



ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ  
ΚΑΙ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ  
DEPARTMENT OF PUBLIC  
AND ONE HEALTH

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ UNIVERSITY OF THESSALY

Περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στη μετάδοση της ζωνοσογόνου γρίπης Α στον άνθρωπο, αλλά και στην εμφάνιση πανδημιών γρίπης.

Τσούτση Νεφέλη-Μαρία

2219104

Επιβλέπων καθηγήτρια: Τουλούδη Αντωνία

ΙΟΥΝΙΟΣ 2023

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	2
Περίληψη.....	3
Εισαγωγή.....	4
1. Ιοί της γρίπης	
1.1 Τι είναι γρίπη.....	4
1.2 Ταξινόμηση ιών γρίπης.....	4
1.3 Μορφολογία και ταξινόμηση ιών γρίπης Α.....	5
1.4 Δεξαμενές ιών γρίπης Α και ξενιστές.....	6
1.5 Μηχανισμοί ανταλλακτικής ανακατάταξης, αντιγονικής παρέκλισης ή αντιγονικής μετάπτωσης.....	6
2. Συνθήκες μετάδοσης ζωνοσογόνου γρίπης Α	
2.1 Ζωνοσογόνος γρίπη Α των πτηνών.....	7
2.2 Ζωνοσογόνος γρίπη Α του χοίρου.....	8
2.3 Ζωνοσογόνος γρίπη Α άλλων ειδών.....	9
3. Ιστορική αναδρομή και γεωγραφική εξάπλωση πανδημιών γρίπης Α.....	9
4. Περιβάλλον και γρίπη Α	
4.1 Περιβαλλοντικοί παράμετροι που συμβάλουν στη μετάδοση της ζωνοσογόνου γρίπης Α.....	10
4.2 Ο ρόλος του περιβάλλοντος στην εξάπλωση πανδημιών γρίπης Α.....	12
5. Συμπέρασμα – Συζήτηση.....	15
Βιβλιογραφία.....	16

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν με οποιοδήποτε τρόπο στην επιτυχή εκπόνηση αυτής της πτυχιακής εργασίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια κ. Αντωνία Τουλούδη για την επίβλεψη αυτής της πτυχιακής εργασίας και την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε, ήταν πάντα διαθέσιμη να ασχοληθεί με κάθε απορία μου. Την ευχαριστώ θερμά για τις ιδέες που μου προσέφερε καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης αυτής της εργασίας.

Έπειτα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές της σχολής, Δημόσιας και Ενιαίας Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας που με καθοδηγούν τα τελευταία χρόνια στο πολύ ενδιαφέρον και ευρύ αντικείμενο της σχολής.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να αναφέρω ανθρώπους, εκτός του στενού ακαδημαϊκού περιβάλλοντος. Θέλω να ευχαριστήσω την παρέα μου στη σχολή για τα υπέροχα φοιτητικά χρόνια που πέρασα και που έκαναν όλα αυτά τα χρόνια μια αξέχαστη εμπειρία.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ χρωστάω ακόμα και στα πιο κοντινά μου άτομα που όλο αυτό το καιρό με στήριξαν ψυχολογικά ακούγοντας τις ανησυχίες μου και που με βοηθούσαν να καταπολεμήσω το άγχος μου.

Βέβαια το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στους γονείς μου, των οποίων η πίστη στις δυνατότητες μου αποτέλεσε αρωγό σε όλους τους στόχους και τα όνειρα μου και που με ανέθρεψαν σε ένα πλέον κατάλληλο περιβάλλον χωρίς καμία στέρηση.

