

Infekcija goveđim respiratornim sincicijskim virusom



N. Krešić^{*}, T. Bedeković, I. Lojkić, I. Šimić i N. Turk

Sažetak

Infekcija goveđim respiratornim sincicijskim virusom (BRSV) jedna je od najvažnijih zaraznih bolesti respiratornog sustava teladi. BRSV je blizak humanom respiratornom sincicijskom virusu (HRSV), najznačajnijem uzročniku bolesti donjeg respiratornog sustava (engl. *Lower respiratory tract disease - LRTD*) u djece. Genska i antigena raznolikost uzročnika infekcije, sklonost mutacijama kao i tolerancija na fiksaciju mutacija, rezultiraju njegovom brzom evolucijom, čime uspješno izmiče imunosnom sustavu domaćina. Posljedično, javljaju se ponavljajuće infekcije, a imunost je kratkotrajna i neučinkovita, što predstavlja objektivne poteškoće razvoju učinkovitog cjepiva. Molekularna istraživanja provedena na sekvencama gena koji kodira glikoprotein G BRSV-a su pokazala da

postiže najveću varijabilnost. Ustanovljeno je postojanje šest genskih podgrupa BRSV-a na temelju G i pet na temelju analize sekvenci F i N proteina. Unutar imunodominantnog područja glikoproteina G javljaju se mutacije koje omogućuju virusu kontinuiranu evoluciju. Programi intenzivnog cijepljenja predstavljaju dodatni pritisak koji rezultira nastankom novih geografski specifičnih virusnih varijanti, otkrivenih u novije vrijeme u Italiji i Hrvatskoj. Nedostatak podataka o nazočnosti i genskoj raznolikosti BRSV-a u mnogim zemljama, ukazuje na nužnost provedbe istraživanja genske raznolikosti BRSV-a sa svrhom doprinosa u proizvodnji idealnog cjepiva za ovog uzročnika.

Ključne riječi: BRSV; HRSV; infekcija; BRD kompleks

Uvod

Infekcija goveđim respiratornim sincicijskim virusom (engl. *Bovine respiratory syncytial virus – BRSV*) je zarazna bolest respiratornog sustava goveda, prvenstveno teladi. Uzročnik je sličan humanom respiratornom sincicijskom virusu (HRSV), uzročniku infekcije u djece. Infekcija BRSV-om znatan je preduvjet za sekundarne infekcije mikroorganizmima *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*, rezultirajući u

konačnici razvojem kompleksa dišnih bolesti goveda (engl. *Bovine respiratory disease complex – BRD kompleks*) (Agnes i sur., 2013.).

Povijest

Infekcija BRSV-om prvi je put dokazana kasnih šezdesetih i ranih sedamdesetih godina 20. st. u Švicarskoj (Pacaud i Jacquier, 1970.), Belgiji

Dr. sc. Nina KREŠIĆ, dr. med. vet., asistentica, (dopisni autor, e-mail: lemo@veinst.hr), dr. sc. Tomislav BEDEKOVIĆ, dr. med. vet., viši znanstveni suradnik, dr. sc. Ivana LOJKIĆ, mag. biol. znanstvena savjetnica, Ivana ŠIMIĆ, dr. med. vet., asistentica, Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska; dr. sc. Nenad TURK, dr. med. vet., redoviti profesor, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

(Wellemans i sur., 1970.), Japanu (Inaba i sur., 1970.a,b), Engleskoj (Jacobs i Edington, 1971.) te u Sjevernoj Americi (Rosenquist, 1974.). Do danas, BRSV je ozbiljan svjetski problem koji prouzroči gubitke i sudjeluje u više od 60% respiratornih infekcija u mliječnih te 70% u tovnih goveda (Elevander, 1996., Antonis, 2010.).

Klasifikacija

BRSV pripada redu *Mononegavirales*, porodici *Pneumoviridae*, rodu *Orthopneumovirus*.

