БАКТЕРІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ

Т. І. Стецько, канд. с.-г. наук

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок,
вул Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна,
stetskot@ukr.net

У статті поданий літературний огляд щодо бактеріальних респіраторних інфекцій великої рогатої худоби (*Bovine respiratory diseases, BRD*). Респіраторні хвороби вважаються одними з найнебезпечніших захворювань великої рогатої худоби (*ВРХ*), що наносять великі економічні збитки для операторів галузі скотарства. Комплекс *BRD* є багатofакторним і мультиетіологічним захворюванням. Основними факторами, що сприяють виникненню *BRD*, є стан менеджменту вирощування худоби, вплив навколишнього середовища та патогенні мікроорганізми. Не применшуючи важливості перших двох факторів, основним етіологічним чинником *BRD* залишаються патогенні мікроорганізми. Інфекції дихальних шляхів у *ВРХ* викликають віруси і бактерії, причому захворювання часто протікають в асоційованій формі. Проте, бактеріальний чинник в етіології *BRD* відіграє чи не найважливішу роль.

Основним збудником *BRD* вважають *Mannheimia haemolytica* serotype 1, який може викликати захворювання як єдиний етіологічний агент, так і в асоціації з іншими патогенами (*Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis*). Гостра фібриозна пневмонія або гостра пневмонія зі смертельним наслідком найчастіше асоціюється з *Mannheimia haemolytica*. *Pasteurella multocida* вважається менш вірулентною бактерією, ніж *Mannheimia haemolytica*, і для ініціації запального процесу у дихальних шляхах тварин необхідний вищий рівень інфікування. Патогенні штами *Pasteurella multocida* серогрупи А є значимим етіологічним фактором важкої ензоотичної пневмонії у молочних телят.

Респіраторні хвороби, викликані мікоплазмами, залишаються одними з важких інфекційних *ВРХ*. *Mycoplasma bovis* є найбільш інвазивною та небезпечною мікоплазмою для молодняку *ВРХ*. Цей вид мікоплазм, зазвичай, присутній у верхніх дихальних шляхах клінічно здорових телят, які є бактеріоносіями. За умов порушення зоотехнічних умов утримання і годівлі телят, інших стресових факторів походить активна проліферація мікоплазм, і вони успішно колонізують нижні дихальні шляхи тварин, викликаючи запальний процес в легенях.

Інша коменсальна бактерія верхніх дихальних шляхів – *Histophilus somni* може викликати пневмонію, і, як правило, протікає у підгострій або хронічній формі. При цьому патогенні форми цієї бактерії найчастіше виділяють разом з *Mannheimia hemolytica*.

Етіологічними факторами розвитку *BRD* можуть виступати інші опортуністичні бактерії (*Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydiales* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Corynebacterium bovis*).

Залежно від етіологічного агента, клінічні симптоми бронхопневмонії телят мають певну специфічність, причому ступінь пошкодження легень залежить від тривалості захворювання та вірулентності збудника.

Ключові слова: ТЕЛЯТА, РЕСПІРАТОРНІ ХВОРОБИ, ЕТІОЛОГІЯ, БАКТЕРІЇ, ПАТОГЕНЕЗ.

RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CATTLE

T. I. Stetsko

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine,
stetskot@ukr.net

In the article a literature review of Bovine respiratory diseases (BRD) is presented. Respiratory diseases are considered to be one of the most harmful diseases of cattle, which cause great economic damage for the operators of the cattle industry. The BRD complex is a multifactorial and multi-etiological disease. The BRD complex is a multifactorial and multi-etiological disease. The main factors providing the BRD development are the management status of rearing cattle, the impact of the environment and pathogens. Without neglecting the importance of the first two factors, pathogenic microorganisms remain the major etiological factor of BRD. Respiratory tract infections in cattle are caused by viruses and bacteria, moreover the diseases often develop in an associated form. However, the bacterial factor in the etiology of respiratory diseases plays a main role.

Mannheimia haemolytica serotype 1 is the main pathogen of BRD, which can cause disease as a single etiologic agent and as in association with other pathogens (*Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis*). In most cases, fibrinous pneumonia or fatal acute pneumonia is often associated with *Mannheimia haemolytica*. *Pasteurella multocida* is considered to be a less virulent bacteria than *Mannheimia haemolytica*, and for a higher level of infection need to initiate the inflammatory process in the respiratory tract of animals. Pathogenic strains of *Pasteurella multocida* serogroup A are a significant etiologic factor of severe enzootic pneumonia in dairy calves.

Respiratory diseases caused by mycoplasma remain one of the serious infectious diseases of cattle. *Mycoplasma bovis* is the most invasive and dangerous mycoplasma for young cattle. This type of mycoplasma is usually present in the upper respiratory tract of clinically healthy calves who are bacterial carriers. When the zootechnical conditions of breeding and feeding the calves are disturbed and for other stress factors there is an active proliferation of mycoplasmas and they successfully colonize the lower respiratory tract of the animals, causing an inflammatory process in the lungs.

Other commensal bacteria of the upper respiratory tract, *Histophilus somni*, can cause pneumonia that usually occurs in subacute or chronic form. The pathogenic forms of this bacteria are often isolated together with *Mannheimia hemolytica*.

Other opportunistic bacteria (*Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydiales spp.*, *Fusobacterium necrophorum*, *Corynebacterium bovis*) may be etiological factors for the development of BRD.

Depending on the etiologic agent, the clinical symptoms of calf bronchopneumonia have some specificity, herewith the degree of lung damage depends on the duration of the disease and the virulence of the pathogen.

Keywords: CALVES, RESPIRATORY DISEASES, ETIOLOGY, BACTERIA PATHOGENESIS.

Респіраторні хвороби ВРХ є однією з важливих проблем сучасного скотарства, що призводить до значних економічних втрат для виробників. Багато різних інфекційних агентів (віруси, бактерії, мікоплами) можуть викликати клінічні ознаки запалення легень у ВРХ. При чому, у патогенний процес вони можуть включатися у різних комбінаціях. Значну роль у виникненні респіраторного захворювання відіграють бактерії.

Метою роботи є огляд літературних даних, що стосуються етіології, епізоотології, патогенезу та клінічної діагностики бактеріальних респіраторних хвороб ВРХ. Об'єктом

дослідження були інформаційні дані джерел наукової літератури з етіології, епізоотології, патогенезу та клінічної симптоматики бактеріальних інфекцій органів дихання у ВРХ.

Результати й обговорення. За оцінками експертів, майже 75 % захворювань та до 50-70 % смертності серед відгодівельного молодняку ВРХ викликані інфекціями дихальних шляхів (Edwards, 1996; Galyean et al., 1999; Loneragan et al., 2001a). Згідно з моніторингом, який проводить у США Національна система моніторингу здоров'я тварин (NAHMS), найвища причинно-специфічна смертність у телят як перед, так і після відлучення пов'язана з BRD і становить 2,3 % та 1,3 %, відповідно (USDA, 2012a). Згідно з даними NAHMS у 2011 році у США на респіраторні захворювання хворіло 18,1 % телят до відлучення (USDA, 2012a).

Боротьба з респіраторними хворобами є основним економічним тягарем для операторів скотарства, у першу чергу, м'ясного напрямку (Hodgins & Shewen, 2004). Представлені Griffin (Griffin, 1997) дані продемонстрували, що витрати на лікування респіраторних захворювань ВРХ становлять приблизно 7 % від загальної собівартості продукції. За іншими даними, втрати, пов'язані з лікуванням BRD, у США оцінюються у межах 292 дол. на тварину, яка потребувала трихразового застосування антибіотиків (Griffin, 1997; Fulton et al., 2002). Chirase і Greene (Chirase & Greene, 2001) підраховали, що у 2001 році харчова промисловість США втрачала від 800 мільйонів до 900 мільйонів доларів щорічно внаслідок захворювання молодняку ВРХ на BRD через смертність, зниження продуктивності тварин, збільшення конверсії корму та витрат на лікування.

За оцінками Baptista та ін. (Baptista et al., 2017) економічний збиток, завданий BRD скотарській галузі Бразилії, у 2012 році становив 30 649,4 дол. США на 10 000 голів великої рогатої худоби на відгодівлі. У Великобританії, за оцінками Andrews (Andrews, 2000), один випадок захворювання на пневмонію обходиться фермеру у 43,26 фунтів стерлінгів затрат на одне хворе теля із додатковими затратами у 29,58 фунтів на клінічно здорову тварину, при чому, основна стаття витрат, пов'язаних з BRD, припадає на лікування. Holland та ін. (Holland et al., 2010) підраховали, що одноразове лікування теляти, хворого на BRD, зменшило прибутковість вирощування тварини на 40,64 долара, порівняно з рентабельністю відгодівлі тварини, яку не лікували. Завдяки високій вартості, лікування більшості заходів, що здійснюються на сьогоднішній час, спрямовані на профілактику або метафілактику BRD.

Захворювання молодняку ВРХ на BRD віддалено впливає на якість продукції, що проявляється у меншій масі туші при забої, меншому виході м'яса, гірших його смакових та органолептичних показниках тощо (Holland et al., 2010). За даними Van Der Fels-Klerx та ін. (Van Der Fels-Klerx et al., 2002) у корів, які у ранньому віці перехворіли на BRD, спостерігається двотижнева затримка першого сервіс-періоду. У Великобританії ця затримка, за оцінками експертів, «коштує» виробнику 1,65 фунтів стерлінгів на день (Esslemont et al., 1998). Окрім цього, випадок пневмонії у ранньому віці приводить до зниження на 2,2 % надою молока за першої лактації, якщо надій становить 6000 літрів (Andrews, 2000; Van Der Fels-Klerx et al., 2002). Враховуючи довготерміновий ефект, у Великобританії фактичні втрати від кожного випадку пневмонії телят складають 82,10 фунтів на ліковане та 74,10 фунтів на здорове, неліковане теля (Andrews, 2000).

Комплекс BRD є багатофакторним і мультиетіологічним захворюванням. У нормі дихальна система ВРХ стійка до респіраторних захворювань. Але у результаті цілого ряду причин, що включають широкий спектр різних факторів, ці хвороби виникають. Основні фактори, які сприяють виникненню захворювання органів дихання у ВРХ, можна розділити на стан менеджменту вирощування молодняку, вплив навколишнього середовища та патогенні мікроорганізми. Дослідження Karle та ін. (Karle et al., 2019) показали, що на поширеність BRD серед молочних телят у період до відлучення, впливає цілий ряд чинників, таких як порода, вік, регіон (місце знаходження), практика менеджменту (годівля, утримання, вакцинація тощо) на рівні як окремої тварини, так і стада в цілому.

Значну роль у виникненні респіраторного захворювання серед телят відіграє менеджмент вирощування молодняку ВРХ (Gorden & Plummer, 2010; Taylor et al., 2010; Windeyer et al., 2017), що включає годівлю, генетику (порода та структура стада), статус імунної системи (включаючи вік, стан споживання молозива та вакцинацію), будь-яке супровідне захворювання тощо (Snowder et al., 2006; Lorenz et al., 2011).

Є дані, що BRD у бугайців діагностують частіше, ніж у телиць (Snowder et al., 2006). Cusack et al. (Cusack et al., 2007) встановили кореляцію ($P=0,03$) між статтю та смертністю, викликаною BRD, бугайці вірогідно гинуть частіше, ніж телиці (Barnes et al., 2014).

Виявлена різниця серед порід щодо генетичної сприйнятливості до BRD (Muggli-Cockett et al., 1992; Snowder et al., 2005). Найбільш чутлива ВРХ породи браунфі, тоді як тварини комбінованого напрямку продуктивності більш стійкі до захворювання (Snowder et al., 2005; Hagglund et al., 2007). Дослідження Hagglund та ін. (Hagglund et al., 2007) показали, що бугайці породи ангуська червона і герефордської породи мають підвищену сприйнятливості до BRD, у порівнянні з іншими породами. Дані інших досліджень також свідчать про різну породну чутливість до BRD. Так, австралійські дослідники порівнювали герефордську породу з породою санта-гертруда і виявили, що герефордська порода більш чутлива до BRD, і зауважили, що сприйнятливості до захворювання може змінюватися, залежно від географічного розташування та кліматичних факторів (Cusack et al., 2007).

Важливу роль у поширенні респіраторних хвороб серед молодняку ВРХ відіграють умови утримання тварин (Hudgens et al., 1996; Griffin, 1997; McGuirk, 2008; Taylor et al., 2010). У всьому світі використовуються різні системи вирощування телят, кожна з яких має певні переваги та недоліки. Проте, за будь-якої системи групувати телят необхідно за віковим принципом. Змішування тварин різних вікових груп може збільшити стрес і конкуренцію за корм та воду, при цьому спостерігається домінування старших за віком тварин над молодшими (Lorenz et al., 2011). Як і тип групи, її розмір (тобто щільність тварин з групи) також дуже важливий для запобігання спалахів захворювань. Висока щільність тварин призводить до посилення контакту між тваринами, а, відтак, до збільшення загального інфікування патогенами (Cusack et al., 2007).

Транспортування телят є одним із загальноприйнятих неінфекційних факторів ризику розвитку BRD у господарствах із веденням тваринництва на промисловій основі, що часто може викликати так звану "транспортну лихоманку". Наприклад, процес вирощування ВРХ у Північній Америці передбачає, що практично усі телята будуть транспортуватися принаймні один раз протягом їхнього життя. Телята, які були придбані в інших господарствах, мають більший ризик захворіти, ніж ті, якими поповнюється стадо безпосередньо з внутрішніх фермерських джерел (Gummow & Mapham, 2000; Step et al., 2008), що може бути результатом посиленого стресу під час транспортування, маркетингу, переміщення та змішування тварин з різних джерел походження, а також більшого впливу патогенних мікроорганізмів (Woods et al., 1973; Radostits, 2001). Багато дослідників намагалися визначити, який компонент транспортування найбільше впливає на захворюваність телят на BRD (Radostits, 2001; Sanderson et al., 2008). Більшістю з них був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між відстанню транспортування та захворюваністю телят на BRD (Ribble et al., 1995a; Pinchak et al., 2004). Після транспортування, особливо на великі відстані, телята можуть бути зневоднені, втомлені від подорожі, вони втрачають апетит (Cole et al., 1988; Warriss et al., 1995). Процес переведення молодняку з профілакторію у телятник також характеризується сильним стресом, який виникає внаслідок зміни приміщення, режимів утримання та годівлі, обслуговуючого персоналу тощо. Такий стрес впливає на імунну систему телят, роблячи їх більш вразливою до багатьох інфекційних агентів, що може розвинути у важку бронхопневмонію і навіть привести до смерті (Rehmtulla & Thomson, 1981; Martin et al., 1988; Roth & Perino, 1998; Ellis, 2001).

