90.

OKSANEN A., KÄRSSIN A., BERG R., KOCH A., JOKELAINEN P., SHARMA R., JENKINS E. & LOGINOVA O. (2022). Epidemiology of Trichinella in the Arctic and subarctic: A review. *Food Waterborne Parasitol.*, **28**, e00167. https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2022.e00167

POZIO E. (2016). *Trichinella pseudospiralis* an elusive nematode. *Vet. Parasitol.*, **231**, 97–101.

POZIO E. (2021). Chapter 6: Epidemiology. In: *Trichinella* and trichinellosis. Academic Press, Amsterdam, Netherlands, pp:185–263.

POZIO E. & LA ROSA G. (2010). *Trichinella. In:* Molecular Detection of Foodborne Pathogens, Liu D., ed. CRC Press, Boca Raton, USA, pp. 851–863.

POZIO E, MERIALDI G, LICATA E, DELLA CASA G, FABIANI M, AMATI M, CHERCHI S, RAMINI M, FAETI V, INTERISANO M, LUDOVISI A, RUGNA G, MARUCCI G, TONANZI D, GÓMEZ-MORALES MA. (2020). Differences in larval survival and IgG response patterns in long-lasting infections by *Trichinella spiralis*, *Trichinella britovi* and *Trichinella pseudospiralis* in pigs. *Parasit Vectors*. **16**, 520–532. doi: 10.1186/s13071-020-04394-7.

POZIO E., SOFRONIC-MILOSAVLJEVIC L., GÓMEZ-MORALES M.A., BOIREAU P. & NOECKLER K. (2002). Evaluation of ELISA and Western blot analyses using three antigens to detect anti-*Trichinella* IgG in horses. *Vet. Parasitol.,* **108**, 163–178.

POZIO E. & ZARLENGA D. (2019). International Commission on Trichinellosis: Recommendations for genotyping *Trichinella* muscle stage larvae. *Food Waterborne Parasitol*. **12**, 1-9. doi.org/10.1016/j.fawpar.2018.e00033

POZIO E. & ZARLENGA D.S. (2021). Chapter 3: Taxonomy of the *Trichinella* genus. *In: Trichinella* and Trichinellosis, Bruschi F., ed. Academic Press, Amsterdam, Netherlands, pp: 35–76.

SCANDRETT B., KONECSNI K., LALONDE L., BOIREAU P. & VALLEE I. (2018). Detection of natural *Trichinella murrelli* and *Trichinella spiralis* infection in horses by routine post-slaughter food safety testing. *Food Waterborne Parasitol.,* **11**, 1–5. doi.org/10.1016/j.fawpar.2018.06.001.

SHARMA R., THOMPSON P.C., HOBERG E.P., SCANDRETT B., KONECSNI W., HARMS N.J., KUKKA P.M., JUNG T.S., ELKIN B., MULDERS R., LARTER N.C., BRANIGAN M., PONGRACZ J., WAGNER B., KAFLE P., LOBANOV V.A., ROSENTHAL B.M. & JENKINS E.J. (2020). Hiding in plain sight: discovery and phylogeography of a cryptic species of *Trichinella* (Nematoda: Trichinellidae) in wolverine (*Gulo gulo*). *Int. J. Parasitol.,* **50**, 277–287.

WANG X., TANG B., ZHAO Y., DING J., WANG N., LIU Y., DONG Z., SUN X., XU Q., LIU M.& LIU X. (2021). Development of a rapid and sensitive immunochromatographic strip based on EuNPs-ES fluorescent probe for the detection of early *Trichinella spiralis*-specific IgG antibody in pigs. *Vet. Res.,* **52**, 85. doi: 10.1186/s13567-021-00951-9. ZARLENGA D.S.,

THOMPSON P. & POZIO E. (2020). *Trichinella* species and genotypes. *Res. Vet. Sci*., **33**, 289–296.

*

* *

ЖИЧ: Трихнелтэх өвчнийг оношлох ДМАЭМБ Лавлах лаборатори бий
(ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу:
https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Трихнелтэх өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдон авах боломжтой.

ЖИЧ: ГАХАЙН ТРИХНЕЛТЭХ ӨВЧИН ГАРЧИГТАЙГААР 1989 ОНД АНХ, 2023 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 22 (3.3.4)

ШУВУУНЫ ТОМУУ ӨВЧИН

(ШУВУУНЫ ӨНДӨР ХОРУУ ЧАНАРТАЙ ТОМУУНЫ ВИРУСИЙН ХАЛДВАР ОРНО)

А. УДИРТГАЛ

Шувууны томуу өвчин *Orthomyxoviridae* овгийн *Alphainfluenzavirus* (*томууны вирус А* эсхүл томууны А вирус) төрлийн, *Alphainfluenzavirus influenzae* зүйлийн вирусээр үүснэ. Сээр нуруутанд халдварладаг томууны дөрвөн төрлийн вирусээс *(Alphainfluenzavirus, Betainfluenzavirus, Gammainfluenzavirus, Deltainfluenzavirus)* томууны зөвхөн А хүрээний вирус шувуунд халдварладаг нь тогтоогджээ. Олон зүйлийн шувуу томууны А хүрээний вирусийн халдварт мэдрэмтгий нь тогтоогдсоноос усны шувууд тэдгээр вирусийн гол эх уурхай болох бөгөөд гарган авсан дийлэнх өсгөвөр нь тахиа болон цацагт хяруулд эмгэг төрүүлэх чанар багатай (хоруу чанар сул) байна. Томууны А вирус нь эсрэгтөрөгчид ойр хамааралтай нуклеопротеин ба матрикс уурагтай боловч түүний гемаглютинин (H) болон неироаминизада (N) эсрэгтөрөгчийг үндэслэн дэд хэвшилд хуваадаг. Эдүгээ шувуунд нийтээр хүлээн зөвшөөрсөн гемаглютининий 16 дэд хэвшил (H1–H16), неироаминидазагийн 9 дэд хэвшил (N1– N9) байна. Үүнээс гадна Төв болон Өмнөд Америкийн сарьсан багваахайнаас томууны А вирус (H17N10, H18N11) нэмж илрэв. Үүгээр зогсохгүй голчлон H3, H5, H7, H9, H10 дэд хэвшлийн зарим омог хүнд халдварлах тохиолдол хаяа гарч байгаа бөгөөд эдгээр дэд хэвшлийн зарим омог мутацлагдан, хүнээс хүнд дамжин халдварлаж цар тахал үүсгэх бодит эрсдэлтэйг онцолсон байна.

Одоохондоо тахиа, цацагт хяруул, эдийн засгийн ач холбогдол бүхий бусад шувуунд ердийн нөхцөлд халдварлаж эмнэл зүйн цочмог явцтай өвчин үүсгэдэг хоруу чанар өндөр томууны (ШӨХТВ) А хүрээний вируст зөвхөн H5 болон H7 дэд хэвшлийн вирус хамаарч байна. Шувууны сул хоруу чанартай томуу (ШСХТ)-ны вирусийн H уургийн таслагдах хэсэг мутацид орсны үр дүнд ШСХТ-ны H5 эсхүл H7 вирус өндөр хоруу чанартай болох эрсдэл бий. ШӨХТВ олон зүйлийн шувуунд тааварлашгүй цар тахлын түвшинд дэгдэж тэжээвэр шувууны аж ахуй болон зэрлэг шувуунд ихээхэн хохирол учруулсан бөгөөд ШӨХТ-ны H5 вирусийн галуу/Гуандонг шугамын (Gs/GD) 2.3.4.4b удмын бүлгээс (удмын бүлгийг зөвхөн H-д суурилан тогтоосон) үүсэлтэй тив дамжин саяхан гарсан энэхүү цар тахал дэлхий дахинаа зэрлэг шувууны цөөнгүй популяцид энзоот тархалттай болов. Эдгээр ШӨХТ-ны H5 вирус нь гол төлөв халдвартай тэжээвэр, зэрлэг, агнуурын шувуу, бохирлогдсон багаж төхөөрөмж, амьдрах орчин, тэжээлээр дамжин газрын болон далайн цөөнгүй тооны хөхтөн амьтанд халдварласан байна.

Газрын амьтны өвчний оношилгоо, вакцины гарын авлагын энэхүү бүлэгт дараах нэр томьёог хэрэглэнэ: 1) Шувууны өндөр хоруу чанартай томуу (ШӨХТ) гэж хүчтэй эмгэг төрүүлэх чанартай гэсэн тодорхойлолтод нийцсэн шувууны томууны вирусээр үүсгэгдсэн халдварыг, 2) Шувууны сул хоруу чанартай томуу (ШСХТ) гэж сул эмгэг төрүүлэх чанартай гэсэн тодорхойлолтод нийцсэн шувууны томууны вирусээр үүсгэгдсэн халдварыг, 3) шувууны А хүрээний вируст томуу гэж аливаа ШӨХТ болон ШСХТ-ны вирусийн халдвар гэж тус тус нэрлэнэ.

Маш их мэдрэмтгий зүйлийн шувуунд хүндээр эмгэг үүсгэдэг өвчин тохиолдоход шувууны зүйл, нас, төрөл, тухайн үүсгэгч вирусийн омгийн өвөрмөц шинж чанар, хүрээлэн буй орчны хүчин зүйлээс шалтгаалан эмнэл зүйн ямар нэг илэрхий шинж тэмдэг үзүүлэлгүй гэнэт үхэхээс эхлээд амьсгалын замын болон мэдрэлийн эмгэгийн янз бүрийн шинж тэмдэг үзүүлэн тодорхой хэв шинжээр ч илэрнэ. Өндөглөгч шувууны хувьд дээрх шинж тэмдгээс гадна өндөглөлт эрс цөөрөхийн зэрэгцээ голдуу чанар муутай өндөг гаргах нь ихсэх эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрнэ. Өвчлөл ихсэж улмаар олноороо богино хугацаанд үхэх нь нийтлэг (Эмнэл зүйн дэлгэрэнгүй шинж тэмдгээр эмгэг төрүүлэх шинж чанарыг үнэлэх Б.1.4 бүлгийг үзэх). Гэсэн хэдий ч эдгээр шинж тэмдгээс аль нь ч уг өвчинд өвөрмөц хэв шинжийг тодорхойлохгүй. Бээжин нугас *(Anas platyrhynchos domesticus*), түүний зэрлэг зүйл, эрлийз болон мандарин нугас гэх мэт зарим зүйлийн шувуунд ШӨХТ өвчний зарим вирус эмнэл зүйн илт шинж тэмдэг үзүүлдэг өвчин үүсгэхгүй. Үүнээс гадна ШСХТ өвчний вирус ердийн нөхцөлд зөвхөн балархай эсхүл ямар ч шинж тэмдэггүй өвчин үүсгэдэг бол зарим нөхцөлд, ялангуяа халдвар хүндэрсэн болон/эсхүл орчин нөхцөл таагүй байсан бол ШӨХТВ-ийн халдварын үеийн шинж тэмдгийг санагдуулам эмнэл зүйн төрөл бүрийн шинж тэмдэг үзүүлнэ (ж.нь: бусад халдвар үүсгэгч, эсхүл орчны нөлөөнөөс өвчин хүндэрч болзошгүй). Иймээс учраас эдгээр өвчний оношийг баталгаажуулахад халдварын шалтгааныг илрүүлсэн болон Б. 1.4 хэсэгт заасан *Эмгэг төрүүлэх чадварыг* тогтоох

тодорхой шалгуур үзүүлэлтийн аль нэгийг бүрэн хангаснаа нотлон харуулах шаардлагатай. Өвчний сэжигтэй шувууны ийлдсэнд эсрэгбие илрүүлэх нь оношилгоонд туслах арга болдог ч үүсгэгчийн дэд хэвшил болон эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоож чадахгүй. Үүсгэгчийн эмгэг төрүүлэх чанарыг тогтооход зориулсан *in-vivo* туршилт шинжилгээ хийх эсхүл хоруу чанарыг тодорхойлогч молекулын (жишээ нь ШӨХТ өвчний вируст байдаг гемаглютниний урьтал НА0 уургийн таслагдах хэсэг байгаа эсэх) болон гемаглютининий дэд хэвшлийг тогтоох зэрэг албан ёсоор хүлээн зөвшөөрч тогтоосон шалгуур үзүүлэлтийг үндэслэн энэ өвчинтэй тэмцэх ажлын үндэслэл болох оношийг баталгаатай тавина. Эдгээр тодорхойлолт тус өвчний талаарх шинжлэх ухааны мэдлэг хуримтлагдахын хэрээр хувиран өөрчлөгдөнө.

Халдварлах боломж бүрдсэн газар нутагт (ж.нь: зэрлэг шувуунд гарсан дэгдэлтийн дараа) шувуунаас бусад зүйлийн амьтан халдвар авах нь тохиолддогийг нийтэлсэн (Runstadler& Puryear, 2024). ШӨХТ-ны H5 2.3.4.4b удмын бүлгийн вирусээр халдварласан газрын болон далайн хөхтөн амьтдад эмнэл зүйн маш өөр өөр шинж тэмдэг илэрнэ. Мах идэшт амьтанд одоогоор илэрч мэдэгдэж байгаа үндсэн шинж тэмдэгт эргэлдэх, хөдөлгөөн удаашрах, татаганах, чичрэх, сулбайх гэх мэт мэдрэлийн хямралын шинж тэмдэг орно. Тэжээлийн дуршил буурах, орчиндоо идэвхгүй болох, шүлс нь савирах, халуурах, амьсгаадах (гүехэн, түргэн амьсгалах), хамраас шингэн гоожих, хээл хаях нь тохиолдоно. Мах идэштэн багийн тэжээвэр, зэрлэг хөхтөн аль алинд халдвар шинж тэмдэггүй эсхүл балархай хэлбэрээр тохиолдоно. Үүнээс гадна ШӨХТ-ны H5 2.3.4.4b удмын бүлгийн вирус дэлэнд халдварлаж саалийн үнээний дэлэнгийн үрэвсэл үүсгэх шалтгаан болдог байна. Халдвар авсан үнээний хивлэг, гүзээний хөдөлгөөн цөөрснөөр тэжээлийн шингэц муудах, хамраас тунгалаг шингэн гоожих зэрэг амьсгалын хямралын, нүд нь ширгэх, саам нь гэнэт огцом буурах шинж тэмдэг илэрнэ. Халдвар авсан үнээний сүү уураг сүү мэт өтгөрөх эсхүл бүр ширгэх нь бий. Баасны биелэг байдал алдагдах, сульдах, хээл хаях бусад шинж тэмдэг илэрнэ. Шинж тэмдэггүй халдвар бас бүртгэгдсэн байна[1].

ШӨХТ өвчинтэй ямар зүйлийн амьтан халдварласнаас үл хамааран тухайн улсын эрх бүхий байгууллага албан ёсоор тэмцэх учиртай. Үүнээс гадна ШСХТ, ялангуяа H5 болон H7 дэд хэвшлээр үүссэн бол тухайн улс, бүс/аймгаас тэмцэх арга хэмжээ авна. Шувууны томуу өвчний вирус хэрэв шаардлагатай төвшний биохамгаалал болон биоаюулгүй ажиллагааг байнга мөрдөхгүй бол лабораториос гадагш тархах боломжтой. Шувууны томуу өвчний вирустэй энэ гарын авлагын 1.1.4. *Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* бүлэгт тодорхойлсны дагуу зохих арга хэмжээг хэрэгжүүлж ажиллана. Биотусгаарлалтын арга хэмжээг 1.1.4 бүлэгт тодорхойлсон эрсдэлийн үнэлгээний дагуу тогтооно. Ашиглаж байгаа томууны А хүрээний вирусийн дэд хэвшил болон эмгэг төрүүлэх хэвшлийн генетикээс хамааран шаардагдах арга хэмжээ өөр өөр байх ба зарим ШСХТ болон ШӨХТ өвчний үед өндөр төвшний хамгаалалт шаардлагатайг тогтоосон байдаг бол вирусийн төвшрүүлэг өндөр материал, халдвартай амьтны байр эсхүл мананцар үүсгэдэг арга ажиллагаа зэрэг тусгай нөхцөлд тохирсон нэмэлт журам, багаж төхөөрөмж, байр, өрөө тасалгаа шаардагдаж болзошгүй. Эмгэг төрүүлэгчийг аюулгүй ашиглах ажлын арга дадлыг хангах үүднээс хүнд халдварладаг вирустэй харьцан ажиллагчид мэргэжлээс шалтгаах эрсдэлийг нарийн тогтоож өгнө. Улс эсхүл бүсэд ийм тусгайлан байгуулсан лабораторид ажиллах боломжгүй нөхцөлд сорьцыг хэрхэн боловсруулахаас хамааруулан ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид илгээх хэрэгтэй.

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. Шувууны томуу өвчнийг оношлох арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	**Зорилго**					
	Популяци халдваргүйг тогтоох [а]	Бодгалийг шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө халдваргүйг тогтоох [б]	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх [в]	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах [г]	Халдварын тархалт тогтоох тандалт [д]	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох [е]
Үүсгэгчийг ялган таних [ё]						
Вирус ялган авах	☑☐☐	☑☑☐	☑☐☐	☑☑☑	☑☐☐	☐☐☐
Эсрэгтөрөгч илрүүлэх	☑☐☐	☑☐☐	☑☐☐	☑☐☐	☑☐☐	☐☐☐

1

Бодит цагийн УТ-ПГУ	☑☑☑	☑☑☑	☑☑☑	☑☑☑	☑☑☑	□□□
Энгийн УТ-ПГУ	☑□□	☑□□	☑□□	☑☑□	☑□□	□□□
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
АГНТУ	☑□□ (томуу А)	☑□□ (томуу А)	☑☑□ (томуу А)	☑□□ (өвчилж өнгөрсөн)	☑☑□ (томуу А)	☑☑□ (томуу А)
ЦНСУ	☑☑☑ (H5 эсхүл H7)	☑☑□ (H5 эсхүл H7)	☑☑☑ (H5 эсхүл H7)	☑☑□ (өвчилж өнгөрсөн)	☑☑☑ (H5 эсхүл H7)	☑☑☑ (H5 эсхүл H7)
ЕЛИЗА	☑□□	☑□□	☑☑□	☑□□ (өвчилж өнгөрсөн)	☑☑☑	☑☑□

Түлхүүр үг:

☑☑☑ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
☑☑□ = энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
☑□□ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
□□□ = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй
ЕЛИЗА= энзим холбоост дархлааны урвал;
УТ-ПГУ = урвуу транскрипцт полимеразагийн гинжин урвал;
АГНТУ = агарын гельд нэвчин тунадасжих урвал;
ЦНСУ = цус наалдалтыг саатуулах урвал

(а) Энэ зорилгоор хэрэглэх шинжилгээний аргад өгсөн онооны үндэслэлийг 2-р хавсралтаас үзэх
(б) Энэ зорилгоор хэрэглэх шинжилгээний аргад өгсөн онооны үндэслэлийг 3-р хавсралтаас үзэх
(в) Энэ зорилгоор хэрэглэх шинжилгээний аргад өгсөн онооны үндэслэлийг 4-р хавсралтаас үзэх
(г) Энэ зорилгоор хэрэглэх шинжилгээний аргад өгсөн онооны үндэслэлийг 5-р хавсралтаас үзэх
(д) Энэ зорилгоор хэрэглэх шинжилгээний аргад өгсөн онооны үндэслэлийг 6-р хавсралтаас үзэх.
(е) Энэ зорилгоор хэрэглэх шинжилгээний аргад өгсөн онооны үндэслэлийг 7-р хавсралтаас үзэх
(ё) Үүсгэгчийг ялган таних төрөл бүрийн шинжилгээг эмнэл зүй нэг ижил сорьцод хийх нь зүйтэй.

1. Үүсгэгч илрүүлэн ялган тогтоох

Тэжээвэр шувуу болон бусад шувуунд халдвар, өвчин үүсгэдэг томууны А хүрээний вирусийг илрүүлэн ялган тогтоохын тулд бусад вирусээр, ялангуяа шувууны парамиксовирусийн 1-р хэвшил гэж нэрлэгдэх нь нийтлэг *Orthoavulavirus javaense* (*Paramyxoviridae* овгийн *Avulavirinae* дэд овгийн *Orthoavulavirus* төрлийн) (цаашид ШПМВА-1 гэх)-ээр үүсдэг адил төстэй өвчнөөс ялгаварлан оношлох нарийвчилсан судалгаа шинжилгээ шаардагдана. Томууны А хүрээний вирус болон ШПМВ-1 вирусийн өсгөвөр хоруу чанараар тус бүрдээ өөр өөр байх ба шувуунд халдварласан ч шинж тэмдэг үл үзүүлэх, өндөглөлт буурах, амьсгалын эрхтэн өвчлөх, хүнд явцтай өвчилж олноороо үхэх зэргээр өвчний янз бүрийн шинж тэмдэг үзүүлнэ. ШПМВА болон Ньюкаслын өвчин аль аль нь шувууг хүнд хэлбэрээр өвчлүүлж олноор нь үхүүлнэ. Томууны А хүрээний вирус эсхүл ШПМВ-1 вирусийн халдвар тус бүрд өвөрмөц шинж тэмдэг илрэхгүй учраас нэг дороос ижил сорьц авч түүндээ томууны А хүрээний вирус эсхүл ШПМВ-1 вирусийг ялгаварлан оношлох өвөрмөц шинжилгээг нэгэн зэрэг хийх нь уг өвчин аль нэг үүсгэгчээр эсхүл магадгүй хам халдвараар үүссэн байж болох шалтгааныг нарийвчлан тогтоох боломж олгоно.

1.1. Вирус илрүүлэх сорьц

Шувууны томууны сэжигтэй тохиолдолд түүнд ойртох эсхүл сорьц авахдаа бүлэг 1.1.4 Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандартад заасан био хамгааллын зохих арга хэмжээг ягштал мөрдөнө.

Тэжээвэр шувууны суурьт гарсан хүнд хэлбэрийн, хорогдол ихтэй өвчнийг молекулын болон вирус судлалын аль ч аргаар судлан шинжлэхэд ихэвчлэн дөнгөж үхсэн шувуунаас эсхүл үхлүүт шувууг энэрэнгүй аргаар нядалж дээж цуглуулан вирус илрүүлэхийг чухалчилдаг. Үхсэн шувуунаас авах сорьцод гэдэсний агуулагдахуун (баас), эсхүл хам сүвний, ам залгиурын, мөгөөрсөн хоолойн арчдас орно. Мөгөөрсөн хоолой, уушги, хийт цуух, тархи, гэдэс, дэлүү, олгойн гүйлс, бөөр, элэг, зүрхнээс мөн сорьц авч эсхүл тус тусад нь эсхүл нийлүүлж боловсруулна. Сорьцыг нийлүүлэхдээ тархийг эхэлж авч боловсруулах (бусад эдээр бохирдуулахгүй байлгах үүднээс) ба тархинд вирус байх нь ШӨХТ-ны эсхүл хоруу чанартай ШПМВ-1 вирус байгаагийн илрэл болох тул тархийг тусад нь байлгана. Нийлүүлсэн сорьц бэлтгэхдээ амьсгалын эсхүл ходоод гэдэснийй замын гэх мэтээр ШӨХТ

болон ШСХТ-ны вирус ямар эд эрхтнийг илүү сонгон хуримтлагдаж болох мэдээлэлд тулгуурлан эд эрхтний нийлмэл сорьцыг бэлтгэнэ.

Амьд шувуунаас ам залгиур эсхүл мөгөөрсөн хоолойн арчдасаас гадна хам сүвний арчдасыг сангасаар илт бүрхэгдсэн байхаар авна. Жижигхэн эмзэг шувуунаас арчдас авахдаа гэмтэл учруулахгүйн тулд худалдаанд ихэнхдээ бэлэн байдаг, хүүхдийн эмнэлгийн зориулалттай жижиг бойтуур ашиглах эсхүл шинэхэн сангас шууд авна (шувууны томууны зарим А вирус, ШПМВ-1 вирус нь амьсгалын замд сонгомлоор хуримтлагддаг учраас болгоомжлох хэрэгтэй). Нэг ижил аж ахуй, ижил зүйлийн амьтнаас бие эрхтний ижил хэсгээс авсан арчдасан сорьцуудыг нийлүүлж (ө.х. хам сүвний арчдасыг хам сүвийн арчдастай, ам залгиурын арчдасыг ам залгиурын арчдастай нийлүүлэх) болох ба илрүүлэлтийн мэдрэх чанарыг төдийлөн буурахгүй нь баталгаажсан тохиолдолд тав эсхүл түүнээс олон сорьцыг нийлүүлэх нь хамгийн нийтлэг бөгөөд харин тус тусдаа бойтуур хэрэглэж авсан байх ёстой. Бойтуурын төрөл шинжилгээний мэдрэх чанар болон баталгаат байдалд нөлөөлж болзошгүй тул нарийн утсан эсхүл хуванцар голтой бойтуур хэрэглэх нь зүйтэй.

Зэрлэг эсхүл агнуурын усны шувуу тус бүрээс арчдас цуглуулах хэрэгтэй.

Эдгээр шувууд шувууны томууны вирусийн олон дэд хэвшлийг агуулж болзошгүй учраас арчдасыг нэг цодонд нийлүүлэн шинжилбэл вирусийн дэд хэвшил дангаараа аль эсхүл олноороо байсан ч тэдгээрийг илрүүлэх, шинж чанарыг нь зөв тодорхойлоход бэрхшээл учирч болзошгүй. Шинжлэх дээжийн тоо дэндүү олон (ж.нь: халдварын тархалт багатай томоохон популяци шинжлэхэд) аль эсхүл дээж авах эх үүсвэр цөөн тохиолдолд анхны илрүүлэх шинжилгээг яг шинжилгээ хийхийнхээ өмнө нийлүүлсэн дээжид (биеийн нэг ижил хэсгээс, нэг ижил зүйлийн амьтнаас, эпидемиологийн эсхүл дээж цуглуулах нэг нэгжээс авсан) хийж болно. Гэхдээ нэг бүрчлэн авсан сорьцоо тус тусад нь хадгалж байгаад хэрэв нийлүүлсэн дээж илрүүлэх шинжилгээгээр эерэг урвалтай гарвал түүнийг баталгаажуулах нэг бүрчилсэн шинжилгээнд хэрэглэнэ.

Өвчтэй эсхүл үхсэн шувуу шинжлэхээс гадна эрүүл мэт ажиглагдах популяцид болон ус, мөн услуурт тогтсон өнгөр, тэжээлийн онгоц, шал, хана, үүр, тор, сэнс, агаараас авсан орчны дээжид идэвхтэй тандалт хийх нь халдварын эрсдэл багатай, хэмнэлттэй арга болж өгнө (Harder нар, 2023). Шувууны томууны вирусийг илрүүлэхэд хүрээлэн буй орчны сорьц ашиглах талаар зарим дэвшил гарч байгаа хэдий ч эдгээр шинжилгээний аргын зааврыг тогтмол хэрэглэгддэг аргатай харьцуулж харилцан уялдуулах, сайтар баталгаажуулах ажил үндсэндээ хангалтгүй байгаа учраас тэдгээрийг шувууны томууны тандалтад ашиглахад тохирох эсэхийг цаашид судлан тогтоох хэрэгтэй.

Дээр дурдсанчлан ШӨХТ H5N1-ийн 2.3.4.4b удмын бүлгийн вирус нь халдвартай тэжээвэр болон зэрлэг шувуу түүнчлэн агнуурын шувуу, тэр ч бүү хэл бохирлогдсон орчин, материал, тэжээлээс төрөл бүрийн хөхтөн амьтанд халдварлах хамгийн их магадлалтай болох нь нотлогджээ. ШӨХТ H5-ын 2.3.4.4b удмын бүлэгт эерэг урвал үзүүлсэн дийлэнх тэжээвэр/фермийн мах идэштэн (ж.нь: муур, усны булга, туйлын үнэг, нохой зээх), зэрлэг хөхтөн (ж.нь: үнэг, далайн хав) амьтны хамар болон мөгөөрсөн хоолой/ам залгиурын арчдасд амьд вирус илэрсэн бол шулуун гэдэсний арчдасд арай бага хэмжээтэй олдож байжээ. Үхсэн эсхүл хүндээр өвчилсөн амьтныг задлан шинжлэхэд ШӨХТ H5N1 вирус голдуу төв мэдрэлийн тогтолцоонд хамгийн ихээр, харин амьсгалын замд бага хэмжээгээр байх тул тэдгээрийн аль алиныг шалган үзэж байх хэрэгтэй. Хөхтөн амьтны ШӨХТ H5N1–ээр үүсэх мэдрэлийн өвчний үед амьсгалын замын эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрдэггүй. Энэ тохиолдолд төв мэдрэлийн тогтолцоонд вирус идэвхтэй үржин олширч байсан ч амьсгалын замаас авсан дээж сөрөг дүн үзүүлнэ. Халдвар авсан саалийн үнээний сүүний дээжид вирус хамгийн их төвшрүүлэгтэйгээр агуулагддаг нь тогтоогдсон байна. Саалийн үнээний дэлэнгийн дөрвөн хэлтэр тус бүрээс (үнээ бүрээс 3– 10 мл) сүүний дээж авах нь чухал. Ширгэсэн үнээний хамрын угаас арчдас авч хэрэглэнэ (OFFLU веб хуудас[2]).

Эмнэл зүйн сорьцыг вирус зөөвөрлөх орчинд (фосфатын буфержүүлсэн давсны изотоник уусмал (ФБУ) pH 7.0–7.4 эсхүл физиологийн ердийн уусмал (0.9% (w/v) NaCl) эсхүл тархи зүрхний инфузэн шөл эсхүл буфержүүлсэн трис триптоны шөл гэх мэт уурагт тэжээлт орчин хийнэ. Тухайн нөхцөл боломжоос хамаарч хэрэглэх антибиотик, түүний төвшрүүлэг янз бүр байж болох ч жишээлэхэд эд, ам залгиурын эсхүл мөгөөрсөн хоолойн арчдасны сорьцод пенициллин (2000 нэгж/мл), стрептомицин (2 мг/мл), гентамицин (50 мкг/мл), микостатин (1000 нэгж/мл), харин сангас, хам сүвийн сорьцод дээрх төвшрүүлгийг тав дахин ихэсгэж хэрэглэнэ. Антибиотик нэмсний дараа уусмалын pH-ийг 7.0–7.4 болгон дахин тохируулах нь чухал. Вирусийг тогтворжуулахын тулд арчдасыг зөөвөрлөх орчинд уураг (жишээ нь тархи-зүрхний

[2] https://www.offlu.org/wpcontent/ uploads/2022/01/Influenza-A-Cleavage-Sites-Final-04-01-2022.pdf

инфүз, 5% хүртэл үхрийн ийлдэс, 0.5% [ж/э] үхрийн альбумин эсхүл худалдаанд бэлэн байдаг зөөвөрлөх орчин) нэмнэ. Тархи-зүрхний инфузэн шөл вирусийг ялган өсгөвөрлөхөд ФБУ-ыг бодвол илүү тогтвортой орчин болж өгнө. *Chlamydophila*-г устгах бол 0.05–0.1 мг/мл окситетрациклин нэмнэ. Баас болон жижиглэн хэрчсэн эдийг антибиотикт 10–20% (ж/э)-иар цийдмэгжүүлж бэлтгэнэ. Цийдмэгийг тасалгааны хэмд 1-2 цаг байлгасны дараа аль болохоор түргэн боловсруулна. Зохицуулалтын эсхүл хэмнэх үүднээс зөөвөрлөлтийн орчин хэрэглэхийг болиулбал арчдасыг буцааж хулдаад эд эрхтний дээжийг нягт тагласан, ялгах тэмдэглэгээтэй саванд хийж мөс эсхүл хөлдөөсөн гельэр яаралтай хөргөөд бүх дээжийг лабораторид хуурайгаар нь, аль болохоор хурдан (<24 цаг) илгээнэ. Яаралтай боловсруулах боломжгүй бол сорьцыг 4°C хэмд 4 хоног хүртэл хадгална. Удаан хугацаагаар хадгалах оношилгооны сорьц болон өсгөврийг –80°C-д хадгалах, хуурай мөсөн дээр (≤–50°C) тээвэрлэх аргыг өргөн хэрэглэж байна. Олон дахин хөлдөөж гэсгээж болохгүй.

Лаборатори ажиллуулахад амаргүй алслагдсан бүс нутагт биологийн дээжийн чанар, найрлагыг хамгаалж хүйтэн хэлхээ бүрдүүлэн тээвэрлэхэд бэрхшээл учирна. Үүнтэй холбоотойгоор шувууны томууны вирусийг нуклейн хүчлийн шинжилгээгээр шууд илрүүлэхэд зориулан дээжийг лабораторид тээвэрлэн хүргэж вирусийн халдварыг дээрх нөхцөл байдалд илрүүлэн оношлох чадавхыг сайжруулах технологи, урвалж бодисыг (Rattanamas нар, 2022) түгээмэл хэрэглэх нь нэмэгдэж байна. Эдгээр аргаар вирусийг молекулын төвшинд илрүүлж байгаа хэдий ч шинжилгээний арга ажиллагааны явцад вирусийн халдварлах чанар алдагддагаас вирус ялган авах аргаар түүний шинж чанарыг тогтоох аргагүй болгодог. Иймд дээжийг хадгалааслах тохирсон зөв нөхцөл бүрдүүлэхэд хэцүү байвал тэдгээрийн хэрэглээг багасгах нь зүйтэй.

1.2. Вирус ялган авах

Томууны А хүрээний вирусийг тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгч (ТЗЭТ) үгүй тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг, эсхүл өвөрмөц эсрэгбие сөрөг (ӨЭБС) өндгөнд халдварлуулан өсгөвөрлөх арга хэрэглэхийг чухалчилна. Баас, арчдас эсхүл эдийн цийдмэгийг 25°C хэмээс дээш хэтрүүлэлгүйгээр 1000 g эргэлтээр 10 минут хурилдуурдаж дээд шингэн хэсгийг тунгалагшуулан бэлтгэж болно. Тунгалагшуулсан бэлдцийг амнионы уут, хориоаллантойны уут эсхүл мембран (анхны ялган авалтад эдгээрээс аль нэгийг нь хэрэглэнэ) зэрэг хэд хэдэн замаар халдвар хийж болох ба бүх тохиолдолд 9-11 хоногийн бойжилттой 3-5 ширхэг ТЗЭТ үгүй эсхүл ӨЭБС тахианы өндөгний аллантойны уутанд халдвар хийнэ. Халдвар хийсэн өндгийг 37°C (хязгаар 35–39°C)-д 2–7 хоног өсгөвөрлөнө. “Зорчуулалтыг хурдасгах арга” хэрэглэн дээрх хугацааг 4 хоног болгон бууруулж болохыг саяхны судалгаагаар баталгсан байна. Өсгөвөрлөлтийн төгсгөлд хөврөл нь үхсэн болон үхэж байгаа өндгийг зайлуулаад үлдсэн бүх өндгийг 4°C-д 4 цаг эсхүл хонуут (хонуут байлгах нь чухал). хөргөж байлгана. Хөврөл үхсэн эсэхийг шалгасны дараа амнио-аллантоины шингэнийг авч илрүүлэх шинжилгээ (цус наалдуулах урвал [ЦНУ]), томууны А хүрээний вируст өвөрмөц шинжилгээ (агарын гельд нэвчин тунадасжих урвал [АГНТУ] эсхүл эсрэгтөрөгч баригч, хатуу фазат, энзим холбоост дархлааны урвал [ЕЛИЗА эсхүл түргэн сорил]) эсхүл томууны А хүрээний вируст өвөрмөц шинжилгээ (цус наалдалтыг саатуулах урвал [ЦНСУ], неироаминидазаг [Н болон түүнийг саатуулах урвал [НСУ]) эсхүл хойно тодорхойлсны дагуу (РНХ-г шууд илрүүлэх Б.1.5.2 хэсэг) томууны А хүрээний вируст өвөрмөц нуклеин хүчлийн ул мөрийг илрүүлэх (урвуу транскрипцт бодит цагийн ПГУ [УТ-ПГУ]) молекулын шинжилгээгээр тус тус шинжилнэ. Бактери агуулаагүй амнио-аллантоины шингэнд цус наалдалтын идэвхийг илрүүлж бичил амь судлалын шинжилгээгээр баталгаажуулсан тохиолдолд энэ нь тухайн дээжид томууны А хүрээний вирус эсхүл ШПМВ-1 байх өндөр магадлал байгааг харуулна. Сөрөг урвалтай байсан шингэнийг өөр цувралын өндгөнд наад зах нь нэг гэхдээ гурав хүртэлх удаа зорчуулна.

Луриагийн шөлөн агар цутгасан аяганд татан тарилт хийгээд өсгөвөрлөлтийн 24 болон 48 цагт үр дүнг гэрлийн эсрэг харж унших замаар бохирдлын ээлжит шалгалтыг хийнэ. Мөн үүнд тархи зүрхний инфузэн болон цустай цутгамал агарыг ашиглаж болно. Олон дээж шалгах бол триптоз фосфатын шөлийг эхний тэжээлт орчноор сонгож болно. Бохирдсон сорьцыг антибиотикийн төвшрүүлгийг нэмж (эцсийн төвшрүүлэг дээд тал нь гентамицинийг 1 мг/мл, пенициллин Ж-г 10,000 нэгж/мл, ампотрицин Б-г 20 мкг/мл байхаар) 2-4 цаг нэмж өсгөвөрлөнө. Бактериар их бохирдсон сорьцыг хурилдуурдах эсхүл антибиотикоор боловсруулах аргаар цэвэрлэж чадахааргүй бол 0.45 болон 0.2 микрон сүвтэй ариун шүүлтүүрээр шүүнэ. Вирусийн таньц ихээхэн буурах тул өөр аргагүйд хүрсэн үед л шүүх аргыг хэрэглэнэ.

1.3. Вирусийг ялган тогтоох

Томууны А хүрээний бүх вируст аль аль нь нийтлэг байдаг нуклеопротеин эсхүл матрикс эсрэгтөрөгч агуулагдаж байгаа эсэхийг АГНТУ-аар нотлон харуулах замаар томууны А вирус байгааг тогтоож болно (Б.2.2 хэсгийг үзэх). Эсрэгтөрөгчийг халдварлах чанартай болсон аллантоины шингэний вирусийг өтгөрүүлж эсхүл халдварлуулсан хорио-аллантоины мембраныг хандалж бэлтгэж болох ба тэдгээрийг эерэг болох нь тодорхой тогтоогдсон эсрэг ийлдэстэй харьцуулж шалгана. Вирусийг халдвартай аллантоины шингэнээс өндөр хурдаар хурилдуурдах эсхүл хүчиллэг орчинд тунадасжуулах аргаар өтгөрүүлнэ. Хүчиллэг орчинд тунадасжуулахдаа халдварлах чанартай болсон аллантоины шингэний pH-ыг 1.0 М давсны хүчлээр ойролцоогоор 4.0 болгоно. Холимгийг мөстэй саванд 1 цаг байлгаад 4°C-д 1000 g-аар хурилдуурдаж тунгалагшуулна. Дээд шингэн хэсгийг асгана. Вирусийн өтгөрүүлгийг глицин/ саркозилийн буферт (0.5 М глицин болон pH 9.0 болтол буфержүүлсэн 1% (ж/э)-ийн натрийн лаурил саркоцинат агуулсан) уусган сэргээнэ. Эдгээр өтгөрүүлэгт нуклеопротеин, матрикс уураг хоёул агуулагдах ба халдварлах чанар нь алдагдана.

Нуклеопротеинээр баялаг эсрэгтөрөгчийн бэлдмэлийг АГНТУ-д хэрэглэхэд зориулан хорио-аллантойны мембранаас бэлтгэж болно. Аллантоины шингэн нь цус наалдуулах идэвх бүхий халдвартай өндөгнөөс хорио-аллантоины мембраныг авахаас энэ арга эхэлнэ. Мембраныг улмаар жижиглэн нэгэн жигд шингэн эсхүл нухаш болгоно. Түүнийг гурван удаа хөлдөөж гэсгээн дараа нь 10 минут орчим 1000 g-аар хурилдуурдана. Тунашийг асгаад дээд шингэн хэсгийг 0.1% формалин эсхүл 0.05% (v/v) бетапропиолактоноор боловсруулаад эсрэгтөрөгч болгон ашиглана.

Амнио-аллантоины шингэнд нуклеопротеин, матрикс уургийг тодорхойлоход АГНТУ-ыг хэрэглэх нь томууны А вирус байгаа эсэхийг тогтооход хангалттай ч бусад аргатай, түүний дотор молекул шинжилгээний аргатай харьцуулахад мэдрэх чанараар доогуур ба, харин одоо туршигдаж байгаа болон нэгэнт худалдаанд гарсан төрөл бүрийн хатуу фазат эсрэгтөрөгч баригч, түргэн ЕЛИЗА цомгууд бол ач холбогдолтой, хэрэглэхэд хялбар нэг хувилбар арга юм. Эсрэгтөрөгч баригч ихэнх ЕЛИЗА цомог хүний эмнэл зүйн сорьцод томууны А хүрээний вирус илрүүлэх шинжилгээ хийхэд зөвшөөрөгдөж зах зээлд худалдаалагдаж байна. Томууны А вирусийг илрүүлэхэд зарим нь үр дүнтэй байсан ч худалдаанд гарсан олон цомгийн мэдрэх чанар сул байсан байна (Slomka нар, 2012). Мал эмнэлэгт хэрэглэхээр баталгаажуулсан цомог хэрэглэхийг чухалчлах хэрэгтэй (Эсрэгтөрөгч илрүүлэх Б.1.5.1 хэсгийг үзэх).

Халдвар хийсэн өндөгнөөс хурааж авсан ариун шингэн цус наалдуулах ямар нэг идэвхтэй байх нь томууны А вирус эсхүл ШПМВ-1-ээс шалтгаалах хамгийн их магадлалтай ч шувууны реовирусийн зарим омог, мөн түүнчлэн бактерийн (ж.нь: микоплазм) гаралтай цус наалдалт үүсгэх ариун бус шингэн цусны улаан эсийн наалдалт үүсгэж болох учраас цус наалдалт үүсгэх шалтгааныг олон талаас нь тогтоох шаардлага гарна. Одоогоор шувууны парамиксовирусийн 21 ийлдсэн хэвшил тогтоогдоод байна (ICTV, 2019). Ньюкаслын өвчин өргөн тархаж элбэг тохиолдох болсон, түүнчлэн тэжээвэр шувууны бараг бүх аж ахуйд амьд вакцин хэрэглэх болсноос үзвэл ихэнх лаборатори Ньюкаслын өвчинд (хоруу чанартай ШПМВ1) өвөрмөц эсрэг ийлдэстэй байж энэ өвчин байгаа эсэхийг цус наалдалтыг саатуулах урвалаар (ЦНСУ) (бүлэг 3.3.14 *Ньюкаслын өвчин*) тогтоож байх нь хамгийн зөв арга юм.

Өөрөөр, томууны вирус байгаа эсэхийг вирусийн геномын тогтвортой байдаг хэрчмийг, ж.нь: матриксийн генийг онилон (Hassan нар, 2022; Nagy нар, 2020; Spackman нар, 2002) ердийн УТ-ПГУ эсхүл бодит цагийн УТ-ПГУ-аар баталгаажуулна. Мөн томууны H5 ба H7 дэд хэвшлийн вирус байгаа эсэхийг H5 ба H7 дэд хэвшилд өвөрмөц праймер ашиглан баталгаажуулна (Hassan нар, 2022; Slomka нар, 2007; Spackman нар, 2002). Молекул төвшинд илрүүлэх аргачлалыг РНХ-г шууд илрүүлэх Б.1.5.2 хэсгээс дэлгэрэнгүй үзэх .
Эсрэгтөрөгчийн дэд хэвшлийг цэвэршүүлсэн эсхүл рекомбинант H ба N дэд хэвшилд өвөрмөц уургийн эсрэг бэлтгэсэн, ЦНСУ болон нейроаминидазаг саатуулах урвалд ашигладаг дан өвөрмөц эсрэг ийлдсээр, эсхүл элдэв боловсруулалтад оруулаагүй томууны хэд хэдэн вирусийн эсрэг гарган авсан, ЦНСУ болон нейроаминидазаг саатуулах урвалд ашигладаг олон гарлын эсрэг ийлдсээр тус тус тогтоож болно. ЦНСУ-аар гемаглютининий дэд хэвшлийг тогтоодог лабораторид H дэд хэвшил тус бүрд өөр угсааны N-тэй хоёр ийлдсийг хэрэглэх ба тухайн вирус илэрсэн бүс нутагт хамаарах, сүүлийн үед гарсан вирусийн эсрэг ийлдсийг хэрэглэх хэрэгтэйг чухалчлан зөвлөж байна. Дэд хэвшлийг мөн H болон N дэд хэвшилд өвөрмөц праймер ашиглан УТ-ПГУ эсхүл бодит цагийн УТ-ПГУ-аар эсхүл H болон N генийн нуклеотидийн дараалал тогтоох шинжилгээгээр тогтоож болно

(РНХ-г шууд илрүүлэх Б.1.5.2 хэсгийг үзэх). Эдгээр аргаар дэд хэвшлийг ялган тогтоох нь улам бүр дэлгэрч байгаа ч тэдгээр нь томууны вирусээр төрөлжин мэргэшээгүй лабораторид нэвтрээгүй хэвээр байна. ДМАЭМБ-ын лавлах лаборатори, хамтран ажилладаг төвүүд туслалцаа үзүүлнэ (шинэчилсэн жагсаалтыг ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас үзэх).

1.4. Эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоох

ШӨХТ гэсэн нэр томьёо нь вирусийн хүчтэй эмгэг төрүүлэх чанартай омог тахианд хэр зэрэг эмгэг төрүүлэхийг тогтооход хамаарах ойлголт юм. Энэ нэр томьёог маш их мэдрэмтгий тахианд дараах нэг эсхүл хэд хэдэн эмнэл зүйн шинж тэмдэг, тухайлбал нүд, хамраас шингэн гоожих, ханиалгах, найтаах, амьсгаадах, хамрын хөндий болон/эсхүл толгой хавагнах, номойрох, дуу нь сөөнгөтөх, тэжээл, усандаа илт дургүй болох, арьсны өдгүй хэсэг, залаа, унжлага нь хөхрөх, тэнцвэрээ алдах, мэдрэл хямрах, чацга алдах шинж тэмдэг илэрсэн нөхцөлд тухайн өвчинд тохирсон тодорхойлолт өгөхөд хэрэглэнэ. Өндөглөгч шувууны хувьд дээрх шинж тэмдгээс гадна өндөглөлт эрс цөөрөхийн зэрэгцээ голдуу чанар муутай өндөг гаргах нь ихсэх эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрнэ. Өвчлөл ихсэж улмаар тааварлашгүй олноороо богино хугацаанд үхэх нь нийтлэг. Гэсэн хэдий ч эдгээр шинж тэмдгээс аль нь ч уг өвчинд өвөрмөц хэв шинжийг тодорхойлохгүй бөгөөд тэдгээр шинж тэмдэг илрэхгүй байсан ч үхэл өндөр байх тохиолдол гарна. Үүнээс гадна ШСХТ өвчний вирус ердийн нөхцөлд зөвхөн балархай эсхүл ямар ч шинж тэмдэггүй өвчин үүсгэдэг бол зарим нөхцөлд, ялангуяа халдвар гарах нөхцөл бүрдсэн болон/эсхүл орчин нөхцөл таагүй байсан бол ШӨХТ өвчний шинж тэмдэгт бараг дөхөхөөр эмнэл зүйн төрөл бүрийн шинж тэмдэг үзүүлнэ.

“Шувууны тахал” гэсэн хуучин нэр ШӨХТ гэсэн илүү оновчтой нэр томьёогоор солигдов. Өдий хүртэл байгаль дээр тохиолдож байгаа бүх ШӨХТ өвчний вирус H5 болон H7 дэд хэвшлийн вирус байж ШӨХТ өвчин ШСХТ өвчний H5/H7 вирусийн мутацийн үр дүнд үүсдэгийг геномын судалгаа харуулсан бөгөөд ШСХТ өвчний бүх H5/H7 вирус ШӨХТ вирус болж хувирах боломжтой ч ШСХТ өвчний чухам ямар омог мутацид орж ШӨХТ өвчин үүсгэхийг урьдчилан таамаглах боломжгүй юм. Эмгэг төрүүлэх чанартай болж хувирах эсэх нь протеазагаар гемаглютининий таслагдах хэсэгт өөрчлөлт орох эсэхтэй холбоотой бөгөөд эдгээр өөрчлөлт нь:
1) Суурилаг бус амин хүчил суурилаг амин хүчлээр (арганин эсхүл лизин) солигдох;
2) Гемаглютининий таслагдах хэсгээс салаалсан кодоноос суурилаг амин хүчил олноороо орох,
3) Үл мэдэгдэх эх үүсвэрээс суурилаг болон суурилаг бус амин хүчлийн богино үелбэр орох
4) Протеазагаар таслагддаг хэсгийг уртасгадаг томууны бусад А вирусийн генийн хэрчмийн оруулгатай эсхүл шувууны өөрийн эсийн геномтой (жишээ нь 28S rRNA) рекомбинацид орох;
5) Таслагдах хэсэгт суурилаг олон амин хүчил нэмэгдэхтэй хавсран амин хүчлийн 13-р үлдэгдэлд хамгаалалтын гликозилжих хэсгээ алдах[3] тус тус болно.

Шувуунд сул эмгэг төрүүлэх чанартай томууны А вирусийн H5 ба H7 дэд хэвшлийн өсгөврийн таслагдах хэсгийн нуклеотидийн дараалал, амин хүчлийг тодорхойлох амин хүчлийн дарааллыг тогтоох замаар тухайн вирус энгийн мутацид орсны дараа шувуунд хүчтэй эмгэг төрүүлэх чадвартай вирус болох боломжтой эсэхийг ялган тогтоох боломжтой.

Томууны А вирусийн эмгэг төрүүлэх чанарыг тодорхойлох дараах арга болон шалгуур үзүүлэлтийг ДМАЭМБ-аас зөвшөөрсөн байна:

а) *Молекул төвшний үнэлгээ*: тахианы бүх H5 болон H7 вирусийн уураг дахь таслагдах хэсгийн амин хүчлийн дарааллыг тодорхой тогтоосон байх ёстой. HA0 таслагдах хэсэгт суурилаг амин хүчил олон байх нь ШӨХТ-ны омгийн стандарт генийн хэвшил мөн бөгөөд хэрэв уг шинжилж байгаа өсгөвөрт өмнө нь тогтоогдсон ШӨХТ-ны вирусийнхтэй ижилхэн HA0 таслагдах хэсэгтэй байвал тахианд эмгэг эмгэг төрүүлэх чанарааараа сул эсхүл өндөр хэвшил аль нь байхаас үл хамааран ШӨХТ гэж ангилагдана (СХШТ болон ШӨХТ-ны H5 болон H7 вирусийн HA0 уургийн гемаглютининий уураг дахь бүх мэдээлэгдсэн таслагдах хэсгийг амин хүчлийн хөрвүүлсэн дараалалд үндэслэн жагсааж хүснэгтэлснийг OFFLU сайтаас олж үзэж болно (зүүлт 2 1 3). Үүнээс гадна танигдан таслагдах шинэ хэсэг бүхий аливаа өсгөврийг ХСЭТИ аргаар *in vivo* шинжилнэ. Хэрэв танигдан таслагдах хэсгийг тайлж үнэлэхэд бэрхшээлтэй байгаа бол ДМАЭМБ болон ДЭМБ-ын лавлах лабораториудтай зөвлөлдөнө.

[3] http://www.offlu.org/wp-content/uploads/2021/01/Influenza_A_Cleavage_Sites.pdf

б) *In-vivo үнэлгээ:* Тахианд эмгэг төрүүлэгч чанарыг тогтооход дараах *in-vivo* хоёр аргын аль нэгийг хэрэглэнэ. Өндөр хоруу чанартай шувууны томууны А вирус гэж:

i) халдварлах чанартай, бактеригүй 1/10-аар шингэлсэн 0.2 мл аллантойны шингэнийг халдварт мэдрэмтгий тахианы 4-8 долоо хоногийн бойжилттой 8 дэгдээхэйд хураагуур судсаар тарьж халдвар хийснээс хойш 10 хоногийн дотор зургаа, долоо эсхүл найман дэгдээхэйг үхүүлж[4] байгаа томууны ямар ч А вирус

эсхүл

ii) дараагийн аргыг хэрэглэхэд хураагуур судсаар хийж тогтоосон эмгэг төрүүлэх индекс (ХСЭТИ) 1.2-оос их байсан томууны ямар ч А вирус. ХСЭТИ тогтооход дараах аргыг хэрэглэнэ.

- ШПМВА-1 болон бактери үгүй нь баталгаажсан, НА-ны таньц нь >1/16 (урвуу таньцлалтаар илэрхийлэх бол >24 эсхүл >$\log_2$ 4) бүхий халдварлах чанартай болсон аллантойны шинэхэн шингэнийг давсны ариун изотоник уусмалд 1/10 харьцаагаар шингэлнэ.
- 4-8 долоо хоногийн бойжилттой, өвөрмөц эсрэгбие агуулаагүй, мэдрэмтгий тахианы 10 дэгдээхэй тус бүрд, хэрэв боломжтой бол тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй тахианы хураагуур судсаар 0.1 мл шингэлсэн вирус тарина.
- Шувуунд тухайн тухайн орон нутгийн тогтоосон ёс зүйн журмыг баримтлан 10 хоногийн турш үзлэг ажиглалт хийнэ. Вакцинжуулснаас хойш 24 цаг тутамд үзлэг ажиглалт хийх бүрдээ шувуу тус бүрд хэрэв хэвийн байсан бол 0, өвчилсөн бол 1, хүндээр өвчилсөн бол 2, үхсэн бол 3 оноо өгнө. (Өвчилсөн болон хүндээр өвчилсөн шувууг эмнэл зүйн үзлэгийн дүнгээр үнэлнэ. Ерөнхийдөө өвчилсөн шувуу дараах шинж тэмдгийн аль нэгийг үзүүлдэг бол хүндээр өвчилсөн шувуу дараах шинж тэмдгээс нэгээс илүү шинж тэмдэг үзүүлнэ. Үүнд: амьсгалын замын эрхтний эмгэг, номойрох, чацга алдах, арьсны өдөн бүрхүүлгүй хэсэг, унжлага хөхөвтөр өнгөтэй болох, нүүр болон/эсхүл толгой хавагнах, мэдрэлийн хямралын шинж тэмдэг илрэх зэрэг болно. Үхсэн бодгаль шувуунд түүний үхсэний[5] дараа туршилтаас үлдсэн өдөр тутмын үзлэг ажиглалт бүрд 3 оноо өгнө)

ХСЭТИ гэж шувуу бүрд 10 гаруй хоногийн хугацаанд өдөр бүр хийсэн үзлэг ажиглалтын дундаж оноог хэлнэ. 3.00 гэсэн индекстэй бүх шувуу 24 цагийн дотор үхсэн, харин 0.00 индекс нь 10 хоногийн үзлэг ажиглалтын хугацаанд аль ч шувуу эмнэл зүйн ямар нэг шинж тэмдэг үзүүлээгүй болохыг илэрхийлнэ.

Томууны А хэвшлээр өвчин гарахад албан ёсоор мэдэгдэх, түүнтэй тэмцэх арга хэмжээг авч хэрэгжүүлэх шаардлагатай ба томууны А хэвшлийн вирусийн ангиллын системийг Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодексийн Шувууны өндөр хоруу чанартай томуу өвчний вирусийн халдвар - 10.4-р бүлэг, Өвчнийг мэдэгдэх, эпидемиологийн мэдээллээр хангах- 1.1-р бүлэгт тус тус тодорхойлов.

Вирусийн гемаглютининий таслагдах хэсгийн нуклеотидын байршлын дарааллыг тогтооход төрөл бүрийн стратеги, арга технологи, үүний дотор худалдааны бэлэн цомог болон нуклеотидийн дарааллыг автоматаар тогтоогчийг амжилттай ашиглаж байгаа нь таслагдах хэсэг дэх амин хүчлийг тогтоон дүгнэх боломжтой болгов.

Үүнээс гадна бодит цагийн УТ-ПГУ вирусийн эмгэг төрүүлэх хэвшлийг түргэн тогтооход (James et al., 2022) чухалчлан хэрэглэгдэх болсноор оношилгооны лабораторид шинжилгээ хийх цаг хугацаа үлэмж богиносов. Эдгээр шинжилгээг дараах нөхцөл байдалд вирусийн эмгэг төрүүлэх хэвшлийг тогтоох зорилгоор хэрэглэнэ. Үүнд: тодорхой бус нутгийн зэрлэг шувуудын дунд вирусийн тодорхой генийн хэвшил илт, өргөн хүрээнд эргэлдэх болсон, таслагдах хэсгийн нуклеотидийн дарааллыг нь тодорхойлсон H5/H7-ийн батлагдсан тохиолдолтой холбоотой хоёрдогч дэгдэлт гарч албажсан тохиолдолд, эмнэл зүйн илэрхий сэжигтэй тохиолдлыг түргэн баталгаажуулах зэрэг болно.

Нуклеотидийн дараалал тогтоох эсхүл бодит цагийн УТ-ПГУ-аар вирусийн гемаглютининий таслагдах хэсгийг судлах нь вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг эхлэн тогтоох арга болж байгаа бөгөөд үүнийг үр дүнг энэ өвчний тодорхойлолтод ч бас харгалзан үзэх болов. Эдгээр нь *in-vivo* нөхцөлд хийх шалгалтын тоог бууруулж өгөх ба учир нь ШСХТ-ны H5 эсхүл H7 дэд

[4] Шувуу идэж, ууж чадахгүй болтлоо өвчилж муудсан нь тогтоогдвол өвдөлт, стресийг хөнгөвчлөх үүднээс түүний унтуулна.
[5] Шувуу идэж, ууж чадахгүй болтлоо өвчилсөн муудсан нь тогтоогдвол өвдөлт, стресийг хөнгөвчлөх үүднээс түүний унтуулж дараагийн үзлэг ажиглалтаас эхлэн үхсэн шувууны оноо өгнө.