Etiologija

Vizualiziran elektronskim mikroskopom BRSV je polimorfne građe; oblikom varira od sferičnih (promjera 150-200 nm) do filamentoznih oblika (promjera 60-100 nm) (Trudel i sur., 1989.). Lipidna virusna ovojnica sadržava tri transmembranska glikoproteina (veliki glikoprotein G, fuzijski protein (F) i maleni hidrofobni protein (SH)) (Melero i sur., 1997., Varalcher i Taylor, 2007.), a sa svoje unutarnje strane sadržava protein matriksa (M). Protein M okružuje nukleokapsidu načinjenu od genoma zaštićenog nukleoproteinom (N), fosfoproteinom (P), velikim proteinom (L). (Varalcher i Taylor, 2007.). Genom čini jednolančana, nesegmentirana, negativna RNK. Virusna čestica je vrlo osjetljiva i brzo gubi infektivnost tijekom manipulacije.

Proširenost

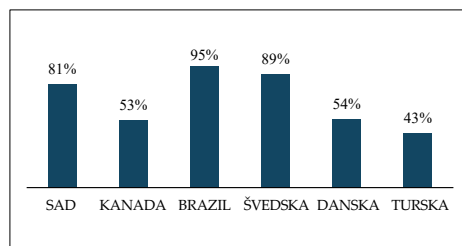
Prevalencija bolesti u SAD-u iznosi 67% u goveda (Slika 1.), seroprevalencija iznosi 81%, a pomor doseže 13%. U Kanadi je prevalencija bolesti nešto niža, 36%, a seroprevalencija do 53%. U Brazilu seroprevalencija u goveda iznosi i do 95% (Arns i sur., 2003.). Podatci iz europskih zemalja variraju

s obzirom na zemljopisni položaj. U Švedskoj seroprevalencija u goveda varira između 41% (na sjeveru) i 89% (na jugu), u Danskoj iznosi 54%, Turskoj 43%, u Belgiji kao i u ostatku sjeverne Europe te zemljama afričkog kontinenta je visoka (Sarmiento-Silva, 2012.). Unatoč visokoj seroprevalenciji infekcija BRSV-om se uobičajeno pojavljuje dosežući svoj vrhunac u zimskim mjesecima (Blödorn i sur., 2015.).

Epizootiologija

Izvor infekcije su životinje u fazi inkubacije ili kliničkoga očitovanja bolesti. Prirodni domaćin uzročnika su goveda, no virus može inficirati i druge životinjske vrste, osobito male preživaače (Massot i sur., 2000.). Infekcija BRSV-om se širi izravnim kontaktom, kapljično i prašinom koja sadržava čestice uzročnika (aerogena infekcija). Ulazna vrata su sluznice dišnog sustava.

Izravno širenje virusa među stadima nastaje kao posljedica uvođenja novih životinja u uzgoj (Sarmiento-Silva i sur., 2012.). Najvažniji čimbenici rizika za širenje BRSV-a su veličina stada, loši zoohigijenski uvjeti na farmi, višenamjenske farme, loše gospodarenje stadom, držanje životinja različitih dobnih kategorija u istom stadu (starije životinje imaju ulogu kliconoša), miješanje životinja iz različitih uzgoja (Ohlson i sur., 2010.).



Slika 1. Grafički prikaz seroprevalencije za govedi respiratorni sincicijski virus

Epizootije se uobičajeno javljaju tijekom zime (Van Der Poel i sur., 1994.) čemu pogoduje nagli pad temperature. Mehanizmi u kojima virus tijekom godine preživljava još uvijek nisu u potpunosti razumljivi. Perzistencija uzročnika unutar domaćina kao mehanizam preživljavanja virusa smatra se mogućim oblikom održavanja virusa u primljivoj populaciji. Dokazana je perzistencija virusa u B limfocitima ili limfnim čvorovima 6 mjeseci nakon infekcije (Valarcher i sur., 2001., Ohlson, 2010.). Kronični se oblik bolesti također smatra mehanizmom koji bi mogao imati ulogu u širenju bolesti (Sarmiento-Silva, 2012.).