Поширення респіраторних захворювань у телят у великій мірі залежить від імунного статусу тварин (Fulton et al., 2004; Srikumaran et al., 2007; Confer, 2009; Tizioto et al., 2015). Імунний дефіцит виявляється майже у 60–70 % новонароджених телят (Jensen & Mackey, 1979). Найчастіше телята хворіють на BRD протягом 4 тижнів після відлучення (USDA, 2007–08; Boyles et al., 2007). Досліджено, що однорічні телята мають меншу частоту захворюваності та смертності від BRD (Townsend et al., 1989; Sanderson et al., 2008). Townsend та ін. (Townsend et al., 1989) вважають, що вік телят позитивно корелює з лихоманкою, яка в основному виникає при BRD, у результатах їх досліджень показано, що у молодших телят, хворих на респіраторне захворювання, діагностували лихоманку частіше, ніж у телят, на 100 днів старших за віком. Менеджмент галузі скотарства також передбачає вакцинацію молодняка BPX після постановки їх на відгодівлю, що попереджує розвиток респіраторних захворювань (Jim et al., 1988; Shewen & Wilkie, 1988; Roth & Perino, 1998; Hjerpe, 1990).

На розвиток BRD також впливають фактори навколишнього середовища (Snowder et al., 2006; Taylor et al., 2010). Ці фактори можуть включати сезонність, кліматичні зміни (особливо температурні коливання), стан вентиляції та рівень вологості у приміщенні тощо (Snowder et al., 2006; Ohnstad, 2014; Noyes et al., 2015). Пік захворюваності на BRD, зазвичай, припадає на осінь і ранню зиму (Ribble et al., 1995b; Cusack et al., 2007). Швидкі і серйозні температурні зміни сприяють більш високим показникам захворюваності та смертності від BRD (Irwin et al., 1979; Ribble et al., 1995b). Саме швидка зміна температури, а не температура сама по собі, викликає збільшення частоти BRD (Alexander et al., 1989; Cusack et al., 2003; Cernicchiaro et al., 2012).

Якщо приміщення не провітрюється і не регулярно очищається, разом з високою щільністю тварин, це може сприяти підвищеній вологості та високій концентрації аміаку, що має шкідливий вплив на дихальну систему тварин (Snowder et al., 2006; Ohnstad, 2014). Накопиченню аміаку у фермерських приміщеннях сприяє відсутність вентиляційної системи чи поганий її стан (Ohnstad, 2014).

Хоча усі ці чинники можуть відігравати значну роль у розвитку BRD, основною причиною захворювання є патогенні мікроорганізми. Часто BRD є мультиетіологічним захворюванням, яке пов'язано з кількома інфекційними агентами (Taylor et al.; Cusack et al., 2003; Leite et al., 2004; Griffin et al., 2010). При респіраторних захворюваннях BPX у патологічний процес включається велика кількість інфекційних патогенів (віруси, бактерії, мікоплазми) у різних комбінаціях.

Первинними інфекційними агентами часто є віруси та мікоплазми, тоді як бактерії ускладнюють патологічний процес у вже ослабленому організмі. Хоча іноді віруси можуть викликати клінічний синдром, який відповідає респіраторному захворюванню у BPX, при відсутності бактеріальної ко-інфекції (Decaro et al., 2008), їх залучення в розвиток хвороби загалом вважається первинним або паралельним з бактеріальною інфекцією (Alexander et al., 1989). Експериментально підтверджено, що клінічний синдром, який нагадує BRD, може бути індукований впливом *Mannheimia haemolytica* після інфікування бичачим герпесвірусом типу 1 (BHV-1) (Jericho & Langford, 1978). Найпоширеніші віруси, які спричиняють розвиток респіраторного синдрому у телят, це: респіраторно-синцитіальний, вірус інфекційного ринотрахеїту, парагрипу-3, вірусної діареї (Martin & Bohac, 1986; Richer et al., 1988; Durham et al., 1991; Fulton et al., 2000; Shahriar et al., 2002; Cusack et al., 2003; Juarez Barranco, 2003; Gagea et al., 2006; Hagglund et al., 2007; Booker et al., 2008). Вважається, що віруси сприяють розвитку бактеріальної інфекції двома способами. Перший – вірусні агенти можуть викликати пряме ушкодження паренхіми легень, полегшуючи транслокацію бактерій з верхніх у нижні дихальні шляхи та розвитку інфекції у пошкодженій легені. Другий – вірусна інфекція може перешкоджати здатності імунної системи реагувати на бактеріальну інфекцію (Martin & Bohac, 1986; Czuprynski et al., 2004).

Бактеріальні хвороби органів дихання ВРХ найчастіше викликають *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydiales spp.*, *Fusobacterium necrophorum*, *Corynebacterium bovis*, *Mycoplasma bovis*, *M. dysplasia* і *Ureaplasma spp.* (Loneragan et al., 2001b; Caswell & Archambault, 2007; Dabo et al., 2007; França Dias de Oliveira et al., 2016).

Бактерії, які найчастіше пов'язують з пневмонічними ураженнями, зазвичай є частиною нормальної, постійно присутньої в носоглотці ВРХ, мікрофлори (Hamdy & Trapp, 1967; Baker, 1997; Ames et al., 2002). Самі по собі ці мікроорганізми не можуть спричинити серйозне захворювання у здорової худоби, і вважаються "опортуністичними патогенами" (Thomas et al., 1982). Вплив різних стресових факторів, пов'язаних із зоотехнічними умовами утримання, транспортуванням, перегрупуванням тощо, сприяє прояву вірулентних властивостей цих мікроорганізмів із подальшим розвитком патологічного процесу з появою клінічних ознак хвороби у вигляді бронхопневмонії (Yates, 1982; Shoo, 1989; Barragry, 1994; Ames et al., 2002).

Багато дослідників вважають, що *Mannheimia* (колишня назва *Pasteurella haemolytica* biotype A) *haemolytica* serotype 1 є основним збудником респіраторних захворювань у ВРХ. За даними Nesbit і van Amstel (Nesbit & van Amstel, 1994) більш, ніж 75 % природних спалахів респіраторних захворювань серед ВРХ викликані цим мікроорганізмом. Експериментально показано, що *Mannheimia haemolytica* serotype 1 може викликати респіраторне захворювання як основний патогенний агент у неімунізованих телят (Gibbs et al., 1984; Shoo, 1989, Andrews, 2004). *Pasteurella multocida* і *Histophilus somni* та інші мікроорганізми часто розглядаються як вторинні патогени (Gourlay et al., 1989; Nesbit & van Amstel, 1994). *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* і *Histophilus somni* відносяться до родини *Pasteurellaceae* і характеризуються в основному як умовно-патогенні або патогенні грамнегативні, нерухливі, плеоморфні аеробні або факультативно анаеробні коко-бацили, розміром 0,2-0,4 x 0,4-2,0 мкм, які оптимально ростуть при 37 °C і часто їх виявляються на слизовій оболонці носоглотки у клінічно здорових тварин (Donachie, 2000).

Ендотоксини зовнішньої мембрани клітинних стінок грамнегативних бактерій, у тому числі родів *Mannheimia*, *Pasteurella* і *Histophilus*, виділяються після загибелі бактерій і викликають ураження легенів (Corbeil & Gogolewski, 1985; Whiteley et al., 1990; 1992). Ліпополісахарид (LPS) – головний компонент зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, що сприяє структурній цілісності бактерій, і захищає мембрану від певних видів хімічного впливу. Зазвичай, LPS є ендотоксином, який індукуює сильну відповідь імунної системи здорових тварин. Ліпополісахариди токсичні для епітеліальних клітин, вони знижують функціональність лейкоцитів і викликають лізис тромбоцитів, індукують продукцію макрофагами протизапальних цитокінів. Також вони сприяють збільшенню проникності судин, що приводить до відкладання фібрину в альвеолах легень. Ліпополісахариди підвищують стабільність і цитотоксичність лейкотоксину (Li & Clinkenbeard, 1999), який є основним фактором вірулентності усіх серотипів *Pasteurella haemolytica*. Високі концентрації лейкотоксину приводять до руйнування макрофагів і нетрофілів (Whiteley et al., 1990). Сам лейкотоксин не має прямого впливу на епітеліальні клітини, але він виступає в якості каталізатора патологічного процесу (Confer et al., 1990; Whiteley et al., 1990, 1992; Nesbit, 1994).

У відповідь на LPS судинний ендотелій зазнає токсичних і дегенеративних змін (Corbeil & Gogolewski, 1985; Whiteley et al., 1992; Mosier, 1997). В цілому, патогенна дія ліпополісахаридів на альвеолярному рівні включає: пряме пошкодження ендотеліальних клітин з індукцією підвищеної проникності судинної системи і набряк; активацію механізму згортання крові, що призводить до фібриногенезу; активацію комплементу, що призводить до активування альвеолярних макрофагів, хемотаксису та активації нейтрофілів; комплексне утворення поверхнево-активних речовин, що призводить до підвищення поверхневого натягу

та схильності до ателектазу, набряку та кровотечі (Confer et al., 1990; Whiteley et al., 1990, 1992; Nesbit, 1994).

Найчастіше гостра фібринозна пневмонія або гостра пневмонія зі смертельним наслідком асоціюється з *Mannheimia haemolytica* (Morton et al., 1996; Rice et al., 2007; Woolums, 2010; Klima et al., 2014). *Mannheimia haemolytica* включає 13 серотипів А, а саме А1, А2, А5, А6, А7, А8, А9, А11, А12, А13, А14, А16 і А17, а також 4 серотипи Т – Т3, Т4, Т10 і Т15, серед яких найбільш поширені і епідеміологічно значимі серотипи А1 і А2 (Whiteley et al., 1990; Nesbit, 1994; Morton et al., 1996; Al-Ghamdi et al., 2000). Серотип А1 відомий як основний етіологічний фактор манхейміозу ВРХ і здатний колонізувати верхні дихальні шляхи (van Amstel et al., 1987; Nesbit, 1994), а серотипи А2, А4, А7 і А11 є представниками нормальної мікрофлори слизової дихальних шляхів тварин (Frank, 1985; Quirie et al., 1986). Так, *Mannheimia haemolytica* А 2 часто виділяють з носоглотки здорових тварин, цей серотип, зазвичай, не колонізує легені, якщо тварина не піддається стресу або не супроводжується вірусною чи мікоплазматичною інфекцією (Gogolewski, 1985; Confer et al., 1988; Clarke et al., 1991; Corbeil & Mosier, 1997; Perino & Apley, 1999; Radostits et al., 2000; Andrews, 2004).

Mannheimia haemolytica більш чутлива до адгезії у верхніх дихальних шляхах, але може мігрувати у нижні дихальні шляхи через інгаляцію інфікованих крапель або з ретроградним потоком слизу, тим самим сприяючи колонізації слизових оболонок легень та бронхів (Mohamed & Abdelsalam, 2008). За активного росту *Mannheimia haemolytica* (тобто у лог-фазі), її ендотоксини викликають тромбоз легеневих вен, капілярів і лімфатичних судин, що у кінцевому підсумку приводить до ішемічному некрозу паренхіми легень та важкого запального процесу (Baker, 1997; Clark, 1999; Radostits et al., 2000).

Патогенність *Mannheimia haemolytica* 1 залежить від певних клітинних компонентів або факторів вірулентності, які включають фімбрії (пілі), протеолітичні ферменти, зокрема, нейрамідазу, капсулярні полісахариди, лейкотоксин (цитотоксин) і ендотоксин або ліпополісахарид (LPS) зовнішньої клітинної стінки (Confer et al., 1990; Whiteley et al., 1990, 1992; Nesbit, 1994; Mosier, 1997; Radostits et al., 2000).

Фімбрії чи пілі діють як специфічні адгезини, що полегшують приєднання бактерій і їх колонізацію на в'язкому епітелії дихальних шляхів. Нейрамідаза або позаклітинна протеаза, є муколітичною, що робить слиз менш в'язким і липким. Протеолітичні ферменти відповідають за видалення фібрoneктину з поверхні епітеліальних клітин, що полегшує прикріплення і колонізацію бактерій (Corbeil & Gogolewski, 1985; Confer et al., 1990; Whiteley et al., 1992; Barragry, 1994; Nesbit, 1994; Radostits et al., 2000). Інші ферменти, які виробляються *Mannheimia haemolytica*, включають желатиназу, металопротеїназу і О-сіалоглюкопротеазу, які також відіграють певну роль у руйнуванні базальної мембрани і, відтак, у пошкодженні альвеолярного епітелію і ендотеліальних клітин судин (Starr et al., 2004).

Капсулярні полісахариди є слабкими антигенами, у порівнянні з білками, їх патогенні властивості значною мірою пов'язані з загальним негативним поверхневим зарядом і своїми гідрофільними властивостями (Corbeil & Gogolewski, 1985; Nesbit & van Amstel, 1994).

Під час експоненціальної (логарифмічної) фази росту *Mannheimia hemolytica* виробляє цитотоксин, названий лейкотоксином, що є сильним лейкоцито-модулюючим агентом, який викликає цитоліз тромбоцитів, макрофагів та нейтрофілів (Shoo, 1989; Whiteley et al., 1992; Radostits et al., 2000; Ames et al., 2002). Руйнування нейтрофілів є важливим чинником у патогенезі гострого пошкодження легенів, індукованого *Mannheimia haemolytica* (Slocombe et al., 1985; Radostits et al., 2000). Цей лейкотоксин також здатний активізувати макрофаги до утворення цитокінів запалення (молекул глікопротеїну, які активують інші клітини імунної системи, включаючи макрофаги, нейтрофіли та лімфоцити) (Roth & Perino, 1998; Radostits et al., 2000). Це призводить до масового напливу нейтрофілів, що є ключовим чинником у пошкодженні легеневої тканини, оскільки руйнування нейтрофілів призводить до вивільнення лізосомальних продуктів, таких як еластаза, колагеназа, та утворення активних форм кисню,

що викликає так званий «окислювальний вибух» та пошкодження клітинних мембран (Confer et al., 1988; Clarke et al., 1991; Whiteley et al., 1992; Barragry, 1994; Ames et al., 2002).

