

دراسة بعض أوجه امراضية جرثومة *Rhodococcus equi* في الفئران

غازي موسى الخطيب محمد جويد علوان ماجدة سعيد عبد الله

فرع الأحياء المجهرية وفرع الأمراض والدواجن كلية الطب البيطري، جامعة بغداد - العراق

تاريخ الاستلام 2001/9/15 تاريخ القبول 2002/5/2

الخلاصة

استهدفت هذه الدراسة بحث بعض أوجه امراضية جرثومة *Rhodococcus equi* في الفئران ولتحقيق ذلك استخدم 60 من الفئران البيضاء السويسرية، قسمت عشوائياً إلى مجموعتين وحقنت المجموعة الأولى تحت الجلد بجرعة مقدارها 4×10^9 CFU من عالق جرثومة *R. equi*. أما المجموعة الثانية فقد اعتبرت حيوانات سيطرة. قتلت 4 من حيوانات المجموعة الأولى و 2 حيوان من المجموعة الثانية في الأوقات التالية: اليوم الأول، الثاني، الرابع، الثامن، الثاني عشر، السادس عشر، العشرون، الرابع والعشرون، الثامن والعشرون والثلاثون بعد الحقن. هلكت 6 حيوانات خلال اليومين الأول والثاني بعد الحقن. أوضح الفحص المجهرى وجود الالتهاب القيحي الحاد وتحت الحاد في الكبد والرتتين والطحال خلال اليوم الأول إلى الرابع بعد الحقن بينما شوهدت آفة الورم الحبيبي القيحية والورم الحبيبي الظهراني في الأيام اللاحقة حتى اليوم الرابع والعشرون بعد الحقن في الكبد والرتتين والطحال. عزلت جرثومة *R. equi* من الكبد والرتتين والطحال والكلى والدماغ منذ اليوم الأول بعد الحقن وسجل بقائها في الطحال والدماغ لغاية اليوم العشرين وفي الكبد لغاية اليوم الرابع والعشرين بعد الحقن. أما في الرتتين والكلى فقد عزلت هذه الجرثومة لغاية اليوم الثامن والعشرين بعد الحقن.

STUDY ON SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS
OF *RHODOCOCCLUS EQUI* IN MICE

G.M. AL-Khatib M.j. Alwan M.S. Abdalla

Department of bacteriology, pathology and poultry , College of Vet. Medicine
University of Baghdad, Baghdad - Iraq.

Summary

In order to study some aspects of pathogenesis of *Rhodococcus equi*, 60 white Swiss mice were used. They were randomly divided into 2 groups. The 1st group (40 animals) was inoculated subcutaneously with a dose of 4×10^9 CFU of *R. equi* while the 2nd group was kept as a control. Four animals from the 1st group and 2 animals from the 2nd group were sacrificed at day, 1,2,4,8,12,16,20,24,28 and 30 postinoculation (P.I) Six animals of 1st group were died during the first and second days P.I. Microscopical examination showed acute to subacute suppurative inflammation in the liver, lung and spleen at 1 to 4 days PI. While pyogranulomatous lesions and epithelioid granuloma were seen in liver, lungs and spleen at 4 to 24 days PI *R. equi* was isolated

from liver, lungs, spleen, kidney and brain in the first day PI. The bacteria persisted in the spleen and brain up to 20th day, in the liver up to 24th day while in the lungs, and kidney bacterial isolation continuous till 28th day PI.

المقدمة

تعد جرثومة *Rhodococcus equi* من الجراثيم المهمة التي تصيب الخيول وبصورة خاصة الامهار حيث تسبب التهاب القصبات والرئة القيحي مع التهاب الامعاء التفرحي مصحوباً بالتهاب العقد اللمفية⁽¹⁾. وكذلك عزلت هذه الجرثومة من حالات التهاب المفاصل والخراجات تحت الجلد والتهاب الجهاز التناسلي⁽²⁾. وتكون مصاحبة ايضاً لبعض حالات التهاب العظم والنخاع^(3,4).