## Περίληψη

Οι ιοί της γρίπης Α αποτελούν παθογόνους μικροοργανισμούς που μολύνουν ζώα και ανθρώπους. Για την διαφοροποίηση και αναγνώρισή τους χρησιμοποιούμε το ακρωνύμιο HxNy. Οι ιοί της γρίπης μεταφέρονται αερογενώς και έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής στο υδάτινο περιβάλλον. Κύρια δεξαμενή τους είναι τα υδρόβια πτηνά . Οι ιοί της γρίπης Α ενοχοποιούνται για πανδημίες, ζωνοσογόνες μολύνσεις και εποχική γρίπη. Οι ιοί της γρίπης έχουν την ικανότητα να αλλάζουν το γενετικό τους υλικό με μια διαδικασία που ονομάζεται αντιγονική μετάπτωση, γεγονός που τους δίνει την ικανότητα να ξεπερνούν τα εμπόδια που τους απειλούν και να συνεχίζουν να παραμένουν μολυσματικοί. Έχουν γίνει διάφορες μελέτες όλα αυτά τα χρόνια και παρατηρήθηκε ότι κάποιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την εξάπλωση της ζωνοσογόνου γρίπης Α, καθώς και των πανδημιών. Αυτές οι γνώσεις είναι απαραίτητες για την βελτίωση των μέτρων προστασίας έναντι των ιών γρίπης Α και τον περιορισμό της μετάδοσης και κατά συνέπεια και των θανάτων που προκαλεί.

## Εισαγωγή

Η μεγάλη ενασχόληση με την κτηνοτροφία, η στενή επαφή των ζωικών πληθυσμών, αλλά και η μεγάλη καταπάτηση οικοτόπων άγριας ζωής για γεωργική χρήση δημιούργησαν τις ιδανικές συνθήκες για τη δημιουργία νέων ιών αλλά και για τη δημιουργία νέων ανθρώπινων λοιμώξεων. Επιπλέον εξαιτίας της επανειλημμένης καταπάτησης του χώρου της άγριας πανίδας γίνεται όλο και πιο συχνή η εμφάνιση παθογόνων ιών που αποτελούν κίνδυνο για τον άνθρωπο όπως ο κορονοϊός που προκαλεί οξύ αναπνευστικό σύνδρομο , ο ιός Έμπολα στη Δυτική Αφρική και ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας HIV (Morse SS. 1997; Li W et al., 2006; Jones KE., 2008; Feldmann H., 2014). Οι ιοί της γρίπης Α έχουν την ικανότητα να μολύνουν γρήγορα διαφορετικά είδη και να κυκλοφορούν σε διάφορα είδη πτηνών και θηλαστικών άγριας πανίδας και κτηνοτροφίας δημιουργώντας ιδανικές συνθήκες για ζωνοσογόνα στελέχη να προκαλέσουν πανδημία. Από την αρχή του 20ού αιώνα, η ζωνοσογόνος διάχυση των ιών της γρίπης έχει οδηγήσει στη δημιουργία πολλών και καλά καταγεγραμμένων κρουσμάτων στον άνθρωπο (Taubenberger J.K., Kash J.C, 2016; Monto A.S., Webster R.G., 2013; Webster R.G., Bean W.J., 1992). Ο πανδημικός ιός της γρίπης των χοίρων το 2009 (Mena I., Nelson M.I. et al 2016) και ο αυξανόμενος αριθμός ζωνοσογόνων δευτερογενών λοιμώξεων από ιό της γρίπης των πτηνών αποτελούν παραδείγματα που ενισχύουν την ανάγκη για προσθετά μέτρα πρόληψης μετάδοσης ζωνοσογόνων ιών, επιδημιών ή ακόμη και πανδημιών (FAO 2021; WHO 2003-2021).

Χαρακτηριστικό του ιού είναι ότι μεταδίδεται μέσω του αέρα και του νερού, δίνοντάς του την ικανότητα να μολύνει ένα μεγάλο αριθμό ξενιστών και να υφίστανται γενετική ανακατάταξη με εποχιακά πρότυπα. Οι συνδυασμοί των υποτύπων H1-16 και N1-9 κυκλοφορούν και μεταδίδονται μέσω της κοπρανοστοματικής οδού σε υδρόβια πτηνά με περιοδική μετάδοση σε άλλα είδη. Έτσι η γρίπη αποτελεί συνεχή απειλή για την δημόσια υγεία. Αποτελεσματική αντιμετώπιση του προβλήματος θα μπορούσε να προκύψει εφόσον γίνονταν κατανοητοί οι βιοτικοί παράγοντες, τα χαρακτηριστικά των ξενιστών και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμβάλουν στη διάχυση και μετάδοση αυτών των ιών. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να κατανοηθούν σε βάθος οι περιβαλλοντικές συνθήκες που επηρεάζουν την εξάπλωση του ιού της γρίπης ώστε να μετριαστεί στο ελάχιστο η μετάδοση. Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται οι δεξαμενές στη φύση και να επιτηρούνται τα στελέχη του ιού.