При деградації нейтрофілів і одноядерних фагоцитів вивільняються ейкозаноїди та цитокіни, які є сильними медіаторами запалення (Clarke et al., 1991; Czuprynski et al., 1991; Henricks et al., 1992; Maheswaran et al., 1992; Whiteley et al., 1992; Clinkenbeard et al., 1994), а також протеолітичні ферменти, що призводить до подальшої деструкції тканин і знижує захист легенів, у той же час викликаючи загибель клітин апоптозом або їх некроз (Yates, 1982; Stalheim, 1983; Welsh, 1993; Yoo et al., 1995; Leite et al., 2000, 2004). При тривалому бактеріальному розмноженні, високій концентрації лейкотоксинів або їх експозиції протягом більш тривалого періоду, утворюються пори в клітинних мембранах, у результаті чого підвищується їх проникність, клітини набухають, що, у кінцевому підсумку, призводить до втрати цитоплазматичних складових клітини та її загибелі (Czuprynski et al., 1991; Stevens & Czuprynski, 1996; Silflow et al., 2005).

Інша патогенна бактерія родини *Pasteurellaceae* – *Pasteurella multocida* була класифікована на три підвиди, п'ять капсульних серогруп і 16 серотипів (Dabo et al., 2007). *Pasteurella multocida*, як правило, вважається менш вірулентною бактерією, ніж *Mannheimia haemolytica*, і для ініціації запального процесу у дихальних шляхах тварин необхідний вищий рівень інфікування нею (Mosier, 1997; Perino & Apley, 1999; Dabo et al., 2007). До того ж, *Pasteurella multocida* не виділяє лейкотоксин. Ізоляти *Pasteurella multocida* серогрупи А можуть бути як комменсалами носоглотки у ВРХ, так і патогенами, що можуть викликати захворювання органів дихання (Perino & Apley, 1999). Патогенні штами *Pasteurella multocida* серогрупи А є найбільш значимим етіологічним фактором важкої ензоотичної пневмонії у молочних телят, вони можуть викликати запалення легень у ВРХ старшого віку, яке найчастіше проявляється у підгострій та хронічній формі фібринозної пневмонії (Mosier, 1997; Griffin, 1998; Perino & Apley, 1999; Ellis, 2001; Praveena et al., 2014). Окрім легеневого пастерельозу, у ВРХ високо вірулентні штами *Pasteurella multocida* здатні викликати геморагічну септицемію і абортів плоду (Dabo et al., 2007; Chung et al., 2016).

Histophilus somni (колишня назва *Haemophilus somnus*) є етіологічним агентом тромбоемболічного менінгоенцефаліту – це, зазвичай, смертельне захворювання жуйних тварин, але цей мікроорганізм, як первинний патоген, може спричинити пневмонію у м'ясної худоби, а також ендометрити, аборти, мастити та артрити (Hjerpe, 1990, 1993; Martin et al., 1998; Perino & Apley, 1999; Nicholas et al., 2002). Описаний випадок септицемії у ВРХ, викликаний *Histophilus somni* (Van Donkersgoed et al., 1990; Janzen, 1997).

Histophilus somni, як комменсал, зустрічається у верхніх дихальних і уrogenітальних шляхах клінічно здорових тварин, у випадку пневмонії патогенні її форми найчастіше виділяють разом з *Mannheimia hemolytica/Pasteurella spp.* (Grotelueschen, 1995; Mosier, 1997). Фактори вірулентності для *Histophilus somni* включають ліпоолігосахарид (LOS) (Howard et al., 2004; St Michael et al., 2005) та імуноглобулін-зв'язуючі білки (Sylte et al., 2001; St Michael et al., 2005). Також вважається, що *Histophilus somni* може функціонувати як факультативний внутрішньоклітинний паразит, що має здатність інгібувати активність макрофагів та викликати «окислювальний вибух» у нейтрофілах ВРХ (Perino & Apley, 1999; Howard et al., 2004). Є дані, що патогенні штами *Histophilus somni* індукують апоптоз ендотеліальних клітин ВРХ (Sylte et al., 2001).

Histophilus somni характеризують як опортуністичний патоген, коли клінічно захворювання проявляється при ослабленні імунної системи організму телят унаслідок стресу, пов'язаного з транспортуванням, відлученням, поганою годівлею та неналежними умовами утримання, наявністю вірусної ко-інфекції тощо. Пневмонія у ВРХ, викликана *Histophilus somni*, як правило, протікає у підгострій або хронічній формі (Mosier, 1997). Випадки загибелі тварин від викликаної *Histophilus somni* пневмонії більш поширені в країнах з холоднішим кліматом (Griffin, 1997). У Канаді, наприклад, бактерія *Histophilus somni* була визначена як

основна (первинна) причина 40 % зареєстрованих смертельних випадків ВРХ від респіраторних захворювань (Van Donkersgoed et al., 1990; Perino & Apley, 1999). Також все більше з'являється доказів, які пов'язують інфекції, викликані *Histophilus somni*, з збільшенням випадків міокардиту у відгодівельної худоби (Ribble et al., 1995c; Mosier, 1997; Janzen, 1997), особливо ближче до кінця відгодівлі.

Хвороби, викликані мікоплазмами, залишаються серед найбільш важких інфекційних захворювань ВРХ. Труднощі діагностики, погана відповідь на лікування, мало профілактичних заходів і збільшення захворюваності робить їх важливою проблемою у провадженні скотарської галузі в цілому світі (ter Laak et al., 1992; Rosenbusch, 2001; Zinka & Maid, 2012).

Мікоплазматичні інфекції рідко протікають у гострій формі, у більшості випадків їх перебіг хронічний, що свідчить про часто нездатність захисту тварин видалити цих паразитів з їх організму (Gourlay et al., 1989; Lysnyansky et al., 2001). Knudson та ін. (Knudtson et al., 1986) вважають, що верхні дихальні шляхи як у клінічно здорових, так і у телят, хворих на пневмонію, нерідко колонізуються мікоплазмами, проте *Mycoplasma bovis* рідко виділяють з клінічно здорових телят (Bennett & Jasper, 1977; Springer et al., 1982; Kiorpes et al., 1988).

З дихального тракту ВРХ було виділено понад 10 видів *Mycoplasmataceae*, у тому числі: *M. bovis* (раніше *Mycoplasma agalactiae subsp. bovis*), *M. dispar*, *M. bovirhinis*, *M. bovigenitalium*, *M. arginini*, *M. alkalescens*, *M. canadense*, *M. canis*, *Acholeplasma laidlawii*, *A. axanthum*, *A. modicum* і *Ureaplasma spp.* (Gourlay et al., 1976; Hjerpe, 1980; ; Janzen & McManus, 1980; Springer et al., 1982; Shimizu, 1983; Knudtson et al., 1986; Kelly & Janzen, 1986; Kiorpes et al., 1988; Merrill & Tonkinson, 1989; Lauerman, 1994; Walker, 1995; Razin et al., 1998; Nicholas et al., 2000; Sachse et al., 2000; Gibbs, 2001; Step & Kirkpatrick, 2001; Andrews, 2004). Не всі мікоплазми є патогенними, але, схоже, вони зменшують захист організму господаря через зміну чутливості до імунної системи або через пошкодження тканин, що, тим самим, дозволяє іншим патогенним бактеріям проникати у легені та колонізуватися, викликаючи важку пневмонію (Matsuoka et al., 1980). За різними даними у 50–90 % випадків пневмонії у м'ясної і молочної ВРХ мікоплазми ізолюють у поєднанні з іншими патогенами (Muenster et al., 1979; Ames et al., 2002; Nicholas & Ayling, 2003). Нерідко ізолюють два або більше види мікоплазм від однієї тварини, хворої на пневмонію (Muenster et al., 1979; Knudtson et al., 1986; ter Laak et al., 1992; Nicholas et al., 2000; Nicholas & Ayling, 2003). Значення мікоплазм у виникненні респіраторних захворювань ВРХ часто недооцінюють через те, що вони є вибагливими мікроорганізмами, для виділення та ідентифікації яких необхідні складні селективні середовища і підвищений рівень CO₂ для ізоляції (Confer et al., 1990; Welsh, 1993; Walker, 1995; Pfutzner & Sachse, 1996; Perino & Apley, 1999; Step & Kirkpatrick, 2001).

Патогенні види мікоплазм викликають проліферацію кубічних клітин епітелію і зменшення в'язкості слизових шарів, що знижує ефективність захоплення та видалення інгаляційних речовин. Мікоплазми також здатні стримувати альвеолярні макрофаги, тим самим пригнічуючи активацію та фагоцитарну активність цих клітин (Almeida & Rosenbusch, 1994). Серед мікоплазм, виділених від відгодівельної худоби, *M. bovis* виступає як найбільш інвазивна та небезпечна (Ter Laak et al., 1992; Adegboye et al., 1995; Grotelueschen, 1995; Bryson, 2000; Nicholas et al., 2000; Step & Kirkpatrick, 2001). Згідно з даними Nicholas та ін. (Nicholas et al., 2000), у США *Mycoplasma bovis* була ізольована з третини від понад 400 пневмонічних легенів ВРХ, а у Франції її виділяли з 25–30 % легенів телят на відгодівлі, загинувших від пневмонії. За іншими даними, *Mycoplasma bovis* була ізольована від відгодівельної худоби, хворої на пневмонію, у 50–66 % випадків (Langford, 1977; Muenster et al., 1979; Knudtson et al., 1986; Binder et al., 1990; ter Laak et al., 1992; Adegboye et al., 1995; Poumarat et al., 2001). Hjerpe (Hjerpe, 1980) виділив мікоплазми з 500 легенів відгодівельної худоби після загибелі у 86 % випадків, з яких на *Mycoplasma bovis* припадало 76 %. Також були виділені *Mannheimia*

haemolytica (52 %), *Pasteurella multocida* (26 %), *Escherichia coli* (14 %) і *Arcanobacterium pyogenes* (12 %).

Найбільшу увагу приділяють значенню *Mycoplasma bovis* в етіології респіраторних захворювань ВРХ (Apley & Fajt, 1998), хоча цю мікоплазму виділяють також при артриті та теносиновітах (Langford, 1977; Howard, 1983; Radostits et al., 1988; Almeida & Rosenbusch, 1994; Adegboye et al., 1995; Adegboye et al., 1996; Ames, 1997; Byrne et al., 2001; Step & Kirkpatrick, 2001; Hewicker-Trautwein et al., 2002), маститах (Bennett & Jasper, 1977; Pfutzner & Sachse, 1996; Pfutzner & Sachse, 1996; Kusaluka et al., 2000; Byrne et al., 2001) та з генітального тракту ВРХ (Lauerman, 1994; Walker, 1995; Pfutzner & Sachse, 1996; Hum, 2000; Nicholas & Ayling, 2003), при кератокон'юнктивіті (Kirby & Nicholas, 1996), середньому отиті (Walker, 1995; Walz et al., 1997; Rosenbusch, 2001), декубітальних абсцесах (Grotelueschen, 1995; Walker, 1995; Mosier, 1997).

Думки дослідників розходяться у питанні, чи присутність лише *Mycoplasma bovis* чи ця мікоплазма разом з іншими основними патогенами здатна спричинити загибель тварин від пневмонії (Matsuoka et al., 1980; Knudtson et al., 1986; Martin & Bohac, 1986; Martin et al., 1990; Janzen, 1991; Nicholas et al., 2000; Nicholas & Ayling, 2003; Booker et al., 2008). Дослідження різних вчених показали, що *Mycoplasma bovis* збільшує захворюваність і смертність на фермах з низьким рівнем респіраторних захворювань (Gourlay et al., 1976; Howard, 1983, 1984, 1989a, 1989b; Howard et al., 1986, 1987a, 1987b; Nicholas et al., 2000; Nicholas & Ayling, 2003). Результати досліджень інших вчених також свідчать, що *Mycoplasma bovis* викликає важчий перебіг пневмонії у телят та сейозніші ураження їх легень (Howard, 1983; Gourlay & Houghton, 1985; Gourlay et al., 1989b; ter Laak et al., 1992; Reilly et al., 1993; Walker, 1995; Rodriguez et al., 1996; Bryson, 2000; Nicholas et al., 2000).

Існує певний синергізм патогенної дії *Mannheimia haemolytica* і *Mycoplasma bovis* (Gourlay et al., 1989a). У дослідженнях Thomas та ін. (Thomas et al., 2002) з більше, ніж 50 % легень, інфікованих *Mannheimia* і/або *Pasteurella species*, було виділено і ідентифіковано *M. bovis*. Це підкреслює роль мікоплазм у розвитку респіраторних захворювань у ВРХ без необхідності попереднього вірусного інфікування (Radostits et al., 2000; Poumarat et al., 2001; Nicholas & Ayling, 2003).

Хоча навколишнє середовище є важливим джерелом інфекції, *Mycoplasma bovis* зазвичай присутня у клінічно здорових телят, які є бактеріоносіями, тому викоринити її з організму тварини дуже важко (Pfutzner & Sachse, 1996; Nicholas & Ayling, 2003). Доведено, що телята, інфіковані *Mycoplasma bovis*, після постановки на відгодівлю, залишаються клінічно здоровими протягом певного періоду часу, і у цей період проходить активна проліферація мікоплазм, і вона успішно колонізує нижні дихальні шляхи тварин (Yates et al., 1983; Allen et al., 1991a, 1991b, 1992a; 1992b). Мікоплазми здатні уникати легеневого захисту через різні механізми, включаючи прикріплення до війчастого епітелію, антигенну імітацію та імуносупресію гуморальної і клітинної імунної відповіді (Allen et al., 1992a; Almeida & Rosenbusch, 1994). У цій ситуації збільшується кількість запальних клітин, що може служити важливим фактором підвищення ризику розвитку захворювань органів дихання у відгодівельному стаді (Martin et al., 1990; Martin et al., 1990; Allen et al., 1992b; Bryson, 2000).

