

IRSTI: 34.25.29

M.G. SHAMENOVA¹, G.V. LUKMANOVA^{1*}, N.G. KLIVLEYEVA¹, T.I. GLEBOVA¹,
N.T. SAKTAGANOV¹, A.M. BAIMUKHAMETOVA¹, E.N. VETROVA²

¹Research and production center for microbiology and virology, Almaty, Kazakhstan

²National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary
academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

* e-mail: biochem_vir@mail.ru

INTERSPECIES TRANSMISSION AND ADAPTATION OF INFLUENZA VIRUS TO DOGS

doi:10.53729/MV-AS.2024.01.02

Abstract

Influenza viruses are widespread worldwide pathogens with a wide range of hosts, including virtually all warm-blooded animals. Influenza A viruses have the ability to adapt quickly to new hosts due to rapid mutation and combinative variability based on high mutation rates and segmented genome structure. The ever-growing new strains that break the interspecies barrier and are new zoonotic pathogens are one of the most serious public health problems. Traditionally, peculiar attention is paid to avian influenza viruses as the main reservoir of influenza viruses and the main source of new highly pathogenic strains. However, in recent years, canine influenza has come into focus following several outbreaks in North America and South Asia caused by the influenza H3N8 and H3N2 virus. Thus, influenza epidemics in pets may pose a threat to the emergence of new zoonotic pathogens and their rapid spread due to the high numbers and close contact of these animals with humans, although currently the risks to humans are not well understood. This article presents data on the epidemiology of influenza A viruses in dogs, considers evidence of the ability of influenza viruses to intraspecific transmission, adaptation to the host and the formation of new influenza A virus lineages through genomic reassembly within the dog body. The described facts justify the need for systematic monitoring and in-depth study of canine influenza viruses to ensure preparedness for inevitable outbreaks and pandemics, as well as to identify the role of interaction between pets and humans in the light of the “One Health” concept [1] and the threat of the emergence of new zoonotic viruses.

Keywords: influenza, zoonosis, dog, interspecies transmission, virus adaptation.

Influenza virus is one of the most common pathogens of humans and animals. Influenza viruses type A (IAV) are the most clinically important, systematically causing epidemics of varying severity among humans and animals. Migratory waterbirds and bats are the main natural reservoirs; from them the virus can be transmitted to other host animal species, such as marine mammals, ungulates, raptors, birds of other ecological groups, as well as domestic animals such as ducks, chickens, horses, pigs, cats, dogs, etc. [2-10]. Typically, IAVs are species specific, but from time to time, they acquire the ability for interspecies transmission [11-13]. Due to the segmented RNA genome, IAVs has a high mutation rate and the ability to reassortment, which, combined with high replication rates, allows the virus to quick adapt to other hosts. Which, in turn, creates the risk of the emergence of a new highly pathogenic strain that can reproduce in the human body. Domestic animals in this sense pose a particular threat to human health as most historically recorded human pandemics originate from birds and pigs [14-15]. Currently, the social behavior of dog owners tends to perceive these animals as family members [16-18], in addition, they create a continuous contact lineage from wild animals to pets, and so studying the epidemiology of IAV in dogs and the ways they are transmitted seems to be an urgent task.

Influenza A virus in dogs

Unlike most pets, among which influenza transmission is inefficient due to small numbers in residential homes and low frequency of contact with other members of the same species. Domestic dogs have a wide range of contacts among their relatives, because they require a daily

outing, attend training schools, or they are kept in dense populations such as nurseries or animal shelters. In the street, there is inevitable contact between domestic dogs and feral animals, as well as with synanthropic animals, including birds, and in the countryside with agricultural and wild animals, including recognized carriers of IAV and sources of reassortant strains, increasing the likelihood of infectious agents entering the dog population. This, in turn, can lead to tension of epizootic potential, and close contact of dogs with humans, also creates a risk of exchange of viruses between dogs and humans.

Currently, dogs have mainly five IAV subtypes. These are variants of horse and bird H3N8 [19-21] and H3N2 IAVs [22-24], avian influenza H5N1 and H7N2 viruses, as well as H1N1pdm virus [25-26], nowadays circulating among people as seasonal. Other subtypes have been reported among dogs with respiratory infection, such as H5N6, H5N2, H3N1, H9N2 and H10N8 [27-31]. These are mainly avian influenza viruses or reassortants that include avian, pig, and human IAV genes.

The effective interspecies transmission of IAV depends on the molecular characteristics of both host cells and virion, and the spread of the virus in the new host population depends on adaptation [13, 32]. Among the determinants of IAV specificity priority is given to the structure of receptors on the surface of host cells susceptible to viral surface glycoproteins, especially hemagglutinin (HA).

Equine origin canine influenza

Horse-origin influenza A/H3N8 virus was first reported in dogs in 2004, when the virus caused severe respiratory disease in dogs at the Florida racetrack, where greyhound racing were also took place. Infection was easily transmitted from infected dogs to other ones through direct contact [34], but there is serological evidence for the presence of canine influenza H3N8 virus in 1999. [11, 23, 33, 34]. Genome analysis showed that horses infected the dogs, and then H3N8 was adapted to the new host by point mutation [35]. Persistence of the infection over several years and its geographical spread indicate effective horizontal transmission of influenza virus among dogs [11, 36-38]. Three regions in the USA may be considered endemic for canine influenza viruses (CIV): New York, South Florida, and North Colorado/South Wyoming [39]. There is no evidence that the virus can be transmitted to humans, cats or other animal species [40]. Apart from cases in the USA, CIV-H3N8 infection has been reported in other parts of the world such as Canada, UK, Australia, China and Nigeria, but only sporadically, and no cases of infection have been reported since 2016 [41], so the risk of VIV-H3N8 emergence can be recognized low [42-46]. Apparently, CIV H3N8 circulates in large urban animal shelters where the population density of susceptible animals is high [47-51].

The emergence of CIV-H3N8 occurred because of infection of dogs with influenza from infected horses during contact between animals when kept together [11]. Phylogenetic analysis of CIIM-H3N8 sequences revealed that all isolates found in dogs form one monophyletic group that differs from the equine influenza virus, which may indicate a single case of interspecies transfer of IAV from horses to dogs [11] with subsequent horizontal spread of infection in the dog population. Comparison of the molecular structure of the equine and canine IAV H3N8 genes revealed key regions that most likely determine the specificity binding of a virion to host cells [23, 52, 53].

The interspecies IAV transfer from horses to dogs is ensured by the HA mutation Trp222Leu, which changes the binding site to receptors [54-56]. At the same time, there is no data on differences in the phenotype of CIV and horses H3N8 in terms of such characteristics as infectivity and replication intensity, suggesting that interspecies H3N8 transition and adaptation to dogs can likely be determined by subtle changes in the biology of the virus [52, 57]. Modern data on the genetics of CIV-H3N8 isolates have revealed significant antigenic drift of the virus already in the body of dogs, as a result of which CIV has now divided into several lineages [58].

Avian origin canine influenza

Most described in the literature avian origin CIVs have the antigenic formula A/H3N2, but along with this, facts of dogs' infection with other avian IAVs were had in China: H9N2 [27, 31], H5N1 [59, 60], H5N6 [61], H5N2 [28].

The subtype of IAV H3N2 in dogs was first discovered in 2006 in China and South Korea and has now rapidly spread and become enzootic in Southeast Asia [22–24, 62–64]. In 2015, CIV H3N2 caused an epidemic outbreak of severe respiratory disease in more than 1000 dogs in the USA [65–67]. The spread of CIVs to North America may have resulted from the importation of dogs from Asia [68, 69]. In late 2022, CIV-H3N2 together with bacterial respiratory pathogens caused a spike in dog morbidity because of filling up shelters and a pet boarding facilities following the easing of public health measures related to the COVID-19 pandemic [70]. Despite local control measures, persistent horizontal transmission has been observed in dog populations in the USA and Canada [65, 68].

Avian IAV H5N1 has been known since 1996 [59]. It has been proven that dogs can become infected with it through direct contact with sick birds, especially when eating them raw [71, 72]. Of particular concern is the broad spectrum of infection: from asymptomatic to severe, even fatal, not limited to damage to the respiratory system. In severe cases, the liver and gastrointestinal tract was manifested also hurt, and in many cases systemic infection. In severe cases, there were also damage to the liver and gastrointestinal tract, and in many cases, it was systemic infection.

A comparison of the molecular structure of the IAV H3N2 genes in dogs and birds revealed that they are very similar, which may indicate transmission of the virus from birds to dogs without any significant change and reassortment, that is, dogs are susceptible to avian IAV H3N2 strains directly [22, 24, 73]. Infection of dogs from birds usually occurs in places where dogs are kept compactly and in direct contact with birds [73-75]. The majority of IAV H3N2 isolated from dogs have at least two HA mutations (Ser159Asn and Trp222Leu), which likely affect the ability of influenza A/H3N2 virus to be successfully transmitted from birds to dogs [66, 76]. Also, a possible factor in the CIV H3N2 adaptation to dogs may be the gradual accumulation of mutations in all eight gene segments [73, 77]. Notably, the rate of evolution of the neuraminidase segment was higher than that of other segments [79]. The evolution and adaptation of IAV inside dogs are confirmed by the fact that, according to Korean researchers, CIV H3N2 isolates 2012-2013 have more pronounced clinical manifestations and have been replicated in higher titers than the IAV 2009.

Experiments have shown that in conditions where dogs live together some CIV H3N2 reassortants have the ability to be effectively transmitted within the population, and alternating generations of viruses replicating in dogs cannot but increase the adaptation level of the virus to dogs [78, 57].

The ability of CIV H3N2 to infect cats naturally without prior adaptation has been noted [10, 79, 80]. This fact may indicate an expansion of the range of potential hosts for this virus and the role of cats in the infection spread, as well as the fact that the adaptive properties of IAV H3N2 of avian origin apply not only to canines, but also to felines, and, possibly, to other representatives of the carnivorous mammal order.

Human origin influenza dogs

Influenza H1N1pdm09 virus has been reported in dogs in rare cases of natural infection, symptoms were mild, and there was virtually no dog-to-dog transmission of the virus. Thus, despite the ability of the virus to replicate in the dogs in the event of experimental infection, it is now possible to say that the IAV H1N1 subtype for dogs is rather uncommon [81].

Avian IAV forms a connection with susceptible cells, complex glycans with α -2.3 bond to sialic acid residues embedded in the membrane of which; mammalian IAV binds to receptors having an α -2,6 connection [82]. It has been proven that dogs have epithelial cells with receptors with α -2,3 linkage, and there is evidence of the presence of receptors with α -2,6 linkage in them,

and although cases of reassortment of viruses of various origins in the body of dogs have not yet been reliably recorded, the probability of this is high [24, 26, 83].

There are a number of serological analysis data from different countries confirming the infection of dogs with seasonal human A(H1N1)pdm09 virus and IAV A/H3N2. Infection in dogs occurred probably directly from their owners [84-87]. This assumption is supported by the following facts: firstly, the most common contact person was a recent influenza-like case, and this was confirmed by PCR in some cases. Secondly, seropositivity to influenza in dogs was almost entirely consistent with influenza prevalence in the human population, both territorially and seasonally. Molecular-genetic comparisons of viruses derived from dogs and humans have shown a high degree of similarity, which makes it possible to hypothesize the possibility of infecting dogs with human viruses without prior adaptation. However, this issue requires study that is more complete.