## 1. Ιοί της γρίπης

### 1.1 Τι είναι γρίπη

Οι ιοί της γρίπης Α είναι ιογενή παθογόνα που προκαλούν σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα σε όλο τον κόσμο. Οι πιο καταστροφικές επιπτώσεις της γρίπης τον περασμένο αιώνα ήταν η πανδημία του ισπανικής γρίπης το 1918, η οποία στοίχισε τη ζωή σε περισσότερα από 40 εκατομμύρια ανθρώπους. Άλλες επιδημίες που ακολούθησαν αποτέλεσαν σήμανση κινδύνου λόγω του απρόβλεπτου χαρακτήρα του παθογόνου και τη δυνατότητα εμφάνισης νέων πανδημικών στελεχών (Cheung et al, 2007; Webby, RJ & RG Webster, 2003).

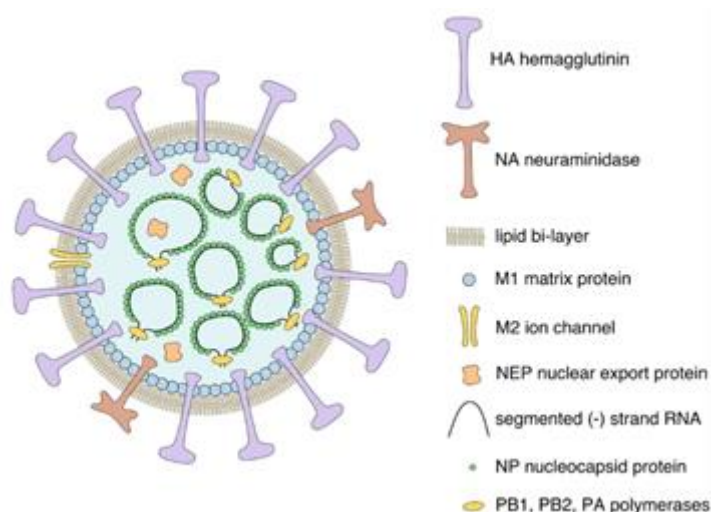
### 1.2 Ταξινόμηση ιών γρίπης

Οι ιοί της γρίπης ανήκουν στην οικογένεια *Orthomyxoviridae* (από το από το ελληνικό *orthos*, που σημαίνει "τυπικός, σωστός", και *myxa*, που σημαίνει "βλέννα") (Cheung et al, 2007) η οποία αποτελείται από 7 γένη - τα 4 γένη *Influenzavirus* A, B, C, D, καθώς και τα γένη *Thogotovirus*, *Quararjavirus* και *Isavirus* (Kuhn J.H., 2020). Οι ιοί γρίπης τύπου C φαίνεται να προκαλούν περιστασιακά ήπιες λοιμώξεις στον άνθρωπο χωρίς να εμπλέκονται σε επιδημίες και οι ιοί τύπου D φαίνεται να προσβάλλουν κυρίως τα βοοειδή, ενώ παραμένει αδιευκρίνιστο αν προκαλούν νόσο στον άνθρωπο. Αντίθετα, οι ιοί που ανήκουν στους τύπους γρίπης A και B προσβάλλουν τον άνθρωπο και εμπλέκονται σε επιδημίες. Επιπλέον, οι ιοί γρίπης τύπου A είναι αυτοί που προκαλούν εκτός από εποχικές επιδημίες/ενδημίες, ζωνοσογόνες επιδημίες και πανδημίες.