Фактори вірулентності *Mycoplasma bovis* та механізми патогенності, у значній мірі, все ще невідомі, але є декілька поверхневих білків мембрани (поверхневі ліпопротеїди), які відіграють певну роль у приєднання мікроорганізмів до клітин-господарів, а також допомагають мікроорганізму ухилятися від імунної відповіді макроорганізму (Pfutzner & Sachse, 1996; Razin et al., 1998; Sachse et al., 2000; Bryson, 2000). Також з *Mycoplasma bovis* був виділений прозапальний токсин, що є комплексним полісахаридом, який підвищує судинну проникність і здатний активувати комплемент. Ураження легень, пов'язані з *Mycoplasma bovis*, можуть бути результатом вивільнення цих токсинів з мікроорганізму (Howard et al., 1987b; Van den Bush & Rosenbusch, 2002). Всі штами *Mycoplasma bovis* викликають

вісцеральний плеврит та інтерстиціальну пневмонію (Rosenbusch, 2001). Легеневі ураження у природно інфікованих телят включають ексудативну бронхопневмонію та великі вогнища коагуляційного некрозу, оточеного запальними клітинами (Lauerman, 1994; Mosier, 1997).

Менш інвазивною, ніж *M. bovis*, є *Mycoplasma dispar* (Howard et al., 1987a). Вважають, що *Mycoplasma dispar* і *Ureaplasma diversum* викликають субклінічний перебіг пневмонії з обмеженими пошкодженнями легень (Virtala et al., 1996; Bryson, 2000). Результати дослідження на молочних телятах показали синергічний ефект *Mycoplasma spp.* і *Pasteurella multocida*. Так, титр антитіл проти *Mycoplasma dispar* були значно підвищені у телят з *Pasteurella multocida* індукованою пневмонією, що вказує на можливу роль *Mycoplasma dispar* в ініціації розвитку хвороби дихальних шляхів (Virtala et al., 1996).

З *Mycoplasma dispar* часто пов'язують альвеоліт, коли нейтрофіли, макрофаги та набрякова рідина накопичуються в стінках та просвіті альвеол (Kiorpes et al., 1988; Lauerman, 1994). Рядом авторів описана хронічна лімфоцитарна ("запобіжна") пневмонія, яку викликає *Mycoplasma dispar*, коли розвивається гіперплазія перибронхіолярної лімфоїдної тканини, що викликає стеноз дихальних шляхів і стискання та руйнування сусідньої легеневої паренхіми (Pirie & Allan, 1975; Howard et al., 1976; Hjerpe, 1980; Bryson, 2000; Leite et al., 2004; Andrews, 2004). Досліджено, що *Mycoplasma dispar* викликає дегенерацію дихальних епітеліальних клітин із втратою циліарної активності та циліастаз з наступною ендотрахеальною інокуляцією мікроорганізму (Almeida & Rosenbusch, 1991; Rosenbusch, 2001). Інкапсульована *Mycoplasma dispar* має інгібуючий вплив на активність альвеолярних макрофагів ВРХ і запобігає активації цих клітин (Almeida et al., 1992; Walker, 1995).

Інші опортуністичні бактерії можуть виступати етіологічними факторами розвитку BRD (Thomas et al., 1982; Houghton & Gourlay, 1984; Baker, 1998; Perino & Apley, 1999; Angen et al., 2009; Griffin et al., 2010; Holman et al., 2015; França Dias de Oliveira et al., 2016; Gaeta et al., 2018). Стресові умови викликають зниження імунної відповіді організму тварин, що сприяє потраплянню мікроорганізмів у респіраторний тракт завдяки аспірації та пошкодженню мукоциліарному ескулятору, активній колонізації бактерій у дихальних шляхах, що спричинює розвиток інфекційного процесу (Panciera & Confer, 2010). Так, *Arcanobacterium pyogenes*, одна з найбільш загальних опортуністичних бактерій у жуйних тварин, може викликати гнійну пневмонію у телят (Timoney et al., 1988; Jost & Billington, 2004; Ribeiro et al., 2015). Описані випадки ізолювання з пневмонічних телят *Fusobacterium necrophorum* (Jost & Billington, 2004). *Staphylococcus aureus* часто виділяють з органів дихання телят у випадках пневмонії з летальним вислідом (Thomas et al., 1982; Andrews, 2004; Nehurov, 2005), а стрептококоз, спричинений *Streptococcus pneumoniae*, може викликати затяжну пневмонію в молодняку ВРХ (Nehurov, 2005).

У структурі інфекційної патології респіраторного синдрому важливе місце посідають хламідії (*Chlamydia psittaci* та *Chlamydia pecorum*), особливо, якщо йде мова про хронічний перебіг хвороби (Nazirov et al., 1984). Насамперед ці бактерії уражають епітеліальні клітини слизової оболонки та макрофаги дихальної системи, досить швидко поширюються усім організмом, перетворюючи локалізований процес на генералізовану інфекцію. Так, у телят, окрім ураження органів дихання, спостерігають ентеральні, урогенітальні, суглобові, неврологічні, очні форми інфекції (Reinhold et al., 2011; Ostermann et al., 2013; Walker et al., 2015).

Клінічний стан тварин при респіраторному синдромі безпосередньо залежить від взаємозв'язку між різними причинними факторами та імунною відповіддю організму. Lekeux (Lekeux, 1995; Coghe et al., 2000) запропонував чотири ступені важкості респіраторного захворювання ВРХ: 1 ступінь – хвороба протікає субклінічно, без клінічних ознак, тварині вдається контролювати розповсюдження збудників без очевидної дисфункції легень (лікування не потрібне і неекономічне); 2 ступінь – хвороба клінічно врівноважена, коли запальна реакція на патогени дозволяє обмежити вплив хвороби на тварину (антибактеріальна

терапія запобігає подальшим ураженням легень); 3 ступінь – хвороба клінічно некомпенсована, при цьому ураження, викликані запальними реакціями, є більш важкими, ніж від дії самих патогенних мікроорганізмів (щоб запобігти несприятливому результату обов'язкове відповідне лікування); 4 ступінь – захворювання клінічно незворотне, за якого легеневі ураження, спричинені або збудниками, або протеолітичними ферментами, або вільними радикалами кисню з запальних клітин загрожують життю тварини.

Зазвичай, клінічно виражене респіраторне захворювання у телят проходить у формі бронхопневмонії, і найчастіше виникає після відлучення у віці 35-45 днів (Danilevskiy, 1985; Mosier, 1997; Radostits et al., 2000; Nikulina et al., 2017). За перебігом розрізняють три форми бронхопневмонії. Гостра форма триває 5-10 днів. Починається з легкого нездужання, пригніченого стану, зниження апетиту; тільки на 2-3 день хвороби температура піднімається до 40-42 °С. Виникає задишка, а при тяжкому перебігу – дихання з відкритим ротом. З'являються серозно-слизові виділення з носа, які потім стають катарально-гнійними. Кашель на початку різкий, сухий, уривчастий, потім слабкий, вологий, менш хворобливий, але більш частий. Дихання прискорене, утруднене. При перкусії виявляють осередки притуплення в легенях у ділянці передніх і середніх часток (Korikov, 1983; Mosier, 1997; Radostits et al., 2000; Levchenko, 2001; Kabirov, 2005; Wilson et al., 2015). При аускультатії – жорстке везикулярне дихання, вологі хрипи, тони серця глухі. При розтині легенева тканина ущільнена, у верхівкових і середніх долях – множинні пневмонічні вогнища на поверхні і у товщі органу синьо-червоного або блідо-сірого кольору. При розрізі цих вогнищ виділяється катаральний ексудат. Також відзначають набряк і гіперемію верхніх дихальних шляхів, ексудат у бронхах і бронхіолах, середостінні і бронхіальні лімфатичні вузли збільшені (Tegtmeier et al., 1999; Ames et al., 2002; Kondrakhin & Levchenko, 2005).

Підгострий перебіг бронхопневмонії, зазвичай, триває 20-30 днів. Зазвичай, при підгострому перебігу бронхопневмонії відзначають вранці нормальну температуру тіла хворої тварини, а до вечора – підвищення температури на 1-1,5 °С. Виникає задишка і вологий кашель. При аускультатії – бронхіальне дихання; при перкусії – осередки притуплення. У період загострення помітно погіршення загального стану, підвищення температури, посилення задишки і наростання ознак токсикозу та гіпоксії. Розвивається діарея. При підгострій формі пневмонії відзначають виснаження, ціаноз слизових оболонок (Korikov, 1983; Mosier, 1997; Radostits et al., 2000; Ames et al., 2002; Kabirov, 2005; Kondrakhin & Levchenko, 2005; Levchenko et al., 2012). У бронхах знаходять гнійний ексудат, слизова оболонка набрякла, гіперемована, з крововиливами. Уражені ділянки легень тестоватої консистенції, строкаті. Виявляють ознаки плевриту, у плевральній порожнині виявляють рідину. Серцевий м'яз матовий, печінка збільшена, жовчний міхур наповнений густою жовчю (Tegtmeier et al., 1999; Ames et al., 2002; Kondrakhin & Levchenko, 2005; Levchenko et al., 2012).

Хронічний перебіг бронхопневмонії характеризується яскраво вираженим відставанням у рості, телята стають гіпотрофіками. Апетит мінливий. Кашель присутній постійно. З носових отворів виділяються серозні виділення. Відзначають ціаноз слизових оболонок. При аускультатії виявляють сухі хрипи в легенях, при перкусії – осередки притуплення (Danilevskiy et al., 1992; Mosier, 1997; Radostits et al., 2000; Ames et al., 2002; Kabirov, 2005; Levchenko et al., 2012). При хронічній бронхопневмонії ділянки легень строкаті, помітне розростання сполучної тканини. Легені щільної консистенції, їх поверхня горбиста, на розрізі – зерниста (Ames et al., 2002; Kondrakhin & Levchenko, 2005; Levchenko et al., 2012).

Залежно від етіологічного агента, клінічні симптоми пневмонії телят мають певну специфічність, причому ступінь пошкоджень залежить від тривалості захворювання та вірулентності збудника. Пастерельоз, викликаний *Mannheimia haemolytica*, часто протікає у вигляді фібринозної плевропневмонії зі скупченням у бронхах та альвеолах легень фібрину (Gibbs et al., 1984; Slocombe et al., 1984; Breider et al., 1988; Dungworth, 1993; Mohamed &

Abdelsalam, 2008). При патологоанатомічному дослідженні відзначають петехіальні геморагії підшкірної сполучної тканини, перикардит, геморагічне ураження шлуночків серця, гіперемію слизової кишечника, петехіальні або об'ємні геморагічні ураження сичуга (Stockdale et al., 1979; Slocombe et al., 1984; Jones et al., 1997; Dowling et al., 2002; Mohamed & Abdelsalam, 2008).

Складні інфекції, за участі *Mycoplasma bovis*, мають, як правило, важкий перебіг і можуть набувати форми гнійно-некротичної бронхопневмонії (Kiorpes et al., 1988; Dungworth, 1993; Nicholas & Ayling, 2003). Для мікоплазмової інфекції характерна клінічна картина порушення вестибулярного апарату: телята схиляють голову то в один, то в інший бік, роблять маневрні рухи (Kiorpes et al., 1988; Dungworth, 1993; Nicholas & Ayling, 2003). У хворих телят часто спостерігають кульгавість і ураження суглобів (поліартрит) (Gourlay et al., 1976; Chima et al., 1980; Radostits et al., 1988; Adegboye et al., 1996; Pfutzner & Sachse, 1996; Step & Kirkpatrick, 2001; Hewicker-Trautwein et al., 2002). При розтині виявляють двосторонню ексудативну бронхопневмонію з ураженням верхівкових часток легенів (Kiorpes et al., 1988; Adegboye et al., 1995; Tegtmeier et al., 1999; Nicholas & Ayling, 2003).

ВИСНОВКИ

Респіраторні інфекції бактеріальної етіології залишаються одними з основних проблем у сучасному скотарстві. За розмаїття бактерій, збудників респіраторних хвороб ВРХ, часто ускладнюється їх діагностика. Тому, правильно поставлений діагноз, а відтак, вибір ефективного засобу хіміотерапії бактеріальних захворювань дихальних шляхів у ВРХ неможливий без сучасних знань їх етіологічних факторів, епізоотологічних даних, патогенезу, особливостей клінічного перебігу.

Перспективи досліджень. Науково-практичне значення матиме оцінка стану чутливості мікроорганізмів, збудників бактеріальних респіраторних інфекцій ВРХ, до антимікробних препаратів.

References

- Adegboye, D.S., Hallbur, P.G., Cavanaugh, D.L., Werdin, R.E., Chase, C.C., Miskimins, D.W. et al. (1995). Immunohistochemical and pathological study of *Mycoplasma bovis*-associated lung abscesses in calves. J Vet Diagn Invest, 7, 333-7. doi: 10.1177/104063879500700306.
- Adegboye, D.S., Halbur, P.G., Nutsch, R.G., Kadlec, R.G., Rosenbusch, R.F. (1996). *Mycoplasma bovis*-associated pneumonia and arthritis complicated with pyogranulomatous tenosynovitis in calves. J Am Vet Med Assoc, 209, 647-9. PMID: 8755989.
- Alexander, B.H., MacVean, D.W., Salman, M.D. (1989). Risk factors for lower respiratory tract disease in a cohort of feedlot cattle. JAVMA, 195(2), 207-211. PMID: 2768036.
- Al-Ghamdi, G., Ames, T.R., Baker, J.C., Walker, R.D., Chase, C.C., Frank, G.H. et al. (2000). Serotyping of *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* isolates from the upper Midwest United States. J. Vet. Diagn. Invest, 12, 576-8. doi: 10.1177/104063870001200617.
- Allen, J.W., Bateman, K.G., Viel, L., Rosendal, S., Shewen, P.E. (1991a). The microbial flora of the upper and lower respiratory tracts of feedlot calves with undifferentiated bovine respiratory disease. Bov Pract, 162-168. PMCID: PMC1263534.
- Allen, J.W., Viel, L., Bateman, K.G., Rosendal, S., Shewen, P.E., Physick-Sheard, P. (1991b). The microbial flora of the respiratory tract in feedlot calves: associations between nasopharyngeal and bronchoalveolar lavage cultures. Can J Vet Res, 55, 341-6. PMCID: PMC1263480.
- Allen, J.W., Viel, L., Bateman, K.G., Rosendal, S. (1992a). Changes in the bacterial flora of the upper and lower respiratory tracts and bronchoalveolar lavage differential cell counts in feedlot calves treated for respiratory diseases. Can J Vet Res, 56, 177-183. PMCID: PMC1263534.