Imunost nakon preboljenja nije učinkovita i dugotrajna te su stoga ponovne infekcije uobičajene. Nakon prvotne izloženosti infekciji, ponovna infekcija se može dogoditi već za tri tjedna (Stott i sur., 1985.). Klinička slika tada vrlo često izostaje. Dakle, prirodna infekcija ne štiti od ponovne infekcije, ali nudi dobru zaštitu od posljedica kliničkih znakova bolesti (Kimman i sur., 1986.).

Pobol je relativno visok, do 60%, a katkada i do 80%, pri čemu pomor doseže do 20% (Elvander, 1996.). Oboljevaju životinje svih dobnih skupina. U stadima u kojima je infekcija već bila prisutna uzročnik inficira uglavnom mlađu populaciju životinja, najčešće telad mlađu od 6 mjeseci, a infekcija se može javiti čak i u prisutnosti materalnih protutijela (Sacco i sur., 2014.). Mliječna i tovnja goveda na infekciju su podjednako osjetljiva.

Na učestalost pojavljivanja respiratornih infekcija kod farmških životinja, osobito infekcija prouzročenih BRSV-om, utječe nekoliko važnih čimbenika, npr. slab unos kolostruma, prvo izlaganje uzročniku infekcije, imunosupresija prouzročena lošom hranidbom, velike temperaturne oscilacije. Prijevoz životinja i izostanak odmora, visoka razina amonijaka, prašina, prenapučenost nastambi, loši ventilacijski sustavi i visoka vlažnost

dotatno predisponiraju životinje respiratornim infekcijama (Ohlson i sur., 2010.).

Molekularna epizootiologija

Trenutno je važeća podjela na šest genskih podgrupa na temelju analize sekvenci glikoproteina G (I-VI) (Valarcher i sur., 2000.). Zahvaljujući brzini kojom virus evoluirao i odgovara na intenzivnu primjenu cjepiva pojavile su se nove geografski specifične virusne varijante u Italiji (Bertolotti i sur., 2018.) i Hrvatskoj (Krešić i sur., 2018.). Podgrupu I čine izolati koji su dokazani u Europi 1976. i smatra se da danas ne postoje. Podgrupe II, IV, V i VI čine izolati iz Europe dokazani u novije vrijeme. Podgrupu III čine američki izolati. Sojevi BRSV-a dokazani u Italiji i Hrvatskoj čine dvije nove genske podgrupe VII i VIII (Slika 2.). Molekularna istraživanja razotkrila su učinak intenzivnog cijepjenja na virus, odnosno na konzerviranu regiju glikoproteina G (mutacije zahvaćaju cisteinsku omču esencijalnu za očuvanje 3D strukture). Budući da ova konzervirana regija kontinuirano evoluirala, promjene koje se događaju unutar ovog imunodominantnog područja moraju biti uzete u obzir prilikom razvoja učinkovitog cjepiva za ovu bolest (Sarmiento-Silva, 2012.).

Patogeneza

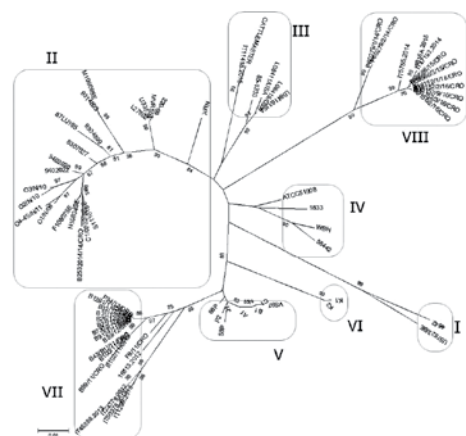
Ulaskom u organizam virus se umnaža u cilijarnom i necilijarnom epitelu respiratornog sustava i pneumocitima tipa II (Viuff i sur., 1996., Valarcher i Taylor, 2007., Guzman i Taylor, 2015.). Da bi izazvali infekciju virusi su razvili brojne mehanizme kojima savladavaju prepreke postavljene urođenim imunim odgovorom. Tako BRSV i HRSV izazivaju vrlo slabo izlučivanje interferona (IFN) i otporni su na njegovo protuvirusno djelovanje. Nestrukturalni virusni proteini imaju važnu ulogu u izazivanju infekcije jer upravo tim proteinima BRSV i HRSV