Reassortment influenza A viruses in dogs

The pig organism is considered the main reservoir for IAV reassortment [88, 89]. This is due to the presence in the epithelium of the pig's respiratory system of both α -2,3 and α -2,6 receptors, therefore the pig is equally easily infected with IAV, swine, avian and human subtypes of IAV, which can already assemble into virions with different combinations of genes of various origins inside the cell. Since both receptors are found in the respiratory tract of dogs [90, 91, 92], they can also be infected with birds and mammals IAV, and this places the dog's body among other possible reservoirs for the generation of strains with new combinations of genes, maintaining the risk of genetic shift and the emergence of viruses with high epidemic potential.

One example of reassortment of HAV genes in dogs is the discovery in 2012 in South Korea of a new A/H3N1 strain. Whole-genome sequencing showed that it contains the IAV H3 gene, and the other seven gene segments of the human origin A(H1N1)pdm09 virus [9]. There are also other examples of reassortment IAV H3N2 in dogs and the human A(H1N1)pdm09 in South Asia [78, 93, 94]. The simultaneous H3N2 IAV and the human influenza A(H1N1)pdm09 virus antibodies detection in the dogs blood further confirms the possibility of co-infection with H3N2 and A(H1N1)pdm09 IAV and, accordingly, the likelihood of recombination of genome segments IAV in dogs [24, 94, 95].

In 2007, multiple genomic reassortment was reported in China between the lineages of porcine origin A/H1N1 and enzootic CIV A/H3N2 cocirculating in dogs [96]. A CIV-H3N2 has been discovered, where the NS gene is included in a monophyletic group with avian influenza A/H5N1 viruses, which indicates probable recombination between the canine A/H3N2 and avian A/H5N1 viruses [91, 97]. The examples of multiple recombination of CIV, and especially the H3N2 viruses, with IAVs adapted to birds and mammals, were described in the literature, convincingly show that the avian, human and canine virus genomes are indeed compatible and, accordingly, dogs should be considered as vessels for the recombination of genes with the formation of new reassortant IAV.

Despite the continued circulation of two IAV (H3N8 and H3N2), cases of interspecies infection in dogs with other IAVs did not lead to the infection spread and gradually disappeared. To date, there have been no reported cases of interspecies influenza transmission from dogs to humans [98]. However, infected humans can be a source for animal infection, and the potential for co-infection dogs from different sources creates the conditions for reassortment and, as a consequence, the potential for the virus to cross the species barrier between pets and people. New reassortant viruses may subsequently spread widely among dogs and potentially pose a threat to human health.

Based on the information accumulated to date on IAV interspecies transmission, adaptation and reassortment in dogs, and the molecular mechanisms that substantiate and accompany these processes, it seems relevant to conduct systematic monitoring of canine influenza within the framework of the "One World, One Health" concept. Serological surveillance of IAV in dog populations may identify areas for study of emerging zoonotic influenza viruses that pose a risk to human health. Also, the information obtained about influenza viruses circulating in dog

populations can serve in the selection of viruses for the creation of effective vaccines [99], which, in turn, can contribute to the prevention and control of future epidemics, since all known most dangerous outbreaks of respiratory viral infections among humans were zoonotic.

Funding

The work was carried out within the grant of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan AP19677712 «Virom of Dogs (*Canis Familiaris*) as a potential source of zoonotic infections».

References:

- 1 WHO-One Health. Available: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/pages/action-plan/strategic-pillar-1/one-health> (Accessed: 2022-02-02)
- 2 Herfst S, Imai M, Kawaoka Y, Fouchier A. Avian influenza virus transmission to mammals. In: influenza pathogenesis and control – volume 1. Current topics in microbiology and Immunology. *Cham (Switzerland)*: Springer, 2014: 137-55.
- 3 Krog J., Hansen M., Holm E., Hjulsager C., Chriel M., Pedersen K, Andersen L., Abildstrom M., Jensen T. and Larsen L. Influenza A(H10N7) virus in dead harbor seals, Denmark. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(4): 684-687 (doi:10.3201/eid2104.141484)
- 4 Klivleyeva N., Ongarbayeva N., Baimukhametova A., Saktaganov N., Lukmanova G., Glebova T., Sayatov M., Berezin V., Nusupbaeva G. and Aikimbayev A. Detection of influenza virus and pathogens of acute respiratory viral infections in population of Kazakhstan during 2018-2019 epidemic season. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, 11(1): 137-147. (doi.: 10.15789/2220-7619-DOI-1348)
- 5 Waddell G.H., Teigland M.B., Sigel M.M. A new influenza virus associated with equine respiratory disease. *J Am Vet Med Assoc*, 1963, 143: 587–590.
- 6 Guo Y, Wang M, Kawaoka Y, Gorman O, Ito T, Saito T, Webster RG. Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology*, 1992, 188: 245–255. (doi: 10.1016 /0042-6822(92)90754-D)
- 7 Saktaganov N., Klivleyeva N., Ongarbayeva N., Glebova T., Lukmanova G. and Baimukhametova A. Study on antigenic relationships and biological properties of swine influenza A/H1N1 virus strains isolated in Northern Kazakhstan in 2018. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2020, 55(2): 355-363 Available: <http://agrobiology.ru/2-2020saktaganov-eng.html> (doi: 10.15389/agrobiology.2020.2.355eng)
- 8 Harder, T. and Vahlenkamp, T. Influenza virus infections in dogs and cats. *Vet Immunol Immunopathol*, 2010, 134: 54-60.
- 9 Song D., Moon H., An D., Jeoung H., Kim H., Yeom M., Hong M., Nam J., Park S., Park B., Oh J., Song M., Webster R., Kim J. and Kang B. A novel reassortant canine H3N1 influenza virus between pandemic H1N1 and canine H3N2 influenza viruses in Korea. *Gen Virol*, 2012, 93: 551–554 (doi:10.1099/vir.0.037739-0)
- 10 Song D., An D., Moon H., Yeom M., Jeong H., Jeong W., Park S., Kim H., Han S., Oh J., Park B., Kim J., Poo H., Webster R., Jung K. and Kang B. Interspecies transmission of the canine influenza H3N2 virus to domestic cats in South Korea, 2010. *Gen Virol*, 2011, 92(Pt 10): 2350-2355 (doi:10.1099/vir.0.033522-0)
- 11 Crawford P.C., Dubovi E.J., Castleman W.L., Stephenson I., Gibbs E.P., Chen L., Smith C., Hill R.C., Ferro P., Pompey J., Bright R.A., Medina M.J., Johnson C.M., Olsen C.W., Cox N.J., Klimov A.I., Katz J.M., Donis R.O. Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science*, 2005, 310: 482–485 (doi: 10.1126/science.1117950)
- 12 Wright P.F., Webster R.G. *Orthomyxoviruses*. In: Fields / B.N. and Knipe, D.M. (eds.), Lippincott W. & W, Philadelphia, 2001.
- 13 Joseph U., Su Y. C., Vijaykrishna D., & Smith G. J. The ecology and adaptive evolution of influenza A interspecies transmission. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11: 74–84 (doi: 10.1111/irv.12412)
- 14 Peiris J. S., de Jong M. D., Guan Y. Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20: 243–67 (doi: 10.1128/CMR.00037-06)
- 15 Yang Z.F., Mok C.K., Peiris J.S., Zhong N.S. Human infection with a novel Avian influenza A(H5N6) virus. *N Engl J Med*, 2015, 373: 487–9 (doi: 10.1056/NEJMc1502983)

- 16 Charles N. Post-human families? Dog-human relations in the domestic sphere. *Sociol Res Online*, 2016, 21: 1–12 (doi: 10.5153/sro.3975)
- 17 Irvine L, Cilia L. More-than-human families: pets, people, and practices in multispecies households. *Sociol Comp*, 2017, 11 (doi: 10.1111/soc4.12455)
- 18 AVMA. 2017–2018 Pet Ownership & Demographics Sourcebook. Schaumburg, IL., *American Veterinary Medical Association*, 2018.
- 19 Said A.W., Usui T., Shinya K., Ono E., Ito T., Hikasa Y., Matsuu A., Takeuchi T., Sugiyama A., Nishii N., Yamaguchi T. A sero-survey of subtype H3 influenza A virus infection in dogs and cats in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2011, 73: 541–544 (doi: 10.1292/jvms.10-0428)
- 20 Coppinger R., Coppinger L. *Dogs: A Startling New Understanding of Canine Origin, Behavior & Evolution*. Scribner, New York, 2001.
- 21 Wasik B.R., Voorhees I., Parrish C.R. Canine and Feline Influenza. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2021, 11(1): a038562 (doi: 10.1101/cshperspect.a038562)
- 22 Li S., Shi Z., Jiao P., Zhang G., Zhong Z., Tian W., Long L. P., et al. Avian-origin H3N2 canine influenza A viruses in Southern China. *Infect Genet Evol*, 2010, 10: 1286–8 (doi: 10.1016/j.meegid.2010.08.010)
- 23 Payungporn S., Crawford P.C., Kouo T.S., Chen L.M., Pompey J, CastlemanWL, et al. Influenza A virus (H3N8) in dogs with respiratory disease, Florida. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 902–8 (doi: 10.3201/eid1406.071270)
- 24 Song D., Kang B., Lee C., Jung K., Ha G., Kang D, et al. Transmission of avian influenza virus (H3N2) to dogs. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 741–6 (doi: 10.3201/eid1405.071471)
- 25 Wang G., Borges L.G., Stadlbauer D., Ramos I., González M.C., He J., Ding Y., Wei Z., Ouyang K., Huang W., Simon V., Fernandez-Sesma A., Krammer F., Nelson M. I., Chen Y., García-Sastre A. Characterization of swine-origin H1N1 canine influenza viruses. *Emerging Microbes & Infections*, 2019, 8(1): 1017-1026 (doi: 10.1080/22221751.2019.1637284)
- 26 Borland S., Gracieux P., Jones M., Mallet F., Yugueros-Marcos J. Influenza A Virus Infection in Cats and Dogs: A Literature Review in the Light of the “One Health” Concept. *Frontiers in Public Health*, 2020, 8 (doi: 10.3389/fpubh.2020.00083)
- 27 Sun X., Xu X., Liu Q., Liang D., Li C., He Q., et al. Evidence of avian-like H9N2 influenza A virus among dogs in Guangxi, China. *Infect Genet Evol*, 2013, 20: 471–5 (doi: 10.1016/j.meegid.2013.10.012)
- 28 Song Q.Q., Zhang F.X., Liu J.J., Ling Z.S., Zhu Y.L., Jiang S.J., et al. Dog to dog transmission of a Novel influenza virus (H5N2) isolated from a canine. *Vet Microbiol*, 2013, 161: 331–3 (doi: 10.1016/j.vetmic.2012.07.040)
- 29 Lee I.H., Le T.B., Kim H.S., Seo S.H. Isolation of a novel H3N2 influenza virus containing a gene of H9N2 avian influenza in a dog in South Korea in 2015. *Virus Genes*, 2016, 52(1): 142-5 (doi: 10.1007/s11262-015-1272-z)
- 30 Su S., Qi W., Zhou P., Xiao C., Yan Z., Cui J., Jia K., Zhang G., Gray G.C., Liao M., Li S. First evidence of H10N8 avian influenza virus infections among feral dogs in live poultry markets in Guangdong province, China. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(5): 748-50.
- 31 Zhang K., Zhang Z., Yu Z., Li L., Cheng K., Wang T., et al. Domestic cats and dogs are susceptible to H9N2 avian influenza virus. *Virus Res*, 2013, 175: 52–7 (doi: 10.1016/j.virusres.2013.04.004)
- 32 Long J.S., Mistry B., Haslam S.M., Barclay W.S. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17: 67–81 (doi: 10.1038/s41579-018-0115-z)
- 33 Anderson T.C., Bromfield C.R., Crawford P.C., Dodds W.J., Gibbs E.P., Hernandez J.A. Serological evidence of H3N8 canine influenza-like virus circulation in USA dogs prior to 2004. *Vet J*, 2012, 191: 312–6 (doi: 10.1016/j.tvjl.2011.11.010)
- 34 Xie X., Ma K., Liu Y. Influenza A virus infection in dogs: Epizootiology, evolution and prevention - A review. *Acta Vet Hung*, 2016, Mar, 64(1): 125-39 (doi: 10.1556/004.2016.014)
- 35 Buonavoglia C., Martella V. Canine respiratory viruses. *Vet. Res*, 2007, 38(2): 355–73 (doi:10.1051/vetres:2006058)
- 36 Rosenthal M. CIV may have started circulating earlier than originally thought. *Veterinary Forum. Veterinary Learning Systems*, 2007, 24 (7): 12.
- 37 Klivleyeva N.G., Glebova T.I., Shamenova M.G., Saktaganov N.T. Influenza A viruses circulating in dogs: A review of the scientific literature. *Open Veterinary Journal*, 2022, 12(5): 676–687