Allen, J.W., Viel, L., Bateman, K.G., Rosendal, S., Shewen, P.E. (1992b). Cytological findings in bronchoalveolar lavage fluid from feedlot calves: associations with pulmonary microbial flora. *Can J Vet Res*, 56, 122-6. PMID: PMC1263519.

Almeida, R.A. and Rosenbusch, R.F. (1991). Capsulelike surface material of *Mycoplasma dispar* induced by in vitro growth in culture with bovine cells is antigenically related to similar structures expressed in vivo. *Infect Immun*, 59, 3119-3125. PMID: PMC258142.

Almeida, R.A., Wannemuehler, M.J., Rosenbusch, R.F. (1992). Interaction of *Mycoplasma dispar* with bovine alveolar macrophages. *Infect Immun*, 60, 2914-9. PMID: PMC257254.

Almeida, R.A. and Rosenbusch, R.F. (1994). Impaired tracheobronchial clearance of bacteria in calves infected with *Mycoplasma dispar*. *Zentralbl Veterinarmed B*, 41, 473-482. <https://doi.org/10.1177/0300985813502821>.

Ames, T.R. (1997). Dairy calf pneumonia: the disease and its impact. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 13, 379-391. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30303-0](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30303-0).

Ames, T.R., Baker, J.C., Wikse, S.E. (2002). The Bronchopneumonias (Respiratory disease complex of cattle, sheep and goats). In Smith B P (eds) *Large Animal Internal Medicine*. Mosby Inc, St Louis: 551-570.

Andrews, A.H. (2000). Calf pneumonia costs. *Cattle Pract*, 8(2), 109-114.

Andrews, A.H. (2004). Respiratory disease. In Andrews A.H, Blowey, R., Boyd, H., Eddy, R. (eds). *Bovine Medicine: Diseases and Husbandry of Cattle*. Blackwell Scientific Publications, Oxford: 239-248 and 286-293.

Angen, O., Mutters, R., Caugant, D.A., Olsen, J.E., Bisgaard, M. (1999). Taxonomic relationships of the [*Pasteurella*] *haemolytica* complex as evaluated by DNA-DNA hybridizations and 16S rRNA sequencing with proposal of *Mannheimia haemolytica* gen. nov., comb. nov., *Mannheimia granulomatis* comb. nov., *Mannheimia glucosida* sp. nov., *Mannheimia ruminalis* sp. nov. and *Mannheimia varigena* sp. nov. *J Syst Bacteriol*, 49(1), 67-86. doi: 10.1099/00207713-49-1-67.

Angen, O., Thomsen, J., Larsen, L.E., Larsen, J., Kokotovic, B., Heegaard, P.M.H. et al. (2009). Respiratory disease in calves: microbiological investigations on trans-tracheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response. *Vet. Microbiol*, 137(1/2), 165-171. doi: 10.1016/j.vetmic.2008.12.024

Apley, M.D. and Fajt, V.R. (1998). Feedlot therapeutics. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 14, 291-313. doi: 10.1016/s0749-0720(15)30255-3.

Baptista, A.L., Rezende, A.L., Fonseca, P.A., Massi, R.P., Nogueira, G.M., Magalhães, L.Q. et al. (2017). Bovine respiratory disease complex associated mortality and morbidity rates in feedlot cattle from southeastern Brazil // *J Infect Dev Ctries*, 11(10), 791-9. doi: 10.3855/jidc.9296 .

Barragry, T.B. (1994). Therapy of bovine respiratory disease. *Veterinary Drug Therapy*. Lea & Febiger, Philadelphia: 780-810.

Baker, J.C. (1997) Bovine respiratory syncytial virus. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 13, 425-454. doi: 10.1016/S0749-0720(15)30307-8.

Baker, J.C. (1998) Respiratory Diseases of Cattle. In Aiello S (eds) *The Merck Veterinary Manual*. Merck & Co., Inc, Philadelphia: 1068-1080.

Barnes, T., Hay, K., Morton, J., Schibrowski, M., Ambrose, R., Fowler, E. et al. (2014). Epidemiology and management of bovine respiratory disease in feedlot cattle - final report (in press). Meat and Livestock Australia Limited.

Bennett, R.H. and Jasper, D.E. (1977). Nasal prevalence of *Mycoplasma bovis* and IHA titers in young dairy animals. *Cornell Vet*, 67, 361-373. PMID: 872593.

Binder, A., Amtsberg, G., Dose, S., Fischer, W., Scholz, H., Kirchhoff, H. (1990). Examination of cattle with respiratory diseases for *Mycoplasma* and bacterial bronchopneumonia agents. *Zentralbl Veterinarmed B*, 37, 430-5.

- Booker, C.W., Abutarbush, S.M., Morley, P.S., Jim, G.K., Pittman, T.J., Schunicht, O.C. et al. (2008). Microbiological and histopathological findings in cases of fatal bovine respiratory disease of feedlot cattle in western Canada. *Can Vet J*, 49, 473-481. PMID: PMC2359492.
- Boyles, S.L., Loerch, S.C., Lowe, G.D. (2007). Effects of Weaning Management Strategies on Performance and Health of Calves during Feedlot Receiving. *Professional Animal Scientist*. 23(6), 637–641. [https://doi.org/10.15232/S1080-7446\(15\)31034-2](https://doi.org/10.15232/S1080-7446(15)31034-2).
- Breider, M.A., Walker, R.D., Hopkins, F.M., Schultz, T.W., Bowersock, T.L. (1988). Pulmonary lesions induced by *Pasteurella haemolytica* in neutrophil sufficient and neutrophil deficient calves. *Can J Vet Res*, 52, 205-9. PMID: PMC1255428.
- Bryson, D.G. (2000). The calf pneumonia complex - current thoughts on aetiology. *Cattle Pract*, 8, 103-7.
- Byrne, W.J., McCormack, R., Brice, N., Egan, J., Markey, B., Ball, H.J. (2001). Isolation of *Mycoplasma bovis* from bovine clinical samples in the Republic of Ireland. *Vet Rec*, 148, 331-3. doi: 10.1136/vr.148.11.331.
- Caswell, J.L., Archambault, M. (2007). *Mycoplasma bovis* pneumonia in cattle. *Anim. Health Res. Rev*, 8(2), 161-186. doi: 10.1017/S1466252307001351.
- Cernicchiaro, N., Renter, D.G., White, B.J., Babcock, A.H., Fox, J.T. (2012). Associations between weather conditions during the first 45 days after feedlot arrival and daily respiratory disease risks in autumn-placed feeder cattle in the United States. *J. Anim. Sci*, 90, 1328-1337. doi: 10.2527/jas.2011-4657.
- Chima, J.C., Wilke, B.N., Ruhnke, H.L., Truscott, R.B., Curtis, R.A. (1980). Immunoprophylaxis of experimental *Mycoplasma bovis* arthritis in calves. Protective efficacy of live organisms and formalinized vaccines. *Vet. Microbiol*, 5, 113-122. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(80\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0378-1135(80)90015-2).
- Chirase, N.K., Greene, L.W. (2001). Dietary Zinc and Manganese Sources Administered from the Fetal Stage Onwards Affect Immune Response of Transit Stressed and Virus Infected Offspring Steer Calves. *Anim Feed Sci Technol*, 93, 217-228. doi: 10.1016/S0377-8401(01)00277-2.
- Chung, E.L., Abdullah, F.F., Ibrahim, H.H., Marza, A.D., Zamri-Saad, M., Haron, A.W. et al. (2016). Clinico-pathology, hematology and biochemistry responses in buffaloes towards *Pasteurella multocida* type B: 2 immunogen lypopolysaccharide via oral and intravenous routes of infection. , 91, 141-54. doi: 10.1016/j.micpath.2015.12.003.
- Clark, C. (1999). Respiratory disease: The winter enemy. 17th SA Feedlot Association Congress, Vanderbijlpark, 25 March 1999.
- Clarke, C.R., Burrows, G.E., Ames, T.R. (1991). Therapy of bovine bacterial pneumonia. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 7, 669-694. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31079-3](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31079-3).
- Clinkenbeard, K.D., Clarke, C.R., Hague, C.M., Clinkenbeard, P., Srikumaran, S., Morton, R.J. (1994). *Pasteurella haemolytica* leukotoxin-induced synthesis of eicosanoids by bovine neutrophils in vitro. *J Leukoc Biol*, 56, 644-9. <https://doi.org/10.1002/jlb.56.5.644>.
- Coghe, J., Uystepuyst, C., Bureau, F., Dettileux, J., Art, T., Lekeux, P. (2000). Validation and prognostic value of plasma lactate measurement in bovine respiratory disease. , 160, 139-146. doi: 10.1053/tvjl.2000.0487.
- Cole, N.A., Camp, T.H., Rowe, L.D.Jr., Stevens, D.G., Hutcheson, D.P. (1988). Effect of transport on feeder calves. *Am J Vet Res*, 49, 178–183. PMID: 3348528.
- Confer, A.W., Panciera, R.J., Mosier, D.A. (1988). Bovine pneumonic pasteurellosis: Immunity to *Pasteurella haemolytica*. *J Am Vet Med Assoc*, 193, 1308-16. PMID: 3060454.
- Confer, A.W., Panciera, R.J., Clinkenbeard, K.D., Mosier, D.A. (1990). Molecular aspects of virulence of *Pasteurella haemolytica*. *Can J Vet Res*, 54, 48-52. PMID: 1972901.
- Confer, A.W. (2009). Update on bacterial pathogenesis in BRD. *Anim Health Res Rev*, 10(2), 145-8. doi: 10.1017/S1466252309990193.

- Corbeil, L.B. and Gogolewski, R.P. (1985). Mechanisms of bacterial injury. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 1, 367-376. doi: 10.1016/S0749-0720(15)31331-1.
- Cusack, P.M.V., McMeniman, N.P., Lean, I.J. (2003). The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. *Aust Vet J*, 81, 480-7. doi:10.1111/j.1751-0813.2003.tb13367.x.
- Cusack, P.M.V., McMeniman, N.P., Lean, I.J. (2007). Feedlot entry characteristics and climate: their relationship with cattle growth rate, bovine respiratory disease and mortality. *Aust Vet J*, 85, 311-6. doi: 10.1111/j.1751-0813.2007.00184.x.
- Czuprynski, C.J., Noel, E., Ortiz-Carranza, O., Srikumaran, S. (1991). Activation of bovine neutrophils by partially purified *Pasteurella haemolytica* leukotoxin. *Infect Immun*, 59, 3126-3133. PMID: PMC258143.
- Czuprynski, C.J., Leite, F., Sylte, M., Kuckleburg, C., Schultz, R., Inzana, T. et al. (2004). Complexities of the pathogenesis of *Mannheimia haemolytica* and *Haemophilus somnus* infections: Challenges and potential opportunities for prevention? *Anim Health Res Rev*, 5, 277-282. doi: 10.1079/ahr200483.
- Dabo, S.M., Taylor, J.D., Confer, A.W. (2007). *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Anim. Health Res. Rev*, 8(2), 129-150. doi: 10.1017/S1466252307001399.
- Danilevskiy, V.M. (1985). Bronkhopnevmoniya. V kn.: Vnutrenniye nezaraznyye bolezni selskokhozyaystvennykh zhivotnykh. M.: Agropromizdat [in Russian].
- Danilevskiy, V.M. (1992). Praktikum po vnutrennim nezaraznym boleznyam zhivotnykh. V.M. Danilevskiy, I.P. Kondrakhin, A.V. Korobov; pod red. V.M. Danilevskogo, I.P. Kondrakhina. M.: Kolos [in Russian].
- Decaro, N., Campolo, M., Desario, C., Cirone, F., D'Abramo, M., Lorusso, E. et al. (2008). Respiratory disease associated with bovine coronavirus infection in cattle herds in Southern Italy. *J Vet Diagn Invest*, 20, 28-32. doi: 10.1177/104063870802000105.
- Donachie, W. (2000). Bacteriology of bovine respiratory disease. *Cattle Pract*, 8, 5-7.
- Dowling, A., Hodgson, J.C., Schock, A., Donachie, W., Eckersall, P.D., Mckendrick, I.J. (2002). Experimental induction of pneumonic pasteurellosis in calves by intratracheal infection with *Pasteurella multocida* biotype A:3. , 73(1), 37-44. doi: 10.1016/s0034-5288(02)00037-1.
- Dungworth, D.L. (1993) The respiratory system. In: Pathology of Domestic Animals, vol. 2, 3rd edn, eds. KVF. Jubb, PC. Kennedy & N. Palmer, Academic Press Inc., New York, 539-699.
- Durham, P.J., Hassard, L.E., Van, D.J. (1991). Serological studies of infectious bovine rhinotracheitis, parainfluenza 3, bovine viral diarrhea, and bovine respiratory syncytial viruses in calves following entry to a bull test station. *Can Vet J*, 32, 427-9. PMID: PMC1480987.
- Edwards, A.J. (1996). Respiratory Diseases of Feedlot Cattle in the Central USA. *Bov Pract*, 30, 5-7.
- Esslemont, R., Kossaibati, M., Reeve-Johnson, I. (1998). The costs of respiratory diseases in dairy heifer calves. Proceedings of the XX World Buiatrics Congress, Sydney: 685-691.
- Ellis, J. (2001). The immunology of bovine respiratory disease complex. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 17, 535-50. doi: 10.1016/s0749-0720(15)30005-0.
- França Dias de Oliveira, B.A., Carrillo Gaeta, N., Mendonça Ribeiro, B.L., Reyes Alemán, M.A., Miranda Marques, L., Timenetsky, J. et al. (2016). Determination of bacterial aetiologic factor on tracheobronchial lavage in relation to clinical signs of bovine respiratory disease. *J. Med. Microbiol*, 65(10), 1137-1142. doi: 10.1099/jmm.0.000345.
- Frank, G.H. (1985). Serotype-specific resistance to nasal colonization by *Pasteurella haemolytica* in cattle. *Am J Vet Res*, 46(11), 2245-8. PMID: 4073634.
- Fulton, R.W., Purdy, C.W., Confer, A.W., Saliki, J.T., Loan, R.W., Briggs, R.E. et al. (2000). Bovine viral diarrhea viral infections in feeder calves with respiratory disease: Interactions with *Pasteurella spp.*, parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus. *Can J Vet Res*. 64, 151-9. PMID: PMC1189606.