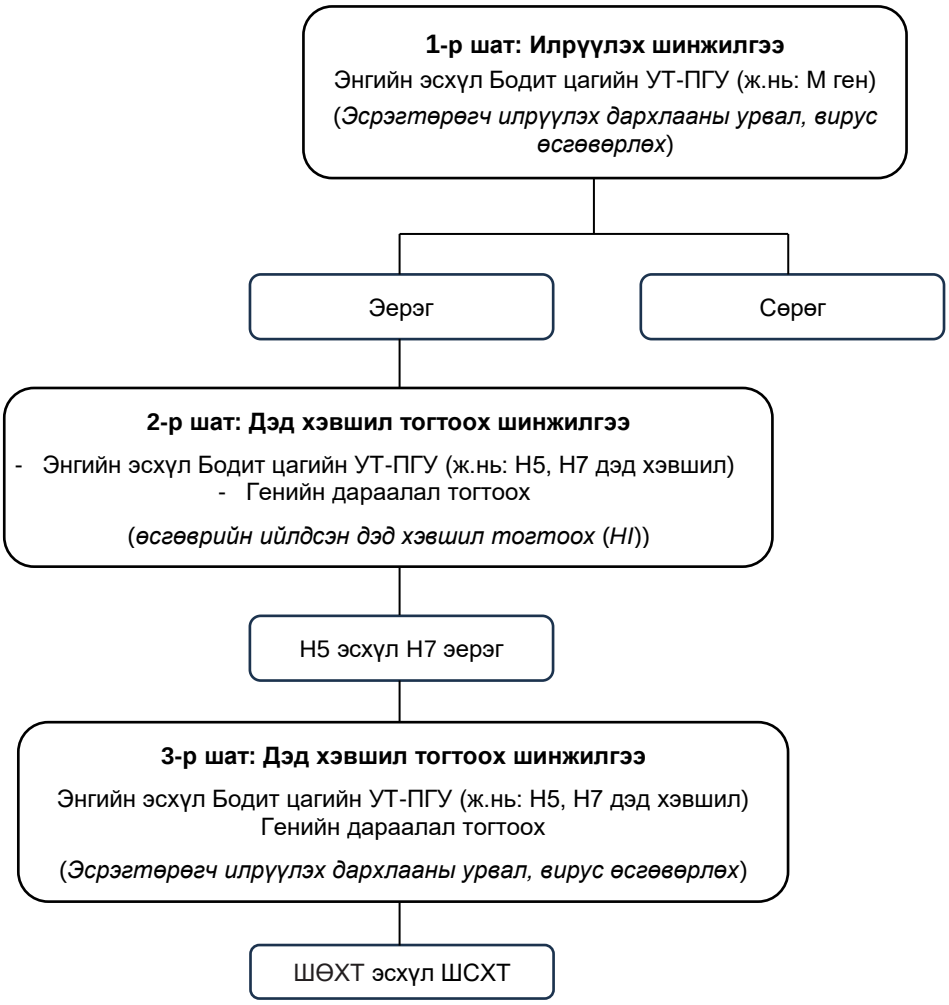
хэвшлийн НА таслагдах хэсгийн дараалал тогтоох шинжилгээний үр дүнг баталгаажуулахын тулд шувуунд зориудын халдвар хийх эсхүл ШСХТ-ны Н5 эсхүл Н7 дэд хэвшлийн нэг ижил вирусийн суурь халдварын дотор ШӨХТ-ны аливаа вирус байгаа эсэхийг үгүйсгэж чадах дараалал тогтоох өндөр бүтээмжтэй, найдвартай арга ашиглах шаардлагатай байдаг.

Хэдийгээр өнөөг хүртэл ялган авсан жинхэнэ ШӨХТ-ны бүх вирус Н5 эсхүл Н7 дэд хэвшилтэй боловч Н10 дэд хэвшлийн, хамгийн багадаа гурван өсгөвөр (Н10N1, Н10N4, Н10N5)-ийг бүгдээрээ тахианы хураагуур судсаар тарихад >1.2 утга үзүүлэн тахиаг 6/10, 7/10, 8/10 харьцаагаар тус тус үхүүлсэн учраас тэдгээр нь ДМАЭМБ-ын гаргасан ШӨХТ-ны *in-vivo* вируст өгсөн тодорхойлолтод бүрэн нийцнэ гэж мэдээлсэн байна. Гэвч эдгээр вирусийг амьтны хамар дотор халдварлуулахад шувууг үхүүлээгүй, өвчний шинж тэмдэг үүсгээгүй ба вирусийн гемаглютининий таслагдах хэсгийн дараалал нь ШӨХТ-ны вирусийнхтэй таарахгүй байсан байна. Үүнтэй төстэйгөөр хураагуур судсаар халдварлуулсан томууны А вирус бөөрөнд хуримтлагдах ба үхсэн шувууны бөөрөнд вирусийн таньц өндөр байсан нь бөөрийг эмгэгшүүлдэг механизмтай болохыг харуулах боловч лабораторид үүсгэсэн биологийн ийм эмгэг нь ШӨХТ-ны вирус олон эрхтэнд халдварлаж эрхтэн тогтолцоог хамарсан өвчин үүсгэдэгтэй нийцэхгүй байна. Бөднө шувуунаас ялган авсан H4N2 вирус таслагдах хэсэгтээ хэд хэдэн суурилаг амин хүчлийн дараалалтай (PEKRRTR/GLF) боловч ХСЭТИ-ийн утга нь 0.0 байгаа нь Н5 ба Н7 вирусээс бусад вирусийн таслагдах хэсэг нь хэд хэдэн суурилаг амин хүчилтэй байсан ч энэ дан үзүүлэлтээр нь ШӨХТ гэж зарлаж болохгүй ба *in-vivo* шалгалт хийх хэрэгтэйг харуулж байна.

Үүний эсрэгээр дөрвөн вирусийн тухайд (A/chicken/Pennsylvania/1/83 [H5N2] ба A/goose/Guangdong/2/96 [H5N1], A/turkey/England/87-92BFC/91 [H5N1] эсхүл A/chicken/Texas/298313/04 [H5N2]) НА0 таслагдах хэсэгтээ суурилаг олон амин хүчлийн дараалалтай мөртөө 6 долоо хоногийн бойжилттой тахианы дэгдээхэйд хураагуур судсаар нь халдвар хийхэд эмгэг төрүүлэх чанараар сул (ХСЭТИ-ийн утга <1.2) байжээ. НА0-ийн таслагдах хэсгийг далдалсан гликолизжих хэсэг байгаа гэдгээс өөрөөр вирус эмгэг төрүүлэх чанараар өндөр фенотиптэй болж хувирахад хүргэж буй гемагглютининий дотоод бүтцийн өөрчлөлтийн, ховор тохиолдолд олон генийн нөлөөлөл аль алиныг онцолсон нэг ч тайлбар байхгүй байна. Томууны А вирусийн Н5 ба Н7 дэд хэвшилд эмгэг төрүүлэх чанараар өндөр гемаглютининий таслагдах хэсэг илэрвэл уг өвчинтэй яаралтай тэмцэх ажлыг шуурхайлах үүднээс өндөр хоруу чанартай томуу өвчин мөн болохыг зарлан мэдэгдэх шаардлагатай бөгөөд эс бөгөөс хоруу чанарыг *in-vivo* аргаар шалгаж дуусахыг хүлээж ШӨХТ-ны вирус гэж батлагдсаны дараа өвчнийг устгана гэж цаг алдсанаас өвчин цааш аж ахуй хооронд дамжин тархаж маш их хохирол учруулж болзошгүй юм.

1.5. Эсрэгтөрөгч барьж илрүүлэх болон молекул шинжилгээний арга

Вирус ялган авч шинж чанарыг тодорхойлох уламжлалт арга нь өвчин гарангуут эхлээд томууны А вирусийг илрүүлэн онош тогтоох, илүү нарийвчилсан шинжилгээнд, үүний дотор *in-vivo* хийх туршилт, генийн дараалал тогтооход шаардагдах вирусийг бэлтгэх үндсэн арга одоо ч хэвээрээ байна. Энэ арга нь энгийн болон бодит цагийн УТ-ПГУ-аар эргэлзээтэй дүн үзүүлсэн дээжид халдвартай вирус байгааг баталгаажуулах эсхүл үгүйсгэхэд үнэлж баршгүй ач холбогдолтой. Гэхдээ уламжлалт аргууд өртөг өндөр, хөдөлмөр зарцуулалт их, хийхэд удаан учраас тэмцэх арга хэмжээ хэрэгжүүлэхэд тохиромжгүй байдаг. Молекулын болон оношилгооны бусад арга сайтар хөгжиж тэдгээрээс олон арга томууны А вирусийг илрүүлэн оношлоход эн тэргүүнд сонгогдон тогтмол ашиглагддаг болжээ (Бүдүүвч 1).



Бүдүүвч 1. Илрүүлэх шинжилгээ, дэд хэвшил тогтоох болон ШТӨВ-ийн шинж чанарыг судлах аргын бүдүүвчлэн тойм. ШТӨ-тэй тэмцэх, устгах арга хэмжээг цаг алдалгүй хэрэгжүүлэхэд үүсгэгч вирусийг шуурхай, нарийн мэдэрч илрүүлэх нь нэн чухал байдаг учраас эмгэг төрүүлэгчийг илрүүлэн оношлоход юуны өмнө молекул шинжилгээний аргыг сонгон хэрэглэх нь зүйтэй. Хүснэгтэд налуу үсгээр болон хаалтад бичсэн аргыг хэрэглэх шинжилгээний үндсэн зорилго болон илрүүлэхээр зорьж байгаа вирусээс хамааруулан хэрэглэж болох хувилбар арга болно.

1.5.1. Эсрэгтөрөгч илрүүлэх

Эсрэгтөрөгч барьж илрүүлэх замаар тэжээвэр шувуунд томууны А вирусийг илрүүлдэг, хэд хэдэн ЕЛИЗА цомог худалдаанд нэгэнт гарчээ. Цомгийн ихэнх нь энзим холбоост дархлааны эсхүл хроматографит (хэвтээ нэвчилтийн урвал -ХНУ) дархлааны урвал ба нуклеопротеиний эсрэг ижил гарлын эсрэгбие ашигладаг, томууны аль ч А вирусийг илрүүлэх боломжтой. Мал, амьтны байранд хэрэглэж томууны А вирус байвал 15 минутын дотор илрүүлдэг нь эдгээр аргын гол давуу тал юм. Харин тэдгээрийн дутагдалтай тал нь мэдрэх чанар хангалтгүй, янз бүрийн шувууны зүйл бүрийн дээж шинжлэхэд баталгаатай эсэхийг тогтоогоогүй, Н ба N дэд хэвшлийг ялган тогтоох боломжгүй, цомог нь өндөр үнэтэйд оршино. Шинжилгээний үр дүнг бодгаль шувуунд бус зөвхөн суурь шувууны түвшинд авч дүгнэж үзнэ. Эмнэл зүйн шинжээр өвчилсөн эсхүл үхсэн шувууны ам залгиур эсхүл мөгөөрсөн хоолойн сорьц шинжилбэл мэдрэх чанар нь хамгийн сайн байна. Эсрэгтөрөгч илрүүлэх энэ аргын мэдрэх чанар сул байдаг нь түүнийг өргөн хэрэглэхэд учирдаг гол саад юм. Шинжилгээний аргын мэдрэх чанар шувууны хам сүвний эсхүл мөгөөрсөн хоолойн дээжид ялгаатай байхаас гадна усны болон зэрлэг шувууны дээж шинжлэхэд тахианы дээж шинжлэхэд гардаг шиг сайн үр дүнд хүрдэггүй. ШӨХТ-ны халдвар авсан шувууны өдний уутанцрын дээжийг хэвтээ нэвчилтийн урвалын аргаар шинжлэхэд мэдрэх чанар нь дээшилж дунд зэргийн түвшинд хүрч байсныг тэмдэглэжээ (Slomka нар, 2012). Мэдрэх чанар сул учир эсрэгтөрөгч илрүүлэх аргыг олноороо эмнэл зүйн шинжээр өвчлөх тохиолдолд ихэвчлэн халдвар илрүүлэх анхан шатны, хээрийн шинжилгээнд ашиглаж байгаа ба үр дүнгий нь илүү

мэдрэмтгий аргаар баталгаажуулна. ХНХ-аар шинжлэхэд сөрөг дүн үзүүлсэн ч томууны А хүрээний вирусийн халдвар байхгүй үзэж болохгүй бөгөөд өвчний сэжиг лавширвал оношийг баталгаажуулах зорилгоор лабораторийн бусад аргаар шинжилгээ хийнэ.

1.5.2. РНХ-ийг шууд илрүүлэх

Хүснэгт 2. Шувууны томууны А вирус илрүүлэхэд зориулсан молекулын шинжилгээ*

Праймер/проб	Праймер/пробын дараалал (5'–3')	Бай ген
Heine нар (2015) https://www.izsvenezie.com/reference-laboratories/avian-influenza-newcastle-disease/diagnostic-protocols/		
Хөтлөх	AGA-TGA-GYC-TTC-TAA-CCG-AGG-TCG	ШТ М ген
Буцаах	TGC-AAA-AAC-ATC-YTC-AAG-TCT-CT	
Буцаах	TGC-AAA-CAC-ATC-YTC-AAG-TCT-CTG	
Буцаах	TGC-AAA-GAC-ATC-YTC-AAG-TCT-CTG	
Буцаах	TGC-AAA-TAC-ATC-YTC-AAG-TCT-CTG	
Проб	FAM-TCA-GGC-CCC-CTC-AAA-GCC-GA-TAMRA/BHQ1	
Nagy нар (2021) https://science.vla.gov.uk/flu-lab-net/protocols.html		
Хөтлөх	GGC-CCC-CTC-AAA-GCC-GA	ШТ М ген
Буцаах	CGT-CTA-CGY-TGC-AGT-CC	
Проб	FAM-TCA-CTK-GGC-ACG-GTG-AGC-GT-MGB	
Hassan нар. (2022)		
Хөтлөх	AGA-TGA-GYC-TTC-TAA-CCG-AGG-TCG	ШТ М ген
Буцаах	TGC-AAA-AAC-ATC-TTC-AAG-TYT-CTG	
Буцаах	TGC-AAA-GAC-ACT-TTC-CAG-TCT-CTG	
Буцаах	TGC-AAA-I(Inosine)AC-ATC-YTC-AAG-TYT-CTG	
Проб	FAM-TCA-GGC-CCC-CTC-AAA-GCC-GA-BHQ1	

* Энэ хүснэгтэд РНХ–г шууд илрүүлэх Б.1.5.2 хэсэгт тодорхойлсон молекулын бүх шинжилгээг оруулаагүй бөгөөд жишээ болгон шувууны томууны А хүрээний вирусийг илрүүлэхэд хэрэглэдэг зарим аргыг оруулав.

Эдүгээ ШӨХТ-ны томууны оношилгоонд, тэр дундаа халдвартай шувууны дээжид томууны А вирусийг шууд илрүүлэн шинж чанарыг тодорхойлоход молекулын шинжилгээг эн тэргүүнд хэрэглэдэг болоод нэлээдгүй хугацаа өнгөрчээ. Томууны А вирусийн халдварын оношийг лабораторийн аргаар баталгаажуулахад зориулан вирусийн РНХ-ийг шууд, түргэн, нарийн мэдэрч илрүүлэх молекул шинжилгээний аргыг хэрэглэхдээ эмнэл зүйн сорьцуудыг солбицон бохирдох эрсдэлээс хамгаалж чадах хатуу журам гарган мөрдөх зайлшгүй шаардлагатай. Үүнээс гадна РНХ-ийг илрүүлэх арга зүйгээр эмнэл зүйн материал болон вирусийн өсгөвөр шинжилж хээрийн шинжилгээнд тухайлан хэрэглэхэд, үүний дотор шинжилгээний дотоод стандартаар ашиглахад уг арга "шинжилгээний зорилгод нийцэж байгаа" болохыг нотлон харуулах замаар ДМАЭМБ-ын стандартын дагуу (1.1.6. *Халдварт өвчний оношилгооны аргыг баталгаажуулах зарчим, арга* бүлгийг үз) баталгаажуулах шаардлагатай. Шинжилгээнд хяналтын дээж хэрэглэж байх нь молекул төвшинд хийсэн шинжилгээ, хэрэглэсэн эмнэл зүйн дээж, гарсан үр дүн хоорондоо нягт уялдаатай гэдэгт илүү итгэл үнэмшилтэй болно.

Үүнээс гадна эдгээр хяналт нь эерэг болон сөрөг дээжийн урвалын үр дүнг тайлахад ашиглах шинжилгээний босго утгыг зөв тогтоох боломж олгоно. Бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдрэх чанарыг сайжруулснаар хэдийгээр шинжлэх дээжид халдварлах идэвхтэй вирус арилсан байсан ч вирусийн РНХ-г илрүүлнэ. Шувуудын доторх хоорондоо илүү ижилсэн нийлдэг хэсгээс, ялангуяа энэ өвчнийг тэжээвэр шувуунд шинжлэн судлахдаа олон тооны сорьц авч дахин давтан шинжилгээ хийвэл халдварлах идэвхтэй вирусийг илрүүлнэ.

Зөв зохион бүтээсэн праймер ашиглан ердийн УТ-ПГУ-аар эмнэл зүйн дээжид вирусийн дэд хэвшлийг (наад зах нь H5, H7 дэд хэвшлийг илрүүлнэ) ялган тогтоох, үүний дотор нуклеотидын дараалал тогтооход ашиглах хамжаа ДНХ бүхий бүтээгдэхүүнийг төдийлөн сайтар тоноглогдоогүй лабораторид ч илрүүлэх боломжтой (Slomka нар, 2007a). Гэхдээ томууны А хүрээний вирусийг илрүүлэх

дээрх аргыг эдүгээ ихэнхдээ бодит цагийн УТ-ПГУ аргаар орлуулах болсон бөгөөд УТ-ПГУ–ыг ийнхүү өөрчлөн хэрэглэснээр шинжлэх хугацаа, хөндлөнгийн бохирдлын эрсдэл багасаж вирусийг ялган тогтоох, дэд хэвшлийг тодорхойлох аль алины мэдрэх болон өвөрмөц чанар дээшилсэн байна. Өвчний оношийг цаг алдалгүй, мадаггүй тогтоох нь эрх бүхий мал эмнэлгийн холбогдох байгууллагаас шийдвэр гаргахад маш чухал байдаг учраас энэ бүхэн шувууны томуу өвчний дэгдэлттэй тэмцэхэд ихээхэн ач холбогдолтой. Үүнээс гадна УТ-ПГУ-ын системийг 96 үүртэй хавтанд болон дээжээс РНХ ялган авах өндөр хүчин чадалтай роботтой хамтруулан ашиглаж болохуйцаар хөгжүүлж болно.

Зөв боловсруулсан молекул төвшний арга нь мэдрэх болон өвөрмөц чанарын хувьд вирус ялган авах аргаас илүү шинжилгээний арга юм. РНХ ялган авах, түүнийг боловсруулах аргыг сайжруулснаар баасны дээжид агуулагдах ПГУ-ыг саатуулагч бодисын талаар өмнө дурдсан асуудал гардаггүй болов. Нуклейн хүчлийг ялган авах, олшруулах ажилд зориулсан эрэг болон сөрөг хяналтыг зүй зохистой хэрэглэх нь шинжилгээний үр дүнгийг баталгааг хангахад маш чухал.

Ихэнх лабораторид нэгэнт хэрэглээ болсон бодит цагийн УТ-ПГУ-аар онош тогтоох нь эмнэл зүйн сорьцод эхлээд томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх, үүний тулд юуны өмнө томууны бүх А вируст тогтвортой оршдог матрикс (М) генийг эхэлж илрүүлэхэд суурилах ба дараа нь Н5 болон Н7 дэд хэвшлийн вирусийг бодит цагийн өвөрмөц УТ-ПГУ-аар илрүүлнэ. Анхан шатны тандах судалгааны шалгуурыг хангасан, М генийг нарийн мэдэрч илрүүлдэг шинжилгээний цөөнгүй аргын талаар мэдээлсэн байна. Жишээлэхэд Спайкман нар (2002) томууны А вирусийг илрүүлэх боломжтой нэг шатат, бодит цагийн, праймер/гэрэлтэгч гидролизийн проб бүхий УТ-ПГУ ашиглажээ. Энэ аргаар эмнэл зүйн дээжээс вирусийг 3 цагийн дотор хямд бөгөөд өмнөх аргаас үлэмж хурдан ялгах сайн хувилбар болох нь харагджээ.Томууны А вирусийг илрүүлэх арга хэрэглэгдэхүүнд компьютерийн программ ашиглан хяналт-шинжилгээ хийж түүний үр дүнг үндэслэн шинэчлэл хийж байх хэрэгтэй ба Спаркмен нар (2002) жишээ нь М генийг илрүүлэх зориулалттай праймерийн дараалалд шаардлагатай гэж үзсэн нуклео суурийг нэмж оруулж өгөх замаар түүнийг шинэчилжээ. (Hassan нар, 2022; Laconi нар, 2020; Spackman нар, 2020). Эдгээр шинэчлэлтийн хүрээнд ПГУ-ыг саатуулснаас эсхүл нуклеин хүчлийг ялган авахад алдаа гарснаас шалтгаалсан хуурамч сөрөг үр дүн гаргадаггүй байхын тулд шинжилгээний явцын дотоод хяналтыг бас ашиглана. Шинжилгээний аргын зохиомжийг сайжруулж, биохимийн шинэ аргуудыг ашиглан, томуугаар өвчлөмтгий бүх амьтнаас (амьтан, хүн) томууны А хүрээний бүх вирусийг хамран илрүүлэх шинжилгээний аргыг боловсруулсан нь шувуу ба “бусад” өвчлөмтгий амьтны харилцан нөлөөллийг судлахад ихээхэн хамааралтай (Nagy нар, 2020).

Дээжид М ген илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ хэрэглэх боломжгүй лабораторид Спакман нар. (2022), Хеине нар (2015), Хасан нарын (2022) зааварт тодорхойлсон бодит цагийн УТ-ПГУ-ын праймерийн цомгийг ашиглан ердийн УТ-ПГУ хэрэглэж болох хувилбар бий. Гэхдээ ингэж хэрэглэх аргыг одоохондоо баталгаажуулаагүй, нөгөө талаар олшруулах бүтээгдэхүүний хэмжээ бага (100 хос сууриас цөөн) учраас мөнгөөр будсан SDS-PAGE (натрийн додецил сульфат-полиакриламидийн гел электрофорез) эсхүл 2–3%-ийн агарозын гель ашиглан УТ-ПГУ-ын үр дүнг илрүүлэх ёстойг тэмдэглэх хэрэгтэй.

Вирусийн дэд хэвшлийг олон янз байдлын улмаас түүнийг ПГУ-аар тодорхойлоход ихээхэн бэрхшээл учирна. Вирусийн дэд хэвшлийг тодорхойлох шинжилгээний аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг хангалттай байлгахад уг шинжилгээний праймер/проб нь молекулын шинжилгээгээр илрүүлэхээр зорьсон генийн тодорхой мужид гарч болох генетикийн хувьсан өөрчлөлтөд тохирох эсэхэд компьютерийн программ ашиглан тогтмол хяналт шинжилгээ хийж цаг тухайд нь шинэчилж байх шаардлагатай. Томууны А вирусийн дэд хэвшлийг ялган тогтооход хэрэглэх бодит цагийн УТ-ПГУ-ын олигонуклеотид нь ихэвчлэн Н5 болон Н7 дэд хэвшлийн вирусийн гемаглютинин генийн доторх харьцангуй илүү тогтвортой хадгалагддаг НА2 мужийг онилдог (Spackman нар, 2008; Spackman & Suarez, 2008) байна. Спайкман нар (2002) Н5 болон Н7 праймер/пробын дараалал нь эдгээр дэд хэвшлийг илрүүлэхэд өвөрмөц байсан нь нотлогдсон ч тэдгээр нь хойд Америкийн Н5 ба Н7 вирусийг илрүүлэх зориулалттай учир бүх Н5 ба Н7 вируст тохирохгүй байж болзошгүйг анхааруулжээ. Сломка нар (2007b) Евроазийн “Галуу/Гуандоны шугам”(Gs/GD)-ын H5N1 дэд хэвшлийг болон Евроазийн Н5 дэд хэвшлийг тэжээвэр

болон зэрлэг шувууны аль алинд илрүүлдэг болгохын тулд Спаркман (2002) нарын хэрэглэсэн H5 олигонуклеотидын дараалалд хийсэн өөрчлөлтийг тодорхойлжээ. ‘Gs/GD’ бүлгийн вирус олон янз болж хэд хэдэн улсад дамжин тархсан учраас олон бүлэглэлд хуваагдах H5 шугамын вирусийг оношилгоо явуулах ямар ч нөхцөлд шаардлагын дагуу баталгаатай илрүүлдэг болох нь чухал болж байна (Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага/Дэлхийн мал, амьтны эрүүл мэндийн байгууллага/Дэлхийн хүнс, хөдөө аж ахуйн байгууллага & H5N1 хувьслын ажлын хэсэг, 2014). Дэлхийн зүүн болон баруун тал бөмбөрцгийн шувууны томууны H7 дэд хэвшлийн вирус түүхэн хөгжлийнхөө хувьд өөр хоорондоо ялгаатай болох нь тогтоогдсон бөгөөд биологийн дээжид шувууны томууны Евроазийн H7 вирусийг илрүүлэх бодит цагийн ПГУ-ыг боловсруулж газар зүйн болон цаг хугацааны хувьд ялгаатай H7 вирусийн дэгдэлтийн үеэр цуглуулсан янз бүрийн дээж шинжилжээ (Hassan нар, 2022; Liu нар, 2018; Slomka нар, 2009).

Томууны А хүрээний вирусээр эерэг дүн үзүүлсэн эмнэл зүйн сорьцод H5/H7дэд хэвшлийн вирус байхгүй болохыг ялгаварлачхаад үүсгэгчийн дэд хэвшлийг тогтоотол оношлох шинжилгээг үргэлжлүүлэх ба тэжээвэр шувууны аж ахуйд учруулах эдийн засгийн хохирол, эндемик бүс нутагт хүн амын дунд халдвар тархах эрсдэл бүхий эпидемиологийн нөхцөл байдал үүсвэл томууны үүсгэгчийн бусад дэд хэвшлээс ерөнхийдөө H9 дэд хэвшил илрүүлэхэд илүү ач холбогдол өгнө. H9 дэд хэвшлийн аль ч шугамын вирусийг илрүүлэх шинэ аргыг саяхан боловсруулжээ (Panzarin нар, 2022). ПГУ-аар вирусийн дэд хэвшлийг сайтар мэдэрч өвөрмөцөөр тогтооход учир дутагдалтай байдаг учраас томууны А вирусийг илрүүлчхээд дараа нь түүний дэд хэвшлийг тогтоох зааврыг мөрдөх нь хамгийн сайн арга юм. Томууны А хүрээний вирусийг яаралтай ялган тогтоож цаг хугацаа хэмнэх үүднээс вирусийг илрүүлэн түүний дэд хэвшлийг нэгэн зэрэг тогтоох боломжтой ГА болон НА-аар дэд хэвшил тогтоох шинэхэн аргыг бичил чип ашиглан боловсруулаад байна (Hassan нар, 2022; James нар, 2018). Элдэв зүйлийн шувууны болон энд тэндхийн нутаг орноос янз бүрийн цаг хугацаанд ирэх вируст шинжилгээ хийх боломжтой байлгахын тулд праймер пробын хослол бүрийг олон төрлийн вирусийн шинжилгээнд ашиглаж баталгаажуулсан байх хэрэгтэй.

Шинээр хурдацтай нэвтэрч буй шинжилгээнд гарч байгаа нэг дутагдал нь уг арга болон түүнийг хэрэглэх арга зүй, аргачлалыг боловсруулах, мэдээлэхдээ сайтар баталгаажуулахгүй байдагт оршино. Тэжээвэр болон бусад шувууны популяцид халдварлаж байгаа сүүлийн үеийн вирусийг өвөрмөцөөр, найдвартай илрүүлж чаддаг байхын тулд стандарт шинжилгээгээр нэгэнт илрүүлчихсэн (ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториуд зохицуулалт хийсэн) вируст тогтмол дүн шинжилгээ хийдэг байх нь чухал юм. Үүнээс гадна томууны А вирусийн геном маш олон янзын хувилбартай байдгийг харгалзан тогтмолжсон оношилгоо, тандалтад ашиглах шинжилгээний арга нь сүүлийн үед дэгдсэн вирусийг илрүүлж чаддаг байх зорилгыг хангасан, тухайн бус нутагт хэрэглэхэд баталгаатай болохыг тогтмол нотлон харуулж байх шаардлагатай. Эндемик тархалттай болсон вирусийн дунд бүсийн болон тив хоорондын ялгаа их байдгаас үзвэл шинжилгээний арга нь тухайн нутгийн омгийг илрүүлэхэд тохирсон байх шаардлагатай.

Өмнө дурдсанчлан (эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоох Б.1.4 хэсгийг үзэх) H5/H7 дэд хэвшлийн эмгэг төрүүлэх чанарыг тогтоох молекул шинжилгээний арга нь үндсэндээ эдгээр дэд хэвшлийн HA0 урьтал генийн таслагдах хэсгийн дарааллыг тодорхойлоход оршино. Үүний тулд УТ-ПГУ явуулж үүссэн бүтээгдэхүүнд Сиенгэрийн аргаар дараалал тогтооно. Вирусийн эмгэг төрүүлэх хэвшлийг тодорхойлохын тулд HA0 генийн таслагдах хэсгийг хамарсан мужийн нуклеотидийг олшруулах бодит цагийн УТ-ПГУ-ын арга зүйг боловсруулсан. Дээжид вирус илрүүлэхийн хамт түүний эмгэг төрүүлэх чанарыг нь хамтад нь нарийн мэдэрч илрүүлэх боломжтой бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг өвчний зарим дэгдэлтийн хугацаанд эерэг дээж/тохиолдол маш олноор илрэх нөхцөл байдалд хэрэглэхээр тооцож боловсруулаад байна. Энэ арга нь ялангуяа зэрлэг шувууны популяцид голомтолсон ШӨХТ байгаа эсэхийг тандах гэх мэт өвчнийг эрт илрүүлэн сэрэмжлүүлэх цогц ажлыг хэрэгжүүлж байгаа үед ихээхэн ач холбогдолтой байх болно (Graaf нар, 2017; Hassan нар, 2022; James нар, 2022, Naguib нар, 2017).

Хөрөнгө санхүү дутмаг лабораторид шаардлага хангах урвалж бодисын хангамжаас гадна уусмал хэлбэрийн урвалж бодисыг хүйтэн хэлхээнд байлгах шаардлагатай байдаг зэргээс шувууны томууны вирус илрүүлэхэд бэрхшээлтэй. Ийм нөхцөл

байдалд тандах судалгааны чадавхыг дээд зэргээр ашиглах үүднээс молекул шинжилгээний урвалж бодисыг хөлдөөн хатааж дулаан тэсвэрлэх чанарыг нь уртасгаж хэрэглэх нь зүйтэй. Уусмал болон хөлдөөн хатаасан урвалж бодисыг харилцан орлуулж хэрэглэж болох эсэх нь молекул шинжилгээний янз бүрийн аргын зааварт өөр өөр байдаг учраас тэдгээрийг тогтмол хэрэглэхийнхээ өмнө баталгаажуулсан байх хэрэгтэй.

Шинжлэх дээж дэх саатуулагч бодисын нөлөөг бууруулах, нуклеин хүчлийн болзошгүй бохирдлыг багасгах, шинжилгээний хариу гаргах хугацааг богиносгох зорилгоор вирусийн РНХ-г илрүүлэх ердийн УТ-ПГУ-ыг өөрчлөн сайжруулж байна. H5 болон H7 илрүүлэх гогцоон-холбоост изотермийн олшруулах (LAMP) арга мэдрэх чанар өндөр, өвөрмөц чанараар найдвартай нь харагдаж байгаа ч вирус мутацид амархан орж энэ аргаар илрүүлэхээр онилсон генийн мужид нөлөөлөн вирус илрүүлэлтийг бууруулдаг учраас түүний хэрэглээ хязгаарлагдмал байж болох юм.

Шинжилгээний аргыг зохион бүтээх инновацийн үр дүнд чип ашигладаг ПГУ, рекомбиназа, полимеразагаар олшруулах арга гэх мэт мал эмнэлгийн анхан шатны үйлчилгээ үзүүлэх цэг дээр хэрэглэж болох, шинжилгээний аргыг боловсруулсан ба тэдгээрийн хэрэглээ цаашид өсөх хандлагатай байна.

1.5.3. Генийн дараалал тогтоох

Эдүгээ бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг томууны А вирус болон H7, H9 дэд хэвшлийг сайн мэдэрч түргэн илрүүлэхээс гадна өндөр бүтээмжтэй арга учраас түүнийг вирусийн тандалтад хэрэглэхийг эрхэмлэх болов. Гэвч ялангуяа технологийн хөгжүүлэлтийн ачаар, жишээ нь нанопорын технологи ашиглан лабораторид болон орон нутгийн оношилгооны нэгжид эмнэл зүйн дээжээс вирусийг шууд илрүүлэн нуклеотидийн дарааллыг нь судлах ажлыг нэгэн зэрэг хийдэг, зардал багатай аргыг өргөн хэрэглэх боломж бүрдэж байна (Ip нар, 2023).

Генийн дараалал тогтоох шинжилгээг зөвхөн молекул эпидемиологийн зорилгоор вирусийн шинж чанарыг дэлгэрэнгүй тогтооход төдийгүй вирусийн дэд хэвшлийг тогтоох, вируст мэдрэмтгий эзэн амьтны хүрээ, тэр дундаа хүнд халдварлах эрсдэл, генийн солилцооны үр дүнд үүсэх генийн шинэ хэвшлийг илрүүлж болох маркерийг тодорхойлох зорилгоор хэрэглэх нь улам бүр нэмэгдэж байна. Хэдэн арван жил өргөн хэрэглэгдэж ирсэн нуклеотидын дараалал тогтоох Сангерийн арга зүй вирусийн эмгэг төрүүлэх чанарыг тогтоох (Б.1.4. хэсгийг үзэх) зорилгоор дээжид илрүүлэхээр зорьсон дан (H) генийг 24 цагийн дотор түргэн тодорхойлох боломж олгосон ба одоо ч өргөн хэрэглэгдсээр байна. Гэвч дараалал тогтоох шинэ үеийн технологи ашиглан геномын шинж чанарыг богино хугацаанд тодорхойлдог болсон учраас биомэдээллийн олон арга хэрэгсэл ашиглан илүү нарийвчилсан дүн шинжилгээ хийх боломжтой болж байна. Жишээ нь дараалал тогтоох арга зүйг ашиглах өргөн боломжтой болсон өнөө үед дараалал тогтоох шинжилгээгээр төрөлжсөн лаборатори эсхүл мэргэжлийн өөр байгууллагын алинаар нь ч томууны А вирусийн геномын дарааллыг тодорхойлуулаад эмгэг төрүүлэх чанарыг хурдан тогтоолгож уг өвчний дэгдэлттэй ямар төвшинд тэмцэх шаардлагатай болохыг тогтоож өгнө. Нуклеитидийн дарааллыг вирусийн гарал үүсэл болон янз бүрийн вирус хоорондын гарал үүслийн нарийн хамаарлыг тоймлон өвчний дэгдэлттэй тэмцэх ажилд туслах зорилгоор өвчний дэгдэлтийн эпидемиологийн судалгаанд ашиглаж ирсэн уламжлалтай. Вирусийн гемаглютинин болон неироамнидазагийн генийн бүтэн эсхүл хэсэгчилсэн аль ч дарааллыг генийн мэдээллийн сан дахь бүх дэд хэвшлийн тодорхой тогтоосон дараалалтай тэр даруй харьцуулж тохирц нь хэр ойр байгааг олж жиших замаар вирусийн дэд хэвшил, удам зүйн хамаарлыг ялган тогтооно. Дээж дэх нуклеин хүчлийн олшруулалтын мөчлөгийн босго утгыг өндөрсгөхөд бодит цагийн УТ- ПГУ-аас гарах үр дүнгийн найдвартай байдал, чанар буурдаг хэдий ч ген илрүүлэх шинжилгээ хийх нь вирусийг түргэн ялган тогтоох зорилгоор вирус өсгөвөрлөх шаардлага бараг гарахгүй.

1.5.4. Молекул эпидемиологи ба түүхэн хөгжлийн судалгаа

Өдгөө түүхэн хөгжлийн судалгааг бүтэн геномын төвшинд, вирусийн генийн хэвшил тогтоох, өвчний дэгдэлтийг илүү нарийн судлахад өргөн ашиглаж байна. Ийм арга нь ялангуяа вирусийн түүхэн хувьслыг мөшгөн илүү нарийн зураглах, вирусийн олон

янз байдал, тэдгээрийн шувуунд халдварлахтай холбоотой гол механизм нь болж өгдөг генийн солилцооны үр дүнд үүсэж болох шинэ генийн хэвшлийг тогтоох маш чухал ач холбогдолтой. Ялангуяа шинэ халдварын эхэнд эсхүл анхны тохиолдолд энэ арга шийдлийн ач холбогдол их буюу вирусийн гарал үүсэл болон түүний шинээр гарахад хүргэсэн механизмыг маш нарийн тодорхойлох боломж олгодог. Бас энэ нь халдвар гарсан аж ахуй хооронд вирус дамжсан замыг мөшгөх, вирус хэрхэн хувьсан өөрчлөгдөх замналыг судлах арга болж өгнө. Бүтэн геномын дараалал тогтоох арга тив дамжин тархаж түргэн хувьсан өөрчлөгдөн маш олон янзаар хувирч байгаа Gs/GD шугамын вирусийн шинж чанарыг тогтооход улам их ач холбогдолтой болж байна. ДЭМБ/ДМАЭМБ/ХХААБ-ын H5N1 вирусийн хувьсан хөгжлийг судлах ажлын хэсэг (2014) Gs/GD шугамын вирусийн H5 гемаглютининий генд өвөрмөц генетикийн бүлгийг ялгаварлан тогтоох шалгуур үзүүлэлтийг, үүний дотор энэ шугамын вирус доторх удмын дэд бүлгүүдийн нэршил өөрчлөгдөж байх системийг боловсруулсан байна. Тэжээвэр болон зэрлэг шувуунд ШӨХТ H5N1 вирус тасралтгүй эргэлдэж байгаа нь H5 НА тогтмол хувьсан өөрчлөгдөж НА–ийн дэд удмын олон бүлэг үүсгэсэн байна. 2005 оноос хойш H5Nx Gs/GD HPAI шугамын вирусийн удмын олон бүлэг тив хооронд таван удаа дамжжээ. Үүнд: 2005 онд 2.2 удмын бүлэг; 2008–2010 онд 2.3.2.1 удмын бүлэг; 2014–2015 онд 2.3.4.4c болон 2.3.2.1 удмын бүлэг; 2016–2017 онд 2.3.4.4b удмын бүлэг; 2020–2023 онд 2.3.4.4b удмын бүлэг тус тус болно.

Геномын бүх хэсгийн нуклеотидын дарааллыг амин хүчлийн дараалалд хөрвүүлэх нь эсхүл трофизм, эзэн амьтны маркерийн хүрээ, үүний дотор зооноз өвчин, вирусийн эсрэг эмд мэдрэг чанар зэрэг вирусийн бусад шинж чанарыг тогтооход ашиглах мэдээллийн эх сурвалж болж өгөх учраас өвчний дэгдэлтийн менежментэд үнэлж баршгүй ач холбогдолтой юм.

Шувууны томууны дэгдэлтүүдээс судалж тогтоосон вирусийн генетикийн иж бүрэн дараалал болон түүнтэй холбоотой гарсан их өгөгдлийг бүрэн ашиглах нь зөвхөн вирусийн дамжин халдварлалт болон эмгэг төрүүлэх чанарыг тогтооход төдийгүй шувууны томууны вирусийн тархалтын хөдлөл зүйг загварчлах болон вирусийн хувьсан өөрчлөлтийг мэдэж байх маш чухал ач холбогдолтой. Томууны вирусийн нуклеотидийн дарааллын нийтийн хүртээл болсон баримт мэдээлэл цөөнгүй байдаг бөгөөд энэ мэдээллийг олон улсын эрдэм судлалын хамт олон иж бүрнээр нь шуурхай солилцож байх (ж.нь: GISAID, Ген банк) боломжтой. Шувууны томуу өвчин өргөн хүрээнд тархах үед геномын мэдээллийг нийтэд яаралтай дэлгэх шаардлагатай байдаг учраас хэрэв бүтэн геномын дарааллын мэдээллийг гарган авах, дүн шинжилгээ хийхэд бэрхшээл тулгарвал ДМАЭМБ эсхүл ХХААБ-ын лавлах лабораторитой зөвлөлдөнө

2. Ийлдэс судлалын шинжилгээ

2.1. Энзим холбоост дархлааны урвал (ЕЛИЗА)

Шувууны томууны вирусийн нуклеопротеиний эсрэгбие илрүүлэх ЕЛИЗА аргын худалдаанд гарсан цомог бий. Шууд бус болон өрсөлдөөнт/саатуулагч төрлийн ЕЛИЗА цомгийг боловсруулж баталгаажуулсныг янз бүрийн зүйлийн шувууны томууны А хэвшлийн вируст өвөрмөц эсрэгбие илрүүлэхэд хэрэглэж байна. Тахиа болон бусад зүйлийн шувууны ийлдсэнд томууны А хэвшилтэй урвалд орох эсрэгбиеийг АГНТУ-аас (Агарын гельд нэвчин тунадамжих дархлаа судлалыг арга - Б.2.2 хэсгийг үзэх) илүү мэдэрч илрүүлэх арга болгон шувууны томууны вирус илрүүлэх өрсөлдөөнт (ШТВ өЕЛИЗА) болон саатуулагч (ШТВ сЕЛИЗА) хэд хэдэн ЕЛИЗА боловсруулж баталгаажуулжээ. Эдгээр “өрсөлдөөнт” эсхүл “саатуулагч” аль ч ШТВ ЕЛИЗА арга нь шинжилж буй дээжид томууны вирусийн эсрэгбие байвал томууны А хэвшлийн бүх вируст тогтвортой оршдог нуклеопротеиний эпитопын эсрэг ижил гарлын эсрэгбиетэй өрсөлдөн холбогдож түүнийг илрүүлнэ.

Цомгуудыг хэрэглэх амьтны зүйл бүрд болон зориулалт бүрээр баталгаажуулах хэрэгтэй. Шинжилгээ хийх болон эсрэгтөрөгч бэлтгэх хоорондоо ялгаатай хэд хэдэн арга хэрэглэж байна. Шинжилгээний эдгээр аргад ихэвчлэн цомог үйлдвэрлэгч үнэлгээ хийж баталгаажуулдаг учраас тэдгээрийг хэрэглэх зааврыг ягштал мөрдөх нь чухал юм. ДМАЭМБ-аар баталгаажуулсан цомгийн ДМАЭМБ-ын бүртгэлийг үзнэ үү [6]. ЕЛИЗА цомог нь боломжийн үнэтэй, олон сорьцыг богино хугацаанд шинжлэн томууны А хэвшлийн халдварыг илрүүлэхэд тохирсон, өргөн хүрээтэй ийлдсийн шинжилгээний тандалтад хэрэглэхэд цус

[6] https://www.woah.org/en/what-we-offer/quality-veterinary-products/diagnostic-kits/the-register-of-diagnostic-kits/

наалдалтыг саатуулах урвал (ЦНСУ)-тай харьцуулшгүй өндөр бүтээмжтэй арга юм. Гэхдээ эерэг урвалтай гарсан бүх дээжийг ЦНСУ-аар шинжилж H5 эсхүл H7 аль дэд хэвшил болохыг тогтооно. Дэд хэвшил тогтоох зарим ЕЛИЗА цомог, тухайлбал H5, H7, H9 болон зарим N дэд хэвшил, жишээ нь N1 тодорхойлох цомог байдаг боловч ерөнхийдөө томууны А хэвшлийн ЕЛИЗА-аас мэдрэх чанарын хувьд бага юм. Саяхнаас соронзонт мөхлөг ашигладаг дархлаа судлалын арга, томууны вирусийн уургийг экспреслэх рекомбинант технологи, ийлдэс судлалын мултиплекс аргыг боловсруулсан нь оношилгооны чадавхыг (тэжээвэр шувууны заавал мэдэгддэг ёстой өвчний үүсгэгчийн ГА болон НА-ийн хэд хэдэн дэд хэвшил эсхүл бусад зорилтот хэсгийг нэгтгэн) сайжруулах, шинжилгээний зардлыг хэмнэх нэг хувилбар болж байна. Цаашид уг шинжилгээг хэрэглэх зорилгынх нь дагуу лабораторид тогтмол ашиглах боломжтой болсон эсэхийг баталгаажуулах шаардлагатай.

Шувууны томууны вируст өртсөн хөхтөн амьтнаас авсан ийлдсийн дээжид хийх эхний илрүүлэх шинжилгээг шувууны томууны А вирусийн нуклеопротеинд өвөрмөц эсрэгбие илрүүлэх, бэлэн худалдааны, янз бүрийн зүйлийн амьтан шинжилж болох өрсөлдөөнт ЕЛИЗА цомгийг ашиглана. Худалдаанд гарсан эдгээр цомгийг үйлдвэрлэгчийн зааснаас өөр хөхтөн амьтны ийлдэс шинжлэхэд оношилгооны гүйцэтгэл нь ямар байх нь тодорхойгүй байдаг учраас ЕЛИЗА цомгийг тогтмол хэрэглэдэг болохынхоо өмнө тухайн шинжилж байгаа зүйлийн амьтны дээж шинжлэхэд хүчинтэй эсэхийг нарийн үнэлж тогтоох нь зүйтэй. Ийлдэс судлалын баталгаажуулалтад нэмэлт аргууд (ж.нь: ЦНСУ) шаардагдаж байна.

2.2. Агарын гельд нэвчин тунадасжих урвал

АГНТУ нь харьцангуй хямд, хөрөнгө санхүү дутмаг лабораторид хэрэглэхэд тохирсон арга боловч илүү мэдрэмтгий ЕЛИЗА гэх мэт аргыг тэжээвэр шувууны суурийн төвшинд ийлдэс судлалын шинжилгээ хийхэд, үүний дотор шувууг томууны А хүрээний вируст өртөж байсан эсэхийг экспорт/импортын өмнө илрүүлэхэд хэрэглэх нь зүйтэй.

Томууны А хэвшлийн бүх вирусийн нуклеопротеин болон матрикс уураг бүтцийн хувьд тодорхой хэмжээгээр тогтвортой хадгалагддаг. Ийм шинж чанартай учраас АГНТУ-аар томууны А хэвшлийн аль ч вирусийн эсрэгбие байгаа эсэхийг матрикс болон нуклеопротеин ихээр агуулж байгаа вирусийн өтгөрүүлсэн бэлдмэл дэх дээрх тогтвортой уургийн урвалжит чанарт тулгуурлан илрүүлэх боломжтой. АГНТУ-ыг тахиа, цацагт хяруулын суурьд халдвар байгааг илэрхийлэх өвөрмөц эсрэгбие илрүүлэхэд өргөн хүрээнд тогтмол хэрэглэдэг бол бусад зүйлийн шувуунд А вирусийн халдварын улмаас үүссэн эсрэгбие илрүүлэхэд найдвар муу аргад тооцогдоно. Урвалд 10 хоногийн бойжилттой байхад нь халдварлуулсан тахианы хөврөлжүүлсэн өндөгний хорион-аллантойны мембраныг жижиглэн нэгэн жигдийн шингэн болгон гурван удаа хөлдөөн гэсгээж 1000 g-д хурилдуурдсан нуклеопротеинээр баяжуулсан бэлдмэл ихэвчлэн хэрэглэдэг. Хурилдуурдсаны дараах дээд шингэн хэсгийг 0.1% формалин эсхүл 1% бетапропиолактон нэмж идэвхгүйжүүлээд дахин хурилдуурдсаны дараа эсрэгтөрөгч болгон ашиглана. Томууны А хэвшлийн вирусээр халдварласны дараа шувууны бүх зүйлд, жишээ нь нугасанд саармагжуулах эсрэгбие үүсдэггүй. АГНТУ нь томууны А хэвшлийн халдварыг илрүүлэхэд мэдрэх чанар багатай ийлдэс судлалын хямд төсөр тандалтын арга бөгөөд хэрэв томууны А вируст эерэг урвал илэрвэл ийлдсийг ЦНУ-аар шинжилж дэд хэвшлийг тогтоох ёстой.

Шинжилгээг ихэвчлэн pH 7.2 бүхий 0.01 М фосфатын буферт бэлтгэсэн агарозын 1% (ж/э)-ийн эсхүл цэвэршүүлсэн II-р төрлийн агарын гель болон 8% (ж/э)-ийн натрийн хлоридийн уусмал ашиглан Петрийн аяга эсхүл микроскопын тавиур шилэн дээр 2-3 мм зузаан цутган чийгшүүлэгчтэй саванд тогтмол дулаанд байлгана. Агар цоологч, агарт үүр гаргах хэв ашиглан ойролцоогоор 5 мм голчтой, өөр хоорондоо 3 мм зайтай үүрнүүдийг агарт гаргана. Шинжлэх сэжигтэй ийлдэс бүрийг эерэг нь тодорхой тогтоогдсон ийлдэс, эсрэгтөрөгч хийх үүрний зэргэлдээх үүрэнд хийх ёстой. Урвалжийг үүр бүрд нэмэхдээ гадагш халиулалгүйгээр гелийн дээд ирмэгтэй зэрэгцэхээр нэмж өгнө. Үүр бүрд 25-30 мкл орчим урвалж орох боловч энэ нь гелийн зузаанаас хамаарах тул зузаан гельд гаргасан үүрэнд дээрхээс илүү урвалж орно.

Үүрнүүдийг 24 цагийн дараа шалгаж үүссэн тунадасжилтын зурвас бүдэг эсхүл өвөрмөц зурвас үүсээгүй бол дээжийг дулаан тогтоогуурт үргэлжлүүлэн тавьж 48 дахь цаг дээр шалгана. Тунадасжилтын зурвас нүдэнд харагддаг болох хугацаа эсрэгбие, эсрэгтөрөгчийн төвшрүүлгээс хамаарна. Бараан дэвсгэр дээр гельтэй аягыг барьж араас нь гэрэлтүүлэхэд тунадасжилтын зурвас хамгийн тод харагдана. Эерэг нь тогтоогдсон ийлдэсний үүрний хоорондын тунадасжилтын зурвас эсрэгтөрөгч болон шинжлэх ийлдэсний үүрний хоороңд тогтсон зурвастай үргэлжилсэн байвал өвөрмөц эерэг үр дүн гэж үзнэ. Хэрэв зурвас нь

огтлолцсон байвал эерэг хяналтын үүрэн дэх эсрэгбиетэй шинжилж байгаа ийлдэс урвалд ороогүй байна гэж үзнэ.

2.3. Цус наалдуулах (ЦНУ) болон цус наалдалтыг саатуулах урвал (ЦНСУ)

Лабораториудад ЦНУ, ЦНСУ-ыг янз бүрийн хувилбараар тавьдаг. Дор зөвлөсөн жишээг V ёроолтой үүр бүхий хуванцар бичил хавтанд хэрэглэх ба дээрх хоёр урвалын эцсийн эзлэхүүн нь адилхан 0.075 мл байна. U ёроолтой хавтан ашиглаж болох боловч урвалын орчин тод бус харагдах тул үр дүнг анхааралтай уншина. Эдгээр урвалд шаардагдах урвалж: pH 7.0–7.4 бүхий ФБУ (0.01 М), тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй эсхүл өвөрмөц эсрэгбие агуулаагүй, гурваас доошгүй тахианы цусны улаан эс ялган авч ижил хэмжээний Алсеверийн шингэнд хийнэ. Улаан эсийг хэрэглэхийн өмнө гурван удаа ФБУ-аар угааж 1% (тунасан эс э/э)-ийн цийдмэг болгоно. Шинжилгээ хийх бүрдээ эерэг болон сөрөг хяналтын эсрэгтөрөгч болон эсрэг ийлдэс боломжоороо ашиглана.

2.3.1. Цус наалдуулах урвал

i) V ёроолтой үүр бүхий бичил таньцын хуванцар хавтангийн үүр бүрд 0.025 мл ФБУ хийнэ.

ii) 0.025 мл вирусийн цийдмэгийг (ө.х. халдварлах чанартай аллантоины шингэн) эхний үүрэнд хийнэ. Гемаглютининий агууламжийг нарийн тогтоохын тулд шингэлэлтийг 1/3, 1/4, 1/5, 1/6 гэх мэтээр эхний шингэлэлтэд ойрхон харьцаагаар хийж түүндээ тодорхойлно.

iii) Хавтанд туушид нь вирусийн 0.025 мл цийдмэгийг нэмж хоёр дахин шингэлнэ.

iv) Үүр бүрд дахин 0.025 мл ФБУ хийнэ.

v) Үүр бүрд тахианы 1%-ийн (э/э) 0.025 мл улаан эс хийнэ.

vi) Хавтанг зөөлөн тогшиж шингэнийг холиод 20°C орчим тасалгааны хэмд 40 минут эсхүл хэрэв тухайн орчны температур өндөр байвал 4°C-д 60 минут тавьж улаан эсийг суулгана. Дээрх хугацаанд хяналтын улаан эсэд илт ялгагдах товч маягийн бөөгнөрөл үүсгэнэ.

vii) Хавтанг хазайлган үүрэн дэх улаан эс нулимс мэт урсаж байгаа эсэхээр цус наалдалтыг тодорхойлно. Вирусийн таньц нь цус наалдалт бүрэн өгсөн (улаан эс урсахгүй) хамгийн өндөр шингэлэлт байх ба энэ нь цус наалдуулах 1 нэгжийг (ЦНН) илэрхийлэх бөгөөд шингэлэлтийн эхний хэсгээс таньцаас нарийн тооцоолж болно.

2.3.2. Цус наалдалтыг саатуулах урвал

i) V ёроолтой үүр бүхий бичил таньцын хуванцар хавтангийн үүр бүрд 0.025 мл ФБУ хийнэ.

ii) 0.025 мл ийлдсийг хавтангийн эхний үүрэнд хийнэ.

iii) Хавтанд туушид нь 0.025 мл ийлдсийг нэмж хоёр дахин шингэлнэ.

iv) 0.025 мл вирус/эсрэгтөрөгчийн 4ЦНН-ийг үүр бүрд нэмээд 20°C орчим тасалгааны хэмд 30-аас доошгүй эсхүл 4°C-д 60 минут тавина.

v) Үүр бүрд тахианы 1%-ийн (э/э) 0.025 мл улаан эс хийж болгоомжтой сайтар холиод 20°C орчим тасалгааны хэмд 40 минут эсхүл хэрэв тухайн орчны температур өндөр байвал 4°C-д 60 минут тавьж улаан эсийг суулгана. Дээрх хугацаанд хяналтын улаан эс илт ялгагдах товч маягийн бөөгнөрөл үүсгэнэ.

vi) Цус наалдалтыг саатуулах таньц нь эсрэгтөрөгчийн 4 ЦНН-ийг бүрэн саатуулж байгаа ийлдэсний хамгийн өндөр шингэлэлт байх болно. Наалдалтыг хавтанг хазайлгаж байгаад үнэлнэ. Хавтангийн хяналтын үүрэн дэх (0.025 мл улаан эс, 0.05 мл ФБУ агуулна) улаан эсийн урсацтай адилхан урсаж байгаа улаан эс бүхий үүрийг цус наалдалтыг саатуулж байна гэж үзнэ.

vii) Урвалын үр дүнгийн үнэн зөвийг >1/4 (>2^2 эсхүл >$\log_2$ 2 урвуу таньцлалтаар илэрхийлэх бол) таньц өгдөггүй сөрөг хяналтын ийлдэстэй болон таньц нь тодорхой ийлдсийн нэг шингэлэлтэд багтах таньцтай эерэг хяналтын ийлдэстэй

харьцуулж үнэлнэ.

ЦНСУ нь томуу өвчний А вирусийн халдварыг илтгэх эсрэгбие илрүүлж H5 болон H7 эсхүл бусад H (H1-4, H6, H8-16) дэд хэвшлийг тодорхойлоход үндсэндээ ашиглагдана. ЦНС таньц нь хэрэв саатуулалт ийлдсийн 1/16 (урвуу таньцлалтаар илэрхийлэх бол 2^4 эсхүл $\log_2$ 4 болно) шингэлэлтэд эсхүл эсрэгтөрөгчийн 4 ЦНН-ээс илүү бол эерэг гэж үзнэ. Зарим лабораторид ЦНСУ-д 8 ЦНН хэрэглэхийг чухалчилдаг. Эерэг таньцыг 1/8 (2^3 эсхүл $\log_2$ 3) ба түүнээс илүү байхаар тогтоохыг хэдийгээр зөвшөөрдөг ч үр дүнг боловсруулан үнэлэхэд нөлөөлнө.

Хамгийн бага эерэг таньцын утгыг буруу тайлж болохгүй; үүнд: жишээ нь дархлаажуулсан шувуу ийм таньцтай байвал зориудын халдвар хийхэд хамгаалалтай болчихсон аль эсхүл түүнээс бага таньцтай шувуунд зориудын халдвар хийхэд өвчилнө гэсэн үг биш юм. ЦНСУ тавих бүрдээ вирус/эсрэгтөрөгчийн тохирох хяналт, эерэг хяналтын ийлдэс, улаан эсийн хяналт хийсэн үүрийг хамт шинжилнэ.