(doi: 10.5455/OVJ.2022.v12.i5.12)

- 38 Tremayne J. Canine flu confirmed in 22 states, *DVM*, 2006, 1: 66–67.
- 39 Yin S. Managing canine influenza virus. *Veterinary Forum. Veterinary Learning Systems*, 2007, 24 (9): 40–41.
- 40 Crawford C., Dubovi E.J., Donis R.O., Castleman W.L., Gibbs E.P.J., Hill R.C., Katz J.M., Ferro P., Anderson T.C. Canine Influenza Virus Infection. *Proceedings of the North American Veterinary Conference. Retrieved, 2006, 2007-04-21.*
- 41 Kruth S.A., Carman S., Weese J.S. Seroprevalence of antibodies to canine influenza virus in dogs in Ontario. *Can Vet J*, 2008, 49: 800–802.
- 42 Kirkland P.D., Finlaison D.S., Crispe E., Hurt A.C. Influenza virus transmission from horses to dogs, Australia. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16: 699–702 (doi: 10.3201/eid1604.091489)
- 43 Daly J.M., Blunden A.S., MacRae S., Miller J., Bowman S.J., Kolodziejek J., et al. Transmission of equine influenza virus to english foxhounds. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 461–4 (doi: 10.3201/eid1403.070643)
- 44 Zhou P., Huang S., Zeng W., Zhang X., Wang L., Fu X., et al. Seroepidemiological evidence of subtype H3N8 influenza virus infection among pet dogs in China. *PLoS ONE*, 2016, 11 (doi: 10.1371/journal.pone.0159106)
- 45 Oluwayelu D.O., Bankole O., Ajagbe O., Adebisi A.I., Abiola J.O., Otuh P., et al. Serological survey for emerging canine H3N8 and H3N2 influenza viruses in pet and village dogs in Nigeria. *Afr J Med Med Sci*, 2014, 43: 111–5.
- 46 Schulz B., Klinkenberg C., Fux R., Anderson T., de Benedictis P., Hartmann K. Prevalence of canine influenza virus A (H3N8) in dogs in Germany. *Vet J*, 2014, 202: 184–5 (doi: 10.1016/j.tvjl.2014.07.008)
- 47 Hayward J.J., Dubovi E.J., Scarlett J.M., Janeczko S., Holmes E.C., Parrish C.R. Microevolution of canine influenza virus in shelters and its molecular epidemiology in the United States. *J Virol*, 2010, 84: 12636–45 (doi: 10.1128/JVI.01350-10)
- 48 Barrell E.A., Pecoraro H.L., Torres-Henderson C., Morley P.S., Lunn K.F., Landolt G.A. Seroprevalence and risk factors for canine H3N8 influenza virus exposure in household dogs in Colorado. *J Vet Inter Med*, 2010, 24: 1524–7 (doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0616.x)
- 49 Pecoraro H.L., Bennett S., Huyvaert K.P., Spindel M.E., Landolt G.A. Epidemiology and ecology of H3N8 canine influenza viruses in US shelter dogs. *J Vet Inter Med*, 2014, 28: 311–8 (doi: 10.1111/jvim.12301)
- 50 Holt D.E., Mover M.R., Brown D.C. Serologic prevalence of antibodies against canine influenza virus (H3N8) in dogs in a metropolitan animal shelter. *J Am Vet Med Assoc*, 2010, 237: 71–3 (doi: 10.2460/javma.237.1.71)
- 51 Dalziel B.D., Huang K., Geoghegan J.L., Arinaminpathy N., Dubovi E.J., Grenfell B.T., et al. Contact heterogeneity, rather than transmission efficiency, limits the emergence and spread of canine influenza virus. *PLoS Pathog.*, 2014, 10: e1004455 (doi: 10.1371/journal.ppat.1004455)
- 52 Rivaller P., Perry I.A., Jang Y., Davis C.T., Chen L.M., Dubovi E.J., et al. Evolution of canine and equine influenza. (H3N8) viruses co-circulating between 2005 and 2008. *Virology*, 2010, 408: 71–9 (doi: 10.1016/j.virol.2010.08.022)
- 53 Feng K.H., Gonzalez G., Deng L., Yu H., Tse V.L., Huang L., et al. Equine and Canine Influenza H3N8 viruses show minimal biological differences despite phylogenetic divergence. *J Virol*, 2015, 89: 6860 (doi: 10.1128/JVI.00521-15)
- 54 Collins P.J., Vachieri S.G., Haire L.F., Ogradowicz R.W., Martin S.R., Walker P.A., et al. Recent evolution of equine influenza and the origin of canine influenza. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 11175–80 (doi: 10.1073/pnas.1406606111)
- 55 Wen F., Blackmon S., Olivier A.K., Li L., Guan M., Sun H., et al. Mutation W222L at the receptor binding site of hemagglutinin could facilitate viral adaptation from Equine influenza A(H3N8) virus to dogs. *J Virol*, 2018, 92: e01115-18 (doi: 10.1128/JVI.01115-18)
- 56 He W., Li G., Wang R., Shi W., Li K., Wang S., et al. Host-range shift of H3N8 canine influenza virus: a phylodynamic analysis of its origin and adaptation from equine to canine host. *Vet Res*, 2019, 50: 87 (doi: 10.1186/s13567-019-0707-2)
- 57 Gonzalez G., Marshall J.F., Morrell J., Robb D., McCauley J.W., Perez D.R., et al. Infection and pathogenesis of canine, equine, and human influenza viruses in canine tracheas. *J Virol*, 2014, 88: 9208–19 (doi: 10.1128/JVI.00887-14)

- 58 Pecoraro H.L., Bennett S., Spindel M.E., Landolt G.A. Evolution of the hemagglutinin gene of H3N8 canine influenza virus in dogs. *Virus Genes*, 2014, 49: 393–9 (doi: 10.1007/s11262-014-1102-8).
- 59 Li X., Zhang Z., Yu A. Global and local persistence of influenza A(H5N1) virus. *Emerg Infect Dis J*, 2014, 20: 1287–95 (doi: 10.3201/eid2008.130910)
- 60 Zhao F.R., Zhou D.H., Zhang Y.G., Shao J.J., Lin T., Li Y.F., et al. Detection prevalence of H5N1 Avian influenza virus among stray cats in eastern China. *J Med Virol*, 2015, 87: 1436–40 (doi: 10.1002/jmv.24216)
- 61 Yu Z., Gao X., Wang T., Li Y., Li Y., Xu Y., et al. Fatal H5N6 Avian influenza virus infection in a domestic cat and wild birds in China. *Sci Rep*, 2015, 5: 10704 (doi: 10.1038/srep10704).
- 62 Crispe E., Finlaison D., Hurt A., Kirkland P. Infection of dogs with equine influenza virus: evidence for transmission from horses during the Australian outbreak. *Aust Vet J*, 2011, 89: 27–8 (doi: 10.1111/j.1751-0813.2011.00734.x)
- 63 Bunpapong N., Nonthabenjawan N., Chaiwong S., Tangwangvivat R., Boonyapisitsopa S., Jairak W., et al. Genetic characterization of canine influenza A virus (H3N2) in Thailand. *Virus Genes*, 2014, 48: 56–63 (doi: 10.1007/s11262-013-0978-z)
- 64 Wang H., Jia K., Qi W., Zhang M., Sun L., Liang H., et al. Genetic characterization of avian-origin H3N2 canine influenza viruses isolated from Guangdong during 2006–2012. *Virus Genes*, 2013, 46: 558–62 (doi: 10.1007/s11262-013-0893-3)
- 65 Voorhees I.E.H., Glaser A.L., Toohey-Kurth K., Newbury S., Dalziel B.D., Dubovi E.J., et al. Spread of canine influenza A(H3N2) Virus, United States. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23: 1950–7 (doi: 10.3201/eid2312.170246)
- 66 Pulit-Penaloza J.A., Simpson N., Yang H., Creager H.M., Jones J., Carney P., et al. Assessment of molecular, antigenic, and pathological features of canine influenza A(H3N2) viruses that emerged in the United States. *J Infect Dis*, 2017, 216: S499–507 (doi: 10.1093/infdis/jiw620)
- 67 Voorhees I.E.H., Dalziel B.D., Glaser A., Dubovi E.J., Murcia P.R., Newbury S., et al. Multiple incursions and recurrent epidemic fade-out of H3N2 canine influenza A virus in the United States. *J Virol*, 2018, 92: e00323–18 (doi: 10.1128/JVI.00323-18)
- 68 Weese J.S. Emergence and containment of canine influenza virus A(H3N2), Ontario, Canada, 2017–2018. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25: 1810–6 (doi: 10.3201/eid2510.190196)
- 69 Ward A. Canine influenza reported in several dogs in Orillia. *Barrie*, Retrieved 2018-03-06.
- 70 Anthes E. Dog Flu Is Back, Too. *New York Times*. Archived from the original on 17 December 2022. Retrieved 17 December 2022.
- 71 Songserm T., Amonsin A., Jamon R., Sae-Heng N., Pariyothorn N., Payungporn S., Theamboonlers A., Chutinimitkul S., Thanawongnuwech R., Poovorawan Y. Fatal avian influenza A H5N1 in a dog, *Emerging Infect. Dis*, 2006, 12(11): 1744–7 (doi:10.3201/eid1211.060542)
- 72 Moreno A., Bonfante F., Bortolami A., Cassaniti I., Caruana A., Cottini V., Cereda D., Farioli M., Fusaro A., Lavazza A., Lecchini P., Lelli D., Maroni Ponti A., Nassuato C., Pastori A., Rovida F., Ruocco L., Sordilli M., Baldanti F., Terregino C. Asymptomatic infection with clade 2.3.4.4b highly pathogenic avian influenza A(H5N1) in carnivore pets, Italy, April 2023. *Euro Surveill*. 2023 Aug, 28(35) (doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.35.2300441)
- 73 He W., Li G., Zhu H., Shi W., Wang R., Zhang C., et al. Emergence and adaptation of H3N2 canine influenza virus from avian influenza virus: an overlooked role of dogs in interspecies transmission. *Transbound Emerg Dis*, 2019, 66: 842–51 (doi: 10.1111/tbed.13093)
- 74 Lee C., Song D., Kang B., Kang D., Yoo J., Jung K., et al. A serological survey of avian origin canine H3N2 influenza virus in dogs in Korea. *Vet Microbiol*, 2009, 137: 359–62 (doi: 10.1016/j.vetmic.2009.01.019)
- 75 Su S., Li H.T., Zhao F.R., Chen J.D., Xie J.X., Chen Z.M., et al. Avian-origin H3N2 canine influenza virus circulating in farmed dogs in Guangdong, China. *Infect Genet Evol*, 2013, 14: 444–9 (doi: 10.1016/j.meegid.2012.11.018)
- 76 Yang G., Li S., Blackmon S., Ye J., Bradley K.C., Cooley J., et al. Mutation tryptophan to leucine at position 222 of haemagglutinin could facilitate H3N2 influenza A virus infection in dogs. *J Gen Virol*, 2013, 94: 2599–608 (doi: 10.1099/vir.0.054692-0)
- 77 Lee I.W., Kim Y.I., Lim G.J., Kwon H.I., Si Y.J., Park S.J., et al. Comparison of the virulence and transmissibility of canine H3N2 influenza viruses and characterization of their canine adaptation factors. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7: 17 (doi: 10.1038/s41426-017-0013-x)