### 1.3 Μορφολογία και ταξινόμηση ιών γρίπης Α

Τα ιικά σωματίδια της γρίπης Α φέρουν περίβλημα και έχουν σχήμα σφαιρικό διαμέτρου της τάξης των 100nm ή νηματώδες που συχνά υπερβαίνει τα 300 nm σε μήκος και φέρουν γονιδίωμα RNA μονόκλωνο, γραμμικό, αρνητικής πολικότητας (ssRNA(-) με οχτώ τμήματα, κωδικοποιούν τουλάχιστον 10 ιικές πρωτεΐνες (Shaw, M.L.; Palese, P. O). -Κάθε τμήμα του ιού κωδικοποιεί τουλάχιστον μία δομική πρωτεΐνη: βασική πρωτεΐνη πολυμεράσης 1 (PB1), βασική πρωτεΐνη πολυμεράσης 2 (PB2), όξινη πρωτεΐνη πολυμεράσης (PA), αιμοσυγκολλητίνη (HA), νευραμινιδάση (NA), νουκλεοπρωτεΐνη (NP), πρωτεΐνες μήτρας (M1 και M2) και μη δομικές πρωτεΐνες (NS1 και NS2 ή πρωτεΐνη εξαγωγής πυρηνικής ενέργειας (NEP)). Η αιμοσυγκολλητίνη και η νευραμινιδάση είναι υπεύθυνες για την απελευθέρωση των απογόνων του ιού από τα μολυσμένα κύτταρα και για την σύνδεση ενός

ιού με το σιαλικό οξύ των κυττάρων της αναπνευστικής οδού. Η αιμοσυγκολλητίνη του κάθε ιού αναγνωρίζει διαφορετικούς υποδοχείς στα κύτταρα ξενιστές. Συγκεκριμένα ο ανθρώπινος ιός γρίπης αναγνωρίζει ειδικά α, 2-6 γλυκοσιδικό δεσμό μεταξύ σιαλικού οξέος και γαλακτόζης στα αναπνευστικά κύτταρα , ενώ αντίθετα ο ιός της γρίπης των πτηνών συνδέεται ειδικά με α, 2-3 γλυκοσιδικό δεσμό. (Ravina, 2020).



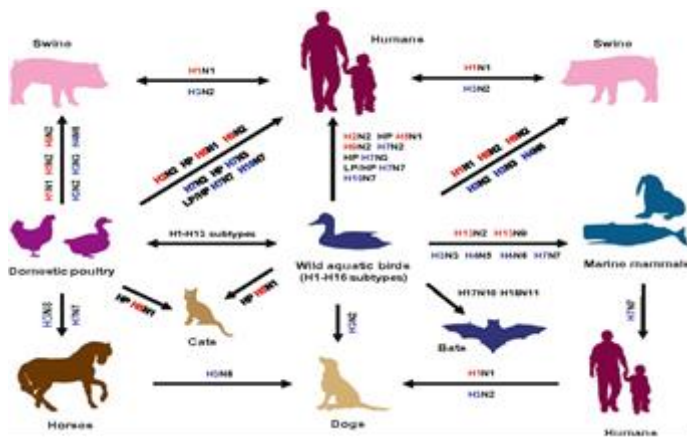
Εικόνα 1: Μορφολογία ιικού σωματιδίου γρίπης A (Julijan Kabiljo, Johannes Laengle & Michael Bergmann, 2020)

Η ταξινόμηση των ιών της γρίπης A σε υπότυπους γίνεται με βάση τις γενετικές και αντιγονικές ιδιότητες των δύο κύριων επιφανειακών γλυκοπρωτεϊνών, την αιμοσυγκολλητίνη (HA) και τη νευραμινιδάση (NA). Η HA συμβάλλει στην πρόσδεση του ιικού σωματιδίου στο κύτταρο του ξενιστή, ενώ η NA στη διείσδυση του ιικού σωματιδίου στο κύτταρο του ξενιστή και στην απελευθέρωση των απόγονων ιικών σωματιδίων από αυτό.

