

ANDRZEJ WERNICKI, ADAM ŻUREK

*Immunoprofilaktyka bakteryjnych zakażeń układu
oddechowego cieląt*

Immunoprophylaxis of bacterial infections respiratory tract of calves

Choroby układu oddechowego cieląt są najważniejszym problemem zdrowotnym występującym szczególnie w stadach bydła opasowego. Zależnie od wieku zwierząt oraz organizacji produkcji w klinicznym syndromie oddechowym można wyodrębnić enzootyczną pneumonię cieląt oraz pasterełozę płucną określaną terminem *shipping fever*. W przypadku obu jednostek chorobowych straty ekonomiczne wynikające m. in. z kosztów leczenia i profilaktyki, obniżonych przyrostów masy ciała zwierząt oraz upadków śmiertelnych są wyższe niż łączne wydatki ponoszone na pozostałe choroby cieląt. Z uwagi na duże wskaźniki zachorowalności, które w przypadku wielu stad przekraczają 60% zwierząt (25), najbardziej istotną pozycją w kosztach związanych z chorobami układu oddechowego są wydatki ponoszone na profilaktykę i terapię.

W złożonej etiologii chorób układu oddechowego cieląt istotną rolę odgrywają czynniki wirusowe, w tym wirus parainfluenzy 3 (PI-3), wirus syncytialny (RSV), wirus biegunki i choroby błon śluzowych (BVD/MD), adenowirus typ 2, reo-, entero- oraz herpeswirusy, mykoplazmy (*M. dispar*, *M. bovis*, *M. bovirhinis* oraz *U. diversum*) oraz bakterie *Pasteurella* sp., *Haemophilus somnus* (24, 41) i *Corynebacterium pyogenes* (25). Kluczową rolę w rozwoju choroby przypisuje się kompleksowi czynników usposabiających, wśród których można wyróżnić: koncentrację dużej liczby zwierząt o zróżnicowanym poziomie odporności, stres wywołany transportem, nieodpowiednie warunki mikroklimatyczne pomieszczeń

oraz złe żywienie zwierząt. W wywoływaniu oraz przebiegu syndromu oddechowego istotne znaczenie odgrywają synergistyczne interakcje występujące między poszczególnymi patogenami, które uczestniczą w etiopatogenezie schorzenia (1, 24, 25), a także między czynnikami infekcyjnymi a oddziałującymi na organizm zwierząt składowymi środowiska (17).

Panuje powszechny pogląd, że wśród czynników bakteryjnych izolowanych z klinicznych przypadków chorób układu oddechowego najistotniejsze znaczenie w powstawaniu, przebiegu i zejściu syndromu oddechowego odgrywają szczepy *Pasteurella haemolytica* biotyp A, serotyp 1, *Mycoplasma bovis* i *dispar* oraz *Haemophilus somnus*.

Poza maksymalnym ograniczeniem czynników stresowych, w tym także poprawą warunków środowiska oraz żywienia zwierząt, zasadniczą rolę w programach profilaktyki proponowanych w zapobieganiu chorobom układu oddechowego odgrywają metody immunologiczne. Pomimo niecałkowitego poznania złożonych mechanizmów ogólnej oraz miejscowej odporności przeciwwakażnej wielu autorów prezentuje pogląd, że czynna swoista immunostymulacja cieląt jest najbardziej efektywnym sposobem zabezpieczenia przed infekcją, prowadząc tym samym do minimalizacji strat ekonomicznych (26, 31). Wysoki poziom przeciwciał przed infekcją istotnie ogranicza ryzyko wystąpienia choroby (49). W okresie ostatnich dziesięciu lat przeprowadzono wiele doświadczeń, które udokumentowały decydujące znaczenie indukowanej różnymi antygenami *Pasteurella haemolytica*, *Haemophilus somnus* oraz *Mycoplasma* sp., miejscowej i ogólnej swoistej odporności, która związana jest z protekcją zarówno na naturalne, jak i eksperymentalne zakażenia (2, 3, 6, 18, 36).