78 Moon H., Hong M., Kim J.K., Seon B., Na W., Park S.J., et al. H3N2 canine influenza virus with the matrix gene from the pandemic A/H1N1 virus: infection dynamics in dogs and ferrets. *Epidemiol. Infect.*, 2015, 143: 772–80 (doi: 10.1017/S0950268814001617)

79 Jeoung H.Y., Lim S.I., Shin B.H., Lim J.A., Song J.Y., Song D.S., et al. A novel canine influenza H3N2 virus isolated from cats in an animal shelter. *Vet Microbiol.*, 2013, 165: 281–6 (doi: 10.1016/j.vetmic.2013.03.021)

80 Kim H., Song D., Moon H., Yeom M., Park S., Hong M., et al. Interand intraspecies transmission of canine influenza virus. (H3N2) in dogs, cats, and ferrets. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7: 265–70 (doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00379.x)

81 Lin D., Sun S., Du L., Ma J., Fan L., Pu J., et al. Natural and experimental infection of dogs with pandemic H1N1/2009 influenza virus. *J Gen Virol*, 2012, 93: 119–23 (doi: 10.1099/vir.0.037358-0)

82 Ito T.J., Couceiro N.S.S., Kelm S., Baum L.G., Krauss S., Castrucci M.R., et al. Molecular basis for the generation in pigs of Influenza A viruses with Pandemic potential. *J Virol*, 1998, 72: 7367–73 (doi: 10.1128/JVI.72.9.7367-7373.1998)

83 Lyoo K.S., Kim J.K., Kang B., Moon H., Kim J., Song M., et al. Comparative analysis of virulence of a novel, avian-origin H3N2 canine influenza virus in various host species. *Virus Res*, 2015, 195: 135–40 (doi: 10.1016/j.virusres.2014.08.020)

84 Jang H., Jackson Y.K., Daniels J.B., Ali A., Kang K.I., Elaish M., et al. Seroprevalence of three influenza A viruses. (H1N1, H3N2, and H3N8) in pet dogs presented to a veterinary hospital in Ohio. *J Vet Sci*, 2017, 18: 291–8 (doi: 10.4142/jvs.2017.18.S1.291)

85 Ramírez-Martínez L.A., Contreras-Luna M., De la Luz J., Manjarrez M.E., Rosete D.P., Rivera-Benitez J.F., et al. Evidence of transmission and risk factors for influenza A virus in household dogs and their owners. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7: 1292–6 (doi: 10.1111/irv.12162)

86 Yin X., Zhao F.R., Zhou D.H., Wei P., Chang H.Y. Serological report of pandemic and seasonal human influenza virus infection in dogs in southern China. *Arch Virol*, 2014, 159: 2877–82 (doi: 10.1007/s00705-014-2119-y)

87 Ali A., Daniels J.B., Zhang Y., Rodriguez-Palacios A., Hayes-Ozello K., Mathes L., Lee C.W. Pandemic and seasonal human influenza virus infections in domestic cats: prevalence, association with respiratory disease, and seasonality patterns. *J Clin Microbiol*, 2011, 49: 4101–5 (doi: 10.1128/JCM.05415-11)

88 Wille M., Holmes E.C. The Ecology and Evolution of Influenza Viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(7): a038489 (doi: 10.1101/cshperspect.a038489)

89 Ma W., Kahn R.E., Richt J.A. The pig as a mixing vessel for influenza viruses: human and veterinary implications. *J Mol Genet Med*, 2008, 3: 158–66.

90 Ning Z.Y., Wu X.T., Cheng Y.F., Qi W.B., An Y.F., Wang H., et al. Tissue distribution of sialic acid-linked influenza virus receptors in beagle dogs. *J Vet Sci*, 2012, 13: 219–22 (doi: 10.4142/jvs.2012.13.3.219)

91 Wang H., Wu X., Cheng Y., An Y., Ning Z. Tissue distribution of human and avian type sialic acid influenza virus receptors in domestic cat. *Acta Vet Hung*, 2013, 61: 537–46 (doi: 10.1556/AVet.2013.030)

92 Zhao H., Zhou J., Jiang S., Zheng B.J. Receptor binding and transmission studies of H5N1 influenza virus in mammals. *Emerg Microbes Infect*, 2013, 2: e85 (doi: 10.1038/emi.2013.89)

93 Su S., Chen J., Jia K., Khan S.U., He S., Fu X., et al. Evidence for subclinical influenza A(H1N1)pdm09 virus infection among dogs in Guangdong Province, China. *J Clin Microbiol*, 2014, 52: 1762–5 (doi: 10.1128/JCM.03522-13)

94 Hong M., Na W., Yeom M., Park N., Moon H., Kang B.K., et al. Complete genome sequences of H3N2 canine influenza virus with the matrix gene from the Pandemic A/H1N1 virus. *Genome Announc*, 2014, 2: e01010-14 (doi: 10.1128/genomeA.01010-14)

95 Dundon W.G., De Benedictis P., Viale E., Capua I. Serologic evidence of pandemic (H1N1) 2009 infection in dogs, Italy. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16: 2019–21 (doi: 10.3201/eid1612.100514)

96 Chen Y., Trovao N.S., Wang G., Zhao W., He P., Zhou H., et al. Emergence and evolution of novel reassortant influenza A viruses in canines in Southern China. *MBio*, 2018, 9: e00909–18 (doi: 10.1128/mBio.00909-18)

97 Zhu H., Hughes J., Murcia P.R. Origins and evolutionary dynamics of H3N2 canine influenza virus. *J Virol*, 2015, 89: 5406–18 (doi: 10.1128/JVI.03395-14)

98 Lee C.T., Slavinski S., Schiff C., Merlino M., Daskalakis D., Liu D., et al. Outbreak of influenza A(H7N2) among cats in an animal shelter with cat-to-human transmission-New York City, 2016. *Clin Infect Dis*, 2017, 65: 1927–9 (doi: 10.1093/cid/cix668)

99 Rodriguez L., Nogales A., Reilly E.C., Topham D.J., Murcia P.R., Parrish C.R., et al. A live-attenuated influenza vaccine for H3N2 canine influenza virus. *Virology*, 2017, 504: 96–106 (doi: 10.1016/j.virol.2017.01.020)

М.Г. ШАМЕНОВА¹, Г.В. ЛУКМАНОВА^{1*}, Н.Г. КЛИВЛЕЕВА¹, Т.И. ГЛЕБОВА¹,
Н.Т. САКТАГАНОВ¹, А.М. БАЙМУХАМЕТОВА¹, Е.Н. ВЕТРОВА²

¹Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

²Академик Н.Ф. Гамалея атындағы эпидемиология және микробиология ұлттық ғылыми-зерттеу орталығы, Мәскеу, Ресей

*e-mail: biochem_vir@mail.ru

ТҰМАУ ВИРУСЫНЫҢ ИТТЕРГЕ ТҮРАРАЛЫҚ БЕРІЛУІ ЖӘНЕ БЕЙІМДЕЛУІ

Түйін

Тұмау вирустары бүкіл әлемде кең таралған қоздырғыштар болып табылады және вирустар иелерінің кең тараған, соның ішінде барлық жылы қанды жануарлар бар. А тұмауы вирустары жоғары мутация жылдамдығына және сегменттелген геномдық құрылымға негізделген жылдам мутациялық және комбинативті өзгергіштікке байланысты жаңа иелеріне тез бейімделу қабілетіне ие. А тұмауы вирустары жоғары мутация жиілігіне және сегменттелген геном құрылымына негізделген жылдам мутациялық және комбинативті өзгергіштікке байланысты тез бейімделу қабілетіне ие. Тұраралық тосқауылды бұзатын және жаңа зооноздық қоздырғыштар болып табылатын үнемі дамып келе жатқан жаңа штамдар Денсаулық сақтау үшін ең маңызды мәселелердің бірі болып табылады. Тұмау вирустарының негізгі резервуары және жаңа жоғары патогенді штамдардың пайда болуының негізгі көзі ретінде құс тұмауы вирустарына ерекше назар аударылады. Алайда соңғы жылдары Солтүстік Америка мен Оңтүстік Азияда H3N8 және H3N2 тұмауы вирусының қосалқы түрлерінен туындаған бірнеше індеттен кейін ит тұмауына назар аударыла бастады. Осылайша, үй жануарларындағы тұмау эпидемиялары жаңа зооноздық қоздырғыштардың пайда болу қаупін тудыруы мүмкін және олардың тез таралуы осы жануарлардың көптігі мен адамдармен тығыз байланысына байланысты болуы мүмкін, дегенмен қазіргі уақытта адамдар үшін қауіптер жақсы зерттелмеген. Бұл мақалада иттердегі А тұмау вирустарының эпидемиологиясы туралы мәліметтер келтірілген, тұмаудың тұраралық берілу қабілеті, осы түрлердің иесіне бейімделуі және геномдық реассортация арқылы А тұмауының жаңа түрлерінің пайда болуы туралы дәлелдер қарастырылған. Сипатталған фактілер ит тұмауы вирустарын жүйелі бақылау және терең түрде зерттеу қажеттілігін негіздейді, бұл дегеніміз пандемияға дайындықты қамтамасыз етеді, сонымен қатар "Бірыңғай денсаулық" тұжырымдамасы аясында үй жануарлары мен адамдардың өзара әрекеттесуінің рөлін және жаңа зоонозды вирустардың пайда болу қаупін анықтайды [1].

Кілтті сөздер: тұмау, зооноз, ит, вирустың тұраралық таралуы, вирустың бейімделуі.

