

IMUNOPROFILAKSA RESPIRATORNOG SINDROMA GOVEDA*
IMMUNOPROPHYLAXIS OF BOVINE RESPIRATORY SYNDROME**D. Rogan, S. Lazić, R. Pavlović, H. Šamanc****

Respiratorni sindrom goveda (RSG) je multifaktorijalno oboljenje koje nastaje interakcijom infektivnih mikroorganizama, životne sredine i imunološkog odgovora pojedinačnih životinja u stadu. Respiratorni sindrom goveda je predmet istraživanja u poslednjih 50 godina, ali još uvek nije jasna interakcija faktora životne sredine i infektivnih agenasa u patogenezi oboljenja, kao što jos nisu utvrđeni jedinstveni i efikasni programi imunopofilakse i oblici vakcine koje bi mogle u potpunosti da spreče pojavu oboljenja.

U radu su predstavljene osnovne koncepcije postojećih programa vakcinacije kod svih proizvodnih kategorija i uzrasta goveda. Takođe, predstavljene su sve oblici vakcina koje se koriste u imunopofilaksi RSG. Ukazano je na prednosti i nedostatke postojećih vakcina kao i na očekivanja od rekombinantnih DNK vakcina.

Ključne reči: respiratorni sindrom goveda, imunopofilaksa, rekombinantne vakcine, DNK vakcine, goveda

Uvod / Introduction

Imunopofilaksa respiratornog sindroma goveda (RSG) je izuzetno važan faktor koji doprinosi poboljšavanju zdravstvenog stanja goveda, a ujedno omogućava proizvođačima finasijsku dobit na uložena sredstva u programe vakcinacije. RSG je vrlo kompleksno oboljenje uzrokovano infektivnim agensima i faktorima neinfektivne prirode. Od infektivnih agenasa svakako primarno mesto zauzimaju virusne infekcije i to infekcije izazvane govedim herpes virusom 1 (GHV 1), virusom govede dijareje (VGD) biotip 1 i 2, parainfluencom 3 (PI 3), govedim respiratornim sincicijalnim virusom (GRSV). Od bakterijskih infekcija primarnu ulogu ima *M. hamolyticom*, *Pasturella Multocida* i *Haemophilus Somnus*.

* Rad primljen za štampu 04. 02. 2010. godine

** Dragan Rogan, D.V.M., M.Sc., Ph.D VP R&D, Bioniche Life Sciences Inc., Belleville, Ontario, Canada; dr sci. med. vet. Sava Lazić, naučni savetnik, Naučni institut za veterinarstvo "Novi Sad", Novi Sad, Srbija; dr sci. med. vet. Radovan Pavlović, naučni savetnik u penziji; dr sci. med. vet. Horea Šamanc, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Srbija

Faktori neinfektivne prirode koji najčešće doprinose RSG su: odlučivanje teladi, trgovina životinjama, transport životinja, mešanje životinja sa različitih farmi – regiona, a samim tim sa različitom epizootiološkom slikom, niske i visoke temperature, neadekvatna ishrana itd. Treba napomenuti da sem navedenih infektivnih agenasa ima indikacija da RSG mogu izazvati i drugi uzročnici (virusi, bakterije, mikoplazme i hlamidije), ali se ne može pouzdano definisati njihov udeo u nastanku RSG. Zbog toga oni neće biti predmet detaljne diskusije u ovom radu, mada o njima postoje podaci u smislu da su to oportunisti ili da su izolovani samo u pojedinačnim slučajevima, kada nije bilo moguće objasniti njihov jasan doprinos u nastanku RSG. Važno je napomenuti da se imunoprofilaksom podiže imunitet stada i time sprečava širenje infekcije i bolesti u zapatu, pa se shodno tome smanjuju i ekonomske štete. Samo dobar program imunoprofilakse uz dobar menadžment može osigurati željene rezultate. Imunoprofilaksa nije nadoknada za manjkavosti ostalih mera u odgoju životinja i od imunoprofilakse nije realno očekivati da je sama po sebi dovoljna garancija za uspešan zdravstveni odgoj životinja.

Etiologia respiratornog sindroma goveda / *Etiology of Bovine Respiratory Syndrome*

Respiratorni sindrom goveda je vrlo kompleksno oboljenje i nastaje kao posledica infekcije izazvane virusima, bakterijama ali i uslovima koji izazivaju stres i umanjuju imunološki odgovor životinja prema infektivnim agensima. Izvesno je da RSG nije rezultat infekcije sa jednim infektivnim uzročnikom nego je najčešće interakcija između dva organizma, najčešće bakterije i virusa, koji su iskoristili imunokompromitovani status životinja nastao kao posledica uticaja sredine u kojoj se životinje nalaze. Iako je RSG puno ispitivan u poslednjih 50 godina, ipak nema jasnog i jedinstvenog odgovora na pitanje o njegovom nastanku, mada se može reći da virusne i bakterijske infekcije najčešće doprinose oboljenju (lično iskustvo).

Potvrda za navedeno mišljenje je to što se u eksperimentalnim uslovima RSG može jednostavno izazvati sa GHV 1 i *M. Haemolytica*, a što nije slučaj sa ostalim infektivnim agensima. Od virusnih infekcija najvažniji etiološki agensi (primarni uzročnici) su: bovine herpes virus 1 (BHV 1), virus parainfluence 3 (PI 3), goveđi virus diareje (GVD) i goveđi respiratorni syncicialni virus (GRSV).

U Republici Srbiji, ispitivanjima uticaja GHV na pojavu respiratornog sindroma poklanjana je velika pažnja. Vršena su brojna ispitivanja kojima je dokazano da je GHV često bio neposredni uzročnik respiratornog sindroma. Utvrđeno je da je infekcija goveda ovim virusom značajno raširena, pogotovo u većim zapatima goveda. U pojedinim većim zapatima industrijskog načina odgoja goveda, utvrđeno je da seroprevalenca infekcije iznosi čak i više od 50% (Lazić i sar., 1995). U cilju povećanja proizvodnje u govedarstvu, ranije kao i sada, priplodni materijal se često nabavljao upravo iz velikih zapata, pa se prometom inficiranih priplodnih grla infekcija GHV raširila i u male zapate goveda (Lazić i sar., 2008).