sprječavaju izlučivanja IFN-a i uspostavu protuvirusne obrane (Guzman i Taylor, 2015.). Uspostavljena virusna infekcija respiratornog sustava, u kombinaciji s čimbenicima koji uvjetuju stres, oslabljuje imunosti sustav i rezultira proliferacijom bakterijske flore koja u normalnim okolnostima ne uzrokuje oštećenja (Sacco i sur., 2014.).

Klinička slika

Inkubacija iznosi dva do pet dana (Valarcher i Taylor, 2007.). Infekcija BRSV-om pojavljuje se kao asimptomatska, blaga infekcija ograničena na gornji ili teška, ograničena na donji respiratorni sustav.

Infekcija u gornjem respiratornom sustavu očituje se kašljem uz nazočnost sluzavognojnog iscjeka iz nosa i oka. U težim slučajevima može se javiti nevoljnost i gubitak apetita, povišena tjelesna temperatura, abdominalno disanje te pad mlječnosti u muznih krava (Ohlson i sur., 2010.). Na plućima se mogu ustvrditi znaci bronhopneumonije i bronhiolitisa.



Slika 2. Neighbour joining filogenijsko stablo načinjeno na temelju parcijalnih nukleotidnih sekvenci G gena goveđeg respiratornog sincicijskog virusa. Brojevi uz čvorište označavaju kvalitetu svrstavanja pojedinih taksona (Bootstrap metoda, 2000 ponavljanja). Skala označava evolucijsku udaljenost

U teškim slučajevima životinje dišu otvorenih usta istežući vrat i obarajući glavu pri čemu se iz usta cijedi slina. Kod ovakvih slučajeva može se naći plućni edem i emfizem, a katkad se može javiti i subkutani emfizem (Valarcher i Taylor, 2007.).

Teški oblik infekcije uobičajen je u teladi starosti 1-3 mjeseca. Replikacija virusa uzrokuje oštećenja stanica s posljedičnim gubitkom funkcije, dovodi do pogrešno usmjerenog imunostnog odgovora koji doprinosi težini kliničkih znakova bolesti.

Patološke promjene

Patoanatomski je nazočna intersticijska pneumonija s emfizemom koja zahvaća sve režnjeve pluća (Maclahlan i Dubovi, 2011.). Uobičajeni nalaz je i sekundarna bakterijska pneumonija lokalizirana na anteroventralnim dijelovima plućnog parenhima.

Dijafragmatski režnjevi su voluminozni i teški (Ellis i sur., 1996.). Mogu se razviti subpleuralni emfizemi i bule. Bronhijalni limfni čvorovi su često povećani. Na ostalim organima nalaze se jedino slučajne promjene (Ellis i sur., 1996.).

Dijagnostika

Laboratorijska dijagnostika virusnih bolesti može biti izravna, koja podrazumijeva dokaz virusa ili virusnoga antigena, ili neizravna, koja dokazuje specifična protutijela za određeni virus.