W swoistej immunoprofilaktyce skierowanej przeciwko bakteryjnym czynnikom etiologicznym syndromu oddechowego większość powszechnie stosowanych szczepionek uzyskiwana jest metodami konwencjonalnymi (2, 11, 12, 26, 31). Ta grupa preparatów reprezentowana jest przez inaktywowane lub atenuowane różnymi metodami żywe kultury bakteryjne. W przypadku większości szczepionek inaktywowanych stosowanych przeciwko *Pasteurella haemolytica* efektywność profilaktyczna uzyskiwana zarówno w stosunku do zakażeń naturalnych, jak i infekcji eksperymentalnych w ocenie wielu autorów określana jest jako znikoma (7, 26, 31). W efekcie szczepień nie obserwuje się istotnej zależności między poziomem surowiczych przeciwciał skierowanych głównie w stosunku do antygenów somatycznych a odpornością zwierząt na zakażenie naturalne i eksperymentalne (7, 20). Jedną z przyczyn niewielkiej efektywności tej grupy szczepionek jest brak lub nieodpowiednia koncentracja komponentów antygenowych odpowiedzialnych za indukcję odpowiedzi immunologicznej chroniącej zwierzęta przed zakażeniem. Omawiana grupa szczepionek zawiera dużą liczbę antygenów, lecz

tylko kilka z nich jest niezbędnych do indukcji ochronnego poziomu przeciwciał. Tylko niektóre białka patogena są istotne w indukcji odpowiedzi immunologicznej, umożliwiającej ochronę przed zakażeniem i rozwojem choroby. Obecność innych białek, stanowiących nieistotny balast szczepionki, w wielu przypadkach jest przyczyną niekorzystnych efektów ubocznych i prowadzi nawet do supresji swoistej odpowiedzi immunologicznej. W porównaniu z grupą szczepionek inaktywowanych znacznie korzystniejszy efekt profilaktyczny określony na podstawie wskaźników zachorowalności i śmiertelności, wyższych przyrostów masy ciała, ograniczenia uszkodzeń tkanki płucnej, a tym samym słabszego nasilenia objawów klinicznych, uzyskiwany jest po zastosowaniu szczepionek przygotowanych z żywych, zmodyfikowanych komórek *P. haemolytica* (35, 44). Obecność antygenów związanych jedynie z żywą komórką bakteryjną jest głównym powodem wyższej efektywności tej grupy preparatów. W warunkach terenowych odporność uzyskana w efekcie szczepienia pełnymi komórkami *P. haemolytica* indukuje serotypowo swoiste zahamowanie kolonizacji migdałków oraz jamy nosowo-gardłowej (18, 19).

Z tych też względów często kwestionowana jest także efektywność szczepionek przygotowanych z żywych, zmodyfikowanych drobnoustrojów. Jest to głównie wynik występowania ubocznych efektów szczepień (29) oraz tylko częściowej protekcji uzyskiwanej w stosunku do jednego serotypu zarazka. Ponadto, co jest niezwykle istotne w warunkach terenowych, stosowanie żywej szczepionki uniemożliwia prowadzenie antybiotykoterapii bezpośrednio przed oraz około jednego tygodnia po szczepieniu zwierząt (9, 26). Istotną niedogodnością w stosowaniu większości szczepionek żywych jest przeciwwskazanie stosowania tych preparatów u zwierząt narażonych na działanie czynników stresowych (26). Z uwagi na możliwość supresyjnego oddziaływania żywych zmodyfikowanych wirusów, będących komponentą niektórych szczepionek stosowanych w immunoprofilaktyce chorób układu oddechowego, np. IBR, PI-3 oraz BVD, nie zaleca się także łącznego stosowania tych preparatów (22, 26).