- Fulton, R.W., Cook, B.J., Step, D.L., Confer, A.W., Saliki, J.T., Payton, M.E. (2002). Evaluation of health status of calves and impact on feedlot performance: Assessment of retained ownership program for postweaning calves. *Can J Vet Res*, 66, 173-180. PMID: PMC227001.
- Fulton, R.W., Briggs, R.E., Payton, M.E., Confer, A.W., Saliki, J.T., Ridpath, J.F. et al. (2004). Maternally derived humoral immunity to bovine viral diarrhea virus (BVDV) 1a, BVDV1b, BVDV2, bovine herpesvirus-1, parainfluenza-3 virus bovine respiratory syncytial virus, Mannheimia haemolytica and Pasteurella multocida in beef calves, antibody decline by half-life studies and effect on response to vaccination. *Vaccine*, 22(5-6), 643-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2003.08.033.
- Gagea, M.I., Bateman, K.G., van Dreumel, T., McEwen, B.J., Carman, S., Archambault, M. et al. (2006). Diseases and pathogens associated with mortality in Ontario beef feedlots. *J Vet Diagn Invest*, 18, 18-28. doi: 10.1177/104063870601800104.
- Gaeta, N.C., Ribeiro, B.L.M., Alemán, M.A.R., Yoshihara, E., Nassar, A.F.C., Marques, L.M. et al. (2018). Bacterial pathogens of the lower respiratory tract of calves from Brazilian rural settlement herds and their association with clinical signs of bovine respiratory disease. *Pesqui Vet Bras*, 38(3), 374-381. doi: 10.1590/1678-5150-PVB-5323.
- Galyean, M.L., Perino, L.J., Duff, G.C. (1999). Interaction of Cattle Health. Immunity and Nutrition. *J Anim Sci*, 77, 1120-1134. doi: 10.2527/1999.7751120x.
- Gibbs, H.A., Allan, E.M., Wiseman, A., Selman, I.E. (1984). Experimental production of bovine pneumonic pasteurellosis. *Res Vet Sci*, 37, 154-166.
- Gibbs, A. (2001). Practical approach to the control of pneumonia in housed calves. In *Practice*, 23, 32-9.
- Gorden, P.J. and Plummer, P. (2010) Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 26, 243–259. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.03.004.
- Gourlay RN, Thomas LH, Howard CJ (1976) Pneumonia and arthritis in gnotobiotic calves following inoculation with *Mycoplasma agalactiae* subsp *bovis*. *Vet Rec*. 98:506-7. doi: 10.1136/vr.98.25.506.
- Gourlay, R.N. and Houghton, S.B. (1985). Experimental pneumonia in conventionally reared and gnotobiotic calves by dual infection with *Mycoplasma bovis* and *Pasteurella haemolytica*. *Res Vet Sci*, 38, 377-382. PMID: 4012041.
- Gourlay, RN., Thomas, L.H., Wyld, S.G., Smith, C.J. (1989a). Effect of a new macrolide antibiotic (tilmicosin) on pneumonia experimentally induced in calves by *Mycoplasma bovis* and *Pasteurella haemolytica*. *Res Vet Sci*, 47, 84-9. PMID: 2772410.
- Gourlay, R.N., Thomas, L.H., Wyld, S.G. (1989b). Increased severity of calf pneumonia associated with the appearance of *Mycoplasma bovis* in a rearing herd. *Vet Rec*, 124, 420-2. doi: 10.1136/vr.124.16.420.
- Griffin, D. (1997). Economic impact associated with respiratory disease in beef cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 13, 367–377. doi: 10.1016/s0749-0720(15)30302-9.
- Griffin, D. (1998). Feedlot diseases. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 14, 199-231. doi: 10.1016/s0749-0720(15)30251-6.
- Griffin, D., Chengappa, M.M., Kuszak, J., Mcvey, D.S. (2010). Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 26(2), 381-394. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.04.004.
- Grotelueschen, D.M. (1995). *Mycoplasma* and *Haemophilus* - other feedlot pathogens. Proceedings of the Twenty Seventh Annual Convention American Association of Bovine Practitioners. Pittsburg, Pennsylvania, 27, 142-6.
- Gummow, B. and Mapham, P.H. (2000). A stochastic partial-budget analysis of an experimental *Pasteurella haemolytica* feedlot vaccine trial. *Prev Vet Med*, 43, 29-42. doi: 10.1016/s0167-5877(99)00071-9.

- Hagglund, S., Hjort, M., Graham, D.A., Ohagen, P., Tornquist, M., Alenius, S. (2007). A six-year study on respiratory viral infections in a bull testing facility. *Vet J*, 173, 585-593. doi: 10.1016/j.tvjl.2006.02.01.
- Hamdy, A.H. and Trapp, A.L. (1967) Investigation of nasal microflora of feedlot calves before and after weaning. *Am J Vet Res*, 28, 1019-25. PMID: 4863952.
- Hazipov, N.Z., Gaffarov, H.Z., Shafikova, R.A. i dr. (1984). Hlamidiozyi selskohozyaystvennyih zhivotnyih. N.Z. Hazipov, H.Z. Gaffarov, R.A. Shafikova i dr. M.: Kolos [in Russian].
- Henricks, P.A., Binkhorst, G.J., Drijver, A.A., Nijkamp, F.P. (1992). *Pasteurella haemolytica* leukotoxin enhances production of leukotriene B₄ and 5- hydroxyeicosatetraenoic acid by bovine polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun*, 60, 3238-43. PMID: PMC257307.
- Hewicker-Trautwein, M., Feldmann, M., Kehler, W., Schmidt, R., Thiede, S., Seeliger, F. et al. (2002). Outbreak of pneumonia and arthritis in beef calves associated with *Mycoplasma bovis* and *Mycoplasma californicum*. *Vet Rec*, 151, 699-703. PMID: 12503789.
- Hjerpe, C.A. (1980). The role of *Mycoplasma* in bovine respiratory disease. *Vet Med Small Anim Clin*, 75, 297-8. PMID: 6899640.
- Hjerpe, C.A. (1990). Bovine vaccines and herd vaccination programs. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 6(1), 167-260. PMID: 2178739.
- Hjerpe, C.A. (1993). The bovine respiratory disease complex. *Current Veterinary Therapy III: Food Animal Practice*. WB Saunders Company, Philadelphia: 653-664.
- Hodgins, D.C. and Shewen, P.E. (2004). *Pasteurella* and *Mannheimia spp.* infections. In: Coetzer JAW, Tustin RC, eds. *Infectious Disease of Livestock*, 3, 2nd ed. Cape Town, South Africa: Oxford University Press: 1672–6.
- Holland, B.P., Burciaga-Robles, L.O., VanOverbeke, D.L., Shook, J.N., Step, D.L., Richards, C.J. et al. (2010). Effect of bovine respiratory disease during preconditioning on subsequent feedlot performance, carcass characteristics, and beef attributes. *J Anim Sci*, 7, 2486-99. doi: 10.2527/jas.2009-2428.
- Holman, D.B., McAllister, T., Topp, E., Wright, A-D.G., Alexander, T.W. (2015). The nasopharyngeal microbiota of feedlot cattle that develop bovine respiratory disease. *Vet. Microbiol*, 180(1/2), 90-5.
- Houghton, S.B. and Gourlay, R.N. (1984). Bacteria associated with calf pneumonia and their effect on gnotobiotic calves. *Res Vet Sci*, 37(2), 194-8. PMID: 6505400.
- Howard, C.J., Gourlay, R.N., Thomas, L.H., Stott, E.J. (1976). Induction of pneumonia in gnotobiotic calves following inoculation of *Mycoplasma dispar* and ureaplasmas (Tmycoplasmas). *Res Vet Sci*, 21, 227-231. PMID: 968191.
- Howard, C.J. (1983). Mycoplasmas and bovine respiratory disease: studies related to pathogenicity and the immune response – a selective review. *Yale J Biol Med*, 56, 789-797. PMID: PMC2590553.
- Howard, C.J. (1984). Comparison of bovine IgG1, IgG2 and IgM for ability to promote killing of *Mycoplasma bovis* by bovine alveolar macrophages and neutrophils. *Vet Immunol Immunopathol*, 6, 321-6. doi: 10.1016/0165-2427(84)90057-6.
- Howard, C.J., Parsons, K.R., Thomas, L.H. (1986). Systemic and local immune responses of gnotobiotic calves to respiratory infection with *Mycoplasma bovis*. *Vet Immunol Immunopathol*, 11, 291-300. doi: 10.1016/0165-2427(86)90008-5.
- Howard, C.J., Thomas, L.H., Parsons, K.R. (1987a). Comparative pathogenicity of *Mycoplasma bovis* and *Mycoplasma dispar* for the respiratory tract of calves. *Isr J Med Sci*, 23, 621-4. PMID: 3312099.
- Howard, C.J., Thomas, L.H., Parsons, K.R. (1987b). Immune response of cattle to respiratory mycoplasmas. *Vet Immunol Immunopathol*, 17, 401-412. doi: 10.1016/0165-2427(87)90157-7.

- Howard, M.D., Boone, J.H., Buechner-Maxwell, V., Schurig, G.G., Inzana, T.J. (2004). Inhibition of bovine macrophage and polymorphonuclear superoxide anion production by *Haemophilus somnus*. *Microb Pathog*, 37, 263-271. doi: 10.1016/j.micpath.2004.08.002.
- Hudgens, K.A.R., Tyler, J.W., Besser, T.E., Krytenberg, D.S. (1996). Optimizing performance of a qualitative zinc sulfate turbidity test for passive transfer of immunoglobulin G in calves, *Am J Vet Res*, 57(12), 1711-3. PMID: 8950423.
- Hum, S., Kessell, A., Djordjevic, S., Rheinberger, R., Hornitzky, M., Forbes, W. et al. (2000). Mastitis, polyarthritis and abortion caused by *Mycoplasma* species bovine group 7 in dairy cattle. *Aust Vet J*, 78, 744-750.
- Irwin, M.R., McConnell, S., Coleman, J.D., Wilcox, G.E. (1979). Bovine respiratory disease complex: a comparison of potential predisposing and etiologic factors in Australia and the United States. *J Am Vet Med Assoc*, 175, 1095-9.
- Janzen, E.D. and McManus, R. (1980). Observations on the use of a long-acting oxytetracycline for in-contact prophylaxis of undifferentiated bovine respiratory disease in feedlot steers under Canadian conditions. *Bov Pract*, 15, 87-90.
- Janzen, E.D. (1991). Clinical management of bovine respiratory disease. *Can Vet J*, 32, 215-8. PMID: 17423766
- Janzen, E.D. (1997). The role of *Haemophilus somnus* in bovine respiratory disease (BRD). *Bov Pract*, 31, 39-45.
- Jensen, R. and Mackey, D. (1979). *Diseases of Feedlot Cattle*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Jericho, K.W. and Langford, E.V. (1978). Pneumonia in calves produced with aerosols of bovine herpesvirus 1 and *Pasteurella haemolytica*. *Can J Comp Med*, 42, 269-277. PMCID: PMC1277638.
- Jim, G.K., Guichon, P.T., Shaw, G. (1988). Protecting calves from pneumonic pasteurellosis. *Vet Med*, 83, 1084-7.
- Jones, T.C., Hunt, R.D., King, N.W. (1997). *Veterinary Pathology*, 6 th edn, Williams & Wilkins.
- Jost, B.H. and Billington, S.J. (2004). *Corynebacterium* and *Arcanobacterium*. In *Pathogenesis of Bacterial Infection in Animals*, 3rd edn, pp. 77–86. Edited by C. L. Gyles, J. F. Prescott, J. G. Songer & C. O. Thoen. Ames, IA: Blackwell Publishing.
- Juarez Barranco, F., Trigo Tavera, F.J., Chavez Gris, G., Vargas Garcia, R.E. (2003). Viral participation in respiratory disease in feedlot cattle, as identified by immunohistochemistry. *Veterinaria Mexico*, 34, 1–12.
- Kabirov, G.F. (2005). Klinicheskaya otsenka diagnostiki i lecheniya bronhopnevmonii molodnyaka selskokhozyaystvennykh zhivotnykh. *Veterinarnyy vrach*, 1, 63–65 [in Russian].
- Karle, B.M., Maier, G.U., Love, W.J., Dubrovsky, S.A., Williams, D.R., Anderson, R.J. et al. (2019). Regional management practices and prevalence of bovine respiratory disease in California's preweaned dairy calves. *J. Dairy Sci*, 102(8), 7583-96. doi: 10.3168/jds.2018-14775.
- Kelly, A.P. and Janzen, E.D. (1986). A review of morbidity and mortality rates and disease occurrence in North American feedlot cattle. *Can. Vet J*, 27, 496-500. PMCID: PMC1680433.
- Kiorpes, A.L., Butler, D.G., Dubielzieg, R.R., Beck, K.A. (1988). Enzootic pneumonia in calves: Clinical and morphologic features. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 10, 248-257.
- Kirby, F.D. and Nicholas, R.A.J. (1996) Isolation of *Mycoplasma bovis* from bullock's eyes. *Vet Rec*, 138(22), 552.
- Klima, C.L., Zaheer, R., Cook, S.R., Booker, C.W., Hendrick, S., Alexander, T.W. et al. (2014). Pathogens of Bovine Respiratory Disease in North American Feedlots Conferring Multidrug Resistance via Integrative Conjugative Elements. *J Clin Microbiol*, 52 (2), 438–448. doi: 10.1128/JCM.02485-13.