تشير الدراسات في العراق إلى زيادة نسبة الإصابة بهذه الجرثومة في الأمهار، فقد وجد أن ما يقرب 50% من الخيول السليمة ظاهرياً تمتلك في مصولها أجساماً مناعية ضد جرثومة *R. equi*⁽⁵⁾ لذلك تعد السيطرة على هذا المرض في العراق ليس أمراً سهلاً من دون القيام بعملية التلقيح الذي يعد إحدى الوسائل الفعالة للحد من انتشار المرض والسيطرة عليه ولقد انجزت بعض الدراسات في هذا الجانب⁽⁶⁾.

أن جرثومة *R. equi* من الجراثيم الهوائية المجرية⁽⁷⁾ لذلك فإنها لا تميل إلى التكاثر في الوسط اللاهوائي في الأمعاء الغليظة للخيول البالغة⁽⁸⁾ وعلى العكس من ذلك فإنها تعيش وتتكاثر في أمعاء الأمهار خلال 8 أسابيع الأولى من العمر ويتوقف تكاثرها بعد الأسبوع 12 وذلك لتطور الوضع اللاهوائي في أمعاء الأمهار بتقدم عمرها^(9,10) وعلى الرغم من أهمية هذه الجراثيم إلا أن مرضية الجرثومة وأحداث الإصابة ما زالت غير واضحة ومتناقضة⁽¹¹⁾. ولعدم توافر دراسات تفصيلية عن امراضية جرثومة *R. equi* في العراق فقد صممت هذه الدراسة لغرض معرفة امراضية هذه الجرثومة في الفئران.

المواد وطرائق العمل

استخدم 60 فأراً من نوع الفئران البيضاء السويسرية ومن كلا الجنسين تراوحت أوزانها بين 22-25 غرام وأعمارها بين 12-16 أسبوع عند بدء التجربة وقد حصل عليها من مركز الرازي للبحوث ونتاج المواد الطبية التابع لوزارة الصناعة والمعادن.

استخدمت عترة جرثومة *R. equi* المرضية المعزولة من مهر نفق جراء أصابته بالتهاب الرئة القيحي وشخصت هذه الجرثومة في فرع الطب الباطني والوقائي في كلية الطب البيطري جامعة

بغداد - العراق وقد تم التأكد من الصفات الكيموحيوية والبايولوجية للعترة الجرثومية بأجراء الفحوصات المعتمدة من قبل آخرين⁽¹⁾. وتم تحضير مادة الحقن وحساب جرعة الحقن باتباع الطريقة الموصوفة سابقاً⁽¹²⁾.

قسمت الفئران عشوائياً إلى مجموعتين:

1. المجموعة الأولى ضمت 40 فأراً حقنت تحت الجلد بجرعة 0.5 ملم من عالق جرثومة *R. equi* الحاوي على 4×10^9 CFU.
2. المجموعة الثانية ضمت 20 فأراً استخدمت كحيوانات سيطرة.

وقد قتل الفئران عن طريق التخدير بالايثر بواقع 4 حيوان من المجموعة الأولى و 2 حيوان من المجموعة الثانية في الأوقات التالية: اليوم الأول، الثاني، الرابع، الثامن، الثاني عشر، السادس عشر، العشرون، الرابع والعشرون، الثامن والعشرون، والثلاثون بعد الحقن. أخذت عينات للفحص الجرثومي وعينات أخرى للفحص المرضي المجهرى حيث ثبتت في محلول الفورمالين الدارئ المتعادل 10% ولمدة لا تقل عن 48 ساعة.

النتائج

أظهرت نتائج العزل الجرثومي من الأحشاء الداخلية للفئران المصابة *R. equi* انتشار الجرثومة في الأعضاء الداخلية وكما موضح في جدول رقم 1. لوحظ هلاك 3 حيوانات في اليوم الأول بعد الحقن مع ظهور أسهال أصفر إلى ابيض اللون وقد هلك 3 حيوانات في اليوم الثاني بعد الحقن مع زيادة مرات الأسهال حتى اليوم الخامس بعد الحقن.

لوحظ احتقان الأعضاء الداخلية في الفئران المصابة في اليوم الأول والثاني بعد الحقن وتضخم في الكبد والطحال مع وجود بؤر نخرية مختلفة الأحجام والأعداد على سطح الكبد فضلاً عن وجود مناطق تصلدية في الرئتين ومناطق نزفية على قشرة الكلى في اليوم الرابع والثامن بعد الحقن.