W okresie ostatniej dekady zainteresowanie wielu ośrodków badawczych koncentrowało się na opracowaniu szczepionek opartych na wybranych tylko antygenach *Pasteurella haemolytica*. Wśród czynników wirulencji tego drobnoustroju, które są potencjalnymi immunogenami, istotne znaczenie jako komponenty szczepionek podjednostkowych posiadają: rekombinowana leukotoksyna (44, 45), lipopolisacharydy (16), białka wiążące transferynę, białka szoku termicznego (34) oraz kompleks białek zewnętrznej błony komórkowej (10). Najbardziej istotną komponentą współczesnych szczepionek stosowanych w immunoprofilaktyce syndromu oddechowego występującego z udziałem *Pasteurella haemolytica* jest leukotoksyna, produkowana przez szczepy będące w logarytmicznej fazie wzrostu. Mecha-

nizm działania tej specyficznej dla przeżuwaczy cytotoksyny polega głównie na uszkodzeniu makrofagów płucnych oraz jedno- i wielojądrzastych leukocytów (42), płytek krwi (4), a także indukcji uwalniania histaminy z mastocytów (1). Na podstawie wyników uzyskanych w badaniach eksperymentalnych oraz efektów szczepień terenowych ustalono ścisły związek wysokich mian przeciwciał surowiczych skierowanych przeciwko leukotoksynie z odpornością cieląt na zakażenia *P. haemolytica* (5). Podobną zależność zaobserwowano także w przypadku antygenów uzyskanych z białek zewnętrznej błony komórkowej (32) oraz wieloskładnikowych kompleksów węglowodanowo-białkowych otrzymanych z ekstraktów komórek logarytmicznej fazy wzrostu (44). W przypadku oczyszczonych antygenów lipopolisacharydowych nie ma jednolitego poglądu odnośnie do ochronnej roli przeciwciał indukowanych w stosunku do tej podjednostki antygenowej pochodzącej z komórek *P. haemolytica* (6, 8, 33). Ustalono ponadto, że zastosowanie oczyszczonych lipopolisacharydów otoczkowych jako immunogenu związane jest z częstym występowaniem reakcji anafilaktycznych u szczepionych zwierząt (13).

Kluczową rolę w mechanizmach swoistej odpowiedzi immunologicznej na zróżnicowane antygeny *Pasteurella haemolytica* odgrywają przeciwciała humoralne zlokalizowane w klasie immunoglobulin IgM oraz podklasie IgG1 (47) oraz immunoglobuliny IgG i IgA, syntetyzowane miejscowo na błonach śluzowych układu oddechowego.

W immunoprofilaktyce zakażeń, w których uczestniczą szczepy *P. haemolytica*, wykorzystywane są szczepionki komercyjne zawierające: żywe zmodyfikowane szczepy bakteryjne, pozbawione komórek supernatanty hodowli, które mają leukotoksynę, lipopolisacharydy oraz polisacharydy otoczkowe (44), ekstrakty salicylanowo-sodowe (44), leukotoksynę i białka powierzchniowe, antygeny otoczkowe oraz rekombinowane białko o masie 30 kilodaltonów (14).

Przy stosowaniu większości szczepionek komercyjnych uzyskanie optymalnego poziomu odporności wymaga najczęściej dwukrotnej (i.m. lub s.c.) immunizacji zwierząt. Ochronny poziom przeciwciał pojawia się najczęściej 14-21 dni od podania pierwszej dawki szczepionki. Czas podania pierwszej dawki szczepionki powinien nastąpić przed zgromadzeniem zwierząt na tucz. W większości przypadków organizacja produkcji cieląt opasowych uniemożliwia realizację zaleceń zawartych w programach immunoprofilaktyki przy stosowaniu poszczególnych szczepionek komercyjnych, a cielęta szczepione są jednorazowo, po skompletowaniu stada. Efektem takiego postępowania jest szczepienie zwierząt narażonych na różne czynniki stresowe (transport, gromadzenie stada, odmienne środowisko, mikroklimat, stres socjalny itp.). Ponadto czas występowania przypadków pastere-lozy płucnej, która pojawia się najczęściej w okresie pierwszych dwóch tygodni po zgromadzeniu cieląt opasowych (39), jest przyczyną niewielkiej efektywności