Энэ шинжилгээг хийхэд тахианы ийлдэс өвөрмөц бус наалдалтын улмаас эерэг урвал өгөх нь ховор учраас ийлдсийг урьдчилан боловсруулах шаардлагагүй. Тахианаас бусад зүйлийн шувууны ийлдэс заримдаа тахианы улаан эстэй наалддагаас шалтгаалаад энэ урвалыг тавихад болзошгүй. Иймд энэ чанарыг эхлээд ийлдэс бүрд шалгаад хэрэв өвөрмөц бус наалдалт үүсгэхээр байвал ийлдсийг тахианы улаан эсэд наалдуулан шингээх аргаар түүнийг саатуулалт хийнэ. Үүний тулд 0.5 мл эсрэг ийлдэс тутамд тахианы 0.025 мл тунамал улаан эс нэмж болгоомжтой холиод 30-аас доошгүй минут тавина. Дараа нь 800 g эргэлтээр 2-5 минут хурилдуурдан улаан эсийг тунаагаад боловсруулсан ийлдсийг тунгааж авна. Шинжлэх ямар ч зүйлийн шувууны улаан эсийг ашиглаж болох хувилбар бий. ЦНСУ-д H эсрэгтөрөгч ашигладаг учраас хэрэв шинжилж байгаа ийлдсэнд N-гийн ижил дэд хэвшлийн эсрэгбие агуулагдаж байгаа бол наалдалтын өвөрмөц бус саатуулалт үүсгэнэ. Энэ саатуулах урвалын дүнд хавтангийн үүрний ёроолд улаан эсийн товч маягийн бөөгнөрөл үүсэх эсхүл хавтанг хазайлган шалгахад үүрэн дэх улаан эсийн урсац хяналтын дээжийнхтэй адилхан болсон байна. Хэрэв дэд хэвшил тогтоох ЦНСУ-д бүтэн вирусийг эсрэгтөрөгчөөр ашиглаж байгаа бол N-гийн эсрэгбие шинжилгээний үр дүнд нөлөөлж вирусийн хэвшлийг буруу тогтооход хүргэх боломжийг арилгах үүднээс гемаглютининий хэвшил тус бүрд өөр өөр хэвшлийн неираминидаза бүхий хоёр эсрэгтөрөгч, өөрөөр хэлбэл H5N1 болон H5N6 эсрэгтөрөгчийг ашиглана. Хэрэглэх H эсрэгтөрөгч нь рекомбинант эсхүл N ууранггүй цэвэршүүлсэн H ууран байж болох өөр хувилбар бас бий. ЦНСУ нь H эсрэгтөрөгч болон эсрэгбиеийн эсрэгтөрөгчийн холбогдолт учраас өөр бусад хүчин зүйлээс H эсрэгтөрөгч болон ийлдэс өвөрмөц бусаар холбогдож өвөрмөц бус саатуулах урвал явагдана. Томууны А вирусийн янз бүрийн гемаглютининий дэд хэвшлийн хоорондын солбицох урвал эсхүл өвөрмөц бус саатуулах урвалын талаар нотолсон баримт одоогоор байхгүй.

Шувуунаас бусад зүйлийн амьтанд шувууны гаралтай томууны А вирус халдварласан үед шувууны томууны вирусийн эсрэгбиеийг хөхтөн амьтанд илрүүлэх шаардлага гарна. Үүний тулд ийлдсийг урьдчилан боловсруулах хэрэгтэй. Нэг эзлэхүүн ийлдсэн дээр зааврын дагуу шингэлсэн рецепторыг эвдэгч энзим (RDE)-ээс гурван эзлэхүүнийг нэмнэ. Холимгийг 37°C-д хонуут байлгаж улмаар 56°C-д 30 минут идэвхгүйжүүлээд зургаан эзлэхүүн ФБУ нэмж 1/10 эцсийн шингэлэлттэй болгоно. Цус наалдуулах өвөрмөц бус хүчин зүйл хэрэв байгаа бол түүнийг арилгахын тулд тахианы тунаасан улаан эс нэг эзлэхүүнийг 20 мл ийлдсэнд нэмээд 300 *g* хурдаар 5 минут хурилдуурдан улаан эсийг авахаас өмнө 4°C-д 1 цаг байлгана. Цус наалдуулах урвалыг цус наалдуулах дөрвөн нэгж, тахианы 0.5% улаан эс ашиглан дээр дурдсан стандарт аргачлалын дагуу явуулна

2.4. Неираминидаза эсрэгбие илрүүлэх урвал

Неираминидазаг саатуулах урвалыг өсгөвөр дэх томууны А вирусийн неираминидазагийн хэвшлийг ялган тогтоох, халдвар авсан шувуунд агуулагдах неираминидазагийн эсрэгбиеийн шинж чанарыг тодорхойлоход хэрэглэдэг. Энэ шинжилгээг хийхэд тусгайлсан мэргэжлийн бэлтгэл, урвалж бодис шаардах тул түүнийг ихэвчлэн ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид гүйцэтгэнэ. Халдвар авсан болон вакцинжуулсан амьтныг ялгаварлах арга нийтлэгдсэн нь бий (Capua нар, 2003). Неираминидазагийн өвөрмөц эсрэгбиеийг тодорхойлох энзим холбоот лектиний урвал (ЭХЛУ)–ыг саяхан боловсруулан хэрэглэх болсноор шинжилгээний аргын цаашдын уялдаа холбоо сайжирна.

B. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАГА

1. Оршил

Өнгөрсөн хорин жилд ШӨХТ-ны вирусийн эпидемиологийн болон экологийн нөлөөний хөдлөл зүйд ихээхэн өөрчлөлт гарав. Тэжээвэр шувуунд шинээр халдварласан ШӨХТ-ны шугаман вирус нэмэгдсэний нэг нь Евроазийн H5Nx Gs/GD шугамын вирус, түүний удмын бүлгүүд бөгөөд энэ нь ШӨХТ-ны вируст мэдрэмтгий эзэн амьтны хүрээ тэжээвэр шувуунаас цааш тэлж байгааг харуулж байна. А хэсэгт дэлгэрэнгүй тайлбарласанчлан Gs/GD 2.3.4.4b удмын бүлгийн вирус нь дэлхийн шувууны популяцид идэвхтэй эргэлдэж түүний тархалт 2022 оноос даяан дэлхийг хамрав. Ийнхүү зэрлэг болон тэжээвэр аль аль шувуунд үзүүлэх түүний нөлөөний улмаас өмнө нь био хамгаалал, эрт илрүүлэг, дэгдэлтийг дарах шаардлагын үүднээс шувууг шаардлагаар устгах, шилжилт хөдөлгөөнийг хязгаарлан өвчинтэй тэмцэж ирсэн уламжлалт арга дээр нэмээд вакцинжуулалт хэрэглэх талаар анхаарч үзэх болов. Тохирсон зөв омгийн вакцинаар вакцинжуулах нь ШӨХТ өвчинтэй тэмцэх нэмэлт арга болно. Вакцинжуулалтыг зөв хэрэгжүүлбэл вирусийн эргэлтийг багасгаж эдийн засгийн хохирлыг бууруулан амьтны тавлаг байдлыг сайжруулан хүрээлэн буй орчинд үзүүлэх нөлөөг багасгаснаар вирусийг зэрлэг амьтан, хүнд вирус халдварлах эрсдэлийг бууруулна (Harder нар, 2023).

Вакцинжуулалтыг ШӨХТ өвчнийг устгах зорилгоор хэрэглэж байгаа бол энэ нь олон шалтгааны улмаас дангаараа уг өвчинтэй тэмцэх шийдэл болж чадахгүй. Хяналт шинжилгээ хийхгүй, хатуу чанга биохамгаалал хэрэгжүүлэхгүй, нэгэнт халдвар авсан популяцийг устгах аргаар тэмцэхгүй бол ШӨХТ өвчин вакцинжуулсан тэжээвэр шувууны популяцид эндемик тархалттай болж магадгүй. Үүнээс гадна вакцинжуулсан популяцид байгаль дахь вирус удаан хугацаагаар эргэлдэх нь H5Nx (Gs/GD шугам), Мексик болон Ойрх дорнод, Азийн янз бүрийн улсад тохиолдсон томууны А вирусийн H7N3, H7N9, H9N2 хэвшлийн адилаар эсрэгтөрөгчийн болон генетикийн аль алины хувьд өөрчлөгдөж болох юм. Одоогийн хэрэглэж байгаа вакцин, вакцинжуулалтыг эргэж нягталж дүгнэсний дээр вакцин хэрэглэхэд гарч байгаа бэрхшээл, ололт амжилт бүгдийг Амьтны эрүүл мэнд тавлаг байдлын зөвлөлөөр 2023 онд авч үзсэн байна.

Дархлааны хамгаалалтын шингэний хариу урвалыг өдөөдөг томуу өвчний вирусийн үндсэн уураг болох гемаглютининийг албан ёсоор зөвшөөрөгдсөн тэжээвэр шувууны вакцинд ашигладаг ба тогтсон дархлаа нь гемаглютининий дэд хэвшилд өвөрмөц юм. Тэжээвэр шувуунд өмнө нь хэрэглэж ирсэн томуу өвчний А вирусийн эсрэг ихэнх вакцин халдварлах чанартай аллантойны шингэн эсхүл тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөөс бэлтгэсэн бүхэл вируст, бета-пропиолактон эсхүл формалинаар идэвхгүйжүүлж эрдэс тосон хүчлүүрт цийдмэгжүүлсэн вакцин юм. Вирусийн хоруу чанар нэмэгдэхэд хүргэдэг генийн дахин солилцоо явагдах боломжтой учраас томууны А вирусийн аль ч дэд хэвшлийн эсрэг ердийн сулруулсан амьд вакцин хэрэглэхийг зөвлөдөггүй. Гэвч ген солилцох эрсдэлийг бууруулж вирус үржихийг хязгаарласан, томууны А вирусийн амьд вакцины сөрөг чанаруудыг арилгасан, генийн сегментүүдийн өөрчлөлт бүхий шувууны томууны амьд вируст вакцин зохион бүтээх маш их бололцоо биотехнологийн салбарт бий. Гемаглютининий олон дэд хэвшилтэй (ө.х. H1–16), дэд хэвшил бүрийн доторх янз бүрийн омгуудад эсрэгтөрөгч олон янз байх нь тогтоогдсон учраас томууны идэвхгүйжүүлсэн вакцин үйлдвэрлэх омог сонгоход амаргүй асуудал тулгарна. Үүнээс гадна зарим өсгөвөр ихээхэн зардлаар урьдчилж өтгөрүүлэхгүйгээр шаардлагад тэнцэх идэвхтэй вакцин үйлдвэрлэхэд хангалттай хэмжээний өндөр таньцтай болтлоо ургаж өгдөггүй. Вакцинжуулалт хэрэгжүүлэхдээ зарим улс аутоген вакцин буюу өөрөөр хэлбэл өвчлөл, хорогдол ихтэй өвчний голомтоос тусгайлан ялгасан өсгөврөөс бэлтгэсэн вакцин хэрэглэдэг бол зарим нь биологийн шинж чанар нь судлагдсан, бүрэн баталгаажсан, хээрийн омгийн вирустэй ижил дэд хэвшлийн гемаглютинин агуулсан, өндөр төвшрүүлэгтэй эсрэгтөрөгч нийлэгжүүлэх чадвартай эх омгийн вирусээр бэлтгэсэн вакцин хэрэглэж байна. ШСХТ болон ШӨХТ өвчинтэй тэмцэхэд гемаглютининий дэд хэвшил нь тохирох ШСХТ-ны вирусийг өвчний дэгдэлтийн үеэр ялган авч эх омог болгон ашиглаж ирсэн түүхтэй ч вакциныг удаан хугацаанд тасралтгүй хэрэглэсэнтэй холбоотойгоор хэрэглээний явцад тэсвэржилт үүсэж байгаа учраас өнөө үед идэвхгүйжүүлсэн ихэнх вакцины эх омгийг эсрэгтөрөгчийн хувьд байгальд эргэлдэж байгаа вирусийн гемаглютининтэй, заримдаа неираминидазатай ойр тохирцтой болгон урвуу генетикийн аргаар гаргаж авсан вирусээс бэлтгэх болоод байна. Үйлдвэрлэлийн явцад болон хэрэглэх үед биоаюулгүй байлгах үүднээс ШӨХТ өвчний жинхэнэ байгалийн вирусийг идэвхгүйжүүлсэн вакцин үйлдвэрлэхэд ашиглахыг хатуу хориглодог.

АНУ-д 1970-аад оноос эхлэн томуу өвчний А вирусийн эсрэг идэвхгүйжүүлсэн вакциныг голчлон цацагт хяруулд ШСХТ-ны эсрэг яаралтай вакцинжуулах ажлын хүрээнд хэрэглэж байсан бол 2000- аад оноос гахайн А вирусээр үүсдэг томууны H1 ба H3 дэд хэвшлийн эсрэг ихэнх вакциныг үржүүлгийн цацагт хяруулд томуунаас сэргийлэх төлөвлөгөөт вакцинжуулалтад хэрэглэж байна (Swayne нар, 2020). 1990-ээд оны эхнээс ШСХТ-ны H9N2 вирусийн эсрэг идэвхгүйжүүлсэн олон тэрбум тун вакциныг Ази, Ойрх Дорнодод туршилтын журмаар тахианд хэрэглэжээ. Вакцинжуулалтыг Италид 2000 -2006 онд

шувууны томууны H5 болон H7 ийлдсэн хэвшлийн олон удаагийн тохиолдолтой тэмцэх зорилгоор хэрэглэжээ (EFSA, 2023). ШӨХТ-ны эсрэг вакцинжуулалтыг анхлан Мексикт 1994–1995 онд H5N2 дэгдэх хугацаанд, Пакистанд 1995 онд H7N3 дэгдэх үеэр (Naeem, 1998) тус тус хэрэглэсэн байна. Гонгконгод 2002 онд Gs/GD шугамын вирусээр ШӨХТ өвчин дэгдэхэд (Sims, 2003) ШСХТ-ны вакцины H5N2 эх омгийн вакцинаар вакцинжуулах бодлого хэрэгжүүлсэн боловч өвчний байгалийн омог Хятад даяар төдийгүй гадагш тархсан учраас БНХАУ-д дээрх омгийг H5 вакцины урвуу генетикийн аргаар гаргаж авсан эх омгоор сольсон юм. H5Nx Gs/GD шугамын вирус нэгэнт дэлхий даяар тархсан учраас зарим өөр улсад ч ШӨХТ-ны эсрэг яаралтай болон/эсхүл төлөвлөгөөт вакцинжуулалт хэрэгжүүлж байна. Үүний нэгэн адил Европын холбооны хэд хэдэн улсад задгай маллагаатай болон амьтны хүрээлэнгийн шувуунд H5N1 ШӨХТ-ны эсрэг төлөвлөгөөт болон яаралтай вакцинжуулалтыг 2000-аад оны үед хэрэгжүүлжээ.

Томууны А вирусийн гемаглютининий ген суулгасан, вирусийг вектор болгон ашигласан рекомбинант амьд вакцинд зөвшөөрөл олгож 1997 оноос эхлэн голдуу тахианд эрчимтэй хэрэглэсэн ба ийм вакцинд шувууны цэцэг өвчний вирусийн рекомбинант вакцин (rFPV), Ньюкаслын өвчний вируст рекомбинант вакцин (rNDV), цацагт хяруулын херпес вирусийн рекомбинант вакцин (rHVT) орно. 2015 оноос эхлэн репликацид ордоггүй, гемаглютининд суурилсан H5 РНХ, H5 экспреслэдэг бакуловируст, H5 ДНХ вакцинуудыг тэжээвэр шувуунд хэрэглэх зөвшөөрөл олгосон байна (EFSA, 2023).

1.1. Вакцин хэрэглэх үндэслэл, зориулалт

Дархлаа төрүүлэх идэвхтэй вакциныг зөв хэрэглэхэд халдварыг эсэргүүцэх нь сайжирч, эмнэл зүйн шинжээр өвчлөх, хорогдохыг бууруулан, өндөглөлт буурахыг зогсоон амьсгалын болон ходоод гэдэсний замаас вирус гадагшлахыг багасган гемаглютининий адилхан дэд хэвшилтэй байгаль дахь олон янзын вирусээс болон халдварт их, бага хэмжээгээр өртсөн ч хамгаалагдан вирус ялгарахыг бууруулж байгаагийн улмаас зориуд халдварлуулсан вирус шууд цааш дамжин халдварлахаас хамгаалдгийг ШӨХТ, ШСХТ-ны талаар явуулсан туршилт судалгаа харуулсан байна (EFSA, 2023). Туршилтын вакцинжуулалт хийсэн судалгаагаар тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй, эмнэл зүйн хувьд эрүүл, вакцинжуулсан шувуунд зориудын халдварыг өндөр тунгаар хийхэд хэдийгээр халдварлах болон үржих чанараа хадгалсаар байх боловч вирус гадагшлах нь буурч цааш дамжин халдварлах төвшинд хүрэхгүй байж болох нь тогтоогджээ. Вакцинжуулсан сүрэгт халдвар цааш дамжин тархах чанар нь 1-ээс доош (R0 < 1) ортлоо буурсан нь байгалийн халдварын вирус цааш тархах эрсдэл үүсэх магадлал багатай. (EFSA, 2024). Юуны өмнө вакциныг хэрэглэх заалттай зүйлийн амьтанд хэрэглэж үнэлгээ өгөхийг зөвлөдөг. Ихэнх улсын ШӨХТ болон ШСХТ өвчинтэй тэмцэх эрх зүйн зохицуулалтад яаралтай вакцинжуулалтыг 1) хамгаалах бусад арга хэмжээ хангалтгүй гэж үзсэн тохиолдолд өвчин гаднаас нэвтрэх, тархахад хийсэн эрсдэлийн үнэлгээнд тулгуурлан хийх эсхүл 2) өвчнийг цааш тархаалгүй хориг үүсгэх зорилгоор өвчний дэгдэлтийн эсрэг яаралтай хариу арга хэмжээ авах ноцтой байдал үүсэхэд хэрэглэхээр тус тус заасан байдаг. Аль ч тохиолдолд вакцинжуулалтын үр дүнд вирусийн эргэлт байхгүй болсныг баталгаажуулж чадах шаардлага хангасан тандах судалгааны хөтөлбөр боловсруулах ёстой (EFSA., 2024; ДМАЭМБ Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс, Бүлэг 10.4 ШӨХТ-ны халдвар).

ӨХШТ-ны эсрэг вакцинжуулалт хэрэгжүүлэхэд гарч болох эрсдэлийг үнэлэх нөхцөл нь i) эпидемиологийн нөхцөл (ж.нь: тэжээвэр шувуунд гарсан дэгдэлтийн тоо, халдвар авсан зэрлэг шувуудын популяцийн тоо, хөрш нутаг орноос вирус нэвтрэх өндөр эрсдэлтэй эсэх, ii) мэдрэмтгий тэжээвэр шувууны популяцийн шинж байдал (ж.нь: шувууны фермүүдийн нягтшил, удамшлын үнэт чанар бүхий зүйлийн шувуу байгаа эсэх, халдварын үед эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлдэггүй зүйлийн шувуу байгаа эсэх); iii) хүрээлэн буй орчны хүчин зүйл (ус намгархаг, нүүдлийн усны шувуу олноороо чуулдаг газар), iv) нийгэм болон худалдаатай холбоотой хүчин зүйл (ө.х. амьд шувууны уламжлалт зах, хил дамнасан худалдаа) гэх мэт олон хувьсагчаас хамаарна (EFSA, 2023).

ШӨХТ өвчнөөс давхар хамгаалалт болгон вакцинжуулалт хэрэглэх бүс нутгийн тусгайлсан журам байж болно (ж.нь: Европын холбоо [ЕС], 2023).

2. Үйлдвэрлэлийн үйл ажиллагааны тодорхойлолт, ердийн вакцинд тавих наад захын шаардлага

Доорх мэдээлэл нь үндсэндээ АНУ-ын туршлага, энэ улсад А хэвшлийн томууны вакциныг бүртгэж зөвшөөрөл олгох журам, бодлогод суурилсан болно (АНУ-ын ХАА-н департамент, 1995 [2006 онд шинэчилсэн]). Вакцин, ялангуяа идэвхгүйжүүлсэн вакцин үйлдвэрлэх ерөнхий зарчим нь хэд хэдэн вируст, жишээ нь Ньюкаслын өвчинд (3.3.14 бүлэг үзэх) нийтлэг юм.

Энэ гарын авлагын *Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх зарчмын* талаарх 1.1.8 дугаар бүлэгт мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх зааварчилгааг оруулав. Энэ хэсэгт болон 1.1.8 дугаар бүлэгт оруулсан зааварчилгаа нь ерөнхий агуулгатай учир тухайн улсын болон бүс нутгийн шаардлагыг нэмж оруулж болно.

Вакцин үйлдвэрлэх байгууламжийг биоаюулгүй ажиллагааны шаардлага хангасан нөхцөлд ажиллуулна. Хэрэв ШӨХТ вирусээр зориудын халдвар хийх бол ийм судалгаанд ашиглах байр нь тусгаарлан хамгаалах 3 дугаар бүлгийн эмгэг төрүүлэгчид тухайн улсын эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллагаас 1.1.4 бүлэгт заасны дагуу гаргасан наад захын шаардлагыг хангасан байх ёстой.

2.1. Эх омгийн шинж чанар

2.1.1. Биологийн шинж чанар

Аль ч дэд хэвшлийн тухайд, эмгэг төрүүлэх чанараар сул болохыг нь баталгаажуулж шинж чанарыг сайтар тогтоосон томууны А вирусийг олон улсын эсхүл үндэсний баталгаат нөөцөөс авч идэвхгүйжүүлсэн вакцины эх омгийг бэлтгэнэ. ШӨХТ-ны вирусийг вакцины эх омгоор ашиглаж болохгүй. ШӨХТ-ны тухайд ШӨХТ-ны вирусийн гемаглютининий генд суурилан урвуу генетикийн аргаар бэлтгэсэн вакцины эх омог ашиглахыг илүүд үзэх ба ингэхдээ түүний таслагдах хэсгийн дараалал нь ШСХТ-ны H5/H7 дэд хэвшлийнх шиг болгон өөрчилсөн байх хэрэгтэй.

Үндсэн эх омгоос ажлын эх омгийг бэлтгэнэ. Үндсэн болон ажлын эх омгийг тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгч (ТЗЭТ) үгүй эсхүл өвөрмөц эсрэгбие сөрөг (ӨЭБС) хөврөлжүүлсэн өндөг ашиглан бэлтгэнэ. Үндсэн эх омгийг бэлтгэхдээ халдварлах чанартай аллантоины 100 мл-ээс доошгүй эзлэхүүнтэй шингэнээр үндсэн эх омгийг бэлтгэж түүнийг жижиглэн хуваж (0.5 мл) хөлдөөн хатаагаад хадгална.

2.1.2. Чанарын шалгуур үзүүлэлт (ариун чанар, цэвэршилт, гаднын зүйлээс ангид байх)

Бэлтгэсэн үндсэн эх омог ариун, аюулгүй, идэвхтэй, тусгайлан анхааруулж зааж өгсөн гаднын зүйлийг агуулаагүй гэдгийг хянаж/шалгасан байх хэрэгтэй (Бүлэг 1.1.8).

2.2. Үйлдвэрлэх арга

2.2.1. Арга ажиллагаа

Хэсэгчлэн хуваж хадгалсан үндсэн эх омгоос 12-18 сарын хугацаанд үйлдвэрлэх вакцинд хүрэлцэх хэмжээгээр авч эхлээд ТЗЭТ үгүй эсхүл ӨЭБС хөврөлжүүлсэн өндгөнд ажлын эх омгийг бэлтгэх ба үүнээс тухайн вакцины цувралуудыг бэлтгэнэ. Хөлдөөн хатаасан вирус эхний зорчуулалтаар тэр бүр өндөр таньцтайгаар үрждэггүй учраас ажлын эх омгийг шингэн хэлбэрээр –60°C-аас нам температурт хадгалах нь хамгийн сайн арга юм.

Ажлын эх омгийг ариун, изотоник буфер уусмалд (ө.х. ФБУ, pH 7.2) уусган 0.1 мл-д 10^3– 10^4 EID50 орчмыг 9-11 хоногийн бойжилттой ТЗЭТ үгүй эсхүл ӨЭБС хөврөлжүүлсэн өндөгний аллантойсын хөндийд халдварлуулна. Улмаар тэдгээрийг 37°C-д өсгөвөрлөнө. 24 цагийн дотор хөврөлтэй болсон өндгийг зайлуулна. Өндгийг 37°C- д өсгөвөрлөнө. 24 цагийн дотор үхсэн хөврөлтэй өндгийг зайлуулна. Хэрэглэж байгаа вирусийн омгоос өсгөвөрлөх хугацаа хамаарах ба түүнийг хөврөл үхэх нь хамгийн цөөн, вируст материалын гарц хамгийн их байхуйцаар урьдчилан тооцоолно.

Халдвартай өндөгнөөс материал авахын өмнө түүнийг 4°C-д хөргөнө. Өндөгний оройг халдваргүйтгэсний авч дараа нь аллантойны шингэнийг соруулж авна. Түүнд өндөгний шар болон альбуминаас өчүүхэн ч оруулж болохгүй. Бүх шингэнийг 4°C-д яаралтай хадгалах ба бактерийн бохирдолтой эсэхийг шалгана.

Идэвхгүйжүүлсэн вакциныг үйлдвэрлэхийн тулд хураан авсан аллантоины шингэнийг формальдгид (ердийн эцсийн төвшрүүлэг 1/1000, тухайлбал 0.1%-ийн

формалин) аль эсхүл бета-пропиолактон (БПЛ) (ердийн эцсийн төвшрүүлэг 1/2000–1/4000) эсхүл бусад зөвшөөрөгдсөн аргаар боловсруулна. Ямар нэг халдварын амьд вирус үлдэхээргүй болгоход шаардагдах хугацаагаар боловсруулна. Идэвхгүйжүүлсэн ихэнх вакцин идэвхгүйжүүлсэн, өтгөрүүлдэггүй аллантоины шингэн (үндсэн орц) агуулна. Үндсэн орцыг ихэвчлэн эрдэс тос эсхүл ургамлыг тос болон болон гадаргуугийн идэвхт бодисоор цийдмэгжүүлнэ. Яг ямар орц, хэмжээгээр найруулахыг ерөнхийдөө үйлдвэрлэгчийн зүгээс бусдад дэлгээд байдаггүй худалдааны эмзэг асуудал юм.

2.2.2. Субстрат, тэжээлт орчинд тавих шаардлага

Ердийн эсхүл урвуу генетикийн аргаар гаргасан вирусээр бэлтгэсэн томуу өвчний А вирусийн эсрэг идэвхгүйжүүлсэн вакциныг тахианы 9-11 хоногийн бойжилттой ТЭЭТ үгүй эсхүл ӨЭБС хөврөлжүүлсэн өндөг ашиглан үйлдвэрлэнэ. Үйлдвэрлэх арга нь үндсэндээ вирусийг үжилгүй аргаар (Хэсэг Б.1.2 Вирус ялган авах) өсгөвөрлөн олшруулахтай адилхан бөгөөд бүх арга ажиллагааг үжилгүй нөхцөлд гүйцэтгэнэ.

2.2.3. Үйлдвэрлэлийн явцын хяналт

Идэвхгүйжүүлсэн вакцины хувьд вирус бүрэн идэвхгүй болсныг хөврөлжүүлсэн өндгөнд шалгах ба ингэхдээ цуврал бүрээс 0.2 мл-ээр жижиглэн тасалж савласан наад зах нь 10 цодонг авч, цодон бүрийг хамгийн багадаа хоёр удаа ТЭЭТ-гүй эсхүл ӨЭБС хөврөлжүүлсэн өндгөөр зорчуулна. Вирусийн халдварлах чанар арилсан байх ёстой.

2.2.4. Эцсийн бүтээгдэхүүний цувралын шалгалт

Ихэнх улс вакцины үйлдвэрлэл, шалгалтыг хянахад зориулсан техникийн шаардлагыг боловсруулан нийтэлдэг ба үүнд вакцин үйлдвэрлэх явцад болон үйлдвэрлэсний дараа заавал хийх шалгалтыг тодорхойлон оруулсан байдаг.

i) Ариун чанар, цэвэршилт

Мал эмнэлэгт хэрэглэх зориулалттай биологийн материалын ариун чанар болон бохирдолгүйг шалгах аргыг 1.1.9. дүгээр бүлэгт оруулав.

i) Аюулгүй чанар

Идэвхгүйжүүлсэн вакцины тухайд вакцины 2 тунг гурван долоо хоногийн бойжилттой арван шувуунд зөвлөсөн замаар олгон 2 долоо хоногийн турш ажиглах ба энэ хугацаанд өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг эсхүл хэсэг газрын хариу урвал илрэхгүй байх ёстой.

ii) Цувралын идэвх

Вакцин нь ЦНСУ-ын таньцыг илт өсгөж байгаа чадварыг нь ТЭЭТ үгүй эсхүл ӨЭБС шувуунд шалгах замаар томууны А вакцины идэвхийг голчлон үнэлнэ. Томууны А вирусийг халдварт өртсөн эзэн амьтны эсэд бэхлэгдэн цааш нэвтрэхийг хориглох чадвартай учраас дээрх аргаар тодорхойлдог гемаглютинины уургийн эсрэгбие нь томууны вирусийг эсэргүүцэх хамгийн хүчтэй бодис болох нь хүлээн зөвшөөрөгдсөн бөгөөд дархлааны эхний бодитой хамгаалалт болж өгдөг. ШСХТ-ны вирусийн дэд хэвшлээс хамгаалах зорилгоор бэлтгэсэн вакцины идэвхийг шалгахдаа шингэлсэн гурван тун хэрэглэн ШӨХТ-ны вирусээр зориуд халдвар хийж идэвхийг шалгадаг ердийн аргыг (жишээ нь 3.3.14-р бүлэг) мөн ашиглаж болно. ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирусийн эсрэг идэвхгүйжүүлсэн вакцины тухайд идэвхийн шалгалтыг дархлааны хариу урвалыг хэмжих эсхүл зориуд халдвар хийн өвчлөл, хорогдлын түвшинг үнэлэх (зөвхөн ШӨХТ), амьсгалын (ам залгиур эсхүл мөгөөрсөн хоолой) болон гэдэсний (хам сүв) замд халдвар хийсэн вирусийн репликаци буурах тоон үзүүлэлтэд тулгуурлан хийж болно. Гемагглютинин эсрэгтөрөгчийн агууламжийг үнэлснээр вакцины дараагийн цувралын идэвхийг *in vitro* таамаглан тооцоолох боломжтой болно.

iii) Хадгалааслагч

Олон тунгаар савалсан вакцинд хадгалааслагч хэрэглэж болно.

2.3. Вакцинд зөвшөөрөл олгоход тавих шаардлага

2.3.1. Аюулгүй чанарын шаардлага

i) Вакцин хэрэглэх болон үл хэрэглэх заалттай амьтанд аюулгүй байх чанар

Томууны А вирусийн ихэнх идэвхгүйжүүлсэн вакцинд тахиа, цацагт хяруулд хэрэглэхээр зөвшөөрөл олгосон байдаг. Вакцин хэрэглэх заалттай амьтанд хээрийн туршилт хийж вакцины бүтэн тунг тэсвэрлэх чадвар, аюулгүй чанарыг тогтооно. Саяхнаас томууны А вирусийн идэвхгүйжүүлсэн вакцины хэрэглээг өргөжүүлж нугас, галуу, бусад шувуу, амьтны хүрээлэнгийн шувуунд хэрэглэдэг болгосон байна. Шошгоны бус аливаа заалтаар вакциныг маш болгоомжтой хэрэглэх бөгөөд өвчинтэй тэмцэх туршлагатай малын эмчийн хяналтын дор тухайн зүйлийн амьтныг эхэлж вакцинжуулан туршиж үзсэн байх ёстой. Тосон суурьтай вакцин олгож байгаа хүн өөрийгөө санамсаргүй тарихаас болгоомжлох хэрэгтэй.

ii) Сулруулсан болон амьд вакцин эргэж хоруу чанартай болох

Зөвхөн томууны А вирусийн идэвхгүйжүүлсэн вакцин хэрэглэхийг зөвлөмж болгодог. Вакцины вирусийн генийн хэсэг байгалийн вирусийнхтэй генийн солилцоонд орж илүү эмгэг төрүүлэх чанартай байгалийн вирус бий болгох боломжтой учраас ямар ч дэд хэвшлийн эсрэг томууны уламжлалт амьд вакцин хэрэглэхийг зөвшөөрдөггүй.

iii) Хүрээлэн буй орчинд нөлөөлөх байдал

Байхгүй.

2.3.2. Үр нөлөөнд тавих шаардлага

i) МАА-н үйлдвэрлэлд

Эрх зүйн зохицуулалтын хүрээнд томууны А вирусийн вакцины үр нөлөөг статистикийн хувьд ач холбогдол бүхий тооны нэг бүлэг ТЗЭТ үгүй эсхүл ӨЭБС тахианд зориуд халдвар хийж шалгахад тэнцсэн байх ёстой. Энэ шалгалтыг вакцин хийснээс хойш хамгийн багадаа гурван долоо хоногийн дараа вакцин олгож байгаагүй популяцид 90 ба түүнээс дээш хувийн хорогдол үүсгэх тунгаар ШӨХТ-ны вирусийн халдвар хийж явуулна. Зориуд халдвар хийх стандартчилагдсан тун болох 10^6 тахианы хөврөл халдварлуулах дундаж тунг хамгийн өргөн ашигладаг. Вакцин олгосон бүлэгт хорогдлоос хамгаалах түвшин хамгийн багадаа 90% байх ёстой. ШСХТ-ны хувьд халдвар хийх туршилтын ажилд хорогдлыг авч тооцдоггүй учир ам залгиур эсхүл хам сүвээр вирус гадагшласан шувууны тоо болон/эсхүл гадагшласан вирусийн таньцын хооронд статистикийн хувьд үнэмшил бүхий бууралтыг вакцин олгоогүй болон вакцин туршсан бүлгийн хооронд харьцуулж гаргана. Үр нөлөөг тогтоохдоо өндөглөлт буурахаас сэргийлэх зэрэг хамгаалалтын бусад хэмжүүрийг ашиглах боломжтой.

Эсрэгтөрөгчид тавих наад захын шаардлагыг тогтоохдоо нэг тунд 50 PD_{50} буюу 3 мкг гемагглютинин байхыг зөвлөдөг (Swayne & Sims, 2020). Хээрийн шувуудын хамгийн бага ЦНСУ-ын таньц нь хорогдлоос хамгаалахад 1/32, эсхүл халдвар хийсэн вирус репликацлагдах эсхүл эсрэгтөрөгчийн хувьд ойр хамааралтай вакцины болон халдвар хийх вирус гадагшлалтыг бууруулахад 1/128-аас их байх ёстой.

Томууны байгалийн омгийн эсрэг хэрэглэх вакциныг шаардагдах үр нөлөөтэй (эмнэл зүйн шинж үзүүлэн өвчлөхөөс хамгаалах, вирус гадагшлалтыг ихээхэн бууруулах) байлгах, вакцины төрлөөс үл хамааран вакцины чанар алдагдахыг дээд зэргээр багасгахад тохиромжтой эсрэгтөрөгч (ө.х. тухайн үед эргэлдэж байгаа вирустэй эсрэгтөрөгчийн хувьд тохирохоос) хэрэглэх нь амин чухал хүчин зүйл юм. Эсрэгтөрөгчийг сонгохдоо зэхэц вакцины омог болон хээрийн

омгийн өсгөврийн HA1 уургийн молекулын болон эсрэгтөрөгчийн хамаарлыг үндэслэнэ.

Вакцины болон байгалийн омог хоорондоо эсрэгтөрөгчийн хувьд ойр хамааралтай байхад ялангуяа идэвхгүйжүүлсэн вакцины тухайд цус наалдалтыг саатуулах урвалын таньц нь вакцины хамгаалалттай харилцан шүтэлцээтэй байдгийг хэд хэдэн судалгаа харуулжээ. Харин шинэ үеийн вакцин (ж.нь: гурван өвчнөөс хамгаалах HVT-векторт эсхүл өөрөө хуулбарлагдах биенцэр) эсийн дархлааг хүчтэй өдөөж өгдөг учраас цус наалдалтыг саатуулах урвалын таньц нь вакцины хамгаалалттай төдийлөн шүтэлцдэггүй болох нь тогтоогдсон байна.

ii) Тэмцэх, устгах арга хэмжээнд

Үр нөлөө нь МАА-н үйлдвэрлэлийнхтэй ижил байна.

2.3.3. Тогтвортой чанар

Зөвлөсөн нөхцөлд хадгалахад эцсийн бүтээгдэхүүн болгон гаргасан вакцин идэвхээ багадаа 1 жил хадгална. Идэвхгүйжүүлсэн вакциныг хөлдөөж болохгүй.

3. Биотехнологид суурилсан вакцин

3.1. Бэлэн вакцин, тэдгээрийн давуу тал

Томууны А вирусийн гемагютининийг кодлогч генийг томууны бус амьд вектор вируст суулгах замаар томууны А хэвшлийн эсрэг рекомбинант амьд вакцин үйлдвэрлэн тэжээвэр шувууг томууны А вирусийн эсрэг дархлаажуулахад хэрэглэж байна. Рекомбинант амьд векторт вакцин нь томууны А вирусийн эсрэг идэвхгүйжүүлсэн вакцинаас дараах хэд хэдэн давуу талтай: 1) салстын, шингэний, эсийн дархлааг өдөөнө; 2) хамгаалалтыг эрт тогтоох зорилгоор өндөг даруулах биохамгаалалтай байранд байхад нь *in ovo* болон нэг хоногийн настай олон тооны шувуунд нэг дор олгох боломжтой; 3) томууны бүх А вируст нийтлэг байдаг нуклеопротеин болон матрикс эсрэгтөрөгчийн эсрэгбие үүсгэхгүй учраас халдвар авсан шувууг халдвар аваагүй шувуунаас ийлдэс судлалын шинжилгээгээр хялбархан ялгаварлах боломж олгоно, өөрөөр хэлбэл халдвартай амьтныг вакцинжуулсан амьтнаас ялгаварлана. Ийм учраас томууны А вирусийн бүлгийн эсрэгбиеийг (нуклеопротеин болон эсхүл матрикс) илрүүлэхэд зориулсан АГНТУ эсхүл ЕЛИЗА шинжилгээгээр зөвхөн байгалийн халдвар авсан шувуунд эсрэгбие илэрнэ. Гэвч рекомбинант амьд вакцины омог репликацид орох нь суларсан байж болох учраас байгалийн халдварт өртсөн эсхүл векторт болон гемаглютинины ген суулгасан вирусийн эсрэг вакцинаар үүсгэсэн дархлаатай байсан шувуунд хамгаалах дархлаа тогтоохгүй эсхүл хагас дутуу үүсгэдэг дутагдалтай. Харин хоногийн настай дэгдээхэй болон өсвөр шувуунд хэрэглэвэл эхээс дамжиж ирсэн эсрэгбие вектор вируст болон вакцины үр дүнд хэр зэрэг нөлөөлөх нь векторын төрлөөс хамаарч янз бүр байх буюу өөрөөр хэлбэл идэвхгүйжүүлэх нөлөө нь Ньюкаслын өвчний вируст хамгийн хүчтэй, харин цаашаа шувууны тахлын вирус, HVT вектор гэсэн дараалаар нөлөө нь буурна. Үүнээс гадна вектор нь цөөн хэдхэн амьтанд халдварладаг амьд вирус учраас тийм векторт вакциныг хэрэглэхэд үр дүнтэй нь тогтоогдсон амьтны зүйлд л зөвхөн хэрэглэх ёстой. Ийм онцлогтой учраас эдгээр зэхэц вакциныг янз бүрийн нас, зүйлийн шувууг нэгэн зэрэг хамруулах шаардлагатай байдаг яаралтай вакцинжуулалтад сонгон хэрэглэдэггүй (EFSA, 2023).

A/turkey/Ireland/1378/1983 (H5N8)-д зориулсан, H ген суулгасан, шувууны цэцэг өвчний рекомбинант rFPV-H5 вакциныг 1980-аад оны эхээр зохион бүтээсэн бөгөөд 1998 онд Мексикт ШСХТ H5N2-ын эсрэг хэрэглэх зөвшөөрөл олгосон юм. Энэ вакциныг зарчмын хувьд Мексик улсад эхэлж хэрэглээд улмаар Төв Америкийн хэд хэдэн улс болон Вьетнам улсад өргөжүүлэн 1998-2016 онд 9 тэрбум тун вакцин хэрэглэжээ. H ген суулгасан энэхүү rF- PV-H5 вакциныг A/chicken/Mexico/P-14/2016 (H5N2) вакцин болгон шинэчилсэн байна. A/chicken/Guanajuato/07437-15/2015 (H7N3)-аас авсан гемаглютининий ген суулгасан rFPV-H7 вакциныг хөгжүүлж 2018 онд Мексик улсад ШӨХТ-ны H7N3 эсрэг хэрэглэх зөвшөөрөл олгосон ба A/goose/Guangdong/1996 (H5N1, удмын бүлэг 0)-аас авсан H ба N ген суулгасан rFPV-H5 вакциныг Хятадад 2005 онд ШӨХТ-ны H5N1 эсрэг хэрэглэсэн. rFPV вакциныг эхийн дархлаа нь янз бүр байсан хоногийн настай дэгдээхэйд хэрэглэхэд үр дүнтэй байх боломжтой. Гэвч өмнөх халдварын эсхүл вакцинжуулалтын улмаас өвчний үүсгэгчээс хамгаалах хүчтэй дархлаа үүснэ гэсэн хүлээлт байгаа бол хоногийн настай дэгдээхэйд хэрэглэх рекомбинант амьд вакцины үр дүнг баталгаажуулсан байх шаардлагатай ба

дархлааг өндөр түвшинд тогтоохын тулд өөр вакцинтай хавсарч хэрэглэх рекомбинант вакциныг хэрэглэснээс хойш 10-аас доошгүй хоногийн дараа томууны А вирусийн идэвхгүйжүүлсэн вакцины сэдээх тунг олгох шаардлага гарч болох юм (EFSA, 2023).

Ньюкаслын өвчний вирусийг томууны гемаглютининий генийг экспреслэдэг вектороор мөн ашиглаж болно. H5 вирусийн ГА генийг (rNDV-H5) экспреслэдэг Ньюкаслын өвчний рекомбинант вируст (rNDV) вакцин нь тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй тахианд зориуд халдварлуулсан хоруу чанартай Ньюкаслын өвчний вирус, ШӨХТ-ны H5N2 вирусийн аль алинаас нь хамгаалдаг нь тогтоогджээ. Үүнтэй адилхан A/goose/Guang- dong/1996 (удмын бүлэг 0)(H5N1)-ийн H генийг экспреслэдэг Ньюкаслын өвчний ЛаСота вируст вакцинд суурилсан рекомбинант вирусийг Хятадад (Бүгд найрамдах Хятад ард улс) үйлдвэрлэж туршихад дээрх аль ч вирусээс хамгаалах үр дүнтэй байсныг мэдээлжээ. Энэхүү rNDV-H5 (удмын бүлэг 0) вакциныг 2.3.4-р удмын бүлэг болон 2.3.2-р удмын бүлгийн вирусийн гемаглютининий ген суулгах замаар хоёр удаа шинэчлэн өргөн хүрээнд хэрэглэсэн байна. A/chicken/Mexico/435/2005 (H5N2)-ын H генийг суулгасан rNDV-H5 вакциныг хөгжүүлж Мексикт ШСХТ H5N2 томууны эсрэг хэрэглэх зөвшөөрөл олгон хэрэглүүлжээ. A/chicken/Iowa/04-20/2015 (H5N2) (Gs/ GD шугам, удмын бүлэг 2.3.4.4) вирусийн H ген суулгасан rNDV-H5 вакцин нь Ньюкаслын өвчний вирусийн вектор болон суулгасан H гений эсрэг дархлаагүй тахиаг ШӨХТ нэг угсааны H5N2 вирусийн зориудын халдвараас хамгаалж байсан ба харин rNDV-H5 вакциныг эхийн дархлаатай эсхүл Ньюкаслын өвчний эсрэг болон H5 гемаглютинин уургийн эсрэг сайтар дархлаажуулсан тэжээвэр шувуунд эхний эсхүл сэдээх вакцинаар хэрэглэхэд үр дүн өгөөгүй ажээ). rNDV-H5 вакцин нь Ньюкаслын өвчний эсрэг эсхүл H5 эсрэгбие агуулаагүй тахианд эхний вакцинжуулалтад эсхүл Ньюкаслын өвчний эсрэг эсхүлH5 эсрэгбиетэй тахианд томууны А идэвхгүйжүүлсэн вакцинаар сэдээлт хийхээр бол эхний вакцинжуулалтад хэрэглэхэд үр дүнтэй. rNDV-H5-ын гол давуу тал нь түүнийг өндөг даруулах байр эсхүл гадаа шүрших аргаар бага зардлаар өргөн хүрээнд хэрэглэх боломжтойд оршино (EFSA, 2023).

2010 оноос эхлэн A/swan/Hungary/4999/2006 (Gs/GD шугам, удмын бүлэг 2.2) вирусийн гемаглютининий ген суулгасан rHVT-H5 вакциныг Бангладеш. Египт, Ирэк, Пакистан, Вьетнам гэх мэт хэд хэдэн улсад ШӨХТ-ны H5Nx Gs/GD шугамын вирусийн эсрэг, Мексик улсад ШСХТ-ны H5N2 вирусийн эсрэг хэрэглэхийг зөвшөөрч хэрэглэсэн юм (EFSA, 2023). Энэхүү rHVT-H5 вакцин нь ШӨХТ-ны олон янзын H5 вирусийн эсрэг өргөн хүрээний хамгаалалт тогтоосон байна. Европт Голланд улсад өндөглөгч тахианд, Итали улсад бордооны цацагт хяруулд HVT-H5 вакциныг ДНХ эсхүл дэд нэгжийн вакцинтай хамт хэрэглэн 50 хоногийн дараа ШӨХТ-ны 2.3.4.4b өсгөврөөр халдваруулж туршихад 100% амьд үлдэж 2.3.4.4b удмын бүлгийн вирусээс хамгаалагдсан байна (EFSA. 2023).Үүнээс гадна rHVT вектор болон H5 гемаглютинин уургийн эсрэг эхээс гаралтай эсрэгбие хоногийн настай байхад нь нэг удаа вакцинжуулсны дараах махны чиглэлийн тахианы вакцины үр дүнд үзүүлэх сөрөг нөлөө хамгийн бага түвшинд байсан байна. Марекийн өвчний вирус хаа сайгүй тархсан нутагт болон Марекийн вакцин хэрэглэх шаардлага гарсан үед rHVT-H5 вакциныг шувууны ферм дээр хожим хэрэглэнэ гэхгүйгээр шууд өндөг даруулах байранд зөвхөн өндгөнд *in ovo* эсхүл хоногийн настай дэгдээхэйд хэрэглэх хязгаар тогтоосон байдаг. Үүнээс гадна rHVT-H5 вакцины хөгжүүлэлт дуусаж байна. H5-ын янз бүрийн удмын бүлгийн эсрэг хамгаалах хүрээг өргөтгөх зорилгоор эдгээр зарим бүтээгдэхүүнд ГА-ины оруулга хийхдээ компьютерийн загварчлал ашиглан оновчийг нь олохыг чухалчлан ажиллаж байна. Үүнээс гадна rHVT-H9 вакциныг Азийн зарим улсад туршиж байгаа.

Үндсэндээ шингэний хүчтэй дархлаа тогтоодог, бүхэл вируст идэвхгүйжүүлсэн вакцинтай харьцуулахад салстын, шингэний, эсийн дархлааг бүхэлд нь хамарсан өргөн хүрээтэй дархлаа тогтоодог рекомбинант амьд векторт вакциныг уг вакцины омогт тэсвэртэй байгалийн омог үүсэхээс өмнө шувууны аж ахуйд удаан хугацаагаар ашигласан учраас түүний үр нөлөөг хэвийн хадгалахын тулд илүү ойр ойрхон шинээр шалган үнэлж байх шаардлагатай. Хятадад (Бүгд найрамдах Хятад ард улс) ШӨХТ-ны H5 болон/эсхүл H7 халдвараас хамгаалах гэдэсний үрэвслийн рекомбинант вирусийг гарган авч тэжээвэр нугасанд хэрэглэж туршихад үр дүнтэй нь харагдсан байна (Zhao et al., 2024).

A/Gyrfalcon/Washington/40188-6/2014 (H5N8) (Gs/GD шугам, удмын бүлэг 2.3.4.4) вирусийн H ген суулгасан репликацид ордоггүй гемаглютининд суурилсан РНХ-ийн хэсэг агуулсан болон ДНХ вакцинуудыг АНУ-д тэжээвэр шувуунд хэрэглэх зөвшөөрөл олгоод байна. РНХ хэсэг агуулсан H5 вакцин нь rHVT-H5 болон идэвхгүйжүүлсэн H5N2 вакцины хамт АНУ-ын вакцины банкад орно. РНХ хэсэг агуулсан H5 вакциныг идэвхгүйжүүлсэн, урвуу генетикийн H5Nx вакциныг орлуулан сэдээх вакцинаар хэрэглэхэд үр дүнтэй нь нотлогджээ. A/duck/China/E319-2/2003 (Gs/GD шугам, удмын бүлэг 2.3.3) вирусийн H ген суулгасан

бакуловирусийг Иран, Ирак, Египед, Иордан, Мексик гэх мэт хэд хэдэн улсад тэжээвэр шувуунд хэрэглэхийг зөвшөөрчээ). Вакцины энэ технологийг хэрэглээд долоон 7 хоногийн настай жирийн эрлийз нугасанд зориудын халдвар хийхэд ШӨХТ-ы 2.3.4.4b удмын бүлгийн вирусийн гадагшлалтыг статистикийн магадлалтайгаар бууруулж байсан ба Франц улсад 2023 оны намраас энэ вакциныг нугасанд урьдчилан сэргийлэх вакцинжуулалтад хэрэглэжээ (EFSA2023). Энэ төрлийн вакцин зөвхөн томууны А вирусийн гемаглютинин өвөрмөц уургийг агуулах тул нуклеопротеин/матрикс уургийн эсрэгбиеийг ялган илрүүлэхэд зориулсан шинжилгээ хийж ийлдэс судлалаар ХАВАЯ ажлыг хялбар хийж болно. Гэвч томууны А вирусийн эсрэг векторт болон ердийн вакцины хамгаалах чанарын талаарх үйлдвэрлэлийн тайлангаас үзэхэд урт насалдаг тэжээвэр шувууг вектор вакцины дан тунгаар томуунаас хамгаалах боломжгүй учраас үйлдвэрлэл дээр шувууг томуунаас удаан хамгаалахын тулд томууны А вирусийн идэвхгүйжүүлсэн вакцин эсхүл репликацид ордоггүй, гемаглютининд суурилсан вакцинаар сэдээх вакцинжуулалт хийх шаардлагатай гэж үзжээ. Бакуловируст бусад рекомбинант уураг ашигласан зэхэц вакциныг бусад ГА-ины дэд хэвшилд зориулсан байна.

Өөрөө хувилагдах РНХ-д суурилсан вакцины технологи тун саяхнаас бэлэн болов. Өөрөө хувилагдах рекомбинант РНХ нь *in vivo* нөхцөлд ганц мөчлөгөөр хувилагддаг учраас тэдгээр нь вакцинжуулсан шувуудын хооронд тархахгүй учраас өвчин үүсгэхгүй бөгөөд харин шингэний болон эсийн дархлаа аль алийг өдөөж өгнө. Франц улсад эрлийз нугасанд вакциныг туршиж 2.3.4.4b удмын бүлгийн вирусээр халдвар хийхэд вирусийн гадагшлалтыг бууруулах ач холбогдолтой болох нь тогтоогджээ. Уг вакциныг Унгарт галууны аж ахуйд туршиж байна (EFSA, 2023).

Рекомбинант аденовирус, салмонелл, лактобацилл, вакциниа, шувууны лейкозын вирус, төрөл бүрийн ургамлын эсхүл эсийн өсгөвөр, халдварт ларинготрахейтийн вирус зэрэг *in-vivo* эсхүл *in-vitro* экспреслэх систем ашиглан гемаглютининд суурилсан, томууны А H5 болон H7 вирусийн эсрэг вакциныг хөгжүүлж байна.

Вирус төстэй биенцэр (ВТБ) нь дархлаа сайн тогтоодог, аюулгүй, олон талын ашиглай шинж чанартай гэх мэт ач холбогдолтой учраас өнгөрсөн цөөн хэдэн жилд түүнийг мал эмнэлгийн вакцины үйлдвэрлэлд ч ашиглах болов. ВТБ нь вирусийн өөрөө эмхэрдэг уургийн хам нэгдэл бөгөөд бүтцийн хувьд эх вирусийнхээ бүтээц болон зохион байгуулалттай маш адилхан. ВТБ ашиглан шувууны томууны вакцины загвар бэлтгэн туршихад үр дүн өгөх найдвар төрүүлж байна.

3.2. Биотехнологийн вакцинд тавих тусгай шаардлага

Томуу өвчний вирусийн гемаглютининий ген суулгасан амьд рекомбинант векторт вакцин нь түүнийг үл хэрэглэх зүйлийн шувуунд үзүүлэх хоруу чанарын эрсдэл, хэрэглэх заалттай зүйлийн шувуунд үзүүлэх хоруу чанар нь цаашид нэмэгдэхгүй болохыг тогтоосон хүрээлэн буй орчинд үзүүлэх нөлөөний үнэлгээг бүрэн хийсэн байх шаардлагатай.

4. Вакцинжуулсан тэжээвэр шувууны суурь болон вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэх тандалтын арга

Халдвартай амьтныг вакцинжуулсан амьтнаас ялгаварлах (ХАВАЯ) арга нь ялангуяа хөгжиж буй улс оронд эдийн засгийн хохиролтой арга болох шувууг бөөнөөр нь устгах аргыг хэрэглэхгүйгээр ШӨХТ болон ШСХТ-ны H5/H7 дэд хэвшлийг бүрэн устгах боломж олгодог нэг шийдэл болж байна. Энэ стратеги нь вакцинжуулалтаас илүү давуу талтай (хүрээлэн буй орчинд вирус бага) бөгөөд харин халдвартай суурийг ялган тогтоодог учраас өвчинтэй тэмцэх нэмэлт арга хэмжээ, тэр дундаа халдвартай суурийг бүхэлд нь устгах арга хэмжээ авах үндэслэл болж өгнө. ХАВАЯ-ын тулд вакцинжуулсан популяцид хэрэглэдэг илрүүлэлтийн хоёр үндсэн аргын аль нэгийг хэрэглэнэ. 1) томууны А вирусийг илрүүлэх (‘вирусээр ХАВАЯ’), эсхүл 2) томууны А байгалийн вирусийн халдварын эсрэгбие илрүүлэх (‘ийлдэс судлалаар ХАВАЯ’). Шувууны суурийн түвшинд хэрэглэх хялбар арга бол вакцинжуулсан суурьт вакцинжуулаагүй илрүүлэгч (сентинел) шувуу оруулж маллаад түүнд тогтмол хяналт-шинжилгээ хийх арга боловч маш олон тооны шувууны дундаас илрүүлэгч шувууг хайж олохоос эхлээд бэрхшээл учирна. Өөр нэг хувилбар буюу туслах аргад вакцинжуулсан шувуунд зэрлэг вирусийг эсхүл вирусийн эсрэгбиеийн аль нэгийг илрүүлэх замаар зэрлэг вирусийн халдварыг илрүүлэх арга юм. Байгалийн вирусийг илрүүлэхэд вакцинжуулсан популяцид өдөр бүр гардаг хорогдол болох үхсэн шувууны (таамаг сорьц) эсхүл өвчилсөн шувууны ам залгиурын эсхүл хам сүвний арчдасыг тус тусад нь аваад эсхүл нийлүүлээд бодит цагийн УТ-ПГУ зэрэг молекул шинжилгээний аргаар шинжилнэ. Шувууны томууны тухайн үед эргэлдэж байгаа вирусийг илрүүлэхэд вакцинжуулсан шувуудад хийх хяналт-шинжилгээнд ашиглах молекулын шинжилгээ хамгийн мэдрэмтгий аргад тооцогдоно. Тэдгээр нь сорьц авсан тэр цаг хугацаанд шувууны суурьт эргэлдэж байгаа вирусийг шууд, хурдан илрүүлж вирусийн дэд хэвшил,

эмгэг төрүүлэх хэвшлийн мэдээллийг хуримтлуулна. Энэ арга ажиллагааны үр нөлөө нь ихэнхдээ авсан сорьцын тоо болон давтамжаас хамаарна (Harder нар, 2023). ШӨХТ-ны эсрэг шувууны аж ахуйд хийсэн вакцинжуулалтын дараа хийх тандах судалгаанд EFSA-ийн шинжлэх ухааны зөвлөл үнэлгээ хийсэн байна (EFSA,2024).