Μέχρι σήμερα είναι γνωστοί 18 υπότυποι HA (H1-H18) και 11 υπότυποι NA (N1-N11) (Suarez D.L., 2016). Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης των ιών της γρίπης A είναι αυτός που γίνεται με βάση τον ξενιστή που προσβάλλει το κάθε στέλεχος ΗχΝy όπως για παράδειγμα ανθρώπινη γρίπη (human influenza virus), γρίπη των πτηνών (avian influenza), γρίπη των χοίρων (swine influenza), γρίπη των ιπποειδών (equine influenza), γρίπη των σκύλων (canine influenza virus), κ.ο.κ (Suarez D.L., 2016).

## 1.4 Δεξαμενές ιών γρίπης Α και ξενιστές

Κύρια φυσική δεξαμενή για τους ιούς γρίπης Α αποτελούν τα άγρια υδρόβια πτηνά, καθώς 16 από τους 18 υπότυπους HA και 9 από τους 11 υπότυπους NA έχουν απομονωθεί από αυτά τα είδη (Fouchier et al., 2005; Webster et al., 1992). Οι δύο νέοι υπότυποι του ιού της γρίπης Α (H17N10 και H18N11) ανιχνεύτηκαν σε είδη νυχτερίδων (Tong et al., 2013). Οι ιοί γρίπης Α που έχουν προκαλέσει νόσο σε οικόσιτα πτηνά, θηλαστικά και άνθρωπο αποτελούν εξελιγμένους ιούς που προήλθαν από τα άγρια υδρόβια πτηνά (Εικόνα 2). Η εξέλιξη των ιών γρίπης Α και τα στελέχη που έχουν αναγνωριστεί έως σήμερα, είναι αποτέλεσμα ανταλλακτικής ανακατάταξης ή αντιγονικής παρέκκλισης ή αντιγονικής μετάπτωσης.



Εικόνα 2: Δεξαμενή ιών γρίπης Α και ξενιστές (Sun-Woo Yoon et al., 2014)

## 1.5 Μηχανισμοί ανταλλακτικής ανακατάταξης, αντιγονικής παρέκκλισης ή αντιγονικής μετάπτωσης

Η ανταλλακτική ανακατάταξη συμβαίνει κατά τον πολλαπλασιασμό του ιού μέσα στο κύτταρο και οδηγεί στην πρόκληση μεταλλάξεων. Αποτέλεσμα αυτού του μηχανισμού ήταν για παράδειγμα η μετατροπή ιών χαμηλής λοιμογόνου δύναμης σε υψηλής λοιμογόνου δύναμης. Τα περισσότερα στελέχη υψηλής παθογένειας ανήκουν στους υποτύπους H5 και H7. (Kessler S, 2021) Η αντιγονική παρέκκλιση είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης σημειακών μεταλλάξεων, αλλάζοντας την αντιγονικότητα των πρωτεϊνών HA και NA, επιτρέποντας την ανοσολογική διαφυγή. Η αντιγονική μετάπτωση είναι η ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ δύο διαφορετικών ιών της γρίπης Α που έχουν προσβάλλει το ίδιο κύτταρο. Σε αυτή την περίπτωση αλλάζει ολόκληρο το μόριο της HA ή της NA και έχουμε δημιουργία νέου υποτύπου. Αυτός ο μηχανισμός οδηγεί στην εμφάνιση στελεχών που προκαλούν πανδημίες (Wright P. F. and Webster R.G., 2001).