immunizacji wykonanej po skompletowaniu stada. Oprócz antygenów *P. haemolytica* dostępne w handlu oraz stosowane eksperymentalnie preparaty złożone zawierają m. in. *Haemophilus somnus* (48), *Mycoplasma bovis* i *M. dispar* z wirusem PI-3 oraz RSV (2), a także wybrane, bakteryjne i wirusowe podjednostki antygenowe (2, 19, 22, 31).

Interesującą koncepcję wykorzystania możliwości stymulacji tkanki limfatycznej przewodu pokarmowego, a tym samym indukcji odporności pozostałych błon śluzowych, w tym odporności układu oddechowego w stosunku do *Pasteurella haemolytica* przedstawiła grupa uczonych z Purdue University w USA (3). W zaproponowanej metodzie immunizacji bezkomórkowe supernatanty hodowli szczepów *P. haemolytica* A1, inkorporowane w hydrożelu będącym polimerem kwasu metakrylowego aplikowano doustnie 4-miesięcznym cielętom. W porównaniu z grupą kontrolną wyniki w przypadku cieląt szczepionych po zakażeniach eksperymentalnych wykazały niewielkie zmiany w tkance płucnej oraz wydłużenie czasu życia cieląt. Jeżeli zaś chodzi o szczepienia parenteralne, doustna droga podania antygenów szczepionkowych eliminuje stres związany z zabiegiem immunizacji oraz miejscowe reakcje tkankowe powstałe po iniekcji. Efektem szczepienia doustnego jest ponadto korzystna stymulacja odporności miejscowej błon śluzowych, a także możliwość eliminacji efektu supresyjnego oddziaływania przeciwciał uzyskanych biernie za pośrednictwem siary matek.

W immunoprofilaktyce enzootycznej bronchopneumonii występującej u cieląt w wieku poniżej 2 miesięcy istnieje możliwość wykorzystania odporności biernej, uzyskanej za pośrednictwem siary. U krów ciężarnych dwukrotne podanie antygenów szczepionkowych w 6 oraz 3 tygodniu przed terminem porodu indukuje wysoki poziom aglutynacyjnych przeciwciał siarowych oraz przeciwciał neutralizujących leukotoksynę (27). Przeciwciała siarowe, przyjęte przez cielęta w pierwszych godzinach po urodzeniu, zapewniają skuteczną ochronę przed zakażeniem i rozwojem choroby. Niekorzystnym efektem tej metody jest możliwość interferencji wysokich mian przeciwciał aglutynacyjnych, uzyskanych za pośrednictwem siary z czynną immunizacją antygenami *P. haemolytica*, stosowaną u zwierząt starszych w immunoprofilaktyce pasterelozy płucnej.

W ostatnich latach notowany jest znaczny wzrost przypadków izolowania szczepów *Mycoplasma* sp. jako czynników etiologicznych chorób układu oddechowego cieląt. Jest to szczególnie istotne, gdyż obserwowana tendencja dotyczy kontynentu europejskiego (15, 28, 38).

W swoistej immunoprofilaktyce zakażeń drobnoustrojami *Mycoplasma* sp. wykorzystywane są obecnie szczepionki monowalentne oraz preparaty skojarzone, w których skład wchodzi na przykład inaktywowane bądź atenuowane szczepy *M. dispar*, *M. bovis* oraz inaktywowane wirusy PI-3 i RSV (40). Podobnie jak w

przypadku inaktywowanych preparatów przygotowanych z komórek *P. haemolytica* obecnie stosowane szczepionki nie przynoszą w pełni satysfakcjonujących rezultatów. Wynika to zarówno ze słabej immunogenności mykoplazm, jak i z ich supresyjnego oddziaływania na układ odpornościowy, co jest szczególnie istotne w przypadku łącznego podawania mykoplazm z innymi antygenami szczepionkowymi. Niewielki postęp, jaki obserwuje się w tej dziedzinie, wynika głównie z niecałkowitego poznania mechanizmów wirulencji mykoplazm oraz ich interakcji z żywicielem. Nieliczne badania mające na celu poznanie wirulencji tej klasy drobnoustrojów wykazały możliwość wykorzystania w szczepionkach podjednostkowych: białek szoku termicznego oraz antygenów adhezyjnych (40).