MPHTI: 34.25.29

М.Г. ШАМЕНОВА¹, Г.В. ЛУКМАНОВА^{1*}, Н.Г. КЛИВЛЕЕВА¹, Т.И. ГЛЕБОВА¹,
Н.Т. САКТАГАНОВ¹, А.М. БАЙМУХАМЕТОВА¹, Е.Н. ВЕТРОВА²

¹Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

²Национальный исследовательский центр эпидемиологии
и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи, Москва, Россия

* e-mail: biochem_vir@mail.ru

МЕЖВИДОВОЙ ПЕРЕХОД И АДАПТАЦИЯ ВИРУСА ГРИППА К СОБАКАМ

doi: 10.53729/MV-AS.2024.01.02

Аннотация

Вирусы гриппа являются широко распространенными во всем мире патогенами, имеющими обширный круг хозяев, включая практически всех теплокровных животных. Вирусы гриппа А обладают способностью быстро адаптироваться к новым хозяевам, благодаря быстрой мутационной и комбинативной изменчивости, основанной на высокой скорости мутаций и сегментированном строении генома. Постоянно появляющиеся новые штаммы, преодолевающие межвидовой барьер и представляющие собой новые зоонозные патогены, являются одной из самых серьезных проблем для общественного здравоохранения. Традиционно особое внимание уделяется вирусам гриппа птиц как основному резервуару вирусов гриппа и главному источнику образования новых высокопатогенных штаммов. Но в последние годы в фокус внимания исследователей попал грипп собак после нескольких вспышек в Северной Америке и Южной Азии, вызванные подтипами вируса гриппа H3N8 и H3N2. Таким образом, эпидемии гриппа у домашних питомцев могут представлять собой угрозу появления новых зоонозных патогенов и быстрого их распространения в силу высокой численности и близких контактов этих животных с людьми, хотя в настоящее время риски для людей недостаточно изучены. В данной статье приведены данные об эпидемиологии вирусов гриппа А у собак, рассмотрены доказательства способности гриппа к внутривидовой передаче, адаптации этих вирусов к хозяину и формирование новых линий гриппа А посредством геномной реассортации уже внутри организма собак. Описанные факты обосновывают необходимость систематического мониторинга и углубленного изучения вирусов гриппа собак для обеспечения готовности к неизбежным вспышкам и пандемиям, а также выявления роли взаимодействия домашних питомцев и человека в свете концепции «Единое здоровье» [1] и угрозы появления новых зоонозных вирусов.

Ключевые слова: грипп, зооноз, собака, межвидовая передача вируса, адаптация вируса.

Вирус гриппа является одним из наиболее распространенных патогенов людей и животных. Вирусы гриппа типа А (ВГА) являются наиболее важными с клинической точки зрения, систематически вызывая эпидемии разной степени тяжести среди людей и животных. Перелетные околотовные птицы и летучие мыши являются основными естественными резервуарами, от них вирус может переноситься на другие виды животных-хозяев, такие как морские млекопитающие, копытные, хищные, птицы других экологических групп, а также домашние животные, такие как утки, куры, лошади, свиньи, кошки, собаки и т.д. [2-10]. ВГА обычно видоспецифичны, но время от времени приобретают способность к межвидовой трансмиссии [11-13]. Благодаря сегментированному РНК-геному ВГА обладает высокой частотой мутаций и способностью к реассортации, что в сочетании с высокой скоростью репликации позволяет вирусу быстро адаптироваться и приспосабливаться к другим хозяевам, что, в свою очередь, создает риск появления нового высокопатогенного штамма, способного размножиться в организме человека. Особую угрозу для здоровья человека представляют домашние животные, так, большинство исторически зафиксированных человеческих пандемий имеют происхождение от птиц и свиней [14,15]. В настоящее время социальное поведение владельцев собак имеет тенденцию воспринимать этих животных в качестве

членов семьи [16-18], кроме того, они создают непрерывную контактную линию от диких животных к домашним питомцам, в связи с чем, изучение эпидемиологии ВГА у собак и путей их передачи представляется актуальной задачей.

Вирус гриппа А у собак

В отличие от большинства домашних питомцев, среди которых передача гриппа неэффективна в силу содержания в небольших количествах в жилых домах и низкой частоты контактов с другими представителями того же вида, домашние собаки имеют широкий круг контактов среди своих сородичей, поскольку требуют ежедневного выгула, посещают школы дрессировки, либо содержатся в плотных популяциях, таких как питомники или приюты для животных. В условиях улицы неизбежны контакты между домашними собаками и одичавшими, а также с синантропными животными, включая птиц, а в сельской местности - с сельскохозяйственными и дикими животными, включая общепризнанных носителей ВГА и источников штаммов-реассортантов, возрастает вероятность попадания инфекционных агентов в популяцию собак. Это, в свою очередь, может привести к напряжению эпизоотического потенциала, а тесные контакты собак с людьми также создают риск обмена вирусами между собаками и человеком.

В настоящее время у собак обнаружены главным образом пять подтипов ВГА. Это варианты лошадиного и птичьего ВГА H3N8 [19-21] и H3N2 [22-24], вирусы птичьего гриппа H5N1 и H7N2, а также вирус H1N1pdm [25, 26], в настоящее время циркулирующий среди людей как сезонный. Имеются сообщения об обнаружении среди собак с признаками респираторной инфекции других подтипов, в частности H5N6, H5N2, H3N1, H9N2 и H10N8 [27-31]. В основном это вирусы гриппа птичьего происхождения или реассортанты, включающие гены птичьих, свиных и человеческих ВГА.

Эффективная межвидовая трансмиссия ВГА зависит от молекулярных особенностей как клеток хозяина, так и вириона, а распространение вируса в популяции нового хозяина зависит от адаптации [13, 32]. Среди детерминант специфичности ВГА приоритет имеет строение рецепторов на поверхности клеток хозяина, восприимчивых к вирусным поверхностным гликопротеидам, особенно к гемагглютину (HA).

Грипп собак лошадиного происхождения

Вирус гриппа подтипа А/H3N8 лошадиного происхождения впервые зарегистрирован у собак в 2004 году, когда этот вирус вызвал тяжелое респираторное заболевание у собак на ипподроме во Флориде, где проводились собачьи бега. Инфекция легко передавалась от инфицированных другим собакам при прямом контакте [34], однако имеются серологические доказательства наличия вируса гриппа собак (ВГС) H3N8 в 1999 г. [11, 23, 33, 34]. Анализ генома показал, что собаки заразились от лошадей, а затем H3N8 был адаптирован к новому хозяину путем точечных мутаций [35]. Персистенция инфекции в течение нескольких лет и ее географическое распространение свидетельствуют об эффективной горизонтальной передаче вируса гриппа среди собак [11, 36-38]. Три региона в США могут считаться эндемичными для ВГС: Нью-Йорк, южная Флорида и северный Колорадо/южный Вайоминг [39]. Нет доказательств того, что вирус может передаваться людям, кошкам или другим видам животных [40]. Кроме случаев в США инфекция ВГС H3N8 регистрировалась в других частях мира, таких как Канада, Великобритания, Австралия, Китай и Нигерия, но лишь спорадически, и после 2016 г. не было зарегистрировано случаев заражения [41], поэтому риск появления ВГС H3N8 можно признать низким [42-46]. ВГС H3N8, по-видимому, циркулирует в крупных городских приютах для животных, где высока плотность популяции восприимчивых животных [47-51].

Вирус гриппа собак H3N8 появился в результате заражения собак гриппом от инфицированных лошадей в ходе контакта между животными при совместном содержании [11]. Филогенетический анализ сиквенсов ВГС H3N8 выявил, что все, обнаруженные у собак изоляты, образуют одну монофилетическую группу, отличающуюся от вируса гриппа лошадей, что может говорить о единственном случае

межвидового перехода ВГА от лошадей к собакам [11] с последующим горизонтальным распространением инфекции в популяции собак. Сопоставление молекулярной структуры генов ВГА H3N8 лошадей и собак выявило ключевые участки, которые скорее всего детерминируют специфичность связывания вириона с клетками-хозяевами [23, 52, 53].

Межвидовой переход ВГА от лошадей к собакам обеспечивается мутацией HA Trp222Leu, изменяющей участок связывания с рецепторами [54-56]. В то же время данные о различиях в фенотипах ВГС и лошадей H3N8 по таким характеристикам, как инфекционность и интенсивность репликации, отсутствуют, и это дает возможность предположить, что межвидовой переход и адаптация ВГА к собакам вероятно могут быть детерминированы тонкими изменениями в биологии вируса [52, 57]. Современные данные по генетике изолятов ВГС H3N8 выявили значительный антигенный дрейф вируса уже в организме собак, в результате чего ВГС на сегодняшний день разделен на несколько линий [58].

Грипп собак птичьего происхождения

Большинство описанных в литературе ВГС птичьего происхождения обладает антигенной формулой A/H3N2, но наряду с этим есть факты заражения собак другими птичьими ВГА в Китае: H9N2 [27, 31], H5N1 [59, 60], H5N6 [61], H5N2 [28].

Подтип ВГА H3N2 у собак впервые обнаружили в 2006 году в Китае и Южной Корее, к настоящему времени он быстро распространился и стал энзоотическим в Юго-Восточной Азии [22-24, 62-64]. В 2015 году ВГС H3N2 вызвал эпидемическую вспышку тяжелого респираторного заболевания более 1000 собак в США [65-67]. Распространение ВГС в Северной Америке могло произойти в результате импорта собак из Азии [68, 69]. В конце 2022 года ВГС H3N2 вместе с бактериальными респираторными патогенами вызвал всплеск заболеваемости собак в результате заполнения приютов и гостиниц для передержки животных после ослабления мер общественного здравоохранения, связанных с пандемией COVID-19 [70]. Несмотря на местные меры контроля, наблюдается устойчивая горизонтальная передача инфекции в популяции собак в США и Канаде [65, 68].

Птичий ВГА H5N1 известен с 1996 года [59]. Доказано, что собаки могут заразиться им при прямом контакте с больными птицами, особенно при употреблении их в пищу в сыром виде [71, 72]. Особую озабоченность вызывает широкий спектр проявления инфекции: от бессимптомного течения до тяжелого, вплоть до летального исхода, не ограничивающегося поражением только органов дыхания. При тяжелом течении проявлялось также поражение печени и желудочно-кишечного тракта, а во многих случаях - системная инфекция.

Сравнение молекулярного строения генов ВГА H3N2 у собак и птиц выявило, что они очень схожи, что может свидетельствовать о передаче вируса от птиц собакам без какого-либо значимого изменения и реассортации, то есть собаки восприимчивы к птичьим штаммам ВГА H3N2 непосредственно [22, 24, 73]. Инфицирование собак от птиц обычно происходит в местах компактного содержания собак и прямого контакта с птицами [73-75]. У большинства изолятов A/H3N2, выделенных от собак, обнаружено по меньшей мере две мутации HA (Ser159Asn и Trp222Leu), которые, вероятно, влияют на способность вируса гриппа A/H3N2 успешно передаваться от птиц собакам [66, 76]. Также возможным фактором адаптации ВГС H3N2 к собакам может являться постепенное накопление мутаций во всех восьми генных сегментах [73, 77]. Примечательно, что скорость эволюции сегмента нейраминидазы была выше, чем у других сегментов [79]. Факт эволюции и адаптации ВГА внутри организма собак подтверждается тем, что, по данным корейских исследователей, изоляты ВГС H3N2 2012-2013 гг. имели более выраженные клинические проявления и реплицировались в более высоких титрах, чем изоляты 2009 года.