Izravna laboratorijska dijagnostika

Virus se može dokazati izdvajanjem na kulturi stanica što je vremenski zahtjevno. Virusna RNK dokazuje se klasičnom lančanom reakcijom polimerazom (PCR) uz prethodnu reverznu transkripciju (RT) ili RT-PCR-om u stvarnom vremenu (real time RT-PCR) (Achenbach i sur., 2004.). Virusni se antigen može dokazati i

specifičnim protutijelima u histološkim preparatima (imunohistokemija) ili u tjelesnim izlučevinama (ELISA), no ove metode su od manjeg značenja u slučaju dijagnostike infekcije BRSV-om.

Neizravna laboratorijska dijagnostika

Neizravna dijagnostika virusnih bolesti podrazumijeva dokazivanje virus specifičnih protutijela. Serološka dijagnostika zasniva se na nalazu serokonverzije ili značajnog porasta IgG u parnom uzorku seruma. Odrasle životinje s visokom razinom IgG protutijela i vrlo mlade s visokom razinom IgG1 protutijela, dobivenih od majke, ne pokazuju uvijek značajan porast titra protutijela po infekciji (Kimman i sur., 1986.). Za dokazivanje IgG protutijela uzorak parnoga seruma treba biti uzet tijekom prvog tjedna od pojave kliničkih znakova i tri do četiri tjedna kasnije.

Liječenje

Za sada nema specifičnog liječenja infekcije BRSV-om te se liječi lijekovima za ublažavanje simptoma.

Profilaksa

U RH registrirano je nekoliko cjepiva: Cattlemaster 4. (soj 375, atenuirano) (Pfizer, SAD), Bovilis Bovipast RSP (soj EV908, inaktivirano) (MSD, Ujedinjeno Kraljevstvo), Biobos Respi 3 i 4 (soj BIO-24, inaktivirano) (Bioveta, Republika Češka).

Idealno cjepivo treba biti učinkovito u ranoj dobi životinje. Razvoj sigurnog i učinkovitog cjepiva za BRSV i HRSV, a primjenjivog u nazočnosti protutijela dobivenih od majke, predstavlja najveći prioritet u humanoj i veterinarskoj medicini (Sacco i sur., 2014., Blödorn i sur., 2015.). Iako visoka razina protutijela dobivena od majke štiti od prirodne infekcije, vrlo niska razina spomenutih protutijela negativno utječe na razvoj

humoralnog imunskog odgovora u teladi nakon cijepjenja (Kimann i sur., 1989., Sacco i sur., 2014., Blödorn i sur., 2015.). Ova činjenica, kao i nezrelost imunskog sustava teladi, predstavljaju prepreke koje je potrebno prevladati da bi se razvilo učinkovito cjepivo za ovu ciljnu skupinu životinja (Sacco i sur., 2014., Blödorn i sur., 2015.).