## 2 Συνθήκες μετάδοσης ζωνοσογόνου γρίπης Α

### 2.1 Ζωνοσογόνος γρίπη Α των πτηνών

Ιοί γρίπης έχουν βρεθεί σε τουλάχιστον 100 είδη πτηνών (Stallknecht, D.E., 2008). Η αναπαραγωγή του ιού σε αυτά τα είδη συμβαίνει κυρίως στον εντερικό σωλήνα και κατά συνέπεια ο ιός εκκρίνεται στα κόπρανα και παραμένει μολυσματικός για εβδομάδες στο νερό που διαβιούν ή στα υγρά κόπρανα (Webster, R.G 1978). Αυτό διευκολύνει την κοπρανοστοματική μετάδοση του ιού μεταξύ διαφορετικών ειδών άγριων πτηνών και τη διηπειρωτική εξάπλωσή του μέσω της μετανάστευσης των πτηνών (Venkatesh, D., 2018; Henaux, 2010; Wille, M., 2018). Οι ιοί στα άγρια πτηνά, είναι συνήθως χαμηλής παθογονικότητας (LP). Ωστόσο, η εισβολή του ιού H5Nx υψηλής παθογονικότητας (HP) στα άγρια πτηνά αλλάζει τα δεδομένα. Σε πολλά είδη άγριων πτηνών έχει παρατηρηθεί υψηλή θνησιμότητα και οι μαζικοί αυτοί θάνατοι από το H5Nx απειλούν την ισορροπία άγριας ζωής-οικοσυστήματος. Επίσης, ο ιός μπορεί να μεταφερθεί από αποδημητικά πτηνά, τα οποία διασχίζουν μεγάλες αποστάσεις, μπορεί να γίνει ενζωτικός στους πληθυσμούς των πτηνών, να παρουσιάσει υψηλή λοιμογόνο δύναμη στα οικόσιτα πτηνά, να έχει ζωνοσογόνο δυναμική και να μολύνει πολλά είδη θηλαστικών παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου. (Ramey A.M et al., 2022; Gass J.D. et al., 2022; Pohlmann A. et al., 2022; USDA, 2022–2023).

Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί οι ανάγκες σε οικόσιτα πτηνά με αποτέλεσμα να αυξηθεί και η παραγωγή τους. Ως συνέπεια άλλαξε η φυσική επιδημιολογία των ιών των πτηνών. Σε όλα τα είδη οικόσιτων πτηνών και πτηνών σε κλωβοστοιχίες έχουν εντοπιστεί στελέχη του ιού (Alexander D.J., 2000). Οι υπότυποι H1 έως H11 του ιού της γρίπης ανιχνεύονται συχνότερα στα πτηνά σε σχέση με τους υπότυπους H12 έως H16. Αυτό εξηγείται διότι πιθανότατα είναι λιγότεροι ή δεν έχουν απομονωθεί από πτηνά μέχρι στιγμής (εξαιρέση αποτελεί το στέλεχος H13N2 που έχει απομονωθεί από γαλοπούλες) ( Bi Y.H et al., 2020; Xu, X.H et al., 2023; Swayne et al 2020). Υπάρχουν ενδείξεις μόλυνσης από H5N1 σε κυνηγούς στην Αλάσκα που ήρθαν σε επαφή με νεκρά άγρια είδη πτηνών (Reed C, 2014). Η μεταδοτικότητα και η λοιμογόνος δύναμη των ιών της γρίπης Α στα πτηνά ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με παράγοντες που σχετίζονται με τον ιό (π.χ. υπότυπος, οδός μόλυνσης, δόση εμβολιασμού), τον ξενιστή (π.χ. φυλή, ηλικία, είδος) και το περιβάλλον (π.χ. θερμοκρασία, υγρασία, άνεμος, υγιεινή).