Эксперименты показали, что некоторые реассортанты ВГС H3N2 в условиях совместного проживания собак имеют способность эффективно передаваться внутри

популяции, а сменяющиеся поколения вирусов, реплицирующиеся в организмах собак, не могут не повышать уровень адаптации вируса к собакам [78, 57].

Замечена способность ВГС H3N2 заражать кошек естественным путем без предварительной адаптации [10, 79, 80]. Данный факт может указывать на расширение круга потенциальных хозяев данного вируса и роль кошек в распространении инфекции, а также на то, что адаптационные свойства ВГА H3N2 птичьего происхождения применимы не только к псовым, но и кошачьим, и, возможно, другим представителям отряда хищных млекопитающих.

Грипп собак человеческого происхождения

ВГА H1N1pdm09 был зарегистрирован у собак в редких случаях естественной инфекции, симптомы были незначительны, и передача вируса от собаки собаке практически отсутствовала. Таким образом, несмотря на способность вируса реплицироваться в организме собак в случае экспериментального заражения, сейчас можно говорить, что подтип ВГА H1N1 для собак скорее нехарактерен [81].

ВГА птиц формируют связь с восприимчивыми клетками, в мембрану которых встроены сложные гликаны, имеющие α -2,3 связь с остатками сиаловой кислоты, ВГА млекопитающих связывается с рецепторами, имеющими α -2,6 связь [82]. Доказано наличие у собак клеток эпителия с рецепторами с α -2,3 связью, и имеются данные о наличии у них рецепторов с α -2,6 связью, и, хотя пока достоверно не зарегистрированы случаи реассортации вирусов различного происхождения в организме собак, вероятность этого высока [24, 26, 83].

Имеется ряд данных серологического анализа из разных стран, подтверждающих заражение собак сезонными штаммами ВГА человека A(H1N1)pdm09 и A/H3N2. Инфицирование собак происходило, вероятно, напрямую от их владельцев [84-87]. Данное предположение подтверждается следующими фактами: во-первых, контактные лица чаще всего были недавно перенесшими гриппоподобные заболевания, и в некоторых случаях это было подтверждено ПЦР. Во-вторых, серопозитивность собак к гриппу практически полностью соответствовала распространенности гриппа в человеческой популяции как в территориальном отношении, так и в сезонном. Молекулярно-генетическое сравнение изолятов вируса, полученных от собак и людей, показало высокую степень их сходства, что дает возможность выдвинуть гипотезу о возможности инфицирования собак человеческими вирусами без предварительной адаптации. Однако данный вопрос требует более полного изучения.

Реассортация вирусов гриппа А у собак

Главным резервуаром для реассортации ВГА принято считать организм свиньи [88, 89]. Обусловлено это наличием в эпителии дыхательной системы свиньи как рецепторов α -2,3, так и α -2,6, следовательно свинья одинаково легко заражается ВГА свиньи, птичьими и человеческим подтипам ВГА, которые могут уже внутри клетки собираться в вирионы с различными комбинациями генов различного происхождения. Поскольку в дыхательных путях собак обнаружены оба рецептора [90 - 92], они также могут инфицироваться ВГА птиц и млекопитающих, и это ставит организм собак в ряд с другими возможными резервуарами генерации штаммов с новыми комбинациями генов, сохраняя риск генетического шифта и появления вирусов с высоким эпидемическим потенциалом.

Одним из примеров реассортации генов ВГА у собак может служить обнаружение в 2012 году в Южной Корее нового штамма подтипа A/H3N1. Полногеномное секвенирование штамма показало, что он содержит ген НА ВГС H3N2, а другие семь сегментов генов вируса человеческого происхождения A(H1N1)pdm09 [9]. Известны также другие примеры реассортации у собак ВГС H3N2 и человеческого штамма A(H1N1)pdm09 в Южной Азии [78, 93, 94]. Одновременное обнаружение в крови собак антител к ВГС H3N2 и к вирусу гриппа человека A(H1N1)pdm09 дополнительно

подтверждает возможность ко-инфекции ВГС H3N2 и A(H1N1)pdm09 и, соответственно, вероятность рекомбинации сегментов генома ВГА в организме собак [24, 94, 95].

В 2007 году в Китае была зарегистрирована множественная геномная реассортация между ВГА H1N1 свиного происхождения и энзоотическими линиями ВГС A/H3N2, совместно циркулирующими у собак [96]. Обнаружен штамм ВГС H3N2, в котором ген NS входит в монофилетическую группу с вирусами гриппа птиц A/H5N1, что свидетельствует о вероятной рекомбинации между собачьим A/H3N2 и птичьим A/H5N1 вариантами [91, 97]. Описанные в литературе примеры многократной рекомбинации ВГС, и особенно вирусов подтипа H3N2, с приспособленными к птицам и млекопитающим ВГА, убедительно показывают, что геном птичьих, человеческих и собачьих вирусов действительно совместим и, соответственно, собак следует рассматривать как сосуды для рекомбинации генов с образованием новых реассортантных ВГА.

Несмотря на продолжающуюся циркуляцию двух подтипов ВГС (H3N8 и H3N2), случаи межвидового заражения собак другими подтипами ВГА не привели к распространению инфекции и постепенно сошли на нет. На сегодняшний день не зарегистрировано случаев межвидового перехода гриппа от собаки человеку [98]. Тем не менее, инфицированные люди могут быть источником инфекции для животных, а потенциальная ко-инфекция собак от разных источников создает условия для реассортации и, как следствие, потенциал для преодоления вирусом межвидового барьера между питомцами и людьми. Новые вирусы-реассортанты могут в дальнейшем широко распространяться среди собак и потенциально представлять угрозу для здоровья людей.

Исходя из накопленных к настоящему времени сведений о межвидовой трансмиссии, адаптации и реассортации ВГА у собак, молекулярных механизмах, обосновывающих и сопровождающих эти процессы, представляется актуальным вести систематический мониторинг за гриппом собак в рамках концепции «Один мир, одно здоровье». Серологический надзор за ВГА в популяциях собак может определять направления для изучения появляющихся зоонозных вирусов гриппа, представляющих риск для здоровья человека. Также полученная информация о вирусах гриппа, циркулирующих в популяциях собак, может послужить в ходе выбора вирусов для создания эффективных вакцин [99], что, в свою очередь, будет способствовать профилактике и борьбе с будущими эпидемиями, поскольку все известные наиболее опасные вспышки респираторных вирусных инфекций среди людей имеют зоонозный характер.

Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан №AP19677712 «Виром собак (*Canis Familiaris*) как потенциальный источник зоонозных инфекций».

Литература:

- 1 WHO. One Health. Available: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/pages/action-plan/strategic-pillar-1/one-health> (Accessed: 2022-02-02)
- 2 Herfst S, Imai M, Kawaoka Y, Fouchier A. Avian influenza virus transmission to mammals. In: influenza pathogenesis and control – volume 1. Current topics in microbiology and Immunology. Cham (Switzerland): Springer, 2014: 137-55.
- 3 Krog J., Hansen M., Holm E., Hjulsgager C., Chriel M., Pedersen K, Andersen L., Abildstrom M., Jensen T. and Larsen L. Influenza A(H10N7) virus in dead harbor seals, Denmark. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(4): 684-687 (doi:10.3201/eid2104.141484)
- 4 Klivleyeva N., Ongarbayeva N., Baimukhametova A., Saktaganov N., Lukmanova G., Glebova T., Sayatov M., Berezin V., Nusupbaeva G. and Aikimbayev A. Detection of influenza virus and pathogens of acute respiratory viral infections in population of Kazakhstan during 2018-2019 epidemic season. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, 11(1): 137-147. (doi.: 10.15789/2220-7619-DOI-1348)

- 5 Waddell G.H., Teigland M.B., Sigel M.M. A new influenza virus associated with equine respiratory disease. *J Am Vet Med Assoc*, 1963, 143: 587–590.
- 6 Guo Y, Wang M, Kawaoka Y, Gorman O, Ito T, Saito T, Webster RG. Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology*, 1992, 188: 245–255. (doi: 10.1016 /0042-6822(92)90754-D)
- 7 Saktaganov N., Klivleyeva N., Ongarbayeva N., Glebova T., Lukmanova G. and Baimukhametova A. Study on antigenic relationships and biological properties of swine influenza A/H1N1 virus strains isolated in Northern Kazakhstan in 2018. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2020, 55(2): 355-363 Available: <http://agrobiology.ru/2-2020saktaganov-eng.html> (doi: 10.15389/agrobiology.2020.2.355eng)
- 8 Harder, T. and Vahlenkamp, T. Influenza virus infections in dogs and cats. *Vet Immunol Immunopathol*, 2010, 134: 54-60.
- 9 Song D., Moon H., An D., Jeoung H., Kim H., Yeom M., Hong M., Nam J., Park S., Park B., Oh J., Song M., Webster R., Kim J. and Kang B. A novel reassortant canine H3N1 influenza virus between pandemic H1N1 and canine H3N2 influenza viruses in Korea. *Gen Virol*, 2012, 93: 551–554 (doi:10.1099/vir.0.037739-0)
- 10 Song D., An D., Moon H., Yeom M., Jeong H., Jeong W., Park S., Kim H., Han S., Oh J., Park B., Kim J., Poo H., Webster R., Jung K. and Kang B. Interspecies transmission of the canine influenza H3N2 virus to domestic cats in South Korea, 2010. *Gen Virol*, 2011, 92(Pt 10): 2350-2355 (doi:10.1099/vir.0.033522-0)
- 11 Crawford P.C., Dubovi E.J., Castleman W.L., Stephenson I., Gibbs E.P., Chen L., Smith C., Hill R.C., Ferro P., Pompey J., Bright R.A., Medina M.J., Johnson C.M., Olsen C.W., Cox N.J., Klimov A.I., Katz J.M., Donis R.O. Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science*, 2005, 310: 482–485 (doi: 10.1126/science.1117950)
- 12 Wright P.F., Webster R.G. *Orthomyxoviruses*. In: Fields / B.N. and Knipe, D.M. (eds.), Lippincott W. & W, Philadelphia, 2001.
- 13 Joseph U., Su Y. C., Vijaykrishna D., & Smith G. J. The ecology and adaptive evolution of influenza A interspecies transmission. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11: 74–84 (doi: 10.1111/irv.12412)
- 14 Peiris J. S., de Jong M. D., Guan Y. Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20: 243–67 (doi: 10.1128/CMR.00037-06)
- 15 Yang Z.F., Mok C.K., Peiris J.S., Zhong N.S. Human infection with a novel Avian influenza A(H5N6) virus. *N Engl J Med*, 2015, 373: 487–9 (doi: 10.1056/NEJMc1502983)
- 16 Charles N. Post-human families? Dog-human relations in the domestic sphere. *Sociol Res Online*, 2016, 21: 1–12 (doi: 10.5153/sro.3975)
- 17 Irvine L, Cilia L. More-than-human families: pets, people, and practices in multispecies households. *Sociol Comp*, 2017, 11 (doi: 10.1111/soc4.12455)
- 18 AVMA. 2017–2018 Pet Ownership & Demographics Sourcebook. Schaumburg, IL., *American Veterinary Medical Association*, 2018.
- 19 Said A.W., Usui T., Shinya K., Ono E., Ito T., Hikasa Y., Matsuu A., Takeuchi T., Sugiyama A., Nishii N., Yamaguchi T. A sero-survey of subtype H3 influenza A virus infection in dogs and cats in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2011, 73: 541–544 (doi: 10.1292/jvms.10-0428)
- 20 Coppinger R., Coppinger L. *Dogs: A Startling New Understanding of Canine Origin, Behavior & Evolution*. Scribner, New York, 2001.
- 21 Wasik B.R., Voorhees I., Parrish C.R. Canine and Feline Influenza. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2021, 11(1): a038562 (doi: 10.1101/cshperspect.a038562)
- 22 Li S., Shi Z., Jiao P., Zhang G., Zhong Z., Tian W., Long L. P., et al. Avian-origin H3N2 canine influenza A viruses in Southern China. *Infect Genet Evol*, 2010, 10: 1286–8 (doi: 10.1016/j.meegid.2010.08.010)
- 23 Payungporn S., Crawford P.C., Kouo T.S., Chen L.M., Pompey J, CastlemanWL, et al. Influenza A virus (H3N8) in dogs with respiratory disease, Florida. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 902–8 (doi: 10.3201/eid1406.071270)
- 24 Song D., Kang B., Lee C., Jung K., Ha G., Kang D, et al. Transmission of avian influenza virus (H3N2) to dogs. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 741–6 (doi: 10.3201/eid1405.071471)
- 25 Wang G., Borges L.G., Stadlbauer D., Ramos I., González M.C., He J., Ding Y., Wei Z., Ouyang K., Huang W., Simon V., Fernandez-Sesma A., Krammer F., Nelson M. I., Chen Y., García-