Энэ үнэлгээний хүрээнд хийсэн үзүүлэх сургуулилт, загварчлалаар тогтоосон давтамжийн дагуу сорьц, үүний дотор үхсэн бүх шувууг (зорилтот амьтны зүйл, мэдрэх чанарын байвал зохих төвшнөөс хамааран 5, 10, 15, 20) цуглуулан түүнийгээ 48 цагийн дотор илгээх нь тандах судалгааг хамгийн үр дүнтэй болгодог арга болохыг тогтоосон байна. Сорьц авах зайг багасгаж дээж авах шувууны тоог нэмбэл тандах судалгаагаар эрт илрүүлэх мэдрэх чанар нь дээшилнэ. Өвчнөөр тайван болохыг нотлон харуулах болон урьдчилан сэргийлэх вакцинжуулалтын дараа ШӨХТ-ы вирусийг эрт илрүүлэхэд суурь шувуу бүрээс 15 хүртэлх бүх үхсэн шувуунд вирус судлалын шинжилгээг вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй аль аль шувуунд хийх идэвхгүй тандалттай хамтруулан сар тутамд хийх нь зүйтэй. Вакцинжуулсан тэжээвэр шувуунд ажиглагддаг эмнэл зүйн тодорхой шинжгүй халдварын үед шал, тааз, хана, тэжээлийн онгоц, үүр, тор, сэнс, мөн түүнчлэн агаар, ус, бас услуурт тогтсон өнгөрөөс арчдас, гутлын углаашны наалдац хэлбэрээр цуглуулсан орчны сорьцод халдварын аюулгүй бөгөөд хэмнэлттэй байдлаар вирус судлалын шинжилгээ хийх боломжийн хувилбар байж болох эсэхийг сайтар хяналттайгаар баталгаажуулах шаардлагатай хэвээр байна (EFSA, 2024; Harder нар, 2023).

Ийлдэс судлалаар ХАВАЯ-ын тулд вакцинжуулсан популяци байгалийн халдварт өртсөнийг илрүүлэх боломжтой байхаар тооцож вакцинжуулна. Үүний тулд хэд хэдэн арга хэрэглэдэг. Эхнийх нь: байгалийн вирусийн омогтой гемаглютининий дэд хэвшлээр адилхан боловч нейраминидаза (N)-гаараа өөр вирус агуулсан вакцин хэрэглэнэ. Байгалийн омгийн вирусийн N-ийн эсрэгбие халдварыг илтгэх жинхэнэ маркер болж өгнө. Энэ аргыг 2000 онд Италид ШСХТ H7N1 сэргэн дэгдэхэд хэрэглэсэн ба идэвхгүйжүүлсэн H7N3 вакцин хэрэглэж шинжилгээгээр N3 эсрэгбие илэрвэл тэр нь вакцинжуулсан суурь болохыг, харин N1 эсрэгбие илэрвэл халдвартай болохыг, N1 болон N3 эсрэгбие хоёул илэрвэл вакцинжуулсан суурьт халдвар байгаа гэж тус тус тогтоож байжээ (Capua нар, 2003). Тухайн үед эргэлдэж байгаа байгалийн вирусээс өөр N эсрэгтөрөгчтэй зэрлэг вирус сэргэн дэгдэхэд эсхүл бага болон дундаж орлоготой олон улс орон дахь амьд шувууны захад H5Nx (Gs/GD шугам), H9N2 болон бусад NA дэд хэвшлийн вирус байгаа шиг өөр N эсрэгтөрөгчтэй дэд хэвшлийн вирус нэгэнт эргэлдэж байгаа бол энэ системийг хэрэглэхэд зарим асуудал үүсэж болох юм (Swayne & Sims, 2020). Ийлдэс судлалаар ХАВАЯ хоёрдох хувилбар нь зөвхөн HA-тай вакцин, өөрөөр хэлбэл репликацтай эсхүл репликацгүй рекомбинант вакцин хэрэглэх тохиолдолд баталгаажсан, сонгомол АГНТУ болон нуклеопротеин эсхүл матрикс уурагт суурилсан ЕЛИЗА аргыг вакцинжуулсан шувуунд халдвар байгааг илтгэх эсрэгбие илрүүлэхэд хэрэглэх боломж олгоно. Эцэст нь идэвхгүйжүүлсэн вакцин хэрэглэсэн нөхцөлд вирусийн бүтцийн бус уургийн эсхүл M2e уургийн эсрэгбиеийг илрүүлэх аргыг тодорхойлон боловсруулжээ (Lambrecht нар, 2007). Энэ системийг үйлдвэрлэлийн нөхцөлд хараахан баталгаажуулаагүй байна.

Урт насалдаг шувуунд ДИВА ийлдэс судлалын тандалт хийх нь өнгөрсөн хугацаанд халдвар байхгүй байсныг харуулдаг учраас тодорхой муж, бүс нутаг эсхүл хамгаалалттай аж ахуй халдваргүй байсныг мөшгөн тогтоож нотлон харуулах ач холбогдолтой. Гэвч ийлдэс судлалын ХАВАЯ шинжилгээ нь тэжээвэр шувуунд ШСХТ-ы халдварын вирус эндемик байдлаар хамт эргэлдэж байгаа нөхцөл байдалд (ж.нь: Ази, Африк, Ойрхи Дорнодод H9N2) түүний үр дүнд үнэлгээ өгөхөд бэрхшээлтэй. Учир нь ийлдэс судлалын ихэнх ХАВАЯ арга нь томууны бүх А вируст нийтлэг байдаг бүтцийн уургийн эсрэгбие илрүүлэхэд чиглэгдэнэ. Ийм учраас ШСХТ эндемик тархалттай нутагт вакцинжуулсан шувууны суурьт сэжигтэй байгаа дэд хэвшлийг илрүүлэн тогтооход дэд хэвшлийн вируст өвөрмөц ПГУ-аар илрүүлэх шинжилгээ хийх нь хамгийн зохистой арга юм.

Аливаа вакцинжуулалтыг эпидемиологийн тухайн нөхцөл байдал, нийгэм эдийн засгийн онцлог, вакцинжуулалтын зорилготой уялдуулан боловсруулсан, өгөөжөө өгөх тандах судалгаатай зэрэгцүүлэн явуулна. Европын холбооны (EU) 2023/36148 баталсан журмаар Европын холбоонд ШӨХТ-ы эсрэг вакцинжуулах боломж бүрдүүлсний дээр түүнд яаралтай болон төлөвлөгөөт вакцинжуулалттай уялдуулсан тандалт хийхэд мөрдөх тусгай шаардлагыг бас тусгасан байна.

5. Вирусийн зэрлэг омгийн шинэ хувилбар гарахаас сэргийлэн вакцины эх омогт тасралтгүй үнэлгээ хийх, шинэчлэх

Евроази, хойд Америкийн ШӨХТ-ны олон янзын H5 вирусээр тахианд зориуд халдвар хийхэд ШСХТ-ны H5 идэвхгүйжүүлсэн вакцины эх омог, H5 ген суулгасан шувууны цэцэг өвчний рекомбинант вирус нь өргөн хүрээнд солбицон хамгаалж байсан түүх бий. Мексик улсад 1995 онд ШӨХТ өвчинтэй тэмцэх ажлын хүрээнд тэжээвэр шувуунд томууны А вирусийн эсрэг вакцин хэрэглэж 1995 оны 6 сар гэхэд ШӨХТ-ны омгийг устгасан ч ШСХТ H5N2 вирусийн эргэлт үргэлжилж байсан учраас H5N2-ын эсрэг вакцинжуулалтыг хэрэгжүүлсэн юм. 1994 онд бэлтгэсэн эх омгийн идэвхгүйжүүлсэн вакцинаар үүсгэсэн

дархлаагаар үл хамгаалагдах ШСХТ-ны эсрэгтөрөгчийн хувьд ялгаатай H5N2 олон шугамын вирус хэдхэн жилийн дотор шинээр үүссэн байна. Үүний адилаар 2005 оноос хойш Хятад, Индонез, Египет, Ази, Ойрх Дорнодын янз бүрийн улсад ШСХТ-ны идэвхгүйжүүлсэн, сонгомол H5 вакцины эх омгоор, тэр бүү хэл зах зээлд гаргасан вакцинд хэрэглэдэг, урвуу генетикийн аргаар гарган авсан H5 вакцины эх омгоор тогтоосон дархлаанд үл хамгаалагдах ШӨХТ-ны H5Nx Gs/GD шугамын зэрлэг вирус шинээр тохиолдох болсон юм. Мөн түүнчлэн идэвхгүйжүүлсэн вакцины эх омогт тэсвэртэй ШСХТ-ны H9N2 зэрлэг омог ч идэвхгүйжүүлсэн вакцины дан эх омгийг удаан хугацаагаар ашигласны дараа Ази болон ойрх Дорнодын олон улс оронд тохиолдох болов. Эдгээр эсрэгтөрөгчийн шинж чанартай хувилбарууд шинээр гарч ирээд байгаа нь вакцин хэрэглэсэнтэй холбоотой юу эсхүл вакциныг буруу хэрэглэснээс болсон уу гэдэг нь тодорхойгүй байгаа ба ямартай ч вирус ийнхүү үл танигдах мутант болсон нь вакцины эх омгийг тухайн эргэлдэж байгаа зэрлэг омогтой эсрэгтөрөгчийн хувьд тохирч байхаар өөрчлөн янз бүрийн удмын бүлгийн вирусээс бүрэн хамгаалдаг болгох шаардлагатайг харуулна. Вирусийн янз бүрийн удмын бүлгээс бүрэн хамгаалдаг болгохын тулд Хятад улс идэвхгүйжүүлсэн H5Nx (Gs/GD шугам) эх омгийг арав дахин, H7N9 омгоо дөрөв дахин шинэчилж тэдгээрийн хүчинтэй хугацааг 3-7 жил болгожээ. Мексик улс H5 вакцин хэрэглэсэн 20 гаруй жилийн хугацаанд идэвхгүйжүүлсэн H5N2 эх омгоо хоёр удаа, rFPV-H5 омгоо нэг удаа тус тус шинэчилжээ. Өмнөд Солонгос улсад идэвхгүйжүүлсэн H9N2 вакциныг анхлан хэрэглэсэн нь вакцинаар үүсгэсэн дархлаа эсрэгтөрөгчийн хувьд ойр хамааралтай байгалийн вирусийн репликацыг бүрэн саатуулснаас зэрлэг омгийн вирусийн олон янз байдал цөөрсөнтэй холбоотой. Гэвч тодорхой хугацааны дараа зэрлэг вирусийн олон янз байдал элбэгшиж байгаль дээрх эсрэгтөрөгчийн хувилбарууд үүсэж тэдгээрийн популяци олшров.

Томууны А вирусийн эсрэг бүх вакцинжуулалтын хөтөлбөрт эпидемиологитой холбоо бүхий бүх газар зүйн муж, аж ахуйн үйлдвэрлэлийн салбарыг хамарсан тандалтын төлөвлөгөө орсон байх ёстой (Harder нар, 2023). Тандалтын үр дүнд гаргасан өсгөвөр, дэгдэлтээс ялган авсан вирусийг үйлдвэрлэлд хэрэглэж байгаа вакцины үр нөлөөг үнэлэх ажлын нэг хэсэг болгон тэдгээрийн генетикийн болон эсрэгтөрөгчийн хувилбарыг тогтоох хэрэгтэй. Эхлээд вирусийн гемаглютининий үндсэн таван эсрэгтөрөгчийн эпитоп дахь гол чухал амин хүчлийн дарааллыг тогтоож дүн шинжилгээ хийх хэрэгтэй. Эсрэгтөрөгчийн хувилбарыг төлөөлж чадах тэр хэсгийн солбицон урвалд орох чанарыг нэг ижил гемаглютининий дэд хэвшлийн томууны олон янзын А вирусийн эсрэг гарган авсан стандарт эсрэг ийлдсийн цуглуулга болон эсрэгтөрөгчийн картографаар тоон өөрчлөлтөд нь дүн шинжилгээ хийсэн өгөгдлийг ашиглан ЦНСУ-аар шалгана. Хятадад (Бүгд Найрамдах Хятад ард улс) H5N1 вирусийн эсрэгтөрөгчийн шинэ хувилбар гарч ирэх цаг хугацааг үндэслэн вакцинууддаа наад зах нь 2-3 жил тутамд үнэлгээ хийж тэдгээр нь тус улс эсхүл бүсэд эргэлдэж байгаа зонхилох зэрлэг омгийн эсрэг хэр үр дүнтэй байгааг тогтоож байх хэрэгтэй. Шувууны томуу өвчний вирусийн холбогдох дэд хэвшлийн 30-аас илүү хувьд вакцинаас алдагдах мутант үүссэн үед вакцины эх омгийг шинэчилж байх өөр хувилбар бас бий. Шинжлэх ухааны мэдээллийг үндэслэн тухайн улс дахь эрх бүхий мал эмнэлгийн байгууллага мал эмнэлгийн вакцины тэргүүлэх эрдэмтэд, олон улсын байгууллагатай зөвлөлдсөний үндсэн дээр ердийн идэвхгүйжүүлсэн вакцинд зориулан жирийн сонгомол аргаар ялган авсан эсхүл урвуу генетикийн аргаар гарган авсан ШСХТ өвчний вакцины эх омог болон рекомбинант вакцин эсхүл H5 болон H7 гемаглютининий ген суулгасан бэлдцийг бий болгох хэрэгтэй. Зарим нөхцөлд вакцинжуулалтад тухайн улсын шувууны үйлдвэрлэлийн бүх салбарыг хамруулах үүднээс нэгээр үл барам эх омогтой байх шаардлага гарна. Өвчинтэй тэмцэх ажилд хэрэглэх зөвшөөрлийг зөвхөн өндөр чанартай, дархлаа төрүүлэх идэвхтэй вакцинд олгоно. Өндөр чанартай, дархлаа төрүүлэх идэвхтэй вакциныг зөв хэрэглэх, фермийн менежментийг оновчтой болгох нь тэжээвэр шувууны популяцийг халдвараас хамгаалах дархлаа тогтооход хамгийн чухал хүчин зүйл юм.

2022 онд вакцинжуулалтын хөтөлбөрийг дэмжих, ялангуяа вакцины омог сонгоход зориулан шувууны томууны вирусийн эсрэгтөрөгчийн шинж чанарын цахим мэдээллээр илүү хангах OFFLU (OFFLU Шувууны томууны вирусийн тохирц – ШТВТ) санаачилга гаргасан. Шувууны томууны одоо эргэлдэж байгаа вирусийн, түүний дотор вакцинжуулалтын үр нөлөөг шалгах зориудын халдварын омгийн эсрэгтөрөгчийн шинж чанарыг мэдээлэх дэлхий дахины шинэ мэдээллийг OFFLU цахим танилцуулгад тогтмол байршуулж байх нь вакцинжуулалтын хөтөлбөрийг боловсруулах эсхүл өөрчлөх шийдвэр гаргахад ач холбогдлоо өгнө. ШТВТ-ын үйл ажиллагааны үр нөлөө нь шувууны томуу дэгдсэн, тэр тундаа вакцинжуулсан шувууны суурьт томуу гарсан улс орноос ирүүлэх мэдээлэл, сорьцоос хамаарах ба тухайн улсын лаборатори/эрх бүхий байгууллагаас баримт мэдээллээ олон нийттэй хуваалцахыг уриалж байна (хэсэг Б.1.5.4.) болон OFFLU (OFFLU цахим танилцуулга үзэх).

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

Brown J.D., Stallknecht D.E., Berghaus R.D., Page Luttrell M., Velek K., Kistler W., T. Costa, Yabsley M.J. & Swayne D.(2009). Evaluation of a Commercial Blocking Enzyme-Linked Immunosorbent Assay To Detect Avian Influenza VirusAntibodies in Multiple Experimentally Infected Avian Species. Clin. Vaccine Immunol., 16,https://doi.org/10.1128/CVI.00084-09

COMIN A., TOFT N., STEGEMAN A., KLINKENBERG D. &MARANGON S. (2013). Serological diagnosis of avian influenza in poultry:is the haemagglutination inhibition test really the 'gold standard'? Influenza Other Respir. Viruses, 7, 257–264. doi:10.1111/j.1750-2659.2012.00391.x

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) PANEL ON ANIMAL HEALTH AND ANIMAL WELFARE (EFSA AHAW PANEL), EUROPEANUNION REFERENCE LABORATORY FOR AVIAN INFLUENZA (EURL), NIELSEN S.S., ALVAREZ J., BICOUT D.J., CALISTRI P., CANALI E.,DREWE JA., GARIN-BASTUJI B., GONZALES ROJAS J.L., GORTÁZAR C., HERSKIN M., MICHEL V., MIRANDA CHUECA M.Á., PADALINOB., ROBERTS HC., SPOOLDER H., STAHL K., VELARDE A., WINCKLER C., BASTINO E., BORTOLAMI A., GUINAT C., HARDER T.,STEGEMAN A., TERREGINO C., AZNAR ASENSIO I., MUR L., BROGLIA A., BALDINELLI F. & VILTROP A. (2023). Vaccination of poultryagainst highly pathogenic avian influenza – part 1. Available vaccines and vaccination strategies. EFSA Journal, 21, 1–87.https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8271. Supplementary information on ToR 1 data [Data set]. Zenodo.https://doi.org/10.5281/zenodo.8354898

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) PANEL ON ANIMAL HEALTH AND ANIMAL WELFARE (AHAW); EUROPEAN UNIONREFERENCE LABORATORY FOR AVIAN INFLUENZA; NIELSEN SS, ALVAREZ J, BICOUT DJ, CALISTRI P, CANALI E, DREWE JA, GARINBASTUJIB, GORTÁZAR C, HERSKIN MS, MICHEL V, MIRANDA CHUECA MÁ, PADALINO B, ROBERTS HC, SPOOLDER H, STAHL K,VELARDE A, VILTROP A, WINCKLER C, BORTOLAMI A, GUINAT C, HARDER T, STEGEMAN A, TERREGINO C, LANFRANCHI B, PREITE L,AZNAR I, BROGLIA A, BALDINELLI F & GONZALES ROJAS JL (2024). Vaccination of poultry against highly pathogenic aviannfluenza - Part 2. Surveillance and mitigation measures. EFSA J.; 22(4):e8755. doi: 10.2903/j.efsa.2024.8755

GRAAF A., BEER M. & HARDER T. (2017). Real-time reverse transcription PCR-based sequencing-independent pathotyping of Eur-asian avian influenza A viruses of subtype H7. Virol. J., 14, 137. doi: 10.1186/s12985-017-0808-3

HARDER T., DE WIT S., GONZALES J.L., HO J.H.P., MULATTI P., PRAJITNO T.Y. & STEGEMAN A. (2023). Epidemiology-drivenapproaches to surveillance in HPAI-vaccinated poultry flocks aiming to demonstrate freedom from circulating HPAIV.Biologicals., 83, 101694. doi: 10.1016/j.biologicals.2023.101694

HASSAN K.E., AHRENS A.K., ALI A., EL-KADY M.F., HAFEZ H.M., METTENLEITER T.C., BEER M. & HARDER T. (2022). ImprovedSubtyping of Avian Influenza Viruses Using an RT-qPCR-Based Low Density Array: 'Riems Influenza a Typing Array',Version 2 (RITA-2). Viruses, 14, 415. https://doi.org/10.3390/v14020415.

HEINE H.G., FOORD A.J., W ANG J., VALDETER S., WALKER S., MORRISSY C., WONG F.Y.K. & MEEHAN B. (2015). Detection ofhighly pathogenic zoonotic influenza virus H5N6 by reverse-transcriptase quantitative polymerase chain reaction. Virol. J.,12, 18 https://doi.org/10.1186/s12985-015-0250

INUI K., NGUYEN T., TSENG H.J., TSAI CM., TSAI Y.L., CHUNG S., PADUNGTOD P., ZHU H., GUAN Y., KALPRAVIDH W. & CLAES (2019). A field-deployable insulated isothermal RT-PCR assay for identification of influenza A (H7N9) shows good performance in the laboratory. Influenza Other Respir. Viruses, 13, 610–617.

IP H.S., UHM S., KILLIAN M.L. & TORCHETTI M.K. (2023). An Evaluation of Avian Influenza Virus Whole-Genome SequencingApproaches Using Nanopore Technology. Microorganisms, 11, 529. doi: 10.3390/microorganisms11020529

JAMES J., SEEKINGS A.H., SKINNE P., PURCHASE K., MAHMOOD S., BROWN I.H., HANSEN R.D.E., BANYARD A. C. & REID S. M.(2022). Rapid and sensitive detection of high pathogenicity Eurasian clade 2.3.4.4b avian influenza viruses in wild birdsand poultry. J. Virol. Methods, 301, 114454, https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2022.114454

JAMES J., SLOMKA M., REID S., THOMAS S., MAHMOOD S., BYRNE A., COOPER J., RUSSELL C., MOLLETT B., AGYEMAN-DUA E., ESSENS., BROWN I. & BROOKES S. (2018). Development and application of real-time PCR assays for specific detection of contemporary avian influenza virus subtypes N5, N6, N7, N8 and N9; Avian Dis., 63, 209–218. https://doi.org/10.1637/11900-051518-Reg.1

LACONI A., FORTIN A., BEDENDO G., SHIBATA A., SAKODA Y., AWUNI J.A., GO-MARO E., ARAFA A., MAKEN ALI A.S., TERREGI-NO C.& MONNE I. (2020). Detection of avian influenza virus: a comparative study of the in silico and in vitro performances of current RT-qP- CR assays. Sci. Rep., 10, Art. No. 8441. doi: 10.1038/s41598-020-64003-6.

LAMBRECHT B., STEENSELS M., VAN BORM S., MEULEMANS G. & VAN DEN BERG T. (2007). Development of an M2e-specificenzyme-linked immunosorbent assay for differentiating infected from vaccinated animals. Avian Dis., 51 (Suppl. 1), 221–226. doi:10.1637/7589-040206R.1.

LEE C.W., SENNE D.A. & SUAREZ D.L. (2004). Effect of vaccine use in the evolution of Mexican lineage H5N2 avian influenza virus. J. Virol., 78, 8372–8381. doi: 10.1128/JVI.78.15.8372-8381.2004.

LEE D.H., FUSARO A., SONG C.S., SUAREZ D.L. & SWAYNE D.E. (2016). Poultry vaccination directed evolution of H9N2 low patho-genicity avian influenza viruses in Korea. Virology, 488, 225–231. DOI: 10.1016/j.virol.2015.11.023.

LIU J., YAO L., ZHAI F., CHEN Y., LEI J., BI Z., HU J., XIAO Q., SONG S., YAN L. & ZHOU J. (2018). Development and application ofa triplex real-time PCR assay for the simultaneous detection of avian influenza virus subtype H5, H7 and H9. J. Virol. Methods, 252, 49–56.2008). Development and Validation of a One-Step Real-Time PCR Assay for Simultaneous Detection of Subtype H5, H7,and H9 Avian Influenza Viruses. J. Clin. Microbiol., 46, https://doi.org/10.1128/jcm.02204-07

LONDT B.Z., BANKS J. & ALEXANDER D.J. (2007). Highly pathogenic avian influenza viruses with low virulence for chickens in in vivo tests. Avian Pathol., 36, 347–350.

NAGUIB M.M., GRAAF A., FORTIN A., LUTTERMANN C., WERNERY U., AMARIN N., HUSSEIN H.A., SULTAN H., AL ADHADH B., HASSANM.K., BEER M., MONNE I. & HARDER T.C. (2017). Novel real-time PCR-based patho- and phylotyping of potentially zoonotic avian influenza a subtype H5 viruses at risk of incursion into Europe in 2017. Euro Surveill., 22, 30435. doi: 10.2807/1560-7917. ES.2017.22.1.30435.

NAGY A., ČERNHKOVБ L., KUNTEOVБ K., DIRBБKOVБ Z., THOMAS S.S., SLOMKA M.J., DБN Б., VARGA T., MБTÉ M., JIŘIN-COVБ H. &BROWN I.H. (2020). A universal RT-qPCR assay for "One Health" detection of influenza A viruses. bioRxi https://doi.org/10.1101/2020.06.29.171306.

PANZARIN V., MARCIANO S., FORTIN A., BRIAN I., D'AMICO V., GOBBO F., BONFANTE F., PALUMBO E., SAKODA Y., LE K.T., CHUD.H., SHITTU I., MESEKO C., HAIDO A.M., ODOOM T., DIOUF M.N., DJEGUI F., STEENSELS M., TERREGINO C. & MONNE I. (2022).Redesign and Validation of a Real-Time RT-PCR to Improve Surveillance for Avian Influenza Viruses of the H9 Subtype.Viruses, 14, 1263. https://doi.org/10.3390/v1406126

RATTANAMAS K., TAESUJI M., KULTHONGGATE U., JANTAFONG T., MAMOM T. & RUENPHET S. (2022). Sensitivity of RNA viralnucleic acid-based detection of avian influenza virus, Newcastle disease virus, and African horse sickness virus

onflinderstechnology associates card using conventional reverse-transcription polymerase chain reaction. Vet. World, 15, 2754–2759. doi: 10.14202/vetworld.2022.2754-275

RUNSTADLER J.A. & PURYEAR W.B. (2024). The virus is out of the barn: the emergence of HPAI as a pathogen of avian and

mammalian wildlife around the globe. Am. J. Vet. Res., 85(5):ajvr.24.01.0018. doi: 10.2460/ajvr.24.01.0018.

SEEKINGS A.H., SLOMKA M.J., RUSSELL C., HOWARD W.A., CHOUDHURY B., NUÑÉZ A., LÖNDT B.Z., W. COX A, CEERAZ V., THORÉNP., IRVINE R.M., MANVELL R.J., BANKS J. & BROWN I.H. (2018). Direct evidence of H7N7 avian influenza virus mutation fromlow to high virulence on a single poultry premises during an outbreak in free range chickens in the UK, 2008. Infect., Genet.Evol., 64, 13–31. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.06.00

SLOMKA M.J., COWARD V.J., BANKS J., LÖNDT B.Z., BROWN IH., VOERMANS J., KOCH G., HANDBERG K.J., JØRGENSEN P.H.,CHERBONNEL-PANSART M., JESTIN V., CATTOLI G., CAPUA I., EJDERSUND A., THORÉN P. & CZIFRA G. (2007a). Identification ofsensitive and specific avian influenza polymerase chain reaction methods through blind ring trials organized in theEuropean Union. Avian Dis., 51 (1 Suppl), 227–234. doi: 10.1637/7674-063006R

SLOMKA M.J., PAVLIDIS T., COWARD V., VOERMANS J., KOCH G., HANNA A., BANKS J. & BROWN I.H. (2009). Validated realtimereverse transcriptase PCR methods for the diagnosis and pathotyping of Eurasian H7 avian influenza viruses. InfluenzaOther Respir. Viruses, 3, 151–164. https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2009.00083.x

SLOMKA M.J., REID S.M., BYRNE A.M.P., COWARD V.J., SEEKINGS J., COOPER J.L., PEERS-DENT J., AGYEMAN-DUA E., DE SILVAD., HANSEN R.D.E., BANYARD A.C. & BROWN I.H. (2023). Efficient and Informative Laboratory Testing for Rapid Confirmationof H5N1 (Clade 2.3.4.4) High-Pathogenicity Avian Influenza Outbreaks in the United Kingdom. Viruses, 15, 1344https://doi.org/10.3390/v15061344

SLOMKA SLOMKA M.J., PAVLIDIS T., BANKS J., SHELL W., MCNALLY A., ESSEN S. & BROWN I.H. (2007). Validated H5 Eurasian real-timereverse transcriptase–polymerase chain reaction and its application in H5N1 outbreaks in 2005–2006. Avian Dis., 51, 373–377.

SLOMKA M.J., TO T., TONG H., COWARD V., MAWHINNEY I., BANKS J. & BROWN I.H. (2012). Evaluation of lateral flow devices for identification of infected poultry by testing swab and feather specimens during H5N1 highly pathogenic avian influenza outbreaks in Vietnam. Influenza Other Respir. Viruses, 6, 318–327.

SPACKMAN E. (2020). Avian Influenza Virus Detection and Quantitation by Real-Time RT-PCR. Methods Mol. Biol., 2123,137–148. doi: 10.1007/978-1-0716-0346-8_11.

SPACKMAN E., IP HS, SUAREZ D.L., SLEMONS R.D. & STALLKNECHT D.E. (2008). Analytical validation of a real-time reverse transcription polymerase chain reaction test for Pan-American lineage H7 subtype Avian influenza viruses. J. Vet. Diagn. Invest., 20, 612–616.

SPACKMAN E., SENNE D.A., MYERS T.J., BULAGA L.L., GARBER L.P., PERDUE M.L., LOHMAN K., DAUM L.T. & SUAREZ D.L. (2002).Development of a real-time reverse transcriptase PCR assay for type A influenza virus and the avian H5 and H7 hemagglutinin sub- types. J. Clin. Microbiol., 40, 3256–3260.

SPACKMAN E. & SUAREZ D.L. (2008). Detection and identification of the H5 hemagglutinin subtype by real-time RT- PCR. Methods Mol. Biol., 436, 27–33.

SWAYNE D.E. & KAPCZYNSKI D. (2008). Vaccines, vaccination, and immunology for avian influenza viruses in poultry. In: Avian Influenza. Swayne D.E. ed., Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA, 407–451.

SWAYNE D.E., PAVADE G., HAMILTON K., VALLAT B. & MIYAGISHIMA K. (2011). Assessment of national strategies for control of high pathogenicity avian influenza and low pathogenicity notifiable avian influenza in poultry, with emphasis on vaccines and vaccination. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 30, 839–870. doi: 10.20506/rst.30.3.208

TERREGINO C. & CAPUA I. (2009). Conventional Diagnosis of Avian Influenza. *In:* Avian Influenza and Newcastle Disease, Capua I. & Alexander D.J., eds, Springer, Milano. https://doi.org/10.1007/978-88-470-0826-7_7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH/FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION

(WHO/OIE/FAO) H5N1 EVOLUTION WORKING GROUP (2014) Revised and updated nomenclature for highly pathogenic avian influenza A (H5N1) viruses. Influenza Other Respir. Viruses, 8, 384–388. https://doi.org/10.1111/irv.12230

ZHAO Y., CHEN P., HU Y., LIU J., JIANG Y., ZENG X., G. DENG, SHI J., LI Y., TIAN G., LIU J.& CHEN H. (2024). Recombinant duc enteritis virus bearing the hemagglutinin genes of H5 and H7 influenza viruses is an ideal multivalent live vaccine in ducks. Emerg. Microbes Infect., 13, 2284301. doi.org/10.1080/22221751.2023.228430

A.L., WALTERS B., ZAREMBA S., ZHAO H., ZHOU L., ZMASEK C., KLEM E.B. & SCHEUERMANN R.H. (2017). Influenza Research Database: An integrated bioinformatics resource for influenza virus research. Nucleic Acids Res., 45 (D1), D466– D474.

*
* *

ЖИЧ: Шувууны томуу өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын Лавлах лаборатори бий
(ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу:
https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Шувууны томуу өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

ХАВСРАЛТ 3.3.4.1.

МАЛ ЭМНЭЛГИЙН ОНОШИЛГООНЫ ЛАБОРАТОРИД ШУВУУНЫ ӨНДӨР ХОРУУ ЧАНАРТАЙ ТОМУУ ӨВЧНИЙ ВИРУСТЭЙ ХАРЬЦАЖ АЖИЛЛАХ БИОАЮУЛГҮЙ АЖИЛЛАГААНЫ УДИРДАМЖ

УДИРТГАЛ

Шувууны өндөр хоруу чанартай H5Nx вирус Ази, Африк, Европ тив даяар тархсан нь энэхүү эмгэг төрүүлэгчийг илрүүлэн оношлох лаборатори олноороо байгуулагдахад хүргэсэн юм. Шувууны өндөр хоруу чанартай томуу (ШӨХТ)-ны вирус нь үндсэндээ өвчлөмтгий тахиаг 100% үхүүлэн шувуунд ноцтой аюул учруулж байна. Үүнээс гадна, өвчний үүсгэгч шувуунаас хүнд халдварладаг ноцтой аюул дагуулах болж ШӨХТ өвчний H5N1 вирусийн халдвар авсан хүмүүсийн 60 орчим хувь нь нас барсныг мэдээлжээ. Эдгээр вирустэй хэрхэн аюулгүй харьцаж ажиллах удирдамж гаргах шаардлагын үүднээс ДМАЭМБ-аас ШӨХТ өвчний вирус агуулж байж болзошгүй сорьцтой харьцан ажиллах био тусгаарлалтын дараах удирдамжийг боловсруулаад байна. Тэдгээр нь дараах баримт бичигт суурилсан болно. Бүлэг 1.1.4 *Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт,* Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага[1], Өвчинтэй тэмцэх, сэргийлэх төв[2].

БИОТУСГААРЛАЛТЫН ТҮВШИН

Дараах шинжилгээний арга хэрэглэн ШӨХТ өвчний вирусийг илрүүлэн оношлох шинжилгээний дээжид өндөр хэмжээний биотусгаарлалт үл шаардагдах боловч эрсдэлийн дүн шинжилгээгээр (1.1.4. бүлэг үзэх) тогтоосон биохамгаалал, биотусгаарлалтын тохирох түвшинд шинжилнэ:

- Ердийн болон бодит цагийн УТ-ПГУ
- Эсрэгтөрөгч барих шинжилгээ
- Ийлдэс судлал

Өндөр таньцтайгаар репликацид орох боломжтой ШӨХТ-ны вирус агуулж байж болзошгүй сорьцоос вирус ялган авах, түүнийгээ ялган тогтооход наад зах нь дараах зүйлийг багтаасан арга ажиллагаа шаардагдана:

- Хувийн хамгааллын хэрэгсэл, үүний дотор хатуу хормогч бүхий лабораторийн халад, бээлий, нүдний шил, 95%, эсхүл түүнээс дээш хувиар агаар шүүх амьсгалын хэрэгсэл өмссөн байх,
- Халдвар авсан байж болзошгүй шувуу эсхүл амьтны сорьцыг биологийн аюулгүй ажиллагааны II эсхүл III зэрэглэлийн шүүгээнд боловсруулах,
- Шувууны задлан шинжилгээг N95 зэрэг амны хаалт хэрэглэн амьсгалын замыг хамгаалж байгаад биологийн аюулгүй ажиллагааны II зэрэглэлийн эсхүл III зэрэглэлийн шүүгээнд, эсхүл агаарыг 95%-иас доошгүй шүүдэг биоаюулгүй ажиллагааны хэрэгсэл ашиглан гүйцэтгэнэ.
- Хурилдуурдах ажлыг заавал бин битүү таглаатайгаар гүйцэтгэнэ.
- Хурилдуурын роторыг биоаюулгүй ажиллагааны шүүгээнд нээх ба таглана.
- Сорьц боловсруулсны дараа ажлын талбарын гадаргуу, багаж төхөөрөмжийг бохирдолгүй болгоно.
- Бохирдсон материалыг устгахын өмнө автоклавдах, эсхүл халдваргүйжүүлэх эсхүл шатаана.

Тахиа, эсхүл бусад шувуу эсхүл хөхтөн амьтанд ШӨХТ-ны вирусээр халдвар хийх бол дараах зүйлийг багтаасан шаардлага хангасан биотусгаарлалтын нөхцөлд гүйцэтгэнэ:

[1] ДЭМБ. Шувууны томууны А вирус агуулж болзошгүй сорьцтой харьцах лабораторийн аюулгүй ажиллагааны удирдамж 2005 – 01 -12

[2].Бичил амь судлал, эмнэлэг биологийн лабораторийн биоаюулгүй ажиллагаа HHS хэвлэлт No. (CDC) 21-1112. https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF 2009-12-01.

- Халдвар хийсэн тахиаг амьтан тусгаарлах кабинет, эсхүл бусад анхдагч тусгаарлалтын төхөөрөмжид эсхүл тусгаарлалтад тусгайлан зориулсан тасалгаа бүхий салдаггүй шүүгээ эсхүл шалтай хашлаганд байлгана,
- Амьтан тусгаарлах кабинет нь тусдаа байх ба ШӨХТ өвчний вирустэй биотусгаарлалтын шаардлага хангасан аргаар харьцан ажиллахаар төхөөрөмжлөгдсөн байна.
- Өрөө нь гадагшаа чиглэсэн сөрөг даралт үүсгэсэн нөхцөлд, харин амьтан тусгаарлах кабинет нь өрөө рүүгээ чиглэсэн сөрөг даралтын дор ажиллана.
- Амьтан тусгаарлах кабинетэд оруулах болон гаргах агаарын замд HEPA шүүлтүүртэй байна.
- Задлан шинжилгээ хийх болон сорьц цуглуулахад хэрэглэх биоаюулгүй ажиллагааны шүүгээ эсхүл бусад тусгаарлалтын энгийн хэрэгслүүдийг амьтны байранд бэлэн байлгана.

*
* *

ХАВСРАЛТ 2 – 7-д ӨГӨХ ТАЙЛБАР

Ашиглах боломжтой шинжилгээний арга, тэдгээрийн зорилго, тухайн зорилгыг хангах түвшнийг илтгэх онооны тайлбар бүхий 1 дүгээр хүснэгтэд дурдсан төрөл бүрийн зорилготой шинжилгээний аргыг хэрхэн сонгосон үндэслэлийг тодорхойлсон шинэ хэсгийг ДМАЭМБ-ын Газрын амьтны өвчний оношилгооны гарын авлагын бүлгүүдэд 2023 онд нэмж оруулсан. Энэхүү мэдээлэл нь шинжлэх ухааны үндэслэлтэй, ил тод байдлыг хангахын зэрэгцээ шинжилгээний аргыг сонгоход шаардлагатай холбогдох мэдээллийг уншигчид хялбархан олоход тусална гэж үзсэн. Түүнчлэн уг мэдээлэл Гишүүн улс орнуудаас ирүүлсэн асуулт, хүсэлтэд хариулт өгөх, түүнчлэн тохирох шинжилгээний аргыг сонгох үндэслэл болж өгнө.

ХАВСРАЛТ 2: ШУВУУНЫ ТОМУУ
ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ЗОРИУЛАЛТ: ПОПУЛЯЦИ ХАЛДВАРГҮЙГ ТОГТООХ

Шинжилгээний арга, түүнд өгсөн оноо, шинжлэх амьтны зүйл	Дээжийн төрөл, зорилтот шинжлэгдэхүүн	Тохирол	Шинжилсэн популяци	Баталгаажуулалтын тайлан	Давуу тал: шинжээчийн санал	Сул тал: шинжээчийн санал	Эх сурвалж
Үүсгэгчийг ялган таних, илрүүлэх							
М ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Nagy нар [2021]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх Nagy нар (2021) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. Slomka нар (2023) 514 тэжээвэр шувууны арчдас ашиглан хийсэн энэхүү баталгаажуулах судалгаанд дараах хатуу шалгуурыг баримталсан: тухайн арчдасны дээжийг ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын 3 аргаар (М ген [Nagy нар, 2021], H5[HA2] [Slomka нар, 2007b] болон H5[HP] [James нар, 2022]) шинжлэхэд эерэг (Ct<36) байвал түүнийг H5Nx эерэг, хэрэв гурвуул сөрөг (Ct>36) бол ШТВ сөрөг гэж үнэлсэн. ШТВ-ийн УТ-ПГУ-ын 3 аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг арчдас шинжилсэн дүнтэй (эерэг / сөрөг) харьцуулан тооцсон. ОМч 90.6% ОӨч: 100% (Анх Nagy нарын (2021) нотлон харуулсан 100% өвөрмөц чанарыг уг судалгаагаар баталгаажуулсан)	2021 оны намар Их Британийн өвчний дэгдэлт гарсан 12 шувууны аж ахуйд (514 арчдасны дээж: тэнцүү тооны ам залгиур болон хам сүвийн арчдас) хийсэн ШӨХТВ H5N1 (удмын бүлэг 2.3.4.4b) шинжилгээгээр нэмэлт баталгаажуулалт хийсэн ба үр дүнг Slomka нарын (2023) бүтээлд танилцуулсан. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- 99,353 М-генийн дараалыг ашиглан праймер, пробыг мал, амьтан болон хүний томууны А хүрээний аль болох маш олон вирустэй тохирцтой байхаар зохиомжлосон. - Хүн болон мал, амьтны томууны А хүрээний вирусийн маш олон омог, дэд хэвшлийг хамруулж (лабораторийн өсгөврүүд болон эмнэл зүйн 1455 сорьц) Европын хэд хэдэн бие даасан Үндэсний лавлах лабораторид үнэлсэн. - Гахай, адуу болон хүний томууны А вирусийн сүүлийн үеийн олон төрлийн омгийг мэдрэг чанар өндөртэйгөөр илрүүлнэ. - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр праймер/пробыг зохиомжлохдоо биоинформатикийн өргөн хүрээний мэдээллийг нарийвчлан ашигласан боловч (зүүн талын баганыг үзэх) томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй болохыг Nagy нар (2021) нар хүлээн зөвшөөрсөн байдаг. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана	Nagy нар (2021) Slomka нар, (2023)

M ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Heine нар [2015]; Laconi нар [2020], заавар 3) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьцоос ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 92 шувууны болон 117 хөхтөн амьтны дээж (121 эерэг, 88 сөрөг дээж).	Эх сурвалж үзэх. Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- 4088 ШТВ-ийн М-генийн дараалалыг ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн (Laconi нар, 2020). - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хөхтөн амьтан, шувууны олон төрлийн дээжийн матриц ашиглан шалгасан. - Европын хэд хэдэн бие даасан Үндэсний лавлах лабораторид үнэлсэн. - Гахай, адуу болон хүний томууны А вирусийн сүүлийн үеийн олон төрлийн омгийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлнэ. - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Праймерийн үл тохирцоос шалтгаалан 2.3.2.1c удмын бүлэгт хамаарах A/chicken/East_Java/Av1955/2022 (EPI_ISL_13690275) H5N1 вирусийн удмын бүлгийг илрүүлэхэд уг шинжилгээний мэдрэх чанар нь буурч болохыг *in silico* үнэлгээгээр тогтоосон. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Heine нар (2015) Laconi нар (2020)
M ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >3000 ШТВ М-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хүний томууны А хүрээний вирусийн цөөн тооны өсгөвөр дээр мөн үнэлгээ хийсэн (<20).	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023).	Hassan нар (2022)

					- Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H5 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >700 ШТВ H5-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хүний томууны А хүрээний вирусийн цөөн тооны өсгөвөр дээр мөн үнэлгээ хийсэн (<20). - H5 НА генийн хоёр ялгаатай зорилтот хэсгийг хослуулан илрүүлдэг. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Евразийн зэрлэг шувуунаас ялган авсан LP H5 вирусийн нэг өсгөврийг илрүүлж чадаагүй (ЕХ-ны лавлах лаборатори хоорондын харьцуулсан сорил). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Hassan нар (2022)

H5 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Slomka нар [2007b]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх Slomka нар (2007b) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. Slomka нар (2023) 514 тэжээвэр шувууны арчдас ашиглан хийсэн энэхүү баталгаажуулах судалгаанд дараах хатуу шалгуурыг баримталсан: тухайн арчдасны дээжийг ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын 3 аргаар (М ген [Nagy нар, 2021], H5[HA2] [Slomka нар, 2007b] болон H5[HP] [James нар, 2022]) шинжлэхэд эерэг (Ct<36) байвал түүнийг H5N1 эерэг, хэрэв гурвуул сөрөг (Ct>36) бол ШТВ сөрөг гэж үнэлсэн. ШТВ-ийн УТ-ПГУ-ын 3 аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг арчдас шинжилсэн дүнтэй (эерэг / сөрөг) харьцуулан тооцсон. ОМч: 96.2% ОӨч: 100%	514 шувууны арчдасны дээж, дээрх Nagy нарын (2021) М генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H5 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Евразийн гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. Илрүүлсэн H5 ШТВ-д H5Nx удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээс гадна “goose/Guangdong” (GsGd) шугамын удмын өмнөх бүлгүүд, мөн GsGd-д үл хамаарах сул хоруут H5 ШТВ багтсан (иш татсан эх сурвалж: Slomka нар [2023]). - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H5 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H5 ШТВ илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан бөгөөд Америкийн удамшлын шугамд хамаарах H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд мэдрэх чанар нь мэдэгдэхүйц бага байж болзошгүй (Slomka нар, 2007b). - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Slomka нар (2007b) Slomka нар (2023)
H5 илрүүлэх Бодит цагийн ПГУ (Spackman нар [2002]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьцоос ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: ЦНСУ H5 илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-ын үр дүн хоорондоо 100% тохирч байсан.	Амьд шувууны захуудаас цуглуулсан 8 арчдасны дээж (шинжилсэн популяци нь 202 дээжээс бүрдсэн ч зөвхөн 8 дээжийг H5 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилсэн. Учир нь үлдсэн 194 дээж H7	Эх сурвалж үзэх	- H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H5 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Америк гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой.	- H5 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Америкийн H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр	Spackman нар (2002)

			бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-аар H7 эерэг байсан).		- Түргэн	тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч	
H5 (ӨХ) илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (James нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх James нар (2022) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. (Дээр дурдсан Nagy нарын [2021] M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ болон Slomka нарын [2007b] H5 бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү) ОМч: 98.3% ОӨч: 100%	514 шувууны арчдасны дээж, дээрх Nagy нарын (2021) M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- James нар (2022) тодорхойлсноос гадна 2021–2022 онд Их Британийн тэжээвэр шувуунд ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр өвчин дэгдэх үеэр авсан арчдасны дээжид H5N1 ШӨХТВ илрүүлэхэд H5 (ӨХ) бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдрэх чанар өндөр байсан байна (Slomka нар [2023]). - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H5 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид ӨХШТ H5 гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх дараалал (MBCS) байгаа эсэхийг илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хойшид ШӨХТВ H5-аар (GsGd эсхүл GsGd бус шугамын вирус) шинээр дэгдэн тархах тохиолдолд түүнд агуулагдах H5 генийн дарааллын хувилбарыг 2021 оноос эхлэн эргэлдэж буй ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ийнх шиг нарийн мэдэрч илрүүлэхгүй байж болох магадлалтай хэвээр байна. Энэ асуудал нь шинээр гарч ирэх вирусийн омгийг сайн мэдэрч илрүүлэх шинжилгээний зорилгыг хангадаг байлгахын тулд ШТВ илрүүлэх ямар ч УТ-ПГУ-ыг байнга баталгаажуулж байхын чухлыг тод харуулж байгаа юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	James нар (2022) Slomka нар (2023)
H7 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022])	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >300 ШТВ H7-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх	Hassan нар (2022)

☑☑☑	өсгөврөөс ялган авсан РНХ	ОӨч = 100%			- Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - H7 НА генийн хоёр ялгаатай зорилтот хэсгийг хослуулсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H7(HA2) илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Slomka нар [2009]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Slomka нар (2009) H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ аргыг тодорхойлон боловсруулж, Spackman нарын (2002) M-генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-тай (тусад нь оруулсан мэдээллийг үзнэ үү) харьцуулан баталгаажуулсан. ОМч: 95.4% ОӨч: 97.9%	ШТВ-ийн лабораторийн өсгөвөр: ШТВ H7: n=65 ШТВ H7 бус: n=57. H7N7-ийн (ШСХТВ болон ШӨХТВ-ийн зориудын халдвар хийсэн) эмнэл зүйн дээж: n=117 арчдас; үүнээс гадна ШТВ сөрөг 180 арчдас.	Эх сурвалж үзэх.	- H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H7 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Евразийн гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. Сул болон өндөр хоруут H7 ШТВ-ийн аль алинаар үүссэн тахианы томуугийн дэгдэлтийн үеэр H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ үр дүнтэй болох нь нотлогдсон (Seekings нар [2018]; Reid нар [2019]). - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H7 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H7 ШТВ илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан бөгөөд Америкийн удамшлын шугамд хамаарах H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд мэдрэх чанар нь бага (Slomka нарын [2009] тэмдэглэснээр). - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус)	Slomka нар (2009) Seekings нар (2018) Reid нар (2019)

						- Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H7 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Spackman нар [2002]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: ЦНСУ H7 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-ын үр дүн хоорондоо 98% тохирч байсан.	Амьд шувууны захуудаас цуглуулсан 202 арчдасны дээж	Эх сурвалж үзэх	- H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H7 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг нарийн илрүүлэх замаар Америк гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H7 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Америкийн H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H7 илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед H7 илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч	Spackman нар (2002)
H5 илрүүлэх энгийн УТ-ПГУ (Slomka нар [2007a]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 99.36% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 426 шувууны болон 43 хөхтөн амьтны дээж (эерэг болох нь тогтоогдсон 472 дээж, сөрөг болох нь тогтоогдсон 63 дээж).	Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H5(HA2) УТ-ПГУ нь Евразийн гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр үр дүнтэй илрүүлдэг нь батлагдсан. - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H5 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн	- Уг H5(HA2) УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H5 илрүүлэх аль ч УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ илрүүлэх	Slomka нар (2007a)

					дээжид H5 ӨХШТВ гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг Зиенгэрийн дараалал тогтоох аргаар илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H7 илрүүлэх энгийн УТ-ПГУ (Slomka нар [2007a]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 89 шувууны дээж (эерэг болох нь тогтоогдсон 59 дээж, сөрөг болох нь тогтоогдсон 30 дээж).	Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H7(HA2) УТ-ПГУ нь Евразийн гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр үр дүнтэй илрүүлдэг нь батлагдсан. - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H7 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид H7 ӨХШТВ гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг Зиенгэрийн дараалал тогтоох аргаар илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй.	- Уг H7(HA2) УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H7 илрүүлэх аль ч УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ илрүүлэх шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм.	Slomka нар (2007a)
Вирус ялган авах ☑☐☐	Мөгөөрсөн хоолойн арчдас, хам сүвийн арчдас, and эрхтний сорьц Бай: Халдварлах чадвартай вирус	Жишсэн лавлагаа арга нь: H5 дэд хэвшил тогтоох, дараалал тогтоох бодит цагийн ПГУ ОМч=76% ВСУ-аар H5 сөрөг дүн үзүүлбэл түүнийг уг эмнэл зүйн сорьцыг хүлээн авсан үеийн нөхцөлийг харгалзан тайлбарлаж болно (тээвэрлэх явцад сорьцыг байнга хүйтэн	725 шувууны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Халдварлах чадвартай вирус (бүрэн хуулбарлагдах) байгааг нотлон харуулахад чухал (идэвхгүйжүүлэлтийн явцыг үнэлэх ШТВ-ийн фенотипийн шинж чанарыг тогтоох) - Өвөрмөц чанар өндөр - ШТВ бүх дэд хэвшлийг илрүүлнэ	- Хугацаа их шаардагдана. - Дээж дэх вирусийг орчны нөлөөгөөр гэмтэхээс хамгаалах, вирусийн халдварлах болон хуулбарлагдах чанарыг хадгалж чадах тээвэрлэлтийн зохих нөхцөлийг бүрдүүлэхээс ихээхэн хамаарна. - Олон тооны дээжийг өндөр бүтээмжээр шинжлэхэд хүндрэлтэй. - Дээд зэргийн биотусгаарлалт шаардана.	Monne нар (2008

		нөхцөлд байлгаагүйгээс вирусийн амьдрах чадвар алдагдсан байж болно) ОӨч = 100%					
	Арчдас Бай: Халдварлах чадвартай вирус	Жишсэн лавлагаа арга нь: Томууны А хэвшил илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ 2 шинжилгээний үр дүн 1385 дээжид (89%) тохирч, 165 дээжид (11%) зөрөв.	Амьд шувууны захаас авсан 1550 арчдас	Эх сурвалж үзэх	- Дээрх мөрөнд дурдсантай адил	- Дээрх мөрөнд дурдсантай адил	Spackman нар (2002)
Эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлааны урвал ☑☐☐	Мөгөөрсөн хоолой, хам сүвийн сорьц Өд, Бай: томууны вирусийн дотоод уураг	Эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлааны урвалын хэрэглэсэн аргаас хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна. Энд оруулсан мэдээлэл нь Slomka нарын (2012) судалгааны үр дүнд үндэслэсэн болно. Жишсэн лавлагаа арга: Бодит цагийн УТ-ПГУ ОМч нь мөгөөрсөн хоолойн болон хам сүвийн арчдасны дээжид 1.6–36.8%; өдний дээжид 33.3–84.0% байсан ба ямар багаж хэрэглэснээс хамааран ялгаатай байв	282 шувууны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Түргэн (дээж нэмснээс хойш 15 минут орчмын дараа үр дүн гаргана) - Өвөрмөц - Малын хашаа байранд хэрэглэж болно.	- Мэдрэх чанар сул	Slomka нар (2012
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх							
Цус наалдалтыг саатуулах урвал ☑☑☑	Ийлдэсний дээж Гемаглютининий (НА)эсрэгтөрөгч-ийн эсрэгбие	Нийтлэгдсэн янз бүрийн судалгааны үр дүнгээс ийлдэс судлалын олон тооны шинжилгээний үр дүнг харьцуулан дүнг аливаа шинжилгээнд далдлагдан үлддэг хэсгийг хамруулан тооцдог Бейсиний аргаар харьцуулав ОМч = 98·8%; ОӨч= 99·5%	114 ийлдэсний дээж	Эх сурвалж үзэх	- H5, H7 гэх мэт ШТВ-ийн дэд хэвшилд өвөрмөц эсрэгбиеийг ялган илрүүлнэ. - Нэг дээжид ногдох зардал харьцангуй хямд - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй - Үр дүн нь ойролцоогоор 2 цагийн дотор гарах боломжтой. - -Амьтны зүйл өвөрмөц бус	- Ийлдэс болон эсрэгтөрөгч нь эсрэгтөрөгчийн шинж чанараараа хоорондоо тохирсон байх шаардлагатай. - Тодорхой дэд хэвшил эсхүл удамшлын шугамын вирусийг илрүүлэхээр зориогүй бол ЦНСУ-аар эсрэгбие илрүүлэхэд тохирохгүй - НА-ийн урвалжит чанар саатуулагдах нь үр дүнгийн тохиролд нөлөөлнө	Comin нар (2013)
ЕЛИЗА ☑☑☑	Ийлдэсний дээж	Хэрэглэсэн ЕЛИЗА арга болон эсрэгбиеэс хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна.	281 ийлдэсний дээж	Эх сурвалж үзэх	- Үр дүн хурдан гарна	- Шууд бус ЕЛИЗА нь амьтны зүйл өвөрмөц	Brown нар (2009)

	Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	Энд мэдээлсэн утгыг ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн гаргасан (Brown *нар* [2009]) ОМч = 82%; ОӨч= 100%	(178 эерэг, 103 сөрөг)		- Хагас автомат аргаар нэг дор олон тооны дээж шинжлэх боломжтой - НП (Нуклепротейн)-ЕЛИЗА шинжилгээний аргыг тохирох вакцин (ө.х, найрлагадаа ШТ-НП агуулаагүй вакцин) хэрэглэсэн тохиолдолд вакцинжуулсан шувуу халдваргүй болохыг тогтооход хэрэглэж болно (ДИВА арга).	- Зарим тусгай төхөөрөмж шаардана - Хэрэглэсэн ЕЛИЗА аргаас хамаарч мэдрэх болон өвөрмөц чанар нь хэлбэлзэж болзошгүй.	
АГНТУ ☑☐☐	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн тооцоолсон: ОМч = 67,4% ОӨч= 100%	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Хялбар, хэмнэлттэй арга - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй	- Тунадасжихад электролитийн төвшрүүлэг, буфер, pH, өсгөвөрлөх температур нөлөөлнө - Энэ аргаар усны шувууны дээж шинжлэхгүй (усны шувуунд тунадасжуулах эсрэгбие гаргадаггүй учир мэдрэх чанар муу байна) - Цаг их зарна	Brown нар (2009)

ХАВСРАЛТ 3: ШУВУУНЫ ТОМУУ*
ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ЗОРИУЛАЛТ: ШИЛЖИЛТ ХӨДӨЛГӨӨНИЙ ӨМНӨ БОДГАЛЬ ХАЛДВАРГҮЙГ ТОГТООХ

Шинжилгээний арга, түүнд өгсөн оноо, шинжлэх амьтны зүйл	**Дээжийн төрөл, зорилтот шинжлэгдэхүүн**	**Тохирол**	**Шинжилсэн популяци**	**Баталгаажуулалтын тайлан**	**Давуу тал: шинжээчийн санал**	**Сул тал: шинжээчийн санал**	**Эх сурвалж**
Үүсгэгчийг ялган таних, илрүүлэх							
М ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Nagy нар [2021]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх Nagy нар (2021) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. Slomka нар (2023) 514 тэжээвэр шувууны арчдас ашиглан хийсэн энэхүү баталгаажуулах судалгаанд дараах хатуу шалгуурыг баримталсан: тухайн арчдасны дээжийг ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын 3	2021 оны намар Их Британийн өвчний дэгдэлт гарсан 12 шувууны аж ахуйд (514 арчдасны дээж: тэнцүү тооны ам залгиур болон хам сүвийн арчдас) хийсэн ШӨХТВ H5N1 (удмын бүлэг 2.3.4.4b) шинжилгээгээр нэмэлт баталгаажуулалт	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- 99,353 М-генийн дараалллыг ашиглан праймер, пробыг мал, амьтан болон хүний томууны А хүрээний аль болох маш олон вирустэй тохирцтой байхаар зохиомжлосон. - Хүн болон мал, амьтны томууны А хүрээний вирусийн маш олон омог, дэд хэвшлийг хамруулж (лабораторийн өсгөврүүд болон эмнэл зүйн 1455 сорьц) Европын хэд хэдэн бие даасан Үндэсний	- Хэдийгээр праймер/пробыг зохиомжлохдоо биоинформатикийн өргөн хүрээний мэдээллийг нарийвчлан ашигласан боловч (зүүн талын баганы үзэх) томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй болохыг Nagy нар (2021) нар хүлээн зөвшөөрсөн байдаг. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний	Nagy нар (2021) Slomka нар, (2023)