تميزت التغيرات المرضية العيانية بوجود خراجات مختلفة الأحجام على سطح الرئتين والطحال والكلى وذلك في اليوم الثاني عشر والسادس عشر والعشرون بعد الحقن مع مناطق نزفية شديدة على سطح الدماغ في اليوم السادس عشر ولوحظ تليف شديد حول الخراج في الأعضاء المصابة في اليوم الرابع والعشرون والثامن والعشرون بعد الإصابة ولم تلاحظ تغيرات مرضية عيانية مهمة في اليوم الثلاثون بعد الحقن.

أظهر الفحص النسيجي للأعضاء الداخلية في الحيوانات المصابة وجود تغيرات تنكسية واحتقان الأوعية الدموية ونزف في الأعضاء الداخلية التي فحصت في اليوم الأول بعد الحقن (الصورة 1) كذلك لوحظ تغيرات تنكسية وتخرية واسعة في متن الكبد مع ارتشاح هائل للعدلات وقد أمكن مشاهدة الجرثومة في المتن الكبدي باستخدام صبغة Brown and Brenn (الصورة 2 ، 3) وذلك في اليوم الثاني بعد الحقن إضافة إلى ارتشاح العدلات في النسيج الرئوي والطحال والكلى وبين العضلات القلبية فضلاً عن احتقان الأوعية الدموية لأغشية السحايا مع وجود تكف من العدلات والخلايا اللمفية حول الأوعية الدموية في متن الدماغ. وفي اليوم الرابع والثامن بعد الحقن لوحظ زيادة شدة التغيرات المرضية في الكبد والرئتين والطحال حيث تميزت هذه التغيرات بظهور بؤر متعددة من الخراج إضافة إلى الورم الحبيبي القيحي (الصورة 4 ، 5) كذلك لوحظ وجود خراجات في الكلى والقلب مع زيادة تجمع الخلايا الدبقية في الدماغ.

أظهر الفحص النسيجي للأعضاء الداخلية في الحيوانات المصابة في اليوم الثاني عشر بعد الحقن وجود العديد من بؤر الأورام الحبيبية المتكونة من مراكز النخر الاماعي ومحاطة بأنطقة من العدلات والبلاعم الكبيرة والخلايا اللمفية والخلايا الظهروانية والعملاقة (الصورة 6). وفي اليوم السادس عشر والعشرين بعد الحقن كانت التغيرات مشابهة لما ذكر سابقاً إلا أنها أقل شدة إضافة إلى ترسب مادة النشوان في الطحال (الصورة 7). لم تلاحظ تغيرات مرضية مهمة في الكبد والقلب في اليوم الرابع والعشرين والثامن والعشرين بعد الحقن باستثناء بؤر صغيرة من الأورام الحبيبية والتليف في المتن الرئوي إضافة إلى تغيرات مرضية طفيفة في الأعضاء الأخرى (الصورة 8). ولم تلاحظ تغيرات مهمة في الكبد والقلب والدماغ في اليوم الثلاثين بعد الحقن بينما لوحظ التليف الشديد حول الأورام الحبيبية في الرئتين والتي بدت أصغر حجماً وأقل عدداً وكانت التغيرات المرضية في الكلى أقل شدة عن المراحل السابقة وكذلك في الطحال.

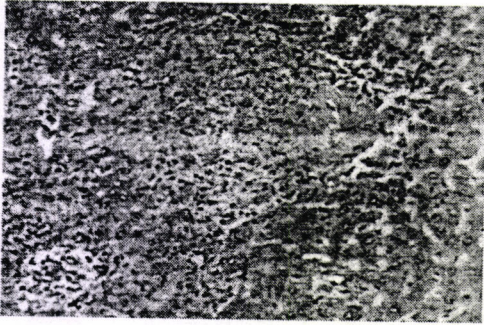
المجلة الطبية البيطرية العراقية، المجلد 26، العدد 1، السنة 2002

جدول 1: العزل الجرثومي من الأحشاء الداخلية لفئران المجموعة الأولى بعد حقنها تحت الجلد بجرعة مقدارها

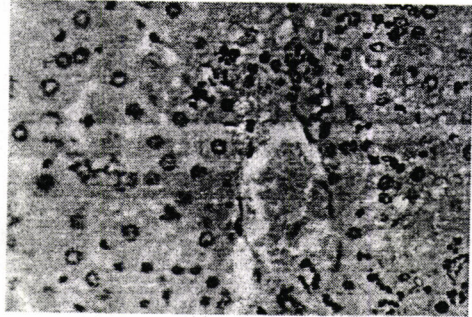
$R. equi$ من جرثومة $LD_{50} CFU \times 10^9$