Zakażenia wywoływane przez *Haemophilus somnus* manifestują się głównie jako zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Drobnoustrój ten jest także częstym czynnikiem etiologicznym chorób układu oddechowego, zapaleń gruczołu mlekowego, układu moczowo-płciowego, mięśnia sercowego, spojówek oraz zapaleń wielostawowych (23). W zakażeniach układu oddechowego cieląt izolowany jest jako samodzielny lub współdziałający z innymi czynnik, wywołujący głównie ropną bronchopneumonię oraz jako czynnik towarzyszący innym bakteriom oportunistycznym obecnym w etiologii *shipping fever*. Odporność w stosunku do zakażeń *H. somnus* związana jest z odpornością miejscową, w której główną rolę odgrywają swoiste przeciwciała w klasie immunoglobulin IgA, oraz obecnością wysokich mian swoistych przeciwciał w surowicy (30). W immunoprofilaktyce zakażeń eksperymentalnych oraz infekcji naturalnych wykorzystywane są szczepionki monowalentne przygotowane z inaktywowanych komórek bakteryjnych (46), białek zewnętrznej błony komórkowej (5, 21, 43), a także szczepionki poliwalentne zawierające ponadto antygeny *P. haemolytica* i wirus syncytialny (48). W warunkach eksperymentalnych wykazano, że dwukrotne szczepienie zwierząt redukuje liczbę zachorowań oraz śmiertelność cieląt będącą efektem zarówno dożylnego, jak i dotchawiczego zakażenia zjadliwym szczepem *H. somnus*. Podobne efekty profilaktyczne uzyskano także po dwukrotnej immunizacji prowadzonej w warunkach terenowych (37). Jediną, dostępną obecnie na rynku krajowym szczepionką swoistą w stosunku do *Haemophilus somnus* jest preparat zawierający inaktywowane komórki bakteryjne (46).

Należy zatem stwierdzić, że mimo ogromnego zaangażowania renomowanych ośrodków badawczych, rozwiązania proponowane w immunoprofilaktyce syndromu oddechowego cieląt zarówno pod względem konstrukcji szczepionki, jak też metod i terminów szczepienia nie są satysfakcjonujące dla lekarzy weterynarii i hodowców zwierząt. Składają się na to: uwarunkowania związane z organizacją produkcji bydła opasowego, złożona etiologia, interakcje między poszczególnymi czynnikami etiologicznymi i organizmem zwierzęcia, a także złożoność struktur