Literatura

1. ACHENBACH, J. E., C. L. TOPLIFF, V. B. VASSILEV, R. O. DONIS, K. M. ESKRIDGE and C. L. KELLING (2004): Detection and quantitation of bovine respiratory syncytial virus using real-time quantitative RT-PCR and quantitative competitive RT-PCR assays. *J. Virol. Methods*. 121, 1-6.
2. AGNES, J. T., B. ZEKARIAS, M. SHAO, M. L. ANDERSON, L. J. GERSHWIN and L. B. CORBEILA (2013): Bovine Respiratory Syncytial Virus and *Histophilus somni* interaction at the alveolar barrier. *Inf. and Immun.* 7, 2592-2597.
3. ARNS, C. W., J. CAMPALANS, S. C. B. COSTA, H. G. DOMINGUES, R. C. F. D'ARCE and R. S. ALMEIDA (2003): Characterization of bovine respiratory syncytial virus isolated in Brazil. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 36, 213-218.
4. ANTONIS, A. F. G. (2010): Bovine respiratory syncytial virus immunopathology and vaccine evaluation. Dissertation. University in Utrecht, The Netherlands.
5. BERTOLOTTI, L., M. GIAMMARIOLI and S. ROSATI (2018): Genetic characterization of bovine respiratory syncytial virus strains isolated in Italy: evidence for the circulation of new divergent clades. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1-5. doi.org/10.1177/1040638717746202
6. BLÖDORN, K., S. HÄGGLUND, D. GAVIER-WIDEN, J. F. ELÉOUËT, S. RIFFAULT, J. PRINGLE, G. TAYLOR and J. F. VALARCHER (2015): A bovine respiratory syncytial virus model with high clinical expression in calves with specific passive immunity. *BMC Vet. Res.* doi 10.1186/s12917-015-0389-6.
7. ELLIS, J. A., H. PHILIBERT, K. WEST, E. CLARK, K. MARTIN and D. HAINES (1996): Fatal pneumonia in adult dairy cattle associated with active infection with bovine respiratory syncytial virus. *Can. Vet. J.* 37, 103-105.
8. ELVANDER, M. (1996): Severe respiratory disease in dairy cows caused by infection with bovine respiratory syncytial virus. *Vet. Rec.* 138, 101-105.
9. GÚZMAN, E. and G. TAYLOR (2015): Immunology of bovine respiratory syncytial virus in calves. *Mol. Immunol.* 66, 48-56.
10. INABA, Y., Y. TANAKA, T. OMORI and M. MATUMOTO (1970a): Isolation of bovine respiratory syncytial virus. *Jap. J. Exp. Med.* 40, 473-474.
11. INABA, Y., Y. TANAKA, K. SATTO, H. ITO, T. OMORI and M. MATUMOTO (1970b): Nomi virus, a virus isolated from an apparently new epizootic respiratory disease of cattle. *Japan J. Microbiol.* 14, 246-248.
12. JACOBS, J. W. and N. EDINGTON (1971): Isolation of bovine respiratory syncytial virus of cattle in Britain. *Vet. Rec.* 88, 694.