منطقة الحقن	الأعضاء	الدماغ	دم القلب	الكلى	الطحال	الرئة	الكبد	الجنس	لفئران	مدد القتل
+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	أنثى	1	اليوم 1 بعد الحقن
+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	ذكر	2	
+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	ذكر	3	
+++	+++	+	+++	+++	+++	---	+++	ذكر	4	اليوم 2 بعد الحقن
+++	+++	+	+++	+++	+++	---	+++	ذكر	5	
+++	+++	+	++	++	++	---	+++	أنثى	6	
+++	+++	++	++	++	++	++	+++	ذكر	7	اليوم 4 بعد الحقن
+++	+++	+	++	++	++	---	+++	ذكر	8	
+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	أنثى	9	
+++	+++	+	+	++	++	---	+++	ذكر	10	اليوم 8 بعد الحقن
+++	+++	++	+	++	++	---	+++	ذكر	11	
+++	+++	++	-	++	++	--	++	أنثى	12	
+++	++	+	-	++	++	---	+++	أنثى	13	اليوم 12 بعد الحقن
+++	++	+	-	+	++	---	++	ذكر	14	
+++	++	+	-	++	+	--	++	ذكر	15	
+++	++	+	-	+	++	---	++	ذكر	16	اليوم 16 بعد الحقن
+++	++	+	-	+	+	--	+	ذكر	17	
+++	++	+	-	+	+	---	+	ذكر	18	
+++	++	+	-	+	+	---	++	أنثى	19	اليوم 20 بعد الحقن
+++	++	+	-	+	++	---	++	أنثى	20	
+++	++	++	-	+	++	--	+	ذكر	21	
+++	++	+	-	+	+	--	+	ذكر	22	اليوم 24 بعد الحقن
+++	+	+	-	+	+	-	+	ذكر	23	
+++	+	+	-	+	+	-	+	أنثى	24	
+++	++	+	-	+	+	-	+	ذكر	25	اليوم 28 بعد الحقن
++	+	+	-	+	+	-	+	ذكر	26	
++	+	-	-	-	+	-	+	أنثى	27	
++	+	-	-	-	+	-	+	أنثى	28	اليوم 30 بعد الحقن
++	++	-	-	+	-	-	+	ذكر	29	
-	++	-	-	-	-	-	-	ذكر	30	
+++	+	-	-	-	-	-	-	أنثى	31	اليوم 34 بعد الحقن
+	+	-	-	++	-	-	-	ذكر	32	
++	+	-	-	+	-	-	-	ذكر	33	
+	+	-	-	+	-	-	-	ذكر	34	اليوم 36 بعد الحقن
-	-	-	-	-	-	-	-	أنثى	35	
+	-	-	-	+	-	-	-	ذكر	36	
-	-	-	-	-	-	-	-	أنثى	37	اليوم 38 بعد الحقن
-	-	-	-	-	-	-	-	ذكر	38	
-	-	-	-	-	-	-	-	ذكر	39	
-	-	-	-	-	-	-	-	ذكر	40	

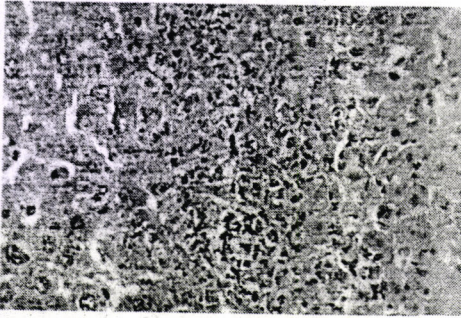
+: 1-5 مستعمرة، ++: 10-20 مستعمرة، +++: 20 مستعمرة وأكثر، -: لا يوجد نمو جرثومي.