antygenowych mikroorganizmów uczestniczących w etiologii syndromu oddechowego oraz nie w pełni poznane mechanizmy odporności warunkujące obronę przed zakażeniem i rozwojem choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Adusu T., Conlon P., Shewen P., Black W.: *Pasteurella haemolytica* leukotoxin induces histamine release from bovine pulmonary mast cells. *Can. J. Vet. Res.* **58**, 1, 1994.
2. Babiuk L. A., Campos M.: Respiratory vaccines for farm animals. 83-115, *Vaccines for Veterinary applications* (ed. A.R. Peters), Butterworth Heinemann, 1992.
3. Bowersock T. L., Shalaby S. W., Levy M., Samuels M., Lallone R., White M., Borie D., Lebmeyer J., Park K.: Evaluation of an orally administered vaccine, using hydrogels containing bacterial exotoxins of *Pasteurella haemolytica*, in cattle. *Am. J. Vet. Res.* **55**, 502, 1994.
4. Clinkenbeard K. D., Upton M. L.: Lysis of bovine platelets by *Pasteurella haemolytica* leukotoxin. *Am. J. Vet. Res.* **52**, 453, 1991.
5. Corbeil L. B., Kania S. A., Gogolewski R. P.: Characterization of immunodominant surface antigens of *Haemophilus somnus*. *Infect. Immun.* **59**, 4295, 1991.
6. Confer A. W., Simons K. R., Panciera R. J., Mort A. J., Mosier D. A.: Serum antibody response to carbohydrate antigens of *Pasteurella haemolytica* serotype 1: relation to experimentally induced bovine pneumonic pasteurellosis. *Am. J. Vet. Res.* **50**, 98, 1989.
7. Confer A. W., Panciera R. J., Fulton R. W., Gentry M. J., Rummage J. A.: Effect of vaccination with live or killed *Pasteurella haemolytica* on resistance to experimental bovine pneumonic pasteurellosis. *Am. J. Vet. Res.* **46**, 342, 1985.
8. Confer A. W., Lessley B. A., Panciera R. J., Fulton R. W., Kreps J.: Serum antibodies to antigens derived from saline extract of *Pasteurella haemolytica* correlation with resistance to experimental bovine pneumonic pasteurellosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **10**, 265, 1985.
9. Confer A. W., Panciera R. J., Mosier D. A.: Bovine pneumonic pasteurellosis immunity to *Pasteurella haemolytica*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **193**, 1308, 1988.
10. Confer A. W.: Immunogens of *Pasteurella*. *Vet Microbiol.* **37**, 353, 1993.
11. Confer A. W., Panciera R. J., Gentry M. J., Fulton R. W.: Immunologic response and resistance to experimentally induced pneumonic pasteurellosis in cattle vaccinated with various dosages of lyophilized *Pasteurella haemolytica*. *Am. J. Vet. Res.* **47**, 1853, 1986.
12. Confer A. W., Panciera R. J., Gentry M. J., Fulton R. W.: Immunologic response to *Pasteurella haemolytica* and resistance against experimental bovine pneumonic pasteurellosis, induced by bacterins in oil adjuvants. *Am. J. Vet. Res.* **48**, 163, 1987.
13. Conlon J. A., Shewen P. E.: Clinical and serological evaluation of a *Pasteurella haemolytica* A1 capsular polysaccharide vaccine. *Vaccine* **11**, 767, 1993.
14. Craven R. L., Confer A. W., Gentry M. J.: Cloning and expression of a 30 kDa surface antigen of *Pasteurella haemolytica*. *Vet. Microbiol.* **27**, 63, 1991.
15. Doherty M. L., McElroy M., Markey B., Carter M., Ball H.: Isolation of *Mycoplasma bovis* from a calf imported into the Republic of Ireland. *Vet. Rec.* **135**, 259, 1994.
16. Fenwick B. W.: Virulence attributes of the liposaccharides of the HAP group organisms. *Can. J. Vet. Res.* **54**, S28, 1990.
17. Frank G. H., Briggs R. E.: Colonization of the tonsils of calves with *Pasteurella haemolytica*. *Am. J. Vet. Res.* **53**, 481, 1992.