- Knudtson, W.U., Reed, D.E., Daniels, G. (1986). Identification of Mycoplasmatales in pneumonic calf lungs. *Vet Microbiol*, 11, 79-91. doi: 10.1016/0378-1135(86)90009-x.
- Kondrakhin, I. and Levchenko, V. (2005). Diagnostika i terapiya vnutrennikh bolezney zhivotnykh / I.P. Kondrakhin, V.I. Levchenko. M.: Akvarium-Print [in Russian].
- Korikov, P.N. (1983). Nespetsificheskaya bronkhopnevmoniya telyat i etiopatogeneticheskiy metod lecheniya. *Veterinariya*, 7, 58–64 [in Russian].
- Kusiluka, L.J., Ojeniyi, B., Friis, N.F. (2000). Increasing prevalence of *Mycoplasma bovis* in Danish cattle. *Acta Veterinaria Scandinavia*, 41, 139-146. PMID: 10965564.
- Langford, E.V. (1977). *Mycoplasma agalactiae* subsp. *bovis* in pneumonia and arthritis of the bovine. *Can J Comp Med*, 41, 89-94. PMCID: PMC1277697.
- Lauerman, L.H. (1994). Mycoplasmas of the bovine respiratory tract. In Whitford H W, Rosenbusch R F, Lauerman L H (eds) *Mycoplasmosis in Animals: Laboratory Diagnosis*. Iowa State University Press, Ames: 50-56.
- Leite, F., Brown, J.F., Sylte, M.J., Briggs, R.E., Czuprynski, C.J. (2000). Recombinant bovine interleukin-1 β amplifies the effects of partially purified *Pasteurella haemolytica* leukotoxin on bovine neutrophils in a β 2-integrin-dependent manner. *Infect Immun*, 68, 5581-6. doi: 10.1128/iai.68.10.5581-5586.2000.
- Leite, F., Kuckleburg, C., Atapattu, D., Schultz, R., Czuprynski, C.J. (2004). BHV-1 infection and inflammatory cytokines amplify the interaction of *Mannheimia haemolytica* leukotoxin with bovine peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Vet Immunol Immunopathol*, 99, 193-202. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.02.004.
- Lekeux, P. (1995). Bovine respiratory disease complex: A European perspective. *Bov Pract*, 29, 71-5.
- Levchenko, V.I. (2001). Vnutrenniye bolezni zhivotnykh. Uchebnik dlya studentov veterinarnogo fakulteta. Belaya Tserkov [in Russian].
- Levchenko, V.I. (2012). Vnutrishni khvoroby tvaryn [V.I. Levchenko, I.P. Kondrakhin., V.V. Vlizlo ta in.]; za red. V.I. Levchenka. Bila Tserkva, Ch 1 [in Ukrainian].
- Li, J. and Clinkenbeard, K.D. (1999) Lipopolysaccharide complexes with *Pasteurella haemolytica* leukotoxin. *Infect Immun*, 67(6), 2920-7. PMCID: PMC96601.
- Lorenz, I., Earley, B., Gilmore, J., Hogan, I., Kennedy, E., More, S.J. (2011). Calf health from birth to weaning. III. Housing and management of calf pneumonia. *Ir Vet J*, 64(1), 14. doi: 10.1186/2046-0481-64-14.
- Loneragan, G.H., Dargatz, D.A., Morley, P.S., Smith, M.A. (2001a). Trends in Mortality Ratios Among Cattle in US Feedlots. *J Am Vet Med Assoc*, 219, 1122-7. doi: 10.2460/javma.2001.219.1122.
- Loneragan, G.H., Gould, D.H., Mason, G.L., Garry, F.B., Yost, G.S., Miles, D.G. et al. (2001b). Involvement of microbial respiratory pathogens in acute interstitial pneumonia in feedlot cattle. *Am J Vet Res*, 62(10), 1519-1524. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.1519.
- Lysnyansky, I., Ron, Y., Yogev, D. (2001). Juxtaposition of an active promoter to vsp genes via site-specific DNA inversions generates antigenic variation in *Mycoplasma bovis*. *J Bacteriol*, 183, 5698-5708. doi: 10.1128/JB.183.19.5698-5708.2001.
- Maheswaran, S.K., Weiss, D.J., Kannan, M.S., Townsend, E.L., Reddy, K.R., Whiteley, L.O. et al. (1992). Effects of *Pasteurella haemolytica* A1 leukotoxin on bovine neutrophils: degranulation and generation of oxygen-derived free radicals. *Vet Immunol and Immunopathol*, 33, 51-68. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(92\)90034-N](https://doi.org/10.1016/0165-2427(92)90034-N).
- Martin, S.W. and Bohac, J.G. (1986). The association between serological titers in infectious bovine rhinotracheitis virus, bovine virus diarrhea virus, parainfluenza-3 virus, respiratory syncytial virus and treatment for respiratory disease in Ontario feedlot calves. *Can J Vet Res*, 50, 351-8. PMCID: PMC1255225.

Martin, S.W., Darlington, G., Bateman, K., Holt, J. (1988). Undifferentiated bovine respiratory disease (shipping fever): Is it communicable? *Prev Vet Med*, 6(1), 27-35. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(88\)90023-2](https://doi.org/10.1016/0167-5877(88)90023-2).

Martin, S.W., Bateman, K.G., Shewen, P.E., Rosendal, S., Bohac, J.G., Thorburn, M. (1990). A group level analysis of the associations between antibodies to seven putative pathogens and respiratory disease and weight gain in Ontario feedlot calves. *Can J Vet Res*, 54, 337-342. PMID: PMC1255666.

Martin, S.W., Harland, R.J., Bateman, K.G., Nagy, E. (1998). 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, 262-7. PMID: PMC1189492.

Matsuoka, T., Muenster, O.A., Ose, E.E., Tonkinson, L. (1980). Orally administered tylosin for the control of pneumonia in neonatal calves. *Vet Rec*, 107, 149-151. doi: 10.1136/vr.107.7.149.

McGuirk, S.M. (2008). Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin North Am Food Anim. Pract*, 24(1), 139-153. doi: 10.1016/j.cvfa.2007.10.003.

Merrill, J. and Tonkinson, L. (1989). The effectiveness of micotil for the treatment of bovine respiratory disease. *Bov Pract*, 24, 26-8.

Mohamed, R.A. and Abdelsalam, E.B. (2008). A review on pneumonic pasteurellosis (respiratory mannheimiosis) with emphasis on pathogenesis, virulence mechanisms and predisposing factors. *Bulg J Vet Med*, 11(3), 139-160.

Morton, R.J., Simons, K.R., Confer, A.W. (1996). Major outer membrane proteins of *Pasteurella haemolytica* serovars 1–15: comparison of separation techniques and surface-exposed proteins on selected serovars. *Vet Microbiol*, 51(3-4), 319-330. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(96\)00010-7](https://doi.org/10.1016/0378-1135(96)00010-7)

Mosier, D.A. (1997). Bacterial pneumonia. *Vet Clin N Am Food Anim Pract*, 13, 483-493.

Muenster, O.A., Ose, E.E., Matsuoka, T. (1979). The incidence of *Mycoplasma dispar*, *Ureaplasma* and conventional *Mycoplasma* in the pneumonic calf lung. *Can J Comp Med*, 43, 392-8. PMID: PMC1320011.

Muggli-Cockett, N.E., Cundiff, L.V., Gregory, K.E. (1992). Genetic analysis of bovine respiratory disease in beef calves during the first year of life. *J Anim Sci*, 70, 2013–9. doi: 10.2527/1992.7072013x.

Nehurov, L.B. (2005). Pnevmonii i enterityi telyat: Nauchnyie rekomendatsii. Ulan-Ude: Izd-vo BGSNA [in Russian].

Nesbit, J.W. and van Amstel, S.R. (1994). Pneumonic pasteurellosis in cattle. In Coetzer, J.A.W., Thomson, G.R., Tustin, R.C. (eds) *Infectious Diseases of Livestock, With Special Reference to Southern Africa*. Oxford University Press, Cape Town: 1169-1179.

Nesbit, J.W. (1994). *Pasteurella* spp. infections. In Coetzer JAW, Thomson GR, Tustin RC (eds) *Infectious Diseases of Livestock With Special Reference to Southern Africa*. Oxford University Press, Cape Town: 1165-8.

Nicholas, R., Baker, S., Ayling, R., Stipkovits, L. (2000). *Mycoplasma* infections in growing cattle. *Cattle Pract*, 8, 115-8.

Nicholas, R.A., Ayling, R.D., Stipkovits, L. (2002). An experimental vaccine for calf pneumonia caused by *Mycoplasma bovis*: clinical, cultural, serological and pathological findings. *Vaccine*, 20, 3569-75. doi: 10.1016/s0264-410x(02)00340-7.

Nicholas, R.A. and Ayling, R.D. (2003) *Mycoplasma bovis*: disease, diagnosis, and control. *Res Vet Sci*. 74:105-112. doi: 10.1016/s0034-5288(02)00155-8.

Nikulina, N.B., Gurova, S.V., Aksenova, V.M. (2017). Nespetsificheskaya bronhopnevmoniya telyat: uchebnoye posobiye / N.B. Nikulina, S.V. Gurova, V.M. Aksenova; M-vo s.-kh. RF. federalnoye gos. byudzhethnoye obrazov. uchrezhdeniye vysshego obrazov. «Permskiy gos. agrarno-tekhnolog. un-t im. akad. D.N. Pryanishnikova». Perm: IPTs «Prokrost» [in Russian].

- Noyes, N.R., Benedict, K.M., Gow, S.P., Booker, C.W., Hannon, S.J., McAllister, T.A. et al. (2015). *Mannheimia haemolytica* in Feedlot Cattle: Prevalence of Recovery and Associations with Antimicrobial Use, Resistance, and Health Outcomes. *J Vet Intern Med*, 29, 705–713. doi: 10.1111/jvim.12547.
- Ohnstad, I. (2014). Calf housing, NADIS Bulletin, www.nadis.org.uk/bulletins/calfhousing.aspx (accessed 7 October 2014).
- Ostermann, C., Schroedl, W., Schubert, E., Sachse, K., Reinhold, P. (2013). Dose-dependent effects of *Chlamydia psittaci* infection on pulmonary gas exchange, innate immunity and acute-phase reaction in a bovine respiratory model. *Vet J*, 196(3), 351-9. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.10.035.
- Panciera, R.J., Confer, A.W. (2010). Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia. *Vet Clin North Am Food Anim. Pract*, 26(2), 191-214. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.04.001.
- Perino, L.J. and Apley, M. (1999). Bovine respiratory disease. In Howard J L, Smith R A (eds) *Current Veterinary Therapy*. W B Saunders, Philadelphia: 446-455.
- Pinchak, W.E., Tolleson, D.R., McCloy, M., Hunt, L.J., Gill, R.J., Ansley, R.J. et al. (2004). Morbidity effects on productivity and profitability of stocker cattle grazing in the Southern Plains. *J Anim Sci*, 82, 2773-9. doi: 10.2527/2004.8292773x.
- Pirie, H.M. and Allan, E.M. (1975). Mycoplasmas and cuffing pneumonia in a group of calves. *Vet Rec*, 97, 345-9. doi: 10.1136/vr.97.18.345.
- Pfutzner, H. and Sachse, K. (1996) *Mycoplasma bovis* as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle. *Rev Sci Tech*, 15, 1477-94. doi: 10.20506/rst.15.4.987.
- Poumarat, F., Le Grand, D., Philippe, S., Calavas, D., Schelcher, F., Cabanie, P., Tessier P, Navetat, H. (2001). Efficacy of spectinomycin against *Mycoplasma bovis* induced pneumonia in conventionally reared calves. *Vet Microbiol*, 80, 23-35. doi: 10.1016/s0378-1135(00)00379-5.
- Praveena, P.E., Periasamy, S., Kumar, A.A., Singh, N. (2014). Pathology of experimental infection by *Pasteurella multocida* serotype A: 1 in buffalo calves. *Vet Pathol*, 51(6), 1109-12. doi: 10.1177/0300985813516647.
- Quirie, M., Donachie, W., Gilmour, N.J. (1986). Serotypes of *Pasteurella haemolytica* from cattle. *Vet Rec*, 119(4), 93-4. doi: 10.1136/vr.119.4.93.
- Radostits, O.M., Janzen, E.D., Doige, C. (1988). Alberta. *Mycoplasma arthritis* in feedlot cattle. *Can Vet J*, 29, 531-2. PMID: PMC1680790.
- Radostits, O.M., Gay, C.C., Blood, D.C., Hinchcliff, K.W. (2000). *A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Goats and Horses*. (9th edn) WB Saunders, London.
- Radostits, O.M. (2001). *Herd health: Food Animal Production Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders.
- Razin, S., Yogev, D., Naot, Y. (1998). Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev*, 62, 1094-1156. PMID: PMC98941.
- Rehmtulla, J., Thomson, R.G. (1981). A Review of the Lesions in Shipping Fever of Cattle. *Can. Vet. J*, 22, 1-8. PMID: PMC1789854.
- Reilly, G.A., Ball, H.J., Cassidy, J.P., Bryson, T.D. (1993). First reported isolation of *Mycoplasma bovis* from pneumonic calves in Northern Ireland. *Vet Rec*, 133, 550-1. doi: 10.1136/vr.133.22.550.
- Reinhold, P., Sachse, K., Kaltenboeck, B. (2011). *Chlamydiaceae* in cattle: commensals, trigger organisms, or pathogens? , 189(3), 257-67. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.09.003.
- Ribble, C.S., Meek, A.H., Shewen, P.E., Jim, G.K., Guichon, P.T. (1995a). Effect of transportation on fatal fibrinous pneumonia and shrinkage in calves arriving at a large feedlot. *J Am Vet Med Assoc*, 207, 612-5. PMID: 7649777.
- Ribble, C.S., Meek, A.H., Janzen, E.D., Guichon, P.T., Jim, G.K. (1995b). Effect of time of year, weather, and the pattern of auction market sales on fatal fibrinous pneumonia (shipping fever) in calves in a large feedlot in Alberta (1985–1988). *Can J Vet Res*, 59, 167-172. PMID: PMC1263760.