- Sastre A. Characterization of swine-origin H1N1 canine influenza viruses. *Emerging Microbes & Infections*, 2019, 8(1): 1017-1026 (doi: 10.1080/22221751.2019.1637284)
- 26 Borland S., Gracieux P., Jones M., Mallet F., Yugueros-Marcos J. Influenza A Virus Infection in Cats and Dogs: A Literature Review in the Light of the “One Health” Concept. *Frontiers in Public Health*, 2020, 8 (doi: 10.3389/fpubh.2020.00083)
- 27 Sun X., Xu X., Liu Q., Liang D., Li C., He Q., et al. Evidence of avian-like H9N2 influenza A virus among dogs in Guangxi, China. *Infect Genet Evol*, 2013, 20: 471–5 (doi: 10.1016/j.meegid.2013.10.012)
- 28 Song Q.Q., Zhang F.X., Liu J.J., Ling Z.S., Zhu Y.L., Jiang S.J., et al. Dog to dog transmission of a Novel influenza virus (H5N2) isolated from a canine. *Vet Microbiol*, 2013, 161: 331–3 (doi: 10.1016/j.vetmic.2012.07.040)
- 29 Lee I.H., Le T.B., Kim H.S., Seo S.H. Isolation of a novel H3N2 influenza virus containing a gene of H9N2 avian influenza in a dog in South Korea in 2015. *Virus Genes*, 2016, 52(1): 142-5 (doi: 10.1007/s11262-015-1272-z)
- 30 Su S., Qi W., Zhou P., Xiao C., Yan Z., Cui J., Jia K., Zhang G., Gray G.C., Liao M., Li S. First evidence of H10N8 avian influenza virus infections among feral dogs in live poultry markets in Guangdong province, China. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(5): 748-50.
- 31 Zhang K., Zhang Z., Yu Z., Li L., Cheng K., Wang T., et al. Domestic cats and dogs are susceptible to H9N2 avian influenza virus. *Virus Res*, 2013, 175: 52–7 (doi: 10.1016/j.virusres.2013.04.004)
- 32 Long J.S., Mistry B., Haslam S.M., Barclay W.S. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17: 67–81 (doi: 10.1038/s41579-018-0115-z)
- 33 Anderson T.C., Bromfield C.R., Crawford P.C., Dodds W.J., Gibbs E.P., Hernandez J.A. Serological evidence of H3N8 canine influenza-like virus circulation in USA dogs prior to 2004. *Vet J*, 2012, 191: 312–6 (doi: 10.1016/j.tvjl.2011.11.010)
- 34 Xie X., Ma K., Liu Y. Influenza A virus infection in dogs: Epizootiology, evolution and prevention - A review. *Acta Vet Hung*, 2016, Mar, 64(1): 125-39 (doi: 10.1556/004.2016.014).
- 35 Buonavoglia C., Martella V. Canine respiratory viruses. *Vet. Res*, 2007, 38(2): 355–73 (doi:10.1051/vetres:2006058)
- 36 Rosenthal M. CIV may have started circulating earlier than originally thought. *Veterinary Forum. Veterinary Learning Systems*, 2007, 24 (7): 12.
- 37 Klivleyeva N.G., Glebova T.I., Shamenova M.G., Saktaganov N.T. Influenza A viruses circulating in dogs: A review of the scientific literature. *Open Veterinary Journal*, 2022, 12(5): 676–687 (doi: 10.5455/OVJ.2022.v12.i5.12)
- 38 Tremayne J. Canine flu confirmed in 22 states, *DVM*, 2006, 1: 66–67.
- 39 Yin S. Managing canine influenza virus. *Veterinary Forum. Veterinary Learning Systems*, 2007, 24 (9): 40–41.
- 40 Crawford C., Dubovi E.J., Donis R.O., Castleman W.L., Gibbs E.P.J., Hill R.C., Katz J.M., Ferro P., Anderson T.C. Canine Influenza Virus Infection. *Proceedings of the North American Veterinary Conference. Retrieved, 2006, 2007-04-21.*
- 41 Kruth S.A., Carman S., Weese J.S. Seroprevalence of antibodies to canine influenza virus in dogs in Ontario. *Can Vet J*, 2008, 49: 800–802.
- 42 Kirkland P.D., Finlaison D.S., Crispe E., Hurt A.C. Influenza virus transmission from horses to dogs, Australia. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16: 699–702 (doi: 10.3201/eid1604.091489)
- 43 Daly J.M., Blunden A.S., MacRae S., Miller J., Bowman S.J., Kolodziejek J., et al. Transmission of equine influenza virus to english foxhounds. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 461–4 (doi: 10.3201/eid1403.070643)
- 44 Zhou P., Huang S., Zeng W., Zhang X., Wang L., Fu X., et al. Seroepidemiological evidence of subtype H3N8 influenza virus infection among pet dogs in China. *PLoS ONE*, 2016, 11 (doi: 10.1371/journal.pone.0159106)
- 45 Oluwayelu D.O., Bankole O., Ajagbe O., Adebisi A.I., Abiola J.O., Otuh P., et al. Serological survey for emerging canine H3N8 and H3N2 influenza viruses in pet and village dogs in Nigeria. *Afr J Med Med Sci*, 2014, 43: 111–5.
- 46 Schulz B., Klinkenberg C., Fux R., Anderson T., de Benedictis P., Hartmann K. Prevalence of canine influenza virus A (H3N8) in dogs in Germany. *Vet J*, 2014, 202: 184–5 (doi: 10.1016/j.tvjl.2014.07.008)

- 47 Hayward J.J., Dubovi E.J., Scarlett J.M., Janeczko S., Holmes E.C., Parrish C.R. Microevolution of canine influenza virus in shelters and its molecular epidemiology in the United States. *J Virol*, 2010, 84: 12636–45 (doi: 10.1128/JVI.01350-10)
- 48 Barrell E.A., Pecoraro H.L., Torres-Henderson C., Morley P.S., Lunn K.F., Landolt G.A. Seroprevalence and risk factors for canine H3N8 influenza virus exposure in household dogs in Colorado. *J Vet Inter Med*, 2010, 24: 1524–7 (doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0616.x)
- 49 Pecoraro H.L., Bennett S., Huyvaert K.P., Spindel M.E., Landolt G.A. Epidemiology and ecology of H3N8 canine influenza viruses in US shelter dogs. *J Vet Inter Med*, 2014, 28: 311–8 (doi: 10.1111/jvim.12301)
- 50 Holt D.E., Mover M.R., Brown D.C. Serologic prevalence of antibodies against canine influenza virus (H3N8) in dogs in a metropolitan animal shelter. *J Am Vet Med Assoc*, 2010, 237: 71–3 (doi: 10.2460/javma.237.1.71)
- 51 Dalziel B.D., Huang K., Geoghegan J.L., Arinaminpathy N., Dubovi E.J., Grenfell B.T., et al. Contact heterogeneity, rather than transmission efficiency, limits the emergence and spread of canine influenza virus. *PLoS Pathog.*, 2014, 10: e1004455 (doi: 10.1371/journal.ppat.1004455)
- 52 Rivaille P., Perry I.A., Jang Y., Davis C.T., Chen L.M., Dubovi E.J., et al. Evolution of canine and equine influenza (H3N8) viruses co-circulating between 2005 and 2008. *Virology*, 2010, 408: 71–9 (doi: 10.1016/j.virol.2010.08.022)
- 53 Feng K.H., Gonzalez G., Deng L., Yu H., Tse V.L., Huang L., et al. Equine and Canine Influenza H3N8 viruses show minimal biological differences despite phylogenetic divergence. *J Virol*, 2015, 89: 6860 (doi: 10.1128/JVI.00521-15)
- 54 Collins P.J., Vachieri S.G., Haire L.F., Ogradowicz R.W., Martin S.R., Walker P.A., et al. Recent evolution of equine influenza and the origin of canine influenza. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 11175–80 (doi: 10.1073/pnas.1406606111)
- 55 Wen F., Blackmon S., Olivier A.K., Li L., Guan M., Sun H., et al. Mutation W222L at the receptor binding site of hemagglutinin could facilitate viral adaptation from Equine influenza A(H3N8) virus to dogs. *J Virol*, 2018, 92: e01115-18 (doi: 10.1128/JVI.01115-18)
- 56 He W., Li G., Wang R., Shi W., Li K., Wang S., et al. Host-range shift of H3N8 canine influenza virus: a phylodynamic analysis of its origin and adaptation from equine to canine host. *Vet Res*, 2019, 50: 87 (doi: 10.1186/s13567-019-0707-2)
- 57 Gonzalez G., Marshall J.F., Morrell J., Robb D., McCauley J.W., Perez D.R., et al. Infection and pathogenesis of canine, equine, and human influenza viruses in canine tracheas. *J Virol*, 2014, 88: 9208–19 (doi: 10.1128/JVI.00887-14)
- 58 Pecoraro H.L., Bennett S., Spindel M.E., Landolt G.A. Evolution of the hemagglutinin gene of H3N8 canine influenza virus in dogs. *Virus Genes*, 2014, 49: 393–9 (doi: 10.1007/s11262-014-1102-8)
- 59 Li X., Zhang Z., Yu A. Global and local persistence of influenza A(H5N1) virus. *Emerg Infect Dis J*, 2014, 20: 1287–95 (doi: 10.3201/eid2008.130910)
- 60 Zhao F.R., Zhou D.H., Zhang Y.G., Shao J.J., Lin T., Li Y.F., et al. Detection prevalence of H5N1 Avian influenza virus among stray cats in eastern China. *J Med Virol*, 2015, 87: 1436–40 (doi: 10.1002/jmv.24216)
- 61 Yu Z., Gao X., Wang T., Li Y., Li Y., Xu Y., et al. Fatal H5N6 Avian influenza virus infection in a domestic cat and wild birds in China. *Sci Rep*, 2015, 5: 10704 (doi: 10.1038/srep10704)
- 62 Crispe E., Finlaison D., Hurt A., Kirkland P. Infection of dogs with equine influenza virus: evidence for transmission from horses during the Australian outbreak. *Aust Vet J*, 2011, 89: 27–8 (doi: 10.1111/j.1751-0813.2011.00734.x)
- 63 Bunpapong N., Nonthabenjawan N., Chaiwong S., Tangwangvivat R., Boonyapisitsopa S., Jairak W., et al. Genetic characterization of canine influenza A virus (H3N2) in Thailand. *Virus Genes*, 2014, 48: 56–63 (doi: 10.1007/s11262-013-0978-z)
- 64 Wang H., Jia K., Qi W., Zhang M., Sun L., Liang H., et al. Genetic characterization of avian-origin H3N2 canine influenza viruses isolated from Guangdong during 2006–2012. *Virus Genes*, 2013, 46: 558–62 (doi: 10.1007/s11262-013-0893-3)
- 65 Voorhees I.E.H., Glaser A.L., Toohey-Kurth K., Newbury S., Dalziel B.D., Dubovi E.J., et al. Spread of canine influenza A(H3N2) Virus, United States. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23: 1950–7 (doi: 10.3201/eid2312.170246)