Međutim, u našem govedarstvu ne sme se zanemariti uticaj i ostalih virusa, a posebno virusa PI 3. Prema nedavno objavljenim rezultatima (Lazić i sar., 2009) u jednom tovilištu goveda došlo je do pojave respiratornog sindroma, uzrokovanog virusom PI 3, posle višekratne manipulacije grlima (prebacivanjem iz jednog u drugi boks i sprovođenja imunoprofilakse).

Tokom RSG izolovani su i drugi virusi (uzročnici sa nedovoljno objašnjenom ulogom u RSG) kao virus kataralne groznice (VKG), goveđi adenovirus (GAV), goveđi rino virus (GRV), goveđi reovirus (GRV), goveđi kalcivirus (GKV), goveđi korona virus (GKV – najčešće izolovan kod teladi sa ili bez tipičnog RSG), goveđi parvovirus (GPV) i goveđi enterovirus (GEV). Uloga ovih virusa nije jasna i njihov doprinos RSG nije u potpunosti objašnjen, izuzev goveđeg korona virusa (GKV).

Tabela 1. Faktori koji su odgovorni za nastanak RSG /
Table 1. Factors responsible for occurrence of BRS

Faktori stresa / <i>Stress factors</i>	Virusni uzročnici / <i>Viral causes</i>	Bakterijski uzročnici / <i>Bacterial causes</i>	Mikoplazme / <i>Mycoplasmas</i>	Hlamidije / <i>Chlamidiae</i>
Visoke temperature / <i>High temperatures</i>	BHV-1*	<i>M. haemolytica</i> *	<i>M. bovis</i>	<i>Chlamidia spp.</i>
Niske temperature / <i>Low temperatures</i>	PI-3*	<i>H. somnus</i> *	<i>M. dispar</i>	
Prašina / <i>Dust</i>	BVD* tip 1 i 2 / <i>types 1 and 2</i>	<i>P. multocida</i>	<i>M. hyorhinis</i>	
Vlažnost / <i>Humidity</i>	BRSV*	<i>Actinomyces pyogenes</i>	<i>Ureaplasma diverse</i>	
Povrede / <i>Injuries</i>	Adenovirusi / <i>Adenoviruses</i>	<i>Mycobacteria bovis</i>	<i>M. bovirhinis</i>	
Zamor / <i>Tiredness</i>	Rinovirusi / <i>Rinoviruses</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Dehidracija / <i>Dehydration</i>	Herpesvirus IV	<i>Staphylococcus aureus</i>		
Neuhranjenost / <i>Malnutrition</i>	Enterovirusi / <i>Enteroviruses</i>			
Uznemiravanje / <i>Anxiety</i>	MCF			
Iritirajući gasovi / <i>Irritating gases</i>	Reovirusi / <i>Reoviruses</i>			
Ishrana / <i>Diet</i>	Kalcivirusi / <i>Calciviruses</i>			
Hirurški zahvati / <i>Surgical procedures</i>				

* Uzročnici za koje se pouzdano zna da imaju primarnu ulogu u izazivanju oboljenja /

* Causes reliably known to have primary role in causing disease

Primarni bakterijski uzročnici su: *Mannhemia haemolytica*, *Haemophilus somnus*, *Pasturella multocida* (najčešće izolovana kod mlečnih krava). Svakako da treba napomenuti da ostali bakterijski uzročnici, kao što su: *Actinomyces pyogenes*, *Mycobacteria bovis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* kao i *Mycoplasma dispar*, *Mycoplasma hyorhines*, *Ureplasma diversum* i *Chlamidia spp.*, imaju određeni doprinos, mada se ipak ne može jasno definisati da li su oni primarni uzročnici ili su oportuni patogeni, koji iskoriste mogućnost da se replikuju usled oslabljenog imunološkog odgovora domaćina zbog postojeće infekcije virusima. Predispozicija za RSG nije u potpunosti zavisna od infektivnih agenasa nego je ona uslovljena neadekvatnim transferom kolostruma, poremećajima mukocilijarne sposobnosti sluzokože traheje i većih bronhusa da odstrane patogene sa trepljastog epitela, neadekvatnog nespecifičnog i specifičnog imunološkog odgovora, neadekvatne ishrane, dehidracije, ventilacije, transporta, drastično visokih i niskih temperatura, generalno zbog stresa. Faktori koji su odgovorni za nastanak RSG su navedeni u tabeli 1.

Imunoprofilaksa i menadžment / *Immunoprophylaxis and Management*

Vakcinacija goveda protiv uzročnika respiratornog sindroma goveda (RSG) je vrlo važan postupak u prevenciji i kontroli oboljenja. Imunizacija goveda protiv infektivnih agenasa koji izazivaju RSG ipak treba shvatiti samo kao jedan u nizu postupaka koji doprinose boljem zdravstvenom stanju goveda, a imunoprofilaksa se nikako ne sme shvatiti kao zamena za neadekvatnu ishranu, ventilaciju objekta, higijenu, karantin, kao i ostale mere zdravstvene zaštite životinja. Programi vakcinacije doprinose zaštiti od infektivnih uzročnika RSG, ali nije realno očekivati da se primenom imunoprofilakse postigne maksimalan imunološki odgovor kod svih životinja. Ipak, sa sigurnošću se može reći da se vakcinacijom generalno povećava imunitet stada – **heard immunity**, što je svrha imunoprofilakse, pa i ako dođe do infekcije pojedinih jedinki, infekcija se neće širiti u celom zapatu i na taj način će se umanjiti ekonomski gubitak proizvođača. Važno je napomenuti da nema univerzalnog plana za vakcinaciju životinja svih starosnih doba i tipova uzgoja, na primer teladi i mlečnih krava ili priplodnih junica i tovne junadi. Zbog toga se programi vakcinacije podešavaju prema tipu uzgoja životinja i njihovoj starosti. Svaki zapat zahteva sopstveni program vakcinacije i u direktnoj je zavisnosti od epizootičke slike farme ili regiona odakle su životinje nabavljene, menadžmenta, načina smeštaja, ishrane itd. Tokom određivanja programa imunoprofilakse mora se voditi računa da li je reč o priplodnim jedinkama ili tovnim junadima kao i uzrastu životinja i u skladu sa tipom uzgoja odrediti da li treba upotrebiti žive atenuisane vakcine, inaktivisane vakcine, subjedinične ili marker vakcine. Tokom određivanja programa vakcinacije treba uzeti u obzir troškove programa i potencijalnu dobit vlasniku i potom odrediti program.