18. Frank G. H., Briggs R. E., Loan R. W., Purdy C., Zehr E. S.: Serotype-specific inhibition of colonization of the tonsils and nosopharynx of calves after *Pasteurella haemolytica* serotype A1 after vaccination with the organism. *Am. J. Vet. Res.* **55**, 1107, 1994.
19. Frank G. H., Briggs R. E., Zehr E. S.: Colonization of the tonsils and nosopharynx of calves by a rifampicin-resistant *Pasteurella haemolytica* and its inhibition by vaccination. *Am. J. Vet. Res.* **56**, 866, 1995.
20. Gentry M. J., Confer A. W., Panciera R. J.: Serum neutralization of cytotoxin from *Pasteurella haemolytica* serotype 1 and resistance to experimental bovine pneumonic pasteurellosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **9**, 239, 1985.
21. Gogolewski R. P., Kania S. A., Liggitt H. D., Corbeil L. B.: Protective ability of antibodies against 78- and 40-kilodalton outer membrane antigens of *Haemophilus somnus*. *Infect. Immun.* **56**, 2301, 1988.
22. Harland Potter A. A., Van Drunen-Littel den Hurk S., Van Donkersgoed J., Parker M. D., Zamb T. J., Janzen E.: The effect of subunit or modified live bovine herpesvirus-1 vaccines on the efficacy of a recombinant *Pasteurella haemolytica* vaccine for the prevention of respiratory disease in feedlot calves. *Can. Vet. J.* **33**, 734, 1992.
23. Harris F. W., Janzen E.: The *Haemophilus somnus* disease complex (Hemophilosis): A review. *Can. Vet. J.* **30**, 816, 1989.
24. Hazirolu R., Erdeger J., Gulbahar M. Y., Kul O.: Association of *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Haemophilus somnus* with pneumonia in calves. *DTW Dtsch Tierarztl. Wochenschr.* **104**, 150, 1997.
25. Healy A. M., Monaghan M. L., Bassett H. F., Gunn H. M., Markey B. K., Collins J. D.: Morbidity and mortality in a large Irish feedlot; microbiological and serological findings in cattle with acute respiratory disease. *Br. Vet. J.* **149**, 549, 1993.
26. Hjerpe C. A.: Bovine vaccines and herd vaccination programs. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* **6**, 171, 1990.
27. Hodgins D. C., Shewen P. E.: Passive immunity to *Pasteurella haemolytica* A1 in dairy calves: effects of preparturien vaccination of the dams. *Can. J. Vet. Res.* **58**, 31, 1994.
28. Laak E. A., Noordergaaf J. H., Boomsluiters E.: The nasal mycoplasmal flora of healthy calves and cows. *J. Vet. Med. B*, **39**, 610, 1992.
29. Littledike E. T.: Variation of abscess formation in cattle after vaccination with a modified-live *Pasteurella haemolytica* vaccine. *Am. J. Vet. Res.* **54**, 1244, 1993.
30. Martin S. W., Harland R., Bateman K., Nagy E.: The association of titers to *Haemophilus somnus*, and other putative pathogens, with the occurrence of bovine respiratory disease and weight gain in feedlot calves. *Can. J. Vet. Res.* **62**, 262, 1998.
31. Mosier D. A., Confer A. W., Panciera R. J.: The evaluation of vaccines for bovine pneumonic pasteurellosis. *Res. Vet. Sci.* **47**, 1, 1989.
32. Mosier D. A., Simons K. R., Confer A. W., Panciera R. J., Clinkenbeard K. D.: *Pasteurella haemolytica* antigens associated with resistance to pneumonic pasteurellosis. *Infect. Immun.* **57**, 711, 1987.
33. Mosier D. A., Simons K. R., Vestweber J. G.: Passive protection of calves with *Pasteurella haemolytica* antiserum. *Am. J. Vet. Res.* **56**, 1317, 1995.
34. Mosier D., Iandolo J., Rogers D., Uhlich G., Crupper S.: Characterization of a 54-kDa heat-shock-inducible protein of *Pasteurella haemolytica*. *Vet. Microbiol.* **15**, 67, 1998.
35. Panciera R. J., Corstvet R. E., Confer A. W., Gresham C.: Bovine pneumonic pasteurellosis: effect of vaccination with live *Pasteurella species*. *Am. J. Vet. Res.* **45**, 2538, 1984.
36. Purdy C. W., Straus D. C., Struck D.: Efficacy of *Pasteurella haemolytica* subunit antigens in a goat model of pasteurellosis. *Am. J. Vet. Res.* **54**, 1637, 1993.