13. KIMMAN, T. G., F. WESTENBRINK, B. E. C. SCHREUDER and P. J. STRAVER (1986): Local and systemic antibody response to bovine respiratory syncytial virus infection and reinfection in calves with and without maternal antibodies. *J. Clin. Microbiol.* 25, 1097-1106.
14. KIMMAN, T. G., P. J. STRAVER and G. M. ZIMMER (1989): Pathogenesis of naturally acquired bovine respiratory syncytial virus infection in calves: morphologic and serology findings. *Am. J. Vet. Res.* 50, 684-693.
15. KREŠIĆ, N., T. BEDEKOVIĆ, D. BRNIĆ, I. ŠIMIĆ, I. LOJKIĆ and N. TURK (2018): Genetic analysis of bovine respiratory syncytial virus in Croatia. *Comp. Immunol. Microbiol.* 58, 125-130.
16. MACLACHLAN, J. and E. DUBOVI (2011): Paramyxoviridae. In: *Fenner's Veterinary Virology* (MacLachlan, J., E. Dubovi, eds.), Elsevier. Oxford, UK, p. 323.
17. MASSOT, A. J., C. L. KELLING, O. LOPEZ, J. H. SUR and E. REDONDO (2000): In situ hybridization detection of bovine respiratory syncytial virus in the lung of the experimentally infected lambs. *Vet. Pathol.* 37, 618-625.
18. MELERO, J. A., B. GARCIA-BARRENO, I. MARTINEZ, C. R. PRINGLE and P. A. CANE (1997): Antigenic structure, evolution and immunobiology of human respiratory syncytial virus attachment (G) protein. *J. Gen. Virol.* 78, 2411-2418.
19. OHLSON, A., U. EMANUELSON, M. TRAVEN and S. ALENIUS (2010): The relationship between antibody status to bovine corona virus and bovine respiratory syncytial virus and disease incidence, reproduction and herd characteristics in dairy herds. *Act. Vet. Scand.* 52, 37.
20. PACCAUD, M. F. and C. JACQUIER (1970): A respiratory syncytial virus of bovine origin. *Arch. Ges. Virusforsch.* 30, 327-342.
21. ROSENQUIST, B. D. (1974): Isolation of respiratory syncytial virus from calves with acute respiratory disease. *J. Inf. Dis.* 130, 177-182.
22. SACCO, R. E., J. L. MCGILL, A. E. PILLATZKI, M. V. PALMER and R. ACKERMANN (2014): Respiratory syncytial virus infection in cattle. *Vet. Pathol.* 51, 427-436.
23. SARMIENTO-SILVA, R. E., Y. NAKAMURA-LOPEZ and G. VAUGHAN (2012): Epidemiology, molecular epidemiology and evolution of bovine respiratory syncytial virus. *Viruses* 4, 3452-3467.
24. TRUDEL, M., F. NADON, C. SIMARD, F. BELANGER, R. ALAIN, C. SEGUIN and G. LUSSIER (1989): Comparison of caprine, human and bovine strains of respiratory syncytial virus. *Arch. Virol.* 107, 141-149.
25. VALARCHER, J. F., F. SCHELCHER and H. BOURHY (2000): Evolution of Bovine Respiratory Syncytial Virus. *J. Virol.* 74, 10714-10728. doi:10.1128/JVI.74.22.10714-10728.2000.
26. VALARCHER, J. F., H. BOURHY, A. LAVENU, N. BOURGES-ABELLA, M. ROTH, O. ANDREOLETTI, P. AVE and F. SCHELCHER (2001): Persistent infection of B lymphocytes by bovine respiratory syncytial virus. *Virology* 291, 55-67. doi:10.1006/viro.2001.1083.
27. VALARCHER, J. F. and G. TAYLOR (2007): Bovine respiratory syncytial virus infection. *Vet. Res.* 38, 153-180.
28. VAN DER POEL, W. H. M., A. BRAND, J. A. KRAMPS and J. T. VAN OIRSCHOT (1994): Respiratory syncytial virus infections in human beings and in cattle. *J. Inf.* 29, 215-228.
29. VIUFF, B., A. UTTENTHAL, C. TEGTMEIER and S. ALEXANDERSEN (1996): Sites of replication of bovine respiratory syncytial virus in naturally infected calves as determined by in situ hybridization. *Vet. Pathol.* 33, 383-390.
30. WELLEMAN, G., J. LEUNEN and E. LUCHSINGER (1970): Isolation of a virus serologically resembling human respiratory syncytial virus. *Ann. Med. Vet.* 114, 89-93.

Bovine respiratory syncytial virus infection

Nina KREŠIĆ, DVM, PhD, Assistant, Tomislav BEDEKOVIĆ, DVM, PhD, Senior Scientific Associate, Ivana LOJKIĆ, MSc. Biol., PhD, Scientific Advisor, Ivana ŠIMIĆ, DVM, Assistant, Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Croatia; Nenad TURK, DVM, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Croatia

Bovine respiratory syncytial virus (BRSV) infection is one of the most important respiratory tract diseases in cattle. BRSV is closely related to human respiratory syncytial virus (HRSV), an important cause of lower respiratory tract disease (LRTD) in children. A high degree of genetic and antigenic diversity among BRSV isolates, high mutation rate and tolerance to mutation fixation result in recurrent infections, short term immunity and vaccination ineffectiveness. Based on the variability of sequence coding for glycoprotein G, BRSV has been classified into six different genetic subgroups, while similar analysis of the N and F genes resulted in only

five subgroups, illustrating the higher rate of evolution of the G gene. Mutations within conserved parts of glycoprotein G indicate continuous BRSV evolution, enabling virus escape from the host immune system. Long-term bovine vaccination has resulted in the occurrence of new geographically specific virus variants detected in Italy and Croatia. The lack of data on BRSV genetic diversity in many other countries indicates the need for identification of new genetic subgroups in order to develop an effective vaccine.

Key words: BRSV; HRSV; infection; BRD complex