Neadekvatni programi imunoprofilakse onemogućavaju realizovanje programa zdravstvene zaštite i mogu prouzrokovati znatne ekonomske štete.

Zbog toga program imunoprofilakse treba pripremiti u saradnji sa proizvođačem, veterinarom i lokalnom epidemiološkom službom uz detaljnu analizu seruma i utvrđivanja titra antitela na primarne infektivne uzročnike respiratornog sindroma.

Među naučnicima su podeljena mišljenja koji program imunoprofilakse treba koristiti u cilju sprečavanja RSG. Pre četrdeset godina uveden je „**pre-conditioning program**” ili pripremni program u odgoju teladi-junadi, a koji se sastoji u imunizaciji, hiruškoj intervenciji i tretmanu životinja protiv parazita. Da bi se ovaj program usvojio potrebno je odlučiti telad 45 dana pre transporta i prodaje tovilištima i tokom tog perioda navikavati telad da jedu koncentrovanu hranu i da piju vodu iz automatskih pojilica. Pripremni program omogućava odgoj junadi sa visokim kvalitetom i sa smanjenim procentom oboljenja i smrtnosti, a što utiče na smanjenje finasijskih gubitaka, poboljšanje zdravlja junadi koja imaju vrlo dobru konverziju hrane i omogućavaju vlasnicima veću zaradu na uložena sredstva. Postoji jedan drugi program koji je vrlo sličan prethodnom, „**preweaning program**” – program pre odlučivanja, a podrazumeva vakcinaciju teladi još dok se hrane mlekom, hirurški zahvat uklanjanja rogova i tretiranje antiparaziticima (Engelken, 1997).

Vakcinacija teladi pre odlučivanja nije dovoljna da se obezbedi dugoročan imunološki odgovor, pa je zbog toga potrebno posle transporta životinja u tovilišta izvršiti revakcinaciju da bi se obezbedio dugoročan i odgovarajući imunološki odgovor. Nameće se pitanje kad životinje treba vakcinisati po dolasku u tovilišta i da li treba upotrebiti žive, subjedinične, inaktivisane ili marker vakcine. Životinje po dolasku u tovilišta treba odmoriti 48 časova, a potom vakcinisati. Intranazalna vakcinacija živim vakcinama ima prednosti u odnosu na inaktivisane vakcine zato što izaziva snažan nespecifičan imunološki odgovor u nazalnoj sluzokoži, koji se može detektovati već šest časova po vakcinaciji, a održava se sve do pojave IgA klase, a ne retko i do sekundarnog sistemskog IgG imunološkog odgovora kod prethodno vakcinisanih ili inficiranih jedinki. Nedostatak intranazalne vakcinacije je aplikacija vakcine, ali je neosporno da žive vakcine aplikovane u nosnu šupljinu izazivaju snažan imunološki odgovor na sluzokoži nosa, koja inače predstavlja „**vrata infekcije**” za većinu uzročnika respiratornih oboljenja. Intramuskularna vakcinacija sa živim vakcinama se takođe može koristiti, ali ne izaziva nespecifičan imunološki odgovor u nosnoj sluzokoži i samim tim omogućava infekciju seronegativnih životinja prispelih u tovilišta i širenje infekcije. Inaktivisane vakcine ne indukuju nespecifičan imunološki odgovor u nosnoj šupljini u prva 24 časa i nepreporučuju se tokom mešanja životinja sa više lokaliteta.

Za sprovođenje adekvatnog programa zaštite veterinar i epizootiolog treba da uzmu u obzir epizootiološku sliku područja kao i farme sa koje životinje dolaze, epizootiološku sliku područja gde će se uzgajati, te tip uzgoja za koji su životinje namenjene (tov ili priplod), imunološki status životinje za prethodno navedene virusne i bakterijske antigene (serološki pregled krvnog seruma treba izvršiti na reprezentativnom broju životinja), tip mandžmenta na farmi, mogućnost da se nabave vakcine itd. (Rogan, 2007).

Vakcine / Vaccines

Vakcinacija je najvažnija metoda zaštite životinja od infektivnih oboljenja. Sa sigurnošću se može konstatovati da u humanoj i veterinarskoj medicini nijedan drugi postupak nije imao takav značaj u smanjenju oboljevanja i smrtnosti kao i poboljšanju opšteg zdravstvenog stanja životinja i ljudi kao što su imali programi vakcinacije (Rogan i Babiuk, 2005). Trenutno najveći broj registrovanih bakterijskih i virusnih vakcina čine žive atenuisane ili inaktivisane vakcine. Žive atenuisane vakcine su vrlo efikasne u stvaranju dugog imunološkog odgovora. Međutim, one predstavljaju potencijalni rizik pri vakcinaciji steonih krava i imunokompromitovanih životinja zbog njihove sposobnosti da povrate **virulentnost**, a samim tim doprinesu infekciji i širenju oboljenja, pa se pitanje rizika njihove upotrebe konstantno pokreće. Inaktivisane vakcine se ne mogu replikovati. Zamera im se da ne izazivaju snažan imunološki odgovor kao žive vakcine, posebno ne ćelijski imunološki odgovor, i generalno se smatra da su inferiornije u odnosu na žive. Međutim, efekat inaktivisanih vakcina treba sagledavati u zavisnosti od tipa antigena i adjuvansa kao i očekivane dužine imunološkog odgovora. U poslednje vreme vrši se pritisak na proizvođače vakcina od strane državnih organa odgovornih za registraciju vakcina da se striktno definišu zaštitni antigeni i da se samo oni uključe u sastav vakcine, a da se izostave toksini vezani za mikroorganizam, na primer endo i egzo toksini kao i strukturni proteini ukoliko nisu zaštitni antigeni. Subjedinične vakcine dobijene rekombinantnom tehnologijom, DNK vakcine i vakcine proizvedene u nepatogenim vektorima ne sadrže nezaštitne -nepotrebne supstance i iz tog razloga se preporučuju od strane istraživača i nadležnih državnih organa.