- Ribble, C.S., Meek, A.H., Jim, G.K., Guichon, P.T. (1995c). The pattern of fatal fibrinous pneumonia (shipping fever) affecting calves in a large feedlot in Alberta. *Can Vet J*, 36, 753-7. PMID: PMC1687079.
- Ribeiro, M.G., Riseti, R.M., Bolaños, C.A., Caffaro, K.A., de Morais, A.C., Lara, G.H. et al. (2015). *Trueperella pyogenes* multispecies infections in domestic animals: a retrospective study of 144 cases (2002 to 2012). *Vet Q*, 35(2), 82-7. doi: 10.1080/01652176.2015.1022667.
- Rice, J.A., Carrasco-Medina, L., Hodgins, D.C., Shewen, P.E. (2007). *Mannheimia haemolytica* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev*, 8, 117-128. <https://doi.org/10.1017/S1466252307001375>.
- Richer, L., Marois, P., Lamontagne, L. (1988). Association of bovine viral diarrhea virus with multiple viral infections in bovine respiratory disease outbreaks. *Can Vet J*, 29, 713-7. PMID: PMC1680843.
- Rodriguez, F., Bryson, D.G., Ball, H.J., Forster, F. (1996). Pathological and immunohistochemical studies of natural and experimental *Mycoplasma bovis* pneumonia in calves. *J Comp Pathol*, 115, 151-162. doi: 10.1016/s0021-9975(96)80037-5.
- Rosenbusch, R.F. (2001). Bovine mycoplasmosis. Proceedings of the Thirty Fourth Annual Convention American Association of Bovine Practitioners, Columbus, Ohio 34:49-52.
- Roth, J.A. and Perino, L.J. (1998) Immunology and prevention of infection in feedlot cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 14(2), 233-56. doi: 10.1016/s0749-0720(15)30252-8.
- Sachse, K., Helbig, J.H., Lysnyansky, I., Grajetzki, C., Muller, W., Jacobs, E. et al. (2000). Epitope mapping of immunogenic and adhesive structures in repetitive domains of *Mycoplasma bovis* variable surface lipoproteins. *Infect Immun*, 68, 680-7. doi: 10.1128/iai.68.2.680-687.2000.
- Sanderson, M.W., Dargatz, D.A., Wagner, B.A. (2008). Risk factors for initial respiratory disease in United States' feedlots based on producer-collected daily morbidity counts. *Can Vet J*, 49, 373-8. PMID: PMC2275341.
- Shahriar, F.M., Clark, E.G., Janzen, E., West, K., Wobeser, G. (2002). Coinfection with bovine viral diarrhea virus and *Mycoplasma bovis* in feedlot cattle with chronic pneumonia. *Can Vet J*, 43, 863-8. PMID: PMC339759.
- Shewen, P.E. and Wilkie, B.N. (1988). Vaccination of calves with leukotoxic culture supernatant from *Pasteurella haemolytica*. *Can J Vet Res*, 52, 30-6.
- Shimizu, T. (1983). Selective medium for the isolation of *Mycoplasma bovis* from nasal discharges of pneumonic calves. *Res Vet Sci*, 34, 371-3. PMID: 6878892.
- Shoo, M.K. (1989). Experimental bovine pneumonic pasteurellosis: a review. *Vet Rec*, 124, 141-4. doi: 10.1136/vr.124.6.141.
- Silflow, R.M., Degel, P.M., Harmsen, A.G. (2005). Bronchoalveolar immune defense in cattle exposed to primary and secondary challenge with bovine viral diarrhea virus. *Vet Immunol Immunopathol*, 103, 129-139. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.09.008.
- Slocombe, R.F., Malark, J., Ingersoll, R., Derksen, F.J., Robinson, N.E. (1985). Importance of neutrophils in the pathogenesis of acute pneumonic pasteurellosis in calves. *American Journal of Vet Res*, 46, 2253-8. PMID: 4073635
- Snowder, G.D., Van Vleck, L.D., Cundiff, L.V., Bennett, G.L. (2005). Influence of breed, heterozygosity, and disease incidence on estimates of variance components of respiratory disease in preweaned beef calves. *J Anim Sci*, 83, 1247-1261. doi: 10.2527/2005.8361247x
- Snowder, G.D., Van Vleck, L.D., Cundiff, L.V., Bennett, G.L. (2006). Bovine respiratory disease in feedlot cattle: environmental, genetic and economic factors. *J Anim Sci*, 84(8), 1999-2008. doi: 10.2527/jas.2006-046.
- Springer, W.T., Fulton, R.W., Hagstad, H.V., Nicholson, S.S., Garton, J.D. (1982). Prevalence of *Mycoplasma* and *Chlamydia* in the nasal flora of dairy calves. *Veterinary Microbiology*, 7, 351-7. [https://doi.org/10.1016/S0021-9975\(96\)80037-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9975(96)80037-5).

- Srikumaran, S., Kelling, C.L., Ambagala, A. (2007). Immune evasion by pathogens of bovine respiratory disease complex. *Anim Health Res Rev*, 8(2), 215-229. doi: 10.1017/S1466252307001326.
- Stalheim, O.H. (1983). Mycoplasmal respiratory diseases of ruminants: a review and update. *J Am Vet Med Assoc*, 182, 403-6.
- Starr, A.E., Dan, T., Minhas, K., Shewen, P.E., Coomber, B.L. (2004). Potential Involvement of gelatinases and their inhibitors in *Mannheimia haemolytica* pneumonia in cattle. *Infect Immun*, 72, 4393-4400. doi: 10.1017/S1466252307001375.
- Step, D.L. and Kirkpatrick, J.G. (2001). Mycoplasma infection in cattle. I. Pneumonia-arthritis syndrome. *Bov Pract*, 35, 149-155.
- Step, D.L., Krehbiel, C.R., DePra, H.A., Cranston, J.J., Fulton, R.W., Kirkpatrick, J.G. et al. (2008). Effects of commingling beef calves from different sources and weaning protocols during a forty-two-day receiving period on performance and bovine respiratory disease. *J Anim Sci*, 86, 3146-3158. doi: 10.2527/jas.2008-0883.
- Stevens, P.K., Czuprynski, C.J. (1996). *Pasteurella haemolytica* leukotoxin induces bovine leukocytes to undergo morphologic changes consistent with apoptosis in vitro. *Infect Immun*. 64:2687-2694. PMID: PMC174127.
- St Michael, F., Li, J., Howard, M.D., Duncan, A.J., Inzana, T.J., Cox, A.D. (2005). Structural analysis of the oligosaccharide of *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) strain 2336 and identification of several lipooligosaccharide biosynthesis gene homologues. *Carbohydr Res*, 340, 665-672. doi: 10.1016/j.carres.2004.12.029.
- Stockdale, P.H., Langford, E.V., Darcel, C. (1979). Experimental bovine pneumonic pasteurellosis. I. Prevention of the disease. *Can J Comp Med*, 43(3), 262-271. PMID: PMC1319889.
- Slocombe, R.F., Derksen, F.J., Robinson, N.E. (1984). Interactions of cold stress and *Pasteurella haemolytica* in the pathogenesis of pneumonic pasteurellosis in calves; method of induction and hematologic and pathologic changes. *Am J Vet Res*, 45, 1757-63. PMID: 6497133.
- Sylte, M.J., Corbeil, L.B., Inzana, T.J., Czuprynski, C.J. (2001). *Haemophilus somnus* induces apoptosis in bovine endothelial cells *in vitro*. *Infect Immun*, 69, 1650-1660. doi: 10.1128/IAI.69.3.1650-1660.2001.
- Taylor, J.D., Fulton, R.W., Lehenbauer, T.W., Step, D.L., Confer, A.W. (2010). The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors? *Can Vet J*, 51(10), 1095-1102. PMID: PMC2942046.
- Tegtmeier, C., Uttenthal, A., Friis, N.F., Jensen, N.E., Jensen, H.E. (1999). Pathological and microbiological studies on pneumonic lungs from Danish calves. *Zentralblatt für Veterinärmedizin.[B]*, 46, 693-700.
- ter Laak, E.A., Wentink, G.H., Zimmer, G.M. (1992). Increased prevalence of *Mycoplasma bovis* in the Netherlands. *Vet Q*, 14, 100-4. doi: 10.1080/01652176.1992.9694342.
- Thomas, L.H., Gourlay, R.N., Stott, E.J., Howard, C.J., Bridger, J.C. (1982). A search for new microorganisms in calf pneumonia by the inoculation of gnotobiotic calves. *Res Vet Sci*, 33, 170-82. PMID: 6755593.
- Thomas, A., Ball, H., Dizier, I., Trolin, A., Bell, C., Mainil, J. et al. (2002). Isolation of mycoplasma species from the lower respiratory tract of healthy cattle and cattle with respiratory disease in Belgium. *Vet Rec*, 151, 472-6. doi: 10.1136/vr.151.16.472.
- Timoney, J.F., Gillespie, J.H., Scott, F.W., Barlough, J.E. (1988). Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals, 8th ed. Ithaca, NY: Cornell University Press.
- Tizioto, P.C., Kim, J., Seabury, C.M., Schnabel, R.D., Gershwin, L.J., Van Eenennaam, A.L. et al. (2015). Immunological Response to Single Pathogen Challenge with Agents of the Bovine

Respiratory Disease Complex: An RNA-Sequence Analysis of the Bronchial Lymph Node Transcriptome. PLoS One, 10(6), e0131459. doi: 10.1371/journal.pone.0131459.

Townsend, H.G., Meek, A.H., Lesnick, T.G., Janzen, E.D. (1989). Factors associated with average daily gain, fever and lameness in beef bulls at the Saskatchewan Central Feed Test Station. Can J Vet Res, 53, 349-354. PMCID: PMC1255724.

USDA. Beef 2007–08, Part IV: Reference of beef cow-calf management practices in the United States, 2007–08. No. 523.0210.

USDA. 2012a. Dairy Heifer Raiser, 2011 USDA–APHIS–VS, CEAH, National Animal Health Monitoring System (NAHMS), Fort Collins, CO #613.1012.

van Amstel, S.R., Witcomb, M.A., Fabian, B., Vervoort, P. (1987). Antibiotic serum activities against bacterial isolations from cases of bovine pneumonic pasteurellosis in feedlot calves. J S Afr Vet Assoc, 58, 77-80.

Van den Bush and T.J., Rosenbusch. R.F. (2002). *Mycoplasma bovis* induces apoptosis of bovine lymphocytes. FEMS Immunol Med Microbiol, 32, 97-103. doi: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00540.x.

Van Der Fels-Klerx, H.J., Saatkamp. H.W., Verhoeff, J., Dijkhuizen. A.A. (2002). Effects of bovine respiratory disease on the productivity of dairy heifers quantified by experts. Livestock Production Science, 75(2), 157-166. doi: 10.1016/S0301-6226(01)00311-6.

Van Donkersgoed, J., Janzen, E.D., Harland, R.J. (1990). Epidemiological features of calf mortality due to hemophilosis in a large feedlot. Can Vet J, 31, 821-5. PMCID: PMC1480899.

Virtala, A.M., Mechor, G.D., Grohn, Y.T., Erb, H.N., Dubovi, E.J. (1996). Epidemiologic and pathologic characteristics of respiratory tract disease in dairy heifers during the first three months of life. J Am Vet Med Assoc, 208, 2035-2042. PMID: 8707680.

Walker, R.D. (1995). Bovine mycoplasmosis: Current perspectives. Proceedings of the Twenty Seventh Annual Convention American Association of Bovine Practitioners, Pittsburgh, Pennsylvania 27, 3-7.

Walker, E., Lee. E.J., Timms. P., Polkinghorne, A. (2015). *Chlamydia pecorum* infections in sheep and cattle: A common and under-recognised infectious disease with significant impact on animal health. Vet J, 206(3), 252-260. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.09.022.

Walz, P., Mullaney, T., Render, J.A., Walker, R.D., Mosser, T., Baker, J.C. (1997). Otitis media in preweaned Holstein dairy calves in Michigan due to *Mycoplasma bovis*. J. Vet. Diagn. Invest, 9, 250-4. doi: 10.1177/104063879700900305.

Warriss, P.D., Brown, S.N., Knowles, T.G., Kestin, S.C., Edwards, J.E., Dolan, S.K. et al. (1995). Effects on cattle of transport by road for up to 15 hours. Vet Rec, 136, 319-323. doi: 10.1136/vr.136.13.319.

Welsh, R.D. (1993). Bacterial and *Mycoplasma* species isolated from pneumonic bovine lungs. Agri-Practice, 14, 12-16.

Whiteley, O., Maheswaran, S.K., Weiss, D.J., Ames, T.R. (1990). Immunohistochemical localization of *Pasteurella haemolytica* A1-derived endotoxin, leukotoxin, and capsular polysaccharide in experimental bovine *Pasteurella* pneumonia. Vet Pathol, 27, 150-161. doi: 10.1177/030098589002700302.

Whiteley, L.O., Maheswaran, S.K., Weiss, D.J., Ames, T.R., Kannan, M.S. (1992). *Pasteurella haemolytica* A1 and bovine respiratory disease: pathogenesis. J Vet Intern Med, 6, 11-22. doi: 10.1111/j.1939-1676.1992.tb00980.x.

Wilson, B.K., Step, D.L., Maxwell, C.L., Wagner, J.J., Richards, C.J., Krehbiel, C.R. (2015). Evaluation of multiple ancillary therapies used in combination with an antimicrobial in newly received high-risk calves treated for bovine respiratory disease. J Anim Sci, 93, 3661-74. doi: 10.2527/jas.2015-9023.

Windeyer, M.C., Timsit, E., Barkema, H. (2017). Bovine respiratory disease in preweaned dairy calves: Are current preventative strategies good enough? *Vet. J.*, 224, 16–17. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.05.003.

Woods, G.T., Mansfield, M.E., Webb, R.J. (1973). A three year comparison of acute respiratory disease, shrink and weight gain in preconditioned and non-preconditioned Illinois beef calves sold at the same auction and mixed in a feedlot. *Can J Comp Med*, 37, 249-255. PMCID: PMC1319766.

Woolums, A.R. (2010). Feedlot BRD: is the disease changing? p 16-20. *In Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, FL.*

Yates, W.D. (1982). A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle. *Can J Comp Med*, 46, 225-63. PMCID: PMC1320319.

Yates, W.D., Kingscote, B.F., Bradley, J.A., Mitchell, D. (1983). The relationship of serology and nasal microbiology to pulmonary lesions in feedlot cattle. *Can J Comp Med*, 47, 375-8.

Yoo, H.S., Rajagopal, B., Maheswaran, S.K., Ames, T.R. (1995). Purified *Pasteurella haemolytica* leukotoxin induces expression of inflammatory cytokines from bovine alveolar macrophages. *Microb. Pathog*, 18, 237-52. doi: 10.1016/s0882-4010(05)80001-4.

Zinka, M. and Maid, R. (2012). *Mycoplasmas* isolated from the respiratory tract of cattle in Bosnia and Herzegovina. *Anim. Vet*, 28, 79-83. doi: 10.6018/j/188741.