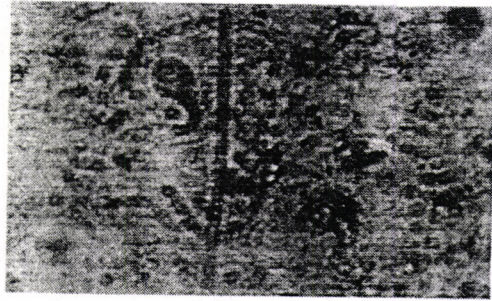
الصورة 2: مقطع في كبد أحد الفئران المصابة في اليوم الثاني بعد الحقن يبين مناطق التخرر وارتشاح خلايا العدلات مع التكثف الخلوي حول الأوعية الدموية (H & E X 200)



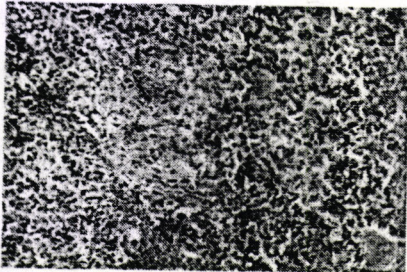
الصورة 1: مقطع في كبد أحد الفئران المصابة بجرثومة *R. equi* في اليوم الأول بعد الحقن يبين التغيرات التنكسية والتخرية في الخلايا الكبدية مع احتقان الأوعية الدموية (H & E X 400).



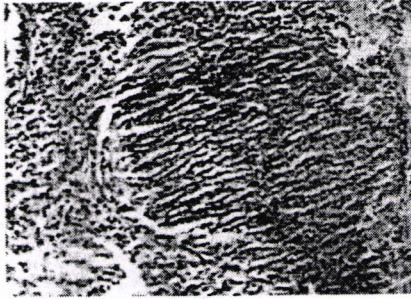
الصورة 4: مقطع في كبد أحد الفئران المصابة في اليوم الرابع بعد الحقن يبين وجود بؤر متعددة من الورم الحبيبي (H & E X 400)



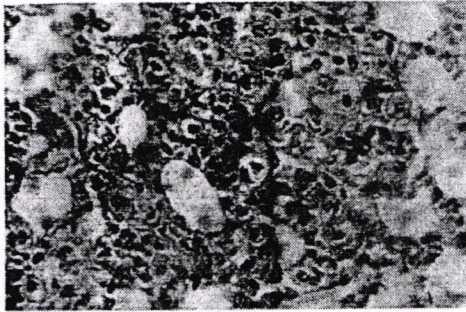
الصورة 3: مقطع في كبد أحد الفئران المصابة في اليوم الثاني بعد الحقن يبين وجود الجراثيم في المنطقة المتخرية بشكل مكورات وعصي قصيرة (Browan and Brenn X1250)



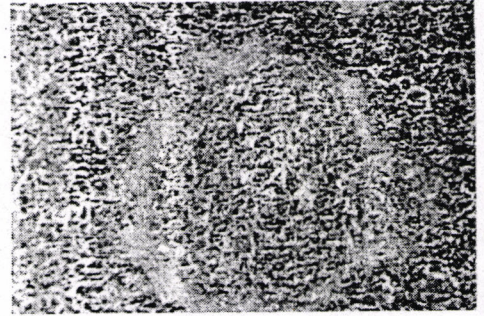
الصورة 5: مقطع في طحال أحد الفئران المصابة في اليوم الثامن بعد الحقن يبين الورم الحبيبي مع وجود الخلايا الظهروانية (H & E X 200)



الصورة 6: مقطع في رئة أحد الفئران المصابة في اليوم الثاني عشر بعد الحقن يبين وجود الأورام الحبيبية القيحية الحاوية على المراكز النخرية والمحاطة بالأرومات الليفية (H & E X400)



الصورة 8: مقطع في رئة أحد الفئران المصابة في اليوم الرابع والعشرين بعد الحقن يبين وجود أورام حبيبية صغيرة ومتعددة في النسيج الخلوي للرئة (H & E X400)



الصورة 7: مقطع في طحال أحد الفئران المصابة في اليوم العشرين بعد الحقن يبين ترسب مادة النشوان وبشكل نطاق دائري حول اللب الابيض (Congo red X100)

المناقشة

أن الهلاكات التي لوحظت في اليوم الأول والثاني بعد الحقن قد يعود سببها أما إلى التأثير السمي للجرثومة على خلايا الأنسجة أو إلى الصدمة جراء النزف الداخلي الشديد. أما الأسهال الذي استمر لغاية اليوم الخامس بعد الحقن فيمكن أن يعزى إلى وصول الجرثومة إلى الأمعاء في مرحلة التجزئ الدموي واستقرارها واحداث تأثيرها المرضي المتمثل بالتهاب الأمعاء الأمر الذي أدى إلى عرقلة عملية الأمتصاص ومن ثم حدوث الأسهال، وهذا يتفق مع ما لوحظ في الأمهار⁽¹³⁾.