Subjedinične vakcine / Subunit vaccines

Subjedinične vakcine sadrže samo zaštitni antigen ili antigene, a ne sadrže komponente mikroorganizama koji nisu potrebni u stvaranju zaštitnog imuniteta. Subjedinične vakcine su u početku dobijane tako što su se bakterije i virusi množavali konvencionalnim metodama, a zaštitni antigeni izdvajali hemijskim postupcima. Navedeni način dobijanja subjediničnih vakcina je poskupljivao proces proizvodnje, a u isto vreme predstavljao opasnost da se nađu patogeni mikroorganizmi tokom množavanja u spoljašnjoj sredini i potom izazovu infekciju kod životinja. Svakako da je opasnost mnogo veća ukoliko se radi o patogenima iz grupe 3. Rezultati istraživanja u molekularnoj biologiji i genetskom inženjeringu su imala presudnu ulogu u istraživanjima vezanim za proizvodnju vakcina, jer su obezbedili odgovarajuće tehnike, koje su omogućile proizvodnju pojedinačnih zaštitnih subjediničnih proteina u prokariotskim i eukariotskim sistemima. Naučni pristup proizvodnje subjediničnih antigena rekombinantnom tehnologijom podrazumeva kloniranje gena koji kodira zaštitni protein u sekundarni nepatogeni organizam koji vrši ekspresiju zaštitnog antigena u nativnoj formi. Ekspresovani protein se može potom proizvesti konvencionalnim metodama ili se

može vršiti vakcinacija posredstvom živog nepatogenog organizma, na primer bakterije koja se razmnožava u organizmu životinje, ali ne izaziva oboljenje. Rekombinantne subjedinicne vakcine u potpunosti eliminišu rizik vezan za manipulaciju sa patogenim organizmom, a pogotovo rizik koji omogućava povratak virulencije kod živih vakcina ili nepotpunu inaktivaciju kod inaktivisanih (Van Donkersgoed i sar., 1993; Greensfelder, 2000; Mortensen i Sogard, 1999).

Žive vakcine / Live vaccines

Klasifikacija živih vakcina može se izvršiti prema postojećim tehnologijama proizvodnje na:

- a) konvencionalne žive vakcine,
- b) žive atenuisane vakcine sa isečenim genom i
- c) rekombinantne nepatogene žive vektor vakcine.

a) Konvencionalne žive virusne i bakterijske vakcine su dobijene selekcijom atenuisanih mutanata koji poseduju sposobnost da izvrše infekciju, ali poseduju smanjenu ili potpunu nesposobnost da izazovu oboljenje sa tipičnom kliničkom slikom. Mutacije su izazvane najčešće hemijskim sredstvima, temperaturom ili su nastale spontano. Važno je imati na umu da navedene mutacije nisu u potpunosti defenisane na nivou genoma i njima se ne može jasno odrediti stepen atenuacije pa zbog toga nisu retki slučajevi da su ove vakcine povratile virulenciju i izazvale oboljenje (Mortensen i Sogard, 1999). Treba istaći da se posle direktne aplikacije ovih vakcina stvara efikasna i duga imunološka zaštita, uključujući i humoralni i ćelijski imunitet, kao i nespecifični imunološki odgovor. Bez obzira na opravdanu sumnju da ove vakcine mogu da povrate virulenciju, trenutno se u veterinarskoj medicini koristi znatan broj vrlo efikasnih živih konvencionalnih vakcina.

b) Gen-isečene atenuirane vakcine su vrlo pouzdane i zahvaljujući rekombinantnoj tehnologiji danas je vrlo lako utvrditi odgovorne virulentne gene patogenih organizama, a samim tim ih i odstraniti. Na taj način se povećava njihova efikasnost, a smanjuje rizik povratka virulencije. Prva komercijalna gen-isečena vakcina jeste gE' Aujeskijeve bolesti, koja se upotrebljava za eradikaciju Aujeskijeve bolesti u Evropi i SAD. Nedavno je proizvedena gen-isečena vakcina protiv Aujeskijeve bolesti gde su isečeni gE', gG', TK' geni. Od ove žive atenuirane vakcine se očekuje da doprinese još bržoj eradikaciji Aujeskijeve bolesti. Sa sigurnošću se može reći da će ovaj tip vakcina biti sve više i više u upotrebi, jer naučni radnici smatraju da su neškodljive i da nose relativno mali rizik povratka virulencije, pošto je njihov nivo atenuacije jasno kontrolisan (Rogan i Babiuk, 2005).

c) Rekombinantne nepatogene žive vektor vakcine sadrže genetske informacije za zaštitne antigene patogenih organizama. One izazivaju blagu infekciju, ali ne i oboljenje. Najčešće se koriste gram negativne bakterije, kao na primer *Escherichia coli* i *Salmonella typhimurium*. U njihov genom su ugrađene genetske

informacije zaštitnih antigena drugih mikroorganizama, pa se nazivaju vektorima, a vakcine vektor vakcine.

Virusi, takođe, služe kao vektor vakcine. Najčešće se upotrebljavaju virusi sa velikim genomom što omogućava isecanja dela njihovog genoma koji nije potreban za replikaciju i strukturu, a na isečeno mesto se ubacuju zaštitni antigeni željenog organizma. Do sada su se najčešće koristili *Pox* virusi – vakcinia virus vektor, a rezultati su pokazali da je vakcina bila efikasna u stvaranju zaštitnog imuniteta, kako humoralnog tako i ćelijskog. Vakcinia virus vektor pokazala je znatnu efikasnost kao rekombinantni živi vektor u eksperimentalnim ispitivanjima. Pri ekspresiji gG proteina virusa besnila kao površinskog antigena posle oralne imunizacije, zaštitni imunološki odgovor je bio iznad svih očekivanja. Vakcinia virus kao vektor bila je vrlo efikasna pri ekspresiji gD proteina Aujeskijeve bolesti tokom intramuskularne imunizacije svinja. Trenutno je registrovan znatan broj vakcina u kojima su vektori poks virusi, ali da bi se izbegle neželjene posledice i izazivanje bolesti, za imunizaciju sisara se sve više koriste ptičji poks virusi jer se oni ne umnožavaju u ćelijama sisara.

Jedan od nedostataka živih vektor vakcina je to što izazivaju znatan imunološki odgovor na vektor pa revakcinacija sa njima nije u potpunosti uspešna jer blokira umnožavanje vektora. Zbog navedenih nedostataka pribegava se vakcinaciji životinja na sluzokožama pošto ***mukozni imunološki odgovor ne traje dugo u poređenju sa sistemskim***. Upotreba ptičijih poks virusa kao vektora je isto važna jer sisari nemaju antitela na ptičije poks viruse. Međutim, treba imati na umu da učestale imunizacije sa istim vektorom ipak dovode do stimulacije imunološkog odgovora na vektore, pa zbog toga treba menjati vektor tokom revakcinacije životinja.