		аргаар (M ген [Nagy нар, 2021], H5[HA2] [Slomka нар, 2007b] болон H5[HP] [James нар, 2022]) шинжлэхэд эерэг (Ct<36) байвал түүнийг H5Nx эерэг, хэрэв гурвуул сөрөг (Ct>36) бол ШТВ сөрөг гэж үнэлсэн. ШТВ-ийн УТ-ПГУ-ын 3 аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг арчдас шинжилсэн дүнтэй (эерэг / сөрөг) харьцуулан тооцсон. ОМч 90.6% ОӨч: 100% (Анх Nagy нарын (2021) нотлон харуулсан 100% өвөрмөц чанарыг уг судалгаагаар баталгаажуулсан)	хийсэн ба үр дүнг Slomka нарын (2023) бүтээлд танилцуулсан. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас		лавлах лабораторид үнэлсэн. - Гахай, адуу болон хүний томууны А вирусийн сүүлийн үеийн олон төрлийн омгийг мэдрэг чанар өндөртэйгөөр илрүүлнэ. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно.	аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана	
M ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Heine нар [2015]; Laconi нар [2020], заавар 3) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьцоос ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 92 шувууны болон 117 хөхтөн амьтны дээж (121 эерэг, 88 сөрөг дээж).	Эх сурвалж үзэх. Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- 4088 ШТВ-ийн M-генийн дарааллыг ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн (Laconi нар, 2020). - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хөхтөн амьтан, шувууны олон төрлийн дээжийн матриц ашиглан шалгасан. - Европын хэд хэдэн бие даасан Үндэсний лавлах лабораторид үнэлсэн. - Гахай, адуу болон хүний томууны А вирусийн сүүлийн үеийн олон төрлийн омгийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлнэ. - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Праймерийн үл тохирцоос шалтгаалан 2.3.2.1c удмын бүлэгт хамаарах A/chicken/East_Java/Av1955/2022 (EPI_ISL_13690275) H5N1 вирусийн удмын бүлгийг илрүүлэхэд уг шинжилгээний мэдрэх чанар нь буурч болохыг *in silico* үнэлгээгээр тогтоосон. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус)	Heine нар (2015) Laconi нар (2020)

					шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
М ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >3000 ШТВ М-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хүний томууны А хүрээний вирусийн цөөн тооны өсгөвөр дээр мөн үнэлгээ хийсэн (<20). - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Hassan нар (2022)
Н5 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >700 ШТВ Н5-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хүний томууны А хүрээний вирусийн цөөн тооны	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх	Hassan нар (2022)

					өсгөвөр дээр мөн үнэлгээ хийсэн (<20). - H5 HA генийн хоёр ялгаатай зорилтот хэсгийг хослуулсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Евразийн зэрлэг шувуунаас ялган авсан LP H5 вирусийн нэг өсгөврийг илрүүлж чадаагүй (EX-ны лавлах лабораторийн хоорондын харьцуулсан сорил). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H5 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Slomka нар [2007b]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх Slomka нар (2007b) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. Slomka нар (2023) 514 тэжээвэр шувууны арчдас ашиглан хийсэн энэхүү баталгаажуулах судалгаанд дараах хатуу шалгуурыг баримталсан: тухайн арчдасны дээжийг ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын 3 аргаар (M ген [Nagy нар, 2021], H5[HA2] [Slomka нар, 2007b] болон H5[HP] [James нар, 2022]) шинжлэхэд эерэг (Ct<36) байвал түүнийг H5N1 эерэг, хэрэв гурвуул сөрөг (Ct>36) бол ШТВ сөрөг гэж үнэлсэн. ШТВ-ийн УТ-ПГУ-ын 3 аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг арчдас шинжилсэн дүнтэй (эерэг	514 шувууны арчдасны дээж, дээр дурдсан Nagy нарын (2021) M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H5 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Евразийн гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. Илрүүлсэн H5 ШТВ-д H5Nx удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээс гадна “goose/Guangdong” (GsGd) шугамын удмын өмнөх бүлгүүд, мөн GsGd-д үл хамаарах сул хоруут H5 ШТВ багтсан (иш татсан эх сурвалж: Slomka нар [2023]). - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H5 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H5 ШТВ илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан бөгөөд Америкийн шугамд хамаарах H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд мэдрэх чанар нь мэдэгдэхүйц бага байж болзошгүй (Slomka нар, 2007b). - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус)	Slomka нар (2007b) Slomka нар (2023)

		/ сөрөг) харьцуулан тооцсон. ОМч: 96.2% ОӨч: 100%				- Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H5 илрүүлэх Бодит цагийн ПГУ (Spackman нар [2002]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьцоос ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: ЦНСУ H5 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-ын үр дүн хоорондоо 100% тохирч байсан.	Амьд шувууны захуудаас цуглуулсан 8 арчдасны дээж (шинжилсэн популяци нь 202 дээжээс бүрдсэн ч зөвхөн 8 дээжийг H5 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилсэн. Учир нь үлдсэн 194 дээж H7 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-аар H7 эерэг байсан).	Эх сурвалж үзэх	- H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H5 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Америк гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H5 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Америкийн H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч	Spackman нар (2002)
H5 (ӨХ) илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (James нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх James нар (2022) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. (Дээр дурдсан Nagy нарын [2021] M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ болон Slomka нарын [2007b] H5 бодит цагийн	514 шувууны арчдасны дээж, дээрх Nagy нарын (2021) M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү.	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- James нар (2022) тодорхойлсноос гадна 2021–2022 онд Их Британийн тэжээвэр шувуунд ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр өвчин дэгдэх үеэр авсан арчдасны дээжид H5N1 ШӨХТВ илрүүлэхэд H5 (ӨХ) бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдрэх чанар өндөр	- Хойшид ШӨХТВ H5-аар (GsGd эсхүл GsGd бус шугамын вирус) шинээр дэгдэн тархах тохиолдолд түүнд агуулагдах H5 генийн дарааллын хувилбарыг 2021 оноос эхлэн эргэлдэж буй ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ийнх шиг нарийн мэдэрч илрүүлэхгүй байж болох магадлалтай хэвээр байна. Энэ асуудал нь шинээр гарч ирэх вирусийн омгийг сайн мэдэрч илрүүлэх шинжилгээний	James нар (2022) Slomka нар (2023)

		УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү) ОМч: 98.3% ОӨч: 100%	Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас		байсан байна (Slomka нар [2023]). - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H5 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид ӨХШТ H5 гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	зорилгыг хангадаг байлгахын тулд ШТВ илрүүлэх ямар ч УТ-ПГУ-ыг байнга баталгаажуулж байхын чухлыг тод харуулж байгаа юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H7 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >300 ШТВ H7-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - H7 HA генийн хоёр ялгаатай зорилтот хэсгийг хослуулсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Hassan нар (2022)

H7(HA2) илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Slomka нар [2009]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Slomka нар (2009) H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ аргыг тодорхойлон боловсруулж, Spackman нарын (2002) М-генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-тай (тусад нь оруулсан мэдээллийг үзнэ үү) харьцуулан баталгаажуулсан. ОМч: 95.4% ОӨч: 97.9%	ШТВ-ийн лабораторийн өсгөвөр: ШТВ H7: n=65 ШТВ H7 бус: n=57. H7N7-ийн (ШСХТВ болон ШӨХТВ-ийн зориудын халдвар хийсэн) эмнэл зүйн дээж: n=117 арчдас; үүнээс гадна ШТВ сөрөг 180 арчдас.	Эх сурвалж үзэх.	- H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H7 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Евразийн гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. Сул болон өндөр хоруут H7 ШТВ-ийн аль алинаар үүссэн тахианы томуугийн дэгдэлтийн үеэр H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ үр дүнтэй болох нь нотлогдсон (Seekings нар [2018]; Reid нар [2019]). - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H7 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H7 ШТВ илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан бөгөөд Америкийн шугамд хамаарах H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд мэдрэх чанар нь бага (Slomka нарын [2009] тэмдэглэснээр). - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Slomka нар (2009) Seekings нар (2018) Reid нар (2019)
H7 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Spackman нар [2002]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: ЦНСУ H7 илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-ын үр дүн хоорондоо 98% тохирч байсан.	Амьд шувууны захуудаас цуглуулсан 202 арчдасны дээж	Эх сурвалж үзэх	- H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H7 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг нарийн илрүүлэх замаар Америк гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой.	- H7 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Америкийн H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H7 илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах	Spackman нар (2002)

					- Түргэн	үед H7 илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч	
H5 илрүүлэх энгийн УТ-ПГУ (Slomka нар [2007a]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 99.36% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 426 шувууны болон 43 хөхтөн амьтны дээж (эерэг болох нь тогтоогдсон 472 дээж, сөрөг болох нь тогтоогдсон 63 дээж).	Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H5(HA2) УТ-ПГУ нь Евразийн гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр үр дүнтэй илрүүлдэг нь батлагдсан. - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H5 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид H5 ӨХШТВ гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг Зиенгэрийн дараалал тогтоох аргаар илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй	- Уг H5(HA2) УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H5 илрүүлэх аль ч УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ илрүүлэх шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Slomka нар (2007a)
H7 илрүүлэх энгийн УТ-ПГУ (Slomka нар [2007a]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 89 шувууны дээж (эерэг болох нь тогтоогдсон 59 дээж, сөрөг болох нь тогтоогдсон 30 дээж).	Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H7(HA2) УТ-ПГУ нь Евразийн гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр үр дүнтэй илрүүлдэг нь батлагдсан. - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H7 HA2	- Уг H7(HA2) УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H7 илрүүлэх аль ч УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна	Slomka нар (2007a)

					бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид H7 ӨХШТВ гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг Зиенгэрийн дараалал тогтоох аргаар илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй.	гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ илрүүлэх шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм.	
Вирус ялган авах ☑☑☑	Мөгөөрсөн хоолойн арчдас, хам сүвийн арчдас, эрхтний сорьц Бай: Халдварлах чадвартай вирус	Жишсэн лавлагаа арга нь: H5 дэд хэвшил тогтоох, дараалал тогтоох бодит цагийн ПГУ ОМч=76% ВСУ-аар H5 сөрөг дүн үзүүлбэл түүнийг уг эмнэл зүйн сорьцыг хүлээн авсан үеийн нөхцөлийг харгалзан тайлбарлаж болно (тээвэрлэх явцад сорьцыг байнга хүйтэн нөхцөлд байлгаагүйгээс вирусийн амьдрах чадвар алдагдсан байж болно) ОӨч = 100%	725 шувууны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Халдварлах чадвартай вирус (бүрэн хуулбарлагдах) байгааг нотлон харуулахад чухал (идэвхгүйжүүлэлтийн явцыг үнэлэх ШТВ-ийн фенотипийн шинж чанарыг тогтоох) - Өвөрмөц чанар өндөр - ШТВ бүх дэд хэвшлийг илрүүлнэ	- Цаг их зарна. - Дээж дэх вирусийг орчны нөлөөгөөр гэмтэхээс хамгаалах, вирусийн халдварлах болон хуулбарлагдах чанарыг хадгалж чадах тээвэрлэлтийн зохих нөхцөлийг бүрдүүлэхээс ихээхэн хамаарна. - Олон тооны дээжийг өндөр бүтээмжээр шинжлэхэд хүндрэлтэй. - Дээд зэргийн биотусгаарлалт шаардана.	Monne нар (2008
	Арчдас Бай: Халдварлах чадвартай вирус	Жишсэн лавлагаа арга нь: Томууны А хэвшил илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ 2 шинжилгээний үр дүн 1385 дээжид (89%) тохирч, 165 дээжид (11%) зөрөв.	Амьд шувууны захаас авсан 1550 арчдас	Эх сурвалж үзэх	- Дээрх мөрөнд дурдсантай адил	- Дээрх мөрөнд дурдсантай адил	Spackman нар (2002)
Эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлааны урвал ☑☐☐	Мөгөөрсөн хоолой, хам сүвийн сорьц Өд, Бай: томууны вирусийн дотоод уураг	Эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлааны урвалын хэрэглэсэн аргаас хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна. Энд оруулсан мэдээлэл нь Slomka нарын (2012) судалгааны үр дүнд үндэслэсэн болно.	282 шувууны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Түргэн (дээж нэмснээс хойш 15 минут орчмын дараа үр дүн гаргана) - Өвөрмөц - Малын хашаа байранд хэрэглэж болно.	- Мэдрэх чанар сул	Slomka нар (2012

		Жишсэн лавлагаа арга: Бодит цагийн УТ-ПГУ ОМч нь мөгөөрсөн хоолойн болон хам сүвийн арчдасны дээжид 1.6–36.8%; өдний дээжид 33.3–84.0% байсан ба ямар багаж хэрэглэснээс хамааран ялгаатай байв.					
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх							
Цус наалдалтыг саатуулах урвал ☑☑☐	Ийлдэсний дээж Гемаглютининий (НА) эсрэгтөрөгч-ийн эсрэгбие	Нийтлэгдсэн янз бүрийн судалгааны үр дүнгээс ийлдэс судлалын олон тооны шинжилгээний үр дүнг харьцуулан дүнг аливаа шинжилгээнд далдлагдан үлддэг хэсгийг хамруулан тооцдог Бейсиний аргаар харьцуулав ОМч = 98·8%; ОӨч= 99·5%	114 ийлдэсний дээж	Эх сурвалж үзэх	- H5, H7 гэх мэт ШТВ-ийн дэд хэвшилд өвөрмөц эсрэгбиеийг ялган илрүүлнэ. - Нэг дээжид ногдох зардал харьцангуй хямд - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй - Үр дүн нь ойролцоогоор 2 цагийн дотор гарах боломжтой. - -Амьтны зүйл өвөрмөц бус	- Ийлдэс болон эсрэгтөрөгч нь эсрэгтөрөгчийн шинж чанарааараа хоорондоо тохирсон байх шаардлагатай. - Тодорхой дэд хэвшил эсхүл удамшлын шугамын вирусийг илрүүлэхээр зориогүй бол ЦНСУ-аар эсрэгбие илрүүлэхэд тохирохгүй - НА-ийн урвалжит чанар саатуулагдах нь үр дүнгийн тохиролд нөлөөлнө	Comin нар (2013)
ЕЛИЗА ☑☐☐	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	Хэрэглэсэн ЕЛИЗА арга болон эсрэгбиеээс хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна. Энд мэдээлсэн утгыг ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн гаргасан (Brown нар [2009]) ОМч = 82%; ОӨч= 100%	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Үр дүн хурдан гарна - Хагас автомат аргаар нэг дор олон тооны дээж шинжлэх боломжтой	- Шууд бус ЕЛИЗА нь амьтны зүйл өвөрмөц - Зарим тусгай төхөөрөмж шаардана - Хэрэглэсэн ЕЛИЗА аргаас хамаарч мэдрэх болон өвөрмөц чанар нь хэлбэлзэж болзошгүй.	Brown нар (2009)
АГНТУ ☑☐☐	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн тооцоолсон: ОМч = 67,4% ОӨч= 100%	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Хялбар, хэмнэлттэй арга - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй	- Тунадасжихад электролитийн төвшрүүлэг, буфер, pH, өсгөвөрлөх температур нөлөөлнө - Энэ аргаар усны шувууны дээж шинжлэхгүй (усны шувуунд тунадасжуулах эсрэгбие гаргадаггүй учир мэдрэх чанар муу байна) - Цаг их зарна.	Brown нар (2009)

ХАВСРАЛТ 4: ШУВУУНЫ ТОМУУ*
ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ЗОРИУЛАЛТ: ӨВЧНИЙГ УСТГАХ БОДЛОГО ХЭРЭГЖҮҮЛЭХЭД

Шинжилгээний арга, түүнд өгсөн оноо, шинжлэх амьтны зүйл	Дээжийн төрөл, зорилтот шинжлэгдэхүүн	Тохирол	Шинжилсэн популяци	Баталгаажуулалтын тайлан	Давуу тал: шинжээчийн санал	Сул тал: шинжээчийн санал	Эх сурвалж
Үүсгэгчийг ялган таних, илрүүлэх							
М ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Nagy нар [2021]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх Nagy нар (2021) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. Slomka нар (2023) 514 тэжээвэр шувууны арчдас ашиглан хийсэн энэхүү баталгаажуулах судалгаанд дараах хатуу шалгуурыг баримталсан: тухайн арчдасны дээжийг ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын 3 аргаар (М ген [Nagy нар, 2021], H5[HA2] [Slomka нар, 2007b] болон H5[HP] [James нар, 2022]) шинжлэхэд эерэг (Ct<36) байвал түүнийг H5Nx эерэг, хэрэв гурвуул сөрөг (Ct>36) бол ШТВ сөрөг гэж үнэлсэн. ШТВ-ийн УТ-ПГУ-ын 3 аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг арчдас шинжилсэн дүнтэй (эерэг / сөрөг) харьцуулан тооцсон. ОМч 90.6% ОӨч: 100% (Анх Nagy нарын (2021) нотлон харуулсан 100% өвөрмөц чанарыг уг судалгаагаар баталгаажуулсан)	2021 оны намар Их Британийн өвчний дэгдэлт гарсан 12 шувууны аж ахуйд (514 арчдасны дээж: тэнцүү тооны ам залгиур болон хам сүвийн арчдас) хийсэн ШӨХТВ H5N1 (удмын бүлэг 2.3.4.4b) шинжилгээгээр нэмэлт баталгаажуулалт хийсэн ба үр дүнг Slomka нарын (2023) бүтээлд танилцуулсан. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- 99,353 М-генийн дараалллыг ашиглан праймер, пробыг мал, амьтан болон хүний томууны А хүрээний аль болох маш олон вирустэй тохирцтой байхаар зохиомжлосон. - Хүн болон мал, амьтны томууны А хүрээний вирусийн маш олон омог, дэд хэвшлийг хамруулж (лабораторийн өсгөврүүд болон эмнэл зүйн 1455 сорьц) Европын хэд хэдэн бие даасан Үндэсний лавлах лабораторид үнэлсэн. - Гахай, адуу болон хүний томууны А вирусийн сүүлийн үеийн олон төрлийн омгийг мэдрэг чанар өндөртэйгөөр илрүүлнэ. - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр праймер/пробыг зохиомжлохдоо биоинформатикийн өргөн хүрээний мэдээллийг нарийвчлан ашигласан боловч (зүүн талын баганыг үзэх) томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй болохыг Nagy нар (2021) нар хүлээн зөвшөөрсөн байдаг. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана	Nagy нар (2021) Slomka нар, (2023)

M ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Heine нар [2015]; Laconi нар [2020], заавар 3) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьцоос ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 92 шувууны болон 117 хөхтөн амьтны дээж (121 эерэг, 88 сөрөг дээж).	Эх сурвалж үзэх. Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- 4088 ШТВ-ийн М-генийн дараалалыг ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн (Laconi нар, 2020). - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хөхтөн амьтан, шувууны олон төрлийн дээжийн матриц ашиглан шалгасан. - Европын хэд хэдэн бие даасан Үндэсний лавлах лабораторид үнэлсэн. - Гахай, адуу болон хүний томууны А вирусийн сүүлийн үеийн олон төрлийн омгийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлнэ. - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Праймерийн үл тохирцоос шалтгаалан 2.3.2.1c удмын бүлэгт хамаарах A/chicken/East_Java/Av1955/2022 (EPI_ISL_13690275) H5N1 вирусийн удмын бүлгийг илрүүлэхэд уг шинжилгээний мэдрэх чанар нь буурч болохыг *in silico* үнэлгээгээр тогтоосон. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Heine нар (2015) Laconi нар (2020)
M ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >3000 ШТВ М-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хүний томууны А хүрээний вирусийн цөөн тооны өсгөвөр дээр мөн үнэлгээ хийсэн (<20).	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023).	Hassan нар (2022)

					- Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H5 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >700 ШТВ H5-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хүний томууны А хүрээний вирусийн цөөн тооны өсгөвөр дээр мөн үнэлгээ хийсэн (<20). - H5 НА генийн хоёр ялгаатай зорилтот хэсгийг хослуулан илрүүлдэг. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Евразийн зэрлэг шувуунаас ялган авсан LP H5 вирусийн нэг өсгөврийг илрүүлж чадаагүй (ЕХ-ны лавлах лаборатори хоорондын харьцуулсан сорил). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Hassan нар (2022)

H5 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Slomka нар [2007b]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх Slomka нар (2007b) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. Slomka нар (2023) 514 тэжээвэр шувууны арчдас ашиглан хийсэн энэхүү баталгаажуулах судалгаанд дараах хатуу шалгуурыг баримталсан: тухайн арчдасны дээжийг ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын 3 аргаар (M ген [Nagy нар, 2021], H5[HA2] [Slomka нар, 2007b] болон H5[HP] [James нар, 2022]) шинжлэхэд эерэг (Ct<36) байвал түүнийг H5N1 эерэг, хэрэв гурвуул сөрөг (Ct>36) бол ШТВ сөрөг гэж үнэлсэн. ШТВ-ийн УТ-ПГУ-ын 3 аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг арчдас шинжилсэн дүнтэй (эерэг / сөрөг) харьцуулан тооцсон. ОМч: 96.2% ОӨч: 100%	514 шувууны арчдасны дээж, дээр дурдсан Nagy нарын (2021) M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H5 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Евразийн гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. Илрүүлсэн H5 ШТВ-д H5Nx удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээс гадна “goose/Guangdong” (GsGd) шугамын удмын өмнөх бүлгүүд, мөн GsGd-д үл хамаарах сул хоруут H5 ШТВ багтсан (иш татсан эх сурвалж: Slomka нар [2023]). - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H5 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H5 ШТВ илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан бөгөөд Америкийн удамшлын шугамд хамаарах H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд мэдрэх чанар нь мэдэгдэхүйц бага байж болзошгүй (Slomka нар, 2007b). - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Slomka нар (2007b) Slomka нар (2023)
H5 илрүүлэх Бодит цагийн ПГУ (Spackman нар [2002]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьцоос ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: ЦНСУ H5 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-ын үр дүн хоорондоо 100% тохирч байсан.	Амьд шувууны захуудаас цуглуулсан 8 арчдасны дээж (шинжилсэн популяци нь 202 дээжээс бүрдсэн ч зөвхөн 8 дээжийг H5 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилсэн. Учир нь үлдсэн 194 дээж H7	Эх сурвалж үзэх	- H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H5 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Америк гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой.	- H5 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Америкийн H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр	Spackman нар (2002)

			бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-аар H7 эерэг байсан).		- Түргэн	тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч	
H5 (ӨХ) илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (James нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх James нар (2022) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. (Дээр дурдсан Nagy нарын [2021] M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ болон Slomka нарын [2007b] H5 бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү) ОМч: 98.3% ОӨч: 100%	514 шувууны арчдасны дээж, дээрх Nagy нарын (2021) M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- James нар (2022) тодорхойлсноос гадна 2021–2022 онд Их Британийн тэжээвэр шувуунд ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр өвчин дэгдэх үеэр авсан арчдасны дээжид H5N1 ШӨХТВ илрүүлэхэд H5 (ӨХ) бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдрэх чанар өндөр байсан байна (Slomka нар [2023]). - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H5 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид ӨХШТ H5 гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хойшид ШӨХТВ H5-аар (GsGd эсхүл GsGd бус шугамын вирус) шинээр дэгдэн тархах тохиолдолд түүнд агуулагдах H5 генийн дарааллын хувилбарыг 2021 оноос эхлэн эргэлдэж буй ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ийнх шиг нарийн мэдэрч илрүүлэхгүй байж болох магадлалтай хэвээр байна. Энэ асуудал нь шинээр гарч ирэх вирусийн омгийг сайн мэдэрч илрүүлэх шинжилгээний зорилгыг хангадаг байлгахын тулд ШТВ илрүүлэх ямар ч УТ-ПГУ-ыг байнга баталгаажуулж байхын чухлыг тод харуулж байгаа юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	James нар (2022) Slomka нар (2023)
H7 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022])	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >300 ШТВ H7-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх	Hassan нар (2022)

☑☑☑	өсгөврөөс ялган авсан РНХ	ОӨч = 100%			- Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - H7 НА генийн хоёр ялгаатай зорилтот хэсгийг хослуулсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H7(HA2) илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Slomka нар [2009]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Slomka нар (2009) H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ аргыг тодорхойлон боловсруулж, Spackman нарын (2002) M-генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-тай (тусад нь оруулсан мэдээллийг үзнэ үү) харьцуулан баталгаажуулсан. ОМч: 95.4% ОӨч: 97.9%	ШТВ-ийн лабораторийн өсгөвөр: ШТВ H7: n=65 ШТВ H7 бус: n=57. H7N7-ийн (ШСХТВ болон ШӨХТВ-ийн зориудын халдвар хийсэн) эмнэл зүйн дээж: n=117 арчдас; үүнээс гадна ШТВ сөрөг 180 арчдас.	Эх сурвалж үзэх.	- H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H7 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Евразийн гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. Сул болон өндөр хоруут H7 ШТВ-ийн аль алинаар үүссэн тахианы томуугийн дэгдэлтийн үеэр H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ үр дүнтэй болох нь нотлогдсон (Seekings нар [2018]; Reid нар [2019]). - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H7 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H7 ШТВ илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан бөгөөд Америкийн удамшлын шугамд хамаарах H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд мэдрэх чанар нь бага (Slomka нарын [2009] тэмдэглэснээр). - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус)	Slomka нар (2009) Seekings нар (2018) Reid нар (2019)

						- Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H7 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Spackman нар [2002]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: ЦНСУ H7 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-ын үр дүн хоорондоо 98% тохирч байсан.	Амьд шувууны захуудаас цуглуулсан 202 арчдасны дээж	Эх сурвалж үзэх	- H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H7 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг нарийн илрүүлэх замаар Америк гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H7 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Америкийн H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H7 илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед H7 илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч	Spackman нар (2002)
H5 илрүүлэх энгийн УТ-ПГУ (Slomka нар [2007a]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 99.36% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 426 шувууны болон 43 хөхтөн амьтны дээж (эерэг болох нь тогтоогдсон 472 дээж, сөрөг болох нь тогтоогдсон 63 дээж).	Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H5(HA2) УТ-ПГУ нь Евразийн гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр үр дүнтэй илрүүлдэг нь батлагдсан. - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H5 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн	- Уг H5(HA2) УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H5 илрүүлэх аль ч УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ илрүүлэх	Slomka нар (2007a)

					дээжид H5 ӨХШТВ гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг Зиенгэрийн дараалал тогтоох аргаар илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H7 илрүүлэх энгийн УТ-ПГУ (Slomka нар [2007a]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 89 шувууны дээж (эерэг болох нь тогтоогдсон 59 дээж, сөрөг болох нь тогтоогдсон 30 дээж).	Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H7(HA2) УТ-ПГУ нь Евразийн гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр үр дүнтэй илрүүлдэг нь батлагдсан. - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H7 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид H7 ӨХШТВ гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг Зиенгэрийн дараалал тогтоох аргаар илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй.	- Уг H7(HA2) УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H7 илрүүлэх аль ч УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ илрүүлэх шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм.	Slomka нар (2007a)
Вирус ялган авах ☑☐☐	Мөгөөрсөн хоолойн арчдас, хам сүвийн арчдас, эрхтний сорьц Бай: Халдварлах чадвартай вирус	Жишсэн лавлагаа арга нь: H5 дэд хэвшил тогтоох, дараалал тогтоох бодит цагийн ПГУ ОМч=76% ВСУ-аар H5 сөрөг дүн үзүүлбэл түүнийг уг эмнэл зүйн сорьцыг хүлээн авсан үеийн нөхцөлийг харгалзан тайлбарлаж болно (тээвэрлэх явцад сорьцыг байнга хүйтэн	725 шувууны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Халдварлах чадвартай вирус (бүрэн хуулбарлагдах) байгааг нотлон харуулахад чухал (идэвхгүйжүүлэлтийн явцыг үнэлэх ШТВ-ийн фенотипийн шинж чанарыг тогтоох) - Өвөрмөц чанар өндөр - ШТВ бүх дэд хэвшлийг илрүүлнэ	- Цаг их зарна. - Дээж дэх вирусийг орчны нөлөөгөөр гэмтэхээс хамгаалах, вирусийн халдварлах болон хуулбарлагдах чанарыг хадгалж чадах тээвэрлэлтийн зохих нөхцөлийг бүрдүүлэхээс ихээхэн хамаарна. - Олон тооны дээжийг өндөр бүтээмжээр шинжлэхэд хүндрэлтэй. - Дээд зэргийн биотусгаарлалт шаардана.	Monne нар (2008

		нөхцөлд байлгаагүйгээс вирусийн амьдрах чадвар алдагдсан байж болно) ОӨч = 100%					
	Арчдас Бай: Халдварлах чадвартай вирус	Жишсэн лавлагаа арга нь: Томууны А хэвшил илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ 2 шинжилгээний үр дүн 1385 дээжид (89%) тохирч, 165 дээжид (11%) зөрөв.	Амьд шувууны захаас авсан 1550 арчдас	Эх сурвалж үзэх	- Дээрх мөрөнд дурдсантай адил	- Дээрх мөрөнд дурдсантай адил	Spackman нар (2002)
Эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлааны урвал ☑☐☐	Мөгөөрсөн хоолой, хам сүвийн сорьц Өд, Бай: томууны вирусийн дотоод уураг	Эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлааны урвалын хэрэглэсэн аргаас хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна. Энд оруулсан мэдээлэл нь Slomka нарын (2012) судалгааны үр дүнд үндэслэсэн болно. Жишсэн лавлагаа арга: Бодит цагийн УТ-ПГУ ОМч нь мөгөөрсөн хоолойн болон хам сүвийн арчдасны дээжид 1.6–36.8%; өдний дээжид 33.3–84.0% байсан ба ямар багаж хэрэглэснээс хамааран ялгаатай байв	282 шувууны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Түргэн (дээж нэмснээс хойш 15 минут орчмын дараа үр дүн гаргана) - Өвөрмөц - Малын хашаа байранд хэрэглэж болно.	- Мэдрэх чанар сул	Slomka нар (2012
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх							
Цус наалдалтыг саатуулах урвал ☑☑☑	Ийлдэсний дээж Гемаглютининий (НА)эсрэгтөрөгч-ийн эсрэгбие	Нийтлэгдсэн янз бүрийн судалгааны үр дүнгээс ийлдэс судлалын олон тооны шинжилгээний үр дүнг харьцуулан дүнг аливаа шинжилгээнд далдлагдан үлддэг хэсгийг хамруулан тооцдог Бейсиний аргаар харьцуулав ОМч = 98·8%; ОӨч= 99·5%	114 ийлдэсний дээж	Эх сурвалж үзэх	- H5, H7 гэх мэт ШТВ-ийн дэд хэвшилд өвөрмөц эсрэгбиеийг ялган илрүүлнэ. - Нэг дээжид ногдох зардал харьцангуй хямд - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй - Үр дүн нь ойролцоогоор 2 цагийн дотор гарах боломжтой. - -Амьтны зүйл өвөрмөц бус	- Ийлдэс болон эсрэгтөрөгч нь эсрэгтөрөгчийн шинж чанараараа хоорондоо тохирсон байх шаардлагатай. - Тодорхой дэд хэвшил эсхүл удамшлын шугамын вирусийг илрүүлэхээр зориогүй бол ЦНСУ-аар эсрэгбие илрүүлэхэд тохирохгүй - НА-ийн урвалжит чанар саатуулагдах нь үр дүнгийн тохиролд нөлөөлнө	Comin нар (2013)
ЕЛИЗА ☑☑☐	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	Хэрэглэсэн ЕЛИЗА арга болон эсрэгбиеэс хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна.	281 ийлдэсний дээж	Эх сурвалж үзэх	- Үр дүн хурдан гарна - Хагас автомат аргаар нэг дор олон тооны дээж шинжлэх боломжтой	- Шууд бус ЕЛИЗА нь амьтны зүйл өвөрмөц - Зарим тусгай төхөөрөмж шаардана	Brown нар (2009)

		Энд мэдээлсэн утгыг ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн гаргасан (Brown нар [2009]) ОМч = 82%; ОӨч= 100%	(178 эерэг, 103 сөрөг)		- НП (Нуклепротейн)-ЕЛИЗА шинжилгээний аргыг тохирох вакцин (ө.х, найрлагадаа ШТ-НП агуулаагүй вакцин) хэрэглэсэн тохиолдолд вакцинжуулсан шувуу халдваргүй болохыг тогтооход хэрэглэж болно (ДИВА арга).	- Хэрэглэсэн ЕЛИЗА аргаас хамаарч мэдрэх болон өвөрмөц чанар нь хэлбэлзэж болзошгүй.	
АГНТУ ☑☑☐	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн тооцоолсон: ОМч = 67,4% ОӨч= 100%	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Хялбар, хэмнэлттэй арга - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй	- Тунадасжихад электролитийн төвшрүүлэг, буфер, pH, өсгөвөрлөх температур нөлөөлнө - Энэ аргаар усны шувууны дээж шинжлэхгүй (усны шувуунд тунадасжуулах эсрэгбие гаргадаггүй учир мэдрэх чанар муу байна) - Хугацаа их шаардагдана.	Brown нар (2009)

ХАВСРАЛТ 5: ШУВУУНЫ ТОМУУ*
ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ЗОРИУЛАЛТ: ЭМНЭЛ ЗҮЙН ТОХИОЛДЛЫГ БАТАЛГААЖУУЛАХ

Шинжилгээний арга, түүнд өгсөн оноо, шинжлэх амьтны зүйл	Дээжийн төрөл, зорилтот шинжлэгдэхүүн	Тохирол	Шинжилсэн популяци	Баталгаажуулалтын тайлан	Давуу тал: шинжээчийн санал	Сул тал: шинжээчийн санал	Эх сурвалж
Үүсгэгчийг ялган таних, илрүүлэх							
М ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Nagy нар [2021]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх Nagy нар (2021) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. Slomka нар (2023) 514 тэжээвэр шувууны арчдас ашиглан хийсэн энэхүү баталгаажуулах судалгаанд дараах хатуу шалгуурыг баримталсан: тухайн арчдасны дээжийг ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын 3 аргаар (М ген [Nagy нар, 2021], H5[HA2] [Slomka нар, 2007b] болон H5[HP] [James нар, 2022]) шинжлэхэд эерэг (Ct<36)	2021 оны намар Их Британийн өвчний дэгдэлт гарсан 12 шувууны аж ахуйд (514 арчдасны дээж: тэнцүү тооны ам залгиур болон хам сүвийн арчдас) хийсэн ШӨХТВ H5N1 (удмын бүлэг 2.3.4.4b) шинжилгээгээр нэмэлт баталгаажуулалт хийсэн ба үр дүнг Slomka нарын	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- 99,353 М-генийн дараалллыг ашиглан праймер, пробыг мал, амьтан болон хүний томууны А хүрээний аль болох маш олон вирустэй тохирцтой байхаар зохиомжлосон. - Хүн болон мал, амьтны томууны А хүрээний вирусийн маш олон омог, дэд хэвшлийг хамруулж (лабораторийн өсгөвөрүүд болон эмнэл зүйн 1455 сорьц) Европын хэд хэдэн бие даасан Үндэсний лавлах лабораторид үнэлсэн. - Гахай, адуу болон хүний томууны А вирусийн сүүлийн үеийн олон төрлийн омгийг мэдрэг	- Хэдийгээр праймер/пробыг зохиомжлохдоо биоинформатикийн өргөн хүрээний мэдээллийг нарийвчлан ашигласан боловч (зүүн талын баганыг үзэх) томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй болохыг Nagy нар (2021) нар хүлээн зөвшөөрсөн байдаг. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023).	Nagy нар (2021) Slomka нар, (2023)

		байвал түүнийг H5Nx эерэг, хэрэв гурвуул сөрөг (Ct>36) бол ШТВ сөрөг гэж үнэлсэн. ШТВ-ийн УТ-ПГУ-ын 3 аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг арчдас шинжилсэн дүнтэй (эерэг / сөрөг) харьцуулан тооцсон. ОМч 90.6% ОӨч: 100% (Анх Nagy нарын (2021) нотлон харуулсан 100% өвөрмөц чанарыг уг судалгаагаар баталгаажуулсан)	(2023) бүтээлд танилцуулсан. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас		чанар өндөртэйгөөр илрүүлнэ. - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана	
М ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Heine нар [2015]; Laconi нар [2020], заавар 3) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьцоос ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 92 шувууны болон 117 хөхтөн амьтны дээж (121 эерэг, 88 сөрөг дээж).	Эх сурвалж үзэх. Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- 4088 ШТВ-ийн М-генийн дараалалын ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн (Laconi нар, 2020). - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хөхтөн амьтан, шувууны олон төрлийн дээжийн матриц ашиглан шалгасан. - Европын хэд хэдэн бие даасан Үндэсний лавлах лабораторид үнэлсэн. - Гахай, адуу болон хүний томууны А вирусийн сүүлийн үеийн олон төрлийн омгийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлнэ. - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Праймерийн үл тохирцоос шалтгаалан 2.3.2.1c удмын бүлэгт хамаарах A/chicken/East_Java/Av1955/2022 (EPI_ISL_13690275) H5N1 вирусийн удмын бүлгийг илрүүлэхэд уг шинжилгээний мэдрэх чанар нь буурч болохыг *in silico* үнэлгээгээр тогтоосон. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон	Heine нар (2015) Laconi нар (2020)

					- Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
М ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >3000 ШТВ М-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хүний томууны А хүрээний вирусийн цөөн тооны өсгөвөр дээр мөн үнэлгээ хийсэн (<20). - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Hassan нар (2022)
H5 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >700 ШТВ H5-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хүний томууны А хүрээний вирусийн цөөн тооны өсгөвөр дээр мөн үнэлгээ хийсэн (<20). - H5 НА генийн хоёр ялгаатай зорилтот хэсгийг хослуулан илрүүлдэг. - Амьд вирус шаардагдахгүй	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Евразийн зэрлэг шувуунаас ялган авсан LP H5 вирусийн нэг өсгөврийг илрүүлж чадаагүй (ЕХ-	Hassan нар (2022)

					- Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	ны лавлах лаборатори хоорондын харьцуулсан сорил). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H5 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Slomka нар [2007b]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх Slomka нар (2007b) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. Slomka нар (2023) 514 тэжээвэр шувууны арчдас ашиглан хийсэн энэхүү баталгаажуулах судалгаанд дараах хатуу шалгуурыг баримталсан: тухайн арчдасны дээжийг ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын 3 аргаар (M ген [Nagy нар, 2021], H5[HA2] [Slomka нар, 2007b] болон H5[HP] [James нар, 2022]) шинжлэхэд эерэг (Ct<36) байвал түүнийг H5N1 эерэг, хэрэв гурвуул сөрөг (Ct>36) бол ШТВ сөрөг гэж үнэлсэн. ШТВ-ийн УТ-ПГУ-ын 3 аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг арчдас шинжилсэн дүнтэй (эерэг / сөрөг) харьцуулан тооцсон. ОМч: 96.2% ОӨч: 100%	514 шувууны арчдасны дээж, дээр дурдсан Nagy нарын (2021) M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H5 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Евразийн гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. Илрүүлсэн H5 ШТВ-д H5Nx удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээс гадна “goose/Guangdong” (GsGd) шугамын удмын өмнөх бүлгүүд, мөн GsGd-д үл хамаарах сул хоруут H5 ШТВ багтсан (иш татсан эх сурвалж: Slomka нар [2023]). - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H5 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H5 ШТВ илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан бөгөөд Америкийн удамшлын шугамд хамаарах H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд мэдрэх чанар нь мэдэгдэхүйц бага байж болзошгүй (Slomka нар, 2007b). - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх	Slomka нар (2007b) Slomka нар (2023)

						тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H5 илрүүлэх Бодит цагийн ПГУ (Spackman нар [2002]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьцоос ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: ЦНСУ H5 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-ын үр дүн хоорондоо 100% тохирч байсан.	Амьд шувууны захуудаас цуглуулсан 8 арчдасны дээж (шинжилсэн популяци нь 202 дээжээс бүрдсэн ч зөвхөн 8 дээжийг H5 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилсэн. Учир нь үлдсэн 194 дээж H7 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-аар H7 эерэг байсан).	Эх сурвалж үзэх	- H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H5 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Америк гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H5 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Америкийн H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч	Spackman нар (2002)
H5 (ӨХ) илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (James нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх James нар (2022) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. (Дээр дурдсан Nagy нарын [2021] M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ болон Slomka нарын [2007b] H5 бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү) ОМч: 98.3% ОӨч: 100%	514 шувууны арчдасны дээж, дээр дурдсан Nagy нарын (2021) M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- James нар (2022) тодорхойлсноос гадна 2021–2022 онд Их Британийн тэжээвэр шувуунд ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр өвчин дэгдэх үеэр авсан арчдасны дээжид H5N1 ШӨХТВ илрүүлэхэд H5 (ӨХ) бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдрэх чанар өндөр байсан байна (Slomka нар [2023]). - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H5 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн	- Хойшид ШӨХТВ H5-аар (GsGd эсхүл GsGd бус шугамын вирус) шинээр дэгдэн тархах тохиолдолд түүнд агуулагдах H5 генийн дарааллын хувилбарыг 2021 оноос эхлэн эргэлдэж буй ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ийнх шиг нарийн мэдэрч илрүүлэхгүй байж болох магадлалтай хэвээр байна. Энэ асуудал нь шинээр гарч ирэх вирусийн омгийг сайн мэдэрч илрүүлэх шинжилгээний зорилгыг хангадаг байлгахын тулд ШТВ илрүүлэх ямар ч УТ-ПГУ-ыг байнга баталгаажуулж байхын чухлыг тод харуулж байгаа юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус)	James нар (2022) Slomka нар (2023)

					дээжид ӨХШТ H5 гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H7 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >300 ШТВ H7-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - H7 НА генийн хоёр ялгаатай зорилтот хэсгийг хослуулсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Hassan нар (2022)
H7(HA2) илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Slomka нар [2009]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Slomka нар (2009) H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ аргыг тодорхойлон боловсруулж, Spackman нарын (2002) M-генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-тай (тусад нь оруулсан мэдээллийг үзнэ үү) харьцуулан баталгаажуулсан.	ШТВ-ийн лабораторийн өсгөвөр: ШТВ H7: n=65 ШТВ H7 бус: n=57. H7N7-ийн (ШСХТВ болон ШӨХТВ-ийн зориудын халдвар хийсэн)	Эх сурвалж үзэх.	- H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H7 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Евразийн гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. Сул болон өндөр хоруут H7 ШТВ-ийн аль алинаар үүссэн тахианы томуугийн дэгдэлтийн үеэр H7(HA2)	- H7 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H7 ШТВ илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан бөгөөд Америкийн удамшлын шугамд хамаарах H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд мэдрэх чанар нь бага (Slomka нарын [2009] тэмдэглэснээр).	Slomka нар (2009) Seekings нар (2018) Reid нар (2019)

		ОМч: 95.4% ОӨч: 97.9%	эмнэл зүйн дээж: n=117 арчдас; үүнээс гадна ШТВ сөрөг 180 арчдас.		бодит цагийн УТ-ПГУ үр дүнтэй болох нь нотлогдсон (Seekings нар [2018]; Reid нар [2019]). - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
Н7 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Spackman нар [2002]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: ЦНСУ Н7 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-ын үр дүн хоорондоо 98% тохирч байсан.	Амьд шувууны захуудаас цуглуулсан 202 арчдасны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Н7(НА2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь Н7 генийн харьцангуй тогтвортой НА2 хэсгийг нарийн илрүүлэх замаар Америк гаралтай Н7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Н7 генийн НА2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг Н7(НА2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Америкийн Н7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч Н7 илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед Н7 илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус)	Spackman нар (2002)

						- Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч	
H5 илрүүлэх энгийн УТ-ПГУ (Slomka нар [2007a]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 99.36% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 426 шувууны болон 43 хөхтөн амьтны дээж (эерэг болох нь тогтоогдсон 472 дээж, сөрөг болох нь тогтоогдсон 63 дээж).	Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H5(HA2) УТ-ПГУ нь Евразийн гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр үр дүнтэй илрүүлдэг нь батлагдсан. - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H5 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид H5 ӨХШТВ гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг Зиенгэрийн дараалал тогтоох аргаар илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Уг H5(HA2) УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H5 илрүүлэх аль ч УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ илрүүлэх шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Slomka нар (2007a)
H7 илрүүлэх энгийн УТ-ПГУ (Slomka нар [2007a]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 89 шувууны дээж (эерэг болох нь тогтоогдсон 59 дээж, сөрөг болох нь тогтоогдсон 30 дээж).	Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H7(HA2) УТ-ПГУ нь Евразийн гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр үр дүнтэй илрүүлдэг нь батлагдсан. - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H7 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид H7 ӨХШТВ гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг Зиенгэрийн дараалал	- Уг H7(HA2) УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H7 илрүүлэх аль ч УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ илрүүлэх шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм.	Slomka нар (2007a)

					тогтоох аргаар илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй.		
Вирус ялган авах ☑☑☑	Мөгөөрсөн хоолойн арчдас, хам сүвийн арчдас, эрхтний сорьц Бай: Халдварлах чадвартай вирус	Жишсэн лавлагаа арга нь: H5 дэд хэвшил тогтоох, дараалал тогтоох бодит цагийн ПГУ ОМч=76% ВСУ-аар H5 сөрөг дүн үзүүлбэл түүнийг уг эмнэл зүйн сорьцыг хүлээн авсан үеийн нөхцөлийг харгалзан тайлбарлаж болно (тээвэрлэх явцад сорьцыг байнга хүйтэн нөхцөлд байлгаагүйгээс вирусийн амьдрах чадвар алдагдсан байж болно) ОӨч = 100%	725 шувууны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Халдварлах чадвартай вирус (бүрэн хуулбарлагдах) байгааг нотлон харуулахад чухал (идэвхгүйжүүлэлтийн явцыг үнэлэх ШТВ-ийн фенотипийн шинж чанарыг тогтоох) - Өвөрмөц чанар өндөр - ШТВ бүх дэд хэвшлийг илрүүлнэ	- Цаг их зарна. - Дээж дэх вирусийг орчны нөлөөгөөр гэмтэхээс хамгаалах, вирусийн халдварлах болон хуулбарлагдах чанарыг хадгалж чадах тээвэрлэлтийн зохих нөхцөлийг бүрдүүлэхээс ихээхэн хамаарна. - Олон тооны дээжийг өндөр бүтээмжээр шинжлэхэд хүндрэлтэй. - Дээд зэргийн биотусгаарлалт шаардана.	Monne нар (2008
	Арчдас Бай: Халдварлах чадвартай вирус	Жишсэн лавлагаа арга нь: Томууны А хэвшил илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ 2 шинжилгээний үр дүн 1385 дээжид (89%) тохирч, 165 дээжид (11%) зөрөв.	Амьд шувууны захаас авсан 1550 арчдас	Эх сурвалж үзэх	- Дээрх мөрөнд дурдсантай адил	- Дээрх мөрөнд дурдсантай адил	Spackman нар (2002)
Эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлааны урвал ☑☐☐	Мөгөөрсөн хоолой, хам сүвийн сорьц Өд, Бай: томууны вирусийн дотоод уураг	Эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлааны урвалын хэрэглэсэн аргаас хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна. Энд оруулсан мэдээлэл нь Slomka нарын (2012) судалгааны үр дүнд үндэслэсэн болно. Жишсэн лавлагаа арга: Бодит цагийн УТ-ПГУ ОМч нь мөгөөрсөн хоолойн болон хам сүвийн арчдасны дээжид 1.6–36.8%; өдний дээжид 33.3–84.0% байсан ба	282 шувууны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Түргэн (дээж нэмснээс хойш 15 минут орчмын дараа үр дүн гаргана) - Өвөрмөц - Малын хашаа байранд хэрэглэж болно.	- Мэдрэх чанар сул	Slomka нар (2012

		ямар багаж хэрэглэснээс хамааран ялгаатай байв					
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх							
Цус наалдалтыг саатуулах урвал ☑☑☐	Ийлдэсний дээж Гемаглютининий (НА)эсрэгтөрөгч-ийн эсрэгбие	Нийтлэгдсэн янз бүрийн судалгааны үр дүнгээс ийлдэс судлалын олон тооны шинжилгээний үр дүнг харьцуулан дүнг аливаа шинжилгээнд далдлагдан үлддэг хэсгийг хамруулан тооцдог Бейсиний аргаар харьцуулав ОМч = 98·8%; ОӨч= 99·5%	114 ийлдэсний дээж	Эх сурвалж үзэх	- H5, H7 гэх мэт ШТВ-ийн дэд хэвшилд өвөрмөц эсрэгбиеийг ялган илрүүлнэ. - Нэг дээжид ногдох зардал харьцангуй хямд - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй - Үр дүн нь ойролцоогоор 2 цагийн дотор гарах боломжтой. - -Амьтны зүйл өвөрмөц бус	- Томуугийн А вурсийн халдварт өмнө нь өртөж байсан эсэх талаар мэдээлэл өгнө. - Генетикийн болон фенотипийн талаарх мэдээлэл өгөхгүй. - Нэг дэд хэвшлийн өөр өөр удамш лын шугамын вирусийн хооронд, тэр ч байтугай өөр өөр дэд хэвшлүүдийн хооронд солбицох урвал үзүүлнэ. - Ийлдэс болон эсрэгтөрөгч нь эсрэгтөрөгчийн шинж чанарааараа хоорондоо тохирсон байх шаардлагатай. - Тодорхой дэд хэвшил эсхүл удамшлын шугамын вирусийг илрүүлэхээр зориогүй бол ЦНСУ-аар эсрэгбие илрүүлэхэд тохирохгүй - НА-ийн урвалжит чанар саатуулагдах нь үр дүнгийн тохиролд нөлөөлнө	Comin нар (2013)
ЕЛИЗА ☑☐☐	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	Хэрэглэсэн ЕЛИЗА арга болон эсрэгбиеэзс хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна. Энд мэдээлсэн утгыг ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн гаргасан (Brown нар [2009]) ОМч = 82%; ОӨч= 100%	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Үр дүн хурдан гарна - Хагас автомат аргаар нэг дор олон тооны дээж шинжлэх боломжтой -	- Томуугийн А вурсийн халдварт өмнө нь өртөж байсан эсэх талаар мэдээлэл өгнө. - Шууд бус ЕЛИЗА нь амьтны зүйл өвөрмөц - Зарим тусгай төхөөрөмж шаардана - Хэрэглэсэн ЕЛИЗА аргаас хамаарч мэдрэх болон өвөрмөц чанар нь хэлбэлзэж болзошгүй.	Brown нар (2009)
АГНТУ ☑☐☐	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн тооцоолсон: ОМч = 67,4% ОӨч= 100%	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Хялбар, хэмнэлттэй арга - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй	- Томуугийн А вурсийн халдварт өмнө нь өртөж байсан эсэх талаар мэдээлэл өгнө. - Тунадасжихад электролитийн төвшрүүлэг, буфер, pH, өсгөвөрлөх температур нөлөөлнө	Brown нар (2009)

						- Энэ аргаар усны шувууны дээж шинжлэхгүй (усны шувуунд тунадасжуулах эсрэгбие гаргадаггүй учир мэдрэх чанар муу байна) - Хугацаа их шаардагдана.	