- 66 Pulit-Penalzoza J.A., Simpson N., Yang H., Creager H.M., Jones J., Carney P., et al. Assessment of molecular, antigenic, and pathological features of canine influenza A(H3N2) viruses that emerged in the United States. *J Infect Dis*, 2017, 216: S499–507 (doi: 10.1093/infdis/jiw620)
- 67 Voorhees I.E.H., Dalziel B.D., Glaser A., Dubovi E.J., Murcia P.R., Newbury S., et al. Multiple incursions and recurrent epidemic fade-out of H3N2 canine influenza A virus in the United States. *J Virol*, 2018, 92: e00323–18 (doi: 10.1128/JVI.00323-18)
- 68 Weese J.S. Emergence and containment of canine influenza virus A(H3N2), Ontario, Canada, 2017–2018. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25: 1810–6 (doi: 10.3201/eid2510.190196)
- 69 Ward A. Canine influenza reported in several dogs in Orillia. *Barrie*, Retrieved 2018-03-06.
- 70 Anthes E. Dog Flu Is Back, Too. *New York Times*. Archived from the original on 17 December 2022. Retrieved 17 December 2022.
- 71 Songserm T., Amonsin A., Jamon R., Sae-Heng N., Pariyothorn N., Payungporn S., Theamboonlers A., Chutinimitkul S., Thanawongnuwech R., Poovorawan Y. Fatal avian influenza A H5N1 in a dog, *Emerging Infect. Dis*, 2006, 12(11): 1744–7 (doi:10.3201/eid1211.060542)
- 72 Moreno A., Bonfante F., Bortolami A., Cassaniti I., Caruana A., Cottini V., Cereda D., Farioli M., Fusaro A., Lavazza A., Lecchini P., Lelli D., Maroni Ponti A., Nassuato C., Pastori A., Rovida F., Ruocco L., Sordilli M., Baldanti F., Terregino C. Asymptomatic infection with clade 2.3.4.4b highly pathogenic avian influenza A(H5N1) in carnivore pets, Italy, April 2023. *Euro Surveill*. 2023 Aug, 28(35) (doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.35.2300441)
- 73 He W., Li G., Zhu H., Shi W., Wang R., Zhang C., et al. Emergence and adaptation of H3N2 canine influenza virus from avian influenza virus: an overlooked role of dogs in interspecies transmission. *Transbound Emerg Dis*, 2019, 66: 842–51 (doi: 10.1111/tbed.13093)
- 74 Lee C., Song D., Kang B., Kang D., Yoo J., Jung K., et al. A serological survey of avian origin canine H3N2 influenza virus in dogs in Korea. *Vet Microbiol*, 2009, 137: 359–62 (doi: 10.1016/j.vetmic.2009.01.019)
- 75 Su S., Li H.T., Zhao F.R., Chen J.D., Xie J.X., Chen Z.M., et al. Avian-origin H3N2 canine influenza virus circulating in farmed dogs in Guangdong, China. *Infect Genet Evol*, 2013, 14: 444–9 (doi: 10.1016/j.meegid.2012.11.018)
- 76 Yang G., Li S., Blackmon S., Ye J., Bradley K.C., Cooley J., et al. Mutation tryptophan to leucine at position 222 of haemagglutinin could facilitate H3N2 influenza A virus infection in dogs. *J Gen Virol*, 2013, 94: 2599–608 (doi: 10.1099/vir.0.054692-0)
- 77 Lee I.W., Kim Y.I., Lim G.J., Kwon H.I., Si Y.J., Park S.J., et al. Comparison of the virulence and transmissibility of canine H3N2 influenza viruses and characterization of their canine adaptation factors. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7: 17 (doi: 10.1038/s41426-017-0013-x)
- 78 Moon H., Hong M., Kim J.K., Seon B., Na W., Park S.J., et al. H3N2 canine influenza virus with the matrix gene from the pandemic A/H1N1 virus: infection dynamics in dogs and ferrets. *Epidemiol. Infect*, 2015, 143: 772–80 (doi: 10.1017/S0950268814001617)
- 79 Jeoung H.Y., Lim S.I., Shin B.H., Lim J.A., Song J.Y., Song D.S., et al. A novel canine influenza H3N2 virus isolated from cats in an animal shelter. *Vet Microbiol*, 2013, 165: 281–6 (doi: 10.1016/j.vetmic.2013.03.021)
- 80 Kim H., Song D., Moon H., Yeom M., Park S., Hong M., et al. Interand intraspecies transmission of canine influenza virus. (H3N2) in dogs, cats, and ferrets. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7: 265–70 (doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00379.x)
- 81 Lin D., Sun S., Du L., Ma J., Fan L., Pu J., et al. Natural and experimental infection of dogs with pandemic H1N1/2009 influenza virus. *J Gen Virol*, 2012, 93: 119–23 (doi: 10.1099/vir.0.037358-0)
- 82 Ito T.J., Couceiro N.S.S., Kelm S., Baum L.G., Krauss S., Castrucci M.R., et al. Molecular basis for the generation in pigs of Influenza A viruses with Pandemic potential. *J Virol*, 1998, 72: 7367–73 (doi: 10.1128/JVI.72.9.7367-7373.1998)
- 83 Lyoo K.S., Kim J.K., Kang B., Moon H., Kim J., Song M., et al. Comparative analysis of virulence of a novel, avian-origin H3N2 canine influenza virus in various host species. *Virus Res*, 2015, 195: 135–40 (doi: 10.1016/j.virusres.2014.08.020)
- 84 Jang H., Jackson Y.K., Daniels J.B., Ali A., Kang K.I., Elaish M., et al. Seroprevalence of three influenza A viruses. (H1N1, H3N2, and H3N8) in pet dogs presented to a veterinary hospital in Ohio. *J Vet Sci*, 2017, 18: 291–8 (doi: 10.4142/jvs.2017.18.S1.291)

85 Ramírez-Martínez L.A., Contreras-Luna M., De la Luz J., Manjarrez M.E., Rosete D.P., Rivera-Benitez J.F., et al. Evidence of transmission and risk factors for influenza A virus in household dogs and their owners. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7: 1292–6 (doi: 10.1111/irv.12162)

86 Yin X., Zhao F.R., Zhou D.H., Wei P., Chang H.Y. Serological report of pandemic and seasonal human influenza virus infection in dogs in southern China. *Arch Virol*, 2014, 159: 2877–82 (doi: 10.1007/s00705-014-2119-y)

87 Ali A., Daniels J.B., Zhang Y., Rodriguez-Palacios A., Hayes-Ozello K., Mathes L., Lee C.W. Pandemic and seasonal human influenza virus infections in domestic cats: prevalence, association with respiratory disease, and seasonality patterns. *J Clin Microbiol*, 2011, 49: 4101–5 (doi: 10.1128/JCM.05415-11)

88 Wille M., Holmes E.C. The Ecology and Evolution of Influenza Viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(7): a038489 (doi: 10.1101/cshperspect.a038489)

89 Ma W., Kahn R.E., Richt J.A. The pig as a mixing vessel for influenza viruses: human and veterinary implications. *J Mol Genet Med*, 2008, 3: 158–66.

90 Ning Z.Y., Wu X.T., Cheng Y.F., Qi W.B., An Y.F., Wang H., et al. Tissue distribution of sialic acid-linked influenza virus receptors in beagle dogs. *J Vet Sci*, 2012, 13: 219–22 (doi: 10.4142/jvs.2012.13.3.219)

91 Wang H., Wu X., Cheng Y., An Y., Ning Z. Tissue distribution of human and avian type sialic acid influenza virus receptors in domestic cat. *Acta Vet Hung*, 2013, 61: 537–46 (doi: 10.1556/AVet.2013.030)

92 Zhao H., Zhou J., Jiang S., Zheng B.J. Receptor binding and transmission studies of H5N1 influenza virus in mammals. *Emerg Microbes Infect*, 2013, 2: e85 (doi: 10.1038/emi.2013.89)

93 Su S., Chen J., Jia K., Khan S.U., He S., Fu X., et al. Evidence for subclinical influenza A(H1N1)pdm09 virus infection among dogs in Guangdong Province, China. *J Clin Microbiol*, 2014, 52: 1762–5 (doi: 10.1128/JCM.03522-13).

94 Hong M., Na W., Yeom M., Park N., Moon H., Kang B.K., et al. Complete genome sequences of H3N2 canine influenza virus with the matrix gene from the Pandemic A/H1N1 virus. *Genome Announc*, 2014, 2: e01010-14 (doi: 10.1128/genomeA.01010-14)

95 Dundon W.G., De Benedictis P., Viale E., Capua I. Serologic evidence of pandemic (H1N1) 2009 infection in dogs, Italy. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16: 2019–21 (doi: 10.3201/eid1612.100514)

96 Chen Y., Trovao N.S., Wang G., Zhao W., He P., Zhou H., et al. Emergence and evolution of novel reassortant influenza A viruses in canines in Southern China. *MBio*, 2018, 9: e00909–18 (doi: 10.1128/mBio.00909-18)

97 Zhu H., Hughes J., Murcia P.R. Origins and evolutionary dynamics of H3N2 canine influenza virus. *J Virol*, 2015, 89: 5406–18 (doi: 10.1128/JVI.03395-14)

98 Lee C.T., Slavinski S., Schiff C., Merlino M., Daskalakis D., Liu D., et al. Outbreak of influenza A(H7N2) among cats in an animal shelter with cat-tohuman transmission-New York City, 2016. *Clin Infect Dis*, 2017, 65: 1927–9 (doi: 10.1093/cid/cix668)

99 Rodriguez L., Nogales A., Reilly E.C., Topham D.J., Murcia P.R., Parrish C.R., et al. A live-attenuated influenza vaccine for H3N2 canine influenza virus. *Virology*, 2017, 504: 96–106 (doi: 10.1016/j.virol.2017.01.020)