Marker vakcine i eradicacija oboljenja /

Marker vaccines and eradication of disease

Da bi se odredio efikasan program eradikacije oboljenja treba obezbediti dijagnostičke postupke koji će razlikovati vakcinisane životinje (imunizovane životinje) od životinja inficiranih prirodnim putem (kliconoše). To se postiže tako što se proizvode vakcine koje ne poseduju jedan ili više antigena, a samim tim vakcinisane životinje neće posedovati antitela za nepostojeće antigene, što će ih razlikovati od inficiranih sa divljim-prirodnim organizmom. Koncept eradikacije se zasniva na principu „***Differentiate infected from vaccinated individuals***“ ili jos poznat kao DIVA, a što znači „***Razlikovati inficirane od vakcinisanih jedinki***“. Prva gen isečena živa atenuisana vakcina bila je prirodni mutant koja nije posedovala glikoprotein E (gE⁻) virusa Aujeskijeve bolesti, a poznata je kao Barta vakcina (Barta je poznati Mađarski virusolog koji je izolovao i opisao virus od kojeg je proizvedena vakcina). Marker vakcina za eradikaciju GHV 1 (Bosch i sar., 1997) se vrlo uspešno koristi za eradikaciju GHV-1 jer vakcina ne sadrži gE dok sadrži ostale zaštitne antigene GHV-1 (Rogan, 2007).

Oblici vakcina sa potencijatorima imunološkog odgovora /

Formulation of vaccines with potential immunological response

Subjedinične kao i inaktivisane vakcine zahtevaju specifične potencijatore-adjuvanske da bi inicirale imunološki odgovor vrlo sličan onom indukovanom tokom prirodne infekcije. Generalno je prihvaćeno da se optimalan imunološki odgovor postiže kad se vakcina inokuliše istim putem kojim i infektivni organizam vrši infekciju. Iz tog razloga oblik vakcine je vrlo bitan za dobijanje efektivne vakcine, jer adjuvans mora biti kompatibilan sa putem administracije kao i sa antigenom. Definicija adjuvansa je vrlo jednostavna i mogla bi se formulirati na sledeći način „svaka komponenta dodata antigenu sa ciljem da se poveća imunološki odgovor na antigen tokom vakcinacije”. Znatno broje hemijskih i bioloških komponenti povećava imunološki odgovor zaštitnih antigena uključujući aluminijumske soli, mineralna ulja, toksin kolere, labilni toksin *E. coli* itd. U poslednje vreme nekoliko klasa drugih komponenata, uključujući imunostimulativni kompleks (ISCOM), liposome, virosome, mikročestice i nanopartikule, upotrebljavaju se kao nosači antigena i pokazale su se kao vrlo potentni adjuvansi, jer snažno povećavaju intenzitet i dužinu imunološkog odgovora. Subjedinične i inaktivisane vakcine su u potpunosti zavisne od adjuvansa, zbog toga što adjuvansi ispoljavaju svoju aktivnost višestruko i time omogućavaju znatno intenzivniji imunološki odgovor. Adjuvansi dominantno ispoljavaju svoj potencirajući efekat kroz jedan od tri sledeća mehanizma. Prvi mehanizam je „depo efekat”, kada adjuvansi predstavljaju antigen imunološkom sistemu posredstvom fizičke asocijacije sa imunološkim ćelijama tako da „**adjuvans-antigen kompleks**” bude izložen dovoljno dugo i u dovoljnoj količini da izazove snažan imunološki odgovor. Drugi mehanizam delovanja adjuvansa je podsticanjem „**innate immunological response – nespecifičnog imunološkog odgovora**”, a samim tim obezbeđuje i vrlo brzu zaštitu protiv patogena posredstvom fagocitoze, interleukina, interferona, kompleksa itd. Nespecifični imunološki odgovor potom kvalitativno i kvantitativno usmerava imunološki sistem prema specifičnom antigenu i tako određuje da li će dominirati ćelijski ili humoralni imunološki odgovor. Treći mehanizam delovanja adjuvansa ispoljava se menjanjem konformacije antigena, pa utiče na prethodna dva mehanizma – **depo efekat i nespecifični imunološki odgovor**.

Stimulacija imunološkog odgovora na sluzokožama /

Stimulation of immunological response on mucous membrane

Tradicionalno vakcine su se aplikovale intramuskularno u ekonomski značajnije delove mišićnog tkiva i vrlo često su se ti delovi mišićnog tkiva odstranjivali zbog depo efekata adjuvansa i nekroze tkiva kao i čestog nalaza injekcione igle. Zbog bezbednosti i iz ekonomskih razloga predloženo je da se sprovodi supkutana vakcinacija. Međutim, važno je istaći da intramuskularni i supkutani put administracije vakcine vrlo dobro podstiču sistemski imunološki odgovor, ali u isto vreme izazivaju vrlo slab lokalni imunološki odgovor na sluzokožama. Mukozni

imunološki odgovor je izuzetno važan u sprečavanju infekcije i oboljenja izazvanih uzročnicima respiratornih oboljenja zbog podsticanja stvaranja IgA klase koji je ključan faktor u sprečavanju vezivanja i penetracije patogena na površinu sluzokože nosa – vrata infekcije za uzročnike respiratornog sindroma goveda. Administracija vakcine na površinu sluzokože, kao na primer sluzokože nosa, vrlo je efikasan način za podsticanje imunološkog odgovora. Važno je napomenuti da su sve mukozne površine u organizmu međusobno povezane **zajedničkim imunološkim sistemom** (*common mucosal immune system* – CMIS) tako da administracija zaštitnog antigena na jednoj površini sluzokože stimuliše antigen-specifične limfocite koji migriraju i obezbeđuju kompletnu imunološku zaštitu na svim mukozama, bez obzira na mesto gde je antigen aplikovan (Bowersock i Martin, 1999; McDermott i Bienstock, 1979; Mesteckey, 1987). Administracija žive atenuirane vakcine BHV 1 i PI 3 na sluzokožu nosa pokazala se vrlo efikasnom protiv veštačke infekcije sa virulentnim virusima BHV 1 i PI 3 čak 60-72 časa posle vakcinacije (Thomson i sar., 1986). Ovi podaci nedvosmisleno opravdavaju upotrebu živih vakcina pogotovo kad se želi postići rani imunološki odgovor, što je slučaj tokom kupovine teladi i junadi sa različitih lokacija, a potom uzgoja u zajedničkom objektu.