ХАВСРАЛТ 6: ШУВУУНЫ ТОМУУ*
ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ЗОРИУЛАЛТ: ХАЛДВАРЫН ТАРХАЛТ – ТАНДАЛТ (ВАКЦИНЖУУЛСАН СУУРЬ ОРНО)

Шинжилгээний арга, түүнд өгсөн оноо, шинжлэх амьтны зүйл	Дээжийн төрөл, зорилтот шинжлэгдэхүүн	Тохирол	Шинжилсэн популяци	Баталгаажуулалтын тайлан	Давуу тал: шинжээчийн санал	Сул тал: шинжээчийн санал	Эх сурвалж
Үүсгэгчийг ялган таних, илрүүлэх							
M ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Nagy нар [2021]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх Nagy нар (2021) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. Slomka нар (2023) 514 тэжээвэр шувууны арчдас ашиглан хийсэн энэхүү баталгаажуулах судалгаанд дараах хатуу шалгуурыг баримталсан: тухайн арчдасны дээжийг ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын 3 аргаар (M ген [Nagy нар, 2021], H5[HA2] [Slomka нар, 2007b] болон H5[HP] [James нар, 2022]) шинжлэхэд эерэг (Ct<36) байвал түүнийг H5Nx эерэг, хэрэв гурвуул сөрөг (Ct>36) бол ШТВ сөрөг гэж үнэлсэн. ШТВ-ийн УТ-ПГУ-ын 3 аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг арчдас шинжилсэн дүнтэй (эерэг / сөрөг) харьцуулан тооцсон. ОМч 90.6% ОӨч: 100%	2021 оны намар Их Британийн өвчний дэгдэлт гарсан 12 шувууны аж ахуйд (514 арчдасны дээж: тэнцүү тооны ам залгиур болон хам сүвийн арчдас) хийсэн ШӨХТВ H5N1 (удмын бүлэг 2.3.4.4b) шинжилгээгээр нэмэлт баталгаажуулалт хийсэн ба үр дүнг Slomka нарын (2023) бүтээлд танилцуулсан. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- 99,353 M-генийн дараалллыг ашиглан праймер, пробыг мал, амьтан болон хүний томууны A хүрээний аль болох маш олон вирустэй тохирцтой байхаар зохиомжлосон. - Хүн болон мал, амьтны томууны A хүрээний вирусийн маш олон омог, дэд хэвшлийг хамруулж (лабораторийн өсгөвөрүүд болон эмнэл зүйн 1455 сорьц) Европын хэд хэдэн бие даасан Үндэсний лавлах лабораторид үнэлсэн. - Гахай, адуу болон хүний томууны A вирусийн сүүлийн үеийн олон төрлийн омгийг мэдрэг чанар өндөртэйгөөр илрүүлнэ. - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй	- Хэдийгээр праймер/пробыг зохиомжлохдоо биоинформатикийн өргөн хүрээний мэдээллийг нарийвчлан ашигласан боловч (зүүн талын баганыг үзэх) томууны A вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй болохыг Nagy нар (2021) нар хүлээн зөвшөөрсөн байдаг. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана	Nagy нар (2021) Slomka нар, (2023)

		(Анх Nagy нарын (2021) нотлон харуулсан 100% өвөрмөц чанарыг уг судалгаагаар баталгаажуулсан)			- Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн		
M ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Heine нар [2015]; Laconi нар [2020], заавар 3) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьцоос ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 92 шувууны болон 117 хөхтөн амьтны дээж (121 эерэг, 88 сөрөг дээж).	Эх сурвалж үзэх. Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- 4088 ШТВ-ийн M-генийн дараалллыг ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн (Laconi нар, 2020). - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хөхтөн амьтан, шувууны олон төрлийн дээжийн матриц ашиглан шалгасан. - Европын хэд хэдэн бие даасан Үндэсний лавлах лабораторид үнэлсэн. - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Праймерийн үл тохирцоос шалтгаалан 2.3.2.1c удмын бүлэгт хамаарах A/chicken/East_Java/Av1955/2022 (EPI_ISL_13690275) H5N1 вирусийн удмын бүлгийг илрүүлэхэд уг шинжилгээний мэдрэх чанар нь буурч болохыг *in silico* үнэлгээгээр тогтоосон. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Heine нар (2015) Laconi нар (2020)
M ген илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >3000 ШТВ M-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр	Hassan нар (2022)

					томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хүний томууны А хүрээний вирусийн цөөн тооны өсгөвөр дээр мөн үнэлгээ хийсэн (<20). - Вакцинжуулсан шувуунд халдвар илрүүлэхэд (ДИВА арга) ашиглах боломжтой, мөн вакцинжуулсан болон вакцинжуулаагүй тэжээвэр шувууны суурь халдваргүйг тогтоох хяналт шинжилгээнд хэрэглэж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H5 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >700 ШТВ H5-генийн дараалал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - Хүний томууны А хүрээний вирусийн цөөн тооны өсгөвөр дээр мөн үнэлгээ хийсэн (<20). - H5 НА генийн хоёр ялгаатай зорилтот хэсгийг хослуулан илрүүлдэг. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно (Slomka нар, 2023). - Евразийн зэрлэг шувуунаас ялган авсан LP H5 вирусийн нэг өсгөврийг илрүүлж чадаагүй (ЕХ-ны лавлах лаборатори хоорондын харьцуулсан сорил). - Амьд вектор H5 вакцинаар вакцинжуулсан шувууны суурьт дэд хэвшил өвөрмөц бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилгээ хийсэн тохиолдолд үр дүнг нь тайлж үнэлэхэд хүндрэлтэй байж болно (ө.х. вакцины омог идэвхтэй олширч буй эрхтэнд хээрийн вирус байхгүй байсан ч уг шинжилгээгээр эерэг үр дүн гарч болно).	Hassan нар (2022)

						- Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H5 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Slomka нар [2007b]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх Slomka нар (2007b) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. Slomka нар (2023) 514 тэжээвэр шувууны арчдас ашиглан хийсэн энэхүү баталгаажуулах судалгаанд дараах хатуу шалгуурыг баримталсан: тухайн арчдасны дээжийг ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын 3 аргаар (M ген [Nagy нар, 2021], H5[HA2] [Slomka нар, 2007b] болон H5[HP] [James нар, 2022]) шинжлэхэд эерэг (Ct<36) байвал түүнийг H5N1 эерэг, хэрэв гурвуул сөрөг (Ct>36) бол ШТВ сөрөг гэж үнэлсэн. ШТВ-ийн УТ-ПГУ-ын 3 аргын мэдрэх болон өвөрмөц чанарыг арчдас шинжилсэн дүнтэй (эерэг / сөрөг) харьцуулан тооцсон. ОМч: 96.2% ОӨч: 100%	514 шувууны арчдасны дээж, дээр дурдсан Nagy нарын (2021) M генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H5 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Евразийн гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. Илрүүлсэн H5 ШТВ-д H5Nx удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээс гадна “goose/Guangdong” (GsGd) шугамын удмын өмнөх бүлгүүд, мөн GsGd-д үл хамаарах сул хоруут H5 ШТВ багтсан (иш татсан эх сурвалж: Slomka нар [2023]). - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H5 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H5 ШТВ илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан бөгөөд Америкийн удамшлын шугамд хамаарах H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд мэдрэх чанар нь мэдэгдэхүйц бага байж болзошгүй (Slomka нар, 2007b). - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Амьд вектор H5 вакцинаар вакцинжуулсан шувууны суурьт дэд хэвшил өвөрмөц бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилгээ хийх тохиолдолд үр дүнг нь тайлж үнэлэхэд хүндрэлтэй байж болно (ө.х. вакцины омог идэвхтэй олширч буй эрхтэнд хээрийн вирус байхгүй байсан ч уг шинжилгээгээр эерэг үр дүн гарч болно).	Slomka нар (2007b) Slomka нар (2023)

						- Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H5 илрүүлэх Бодит цагийн ПГУ (Spackman нар [2002]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьцоос ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: ЦНСУ H5 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-ын үр дүн хоорондоо 100% тохирч байсан.	Амьд шувууны захуудаас цуглуулсан 8 арчдасны дээж (шинжилсэн популяци нь 202 дээжээс бүрдсэн ч зөвхөн 8 дээжийг H5 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилсэн. Учир нь үлдсэн 194 дээж H7 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-аар H7 эерэг байсан).	Эх сурвалж үзэх	- H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H5 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Америк гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H5 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H5(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Америкийн H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм (Slomka нар, 2023). - Амьд вектор H5 вакцинаар вакцинжуулсан шувууны суурьт дэд хэвшил өвөрмөц бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилгээ хийх тохиолдолд үр дүнг нь тайлж үнэлэхэд хүндрэлтэй байж болно (ө.х. вакцины омог идэвхтэй олширч буй эрхтэнд хээрийн вирус байхгүй байсан ч уг шинжилгээгээр эерэг үр дүн гарч болно). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй.	Spackman нар (2002)

						- Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч	
H5 (ӨХ) илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (James нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Анх James нар (2022) баталгаажуулсан. Үүнийг цааш ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр үүссэн дэгдэлтийн үеэр илүү нарийн үнэлсэн. (Дээр дурдсан Nagy нарын [2021] М генийн бодит цагийн УТ-ПГУ болон Slomka нарын [2007b] H5 бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү) ОМч: 98.3% ОӨч: 100%	514 шувууны арчдасны дээж, дээр дурдсан Nagy нарын (2021) М генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдээллийг үзнэ үү. Тахиа: 8 аж ахуй, 350 арчдас Цацагт хяруул: 3 аж ахуй, 124 арчдас Нугас: 1 аж ахуй, 40 арчдас	Эх сурвалж үзэх. Их Британи дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- James нар (2022) тодорхойлсноос гадна 2021–2022 онд Их Британийн тэжээвэр шувуунд ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ээр өвчин дэгдэх үеэр авсан арчдасны дээжид H5N1 ШӨХТВ илрүүлэхэд H5 (ӨХ) бодит цагийн УТ-ПГУ-ын мэдрэх чанар өндөр байсан байна (Slomka нар [2023]). - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H5 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эрэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид ӨХШТ H5 гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэхдараалал (MBCS) байгаа эсэхийг илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Хойшид ШӨХТВ H5-аар (GsGd эсхүл GsGd бус шугамын вирус) шинээр дэгдэн тархах тохиолдолд түүнд агуулагдах H5 генийн дарааллын хувилбарыг 2021 оноос эхлэн эргэлдэж буй ШӨХТВ H5N1 удмын бүлэг 2.3.4.4b-ийнх шиг нарийн мэдэрч илрүүлэхгүй байж болох магадлалтай хэвээр байна. Энэ асуудал нь шинээр гарч ирэх вирусийн омгийг сайн мэдэрч илрүүлэх шинжилгээний зорилгыг хангадаг байлгахын тулд ШТВ илрүүлэх ямар ч УТ-ПГУ-ыг байнга баталгаажуулж байхын чухлыг тод харуулж байгаа юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	James нар (2022) Slomka нар (2023)
H7 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Hassan нар [2022]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) сорьц болон өндөгний өсгөврөөс ялган авсан РНХ	Жишсэн лавлагаа арга: генийн дарааллал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	122 эмнэл зүйн сорьц 428 вирусийн өсгөвөр	Эх сурвалж үзэх	- >300 ШТВ H7-генийн дарааллал ашиглан праймер/пробын тохирцыг *in silico* аргаар үнэлсэн - Янз бүрийн дэд хэвшил, генийн хэвшилд хамаарах шувууны болон гахайн томууны А вирусийг өргөн хүрээнд хамруулж үнэлсэн. - H7 HA генийн хоёр ялгаатай зорилтот хэсгийг хослуулсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой.	- Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болно. - Амьд вектор H7 вакцинаар вакцинжуулсан шувууны суурьт дэд хэвшил өвөрмөц бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилгээ	Hassan нар (2022)

					- Түргэн	хийх тохиолдолд үр дүнг нь тайлж үнэлэхэд хүндрэлтэй байж болно (ө.х. вакцины омог идэвхтэй олширч буй эрхтэнд хээрийн вирус байхгүй байсан ч уг шинжилгээгээр эерэг үр дүн гарч болно). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H7(HA2) илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Slomka нар [2009]) ☑☑☑	Эмнэл зүйн (арчдас, эд) болон орчны сорьцоос ялган авсан РНХ	Slomka нар (2009) H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ аргыг тодорхойлон боловсруулж, Spackman нарын (2002) M-генийн бодит цагийн УТ-ПГУ-тай (тусад нь оруулсан мэдээллийг үзнэ үү) харьцуулан баталгаажуулсан. ОМч: 95.4% ОӨч: 97.9%	ШТВ-ийн лабораторийн өсгөвөр: ШТВ H7: n=65 ШТВ H7 бус: n=57. H7N7-ийн (ШСХТВ болон ШӨХТВ-ийн зориудын халдвар хийсэн) эмнэл зүйн дээж: n=117 арчдас; үүнээс гадна ШТВ сөрөг 180 арчдас.	Эх сурвалж үзэх.	- H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H7 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг илрүүлэх замаар Евразийн гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. Сул болон өндөр хоруут H7 ШТВ-ийн аль алинаар үүссэн тахианы томуугийн дэгдэлтийн үеэр H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ үр дүнтэй болох нь нотлогдсон (Seekings нар [2018]; Reid нар [2019]). - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H7 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H7 ШТВ илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан бөгөөд Америкийн удамшлын шугамд хамаарах H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд мэдрэх чанар нь бага (Slomka нарын [2009] тэмдэглэснээр). - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч томууны А вирус илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ-ийн бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Амьд векторт H7 вакцинаар вакцинжуулсан шувууны суурьт дэд хэвшил өвөрмөц бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилгээ хийх тохиолдолд үр дүнг нь тайлж үнэлэхэд хүндрэлтэй байж болно	Slomka нар (2009) Seekings нар (2018) Reid нар (2019)

						(ө.х. вакцины омог идэвхтэй олширч буй эрхтэнд хэрийн вирус байхгүй байсан ч уг шинжилгээгээр эерэг үр дүн гарч болно). - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	
H7 илрүүлэх бодит цагийн ПГУ (Spackman нар [2002]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: ЦНСУ H7 бодит цагийн УТ-ПГУ болон ВСУ-ын үр дүн хоорондоо 98% тохирч байсан.	Амьд шувууны захуудаас цуглуулсан 202 арчдасны дээж	Эх сурвалж үзэх	- H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ нь H7 генийн харьцангуй тогтвортой HA2 хэсгийг нарийн илрүүлэх замаар Америк гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр илрүүлдэг нь батлагдсан. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- H7 генийн HA2 хэсэг өөр өөр байдаг учраас уг H7(HA2) бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг Америкийн H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H7 илрүүлэх аль ч бодит цагийн УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед H7 илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ-ын шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Амьд векторт H7 вакцинаар вакцинжуулсан шувууны суурьт дэд хэвшил өвөрмөц бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилгээ хийх тохиолдолд үр дүнг нь тайлж үнэлэхэд хүндрэлтэй байж болно (ө.х. вакцины омог идэвхтэй олширч буй эрхтэнд хэрийн вирус байхгүй байсан ч уг шинжилгээгээр эерэг үр дүн гарч болно).	Spackman нар (2002)

						- Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Вирусийг амьд эсхүл идэвхгүйжсэн эсэхийг мэдэх боломжгүй. - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч	
H5 илрүүлэх энгийн УТ-ПГУ (Slomka нар [2007a]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 99.36% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 426 шувууны болон 43 хөхтөн амьтны дээж (эерэг болох нь тогтоогдсон 472 дээж, сөрөг болох нь тогтоогдсон 63 дээж).	Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H5(HA2) УТ-ПГУ нь Евразийн гаралтай H5 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр үр дүнтэй илрүүлдэг нь батлагдсан. - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H5 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид H5 ӨХШТВ гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг Зиенгэрийн дараалал тогтоох аргаар илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй - Өндөр бүтээмжтэй шинжилгээнд хэрэглэх боломжтой. - Түргэн	- Уг H5(HA2) УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H5 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H5 илрүүлэх аль ч УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ илрүүлэх шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм. - Вирусийн эмгэг төрүүлэх чадварыг тогтоохгүй (ШӨХТ эсхүл ШСХТ-ны вирус) - Хөндлөн бохирдох эрсдэлтэй. - ПГУ-ыг саатуулагч бодис, РНХ ялгалт чанаргүй, вирусийн олон янз байдал, РНХ тогтворгүй байх тохиолдолд хуурамч сөрөг дүн гарах эрсдэлтэй. - Тусгай тоног төхөөрөмж шаардагдана.	Slomka нар (2007a)
H7 илрүүлэх энгийн УТ-ПГУ (Slomka нар [2007a]) ☑☑☑		Жишсэн лавлагаа арга: генийн дараалал тогтоох ОМч = 100% ОӨч = 100%	Халдварын статус нь тодорхой 89 шувууны дээж (эерэг болох нь тогтоогдсон 59 дээж, сөрөг болох нь тогтоогдсон 30 дээж).	Итали дахь ДМАЭМБ-ын лавлах лабораторид баталгаажуулсан – тайланг хүсэлт гарган авах боломжтой^	- H7(HA2) УТ-ПГУ нь Евразийн гаралтай H7 ШТВ-ийг мэдрэх чанар өндөртэйгөөр үр дүнтэй илрүүлдэг нь батлагдсан. - Энэхүү шинжилгээний аргыг томууны А вирусийг ерөнхийд нь илрүүлэх тандалтаар эсхүл H7 HA2 бодит цагийн УТ-ПГУ-аар дээж эерэг болох нь батлагдсаны дараа тухайн дээжид H7 ӨХШТВ гэж үзэхээр таслагдах хэсэгт суурьлаг амин хүчил олон	- Уг H7(HA2) УТ-ПГУ-ыг Евроазийн гаралтай H7 ШТВ-ийг илрүүлэхэд зориулан тохируулан боловсруулсан. - Хэдийгээр ШТВ-ийн янз бүрийн дэд хэвшлүүдийг шинжлэн туршсан ч H7 илрүүлэх аль ч УТ-ПГУ нь тохиолдож болох бүх омгийг мэдэрч илрүүлж чадна гэсэн баталгаа байхгүй. Иймд өвчин дэгдэх/эпизоот хэлбэрээр тархах үед ШТВ илрүүлэх шинжилгээг зохих мэдээлэлд үндэслэн хянуур хийх бөгөөд	Slomka нар (2007a)

					байгааг илрүүлэх (MBCS) дараалал байгаа эсэхийг Зиенгэрийн дараалал тогтоох аргаар илрүүлэхэд ашиглаж болно. - Амьд вирус шаардагдахгүй.	нэгээс олон шинжилгээний аргыг хослуулан хэрэглэж болох юм.	
Вирус ялган авах ☑☐☐	Мөгөөрсөн хоолойн арчдас, хам сүвийн арчдас, эрхтний сорьц Бай: Халдварлах чадвартай вирус	Жишсэн лавлагаа арга нь: H5 дэд хэвшил тогтоох, дараалал тогтоох бодит цагийн ПГУ ОМч=76% ВСУ-аар H5 сөрөг дүн үзүүлбэл түүнийг уг эмнэл зүйн сорьцыг хүлээн авсан үеийн нөхцөлийг харгалзан тайлбарлаж болно (тээвэрлэх явцад сорьцыг байнга хүйтэн нөхцөлд байлгаагүйгээс вирусийн амьдрах чадвар алдагдсан байж болно) ОӨч = 100%	725 шувууны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Халдварлах чадвартай вирус (бүрэн хуулбарлагдах) байгааг нотлон харуулахад чухал (идэвхгүйжүүлэлтийн явцыг үнэлэх ШТВ-ийн фенотипийн шинж чанарыг тогтоох) - Өвөрмөц чанар өндөр - ШТВ бүх дэд хэвшлийг илрүүлнэ	- Цаг их зарна. - Дээж дэх вирусийг орчны нөлөөгөөр гэмтэхээс хамгаалах, вирусийн халдварлах болон хуулбарлагдах чанарыг хадгалж чадах тээвэрлэлтийн зохих нөхцөлийг бүрдүүлэхээс ихээхэн хамаарна. - Олон тооны дээжийг өндөр бүтээмжээр шинжлэхэд хүндрэлтэй. - Дээд зэргийн биотусгаарлалт шаардана.	Monne нар (2008
	Арчдас Бай: Халдварлах чадвартай вирус	Жишсэн лавлагаа арга нь: Томууны А хэвшил илрүүлэх бодит цагийн УТ-ПГУ 2 шинжилгээний үр дүн 1385 дээжид (89%) тохирч, 165 дээжид (11%) зөрөв.	Амьд шувууны захаас авсан 1550 арчдас	Эх сурвалж үзэх	- Дээрх мөрөнд дурдсантай адил	- Дээрх мөрөнд дурдсантай адил	Spackman нар (2002)
Эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлааны урвал ☑☐☐	Мөгөөрсөн хоолой, хам сүвийн сорьц Өд, Бай: томууны вирусийн дотоод уураг	Эсрэгтөрөгч илрүүлэх дархлааны урвалын хэрэглэсэн аргаас хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна. Энд оруулсан мэдээлэл нь Slomka нарын (2012) судалгааны үр дүнд үндэслэсэн болно. Жишсэн лавлагаа арга: Бодит цагийн УТ-ПГУ ОМч нь мөгөөрсөн хоолойн болон хам сүвийн арчдасны дээжид 1.6–36.8%; өдний дээжид 33.3–84.0% байсан ба	282 шувууны дээж	Эх сурвалж үзэх	- Түргэн (дээж нэмснээс хойш 15 минут орчмын дараа үр дүн гаргана) - Өвөрмөц - Малын хашаа байранд хэрэглэж болно.	- Мэдрэх чанар сул	Slomka нар (2012

		ямар багаж хэрэглэснээс хамааран ялгаатай байв.					
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх							
Цус наалдалтыг саатуулах урвал ☑☑☐	Ийлдэсний дээж Гемаглютининий (НА)эсрэгтөрөгч-ийн эсрэгбие	Нийтлэгдсэн янз бүрийн судалгааны үр дүнгээс ийлдэс судлалын олон тооны шинжилгээний үр дүнг харьцуулан дүнг аливаа шинжилгээнд далдлагдан үлддэг хэсгийг хамруулан тооцдог Бейсиний аргаар харьцуулав ОМч = 98·8%; ОӨч= 99·5%	114 ийлдэсний дээж	Эх сурвалж үзэх	- H5, H7 гэх мэт ШТВ-ийн дэд хэвшилд өвөрмөц эсрэгбиеийг ялган илрүүлнэ. - Нэг дээжид ногдох зардал харьцангуй хямд - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй - Үр дүн нь ойролцоогоор 2 цагийн дотор гарах боломжтой. - -Амьтны зүйл өвөрмөц бус	- Ийлдэс болон эсрэгтөрөгч нь эсрэгтөрөгчийн шинж чанараараа хоорондоо тохирсон байх шаардлагатай. - Тодорхой дэд хэвшил эсхүл удамшлын шугамын вирусийг илрүүлэхээр зориогүй бол ЦНСУ-аар эсрэгбие илрүүлэхэд тохирохгүй - НА-ийн урвалжит чанар саатуулагдах нь үр дүнгийн тохиролд нөлөөлнө	Comin нар (2013)
ЕЛИЗА ☑☑☑	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	Хэрэглэсэн ЕЛИЗА арга болон эсрэгбиеээс хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна. Энд мэдээлсэн утгыг ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн гаргасан (Brown нар [2009]) ОМч = 82%; ОӨч= 100%	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Үр дүн хурдан гарна - Хагас автомат аргаар нэг дор олон тооны дээж шинжлэх боломжтой - НП (Нуклепротейн)-ЕЛИЗА шинжилгээний аргыг тохирох вакцин (ө.х. найрлагадаа ШТ-НП агуулаагүй вакцин) хэрэглэсэн тохиолдолд вакцинжуулсан шувуу халдваргүй болохыг тогтооход хэрэглэж болно (ДИВА арга).	- Шууд бус ЕЛИЗА нь амьтны зүйл өвөрмөц - Зарим тусгай төхөөрөмж шаардана - Хэрэглэсэн ЕЛИЗА аргаас хамаарч мэдрэх болон өвөрмөц чанар нь хэлбэлзэж болзошгүй.	Brown нар (2009)
АГНТУ ☑☑☐	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн тооцоолсон: ОМч = 67,4% ОӨч= 100%	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Хялбар, хэмнэлттэй арга - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй - НП (Нуклепротейн)-ыг сөрөг маркер болгон ашигладаг ДИВА вакцин (ө.х. найрлагадаа ШТ-НР агуулаагүй вакцин) олгосон шувууны суурьт тандалт хийхэд ашиглаж болно.	- Тунадасжихад электролитийн төвшрүүлэг, буфер, pH, өсгөвөрлөх температур нөлөөлнө - Энэ аргаар усны шувууны дээж шинжлэхгүй (усны шувуунд тунадасжуулах эсрэгбие гаргадаггүй учир мэдрэх чанар муу байна) - Зөвхөн чанарын арга - Цаг их зарна.	Brown нар (2009)

ХАВСРАЛТ 7: ШУВУУНЫ ТОМУУ*

ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ЗОРИУЛАЛТ: ВАКЦИНЖУУЛАЛТЫН ДАРАА БОДГАЛЬ ЭСХҮЛ ПОПУЛЯЦИЙН ДАРХЛААНЫ СТАТУСЫГ ТОГТООХ

Шинжилгээний арга, түүнд өгсөн оноо, шинжлэх амьтны зүйл	Дээжийн төрөл, зорилтот шинжлэгдэхүүн	Тохирол	Шинжилсэн популяци	Баталгаажуулалтын тайлан	Давуу тал: шинжээчийн санал	Сул тал: шинжээчийн санал	Эх сурвалж
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх							
Цус наалдалтыг саатуулах урвал ☑☑☑	Ийлдэсний дээж Гемаглютининий (НА)эсрэгтөрөгч-ийн эсрэгбие	Нийтлэгдсэн янз бүрийн судалгааны үр дүнгээс ийлдэс судлалын олон тооны шинжилгээний үр дүнг харьцуулан дүнг аливаа шинжилгээнд далдлагдан үлддэг хэсгийг хамруулан тооцдог Бейсиний аргаар харьцуулав ОМч = 98·8%; ОӨч= 99·5%	114 ийлдэсний дээж	Эх сурвалж үзэх	- Эсрэгтөрөгчийн хувьд вакциныхтай ойрхон эсрэгтөрөгч ашигласан вакцинжуулалтын дараа (вакцинжуулалтын хамралт) бодгаль амьтны эсхүл популяцийн дархлааны байдлыг тогтоох боломжтой - H5, H7 гэх мэт ШТВ-ийн дэд хэвшилд өвөрмөц эсрэгбиеийг ялган илрүүлнэ - Нэг дээжид ногдох зардал харьцангуй хямд - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй - Үр дүн нь 2 цаг орчмын дотор гарах боломжтой. - -Амьтны зүйл өвөрмөц бус	- Ийлдэс болон эсрэгтөрөгч нь эсрэгтөрөгчийн шинж чанараараа хоорондоо тохирсон байх шаардлагатай - Тодорхой дэд хэвшил эсхүл удамшлын шугамын вирусийг илрүүлэхээр зориогүй бол ЦНСУ-аар эсрэгбие илрүүлэхэд тохирохгүй - НА-ийн урвалжит чанар саатуулагдах нь үр дүнгийн тохиролд нөлөөлнө - Шингэний дархлаанаас илүүтэй Т эс дархлааны хариу урвалыг өдөөдөг учраас вектор вакцин хэрэглэсэн шувууны суурьт шинжилгээний гүйцэтгэл нь сул байж болохыг анхаарч вакцинжуулалтын хамралтыг үнэлнэ.	Comin нар (2013)
АГНТУ ☑☑☐	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн тооцоолсон: ОМч = 67,4% ОӨч= 100%	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Хялбар, хэмнэлттэй арга - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй - НП (Нуклепротейн)-ыг сөрөг маркер болгон ашигладаг ДИВА вакцин (ө.х. найрлагадаа ШТ-НР агуулаагүй вакцин) олгосон шувууны суурьт тандалт хийхэд ашиглаж болно.	- Тунадасжихад электролитийн төвшрүүлэг, буфер, pH, өсгөвөрлөх температур нөлөөлнө - Энэ аргаар усны шувууны дээж шинжлэхгүй (усны шувуунд тунадасжуулах эсрэгбие гаргадаггүй учир мэдрэх чанар муу байна) - Зөвхөн чанарын арга - Цаг их зарна.	Brown нар (2009)
ЕЛИЗА ☑☑☑	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	Хэрэглэсэн ЕЛИЗА арга болон эсрэгбиеэс хамааран ОМч болон ОӨч нь өөр өөр байна. Энд мэдээлсэн утгыг ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Үр дүн хурдан гарна - Хагас автомат аргаар нэг дор олон тооны дээж шинжлэх боломжтой - НП (Нуклепротейн)-ЕЛИЗА шинжилгээний аргыг тохирох вакцин (ө.х. найрлагадаа ШТ-НП	- Шууд бус ЕЛИЗА нь амьтны зүйл өвөрмөц - Зарим тусгай төхөөрөмж шаардана - Хэрэглэсэн ЕЛИЗА аргаас хамаарч мэдрэх болон өвөрмөц чанар нь хэлбэлзэж болзошгүй.	Brown нар (2009)

		саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн гаргасан (Brown нар [2009]) ОМч = 82%; ОӨч= 100%			агуулаагүй вакцин) хэрэглэсэн тохиолдолд вакцинжуулсан шувуу халдваргүй болохыг тогтооход хэрэглэж болно (ДИВА арга).		
АГНТУ ☑☑☐	Ийлдэсний дээж Томууны вирусийн дотоод уургийн эсрэгбие	ШТВ-ээр зориуд халдварлуулсан амьтны ийлдсийг АГНТУ болон саатуулагч ЕЛИЗА-аар шинжлэн тооцоолсон: ОМч = 67,4% ОӨч= 100%	281 ийлдэсний дээж (178 эерэг, 103 сөрөг)	Эх сурвалж үзэх	- Хялбар, хэмнэлттэй арга - Лабораторийн тусгай багаж шаардагдахгүй - НП (Нуклепротейн)-ыг сөрөг маркер болгон ашигладаг ДИВА вакцин (ө.х. найрлагадаа ШТ-НР агуулаагүй вакцин) олгосон шувууны суурьт тандалт хийхэд ашиглаж болно.	- Тунадасжихад электролитийн төвшрүүлэг, буфер, pH, өсгөвөрлөх температур нөлөөлнө - Энэ аргаар усны шувууны дээж шинжлэхгүй (усны шувуунд тунадасжуулах эсрэгбие гаргадаггүй учир мэдрэх чанар муу байна) - Зөвхөн чанарын арга - Хамгаалах дархлаа тогтооход оролцдоггүй вирусийн уургийг онилно (вакцинжуулалтын хамралтыг үнэлэхэд тохиромжгүй). - Цаг их зарна.	Brown нар (2009)

^харилцах хаяг: eurl.ai.nd.secretariat@izsvenezie.it;

°харилцах хаяг: AIWRL@APHA.gov.uk

*ЧУХАЛ ТАЙЛБАР:

Энд дурдсан оношилгооны тохирлын үзүүлэлт, баримт мэдээлэл нь хүснэгтэд заасан шинжлэх ухааны өгүүллүүд эсхүл баталгаажуулалтын баримт бичигт тодохойлсон шалгуурын дагуу тусгайлан гүйцэтгэсэн судалгааны ажлын үр дүн болохыг тодотгох нь зүйтэй. Ийм учраас ОМч болон ОӨч-ын үр дүнг ашигласан вирусийн омгийн шинж чанар болон шинжилгээ явуулсан нөхцөлийг (ж.нь: дээжийн төрөл, жишсэн лавлагаа арга, судалгаа шинжилгээний зорилго, хэрэглэсэн оношлуурын цомог гэх мэт) харгалзан үзэж ашиглана. Тодорхой нэг шинжилгээний аргыг сонгохдоо зөвхөн оношилгооны тохирлын үзүүлэлтийг харгалзан бусад аргаас онцгойлон сонгож болохгүй. Оношилгоонд ашиглахад хамгийн тохиромжтой арга нь судалгаа шинжилгээний үндсэн зорилго болон илрүүлэхээр зорьж байгаа вирусээс хамаарна. Хүснэгтэд янз бүрийн зорилгоор ашиглах шинжилгээний аргуудын ач холбогдлыг тайлбарласан бөгөөд түүнийг лабораторийн судлагч нар хийх шинжилгээндээ ямар тодорхой арга хэрэглэх шийдвэр гаргахдаа ашиглаж болно.

Бүлэг 3.3.4-ийн хүснэгтэд молекул шинжилгээний бүх аргыг бус харин томууны А хүрээний вирус болон H5, H7 дэд хэвшлийг илрүүлэх зарим аргыг жишээ болгон тодорхойлж оруулсан. ШТВ маш түргэн хувьсан өөрчлөгдөж ШТВ-ээр өвчин шинээр дэгдэх боломжтой учраас энд тодорхойлон оруулсан молекул шинжилгээний аргаар илрүүлдэг шигээ сайн мэдэрч илрүүлж чадахгүй байж болзошгүй. Энэ нь шинээр гарч ирэх вирусийн омгийг нарийн мэдэрч илрүүлэн уг шинжилгээнийхээ зорилгыг хангадаг байлгахын тулд байнга баталгаажуулалт хийж байхын чухлыг тод харуулна.

ЖИЧ: ШУВУУНЫ ТОМУУ (ШУВУУНЫ ТАХАЛ) ГАРЧИГТАЙГААР 1989 ОНД АНХ, **2025** ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.

БҮЛЭГ 23 (3.3.10)

НЬЮКАСЛЫН ӨВЧИН (НЬЮКАСЛЫН ӨВЧНИЙ ВИРУСИЙН ХАЛДВАР)

А. УДИРТГАЛ

Ньюкаслын өвчин (НӨ) нь *Paramyxoviridae* овгийн *Avulavirinae* дэд овогт хамаарах *Orthoavulavirus* төрлийн шувууны парамиксовирус хэвшил 1 (ШПМВ-1)-ийн хоруу чанартай омгоор үүснэ. Зүйл бүрийн шувуунаас ялган авсан парамиксовирусийг ийлдэс судлалын шинжилгээ болон удам зүйн дүн шинжилгээгээр шувууны парамиксовирусийн ШПМВ-1-ээс эхлээд ШПМВ-21 хүртэлх 21 ийлдсэн хэвшилд ангилжээ. Вирус тус бүр мета-авулаулавирус, орто-авулавирус, пара-авулавирус (Amarasinghe нар, 2019; ICTV 2019) гэсэн гурван төрөлд хуваагддаг вирусийн зүйлд хамаарна.

1926 онд мэдэгдсэнээс хойш энэ өвчин олон улс оронд эндемик тархалттай болжээ. Худалдааны зориулалтаар тэжээвэр шувууны аж ахуй эрхэлж байгаа бараг бүх улсад урьдчилан сэргийлэх вакцинжуулалт хэрэгжүүлж байна.

ШПМВ-1-ийн янз бүрийн омгийн хамгийн онцлог нэг шинж нь тэд тахианд эмгэг төрүүлэх чанараараа маш их ялгаатай байдагт оршино. Халдвар авсан тахианд илрэх эмнэл зүйн шинж тэмдгийг үндэслэн ШПМВ-1-ийн омгуудыг эмгэг төрүүлэх таван бүлэгт хуваах (Alexander & Senne, 2008b) ба тэдгээр нь:

1. Дотор эрхтэн тогтолцоог гэмтээдэг өндөр хоруу чанартай омог: ихэвчлэн гэдэсний цусархаг гэмтлээр илэрдэг хоруу чанар өндөр хэлбэр;
2. Мэдрэлийн тогтолцоог гэмтээдэг өндөр хоруу чанартай омог: амьсгалын замын болон мэдрэлийн хямралын шинжээр ихэвчлэн илэрдэг, хорогдол өндөр хэлбэр;
3. Дунд зэргийн хоруу чанартай омог: амьсгалын хямралын шинж, заримдаа мэдрэлийн хямралын шинж тэмдгээр илэрдэг ч хорогдол багатай хэлбэр;
4. Сул хоруу чанартай буюу амьсгалын хямрал үүсгэдэг омог: амьсгалын замын эрхтний хөнгөн эсхүл шинж тэмдэггүй хэлбэр;
5. Шинж тэмдэг үүсгэдэггүй омог: голдуу гэдэсний халдвар авсан ч шинж тэмдэг үзүүлдэггүй хэлбэр.

Эмгэг төрүүлэх хэлбэрээр нь бүлэглэхдээ хооронд нь тодорхой нарийн ялгасан нь ховор бөгөөд тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгч (ТЭЭТ) үгүй шувууны халдварын үед ч нэлээд давхцал ажиглагдана. Үүнээс гадна халдвар хавсрах, орчин нөхцөл таагүй байвал хоруу чанар сул омгоор халдварласан үед ч эмнэл зүйн ноцтой шинж тэмдгүүд илэрч болзошгүй. Тахианд илрэх эмнэл зүйн шинж тэмдэг маш олон янз, халдвар авсан шувуу бүрийн үзүүлэх өөр өөр хариу урвалаар онош тавихад төвөгтэй бөгөөд дан эмнэл зүйн шинж тэмдэг НӨ-ийг оношлох найдвартай үндэслэл болохгүй. Гэвч хоруу чанартай, эмгэг төрүүлэх хэвшлийн вирусийн халдварын үеийн өвөрмөц шинж тэмдэг, эмгэг хувиралт нь НӨ-д сэжиглэх баттай үндэслэл болж өгнө.

ШПМВ-1 вирус хүнд халдварлаж болзошгүй бөгөөд хүний нүдэнд хоруу чанартай ШПМВ-1 вирус орвол 24 цагийн дотор нүдний салст бүрхэвч үрэвсэх нийтлэг шинж тэмдэг илэрнэ (Swayne & King, 2003). Хүнд бүртгэгдсэн халдвараас үзэхэд амь насанд халгүй бөгөөд халдвар нэг, хоёр хоногоос хэтрэлгүй арилдаг байна. Халдвар авсан хүнд хамгийн элбэг тохиолдож тод илэрдэг эмнэл зүйн шинж тэмдэг нь нүд өвдөх бөгөөд өрөөсөн нүд эсхүл хоёул улайх, нулимс ихээр гоожих, зовхи хавагнах, салст бүрхэвч үрэвсэх, салст бүрхэвчийн дор цус харвах зэрэг болно. Хэдийгээр нүдэнд нэлээд хүнд нөлөөлдөг ч халдвар түр зуурын шинжтэй байх ба эвэрлэг бүрхэвчийг гэмтээхгүй. Хүнээс хүнд халдварласан нотолгоо байхгүй. Дархлаа нь дарангуйлагдаж уушгины үрэвслээр нас барсан өвчтөнөөс ШПМВ-1 вирусийн тагтааны хувилбар (PPMV-1) вирус ялган авсан нэг мэдээлэл байдаг.

Энэ бүлгийн Б.1.6 хэсэгт тодорхойлсончлон НӨ нь ихэнх улс оронд албан ёсоор тэмцэх зааллтай өвчин бөгөөд үүсгэгч вирус нь лабораториос тархах өндөр эрсдэлтэй. Лабораторид амьд вирус эсхүл халдвартай, бохирдсон байж болзошгүй материалтай ажиллахдаа энэ гарын авлагын 1.1.4. *Биоаюулгүй ажиллагаа ба биохамгаалал: Мал эмнэлгийн лаборатори, туршилтын амьтны байранд биологийн эрсдэлийг удирдах стандарт* бүлэг дэх биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээгээр тогтоосон биохамгаалал, тусгаарлалтын зохих түвшинд гүйцэтгэнэ. Улс эсхүл бүсэд ийм тусгайлан байгуулсан лабораторид ажиллах боломжгүй нөхцөлд сорьцыг ДМАЭМБ-ын Лавлах лабораторид илгээх хэрэгтэй.

Б. ОНОШИЛГООНЫ АРГА

Хүснэгт 1. Хэрэглэх шинжилгээний арга, тэдгээрийн зорилго

Арга	Зорилго					
	Популяци халдваргүйг тогтоох	Шилжилт хөдөлгөөнд оруулахаас өмнө бодгаль халдваргүйг тогтоох	Өвчнийг устгах бодлого хэрэгжүүлэхэд хэрэглэх	Эмнэл зүйн тохиолдлыг баталгаажуулах	Халдварын тархалт тогтоох тандалт	Вакцинжуулалтын дараа бодгаль эсхүл популяцийн дархлааны статусыг тогтоох
Үүсгэгчийг ялган таних						
Вирус ялган авах	–	+++	+	+++	+	–
Ердийн ПГУ, дараалал тогтоох	+	++	+	+++	+	–
Бодит цагийн УТ-ПГУ	++	+++[1]	++	+++[(a)]	+	–
Дархлааны хариу урвал илрүүлэх						
ЕЛИЗА	+	+	++	–	++	++
ЦНСУ	–	–	+	–	++	+++

Түлхүүр үг:

+++ = энэ зорилгоор хэрэглэнэ;
++ энэ зорилгоор хязгаартай хэрэглэнэ;
+ = маш хязгаарлагдмал нөхцөлд тохирно;
– = энэ зорилгоор хэрэглэхэд тохиромжгүй
ЕЛИЗА= энзим холбоост дархлааны урвал;
УТ-ПГУ = урвуу транскрипцт полимеразагийн гинжин урвал;
ЦНСУ = цус наалдалтыг саатуулах урвал
[(a)]шинжилгээний зорилгыг хангах тусгайлсан нэмэлт арга хэрэглэнэ.

1. Үүсгэгчийг илрүүлэх

Тэжээвэр болон бусад шувуунд халдвар болон өвчин үүсгэх шалтгаан болдог ШПМВ-1 вирусийг ялган тогтооход бусад вирусээр, ялангуяа томууны А вирусээр үүсдэг адил төстэй өвчнөөс ялгаварлан оношлох шинжилгээг маш нарийн хийх шаардлагатай. ШПМВ-1 болон томууны А вирусийн өсгөвөр бүхэн хоруу чанараараа ихээхэн ялгаатай байх ба шинж тэмдэггүй халдвар үүсгэх, өндөглөлт буурах, амьсгалын замын өвчин үүсгэх, хорогдол өндөртэй хүнд хэлбэрт шилжих зэрэг янз бүрийн хам шинжит өвчин үүсгэхэд хүргэдэг. Хүнд хэлбэрийн, хорогдол өндөртэй өвчин үүсгэхэд хүргэх эмнэл зүйн энэхүү хам шинжит эмгэг нь Ньюкаслын өвчний (хоруу чанартай ШПМВ-1) вирус аль эсхүл шувууны өндөр хоруу чанартай томууны (ШӨХЧТ) буюу ШПМ вирусээр үүснэ. Шувуунаас нэг ижил сорьц авч түүндээ дээрх хоёр өвчний үүсгэгчийг нэгэн зэрэг ялгаварлах өвөрмөц шинжилгээ хийгээд өвчний шалтгаан нь дан үүсгэгч байсан, эсхүл магадгүй ШПМВ-1 болон ШӨХТ-ны вирусийн хавсарсан халдвар байгаа эсэхийг баталгаажуулах нь ухаалаг шийдэл байх болно.

1.1. Вирус ялган авах сорьц

Вирус ялган авах нь оношийг мадаггүй тогтоох арга боловч хөдөлмөр, цаг хугацаа их зарцуулдаг боловч түүнийг ихэвчлэн өвчний дэгдэлтийн үеийн эмнэл зүйн анхны тохиолдлыг оношлох, улмаар лабораторийн шинжилгээнд ашиглах вирусийн өсгөвөр гарган авахад хэрэглэнэ.

Тэжээвэр шувууны суурьт гарсан хүнд хэлбэрийн, хорогдол ихтэй өвчнийг судлан шинжлэхэд ихэвчлэн дөнгөж үхсэн шувуунаас эсхүл үхлүүт шувууг энэрэнгүй аргаар нядалж вирус ялган авахыг хичээдэг. Үхсэн шувуунаас авах сорьцод гэдэсний агуулагдахуун (баас), эсхүл хам сүвний, ам залгиурын, мөгөөрсөн хоолойн арчдас орно. Уушги, хийн уут, гэдэс, дэлүү, бөөр, олгойн гүйлс, тархи, элэг, зүрхнээс сорьц аваад тус тусад нь эсхүл нийлүүлээд боловсруулна. Сорьцыг нийлүүлж бэлтгэхдээ юуны өмнө тархийг аваад боловсруулах (бусад эдээр бохирдуулахгүй байлгах үүднээс) ба тархинд вирус байвал НӨВ эсхүл ШӨХТ-ны вирус байгаагийн илрэл байж болох тул тархийг тусад нь байлгана. Нийлмэл сорьц бэлтгэхдээ амьсгалын эрхтний, эрхтэн тогтолцооны, ходоод гэдэсний гэх мэтээр НӨВ болон НӨВ бус ШПМВ-1-ын вирус ямар эд эрхтнийг илүү сонгон хуримтлагдаж болох мэдээллийг харгалзана.

Амьд шувуунаас мөгөөрсөн хоолой эсхүл ам залгиурын арчдаснаас гадна хам сүвний арчдасыг илт харагдахуйц сангасын хамт авна. Жижигхэн эмзэг шувуунаас арчдас авахдаа гэмтэл учруулахгүйн тулд худалдаанд ихэнхдээ бэлэн байдаг, хүүхдийн эмнэлгийн зориулалттай жижиг бойтуур ашиглах эсхүл шинэхэн сангасыг шууд авна (шувууны томууны зарим А вирус, авулавирусийн хэвшил 1 нь амьсгалын замд сонгомлоор хуримтлагддаг учраас болгоомжлох хэрэгтэй). Бие бүтцийн ижил байрлалаас авсан арчдасан сорьцуудыг нийлүүлж (ө.х. хам сүвний арчдасыг хам сувний арчдастай, ам залгиурын арчдасыг ам залгиурын арчдастай нийлүүлэх) болох ба вирус илрүүлэх мэдрэх чанарыг буурахгүй нь баталгаатай бол тав эсхүл шаардлага гарвал түүнээс олон сорьцыг тусгай бойтуур хэрэглэн авч нийлүүлэх нь хамгийн нийтлэг хэрэглэдэг арга юм (Spackman нар, 2013). Бойтуурын төрөл шинжилгээний мэдрэх чанар болон баталгаат байдалд нөлөөлж болзошгүй тул нарийн утсан эсхүл хуванцар голтой бойтуур хэрэглэх нь зүйтэй.

Сорьцыг антибиотиктой, pH 7.0–7.4 бүхий фосфатын буферийн изотоник уусмал эсхүл уураг болон антибиотик хийсэн уусмалд хийнэ. Тухайн нөхцөл боломжоос хамаарч антибиотик янз бүр байж болох ч жишээлэхэд эд, ам залгиурын эсхүл мөгөөрсөн хоолойн арчдасны сорьцод пенициллин (2000 нэгж/мл); стрептомицин (2 мг/мл); гентамицин (50 мкг/мл); микостатин (1000 нэгж/мл), харин сангас, хам сүвний сорьцод дээрх төвшрүүлгийг тав дахин ихэсгэж хэрэглэнэ. Антибиотик нэмсний дараа өтгөн нөөц уусмалын pH-ийг 7.0–7.4-д дахин тохируулах нь чухал. Вирусийг тогтворжуулахын тулд арчдасыг зөөвөрлөх орчинд уураг (жишээ нь тархи-зүрхний инфүз орчин, 5% хүртэл үхрийн ийлдэс, 0.5% [ж/э] үхрийн альбумин эсхүл худалдаанд бэлэн байдаг зөөвөрлөх орчин) нэмнэ. *Chlamydophila*-г устгах шаардлагатай бол 0.05–0.1 мг/мл окситетрациклин нэмнэ. Сангас, нэгэн жигд жижиглэн шингэрүүлсэн эдийг антибиотикт 10–20% (ж/э)-иар цийдмэгжүүлж бэлтгэнэ. Цийдмэгийг тасалгааны хэмд 1-2 цаг байлгасны дараа аль болохоор түргэн боловсруулна. Яаралтай боловсруулах боломжгүй бол сорьцыг 4°C хэмд 4 хоног хүртэл хадгална. Удаан хугацаагаар хадгалах оношилгооны сорьц болон өсгөврийг –80°C-д хадгалах, хуурай мөстэй орчинд (≤–50°C) тээвэрлэх аргыг өргөн хэрэглэж байна. Олон дахин хөлдөөж гэсгээж болохгүй.

1.2. Вирус ялган авах

ШПМВ-1 вирусийг тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгч (ТЗЭТ) үгүй тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг, эсхүл өвөрмөц эсрэгбие сөрөг (ӨЭБС) өндгөнд халдварлуулж өсгөвөрлөх аргыг чухалчлан хэрэглэдэг. Сангас, арчдас, эдийн сорьцын цийдмэгийг 25°C хэмээс дээш хэтрүүлэлгүйгээр 1000 *g* эргэлтээр 10 минут хурилдуурдаж тунгалагжуулаад дээд шингэн хэсгээс 0.2 мл авч 9-11 хоног даруулсан 3-5 ширхэг ТЗЭТ үгүй эсхүл ӨЭБС өндөг тус бүрийн аллантоины хөндийд халдвар хийнэ. Халдвар хийсний дараа тэдгээрийг 35–37°C-д 2-7 хоног өсгөвөрлөнө. Вирусийг түргэн ялгаж авах үүднээс 2-7 хоногийн зайтай хоёр удаа зорчуулахын оронд 1-3 хоногийн зайтай хоёр удаа зорчуулж адилхан үр дүнд хүрэх боломжтой (Alexander & Senne, 2008a). Хөврөл нь үхсэн эсхүл хатсан бол өндгийг тэр даруйд нь, харин өсгөвөрлөх хугацааны төгсгөлд үлдсэн бүх өндгийг 4°C-д хамгийн багадаа 2 цаг эсхүл хонуут хөргөөд (ингэхийн өмнө хөврөл үхсэн эсэхийг шалгана) аллантоины шингэний цус наалдуулах идэвхийг тодорхойлно. Аллантоины шингэн сөрөг

урвалтай гарвал өөр цувралын өндгөнд наад зах нь нэг удаа зорчуулах хэрэгтэй. Луриагийн цутгамал шөлөнд татан тарилт хийгээд өсгөвөрлөлтийн 24 болон 48 цагт үр дүнг гэрлийн эсрэг харж унших замаар бохирдлын ээлжит шалгалтыг хийнэ. Мөн үүнд тархи зүрхний инфузэн болон цустай цутгамал агарыг ашиглаж болно. Олон дээж шалгах бол триптоз фосфатын шөлийг эхний тэжээлт орчноор сонгож болно. Бохирдсон сорьцыг антибиотикийн төвшрүүлгийг нэмж (эцсийн төвшрүүлэг дээд тал нь гентамицинийг 1 мг/мл, пенициллинийг 20 мкг/мл ампотрицин Б-г 10,000 нэгж/мл байхаар) 2-4 цаг нэмж өсгөвөрлөн боловсруулна. Бактериар их бохирдсон сорьцыг хурилдуурдах эсхүл антибиотикоор боловсруулах аргаар цэвэрлэж чадахааргүй бол 0.45 болон 0.2 микрон сүвтэй ариун шүүлтүүрээр шүүнэ. Барьцалдах чанарын улмаас вирусийн таньц ихээхэн буурах тул өөр арга байхгүй үед л шүүх аргыг хэрэглэнэ.

Өндгөнд вирус ялгах авахын тулд нэгэн жигд болгож цийдмэгжүүлсэн эрхтэн, баас, арчдасыг эсийн өсгөвөрт вирус ялган авахад бас хэрэглэж болно. ШПМВ-1 вирусийн омог шувууны болон шувууны бус гарлын төрөл бүрийн эсийн өсгөвөрт үржих ба тэдгээрээс хамгийн өргөн ашиглагддаг нь тахианы хөврөлийн элэгний (CEL) эс тахианы хөврөлийн бөөрний (CEK) эс, тахианы хөврөлийн фибробласт (CEF), Африкийн ногоон сармагчны бөөрний (Вего) эс, шувууны булчингийн (QM5) эс болон тахианы хөврөлийн (CER) эс зэрэг болно (Terregino & Capua, 2009). Шувууны гаралтай анхдагч эсийн өсгөвөр хамгийн их мэдрэмтгий байдаг. Тэжээлт орчинд трипсин нэмж өгвөл өсгөвөрт вирус ялган авах боломж хамгийн сайн бүрдэнэ. Трипсиний төрөл, хэрэглэж байгаа эсээс хамаарч трипсиний төвшрүүлэг өөр өөр байна. Тахианы хөврөлийн фибробластад гахайн трипсин 0.5 мкг/мл-ээр нэмдэг нэг жишээ бий. Вирус үржсэнээр түүний эс эмгэгшүүлэх нөлөө нь дан үе эсийн өсгөвөр эвдрэх, олон бөөмт эс үүсэх маягаар илэрнэ.

Вирус сайн өсгөвөрлөгдөх эсэх нь зарим талаар омгоос хамаарна. ШПМВ-1-ийн зарим омог эсийн өсгөвөрт муу ургадаг мөртөө хөврөлжүүлсэн өндгөнд өндөр таньцтайгаар үрждэг бол тагтааны ШПМВ-1 (PPMV-1) зарим омог болон хоруу чанаргүй Ольстер омгийг хөврөлжүүлсэн өндгөнд бус харин тахианы элэг, тахианы бөөрний эсэд ялган авч болдог байна. Хэрэв боломжтой бол тагтааны парамиксовирусийн халдвартай гэж сэжиглэж байгаа сорьцоос хөврөлжүүлсэн өндөг болон тахианы хөврөлийн анхдагч эсийн өсгөвөр аль алиныг ашиглан вирус ялгах оролдлого хийх хэрэгтэй. Эсийн өсгөвөрт ургуулсан вирусийн таньц ихэвчлэн бага байдаг учраас өсгөврийг ЦНСУ эсхүл бусад фенотип шинж чанарыг тогтоохынхоо өмнө хөврөлжүүлсэн өндгөнд вирус үржүүлэхийг хичээх хэрэгтэй. *In ovo* нөхцөлд ялган авсан ШПМВ-1 вирусийн хэмжээг зэрлэг шувуунд хийсэн тандалтын эрэг ийлдэс ашиглан хийсэн бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилж харьцуулахад тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг, нугасны хөврөлжүүлсэн өндөг, цацагт хяруулын хөврөлжүүлсэн өндгөнд төдийлөн их ялгаагүй байсан байна. Харин эсрэгээрээ УТ-ПГУ-аар эрэг гарсан ШПМВ-1 дээжээс шувууны хөврөлжүүлсэн өндгөнд вирус ялган авсан хэмжээ Мадин дарби нохойн бөөрний эс эсхүл Веро эсийн өсгөвөртэй харьцуулахад хавьгүй ялгаатай байжээ (Moresco нар, 2012). Амьтны тавлаг байдлыг хангах шалтгааны улмаас 3Rs зарчмыг хэрэгжүүлэн хөврөлжүүлсэн өндгийг хамгийн цөөн тоогоор ашиглах хэрэгтэй.

1.3. Вирусийг ялган тогтоох

Тахианы халдвар хийсэн өндөгнөөс хурааж авсан бактеригүй ариун шингэнд цус наалдуулах идэвх илрэх нь ШПМВ-ийн аль нэг дэд хэвшил (ШПМВ-1 орно), шувууны томууны А вирусийн 16 гемаглютинины дэд хэвшил, цус наалдуулдаг аденовирус эсхүл бактери байгаагаас шалтгаалж болох юм. ШПМВ-1 байгааг цус наалдалтыг саатуулах урвал (ЦНСУ)-ын өвөрмөц эсрэг ийлдэс хэрэглэн баталгаажуулж болно. Ихэвчлэн ШПМВ-1 ийн аль нэг омгийн эсрэг бэлтгэсэн тахианы эсрэг ийлдэс хэрэглэдэг.

Зэрлэг зарим зүйлийн шувуунаас, жишээ нь хар галуунаас ялган авсан ШПМВ-1 вируст цусны улаан эс наалдуулах чанар тэр бүр байдаггүй. Тахианы улаан эсийг цацагт хяруулын улаан эсээр солих нь тэдгээр зүйлийн шувуунаас ялган авсан вирусээр халдварлуулсан аллантоины/амнионы шингэнийг шинжлэхэд ашигтай байж болно. Цацагт хяруулын цусны улаан эс хэрэглэсэн ч вирусийн цус наалдуулах идэвх бага байдаг тул цус наалдуулах урвалаар зарим зүйлийн зэрлэг шувууны ШПМВ-1-ийн омогт үнэлгээ хийхэд найдваргүй байдаг (Hines & Miller, 2012).

ЦНСУ тавихад янз бүрийн шувууны парамиксовирусийн ийлдсэн хэвшил дотроо солбицох урвалд ямар нэг хэмжээгээр орж магадгүй. Солбицох урвал ШПМВ-1 ба ШПМВ-3 вирусийн хооронд (ялангуяа жижиг амьтад болон харь шувуунаас нийтлэг ялгардаг ШПМВ-3

вирусийн тоть шувууны хувилбар), ШПМВ-7 ба ШПМВ-12 вирусийн хооронд ажиглагдана. ШПМВ-1, ШПМВ-3, ШПМВ-7, ШПМВ-12 вируст өвөрмөц лавлагааны ийлдсийн эсхүл ижил гарлын эсрэгбие (ИГЭБ)-ийн цуглуулга хэрэглэвэл өсгөврийн хэвшлийг буруу тогтоох эрсдэл эрс багасна. Б.1.7. хэсгийг мөн үзэх.

Эдүгээ шувууны халдвар хийсэн өндөгний аллантоины шингэнд ШПМВ-1 вирусийн РНХ-г илрүүлэх, хэвшил (эмгэг төрүүлэх чанарын болон генийн хэвшил тогтоох) тогтоох УТ-ПГУ-д суурилсан арга технологи нь оношилгооны лабораториудад хэрэглэдэг нийтлэг стандарт болжээ. Гэвч ШПМВ-1 вирусийн өсгөвөр генетикийн хувьд олон янз байдгаас генетикт суурилсан лабораторийн шинжилгээг өргөн хүрээнд хийгээгүй нөхцөлд хуурамч сөрөг дүн гарах шалтгаан болдгийг анхааран авч үзэх хэрэгтэй. Энэ бүлгийн Б.1.5, Б.1.8, Б.1.9 хэсгийг үзэх.

1.4. Эмгэг төрүүлэх чанарын индекс

ШПМВ-1-ийн өөр өөр өсгөвөр хоруу чанараар маш их ялгагдах байдал, амьд вакциныг өргөн хүрээнд хэрэглэж байгаа зэргээс үзвэл эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлсэн шувуунаас ялгасан өсгөврийг зөвхөн ШПМВ-1 гэж ялган таньж тогтоосноор Ньюкаслын өвчин гэсэн оношийг баталгаажуулж болохгүй бөгөөд өсгөврийн хоруу чанарыг үнэлэх шаардлагатай нь харагдаж байна. (Б.1.6 хэсгийг үзэх). Өмнө нь өндөг үхсэн хугацааны дундаж, эмгэг үүсгэх чанарыг тогтоох хураагуур судасны сорил, мөн эдгээр шинжилгээний янз бүрийн хувилбарыг ашигладаг (Alexander & Senne, 2008b) байсан боловч тархинд эмгэг үүсгэх арга (ТЭҮА)-д суурилан вирусийн хоруу чанарыг эцэслэн үнэлэхийг олон улсын хэмжээнд тохиролцон зөвшөөрсөн байна. ДМАЭМБ-ын одоогийн тодорхойлолтоор (*Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекс,* Бүлэг 10.9. *Ньюкаслын өвчний вирусийн халдвар*) эмгэг төрүүлэх чанарын молекул үндэс суурийг олж мэдэхэд гарсан ололт дэвшлийг хүлээн зөвшөөрч F0 уургийн таслагдах хэсгийн амин хүчлийн дарааллыг *in-vitro* тогтоох аргаар вирусийн хоруу чанартай болохыг (гэхдээ хоруу чанаргүйг бус) баталгаажуулах боломжтой болжээ. ТЭҮА-ыг хэрэглэхэд төвөгтэй учраас түүнийг зөвхөн өвчний дэгдэлтээс эхний өсгөвөр гаргах гэх мэтийн эпидемиологийн нөхцөл байдлын зайлшгүй үндэслэл бүрдсэн үед ашиглана (индексийн тохиолдол). ТЭҮА-ыг вакцинжуулаагүй эрүүл шувууны ээлжит тандалтаар илэрсэн өсгөвөрт хэрэглэхэд тохиромжгүй. Түүнийг зөвхөн генийн дараалал болон эмнэл зүйн судалгааны үр дүн хэвийн бус байгаа нөхцөлд л хэрэглэхийг зөвлөдөг.

Тахианаас бусад зүйлийн шувуунаас (жишээ нь том болон жижиг тагтаа) ялгасан омгийн эмгэг төрүүлэх чанарыг *in-vivo* нөхцөлд тогтоох шинжилгээ хийхэд зарим асуудал гарах буюу тагтааны парамиксовирус-1-тэй холбоотойгоор байнга мэдээлдэгчлэн тахиа эсхүл тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөнд зорчуулалт хийхгүй л бол шинжилгээний үр дүн нь тодорхой гарахгүй байж болох юм. Ньюкаслын өвчний вирусийн жинхэнэ эмгэг төрүүлэх чанарыг мэдрэмтгий зүйлийн амьтанд илүү нарийн гаргахын тулд статистикийн хувьд ач холбогдолтой тооны залуу болон бие гүйцсэн (≥10) шувуунд вирусийн стандарт тунг (жишээ нь 10^5EID_{50}) самшуу замаар (жишээ нь ам хамраар) халдварлуулах туршилт хийнэ.

1.4.1. Тархинд эмгэг үүсгэх индекс (ТЭҮИ)

i) Томууны А болон гаднын бусад үүсгэгчгүй, халдварлуулах чанартай, цус наалдуулах таньц нь >24 (>1/16) бүхий аллантоины шинэ шингэнийг антибиотик гэх мэт ямар нэг нэмэлтгүй, физиологийн ариун уусмалаар 1/10-аар шингэлнэ.

ii) Тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй шувууны сууриас авсан өндөгнөөс гарсан 10 дэгдээхэй тус бүрийн тархинд шингэлсэн 0.05 мл вирус тарина. Халдвар хийх үед эдгээр дэгдээхэй 24-өөс дээш 40-өөс доош цагийн бойжилттой байх ёстой.

iii) Шувуунд 8 өдрийн турш 24 цаг тутамд үзлэг хийнэ.

iv) Үзлэг ажиглалт хийх бүрдээ хэрэв шувуу хэвийн байсан бол 0, өвчтэй бол 1, үхсэн байсан бол 2 оноо өгнө. Шувуу амьд мөртөө идэхгүй эсхүл уух боломжгүй болсон бол энэрэнгүй аргаар нядалж түүнд үхсэн шувууны оноог дараагийн үзлэгийн үеэр өгнө. (Үхсэн бодгаль шувуунд үхсэний дараагийн өдрөөс нь эхлэн өдөр дараалан 2 оноо өгнө).

v) Тархинд эмгэг үүсгэх индекс нь 8 хоногийн турш шувуу бүрд хийсэн үзлэг ажиглалтын онооны дундаж юм.

Хамгийн их хоруу чанартай вирус хамгийн дээд оноо 2.0 хүрэх индекстэй байхад сул хоруу чанартай болон шинж тэмдэггүй гэдэсний омог нь 0.0-д ойрхон утга өгнө. ≥ 0.7-оос их ямар ч оноотой бол хоруу чанартай гэж үзнэ.

1.5. Эмгэг төрүүлэх чанарын молекул үндэс

Репликацын явцад гликопротеины урьтал уураг болох F0 уурагтай хамт ШПМВ-1-ийн нэг хэсгийг үүсгэх бөгөөд энэ F0 уураг нь F1 ба F2 болон таслагдсанаар вирусийн тэрхүү хэсгийг халдвартай болгодог байна. Трансляцийн дараа ийнхүү таслагдах нь эзэн эсийн протеазагийн үйлчлэлээр явагдана. Ньюкаслын өвчний вирусийн бүх омгийн F0 уургийг трипсин тасалж чадна.