Το στέλεχος H5N1 βρέθηκε το 1997 στον άνθρωπο για πρώτη φορά. Τα ίδια γονίδια εντοπίστηκαν στο ανθρώπινο στέλεχος H9N2, γεγονός που υποδηλώνει την εμπλοκή τους ανάμεσα στα είδη. (Lin Y.P. et al., 2000; Guan Y. et al., 1999). Το 2014, αναφέρθηκε στην Κίνα η πρώτη θανατηφόρα ανθρώπινη μόλυνση με το στέλεχος H5N6 (Pan M. et al., 2014). Οι ασθενείς μολύνθηκαν μέσω της επαφής με μολυσμένα πτηνά, που εντοπίζονται κυρίως στις αγορές ζωντανών πτηνών (Pan M. et al., 2014). Το H6N1 αναφέρθηκε για πρώτη φορά σε άνθρωπο στην Ταϊβάν (Wei S.H. et al., 2013). Αναλύσεις του στελέχους H6N1 της ανθρώπινης γρίπης έδειξαν ότι ήταν πιθανό να προέρχεται από διαφορετικά στελέχη H6N1 και όχι από το συγκυκλοφορούμενο στέλεχος H5N2 (Shi W et al., 2013). Τα στελέχη H7N2 και H7N3 εντοπίστηκαν σε ανθρώπους που είχαν έρθει σε επαφή με πουλερικά. Εντοπίστηκαν επίσης λοιμώξεις με επιπεφυκίτιδα λόγω του στελέχους H7N7. (Belsler J.A. et al., 2009) Κάποιοι κόλλησαν το ίδιο στέλεχος στην προσπάθεια θανάτωσης των πτηνών (Puzelli S. et al, 2014). Το 2018, η Κινεζική Εθνική Επιτροπή Υγείας και Οικογενειακού Προγραμματισμού (NHFP) ανακοίνωσε την πρώτη μη θανατηφόρα λοίμωξη όπου ασθενής ήταν μια γυναίκα που κόλλησε από επαφή με πτηνά σε αγορά ζωντανών πτηνών (WHO, 2018). Επίσης μελέτες αποκάλυψαν ότι οι νεοεμφανιζόμενοι ιοί H7N9 αντάλλαξαν γενετικό υλικό από συγκυκλοφορούντα στελέχη H9N2 (Yang L. et al., 2017). Οι ιοί H9N2 απομονώθηκαν από αγορές ζωντανών πτηνών όπου μολύναν ανθρώπους που ερχόταν σε επαφή (Nagy, A. et al., 2017; Gu M. et al., 2017). Το ανθρώπινο στέλεχος H10N8 διαθέτει γονίδια που κωδικοποιούν εσωτερικές πρωτεΐνες, οι οποίες σχετίζονταν γενετικά με τα σύγχρονα στελέχη H9N2 (To et al., 2014), υποδηλώνοντας ότι ο ιός προήρθε από τα πουλερικά.

## 2.2 Ζωονοσογόνος γρίπη Α του χοίρου

Στους χοίρους κυκλοφορούν παγκοσμίως οι υπότυποι H1N1, H1N2 και H3N2 (επανεξετάστηκε στο (Van Reeth, 2007; Bourret, V., 2018; Hennig, C. et al., 2022)). Ως συνέπεια, προκλήθηκαν υψηλές οικονομικές απώλειες στην εκτροφή χοίρων. Η ταυτόχρονη μόλυνση στους χοίρους από διαφορετικά στελέχη υποτύπων γρίπης Α είναι κοινή. Η μετάδοση από χοίρο σε χοίρο πραγματοποιείται μέσω στενής επαφής των χοίρων και λόγω τη επαφής με μολυσμένα κοινόχρηστα αντικείμενα. Η πλειοψηφία των ιών γρίπης του χοίρου είναι ανασυνδυασμένοι ιοί που συνδυάζουν γονίδια από ιούς χοίρων, πτηνών και ανθρώπων. Αυτό υποστηρίζει το κύριο δόγμα ότι οι χοίροι μπορούν να λειτουργήσουν ως «δοχείο ανάμειξης γενετικού υλικού και έτσι συμβάλουν στην δημιουργία νέων στελεχών HxNy που ίσως προκαλέσουν πανδημία (Abdelwhab EM et al., 2023) Αυτό συμβαίνει διότι οι χοίροι

διαθέτουν και τους δυο τύπους υποδοχέων σιαλικού οξέος για αντιγόνα από τους οποίους προσδένονται οι ιοί γρίπης των πτηνών και του ανθρώπου (Ma et al. 2008; Gao 2014). Η στενή επαφή με μολυσμένο χοίρο διοχετεύει τον κίνδυνο μόλυνσης ωστόσο η οριζόντια μετάδοση είναι σπάνια. (Ravina, 2020).