Programi vakcinacije / *Vaccination programmes*

Kao što je prethodno navedeno, nema jedinstvenog programa vakcinacije za sve tipove uzgoja životinja i, shodno tome, program vakcinacije treba prilagoditi svim faktorima koji doprinose nastanku oboljenja (tabela 1).

Izbor programa vakcinacije je vrlo važan ali ga uvek treba razmatrati u odnosu na faktore koji doprinose stresu, menadžmentom, tipom odgoja itd. Generalno, pri izboru vakcina treba uvek imati na umu da su žive vakcine efikasnije i da znatno intenzivnije stimulišu ćelijski i humoralni imunološki odgovor kao i nespecifični imunološki odgovor. Treba imati u vidu da žive atenuisane vakcine ne treba koristiti za vakcinaciju steonih životinja, zbog mogućnosti izazivanja pobačaja. Ukoliko je vakcinacija živim atenuisanim vakcinama ipak preporučena, treba je sprovoditi u periodu zasušenja. Preporuka je da se revakcinacija živim vakcinama sprovede najmanje 15 dana pre koncepcije. Svakako da su žive atenuisane vakcine sa isečenim genom kao i rekombinantne nepatogene žive vektor vakcine mnogo praktičniji i racionalniji izbor.

Realnost je da u tovilišta dolaze telad i junad sa različitih regiona i da sa sobom donose svoju mikrofloru kao i sopstveni imunološki status. Veći broj jedinki dospelih u tovilišta poseduje antitela za uzročnike RSG dok manji broj životinja ne poseduje specifična antitela. Izvestan broj životinja će po dolasku u tovilišta vrlo brzo ispoljiti kliničku sliku RSG, pa su te jedinke rezervoar infekcija i predstavljaju potencijalnu opasnost za seronegativne životinje u zapatu. Iz navedenih razloga mora se voditi računa da se što pre uradi vakcinacija i poboljša imunitet stada.

Vakcinacija steonih krava / *Vaccination of pregnant cows*

Svakako treba imati na umu da se sa imunoprofilaksom ne počinje u tovilištima već vakcinacijom steonih krava protiv uzročnika respiratornih oboljenja goveda (GHV 1, PI 3, GRSV, BVD biotip 1 i 2 kao i sa *M. haemolyticom* i *H. somnus*). Vakcinacijom steonih krava postiže se visok titar antitela za navedene uzročnike u kolostrumu, što će omogućiti zaštitu teladi u prva 2-4 meseca života posredstvom kolostralnih antitela. Treba voditi računa da se revakcinacija steonih krava mora izvršiti najmanje 15 dana pre teljenja da bi se dobio dobar imunološki odgovor, a time i dobra zaštita teladi. Vakcinacija se može vršiti inaktivisanim vakcinama, živim gen-isećenim vakcinama ili živim vektor vakcinama, a svakako i marker vakcinama (najčešće GHV 1 marker vakcinom). Serološkim pregledom uzoraka krvi teladi i određivanjem stepena transfera specifičnih antigena vrši se provera imunološkog statusa zapata i planiraju se dodatne mere imunoprofilakse. Revakcinaciju steonih krava treba vršiti jednom godišnje i to u poslednjoj trećini graviditeta.

Vakcinacija visokogravidnih krava, kao mera zaštite teladi od respiratornog sindroma, a pre svega od infekcije GHV, je često sprovedena i u mnogim zapatima goveda u Republici Srbiji. Postoji više literaturnih podataka o efektima sprovedenja ovakve mere. Vakcinacijom i revakcinacijom visokogravidnih krava „IBEROL-PLUS” vakcinom (Vet. zavod „Zemun”) prosečna vrednost titra antitela protiv GHV u krvnom serumu je iznosila 112,99, a u kolostralnom serumu 982,29, što je nekoliko puta više nego u uslovima prirodne infekcije ovim virusom (Lazić i sar., 1995). Upotrebom „IFFAVX” (Rhone Merieux-Lion) vakcine protiv GHV, takođe je postignut visok nivo antitela protiv ovog virusa, ne samo u krvi steonih krava, već i u kolostrumu (Lazić i sar., 1991). Međutim, jedan od najefikasnih pokazatelja uspešnosti vakcinacije krava u periodu visokog graviditeta predstavlja imunološki status teladi koja potiče od krava vakcinisanih protiv GHV. Ukoliko novorođena telad uzmu blagovremeno i u dovoljnim količinama kolostrum od svojih vakcinisanih krava, kod njih se dva dana posle rođenja može utvrditi značajno viši nivo antitela protiv GHV, nego kod teladi od nevakcinisanih krava (Lazić i sar., 1998; Lazić i sar., 2001). Perzistencija ovih antitela je takođe duža kod teladi poreklom od vakcinisanih, nego kod teladi od nevakcinisanih krava. Na taj način se smatra da su telad poreklom od vakcinisanih krava ipak bolje zaštićena nego telad koja potiču od nevakcinisanih krava.

Vakcinacija teladi / *Vaccination of calves*

Intramuskularna vakcinacija teladi protiv uzročnika RSG nije preporučljiva u prva dva meseca života ukoliko se serološkom proverom utvrdi prisustvo pasivnih antitela za vakcinalne antigene. Treba izbegavati i subkutnu vakcinaciju teladi, jer će se specifična antitela vezati za epitope antigena i skoro u potpunosti blokirati imunološki odgovor. Ukoliko se vakcinacija vrši zbog potencijalnog rizika od RSG, kao na primer transporta teladi ili mešanja teladi sa različitim geografskih područja, onda to treba raditi sa živim vakcinama, a vakcinu obavezno

aplikovati intranazalno, pošto na površini nosne sluzokože nema ili ima vrlo malo specifičnih antitela koja bi neutralisala virus i blokirala imunološki odgovor.