Тахианд хоруу чанартай вирусийн F0 молекул нь эзэн амьтны янз бүрийн эс, эдэд оршдог протеаза эсхүл хэд хэдэн протеазагаар таслагдаж энэ нь вирусийг өвчлөмтгий эзэн амьтны амьдралын чухал эрхтнийг гэмтээн биеэр нь тархахад хүргэх ба харин хоруу чанар сул вирусийн F0 молекулын таслагдалт нь эзэн амьтны зарим протеазаар хязгаарлагддаг учраас тэдгээр вирусийн үржилт нь өвчлөмтгий амьтны зөвхөн зарим төрлийн эсээр, тухайлбал амьсгал, тэжээл боловсруулах замын хучуур эсээс үл хэтэрнэ.

Тахианд эмгэг төрүүлэгч ШПМВ-1-ийн ихэнх вирус F2 уургийн карбоксил буюу C-төгсгөлд 112R/K-R-Q/K/R-K/R-R116 дараалалтай (Choi нар, 2010), F1 уургийн амин буюу N-төгсгөл болох 117 дахь үлдэгдэлд F (фенилаланин) оршдог бол сул хоруу чанартай вирусийн адил мужийн дараалал нь 112G/E-K/R-Q-G/E-R116 бөгөөд 117 дахь үлдэгдэлд L (лейцин) байна. Парамиксовирусийн тагтааны хувилбар (PPMV-1) зарим вирусийн дээрхтэй адил мужийн дараалал 112G-R-Q/K-K-R-F117 байх бөгөөд тархинд эмгэг үүсгэх индексийн утга өндөр байжээ (Meulemans нар, 2002). Үүнээс үзвэл хэрэв тахианд хоруу чанартай вирус байгаа бол 116 ба 115 дугаар үлдэгдэл дээр наад зах нь нэг хос суурилаг амин хүчил, нэмээд 117 дахь үлдэгдэл дээр фенилаланин 113 дээр суурилаг амин хүчил (R) байх шаардлагатай нь харагдаж байна. Гэвч зарим PPMV-1 вирус нь хоруу чанарыг тодорхойлогч бүхий таслагдах хэсэгтэй, гэхдээ ТЭҮИ-ээрээ ялгаатай бололтой (Heiden нар, 2014). Ийм үзэгдэл нь зөвхөн нэгтгэмэл уурагтай төдийгүй нуклеопротеин, фосфопротеин, полимеразагаас бүрдэх репликацын хам нэгдэлтэй холбоотой байна (Dortmans нар, 2011; Heiden нар, 2014).

Ялгаж авсан вируст аль эсхүл халдвар авсан шувууны эд, сангасны дээжид F0 уургийн таслагдах хэсгийн дарааллыг УТ-ПГУ-аар тодорхойлоод дараа нь хоруу чанарыг *in-vitro* нөхцөлд тодорхойлох энгийн шинжилгээний арга бий болгох үүднээс нуклеотидийн дарааллыг тогтоосон урвалын бүтээгдэхүүнд дүн шинжилгээ хийх талаар хэд хэдэн судалгааны ажлыг молекулын технологи ашиглан хийж байна (Miller нар, 2010). F0 уургийн таслагдах хэсгийн дараалал вирусийн хоруу чанарыг шууд илтгэх бөгөөд үүнийг Ньюкаслын өвчний тодорхойлолтод нэгтгэн оруулж өгсөн байна (Б.1.6 хэсгийг үзэх).

F0 уургийн таслагдах хэсэгт нь суурилаг амин хүчил олон давтагдаж орсон вирус байх нь хоруу чанартай эсхүл хоруу чанартай байж болзошгүй вирус байгааг нотлон харуулж байгааг, харин F0 уургийн таслагдах хэсэгтээ суурилаг амин хүчил олон давтагдаж ороогүй вирус эсхүл ШПМВ-1-ийг илрүүлж чадахгүй байх нь хоруу чанартай вирус байхгүйн нотолгоо биш гэдгийг Ньюкаслын өвчний оношилгоонд анхааран авч үзэх нь чухал юм. ПГУ-ын праймер үл тохирох эсхүл дээжид хоруу чанартай болон хоруу чанаргүй вирус холилдсон байж болзошгүй үед дээжээс вирусийг ялган авч ТЭҮИ тогтоох зэрэг хоруу чанарын *in-vivo* үнэлгээний аргыг хэрэглэх шаардлагатай болно. Тэдгээр вирусийн эмгэг төрүүлэх чанарыг эхлэн үнэлэхдээ уургийн таслагдах хэсгийг тодорхойлдог амин хүчлийн дараалал тогтоох арга эсхүл өөр бусад аргыг чухалчлах болоод байгаа бөгөөд үүнийг хоруу чанарын талаар тогтсон тодорхойлолтод нэгтгэн оруулж өгсөн байна. Үүний тулд ШПМВ-ийн F0 уургийн таслагдах хэсгийн дараалал тогтоох Сенгерийн шинжилгээний үр дүнг шувуунд зориудын халдвар хийх аргаар эсхүл хоруу чанартай вирусийн дэд популяци байхгүй болохыг баталгаажуулахын тулд хамгийн багадаа 1000 дарааллыг уншиж чадах өндөр бүтээмжтэй дараалал тогтоох аргыг ашиглан дарааллыг олон давтаж тогтоодог аргаар баталгаажуулах шаардлагатай боловч үнэн хэрэгтээ *in-vivo* хийх шалгалтын тоог бууруулж өгнө.

Ирландад 1990 онд, мөн Австралид 1998 оноос эхлэн гарсан Ньюкаслын өвчний дэгдэлтийн үеэр ялган авсан вируст хийсэн дүн шинжилгээгээр хоруу чанартай вирус сул

хоруу чанартай, угсаа нэгтэй вирусээс үүсэж болохыг баттай нотолсон байна. Мөн түүнчлэн сул хоруу чанартай вирусийг тахианд зорчуулсан туршилтын дүнд хоруу чанартай вирус гарган авсан байна (Dortmans нар, 2011).

1.6. Ньюкаслын өвчний тодорхойлолт

Хэдийгээр халдвартай шувуунд илрэх эмнэл зүйн шинж тэмдэг вирус, халдвар авсан шувууны зүйл, бусад бичил биетний халдварлалт, хүрээлэн буй орчны стресс, дархлааны байдал зэрэг олон хүчин зүйлээс хамааран маш их ялгаатай илэрдэг ч тахианд өндөр, сул аль ч хоруу чанартай ШПМВ-1 вирусийн халдварт шувуудын дийлэнх олонх нь мэдрэмтгий байдаг. Зарим нөхцөлд маш их өндөр хоруу чанартай вирусийн халдварын үед эмнэл зүйн харьцангуй цөөхөн шинж тэмдэг үзүүлэх мөртөө гэнэт олноороо хорогдож болзошгүй. Өвчний цочмог үеийн номойрох, чацга алдах, толгой хавагнах, хүзүү гоёдох мэдрэлийн хямралын шинж тэмдэг бүдэг илрэх мөртөө үхлийн хувь маш өндөр байх нь бий. Өндөгний хальс зөөлрөх эсхүл шувууд бүгдээрээ өндөглөхгүй болж болно. Дунд зэргийн хоруу чанартай (мезоген) омог мэдрэлийн хямралд хүргэх амьсгалын замын эмгэг үүсгэж үхлийн хувь 50 хүрч болзошгүй. Тагтаанаас ялгасан гэх мэт зарим омог тэжээвэр шувуунд мэдрэлийн хямралын шинж тэмдэг бүхий чацга алдуулахын зэрэгцээ өндөглөлтийг эрс бууруулна. Хоруу чанар багатай омог амьсгалын замын хөнгөн хэлбэрийн өвчин үүсгэх ба эсхүл үүсгэхгүй ч байж болно. Бусад эмгэг төрүүлэгчтэй хам халдварлах, болон эсхүл аж ахуйн муу нөхцөл вирусийн хоруу чанарыг илт ихэсгэнэ. Ийм учраас эмнэл зүйн шинж тэмдгүүд хувьсамтгай, түүнд олон хүчин зүйл нөлөөлдөг учраас аль ч шинж тэмдэг уг өвчний өвөрмөц хэв шинж болж өгдөггүй. Үүнээс гадна эмнэл зүйн шинж тэмдгийг бүхэлд нь авч үзвэл шувууны өндөр хоруу чанартай томууны шинж тэмдгээс ялгаварлахад хэцүү.

Ньюкаслын өвчний вирус түүнд мэдрэмтгий эзэн амьтанд ч эмнэл зүйн маш олон янзын шинж тэмдэг үүсгэнэ. Ерөнхийдөө эмнэл зүйн олон янзын шинж тэмдэг нь ТЭҮИ-ийн шинжилгээний үр дүнг үнэлж өгдөг хамгийн хүнд болон хөнгөн бүлэг шинж тэмдэгтэй ойролцоо илрэх ба харин янз бүрийн шалтгааны улмаас зарим вирусийн хоруу чанар дунд зэргийн түвшинд илэрнэ. Хоруу чанар болон эмнэл зүйн шинж тэмдэг ийнхүү ихээхэн хэлбэлздэг учраас Ньюкаслын өвчнийг худалдаа, өвчинтэй тэмцэх арга хэмжээ болон бодлогын түвшинд хэрхэн харгалзаж үзэх талаар нарийн тодорхойлолт гаргаж өгөх шаардлагатай.

Өвчнийг албан ёсоор мэдэгдэх, тэмцэх арга хэмжээ хэрэгжүүлэхэд зориулсан Ньюкаслын өвчний тодорхойлолтыг *Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодекст* оруулсан болно.

1.7. Ижил гарлын эсрэгбие

Олон гарлын ийлдэс хэрэглэхэд бусад ШПМВ-ийн ийлдсэн хэвшилтэй солбицох урвалд орж болзошгүй учраас НӨВ-ийн омгийн эсрэг үйлчлэх хулганын ижил гарлын эсрэгбие (ИГЭБ)-ийг ЦНСУ-д хэрэглэн НӨВ-ийг ялган тогтоодог. ЦНСУ-аар шинжилгээ хийхэд Ньюкаслын өвчний вирусийн өсгөврийн тухайн омог эсхүл хувилбартай өвөрмөц урвал өгдөг олон төрлийн ИГЭБ үйлдвэрлэгджээ (Alexander нар, 1997).

Янз бүрийн ИГЭБ-ийг вирустэй урвалд орж байгаа эсэхийг шалгасны үндсэн дээр тэднийг Ньюкаслын вирусийн өсгөврийн эсрэгтөрөгчийн шинж чанарыг тогтооход ашиглаж байна. Тагтааны парамиксовирус-1-ийн омог ИГЭБ-тэй урвалд ордог ердийн хэв шинжийг ашиглан түүнийг ШПМВ-1-ийн бусад вирусээс түргэн бөгөөд өртөг багатай аргаар ялгаварлаж болно.

1.8. Удам зүйн судалгаа

Нуклеотидийн дараалал тогтооход зориулан сайжруулсан технологи хөгжүүлэлт, ШПМВ-1 вирусийн дарааллын мэдээллийг улам бүр баяжсаар байгаа цахим сангаас авч ашиглах боломж, дарааллын урт нь харьцангуй богино ч гэсэн удам зүйн дүн шинжилгээнд чухал ач холбогдолтойг нотлон харуулсан нь энэ төрлийн шинжилгээг өргөн хүрээнд ашиглахад хүргэжээ. Илрүүлээд байгаа вирусүүд генетикийн хувьд асар олон янз бөгөөд цаг хугацааны, газар зүйн, эсрэгтөрөгчийн болон эпидемиологийн үзүүлэлтээрээ нийтлэг байдаг учраас тэдгээрийг генетикийн өвөрмөц шугам эсхүл хэвшилд ангилдаг болсон нь Ньюкаслын өвчний дэлхий дахины эпидемиологи болон тодорхой орон нутаг дахь тархалтын аль алиныг үнэлж дүгнэхэд ач холбогдолтой байгаа нь нотлогдож байна (Diel нар, 2012; Dimitrov нар, 2019).

Улам боловсронгуй болж худалдаанд нэгэнт гарсан УТ-ПГУ-ын цомог болон дараалал тогтоох автомат төхөөрөмж ашиглан нуклеотидийн дарааллыг илүү хурдан тогтоодог, дарааллын асар их бэлэн мэдээлэл хуримтлуулсан нь эдүгээ оношилгооны олон лаборатори удам зүйн судалгааг эргэмж судалгаанаас илүүтэй хэрэгцээтэй цаг үед нь хийх чадамжтай болж арвин үр дүнд хүрэх боломжтой болсныг харуулж байна. ШПМВ-1-ийн шинэ вирусүүдийг ангилахын тулд Диел нар (2012) F генийн бүрэн дарааллын дүн шинжилгээ болон ШПМВ-1 вирусийг генийн хэвшил болон генийн дэд хэвшилд зааглаж өгөх бодит шалгуурыг үндэслэн нэгдсэн нэршил, ангиллыг боловсруулжээ. Энэ ажлын үр дүнд анги I ба анги II гэсэн ялгаатай хоёр үндсэн удам зүйн бүлэг байгааг баталж өгсөн (Miller нар, 2010). Анги I-д амьд шувууны зах болон усны зэрлэг шувуудаас ялган авсан сул хоруу чанартай омгууд олноороо орсон бол анги II-ын дийлэнх нь тэжээвэр болон зэрлэг шувуудаас ялгасан өндөр болон сул хоруу чанартай вирус юм. Анги дотор нь авч үзвэл анги I-ийн вирус цор ганц генийн хэвшилд хамаарах бол анги II-ын НӨВ 18 генийн хэвшилд хуваагдана. Вирусийн генийн хэвшил болон генийн дэд хэвшлийн тодорхой тогтоосон хэмжүүр үзүүлэлт дээр үндэслэн Диел нарын энэ ангилах системд нэмэлт өөрчлөлт оруулж түүний хүрээнд 1956 вируст дүн шинжилгээ хийгээд анги II-ыг 22 генийн хэвшил, анги I-ийг 2 генийн хэвшил болгон тус тусын тодорхойлолтыг гаргажээ (Dimitrov нар, 2019). Нуклеотидийн дарааллыг лавлах одоогийн мэдээллийн санг ашиглан эдгээр нэршлийг удам зүйн судалгаа шинжилгээ хийхдээ хэрэглэж болох ба ингэснээр шинээр илэрсэн вирус бүрийг тодорхой нэг ангид (анги I эсхүл II) болон өмнө нь тогтоосон эсхүл генийн цоо шинэ хэвшилд хамруулан ангилж болно. Гэхдээ одоогийн ангилалд багтаагүй аливаа шинэ эсхүл сэргэж байгаа вирусийг нэгтгэн оруулдаг байх үүднээс вирусийг ангилахад хэрэглэж байгаа бүх системийг тогтмол нягтлан хянаж, шинэчилж байх шаардлагатай. Бүхэлдээ энэхүү дүн шинжилгээ нь өвчний дэгдэлтийн шалтгаан болсон вирусийн гарал үүсэл, тархалтыг эпидемиологийн үүднээс авч үзэж дүгнэлт хийх боломжтой болно. Үүнээс гадна тэжээвэр шувуунд хийх ээлжит тандалтаар илэрч магадгүй ШПМВ-1 вирусийг вакцины вирусээс тодорхой ялгаж өгөх, вакцин хийхэд тохирох магадлал бүхий вирус болон бусад вирусийн удам зүйн зураглалыг нарийн гаргах ажлыг хөнгөвчилнө.

1.9. Молекул оношилгооны технологи

Эмнэл зүйн дээжид ШПМВ-1 вирусийг илрүүлэх молекул шинжилгээний арга технологийг оношилгооны олон лаборатори сонгон хэрэглэж байна. Үүнээс гадна ШПМВ-1 вирусийн хоруу чанарыг тодорхойлох (Б.1.5 хэсгийг үзэх) болон удам зүйн судалгаанд УТ-ПГУ болон дараалал тогтоох аргыг өргөн хэрэглэж байна. Зарим эрхтний, ялангуяа сангасны дээжид вирус илрүүлэхэд энэ арга мэдрэх чанарын хувьд муу байгааг зарим судалгаа харуулсан учраас эмнэл зүйн дээжийг зөв сонгоход анхаарах хэрэгтэй (Creelan нар, 2002). Боловсруулахад хялбараас гадна РНХ-г ялган ПГУ-аар олшруулахад саад болдог гаднын органик материал агуулах нь бага учраас голдуу мөгөөрсөн хоолой эсхүл ам залгиурын арчдасыг сонгон хэрэглэдэг. Гэхдээ ШПМВ-1 вирусийг их хэмжээгээр агуулж байж болзошгүй эд, эрхтний сорьц, тэр бүү хэл баасны сорьцыг ч шинжлэхэд үр дүнтэй байна. ШПМВ-1 вирусийн омгууд эд эрхтэнд харилцан адилгүй сонгон хуримтлагддаг учраас хэрэв арчдасны сорьц ашиглахаар ам залгиурын болон хам сүвний арчдас хоёулыг нь авч шинжлэх хэрэгтэй.

РНХ-ийг ялгахад хэрэглэдэг арга нь эмнэл зүйн дээжид хийх УТ-ПГУ-ын үр дүнд нөлөөлдөг учраас худалдаанд гарсан цомгийг хэрэглэсэн ч тухайн шинжлэх дээжийн төрөлд хамгийн сайн тохирох эсхүл баталгаажуулсан аргыг сонгоход анхаарна. Халдвартай зүйл агуулсан биологийн материалыг тээвэрлэхэд бэрхшээлтэй байдаг учир ДНХ болон РНХ шинжлэх сорьцыг тээвэрлэх зориулалттай, химийн аргаар боловсруулсан, худалдаанд бэлэн гарсан картыг ялангуяа үүсгэгч вирус тухайн улсад эндемик тархалттай болсон нь нэгэнт илэрхий болсон нөхцөлд ашиглах нь улам бүр нэмэгдэж байна (Perozo нар, 2006).

ШПМВ-1 вирусүүд дотроо генетикийн хувьд маш олон янз байдаг (Diel нар, 2012; Dimitrov нар, 2019) учраас тухайн хийх шинжилгээ бүрийн зорилгыг харгалзан лабораторийн шинжилгээ хийх дэс дарааллаа зөв тогтоох хэрэгтэй. Үүнээс гадна хийх шинжилгээ нь орон нутагт тухайн цаг үед эргэлдэж байгаа тодорхой вирусийн омгийг (гэхдээ шинэ вирус нэвтрэн орж ирэх эрсдэлийг бас харгалзах) илрүүлэхэд хамаатай эсэхийг харгалзан үзэж шинжилгээнийхээ тавьсан зорилгыг хангаж чадах эсэхэд шаардагдах баталгаажуулалт хийсэн байх хэрэгтэй. Энэ ажилд лаборатори дундын ур чадварын шинжилгээг оруулж болно. Ньюкаслын өвчний вирусийн молекул шинжилгээг вирусийн тогтвортой генийг

(матрикс, L уураг эсхүл полимераза ген) онилон түүнийг өндөр мэдрэмжтэйгээр, бүгдийг хамруулан илрүүлээд дараа нь эмгэг төрүүлэх хэвшлийг тогтоох дэс дарааллаар хийх нь зохистой. Илрүүлэх шинжилгээний эерэг дээжийг нарийвчлан шинжлэхэд хоруу чанартай (НӨВ) эсхүл хоруу чанаргүй ШПМВ-1 гэдгийг ангилан тогтоох боломж олгодог F генийн дараалал тогтоох аргыг түлхүү ашиглаж байна.

Ердийн УТ-ПГУ-ыг оношилгоонд хэрэглэхэд тулгардаг гол бэрхшээл нь лаборатори бохирдох, дээж солбицон бохирдох боломж ихтэй учраас нуклеин хүчлийн олшруулалтын дараа боловсруулалт хийх шаардлагатай байдагт оршино. Ийм учраас тийм бохирдлоос хамгаалахын тулд дээжтэй харьцахдаа онцгой болгоомжтой байж, дэг журмыг хатуу мөрдөн ажиллах шаардлагатай (энэ гарын авлагын 2.1.2 *Халдварт өвчний оношилгоонд гарсан биотехнологийн дэвшил* бүлгийг үзэх). Гэвч ийм асуудал гаргахгүй байх өөр нэг шийдэл нь бодит цагийн УТ-ПГУ хэрэглэх явдал юм. Бодит цагийн УТ-ПГУ-ын давуу тал нь гидролизд орохдоо гэрэлтдэг проб ашиглах эсхүл олшруулах үе шатны дараа боловсруулалт хийх хийх шаардлага гардаггүй гэрэлтдэг будаг ашигладагт орших ба үр дүн хэдхэн цагийн дотор гарна. Ньюкаслын өвчний дэгдэлтийн үеэр лабораторид олон дээж шинжлэх шаардлага гарахад энэ шинжилгээг амжилттай хэрэглэсэн байна. Өвчний дэгдэлтийн үед тухайн эргэлдэж байгаа вирусийн омгийг өндөр мэдрэмжтэйгээр зөв таньж илрүүлэхээр энэ шинжилгээг өөрчлөн тохируулж хэрэглэх боломжтой. Зарчмын хувьд өвчний шинэ тохиолдлыг баталгаажуулахад шинжилгээг хавсран хэрэглэх нь (эсрэгтөрөгч эсхүл нуклеин хүчил илрүүлэхэд лабораторийн шинжилгээний хоёроос доошгүй өөр арга хэрэглэх) зохистой байдаг бөгөөд хамгийн түрүүнд өвчний эхний тохиолдлын оношийг баталгаажуулахад хэрэглэх хэрэгтэй.

Маш тогтвортой генийг онилсон бодит цагийн УТ-ПГУ явуулж улмаар генийн дараалал тогтоон хоруу чанарыг тодорхойлбол илрүүлэх шинжилгээний мэдрэх чанар нэмэгдэнэ.

Геномын өвөрмөц нэг хэсгийг олшруулахаар өөрчлөн тохируулсан шинжилгээнд нэмүү өртөг шингээх боломжтой ба жишээ нь F0 таслагдах хэсгийг агуулдаг F генийн хэсгийг олшруулан, тэрхүү бүтээгдэхүүндээ нэгэн зэрэг эмгэг төрүүлэх чанарыг тодорхойлох (Fuller нар, 2009; Steyer нар, 2010) эсхүл дараалал тогтоох шинжилгээ хийн ашиглах боломжтой. Гэвч Б.1.8 *Удам зүйн судалгаа* хэсэгт тодорхойлсон генетикийн олон янз байдал нь вирусүүдэд нийтлэг агуулагддаг F генд өвөрмөц УТ-ПГУ-аар илрүүлэх, эмгэг төрүүлэх хоруу чанарыг тогтооход бэрхшээл тулгарсан хэвээр байна. Үүнээс гадна таслагдах хэсгийг кодлогч F0 муж хувьсамтгай байдаг учраас одоо байгаа аргууд бүрэн тохирохгүй, хувилбар бүрийг илрүүлэх боломжгүй байгаа юм

Тэжээвэр шувуунд халдварладаг ихэнх вирус ШПМВ-1-ийн анги II-д хамаарах боловч анги дотроо генетикийн хувьд олон янз, тэр бүү хэл матрикс эсхүл L уургийн гэх мэт маш тогтвортой байдаг генүүд хүртэл өөр гарал үүслийн зарим шинжийг агуулдаг учраас судалгаа шинжилгээний явцад хуурамч сөрөг дүн гарахад хүргэж болох юм. Үүнээс гадна амьд вакцины омгийг өргөн хүрээнд ашиглаж байгаатай холбоотойгоор дээрх шинжилгээнүүдээр сул, дунд, өндөр хоруу чанартай вирусийг хооронд нь найдвартай ялгаж чадахгүй. L генд суурилсан илрүүлэлтийн системийг маш өргөн хүрээнд генийн хэвшлийг хамруулан сайтар баталгаажуулсан (Sutton нар, 2019) бөгөөд I ба II дугаар ангийн аль ч омгийг сайн мэдэрч найдвартай илрүүлдэг арга болжээ. Үүнээс гадна энэ арга лаборатори дундын ур чадварыг сорих явцад найдвартай, үр дүнгийн тохирц сайн байдаг ач холбогдолтой болох нь батлагдсан юм. I ба II дугаар аль ч ангийн вирусийг илрүүлэх бусад аргыг ч боловсруулаад байна (Kim нар, 2008). Маш олон өөр бусад шинжилгээний аргыг боловсруулан хэрэглэж байгаа боловч тэдгээр нь ерөнхийдөө өргөн хүрээний шинжилгээ хийхэд, үүний дотор мэдрэмтгий чанарын хувьд төдийлөн тогтвортой бус байгаа учир тэдгээрээс сонгохдоо тухайн шинжилгээ хийх орон нутгийн орчин нөхцөл, тэнд эргэлдэж байгаа вирусийн омгийг харгалзан болгоомжтой хандах хэрэгтэй.

ШПМВ-1 вирусийг илрүүлэх, эмгэг төрүүлэх хэвшлийг тогтоохын тулд зарим шинжилгээнд нэг бус генийг, жишээ нь нэг цодонд явуулах урвалд F-ген болон M-ген аль алиныг сонгодог. Үүнээс гадна НӨВ болон шувууны томууны А вирусийг нэгэн зэрэг илрүүлэх бодит цагийн дуплекс шинжилгээний аргыг боловсруулаад байна (Nguyen нар, 2013). Харин шувууны илүү олон эмгэг төрүүлэгчийг нэгэн зэрэг илрүүлэн хооронд нь ялгаварлах өндөр бүтээмжтэй төхөөрөмжид суурилсан мултиплекс ПГУ-ын технологи ашиглах болсон нь хамгийн сүүлийн үеийн ололт юм (Xie нар, 2014). Дан эсхүл холимог халдварын үед шувууны амьсгалын замын хэд хэдэн вирусийг нэгэн зэрэг ялган тогтоох зорилгоор нэг-цодонгийн мултиплекс ПГУ-ыг нуклеин хүчлийг тусгай үрлийн гадаргуу дээр эрлийзжүүлэх,

илрүүлэх технологитой хавсарсан түргэн, өндөр бүтээмжтэй аргыг мөн боловсруулжээ (Laamiri нар, 2016). Вирус илрүүлэх хүрээг өргөтгөх үүднээс эдүгээ УТ-ПГУ эсхүл бодит цагийн УТ-ПГУ-ыг олон эмгэг төрүүлэгчийг нэгэн зэрэг илрүүлэхэд хэрэглэж байгаа нь тэдгээр аргыг нэг төрлийн вирус илрүүлэхээр хэрэглэсэнтэй харьцуулахад мэдрэх чанарын хувьд бага байх нь элбэг байдгийг тэмдэглэх нь зүйтэй (Fuller нар, 2010).

1.10. Генийн дараалал тогтоох

Бодит цагийн УТ-ПГУ нь вирусийг сайн мэдэрч түргэн илрүүлэн Ньюкаслын өвчнийг оношлох өндөр бүтээмжтэй арга учраас түүнийг вирусийн тандалтад хэрэглэхийг чухалчлах болов. Гэвч ялангуяа технологийн хөгжүүлэлтийн ачаар, жишээ нь нанопорын технологи ашиглан лабораторид болон орон нутгийн оношилгооны нэгжид эмнэл зүйн дээжээс вирус илрүүлэн дарааллыг нь судлах ажлыг нэгэн зэрэг хийдэг, өртөг багатай аргыг өргөн хэрэглэх боломж бүрдэж байна (Butt нар, 2018).

Дараалал тогтоох Сенгерийн арга зүй хэдэн арван жил ашиглаж ирсэн ба түүний вирусийн хоруу чанарыг тогтооход онцлон сонгодог дан (F) генийг 24-36 цагийн дотор түргэн тодорхойлоход өргөн хэрэглэсээр ирэв. Гэвч дараалал тогтоох өндөр бүтээмжтэй технологи ашиглан богино хугацаанд хуримтлуулж байгаа геномын мэдээллийг биологийн мэдээлэл зүйн төрөл бүрийн аргаар дүн шинжилгээ хийх боломж гарч байна. Жишээ нь өвчний үүсгэгчийг нэн даруй ялган тогтоож дэгдэлтийн судалгаа хийхэд шаардагддаг арга болох шувууны НӨВ-ийн геномын дарааллыг төрөлжсөн лабораториор эсхүл ийм мэргэжлийн үйлчилгээний ашгийн байгууллагаар нарийн тогтоолгох боломж бий. Нуклеотидийн дарааллыг вирусийн гарал үүслийг тоймлон удам зүйн хувьд адилхан өвчний дэгдэлтийн доторх янз бүрийн вирусийн хоорондын хамаарлыг нарийн тогтоож дэгдэлтийг дарах арга хэмжээнд ашиглаж ирсэн уламжлалтай. Вирусийн F эсхүл HN нейраминидазагийн генийн дарааллыг генийн мэдээллийн сан дахь өмнө нь тогтоогдсон дараалалтай тэр дор нь харьцуулж хамгийн ойрхон таарцтай дарааллыг олох замаар вирусийг ялган таньж тогтооно. Ингэснээр хэдийгээр бодит цагийн УТ-ПГУ-аар шинжилсэн дээжид олшруулах мөчлөгийн босго утга нэмэгдэхийн хэрээр үр дүнгийн найдваршил болон чанар буурдаг ч үүсгэгчийг ялган тогтоохын тулд вирус өсгөвөрлөдөг шаардлага ихэнхдээ байхгүй болно. Ийм дүн шинжилгээг зарим үед бүтэн геномын түвшинд хэрэглэж байсан бөгөөд Ньюкаслын өвчний вирусийн маш ойрхон хамааралтай бүлгийг хамруулан дүн шинжилгээ хийхэд анализийн өвөрмөц чанараар илүү сайн байх болно.

2. Ийлдэс судлалын шинжилгээ

Шувуунд эсрэгбиеийн хэмжээг тодорхойлоход хэрэглэдэг саармагжуулах урвал эсхүл энзим холбоост дархлааны урвал (ЕЛИЗА) болон ЦНСУ зэрэг ийлдэс судлалын олон шинжилгээнд Ньюкаслын өвчний вирусийг эсрэгтөрөгч болгон ашиглаж болно. Өдгөө худалдаанд гарсан ЕЛИЗА цомгийг вакцинжуулалтын дараах эсрэгбиеийн түвшинг тогтооход ашиглах нь нийтлэг байгаа бол шувуунд ШПМВ-1 вирусийн эсрэгбиеийг илрүүлэхэд ЦНСУ-ыг хамгийн өргөн хэрэглэж байна. Ерөнхийдөө, вирус саармагжуулах урвалын эсхүл ЦНСУ-ын таньц болон ЕЛИЗА шинжилгээгээр тогтоосон таньц бодгаль шувууны түвшинд бус харин тэжээвэр шувууны суурийн түвшинд хоорондоо шүтэлцээтэй байдаг. Түүнчлэн ийлдэс судлалын шинжилгээг вакцинжуулалтын дараах эсрэгбиеийн хариу урвалыг үнэлэхэд хэрэглэдэг ч улс орнууд тэжээвэр бараг бүх шувуундаа вакцин хэрэглэдэг учраас Ньюкаслын өвчний тандалт, оношилгоонд төдийлөн ач холбогдолтой байдаггүй. Үүнээс гадна олон жилийн өмнөх вирусийн омгоор бэлтгэсэн лавлагаа эсрэгтөрөгчийг одоо эргэлдэж байгаа Ньюкаслын өвчний вирусийн эсрэгбие илрүүлэхэд ашиглавал ЦНСУ-ын мэдрэх чанар буурч магадгүй юм. Иймд лабораторид хэрэглэж байгаа эсрэгтөрөгч болон тухайн үед эргэлдэж байгаа вирусийн хоорондын хамаарлыг судлах нь чухал.

2.1. Цус наалдуулах, цус наалдалтыг саатуулах урвал

Тахианы ийлдэс цус наалдалтыг саатуулах урвал (ЦНСУ)-д өвөрмөц бус эерэг урвал үзүүлэх нь ховор учир ийлдсэнд ямар нэг урьдчилсан боловсруулалт хийх шаардлагагүй. Харин тахианаас бусад зүйлийн амьтны ийлдэс зарим үед тахианы цусны улаан эстэй наалдалт өгдөг учраас энэ чанарыг нь эхэлж тодорхойлоод дараа нь тэрхүү ийлдсийг тахианы цусны эсэд наалдуулан шингээх аргаар арилгана. Үүний тулд 0.5 мл эсрэг ийлдэс тутамд 0.025 мл тахианы цусны тунамал улаан эс нэмж болгоомжтой холиод 30-аас доошгүй минут тавина. Дараа нь цусны улаан эсийг 800 *g* эргэлтээр 2-5 минут хурилдуурдан тунааж наалдуулан шингээсэн ийлдсийг тунгааж авна.

Янз бүрийн лабораторид цус наалдуулах урвал (ЦНУ) болон ЦНСУ-ыг өөр өөр хувилбараар тавьдаг. V ёроолтой үүр бүхий (U-ёроолтой үүр бүхий хавтан ашиглаж болох ба харин урвалын үр дүнг анхааралтай уншина) бичил таньцлалын хуванцар хавтан ашиглаж аль ч урвалыг 0.075 мл эцсийн эзлэхүүнээр явуулж байгаа бол дор зөвлөсөн жишээг ашиглана. Эдгээр урвалд, pH 7.0–7.2 бүхий изотоник (0.01 М) ФБУ хэрэглэнэ. Цусны улаан эсийг гурваас доошгүй толгой ТЗЭТ үгүй тахианаас (хэрэв ТЗЭТ үгүй тахиа байхгүй бол вакцинжуулаагүй, тогтмол хяналт шинжилгээнд хамрагдсан, НӨВ-ийн эсрэгбие агуулаагүй шувуунаас цус авч болно) авч ижил эзлэхүүнтэй Алсеверийн шингэнд нийлүүлнэ. Эсийг 1% (тунасан эс э/э) цийдмэг байдлаар хэрэглэхийн өмнө ФБУ-аар 3 дахин угаана. Урвал тавих бүрдээ боломжтой бол эерэг ба сөрөг хяналтын эсрэгтөрөгч, эсрэг ийлдэс хамт шинжилнэ.

2.1.1. Цус наалдуулах урвал

i) V ёроолтой үүр бүхий бичил таньцын хуванцар хавтангийн үүр бүрд 0.025 мл ФБУ хийнэ.

ii) 0.025 мл вирусийн цийдмэгийг (ө.х. халдварлах чанартай эсхүл идэвхгүйжүүлсэн аллантоины шингэн) эхний үүрэнд хийнэ. Гемаглютининий агууламжийг нарийн тогтоохын тулд шингэлэлтийг 1/3, 1/4, 1/5, 1/7 гэх мэтээр эхний шингэлэлтэд ойрхон харьцаагаар хийж түүндээ тодорхойлно.

iii) Хавтанд туушид нь вирусийн 0.025 мл цийдмэгийг хоёр дахин шингэлнэ.

iv) Үүр бүрд дахин 0.025 мл ФБУ хийнэ.

v) Үүр бүрд тахианы 1%-ийн (э/э) 0.025 мл улаан эс хийнэ.

vi) Хавтанг зөөлөн тогшиж уусмалыг холино. Хавтанг 20°C орчим тасалгааны хэмд 40 минут байлгаж цусны улаан эсийг доош суулгана, харин орчны температур өндөр байвал 4°C-д 60 минут тавина. Дээрх хугацаанд хяналтын улаан эс илт ялгагдах товч маягийн бөөгнөрөл үүсгэнэ.

vii) Хавтанг хазайлган үүрэн дэх улаан эс нулимс мэт урсаж байгаа эсэхээр цус наалдалтыг тодорхойлно. Вирусийн таньц нь цус наалдалт бүрэн өгсөн (улаан эс урсахгүй) хамгийн өндөр шингэлэлт ба энэ нь цус наалдуулах 1 нэгжийг (ЦНН) илэрхийлэх бөгөөд шингэлэлтийн эхний хэсгээс таньцыг нарийн тооцоолж болно.

2.1.2. Цус наалдалтыг саатуулах урвал

i) V ёроолтой үүр бүхий бичил таньцын хуванцар хавтангийн үүр бүрд 0.025 мл ФБУ хийнэ.

ii) Хавтангийн эхний үүрэнд 0.025 мл ийлдэс нэмнэ.

iii) Хавтанд туушид нь вирусийн 0.025 мл цийдмэгийг хоёр дахин шингэлнэ.

iv) 0.025 мл вирус/эсрэгтөрөгчийн 4 ЦНН-ийг үүр бүрд нэмээд 20°C орчим тасалгааны хэмд 30-аас доошгүй эсхүл 4°C-д 60 минут тавина.

v) Үүр бүрд тахианы 1%-ийн (э/э) 0.025 мл улаан эс хийж болгоомжтой сайтар холиод 20°C орчим тасалгааны хэмд 40 минут, хэрэв тухайн орчны температур өндөр байвал 4°C-д 60 минут тавьж улаан эсийг суулгана. Дээрх хугацаанд хяналтын улаан эс илт ялгагдах товч маягийн бөөгнөрөл үүсгэнэ.

vi) Цус наалдалтыг саатуулах таньц нь эсрэгтөрөгчийн 4 ЦНН-ийг бүрэн саатуулж байгаа ийлдэсний хамгийн өндөр шингэлэлт болно. Наалдалтыг хавтанг хазайлгаж байгаад үнэлнэ. Хавтангийн хяналтын үүрэн дэх (эерэг ийлдэс, вирус/эсрэгтөрөгч, цусны улаан эсийн хяналт) улаан эсийн урсацтай адилхан урсаж байгаа улаан эс бүхий үүрийг саатуулалт өгч байна гэж үзнэ.

vii) Урвалын үр дүнгийн үнэн зөвийг >1/4 (>2^2 эсхүл >$\log_2$ 2 урвуу таньцлалтаар илэрхийлэх бол) таньц өгдөггүй сөрөг хяналтын ийлдсийн эсрэг болон таньц нь тодорхой тогтоогдсон ийлдсийн нэг шингэлэлтэд багтах таньцтай эерэг хяналтын ийлдсийн эсрэг үнэлнэ

Ийлдэс судлалын шинжилгээний оношилгооны ач холбогдол нь халдварт өртсөн шувуудад үүсэх дархлааны байдлыг үнэлэхэд оршино. ЦНС таньц нь хэрэв саатуулалт ийлдсийн

1/16 (2^4 эсхүл $\log_2$ 4 урвуу таньцлалтаар илэрхийлэх бол) шингэлэлтэд эсхүл эсрэгтөрөгчийн 4 ЦНН-ээс илүү бол эерэг гэж үзнэ. Зарим лабораторид ЦНСУ-д 8 ЦНН хэрэглэхийг эрхэмлэдэг. Эерэг таньцыг 1/8 (2^3 эсхүл $\log_2$ 3) ба түүнээс илүү байхаар тогтоохыг хэдийгээр зөвшөөрдөг ч үр дүнд нөлөөлнө. Хэрэглэх ЦНН-ийн тоог баталгаажуулахад бүх шинжилгээнд эсрэгтөрөгчийн урвуу таньцлалтыг оруулах хэрэгтэй.

Вакцинжуулсан тэжээвэр шувууны суурьт ийлдэс судлалаар хяналт шинжилгээ хийх үедээ зэрлэг вирусийн халдварын нөлөөгөөр илрэх эсрэгбиеийн хоёрдогч хариу урвалыг ялган тогтоох боломж байж болох ч энэ нь бусад шалтгаанаар өөрчлөгдөж болзошгүйг сайтар анхаарах хэрэгтэй. Жишээ нь НӨ вирусээр вакцинжуулсан цацагт хяруулд ШПМВ-3 вирус халдварлахад НӨВ таньц мэдэгдэхүйц ихэссэн нь нотлогджээ (Alexander нар, 1983).

2.2. Энзим холбоост дархлааны урвал

ДМАЭМБ[1]-д албан ёсоор бүртгэгдсэн болон хэд хэдэн өөр стратегид суурилан НӨВ эсрэгбие илрүүлэх ИГЭБ бүхий шууд бус, сэндвич, саатуулагч, өрсөлдөөнт төрөл бүрийн ЕЛИЗА цомог худалдаанд гарчээ. Дэд нэгжийн эсрэгтөрөгч ашиглан хийсэн цомог ч нэг бус байна. Ихэнхдээ ийм шинжилгээний аргад үйлдвэрлэгч өөрөө үнэлгээ хийж баталгаажуулдаг учраас тэдгээрийг хэрэглэхэд зориуланн тусгайлан бэлтгэсэн зааврыг ягштал баримтлах, шинжилгээний үр дүнг лаборатори дотроо сайтар баталгаажуулдаг байх нь чухал юм. ЦНСУ болон ЕЛИЗА янз бүрийн эсрэгтөрөгчийн эсрэгбиеийг хэмждэг ба хэрэглэж байгаа системээс хамаарч ЕЛИЗА урвалаар нэгээс илүү эсрэгтөрөгчийн эсрэгбие илрүүлдэг байхад ЦНСУ-ын HN уургийн эсрэгбиеэс өөрийг илрүүлэхгүй Гэвч ЕЛИЗА урвалын үр дүнгийн дахин давтагдах чанар сайн, мэдрэх болон өвөрмөц чанар өндөр, үр дүн нь ЦНСУ-ын шинжилгээний дүнтэй шүтэлцээтэй байдаг нь тогтоогджээ (Brown нар, 1990). Ердийн ЕЛИЗА-г шинжлэх шувууны зүйл тус бүрд хэрэглэн баталгаажуулалт хийх шаардлагатай байдаг нь түүний дутагдалтай тал юм. Өрсөлдөөнт ЕЛИЗА-д ашиглаж байгаа ИГЭБ нь ШПМВ-1 вирусийн зөвхөн нэг эпитопд өвөрмөц бол ШПМВ-1 вирусийн бүх омгийг таньж илрүүлэхгүй байж магадгүй юм.

В. ВАКЦИНД ТАВИХ ШААРДЛАГА

1. Удиртгал

1.1. Үндэслэл, бүтээгдэхүүнийг хэрэглэх зориулалт

НӨВ вакцины үйлдвэрлэл, хэрэглээ болон бусад бүх асуудлын дэлгэрэнгүй мэдээлэл нийтлэгдсэн (Brown нар, 2019) бөгөөд тэндээс нарийн арга ажиллагааны талаар лавлах хэрэгтэй. Энэ гарын авлагын 1.1.8. *Мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх зарчим* бүлэгт мал эмнэлгийн вакцин үйлдвэрлэх зааварчилгааг оруулав. Энэ хэсэгт болон 1.1.8 дугаар бүлэгт оруулсан зааварчилгаа нь ерөнхий агуулгатай учир тухайн улсын болон бүс нутгийн шаардлагыг нэмж оруулж болно. ШПМВ-1-ийн (НӨВ) хоруу чанартай вирусийг вакцины үйлдвэрлэлд эсхүл зориудын халдвар хийхэд ашигладаг бол ашиглах байгууламж нь энэ гарын авлагын 1.1.4 дүгээр бүлэгт заасан биологийн эрсдэлийн дүн шинжилгээгээр тогтоосон тусгаарлалтын зохих түвшний шаардлага хангасан байх ёстой.

Өдий хүртэл нийтлэг хэрэглэсээр байгаа ердийн амьд болон идэвхгүйжүүлсэн вакцины талаар энэ хэсэгт авч үзнэ. Гэхдээ сүүлийн үед молекул биологийн технологи ашиглан шинэ вакцин үйлдвэрлэхээр маш идэвхтэй ажиллаж НӨВ-ийн HN ген, F ген эсхүл хоёулыг нь экспреслэдэг шувууны тахлын рекомбинант вирус, вакциниа вирус, тагтааны цэцэг өвчний вирус, цацагт хяруулын херпес вирус, шувууны эс ашиглан хамгаалах дархлаа тогтооход амжилт олж байгааг мэдээлсэн байна. Зарим улсад эдгээр рекомбинант хэд хэдэн вирусийг хэрэглэхийг зөвшөөрөл олгожээ.

Зах зээлд гаргасан ердийн амьд вируст вакцинд хэрэглэдэг НӨВ-ийн омгийг Хитчер-Б, ЛаСота, В4, NDW, Л2 гэх мэт сул хоруу чанартай омгийн вакцины, Роакин, Муктесвар, Комаров гэх мэт дунд хоруу чанартай омгийн вакцины гэсэн хоёр бүлэгт хуваана. Энэ хоёр бүлгээс вакцин үйлдвэрлэл, хэрэглээний төрөл бүрийн шалгуурыг хангах омгийн сонголт хийж клонинг хийхэд дунд хоруу чанартай омгийн вакцины сонгосон бүх омог F0 таслагдах хэсэгтээ хоёр хос суурилаг амин хүчил агуулсан байсан бөгөөд ТЭҮИ-ийн утга

[1] https://www.woah.org/en/scientific-expertise/registration-of-diagnostic-kits/background-information/

нь 1.4 орчим байжээ. Энэ нь эдгээр вирусээр шувуу халдварлахад Ньюкаслын өвчин гэж ямар өвчин болох тодорхойлолтод (Б.1.6 хэсэг) нийцсэн өвчин үүсгэнэ гэсэн хэрэг боловч тэдгээр вакцины хэрэглээг Ньюкаслын өвчин үндсэндээ эндемик тархалттай болсон улс оронд нь хориглох шаардлагагүй юм. АНУ-д 9CFR 121.3b.818-д зааснаар ТЭҮИ нь 0.7-той тэнцүү эсхүл түүнээс их НӨВ-ийн омгийг хоруу чанартайд тооцогдож заавал мэдэгддэг, харин хоруу чанар сул ШПМВ өсгөврийг вакцинд ашигладаг байна. Европын холбоо Ньюкаслын өвчний төлөвлөгөөт вакцинжуулалтад хэрэглэх НӨВ-ийн амьд вакцинд ашигладаг вирусийг тусгай нөхцөлд шалгаж ТЭҮИ нь вакцины хэрэглээх тунгаас хамаарч 0.4 эсхүл 0.5-аас бага байхаар 93/152/EEC тоот журамдаа (Европын холбоо, 1993) заасан байна. ДМАЭМБ-ын биологийн бэлдмэлийн стандартын комисс 2000 онд вакцин нь ТЭҮИ <0.7-оос бага байхыг зарчмын хувьд мөн адилхан зөвлөжээ. Гэвч шинжилгээ хоорондын болон лаборатори хоорондын үр дүн хэлбэлздэгийг харгалзан аюулгүй байх тогтоосон хязгаар нь вакцины үндсэн эх вирусийн омгийн ТЭҮИ 0.4-өөс хэтрэхгүй байхаар заажээ.

Амьд вирусийн вакциныг шувуунд уух усанд нь дусааж услах, мананцаржуулж олгох, эсхүл хамрын дотор, нүдэнд дусаах замаар олгоно. АНУ-д сул хоруу чанартай ШПМВ-1-ээр хийсэн амьд вакциныг *in ovo* нөхцөлд хэрэглэхийг зөвшөөрсөн байна. Дунд хоруу чанартай зарим омгийг далавчны арьсан дотор хүртээх аргаар олгоно. Вакциныг үр дүнг хамгийн сайн байлгахын тулд түүнийг олгох тусгайлан тогтоосон замаар олгодог.

Идэвхгүйжүүлсэн вакцин нь амьд вакцинаас илүү үнэтэй бөгөөд түүнийг хэрэглэхэд шувуу бүрийг барьж тарих шаардлагатай. Ийм вакциныг аллантоины шингэнээс бэлтгэн халдварлах чанарыг нь формальдгид эсхүл бетапропиолактон (БПЛ) нэмж идэвхгүйжүүлнэ. Дараа нь эрдэс тос эсхүл ургамлын тостой хольж цийдмэгжүүлээд булчинд эсхүл арьсан дор тарьж хэрэглэнэ. Бодгаль шувуунд стандарт тунгаар олгоно. Тарьсны дараа вирус тархахгүй, амьсгалын гаж урвал үүсэхгүй. Аюулгүй ажиллагааны үүднээс хоруу чанаргүй вирус ашиглавал илүү зохистой хэдий ч хоруу чанартай болон хоруу чанаргүй вирус аль алиныг омгоор ашиглаж байна. Идэвхгүйжүүлсэн вакциныг олгосны дараа вирус үржин олшрохгүй учраас дархлаа тогтоохын тулд амьд вируст вакцин хэрэглэхтэй харьцуулахад илүү хэмжээний эсрэгтөрөгч шаардагдана.

Дархлаа үргэлжлэх хугацаа нь сонгон хэрэгжүүлсэн вакцинжуулалтын хөтөлбөрөөс хамаарна. Вакцинжуулалтын хөтөлбөрт нөлөөлдөг хамгийн чухал анхаармаар зүйл бол өсвөр шувуунд хадгалагддаг эхийн дархлааны түвшин бөгөөд энэ түвшин нь бойжуулсан ферм, бүлээс хамаарч ихээхэн хэлбэлзэх ба бодгаль шувуудын дунд ч хэлбэлзэлтэй байдаг. Иймээс хэд хэдэн стратегийн аль нэгийг сонгон хэрэглэнэ. Ихэнх шувуу өвчинд мэдрэмтгий болтол буюу 2-4 долоо хоногийн бойжилттой болтол шувууг вакцинжуулахгүй байх, аль эсхүл нэг хоногийн бойжилттой байхад нь нүдэнд дусаах эсхүл мананцаржуулах аргаар вакцинжуулна. Ингэснээр зарим шувуунд идэвхтэй халдвар тусаж тэр нь эхийн дархлаа сулартал орогносоор байна. 2-4 долоо хоногийн дараа давтан вакцинжуулна. Вакцин нь сул хоруу чанартай амьд вируст вакцин байсан ч нэг хоногийн бойжилттой, халдварт бүрэн мэдрэмтгий дэгдээхэйг вакцинжуулахад ялангуяа ердийн эмгэг төрүүлэгч бактери элбэг байсан бол амьсгалын замын өвчин тусаж болзошгүй.

Хангалттай түвшний дархлаатай байлгахын тулд өндөглөгч шувууг товлосон хугацааны давтамжтайгаар давтан вакцинжуулна. Дархлаа сэргээх вакцинжуулалтын хөтөлбөрт голдуу өмнө хэрэглэсэн вакцинаас эмгэг төрүүлэх чанарааралаа бага зэрэг илүү амьд вируст вакцин хэрэглэдэг. Эмгэг төрүүлэх чанараар илүү ийм вакциныг идэвхгүйжүүлсэн тосон цийдмэг вакцинаар өмнө нь вакцинжуулсны дараа бас хэрэглэж болно. НӨВ-ийн эсрэг ийлдсийн таньц өндөр өндөглөгч тахиа өндөглөлт буурах, өндөгний чанар (хальсгүй, зөөлөн хальстай, хэвийн өнгө нь өөрчлөгдсөн өндөг) муудахаас хамгаалагдсан байдаг (Brown нар, 2019). Вакцины омог болон зэрлэг омгийн удмын гарал хоорондоо хэр зэрэг ойр байхаас өндөглөлт буурах эсэхэд нөлөөлнө (Cho нар, 2008).

Вакцинжуулалтын хөтөлбөр боловсруулахдаа хэрэглэх вакцины төрөл, вакцинжуулах шувуудын дархлааны болон өвчний байдал, тухайн орон нутагт өвчний байгалийн вирус халдварлаж болзошгүй ямар ч нөхцөлд шаардагдах хамгаалалтын түвшнийг анхааран авч үзсэн байх хэрэгтэй (Brown нар, 2019). Өвчний өөр өөр нөхцөл байдалд хэрэглэж болох вакцинжуулалтын хөтөлбөрийн хоёр жишээг энд үзүүлэв. Эхний жишээ нь өвчин хөнгөвтөр, алаг цоог гаралттай үед вакцинжуулалтын дараах дэглэмийг дарааг мөрдөхийг зөвлөдөг. Үүнд: амьд Хитчнер-Б1 вакциныг шувууг нэг хоногийн бойжилттой

байхад нь нүдэнд дусаах эсхүл мананцаржуулах аргаар, амьд Хитчнер-Б1 эсхүл ЛаСота вакциныг 18-21 хоногийн бойжилттой байхад нь усанд дусааж услах, амьд ЛаСота вакциныг 10 долоо хоногийн бойжилттой байхад нь усанд дусааж услах, идэвхгүйжүүлсэн тосон цийдмэг вакциныг өндөглөх үед олгох зэрэг болно. Хоёрдох жишээ нь: өвчин хүндэрсэн, илүү өргөн тархсан үед 21 хоногийн бойжилттой болтол нь өмнөх аргыг мөрдөх ба дараа нь 35-42 хоногийн бойжилттой байхад нь ЛаСота амьд вакциныг усанд нь дусааж услах эсхүл мананцаржуулж олгох, энэ давтан вакцинжуулалтыг 10 долоо хоногийн настай болоход нь идэвхгүйжүүлсэн вакцинаар (эсхүл дунд зэргийн хоруу чанартай омгийн амьд вакцинаар хийх) хийх, үүнийгээ өндөглөх үед дахин нэг давтах зэрэг болно (Brown нар, 2019). Ньюкаслын өвчний вакцинжуулалтад бэрхшээл тулгарч болзошгүйг харгалзан ялангуяа амьд вакцин хэрэглэснээ болон дархлаажуулалтыг сайн хийснээ вакцинжуулсан суурьт хийх ийлдэс судлалын шинжилгээгээр баталгаажуулж байх хэрэгтэй. Шинжилгээний ямар арга, жишээ нь ЕЛИЗА эсхүл ЦНСУ хэрэглэхээс үл хамааран шингэний дархлааны хариу урвалыг суурийн түвшинд нотлон харуулна.

Вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвалыг үнэлэхэд ЦНСУ ашиглаж байгаа үед цус наалдалтыг саатуулах таньц вакцины чанар, хэрэглэсэн зам, арга, хүрээлэн буй орчны болон бусад өвөрмөц хүчин зүйл ихээхэн нөлөөлөхөөс гадна бас шувууны зүйлээс (жишээ нь ерөнхийдөө цацагт хяруул, тагтаа зэрэг зарим зүйлийн шувууны цус наалдалтыг саатуулах хариу урвал тахианыхаас бага байдаг) хамаардгийг анхаарах хэрэгтэй. Агнуурын шувуу (гургуул, ятуу гэх мэт), бөднө, тэмээн хяруул, сойр зэрэг зарим зүйлийн шувууны ийлдсэнд агуулагдах өвөрмөц бус цус наалдуулагч бодисыг 56°C хэм бүхий усан халаагуурт 30 минут халааж идэвхгүйжүүлэхийг зөвлөдөг.

Сул хоруу чанартай амьд вирусээр нэг удаа вакцинжуулахад мэдрэмтгий зүйлийн шувуунд 4–6 $\log_2$ хариу урвал үүсэх бол харин тосон цийдмэг вакцин хэрэглэсэн вакцинжуулалтын хөтөлбөрийн дараа цус наалдалтыг саатуулах таньц нь 11 $\log_2$ эсхүл түүнээс ч илүү өндөр байж болно. Тодорхойлж тогтоосон бодит таньц нь тухайн суурь шувуунд болон хөтөлбөрийн хүрээнд тогтоосон дархлааны хамгаалалтын төрөл, үргэлжлэх хугацаатай ямар хамааралтай болохыг урьдчилан таамаглахад хэцүү юм. ЦНС таньцын хэлбэлзэл нь өвөрмөц бус хүчин зүйлээс, жишээ нь эсрэгтөрөгчийн шүтэлцээ, бусад ШПМВ-1 вирусийн халдвар (жишээ нь ШПМВ-3) зэргээс шалтгаалах ба таньц нь НӨВ-д мэдэгдэхүйц өсөхөд хүргэнэ. ЦНС таньцад хэрэглэж байгаа эсрэгтөрөгчийн шинж чанар бас нөлөөлнө. Жишээ нь ЦНСУ-д нэг удмын ЛаСота эсрэгтөрөгчийг энэ вирусээр вакцинжуулсны дараа хэрэглэхэд өөр удмын Ольстер вирус хэрэглэснээс хамаагүй өндөр таньц өгчээ (Maas нар, 1998). Үүнээс гадна олон жилийн өмнө ялгасан омгоор бэлтгэсэн лавлагааны эсрэгтөрөгч Ньюкаслын өвчний одоогийн эргэлдэж байгаа вирусийн эсрэгбиеийг илрүүлэхээр хэрэглэхэд ЦНСУ-ын мэдрэмтгий чанарыг бууруулж магадгүй юм. Ийм учраас ийлдэсний эсрэгбиеийн таньцыг тогтоохдоо алдаа гаргахгүй байхын тулд лабораторид хэрэглэж байгаа эсрэгтөрөгч болон тухайн үед эргэлдэж байгаа вирус хоорондын болон вакцины омог, цус наалдуулах лавлагааны эсрэгтөрөгч хоорондын хамаарлыг шинжлэн судалж байх нь чухал байдаг.

2. Үйлдвэрлэлийн тойм, ердийн вакцинд тавих наад захын шаардлага

2.1. Эх омгийн шинж чанар

2.1.1. Биологийн шинж чанар

Амьд НӨВ вакцины омгийг сонгоход харгалзах эхний зарчим нь түүнийг эхний вакцин эсхүл хоёрдох вакцины алинд нь хэрэглэх эсэх, хамгийн гол нь эмгэг төрүүлэх чанарыг харгалзах хэрэгтэй. Хэрэглэх арга, олгох давтамжийг зайлшгүй харгалзана. Ерөнхийдөө илүү сайн дархлаа тогтоодог амьд вакцин нь хоруу чанараар илүү байдаг учраас гаж нөлөө үзүүлэх илүү магадлалтай. Жишээ нь ерөнхийдөө ЛаСота омгийн ердийн вакцин дархлааны хариу урвал хүчтэй үүсгэдэг хэдий ч мэдрэмтгий өсвөр шувууг ЛаСота омгийн вакцинаар вакцинжуулахад Хитчнер-Б1 омог, Ольстер омогт суурилсан вакцин, эсхүл ЛаСота өвөрмөц клоноор вакцинжуулснаас харьцангуй илүү асуудал үүсгэдэг байна. Тухайн үед эргэлдэж байгаа янз бүрийн омог эсрэгтөрөгчийн шинж чанарааараа илэрхий өөр байгаа нь вакцин үйлдвэрлэхэд тэр үеийн зонхилох аливаа хээрийн вирусийн эсрэгтөрөгчийн шинж чанарыг харгалзан тохируулах шаардлагатай байгааг харуулж байна (Miller нар, 2007).