أن حدوث التغيرات المرضية في الكبد والطحال والرئتين في اليوم الأول بعد الحقن تعزى إلى انتقال الجرثومة عبر الدم ووصولها إلى الكبد واستقرارها وتكاثرها في أنسجة الكبد مؤدية إلى تغيرات

تتكسية وتخرية إضافة إلى قابلية الجرثومة على أفراس السموم الخارجية ذات الطبيعة المحللة لأغشية الخلايا⁽¹⁴⁾ وكذلك جذبها للخلايا الالتهابية وخاصة العدلات ومما يعزز ذلك نتائج العزل الجرثومي التي بينت تواجدها بإعداد كبيرة خلال هذه المرحلة وهذا يتفق مع ما سجل سابقاً⁽¹⁵⁾ حيث لوحظ تواجد الجرثومة في اليوم الأول بعد الإصابة. أن ظهور مناطق النفاذ اللمفي في الطحال تعزى إلى مدى التلف النسيجي الحاصل بفعل سموم الجرثومة ولا سيما Phospholipase C الذي يعمل على إذابة الدهون الفوسفاتية في جدران الخلايا وهذا يتفق مع ما ذكر سابقاً⁽¹⁵⁾. أن تطور التغيرات المرضية الحادة إلى المزمدة في الأيام الرابع والثامن والثاني عشر بعد الحقن وظهور الالتهاب الحبيبي القيحي مع تكون الكثير من الأورام الحبيبية في الأعضاء الداخلية يمكن أن يفسر بسبب شدة الخمج الحاصل وعدم قدرة الاستجابة الالتهابية الحادة على تحجيم الإصابة وتحطيم العامل المسبب مما حفز الاستجابة الجسمية الأكثر تطوراً والمتمثلة بأرتشاح الخلايا وحيدة النواة ومنها البلاعم الكبيرة وأن وجود مراكز النخر الاماعي يشير إلى أن الآفة المرضية حدثت بالأساس نتيجة للاستجابة القيحية ضد الخمج الحاد. أن وجود مناطق النخر يمكن أن يعزى إما إلى التأثير المباشر لسموم الجرثومة على الخلايا أو بفعل الخثرات المتكونة داخل الأوعية الدموية وهذا يتفق مع ما لوحظ في الفئران⁽¹⁶⁾.

أن أرتشاح الخلايا الظهروانية ضمن الأورام الحبيبية يعطي دليلاً جيداً على ضراوة الجرثومة إذ أن هذا النوع من الخلايا يكون مصاحباً للخمج بالعتير الضارية من الجراثيم كما أن تكون الأورام الحبيبية يعد من مميزات الإصابة بجرثومة *Requi*. وذلك لكون مكونات جدارها الخلوي لها اثر مهم في أحداث هذا النوع من الآفات المرضية حيث ذكر أن طول سلسلة الكاربون في أحماض mycolic في الجدار الخلوي تحفز تكوين الأورام الحبيبية⁽¹⁷⁾. أن التغيرات المرضية التي لوحظت في الكلى تشير إلى وصول الجرثومة إلى المتن الكلوي واستقرارها فيه ومما ساعد في ذلك طبيعة النسيج الكلوي وانعدام الدفاعات الموضوعية فيه الأمر الذي أدى إلى بقاء الجرثومة في الكلية حتى نهاية التجربة وهذا يتفق مع ما لوحظ سابقاً في الأمهار⁽⁵⁾. أن إصابة الدماغ بجرثومة *Requi* في الحيوانات المختبرية سجلت لأول مرة حيث لم نجد مصدر سابق يشير إلى إصابة الدماغ بهذه الجرثومة في الحيوانات المختبرية بل سجلت في الإنسان⁽¹⁸⁾ ويمكن أن يفسر ذلك بانتقال الجرثومة إلى متن الدماغ والذي يمكن أن يكون قد حصل عبر الدم في مرحلة التجرثم الدموي، ثم استقرارها وتكاثرها وأحداث تأثيرها المرضي المتمثل بقابليتها على أحداث النخر الخلوي أما بسبب سمومها الخارجية المفزة أو بفعل جذبها للخلايا الالتهابية.