Imunoprofilaksu teladi, koja se zalučuju sa dva meseca starosti, treba sprovoditi intranazalno sa živom vakcinom u prvoj nedelji života, a revakcinisati u šestoj nedelji. Ovaj program omogućava pouzdanu zaštitu teladi po zalučivanju, tokom transporta kao u pre-tovilištima i tovilištima, a što zavisi od tipa menadžmenta i uzgoja. Vakcinacija teladi bez specifičnih maternalnih antitela može se izvršiti vrlo rano (u prvoj nedelji života) i ukoliko se telad transportuju u tovilišta treba voditi računa da prođe najmanje 15 dana (poželjno 3-4 nedelje) od prve vakcinacije, kako bi se postigao što bolji imunološki odgovor. Po transportu teladi u tovilišta potrebno je posle 48 časova izvršiti intranazalno revakcinaciju živom vakcinom, ukoliko revakcinacija nije izvršena 15 dana pre transporta i objedinjavanja teladi u pre-tovilištima i tovilištima. Poželjno je da se vakcinacija i revakcinacija teladi protiv RSG izvrši najmanje 15 dana pre njihovog zalučivanja. To je moguće u takozvanom sistemu uzgoja „krava-tele” kad se telad zalučuju sa 4-5 meseci starosti.

Vakcinacija tovne junadi / *Vaccination of fattening calves*

Prispelu telad i junad u pre-tovilište (zavisi od tipa menadžmenta) ili tovilište treba vakcinisati 48 časova po dolasku u tovilišta, ukoliko nisu prethodno vakcinisana, a revakcinisati ih 6-8 nedelja kasnije. Svakako se treba pridržavati uputstava proizvođača vakcine. Vakcinaciju treba sprovesti sa vakcinom koja sadrži primarne uzročnike RSG, a to su: GHV 1, GRSV, VGVD biotip 1 i 2, PI 3 kao *M. haemolytica* i *H. somnus*. Ukoliko su telad vakcinisana pre dolaska u tovilišta treba ih revakcinisati 48 časova po dolasku. Posle izvršene revakcinacije 3-4 nedelje kasnije treba uraditi serološka ispitivanja na reprezentativnom broju životinja i odrediti titar antitela protiv GHV 1, GRSV, VGD biotip 1 i 2, PI 3 kao i na *M. haemolytica* i *H. somnus* i na osnovu nalaza titra antitela, menadžmenta i opšte epizootiološke situacije odrediti da li treba vršiti još jednu vakcinaciju do kraja tova. Treba koristiti marker, žive gen-isečene, vektor vakcine i inaktivisane vakcine. Procedura po kojoj se prva vakcinacija vrši živom vakcinom, a revakcinacija sa inaktivisanom vakcinom ima mnogo prednosti, mada ima i suprotnih podataka (Bosch i sar., 1997).

Vakcinacija priplodnih junica / *Vaccination of breeding heifers*

Vakcinacija ženske teladi namenjene za priplod je vrlo slična vakcinaciji tovne junadi, s tim što treba imati na umu da, ukoliko uslovi dozvoljavaju, junice treba vakcinisati ili revakcinisati najmanje 15 dana pre objedinjavanja ženskih grla sa različitih lokaliteta. Mora se voditi računa da junice budu revakcinisane najmanje 15 dana pre veštačkog osemenjavanja. Vakcinaciju treba sprovesti vakcinama koje sadrže primarne uzročnike RSG. Treba koristiti marker, žive gen-isečene, vektor vakcine i inaktivisane vakcine. Ima predloga da se prva vakcinacija junica vrši inaktivisanom vakcinom, a revakcinacija živom, ali to često nije

praktično. Ukoliko se serološkim ispitivanjima utvrdi da gravidne junice treba još jednom vakcinisati, onda se preporučuju inaktivisane ili žive gene-isečene vakcine.

Idealna vakcina / *Ideal vaccine*

Bez obzira na značajna dostignuća u oblasti vakcinologije u poslednjih 40 godina još uvek nije proizvedena idealna vakcina. Od idealne vakcine se očekuje da bude multivalentna, da stvara zaštitni imunološki odgovor kod novorođene teladi bez obzira na prisustvo kolostralnih antitela, da im stvara dugu imunološku zaštitu posle jednokratne vakcinacije, da ne izaziva lokalne i/ili sistemske reakcije i da se ne aplikuje špricom i injekcionom iglom (Rogan i Babiuk, 2005).

Ovakav opis idealne vakcine nameće pitanje da li je moguće proizvesti takvu vakcinu, s obzirom na ogroman progres u poslednje četiri decenije u vakcinologiji. Međutim, sa sigurnošću se može potvrditi da dobra naučna osnova znanja postoji i da će se takva vakcina verovatno i proizvesti, ali pitanje je da li će ekonomska opravdanost upotrebe takve vakcine biti prihvaćena i u veterinarskoj medicini.

Zaključak / *Conclusion*

Respiratorni sindrom goveda je interakcija između infektivnih mikroorganizama, životne sredine i imunološkog odgovora pojedinačnih životinja u stadu. Mere imunoprofilakse omogućavaju adekvatnu zaštitu životinja, a samim tim i finasijsku dobit farmerima. Mere imunoprofilakse treba određivati u saglasnosti sa proizvođačem, veterinarom i lokalnom epizootiološkom službom. Svako da se program imunoprofilakse određuje na osnovu epizootiološke situacije regiona iz koga će se životinje nabavljati kao i regiona u kome će se odgajiti. Imunološki status životinja na primarne uzročnike RSG treba odrediti po prispeću životinja u objekte i na osnovu seroloških nalaza preporučiti program vakcinacije. Imunoprofilaksa počinje vakcinacijom gravidnih krava i pasivnom zaštitom i odgojem zdrave teladi. Aktivnom imunizacijom postiže se imunitet stada protiv uzročnika respiratornog sindroma goveda. Vrlo je važno da telad ima visok titar specifičnih antitela protiv uzročnika RSG pre njihovog transporta u tovilišta i mešanja sa životinjama iz različitih regiona. Žive vakcine i nazalna vakcinacija imaju prednost ukoliko se želi postići rani nespecifičan imunološki odgovor na sluzokoži nosa. Inaktivisane vakcine se preporučuju kod gravidnih životinja, mada se i žive gene-isečene i vektor vakcine takođe mogu primenjivati kod gravidnih životinja. Marker, žive kao i inaktivisane vakcine treba upotrebljavati kad god za to postoje mogućnosti.

Imunoprofilaksom se postiže značajno smanjenje slučajeva oboljenja, ali samo ukoliko se koriste visoki standardi odgoja goveda. Vakcinacija ne može biti zamena za manjkavosti u ishrani, smeštaju i generalno u odgoju životinja.