37. Ribble C. R., Jim G. K., Janzen E. D.: Efficacy of immunization of feedlot calves with a commercial *Haemophilus somnus* vaccine. Can. J. Vet. Res. **52**, 191, 1988.
38. Reilly G. A., Ball H. J., Cassidy J. P., Bryson T. D. G.: First reported isolation of *Mycoplasma bovis* from pneumonic calves in Northern Ireland. Vet. Rec. **133**, 550, 1993.
39. Ribble C. S., Meek A. H., Jim G. K., Guichon P. T.: The pattern of fatal fibrinous pneumonia (shipping fever) affecting calves in a large feedlot in Alberta (1985-1988). Can. J. Vet. J. **36**, 753, 1995.
40. Ross R. F., Young T. F.: The nature and detection of mycoplasmal immunogens. Vet. Microbiol. **37**, 369, 1993.
41. Rusvai M., Fodor L.: Occurrence of some viruses and bacteria involved in respiratory diseases of ruminants in Hungary. Acta Vet. Hung. **46**, 405, 1998.
42. Shewen P. E., Wilkie B. N.: Cytotoxin of *P. haemolytica* acting on bovine leukocytes. Infect. Immun. **35**, 91, 1982.
43. Silva S. V., Little P. B., Kaushik A.: An immunodominant epitope on 40 kilodalton outer membrane proteins is conserved among different strains of *Haemophilus (Histophilus) somnus*. Zentralbl. Bakteriologie. **282**, 449, 1995.
44. Srinand S., Ames T. R., Maheswaran S. K., King V. L.: Efficacy of various vaccines against pneumonic pasteurellosis in cattle: a meta-analysis. Prev. Vet. Med. **25**, 7, 1995.
45. Sutherland A. D., Donachie W., Jones G. F., Quirie M.: A crude cytotoxin vaccine protects sheep against experimental *Pasteurella haemolytica* serotype A2 infection. Vet. Microbiol. **19**, 175, 1989.
46. Stefaniak T., Balbierz H., Chełmońska-Soyta A., Molenda J., Nowacki W., Nikołajczuk M.: Program immunoprofilaktyki infekcji *Haemophilus somnus* u bydła. Życie Wet. **69**, 246, 1994.
47. Tigges M. G., Loan R. W.: Serum antibody response to purified *Pasteurella haemolytica* capsular polysaccharide in cattle. Am. J. Vet. Res. **54**, 856, 1993.
48. Van Donkersgoed J., Potter A. A., Mollison B., Harland R. J.: The effect of a combined *Pasteurella haemolytica* and *Haemophilus somnus* vaccine and a modified-live bovine respiratory syncytial virus vaccine against enzootic pneumonia in young beef calves. Can. Vet. J. **35**, 239, 1994.
49. Van Donkersgoed J., Ribble C. S., Boyer L. G., Townsend H.: Epidemiological study of enzootic pneumonia in dairy calves in Saskatchewan. Can. J. Vet. Res. **57**, 247, 1993.

SUMMARY

Respiratory disease is a major cause of mortality and morbidity in young calves and the major source of economic loss for the beef cattle industry. A number of viral and bacterial agents have been implicated as initiating or complicating pneumonia. *Pasteurella haemolytica*, *Haemophilus somnus* and *Mycoplasma* sp. are common bacterial isolates from the lungs of calves with respiratory tract diseases. A more practical method to reduce the incidence of enzootic pneumonia is to maximize the calf's specific immunity to common infectious causes of pneumonia. Cattle with high levels of antibody to bacterial agents (especially their virulence factors) are resistant to respiratory diseases and animals with low levels are more likely to die of the disease.

In this review the currently available *P. haemolytica*, *H. somnus* and *Mycoplasma* sp. biologicals are described. The efficacy of the vaccines containing bacterins, modified-live bacterial cells and immunogenic components (subunits): leukotoxin, extracts of outer membrane proteins, capsular polysaccharide, lipopolysaccharide binding proteins of *P. haemolytica* are also described.