Хөгжиж байгаа улс оронд өрхийн аж ахуйд өсгөн үржүүлж байгаа тахианд тохиолддог онцлог асуудлыг шийдвэрлэхийн тулд халуунд тогтвортой байдаг шинж чанараар нь сонгосон Австралийн НӨВ-ийн В4 эсхүл Л-2 гэсэн хоёр төрлийн хоруу чанаргүй омгийн аль нэгийг ашиглан хийсэн амьд вакциныг тэжээлээр нь дамжуулан олгоход үр дүн харилцан адилгүй байжээ. Ийм вакциныг задгай маллагаатай тахианд тэжээлд нь түрхэн хялбархан идүүлэхийн зэрэгцээ орчны өндөр температурт идэвхээ амархан алдахгүй байхаар үйлдвэрлэсэн байна. Вирусийн хоёр омгийн аль ч вакциныг цус наалдалтыг саатуулах хангалттай эсрэгбиеийн таньц үүсгэхүйц найрлагатай хийсэн (Olabode нар, 2010) ба вакцинжуулсан амьтанд хоруу чанартай омгоор зориуд халдвар хийхэд үхүүлэлгүй хамгаалсан зарим жишээ бий (Wambura, 2011).

Идэвхгүйжүүлсэн вакцин үйлдвэрлэх эх омгийг сонгоход хөврөлжүүлсэн өндгөнд өсгөвөрлөхөд гарах эсрэгтөрөгчийн гарцыг хамгийн гол харгалзан үзэх ба хэрэв вирусийг өтгөрүүлнэ гэвэл маш их зардал гарна. Хоруу чанартай болон сул хоруу чанартай аль ч омгийг идэвхгүйжүүлсэн вакцинд ашиглаж ирсэн боловч хуучны эдгээр арга нь хоруу чанартай их хэмжээний вирустэй ажиллах, хангалтгүй идэвхгүйжүүлснээс аюул учирч болох, улмаар болзошгүй бохирдол үүсгэх эрсдэл учруулна. Сул хоруу чанартай зарим омог өндгөнд маш өндөр таньцтайгаар өсгөвөрлөгддөг.

2.1.2. Чанарын шалгуур (ариун чанар, цэвэршүүлэлт, гаднын биет агуулаагүй байх)

Үндсэн эх омгийг бэлтгэсний дараа түүний ариун чанар, аюулгүй чанар, идэвх, гаднын биет агуулсан эсэхийг шалгана. Үндсэн эх омог нь бактери (үүний дотор салмонел), мөөгөнцөр, микоплазмын бохирдолгүй, гаднын вирус агуулаагүй байх ёстой. Шувууны цагаан эсийн хавдар, эс эмгэгшүүлэх болон цусны эсэд наалдан нэвчдэг бодис, тахианы цус багасах өвчний вирус, торлог хөхөлжийн тогтолцоо гэмтээдэг вирусийг илрүүлэх лабораторийн шинжилгээнд оруулахаас гадна амьд вакцинд ашиглах үндсэн эх омгоор тахианы хөврөлжүүлсэн өндөг, мөн Ньюкаслын өвчний эсрэг вакцин олгож байгаагүй эрүүл тахианд зориудын халдвар хийж эмгэг төрүүлэгч агуулж байгаа эсэхийг баталгаажуулна.

2.2. Үйлдвэрлэх арга

2.2.1. Аргачлал

Вакцин үйлдвэрлэх байгууламжийн үйл ажиллагаанд биохамгаллын шаардлага хангасан арга ажиллагаа, дадал хэрэгжүүлнэ. Хэрэв энэ бүлгийн Б.1.6 хэсэгт тодорхойлсончлон Ньюкаслын өвчний вирусийг вакцин үйлдвэрлэх болон вакцины шалгалтын зориудын халдварт ашигладаг бол байгууламж дахь энэ ажлыг гүйцэтгэдэг хэсэг нь *Газрын амьтны эрүүл мэндийн кодексын* 1.1.4 бүлэгт заасан биоаюулгүй ажиллагаа болон биохамгаллын шаардлагыг хангасан байх хэрэгтэй. Үндсэн эх омгоо бэлдсэний дараа түүнээс ажлын омог бэлтгэнэ. Хэрэв шингэрүүлэлтийг хязгаарлах эсхүл вирусийн толбонцорыг шилэн сонгох замаар омгийг колони хийж ургуулсан бол үндсэн өсгөвөр бэлтгэхэд халдварлах чанартай аллантоины шингэнийг ихээр (хамгийн багадаа 100 мл) бэлтгээд жижиглэн хуваж (0.5 мл) хөлдөөн хатааж хадгална. Удам гарал нь үл мэдэгдэх эх вирус тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй өндгөөр зорчуулж үндсэн эх омог үйлдвэрлэхийн өмнө колони хийж ургуулна. Тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй тахиагаар хэд хэд зорчуулбал мөн зохистой байж болох юм (Allan нар, 1978).

Вакцин үйлдвэрлэхийн тулд эхлээд өмнө нь жижиглэн хуваж хадгалсан үндсэн эх омгийг 12-18 сарын турш вакцин үйлдвэрлэхэд хангалттай хүрэлцэх хэмжээгээр шингэлэн арвижуулж вакциныг цуврал цувралаар үйлдвэрлэх ажлын эх омгийг бэлтгэнэ. Хөлдөөн хатаасан вирус хуваарийн дагуу хийх эхний зорчуулалтаар тэр бүр өндөр таньцтай болж үржин олширдоггүй учраас ажлын эх омгийг шингэн хэлбэрээр –60°C эсхүл түүнээс нам температурт хадгалах нь хамгийн сайн арга юм (Allan нар, 1978).

НӨ-ий ихэнх вакциныг тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөнд, харин амьд вируст вакциныг тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй өндөг ашиглан үйлдвэрлэнэ.

Вирусийг үжилгүй орчинд ургуулж үйлдвэрлэлийг том хэмжээнд явуулах учир бүх арга ажиллагааг ариун нөхцөлд явуулна. Ихэвчлэн ажлын эх омгийг pH 7.2 бүхий ариун ФБУ-аар шингэлээд ойролцоогоор 10^3–10^6 EID_{50}/0.1–0.2 мл-ийг 9-10 хоногийн бойжилттой, тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй тахианы өндөгний аллантоины хөндийд халдварлуулна. Өндгийг 37°C-д өсгөвөрлөнө. 24 цагийн дотор үхсэн хөврөлтэй өндгийг зайлуулна. Хэрэглэж байгаа вирусийн омгоос өсгөвөрлөлтийн хугацаа хамаарах ба өсгөвөрлөх явцад хөврөл үхэх нь хамгийн цөөн, вируст материалын гарц хамгийн их байхуйцаар урьдчилан тооцоолж өсгөвөрлөнө.

Халдвартай өндөгнөөс вируст материал хураан авахын өмнө 4°C -д хөргөнө. Өндөгний оройн хэсгийг авч хөврөлийг гэмтээн аллантоины шингэнийг соруулж авна. Түүнд өндөгний шар болон альбуминаас өчүүхэн ч оруулж болохгүй. Шингэнийг 4°C-д яаралтай хадгалж хөлдөөн хатаах эсхүл идэвхгүйжүүлэлтэд оруулахаар материалыг нийлүүлэхээс өмнө бактерийн бохирдлыг шалгана. Амьд вакциныг ихэвчлэн хөлдөөн хатаадаг. Хөлдөөн хатаах арга зүй нь ашиглаж байгаа багаж төхөөрөмж, ажиллагсдын мэдлэг туршлагаас хамаарах ба харин хөлдөөн хатаалтын тохиргоог сайтар хийхгүй бол вирусийн таньц, хүчинтэй хугацаа аль аль нь буурах учраас энэ үе шат маш чухал байдаг.

Идэвхгүйжүүлсэн вакциныг үйлдвэрлэхийн тулд хураан авсан аллантоины шингэнийг формальдгид (ердийн эцсийн төвшрүүлэг 1/1000) аль эсхүл БПЛ (ердийн эцсийн төвшрүүлэг 1/2000–1/4000)-ээр боловсруулна. Амьд вирус үлдэхээргүй болгоход шаардагдах хугацаагаар идэвхгүйжүүлнэ. Идэвхгүйжүүлсэн ихэнх вакциныг өтгөрүүлдэггүй бөгөөд идэвхгүйжүүлсэн аллантоины шингэнийг ихэвчлэн эрдэс тос эсхүл ургамлыг тосоор цийдмэгжүүлнэ.

Ерөнхийдөө тосон суурьтай идэвхгүйжүүлсэн вакциныг тосон дахь ус гэсэн анхдагч цийдмэг байдлаар бэлтгэдэг. Тосон фаз нь ихэвчлэн Marcol 52, Drakeol 6VR эсхүл BayolF зэрэг өндөр цэвэршилттэй эрдэс тос есөн эзлэхүүн, нэг эзлэхүүн Arlacel A, Montanide 80 эсхүл Montanide 888 зэрэг цийдмэгжүүлэгч бодисоос бүрдэнэ. Усан фаз нь твин 80 зэрэг ионы бус цийдмэгжүүлэгч нэмсэн идэвхгүйжүүлсэн вирус юм. Тосон фаз нь усан фазтай ихэвчлэн 1:1 - 1:4 харьцаатай байна. Үйлдвэрлэгчийн зүгээс хүчлүүрийн нөлөө, вакцины зуурамтгай чанар, тогтворшил хоорондоо зөв тэнцвэртэй байлгахыг чухалчилна. Зуурамтгай чанар хэт ихэсвэл вакциныг тарихад төвөгтэй, хэт багасвал тогтворшил нь суларна.

2.2.2. Субстрат, тэжээлт орчинд тавих шаардлага

Ихэнх амьд вируст вакциныг тахианы хөврөлжүүлсэн өндөгний аллантоины хөндийд өсгөвөрлөж бэлтгэдэг бол зарим, ялангуяа дунд зэргийн хоруу чанартай зарим омгийг төрөл бүрийн эсийн өсгөвөрт дасгасан байдаг. АНУ-д НӨ-ий амьд болон үхүүлсэн аль ч вакциныг тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй өндгөнд бэлтгэдэг.

2.2.3. Үйлдвэрлэлийн явцын хяналт

Өндгөнд үйлдвэрлэдэг вакцины тухайд бактери, мөөгөнцрийн бохирдлыг шалгах шинжилгээ нь үйл ажиллагааны хамгийн чухал хяналт юм. Өсгөвөрлөсөн материалыг өндөгнөөс хурааж авах үеийн хяналтаар муудсан өндгийг хааяа анзааралгүй өнгөрөөчхөж магадгүй учраас дээр дурдсан шалгалт хийх хэрэгтэй. АНУ-д шалгалтын үр дүн тодорхой бус биш л бол зорчуулалт хийж дахин шалгахыг шаарддаггүй.

2.2.4. Эцсийн бүтээгдэхүүний цувралын шалгалт

i) Ариун чанар/цэвэршилт

Мал эмнэлэгт хэрэглэх зориулалттай биологийн материалын ариун чанар болон бохирдолгүйг шалгах аргыг энэ гарын авлагын 1.1.9. дүгээр бүлэгт оруулав. АНУ-д амьд вакцины цуврал бүрд цэвэршилтийг хэд хэдэн аргаар

шалгадаг. Хэрэв идэвхгүйжүүлэлтийн бодис шинжилгээний дүнд нөлөөлчихмөөр бол үхүүлсэн вакцинд эдгээр шалгалтын ихэнхийг хийхгүй байж болдог.

ii) Аюулгүй чанар

Зарим улс оронд шувуудын дундах вирусийн эргэлтийн улмаас түүний эмгэг төрүүлэх чанар нэмэгдээгүй гэдгийг НӨВ-ийн амьд вакцинд урвуу зорчуулалтын аргаар судлан тогтоохыг шаарддаг (Холбооны хууль тогтоомжийн кодекс [ХХТК], 2019).

iii) Цувралын идэвх

Амьд вируст вакцины цуврал бүрд вирусийн амьдрах чадвар, дархлаа төрүүлэх идэвхийг шалгана. Идэвхгүйжүүлсэн вакцины цуврал бүрээс жижиглэн (0.2 мл) тасалж 25 ширхгийг авч тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй хөврөлөөр тус бүрийг гурван удаа зорчуулах замаар вакцин идэвхгүйжүүлсэн үйл ажиллагааны үр дүнг хөврөлжүүлсэн өндгөнд шалгана (Allan нар, 1978).

Ихэнх улс оронд НӨВ-ийн вакциныг үйлдвэрлэх, шалгахад тавих хяналтыг тодорхойлон нийтэлж дотор нь вакциныг үйлдвэрлэх явцад болон дараа нь заавал хийх ёстой шалгалтыг тодорхойлон оруулжээ. Европт Европын фармакопеид хэрэв үндсэн эх омгоор бэлтгэсэн эцсийн бүтээгдэхүүнийг төлөөлж чадах вакцины цуврал нь идэвхийн шалгалтад тэнцсэн бол цуврал бүрийн дархлаа төрүүлэх идэвхийг давтан шалгах шаардлагагүй гэж заажээ.

АНУ-д НӨ-ий идэвхгүйжүүлсэн вакцины тусдаа цуврал бүрийн идэвхийг вакцинжуулалтын дараах зориудын халдварын аргаар шалгадаг (CFR, 2019). Шалгалтад 2-6 долоо хоногийн бойжилттой, вакцинжуулсан болон хяналтын тус бүр 10-аас доошгүй шувуу ашиглана. Зориудын халдвар хийснээс хойш 14 хоногийн хугацаанд хяналтын шувууны 90%-иас доошгүй нь НӨ-ий хэв шинжит шинж тэмдэг үзүүлэн өвчилсөн эсхүл үхсэн байх бол вакцинжуулсан шувууны 90%-иас доошгүй нь хэвийн үлдэх ёстой. АНУ-д НӨ амьд вакцины цуврал бүрээс шалгалтад сонгосон вакцин дахь вирусийн таньц дээр тодорхойлсон (CFR, 2019) дархлаа төрүүлэх чанарын судалгаанд ашигласан вирусийн таньцаас наад зах нь $10^{0.7}$ EID_{50}, түүнээс их байх ёстой. Хамгийн бага таньц нь $10^{5.5}$ EID_{50}-ээс бага байж болохгүй.

EID_{50}-ийг тогтоохын тулд амьд вируст вакцины халдварлах чанарыг тахианы хөврөлжүүлсэн өндгөнд вирус таньцлах аргаар шалгана. Үүний тулд вирусийг арав дахин шингэлнэ. Шингэлэлт бүрээс 0.1 мл авч тахианы 9-10 хоногийн бойжилттой хөврөлжүүлсэн өндгөнд халдвар хийнэ. 37°C-д 5-7 хоног өсгөвөрлөсний дараа өндгийг хөргөөд амьд вирус байгааг илтгэдэг цус наалдуулах идэвх байгаа эсэхийг шалгана. EID_{50} төгсгөлийн цэгийг Спийрман-Карберийн эсхүл Риид Мунчийн зэрэг стандарт томьёогоор тооцоолно (Thayer & Beard, 2008).

2.3. Вакцинд зөвшөөрөл олгоход тавих шаардлага

2.3.1. Аюулгүй чанарын шаардлага

i) Вакцин хэрэглэх заалттай болон үл хэрэглэх амьтанд аюулгүй байх чанар

НӨВ-т амьд вакцин хүнд аюул учруулж болзошгүй. НӨ-ий тахианд хоруу чанартай, сул хоруу чанартай аль аль вирус хүнд халдварласныг мэдээлсэн ба ихэвчлэн вирус шууд нүдэнд орсны улмаас нүдний салст бүрхэвчийн цочмог үрэвсэл үүсгэнэ. Ихэвчлэн халдвар түр зуурын шинжтэй байх тул нүдний эвэрлэг бүрхэвчид нөлөөлдөггүй.

Эрдэс тосон цийдмэг вакцин түүнийг шувуунд олгох ажил эрхэлдэг ажилтанд ноцтой эрсдэл учруулна. Хүнд санамсаргүй тарьчихвал тарьсан хэсэгт яаралтай зүсэлт хийж угаагаад тарьсан зүйлийг гаргана.

ii) Сулруулсан амьд вакцин эргэж хоруу чанартай болох

АНУ-д 9CFR 113.329.768 зааснаар НӨВ вакциныг шалгахад тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй, 5 хоногоос доош бойжилттой, хорин таван тахианы дэгдээхэй авна. Амьд вакцины арван тунг шувуу тус бүрийн нүдний салст бүрхэвчийн дор дусааж олгоод 21 хоног ажиглана. Энэ хугацаанд нэг ч шувуу эмнэл зүйн ноцтой шинж тэмдэг үзүүлэхгүй, нэг ч шувуу вакцинаас шалтгаалан үхэх ёсгүй. Өөр нэг хувилбар нь зориудын халдвар хийхээс өмнө дархлаа төрүүлэх идэвхийн шалгалтын нэг хэсэг болгон дор дурдсанаар аюулгүй чанарыг шалгах бөгөөд вакцинаас үүдэлтэй гаж урвал гарвал шалгалтын үр дүнг эргэлзээтэйд тооцож аюулгүй чанарын шалгалтыг давтан хийнэ. Давтан шалгалтын дүн хангалтгүй бол тухайн цувралыг тэнцэхгүй гэж үзнэ (CFR, 2019). АНУ-д аюулгүй чанарын шалгалтыг 2-6 долоо хоногийн бойжилттой тахианд (CFR, 2019) дан тун олгож хийх ба дархлаа төрүүлэх идэвхийн шалгалтын зориудын халдвар хийхийн өмнөх хэсэг нь аюулгүй чанарын шалгалт болж өгдөг.

Сул хоруу чанартай вирусийн мутацийн үр дүнд хоруу чанартай НӨВ үүсдэгийг харгалзан НӨ-ий амьд вакцинд шинэ омог оруулахдаа нэн болгоомжтой хандаж вакциныг хэрэглэхийн өмнө үнэлгээнд оруулна. АНУ-д амьд вакцинд ашиглаж байгаа рекомбинант омогт аюулгүй чанарын нэмэлт шаардлага тавьдаг. Вирусийн генетикийн тогтвортой байдлыг үйлдвэрлэлд хэрэгжүүлж болох зорчуулалтын хамгийн дээд түвшинд нотлон харуулах ёстой. Генетикийн өөрчлөлтүүдээс шалтгаалан *in vivo* нөхцөлд төсөөлөөгүй ямар нэг нөлөө үзүүлэхгүй гэдгийг тогтоохын тулд аливаа генетикийн өөрчлөлт(үүд)-ийн фенотип нөлөөг маш сайн үнэлсэн байх хэрэгтэй. Тодорхой эдэд сонгон хуримтлагддаг чанараа алдсан байх боломж, мөн вакцины вирус үнэхээр гадагш ялгарахгүй гэдгийг тахианд зориуд үнэлэх судалгаа хийх хэрэгтэй. Хүрээлэн буй орчинд гадагшилсан рекомбинант омог вакцин үл хэрэглэх зүйлийн шувуу, мөн хөхтөн амьтны зүйлд аюулгүй гэдгийг болон хээр хөдөө байгаль орчинд орогнох боломжтой эсэхийг үнэлэх хэрэгтэй.

iii) Хүрээлэн буй орчинд нөлөөлөх байдал

Байхгүй

2.3.2. Үр нөлөөнд тавих шаардлага

i) МАА үйлдвэрлэлд

НӨВ вакцины дархлаа төрүүлэх идэвхийг шалгахад төрөл бүрийн аргыг санал болгосон байдаг. Үнэлгээнд зориудын халдвар хийх шаардлага хангасан омог хэрэглэхийн чухлыг тэмдэглэжээ (Allan нар, 1978). Зориудын халдвар хийхэд Европт Herts 33, АНУ-д GB Texas омог хэрэглэж байна. Амьд вакцины тухайд вакцин олгож болохыг заасан хамгийн залуу, тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй эсхүл бусад бүрэн мэдрэмтгий 10 эсхүл түүнээс олон шувуунд, зарим улсад 20 шувуунд хамгийн багаар заасан тун вакциныг зөвлөсөн замаар олгоно. Вакцинжуулсан шувуу бүрийг болон хяналтын 10 шувуунд 14-28 хоногийн дараа НӨ-ий зориудын халдварын вирусийн хамгийн багадаа 10^4 EID (50% өндгөнд халдвартай байх тун) эсхүл 10^5 LD_{50} (50% үхүүлэх тун) тунг булчинд тарьж халдварлуулна. Зориудын халдвар хийсэн шувуудад 14 хоног ажиглалт хийнэ. Хяналтын шувуудын наад зах нь 90% эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлж 6 хоногийн дотор НӨ-өөр үхнэ. Хэрэв үндсэн эх омог шаардлага хангахгүй байгаа бол вакцинжуулсан шувууны 90-95%-иас доошгүй нь өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлнэ.

Идэвхгүйжүүлсэн вакцины тухайд Европт тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй эсхүл бусад мэдрэмтгий 21-28 хоногийн бойжилттой тахиа ашиглана. Тус бүрдээ 20 шувуутай гурван бүлэг шувууны булчинд 1/25, 1/50, 1/100-тай тэнцэх эзлэхүүнтэй вакциныг тарина. 10-н тахиатай өөр бүлгийг хяналтад байлгана. 17-21 хоногийн дараа бүх шувуунд НӨ-ий зориудын халдварын вирусийг 10^6 LD_{50} тунгаар булчинд тарьж халдварлуулна. Тахиаг 21 хоног ажиглалтад байлгана. PD_{50} (50% хамгаалалтын тун) тунг

статистикийн стандарт аргаар тооцоолно. Хяналтын шувууд бүгдээрээ 6 хоногийн дотор үхвэл шалгалтыг хүчинтэйд тооцно. Хэрэв PD_{50} нь тун тутамд 50-иас бага бөгөөд үнэмшлийн доод хязгаар тун тутамд 35 PD_{50}-аас их бол вакцин шалгалтад тэнцэнэ. Хяналтын эрх бүхий зарим байгууллага амьтны тавлаг байдлыг хангах үндэслэлээр зөвхөн 1/50-тунгаар вакцин шалгахыг зөвшөөрдөг. Хэрэв үндсэн эх омгоор бэлтгэсэн эцсийн бүтээгдэхүүнийг төлөөлж чадах вакцины цуврал нь идэвхийн шалгалтад тэнцсэн бол цуврал бүрийн дархлаа төрүүлэх идэвхийг давтан шалгах шаардлагагүй.

АНУ-д НӨ-ий идэвхгүйжүүлсэн вакцины үр нөлөөг вакцинжуулалтын дараах зориудын халдварын аргаар шалгахыг зөвлөдөг (CFR, 2019). Шалгалтад 2-6 долоо хоногийн бойжилттой, тусгайлан заасан эмгэг төрүүлэгчгүй 10-аас доошгүй шувууг зөвлөсөн хамгийн бага тунгаар вакцинжуулна. Вакцинжуулснаас хойш 14 хоногийн дараа вакцинжуулсан шувууд болон хяналтын 10-аас доошгүй шувуунд НӨ-ий халдвар хийдэг GB Texas омгоор халдварлуулж вакцинжуулсан шувуунд 14 хоног ажиглалт хийхээр 9CFR 113.205.727-д заасан. Ажиглалтын хугацаанд хяналтын шувуудын наад зах нь 90% эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлэх ёстой. Хэрэв үндсэн эх омог шаардлага хангахгүй байгаа бол вакцинжуулсан шувууны 90-иас доошгүй нь өвчний эмнэл зүйн шинж тэмдэг үзүүлнэ.

ii) Тэмцэх, устгах арга хэмжээнд

НӨ-ий вакцинжуулалтын ямар ч тун, дэглэм хэрэглэн тогтоосон дархлааны түвшин хэрэглэсэн вакцин болон олгосон амьтан аль алинаас хамааран маш их хэлбэлздэг. Вакцин олгосон эзэн амьтанд шаардлагатай байгаа (тухайлбал үхэх, өвчлөх, мах эсхүл өндөгний гарц буурахаас хамгаалах) дархлааны түвшинг үнэлнэ гэдэг үнэхээр төвөгтэй бөгөөд хэцүү. Ерөнхийдөө ийлдсэн дэх эсрэгбиеийн хадгалагдах хугацаанд үнэлгээ хийж түүний түвшинг зөвшөөрөгдөх хэмжээнээс өндөр хадгалж чадах вакцинжуулалтын дэглэмийг баримтлах хэрэгтэй (Allan нар, 1978). Зах зээлд гаргасан ихэнх вакцин амьтныг эмнэл зүйн шинжээр өвчлөхийн эсрэг тэмцэхэд зориулагдсан боловч амьтны биед вирус үржихээс хамгаалж чадахгүй бөгөөд өвчнийг устгах зорилгоор хэрэглэхэд тохирохгүй.

Тодорхой орон нутагт суурин байгаа мэдрэмтгий амьтны популяцийн дийлэнх ихэнх (> 80%) хувьд нь эсрэгбиеийн таньц ≥ 1:8-аас дээш (Brown нар, 2019) тогтож хангалттай дархлаатай болсон үед л НӨ-ий вирусийн дамжин халдварлалт зогсож болох юм.

2.3.3. Тогтвортой чанар

Зөвлөсөн нөхцөлийн дагуу хадгалсан бол эцэслэн гарсан вакцин дархлаа төрүүлэх идэвхээ наад зах нь бүтээгдэхүүнд тогтоосон хүчинтэй хугацаандаа хадгална. 37°C хэмд 7 хоног (Lensing, 1974) өсгөвөрлөсний дараа халдварлах чанарын бууралтаар нь тогтвортой чанарыг түргэн тогтоох аргыг амьд вакцины цувралын хадгалагдах чанарыг тогтооход удирдамж болгож болно. Тосон цийдмэг вакциныг мөн адил 37°C хэмд 1 сараас доошгүй хугацаагаар ус болон тосон фазаар нь үелүүлэлгүйгээр хадгалж тогтвортой байх эсэхийг нь хурдавчилсан аргаар түргэн тогтоох хэрэгтэй. АНУ-д нэг ижил найрлагаар гурваас доошгүй удаа дараалан үйлдвэрлэсэн НӨВ вакцины цуврал тогтвортой чанарыг шаардлагатай цаг үед нь шалган тогтоох шаардлага тавьдаг (CFR, 2019). Ижил найрлагатай үйлдвэрлэсэн вакцины цуврал тус бүрд хүчинтэй хугацаа дуусах хүртэл нь олон давталттайгаар үнэлгээ хийж бүтээгдэхүүний задралын үзүүлэлтийг тогтоох ёстой.

Амьд вируст вакциныг уусган сэргээсний дараа яаралтай хэрэглэнэ. Идэвхгүйжүүлсэн вакциныг хөлдөөж болохгүй. Ихэнх улс оронд хөлдөөн хатаасан амьд вакцинд хадгалааслагч бодис хэрэглэдэггүй боловч вакциныг уусган сэргээх шингэлэгчид бичил биетний эсрэг хадгалааслагч нэмдэг байж болно. Зарим хадгалааслагчийг бүтээгдэхүүний шошгоны мэдээлэлд зааж өгөөд хэрэглэхийг зөвшөөрдөг хувилбар АНУ-д бий.

3. Биотехнологид суурилсан вакцин

3.1. Хэрэглэхэд бэлэн вакцин, тэдгээрийн давуу тал

Рекомбинант ДНХ-ийн технологийг нээснээр НӨВ-ийн шинэ вакцин олноор бий болов. Эдгээрийн нэг хэсэг нь вектор вакцинууд бөгөөд тэд дархлаа төрүүлдэг НӨВ-ийн нэг эсхүл хэд хэдэн уураг (голдуу F болон/эсхүл HN) экспреслэдэг тээвэрлэгч-вирус агуулах учир НӨВ болон вектор вирус хоёулынх нь эсрэг дархлааны хариу урвал үүснэ. Ийм вектор вакцины жишээнд Вакциниа вирус (Meulemans, 1988), шувууны тахлын вирус (Boursnell нар, 1990; Olabode нар, 2010), тагтааны цэцэг өвчний вирус (Letellier нар, 1991), цацагт хяруулын херпесвирус (Heckert нар, 1996), Марекийн өвчний вирус (Sakaguchi нар, 1998), шувууны адено төст вирус (Perozo нар, 2008) тус тус орно.

Бакуловирусийг вектороор (Lee нар, 2008), эсхүл ургамал (Berinstein нар, 2005) ашиглах болон ДНХ вакциныг, өөрөөр хэлбэл НӨВ-ийн дархлаа төрүүлдэг холбогдох уургийг кодлогч плазмидийн ДНХ ашиглан НӨВ-ийн уургийг (голдууу F болон/эсхүл HN) их хэмжээгээр экспреслэх замаар дэд нэгжийн вакцин хөгжүүлсэн өөр ололт ч бий. НӨВ-д урвуу генетикийн арга хэрэглэн (Peeters нар,) НӨВ геномд генетикийн өөрчлөлт оруулж шинэ шинж чанартай НӨВ-ийн омог гаргажээ. Тэдгээрт ийлдэс судлалаар ялгаварлах (ХАВАЯ вакцин, Mebatsion нар, 2002; Peeters нар, 2001) болон гаднын ген суулган нэгтгэх, экспреслэх ажил хамаарах ба ингэснээр НӨВ-ийг өөрийг нь вакцины вектор болгон тэжээвэр шувуунд (Nakaya нар, 2001) болон бусад зүйлийн амьтан, түүний дотор сармагчинд (Dinapoli нар, 2007) ашиглах болов.

НӨВ вакцинд байвал зохих шинж чанар: 1) вирус дамжихаас хамгаалах; 2) халдвартайг вакцинжуулсан амьтнаас ялгаварлах (ХАВАЯ); 3) дан тунгаар хамгаалах дархлаа тогтоох; 4) эхээс дамжин ирснээс илүү эсрэгбие үүсгэх; 5) өргөн хүрээний вакцинжуулалтад хэрэглэх; 6) омгийн янз бүрийн хувилбараас солбицон хамгаалах, 7) дээд зэргээр аюулгүй, гаж нөлөө хамгийн бага байх зэрэг болно. Дээр дурдсан рекомбинант вакцины зарим нь эсрэгбие үүсгэх эсхүл зориудын халдвар хийдэг хоруу чанартай омгоос хамгаалахын хувьд ердийн вакцинаас үр ашгийн хувьд эн зэрэгцэх, тэр бүү хэл давж байгаа нь тэдгээрийг цаашид өргөн хэрэглэх найдвар төрүүлж байна. Түүгээр ч үл барам НӨВ-ийн амьд ердийн вакцинтай харьцуулахад i) үлдэц хоруу чанаргүй учраас вакцинжуулсан шувуунд аюулгүй байх чанар дээшилсэн, ii) ХАВАЯ зарчмыг хэрэгжүүлж болдог, iii) дархлаа төрүүлэх чанарааараа дэгдэлтийн омогтой ойрхон тохирцтой, iv) өргөн хэмжээнд хийх *in ovo* вакцинжуулалтад хамгийн оновчтой хяналт тавих боломжтой, v) нэг удаагийн вакцинжуулалтаар удаан үргэлжлэх дархлаа тогтоодог (Palya нар, 2014) зэрэг хэд хэдэн давуу талтай байна.

Дээр дурдсан биотехнологийн вакцинаас зөвхөн хэдэн вакциныг тэжээвэр шувуунд ашиглах зөвшөөрөл олгожээ. Энд дурдсан зарим вакцинд байгаа асуудал нь эдгээр вакцины ерөнхий хэрэглээнд уг векторын өөрийнх нь эсрэг тогтсон дархлаа саад болж магадгүйд оршиж болох юм. Ихэнх вектор вакцин шувуунд эмгэг төрүүлэх боломжтой вируст суурилан хийгдсэн байдаг учраас шувууны аж ахуй, үйлдвэрлэлийн нөхцөлд бүрэн аюулгүй гэсэн баталгаа өгөхөд хэцүү юм. Гэвч энэ асуудлыг цацагт хяруулын эмгэг үл төрүүлэгч херпесвируст суурилсан рекомбинант вакцины аргаар шийдвэрлэж болно (Palya нар, 2012). Эдгээр ихэнх вакцин генетикийн өөрчлөлттэй бичил биетэнд (ГӨББ) тооцогдох учраас хатуу чанга, нарийн шалгалтад оруулж бүртгэх ёстой. Үүнээс гадна биотехнологийн вакциныг үйлдвэрлэхэд НӨВ-т уламжлалт вакцинаас илүү үнэтэй болж магадгүй юм. Одоогийн хэрэглэж байгаа вакцин хямд, тэжээвэр шувууг наанадаж л эмнэл зүйн шинжээр өвчлөх, үхэхээс хамгаалж шаардлага хангасаар байгаа тул мал эмнэлгийн эм үйлдвэрлэлийн компаниудад шинэ вакцин хөгжүүлэх бодит хөшүүрэг алга байна. Уламжлалт вакцинаас үнэхээр илт давуу үр дүнтэй вакцин гаргавал шувууны аж ахуй эрхлэгчид түүнд илүү үнэ төлөхөд бэлэн байх болно. Тухайн улсын болон олон улсын эрх бүхий байгууллага Ньюкаслын өвчний вакцинд тавих шаардлагадаа, тухайлбал зориудын халдвар хийсэн вирусийн гадагш ялгарахыг бууруулах, дамжин халдварлахыг таслах, ХАВАЯ зарчмыг хэрэгжүүлэх зэрэгт тавигдах наад захын шаардлагад өөрчлөлт хийхгүй л бол одоогийн нөхцөл байдал ойрын хугацаанд өөрчлөгдөх магадлал тун бага байна. Ньюкаслын өвчин гарах өндөр эрсдэлтэй улс орнуудад шинэ, аюулгүй, үр нөлөөтэй вакциныг *in ovo* болон нэг хоногийн настайд нь дангаар нь хэрэглээд шаардлагатай хамгаалалт тогтоож чадахгүй гэдгийг мөн анхаарч үзэх хэрэгтэй. Векторт суурилсан вакцинаар төрүүлэх хамгаалах дархлаа вакцин олгосноос хойш хэдэн долоо хоногийн дараа тогтдог учраас эпидемиологийн дээрх дүр төрхтэй нөхцөл байдалд

сулруулсан амьд вакциныг өндөг даруулах байранд байхад нь олгож дараа нь ойролцоогоор 2 долоо хоногийн бойжилттой болох үед нь дархлаа сэргээх вакцинжуулалт хийж эртхэн хамгаалалт тогтоогоод түүнийгээ бэхжүүлэх шаардлагатай.

Вакцинжуулалт хийсэн байхад Ньюкаслын өвчин дахин дэгдэх нь тухайн үед хэрэглэж байгаа Ньюкаслын өвчний вакцин зөвхөн эмнэл зүйн шинжээр өвчлөхөөс хамгаалахаас гадна вирусийн дамжин халдварлалтыг саатуулахад үнэхээр тохирч байна уу гэсэн асуулт урган гаргана (Mayers нар, 2017). Зарим судалгааны дүн вакцины болон халдварын омог хоорондын удам зүйн хамаарал хэр зэрэг ойр байх нь хоруу чанартай омог гадагш ялгарахыг бууруулах ач холбогдолтой ч (Hu нар, 2009; Miller нар, 2007) энэ чанар нь өвчний гаралт эсхүл халдварын дамжин тархалттай шүтэлцэж байх албагүй байдгийг харуулсан байна. Вакцины омгийн F болон HN ген нь өвчний дэгдэлтийн омгийн харгалзах адил генээр солигдоход тэр вакцин генд нь өөрчлөлт ороогүй вакцинтай харьцуулахад дэгдэлтийн омог гадагш ялгарахыг бууруулахдаа маш сайн байсан байна. Гэхдээ вакцины үйлчлэл олон хүчин зүйлээс, тэр дундаа вакцинжуулалтаа муу хийснээс болж буурч болно. Дортман нар (2014) хийсэн судалгаагараа вакцинжуулсан тэжээвэр шувуу НӨВ-ийн халдварт мэдрэмтгий байсан нь хэрэглэсэн вакцин тохироогүйдээ биш харин вакцинжуулсан тахианд сүүлийн үеийн өөр генийн хэвшлийн НӨВ-ээр зориудын халдвар хийсний үр дүн байсныг нотлон харуулжээ. Шувууны аж ахуйн үйлдвэрлэлийн нөхцөлд вакцины үр нөлөө буурахад хүргэж байгаа хүчин зүйлийг бүрэн тогтоох, сайтар ойлголт авах судалгааны ажил цаашид хийх шаардлагатай.

3.2. Биотехнологийн вакцинд тавих тусгай шаардлага

Албан ёсоор бүртгүүлж зөвшөөрөл авсан биотехнологийн вакцин нь уламжлалт вакцинд тавьдаг, дээр дэлгэрэнгүй тодорхойлсон ижил эсхүл адил шаардлагыг хангасан байх ёстой (Хэсэг B: Вакцин, оношилгооны биологийн бэлдмэлд тавих шаардлага).

Эш татсан эх сурвалжийн жагсаалт

ALEXANDER D.J., MANVELL R.J., LOWINGS J.P., FROST K. M., COLLINS M.S., RUSSELL P.H. & SMITH J.E. (1997). Antigenic diversity and similarities detected in avian paramyxovirus type 1 (Newcastle disease virus) isolates using monoclonal antibodies. *Avian Pathol.,* **26**, 399–418.

ALEXANDER D.J., PATTISON M. & MACPHERSON I. (1983). Avian Paramyxovirus of PMV-3 serotype in British turkeys. *Avian Pathol.,* **12**, 469–482.

ALEXANDER D.J. & SENNE D.A. (2008a). Newcastle Disease, Other Avian Paramyxoviruses, and Pneumovirus Infections. *In*: Diseases of Poultry, Twelfth Edition, Saif Y.M., Fadly A.M., Glisson J.R., McDougald L.R., Nolan L.K. & Swayne D.E., eds. Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, 75–116.

ALEXANDER D.J. & SENNE D.A. (2008b), Newcastle Disease and Other Avian Paramyxoviruses. *In*: A Laboratory Manual for the Isolation, Identification and Characterization of Avian Pathogens, Dufour-Zavala L. (Editor in Chief) Swayne D.E., Glisson J.R., Jackwood M.W., Pearson J.E., Reed W.M, Woolcock P.R., 4th ed., American Association of Avian Pathologists, Athens, GA, 135–141.

ALLAN W.H., LANCASTER J.E. & TOTH B. (1978). Newcastle Disease Vaccines. FAO, Rome, Italy.

AMARASINGHE G.K., AYLLÓN M.A., BÀO Y., BASLER C.F., BAVARI S., BLASDELL K.R., BRIESE T., BROWN P.A., BUKREYEV A., BALKEMA-BUSCHMANN A., BUCHHOLZ U.J., CHABI-JESUS C., CHANDRAN K., CHIAPPONI C., CROZIER I., DE SWART R.L., DIETZGEN R.G., DOLNIK O., DREXLER J.F., DÜRRWALD R., DUNDON W.G., DUPREX W.P., DYE J.M., EASTON A.J., FOOKS A.R., FORMENTY P.B.H., FOUCHIER R.A.M., FREITAS-ASTÚA J., GRIFFITHS A., HEWSON R., HORIE M., HYNDMAN T.H., JIĀNG D., KITAJIMA E.W., KOBINGER G.P., KONDŌ H., KURATH G., KUZMIN I.V., LAMB R.A., LAVAZZA A., LEE B., LELLI D., LEROY E.M., LǏ J., MAES P., MARZANO S.L., MORENO A., MÜHLBERGER E., NETESOV S.V., NOWOTNY N., NYLUND A., ØKLAND A.L., PALACIOS G., PÁLYI B., PAWĘSKA J.T., PAYNE S.L., PROSPERI A., RAMOS-GONZÁLEZ P.L., RIMA B.K., ROTA P., RUBBENSTROTH D., SHĪ M., SIMMONDS P., SMITHER S.J., SOZZI E., SPANN K., STENGLEIN M.D., STONE D.M., TAKADA A., TESH R.B., TOMONAGA K., TORDO N., TOWNER J.S., VAN DEN HOOGEN B., VASILAKIS N., WAHL V., WALKER P.J., WANG L.F., WHITFIELD A.E., WILLIAMS J.V., ZERBINI F.M., ZHĀNG T., ZHANG Y.Z. & KUHN J.H. (2019). Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019. *Arch. Virol*., **164**, 1967–1980. doi: 10.1007/s00705-019- 04247-4.

BERINSTEIN A., VAZQUEZ-ROVERE C., ASURMENDI S., GOMEZ E., ZANETTI F., ZABAL O., TOZZINI A., CONTE GRAND D., TABOGA O., CALAMANTE G., BARRIOS H., HOPP E & CARRILLO E. (2005). Mucosal and systemic immunization elicited by Newcastle disease virus (NDV) transgenic plants as antigens. *Vaccine,* **23**, 5583–5589.

BOURSNELL M.E., GREEN P.F., SAMSON A.C., CAMPBELL J.I., DEUTER A., PETERS R.W., MILLAR N.S., EMMERSON P.T. & BINNS M.M. (1990). A recombinant fowlpox virus expressing the hemagglutinin-neuraminidase gene of Newcastle disease virus (NDV) protects chickens against challenge by NDV. *Virology,* **178**, 297–300.

BROWN I.H., CARGILL P., WOODLAND R. & VAN DEN BERG T. (2020) Newcastle disease virus. *In:* Veterinary Vaccines for Livestock, 1st Edition, Metwally S., ElIdrissi & Viljoen G., eds. FAO publishing.

BROWN J., RESURRECCION R.S. & DICKSON T.G. (1990). The relationship between the hemagglutination-inhibition test and the enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibody to Newcastle disease. *Avian Dis.,* **34**, 585–587.

BUTT S.L., TAYLOR T.L., VOLKENING J.D., DIMITROV K.M., WILLIAMS-COPLIN D., LAHMERS K.K., MILLER P.J., RANA A.M., SUAREZ D.L., AFONSO C.L. & STANTON J.B. (2018). Rapid virulence prediction and identification of Newcastle disease virus genotypes using third-generation sequencing. *Virol. J.,* **15**, 179, https://doi.org/10.1186/s12985-018-1077-5

CHO S.H., KWON H.J., KIM T.E., KIM J.H., YOO H.S., PARK M.H., PARK Y.H. & KIM S.J. (2008). Characterization of a recombinant Newcastle disease virus vaccine strain. *Clin. Vaccine Immunol*., **15**, 1572–1579.

CHOI K.S., LEE E.K., JEON W.J. & KWON J.H. (2010). Antigenic and immunogenic investigation of the virulence motif of the Newcastle disease virus fusion protein. *J. Vet. Sci.,* **11**, 205–211.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (OF THE UNITED STATES OF AMERICA) (CFR) (2019). Title 9, Parts 1–199. US Government Printing Office, Washington DC, USA.

CREELAN J.L., GRAHAM D.A. & MCCULLOUGH S.J. (2002). Detection and differentiation of pathogenicity of avian paramyxovirus serotype 1 from field cases using one-step reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Avian Pathol.,* **31**, 493–499.

DIEL D.G., DA SILVA L.H., LIU H., WANG Z., MILLER P.J. & AFONSO C.L. (2012). Genetic diversity of avian paramyxovirus type 1: proposal for unified nomenclature and classification system of Newcastle disease virus genotypes. *Infect. Genet. Evol*., **12**, 1770–1779. doi: 10.1016/j.meegid.2012.07.012.

DIMITROV K.M., ABOLNIK C., AFONSO C.L., ALBINA E., BAHL J., BERG M., BRIAND F.X, BROWN I.H, CHOI K.S., CHVALA I., DURR P.A, FERREIRA H.L., FUSARO A., GIL P., GOUJGOULOVA G.V, GRUND C., HICKS J.T, JOANNIS T.M., TORCHETTI M.K., KOLOSOV S., LAMBRECHT B., LEWIS N., LIU HA., HUALEI LIU HU., MCCULLOUGH S., MILLER P.J., MONNE I., MULLER C.P, MUNIR M., PCHELKINA I., REISCHAK D., SABRA M., SAMAL S., SERVAN DE ALMEIDA R., SHITTU I., SNOECK C.J., SUAREZ D.L., VAN BORM S., WANG Z. & WONG F. (2019). Updated unified phylogenetic classification system and revised nomenclature for Newcastle disease virus.
Infect. Genet. Evol., **74**, 103917. doi: 10.1016/j.meegid.2019.103917. [Epub ahead of print]

DINAPOLI J.M., YANG L., SUGUITAN A., ELANKUMARAN S., DORWARD D.W., MURPHY B.R., SAMAL S.K., COLLINS P.L. & BUKREYEV A. (2007). Immunization of primates with a Newcastle disease virus-vectored vaccine via the respiratory tract induces a high titer of serum neutralizing antibodies against highly pathogenic avian influenza virus. *J. Virol.*, **81**, 11560–11568.

DORTMANS J.C., ROTTIER P.J., KOCH G. & PEETERS B.P. (2011). Passaging of a Newcastle disease virus pigeon variant in chickens results in selection of viruses with mutations in the polymerase complex enhancing virus replication and virulence. *J Gen Virol*., **92**, 336–345. doi: 10.1099/vir.0.026344-0.

DORTMANS J.C., VENEMA-KEMPER S, PEETERS B.P. & KOCH G. (2014). Field vaccinated chickens with low antibody titres show equally insufficient protection against matching and non-matching genotypes of virulent Newcastle disease virus. *Vet Microbiol.,* **172**, 100–107. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.05.004.

EUROPEAN COMMISSION (1993). Commission Decision of 8 February 1993 laying down the criteria for vaccines to be used against Newcastle disease in the context of routine vaccination programmes (93/152/EEC): *Official Journal of the European Communities* L 59, 35 (Decision as amended by Decision 2010/633/EC: *Official Journal of the European Union,* L 279, 33).

FULLER C.M., BRODD L., IRVINE R.M., ALEXANDER D.J. & ALDOUS E.W. (2010). Development of an L gene real-time reverse-transcription PCR assay for the detection of avian paramyxovirus type 1 RNA in clinical samples. *Arch. Virol.,* **155**, 817–823.

FULLER C.M., COLLINS M.S. & ALEXANDER D.J. (2009) Development of a real-time reverse-transcription PCR for the detection and simultaneous pathotyping of Newcastle disease virus isolates using a novel probe. *Arch. Virol.,* **154**, 929–937.

HECKERT R.A., RIVA J., COOK S., MCMILLEN J. & SCHWARTZ R.D. (1996). Onset of protective immunity in chicks after vaccination with a recombinant herpesvirus of turkey vaccine expressing Newcastle disease virus fusion and hemagglutinin-neuraminidase antigens. *Avian Dis.,* **40**, 770–777.

HEIDEN S., GRUND C., HÖPER D., METTENLEITER T.C. & RÖMER-OBERDÖRFER A. (2014). Pigeon paramyxovirus type 1 variants with polybasic F protein cleavage site but strikingly different pathogenicity. *Virus Genes*.; **49**, 502–506. doi: 10.1007/s11262-014-1111-7. Epub 2014 Sep 17.

HINES N.L. & MILLER C.L. (2012). Avian paramyxovirus serotype-1: a review of disease distribution, clinical symptoms and laboratory diagnostics. *Vet. Med. Int*., **2012**, 708216. doi: 10.1155/2012/708216.

HU S., MA H., WU Y., LIU W., WANG X., LIU Y. & LIU X. (2009). A vaccine candidate of attenuated genotype VII Newcastle disease virus generated by reverse genetics. *Vaccine,* **27**, 904–910.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV) (2019). Orthomyxoviridae. Virus Taxonomy: 2019 Release. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna_viruses/209/orthomyxoviridae. Accessed 8 June 2021.

KIM L.M., SUAREZ D.L. & AFONSO C.L. (2008). Detection of a broad range of class I and II Newcastle disease viruses using multiplex real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay. *J. Vet. Diagn. Invest.,* **20**, 414–425.

LAAMIRI N., FÄLLGREN P., ZOHARI S., BEN ALI J., GHRAM A., LEIJON M. & HMILA I. (2016). Accurate Detection of Avian Respiratory Viruses by Use of Multiplex PCR-Based Luminex Suspension Microarray Assay. *J. Clin. Microbiol*., **54**, 2716–2725.

LEE Y.J., SUNG H.W., CHOI J.G., LEE E.K., YOON H., KIM J.H. & SONG C.S. (2008). Protection of chickens from Newcastle disease with a recombinant baculovirus subunit vaccine expressing the fusion and hemagglutininneuraminidase proteins. *J. Vet. Sci.,* **9**, 301–308.

LENSING H.H. (1974). Newcastle disease – live vaccine testing. *Dev. Biol. Stand.,* **25**, 189–194.

LETELLIER C., BURNY A. & MEULEMANS G. (1991). Construction of a pigeonpox virus recombinant: expression of the Newcastle disease virus (NDV) fusion glycoprotein and protection of chickens against NDV challenge. *Arch. Virol.,* **118**, 43–56.

LOKE C.F., OMAR A.R., RAHA A.R., & YUSOFF K. (2005). Improved protection from velogenic Newcastle disease virus challenge following multiple immunizations with plasmid DNA encoding for F and HN genes. *Vet. Immunol. Immunopathol.,* **106**, 259–267.

MAAS R.A., OEI H.L., KEMPER S., KOCH G. & Visser L. (1998). The use of homologous virus in the haemagglutination- inhibition assay after vaccination with Newcastle disease virus strain La Sota or Clone30 leads to an over estimation of protective serum antibody titres. *Avian Pathol*., **27**, 625–631.

MAYERS J., MANSFIELD K.L. & BROWN I.H. (2017). The role of vaccination in risk mitigation and control of Newcastle disease in poultry. *Vaccine*, **35**, 5974–5980. doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.008

MEBATSION T., KOOLEN M. J., DE VAAN L. T., DE HAAS N., BRABER M., ROMER-OBERDORFER A., VAN DEN ELZEN, P. & VAN DER MARCEL P. (2002). Newcastle disease virus (NDV) marker vaccine: an immunodominant epitope on the nucleoprotein gene of NDV can be deleted or replaced by a foreign epitope. *J. Virol.,* **76**, 10138–10146.

MEULEMANS G. (1988). Newcastle disease virus F glycoprotein expressed from a recombinant vaccinia virus vector protects chickens against live-virus challenge. *Avian Pathol.,* **17**, 821–827.

MEULEMANS G., VAN DEN BERG T.P., DECAESSTECKER M. & BOSCHMANS M. (2002). Evolution of pigeon Newcastle disease virus strains. *Avian Pathol.,* **31**, 515–519.

MILLER P.J., DECANINI E.L. & AFONSO C.L. (2010). Newcastle disease: Evolution of genotypes and the related diagnostic challenges. *Infect. Genet. Evol.,* **10**, 26–35.

MILLER P.J., KING D.J., AFONSO C.L. & SUAREZ D.L. (2007). Antigenic differences among Newcastle disease virus strains of different genotypes used in vaccine formulation affect viral shedding after a virulent challenge. *Vaccine,* **25**, 7238–7246.

MORESCO K.A., STALLKNECHT D.E. & SWAYNE D.E. (2012). Evaluation of different embryonating bird eggs and cell cultures for isolation efficiency of avian influenza A virus and avian paramyxovirus serotype 1 from real-time reverse transcription polymerase chain reaction-positive wild bird surveillance samples. *J. Vet. Diagn. Invest*., **24**, 563–567. doi: 10.1177/1040638712440991.

NAKAYA T., CROS J., PARK M.S., NAKAYA Y., ZHENG H., SAGRERA A., VILLAR E., GARCIA-SASTRE A. & PALESE P. (2001). Recombinant Newcastle disease virus as a vaccine vector. *J. Virol.,* **75**, 11868–11873.

NGUYEN T.T., KWON H.J., KIM I.H., HONG S.M., SEONG W.J., JANG J.W. & KIM J.H. (2013). Multiplex nested RT-PCR for detecting avian influenza virus, infectious bronchitis virus and Newcastle disease virus. *J. Virol. Methods,* **188**, 41– 46.

OLABODE A.O., NDAKO J.A., ECHEONWU G.O., NWANKITI O.O. & CHUKWUEDO A.A. (2010). Use of cracked maize as a carrier for NDV4 vaccine in experimental vaccination of chickens. *Virol. J.,* **7**, 67.

PALYA V., KISS I., TATÁR-KIS, T., MATÓ, T., FELFÖLDI B. & GARDIN, Y. (2012). Advancement in vaccination against Newcastle disease: recombinant HVTNDV provides high clinical protection and reduce virus shedding with the absences of vaccine reactions. *Avian Dis.,* **56**, 282–287.

PALYA V., KISS I., TATÁR-KIS, T., MATÓ, T., FELFÖLDI B, KOVÁCS E. & GARDIN Y. (2014). Onset and long-term duration of immunity provided by a single vaccination with a turkey herpesvirus vector vaccine in commercial layers. *Vet. Immunol. Immunopathol.,* **158**, 105–115.

PEETERS B.P., DE LEEUW O.S., KOCH G. & GIELKENS A.L. (1999). Rescue of Newcastle disease virus from cloned cDNA: evidence that cleavability of the fusion protein is a major determinant for virulence. *J. Virol.,* **73**, 5001–5009.

PEETERS B.P., DE LEEUW O.S., VERSTEGEN I., KOCH G. & GIELKENS A.L. (2001). Generation of a recombinant chimeric Newcastle disease virus vaccine that allows serological differentiation between vaccinated and infected animals. *Vaccine,* **19**, 1616–1627.

PEROZO F., VILLEGAS P., ESTEVEZ C., ALVARADO I. & PURVIS L.B. (2006). Use of FTA® filter paper for the molecular detection of Newcastle disease virus. *Avian Pathol.*, **35**, 93–98. 10.1080/03079450600597410

PEROZO F., VILLEGAS P., ESTEVEZ C., ALVARADO I.R., PURVIS L.B. & SAUME E. (2008). Avian adeno-associated virus-based expression of Newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase protein for poultry vaccination. *Avian Dis.,* **52**, 253–259.

SAKAGUCHI M., NAKAMURA H., SONODA K., OKAMURA H., YOKOGAWA K., MATSUO K. & HIRA K. (1998). Protection of chickens with or without maternal antibodies against both Marek's and Newcastle diseases by one-time vaccination with recombinant vaccine of Marek's disease virus type 1. *Vaccine*, **16**, 472–479.

SPACKMAN E., PEDERSEN J.C., MCKINLEY E.T. & GELB J. (2013). Optimal specimen collection and transport methods for the detection of avian influenza virus and Newcastle disease virus. *BMC Vet. Res*., **9**, 35.

STEYER F.A., ROJS O.Z., KRAPEŽ U., SLAVEC B. & BARLIČ-MAGANJA D. (2010). A diagnostic method based on MGB probes for rapid detection and simultaneous differentiation between virulent and vaccine strains of avian paramyxovirus type 1. *J. Virol. Methods,* **166**, 28–36.

SUTTON D., ALLEN D., FULLER C., MAYERS J., MOLLETT B., LONDT B., REID S., MANSFIELD K. & BROWN I. (2019). Development of an avian avulavirus type 1 (APMVV-1) L-gene real-time RT-PCR assay using minor groove binding probes for application as a routine diagnostic tool. *J. Virol. Methods*, **265**, 9–14.

SWAYNE D.E. & KING D.J. (2003). Avian influenza and Newcastle disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.,* **222**, 1534–1540.

TERREGINO C. & CAPUA I. (2009). Clinical traits and pathology of Newcastle disease infection and guidelines for farm visit and differential diagnosis. *In*: Avian Influenza and Newcastle Disease, Capua I., ed. AD Springer Milan, Milan, Italy.

THAYER S.G. & BEARD C.W. (2008). Serologic Procedures. *In:* A Laboratory Manual for the Identification and Characterization of Avian Pathogens, Fifth Edition, Dufour-Zavala L., ed. American Association of Avian Pathologists, USA, pp. 222–229.

WAMBURA P.N. (2011). Formulation of novel nano-encapsulated Newcastle disease vaccine tablets for vaccination of village chickens. *Trop. Anim. Health Prod*., **43**, 165–169.

XIE Z., LUO S., XIE L., LIU J., PANG Y., DENG X., XIE Z., FAN Q. & KHAN M.I. (2014). Simultaneous typing of nine avian respiratory pathogens using a novel GeXP analyzer-based multiplex PCR assay. *J. Virol. Methods*, **207**, 188–195.

*

* *

ЖИЧ: Ньюкаслын өвчнийг оношлох ДМАЭМБ-ын Лавлах лаборатори бий
(ДМАЭМБ-ын цахим хуудаснаас мэдээлэл авна уу:
https://www.woah.org/en/what-we-offer/expertise-network/reference-laboratories/#ui-id-3).

Ньюкаслын өвчнийг оношлох шинжилгээ, урвалж, вакцины талаарх нэмэлт мэдээллийг ДМАЭМБ-ын лавлах лабораториудтай холбогдож авна уу.

ЖИЧ: 1989 ОНД АНХ, 2021 ОНД ШИНЭЧЛЭН БАТЛАВ.