Literatura / References

1. Bosch JC, Kaashoek, Oirschot. Inactivated bovine herpesvirus 1 marker vaccines are more efficacious in reducing virus excretion after reactivation than a live marker vaccine. *Vaccine* 1997; 15: 1512-7.
2. Bowersock T, Martin S. Vaccine delivery to animals. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 38(2): 167-94.
3. Engelken TJ. Preventive programs for respiratory diseases in cow/calf operations. *Vet Clin North Am Food Animal Pract* 1997; 13: 647-60.
4. Ficher L, Le Gros FX, Mason PW, Paoletti E. A recombinant canyripox virus protects rabbits against a lethal rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) challenge. *Vaccine* 1997; 15(1): 90-6.
5. Greensfelder L. Infection diseases. Polio outbreak raises questions about vaccine. *Science* 2000; 290(5498): 1867-9.
6. Lazić S, Pavlović R, Lalić M, Đurišić S, Jovičin M. Rasprostranjenost infekcije izazvane goveđim herpesvirusom-1 u matičnim zapaćima goveda Vojvodine u periodu 1992.i 1993.godine. *Veterinarski glasnik* 1995; 49(2-3): 99-103.
7. Lazić S, Petrović T, Lupulović D, Bugarski D, Pušić I, Polaček V, Maljković M. Raširenost infekcije herpesvirusom 1 u malim zapaćima goveda na području Južnobaćkog i Sremskog okruga. *Arhiv veterinarske medicine* 2008; ISSN 1820-9955, 1(1): 16-29.
8. Lazić S, Petrović T, Bugarski D, Kendrešić N. Complex of respiratory diseases in cattle from the aspect of parainfluenca-3 virus (Kompleks respiratornog oboljenja goveda sa aspekta infekcije parainfluenca-3 virusom). *Biotechnol Anim Husbandry* 2009; 25(5-6): 703-11.
9. Lazić S, Đurišić S, Pavlović R. Humoralni imunološki odgovor visoko-gravidnih krava na "Iberol-Plus" vakcinu. *Veterinarski glasnik* 1995; 49(5-6): 299-304.
10. Lazić S, Pavlović R, Šimko M. Serološki odgovor visoko gravidnih krava na "Iffavax" vakcinu. *Veterinarski glasnik* 1991; 45(11-12): 797-801.
11. Lazić S, Ašanin R, Đurišić S, Vidić B, Knežević N. Effects of vaccination of highly pregnant cows with anti BHV-1 vaccines: I Humoral response to the vaccine "Iberol-Plus", *Acta Veterinaria* 1998; 48(1): 37-44.
12. Lazić S, Ašanin R, Šajgalik M, Gagić M, Vidić B, Milanov D. Effects of vaccination of highly pregnant cows with anti BHV-1 vaccines: 2. Humoral response on the vaccine "Borinak". *Acta Veterinaria* 2001; 51(1): 27-34.
13. McDermott MR, Bienstock J. Evidence for a common mucosal immunological system. I. Migration of B immunoblast into intestinal, respiratory and genital tissues. *J Immunol (Baltimore)* 1979; 122: 1892-8.
14. Mesteckey J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune response in external secretions. *J Clin Immunol* 1987; 4: 265-76.
15. Mortensen S, Sogard R. Within-herd transmission of a modified-live PRRS vaccine strain from vaccinated pigs to non-vaccinated sow populations. In Proc.3rd International symposium on PRRS, 21-22 June. Zoople Development, Institute superieur des production animals st des industries agro-alimentaires, Plufgran, 1999; 269-70.
16. Rogan D, Babiuk L. Novel Vaccines from Biotechnolog. *Rev Sci Tech Int Epiz* 2005; 24(1): 159-74.

17. Rogan D. Organizacija BHV-1 genoma i specifičnosti tokom replikacije, Infekcija goveda herpesvirusom tip 1 (IBR/IPV). Naučni institut za veterinarstvo "Novi Sad", 2007;. 29-52.
18. Thomson JR, Nettleton PF, Greig A, Barr J. A bovine respiratory virus vaccination trial. Vet Rec 1986; 119: 450-3.
19. Torres CA, Iwasaki A, Barber BH, Robinson HL. Differential dependence on target site for gene gun and intramuscular DNA immunizations. J Immunol 1997; 158: 4529-32.
20. Van Donkersgoed J, Schumann FJ, Harland RJ, Potter AA, Janzen ED. The effect of route and dosage of immunization on the serological response to *Pasturella hemolytica* and *Haemophilus somnus* vaccine in feedlot calves. Can Vet J 1993; 34: 731-5.

ENGLISH

IMMUNOPROPHYLAXIS OF BOVINE RESPIRATORY SYNDROME

D. Rogan, S. Lazić, R. Pavlović, H. Šamanc

Bovine Respiratory Syndrome (BRS) is a multifactorial disease caused by the interaction of infective agents, the environment and the individual immunological response of animals in the herd. Despite five decades of research on BRS, no clear understanding of how environmental factors influence pathogenic outcomes of the disease has been defined. As such, the development of immunoprophylaxis and vaccine programmes to prevent outbreaks of BRS in cattle has not been successful.

The current paper discusses vaccination programmes for all categories of cattle and presents a review of existing vaccines being used for immunoprophylaxis of respiratory syndrome in cattle and discusses the advantages and disadvantages of the currently used vaccines and vaccination programmes. Lastly, a discussion detailing the design of future perfect vaccines is presented.

Key words: cattle, immunoprophylaxis, bovine respiratory syndrome, recombinant vaccines, DNA vaccines

РУССКИЙ

ИМУНОПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Д. Роган, С. Лазич, Р. Павлович, Х. Шаманц

Респираторный синдром крупного рогатого скота (РСКРС) - мультифакториальное заболевание, возникающее интеракцией инфекционных микроорганизмов, среды обитания и иммунологического ответа отдельных животных в стаде. Респираторный синдром крупного рогатого скота предмет исследования учёных в последних 50 лет, но всё ещё не ясна интеракция факторов среды обитания и инфекционных агентов в патогенезе заболевания, как ещё не утверждены еденые и эф-

фективные программы иммунопрофилактики и формулировки вакцины, которая бы могла полностью предупредить явление заболевания.

В работе представлены основные концепции сущих программ вакцинации у всех производственных категорий и возраста крупног рогатого скота. Также представлены все формулировки вакцин, используемые в иммунопрофилактике РСКРС. Указано на преимущества и недостатки сущих вакцин словно и на ожидания от рекомбинантных ДНК вакцин.

Ключевые слова: респираторный синдром крупного рогатого скота, иммунопрофилактика, рекомбинантные вакцины, ДНК вакцины, крупный рогатый скот