ويمكن أن يعزى النزف إلى تأثير سموم الجرثومة في جدران الأوعية الدموية مما يؤدي إلى اختلال نفاذيتها ونزوح الدم للخارج⁽¹⁸⁾.

References

1. Barton, M.D.; and Hughes, K.I. (1980) *Corynebacterium equi*: a review. Vet.Bull. 50:65-76.
2. Zink, M.C.; Yager, J.A.; and Smart, N.L.(1986) *Corynebacterium equi*. Infections in horses, 1958-1984: a review of 131 cases. Can. Vet. J.27: 213-217.
3. Firth, E.C. Alley, M.R. and Hodge, H. (1993) *Corynebacterium equi* associated osteomyelitis in foals. Aust. Vet. J. 70:304-307.
4. Prescott, J.F. (1994) *Rhodococcus equi* vertebral osteomyelitis in foals. Equine Vet. J. 26:1-2.
5. Al-Salihi, K.A. (1993) Clinicopathological study of naturally occurring and experimentally infected foals with *R. equi* in Baghdad province. Ph.D. Thesis, University of Baghdad.
6. Al-Graibawi, M.A.A. (1998) Immunization of pregnant mares to protect foals against *R. equi* infection. Ph.D. thesis, University of Baghdad.
7. Goodfellow, M. (1986) Genus *Rhodococcus*. In: Sneath, P.H.A.; Mair, N.S.; Sharpe, M.A. and Holt, L.C. (eds). Bergey's Manual of Systemic Bacteriology. Vol. 2. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. P.1472.
8. Nakazawa, M.; Sugimoto, C.A. and Isayama, Y. (1983) Quantitative culture of *R. equi* from the feces of horse. Nat. Inst. Anim. Hlth. 23:67-68.
9. Takai, S.; Iimori, S.; and Tsubaki, S. (1986) Quantitative fecal culture for early diagnosis of *Corynebacterium (Rhodococcus) equi* enteritis in foals. Can.J.Vet. Res. 50:479-484.
10. Hughes, K.L. and Sulaiman, L. (1987) The ecology of *Rhodococcus equi* and physicochemical influence on growth. Vet. Microbiol. 14:241-250.
11. Yager, J.A. (1987). The pathogenesis of *R. equi* pneumonia in foals. Vet. Microbiol. 14:225-232.
12. Miles, A.A. Misra, S.S. and Irwin, J.O.(1938) The estimation of bactericidal power of blood. J.Hyg. 38:732-749.
13. Johnson, J.A.; prescott, J.F. and Markham, R.J.K. (1983) The pathology of experimental *Corynebacterium equi* infection in foals following intragastric challenge. Vet. Pathol. 20:350-459.

14. Linder, R.; and Bernheimer, A.W. (1982) Enzymatic oxidation of membrane. cholesterol oxidase in relation of lysis of sheep erythrocytes by *Corynebacterium* enzymes. Arch. Biochem. Biophys. 213:395-404.
15. Madarame, H.; Takai, S.; Matsumoto, C.; Minamiyama, K.; Sasaki, Y.; Tsubaki, S. and Nakane, A. (1997) Virulent *R. equi* infection in T cell deficient athymic nude mice: pathologic, bacteriologic and immunologic response. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 17: 251-262.
16. Takai, S.; Madarame, H.; Matsumoto, C. Inone, M.; Sasaki, Y.; Hasegawa, Y. Tsubaki, S. and Nakana, A. (1995) Pathogenesis of *R. equi* infection in mice roles of virulence plasmids and granulomagenic activity of bacteria. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 11:181-190.
17. Gotoh, K.; Mitsuyama, M. Imaizumi, S.; Kawamura, I. And Yano, I. (1991) Mycolic acid containing glycolipid as a possible virulence factor of *R. equi* for mice. Microbiol. Immunol. 35:175-185.
18. Verville, T.D. ; Huycke, M.M.; Greenfield, R.A. ; Fine, D.P. ; Kuhle, T.L. and Slater, L.N. (1994) *Rhodococcus equi* infection of human: 12 cases and review of the literature. Medicine. 73: 119-132.