Από το 1959 έως το 2014, αναφέρθηκαν παγκοσμίως μόνο 396 ανθρώπινες επιβεβαιωμένες λοιμώξεις από τους ιούς των χοίρων (Freidl G.S. et al., 2014]. Από το 2010 έως το 2021, αναφέρθηκαν παγκοσμίως λιγότερα από 700 επιβεβαιωμένα κρούσματα (Hennig C. et al., 2022). Ωστόσο, σύμφωνα με αρκετές μελέτες οι εργάτες κτηνοτροφικών μονάδων και σφαγείων εμφάνισαν υποκλινική νόσο (Sikkema R.S. et al., 2016).

Οι ιοί της γρίπης που εντοπίζονται στους χοίρους ονομάζονται «παραλλαγή» όταν βρίσκονται σε ανθρώπους. Οι ιοί H3N2 έχουν το γονίδιο μήτρας (M) με τον ιό της πανδημίας H1N1 του 2009. Οι ιοί εντοπίστηκαν για πρώτη φορά σε χοίρους των ΗΠΑ το 2010. Το 2011, ανιχνεύθηκαν 12 ανθρώπινες μολύνσεις με τον υπότυπο H3N2. Ένα χρόνο μετά το 2012, υπήρξαν 309 αναφερόμενα κρούσματα. Οι λοιμώξεις με H3N2 συνέχισαν να ανιχνεύονται από τότε κάθε χρόνο. Τέλος η εξάπλωση αυτού του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο θεωρείται περιορισμένη (CDC, 2016).

### 2.3 Ζωονοσογόνος γρίπης Α άλλων ειδών

Δυο στελέχη της γρίπης φαίνεται να μολύνουν ιπποειδή, ο υπότυπος H7N7 και ο H3N8. Από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 δεν έχουν απομονωθεί οι ιοί H7N7, ενώ το στέλεχος H3N8 συνεχίζει να μολύνει άλογα παγκοσμίως. (Singh R. et al., 2018; Xie T et al., 2016; Chambers TM, 2022). Δεν έχει ποτέ επιβεβαιωθεί η απομόνωση του H3N8 των ιπποειδών σε ανθρώπους (Singh R. et al., 2018; Chambers TM, 2022; Yondon M., 2014). Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις για μετάδοση στελεχών του ιού από τα ιπποειδή στον άνθρωπο σε αρκετές χώρες από το 1959 μέχρι και το 2014, υποδεικνύοντας υποκλινική λοίμωξη (Khurelbaatar N., 2010-2011; Xie T et al 2016) . Τα στελέχη H3N8 και H3N2, έχουν απομονωθεί από σκύλους σε ορισμένες χώρες τη δεκαετία του 2000, ωστόσο ο σκύλος δεν έχει θεωρηθεί ως φυσικός ξενιστής ιών γρίπης Α. (Jeoung HY et al., 2013) Δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις μετάδοσης του H3N2 ή του H3N8 από το σκύλο στον άνθρωπο. (Martinez-Sobrido et al, 2020). Από το 2000 μέχρι το 2011, δύο νέα στελέχη γρίπης απομονώθηκαν από νυχτερίδες στη Γουατεμάλα και στη Βολιβία (Ciminski K et al., 2021). Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ο νέος ιός γρίπης Α που προέρχεται από νυχτερίδες μπορεί να εισέλθει και να

αναπαραχθεί στα ανθρώπινα κύτταρα (Ciminski K et al., 2020; Zhong G et al., 2020; Juozapaitis M et al., 2014; Ciminski K et al., 2019; Giotis ES et al., 2019; Karakus U et al., 2019). Οπότε, δεν πρέπει να υποτιμηθεί ο κίνδυνος για πιθανή διάχυση ζωνοσογώνων στελεχών από τις νυχτερίδες.

### 3. Ιστορική αναδρομή και γεωγραφική εξάπλωση πανδημιών γρίπης Α

Έχουν βρεθεί αναφορές σε αρχαία κείμενα που πιθανολογείται ότι περιέγραφαν κάποιο ιό γρίπης το 412 π.Χ. αλλά και αργότερα σε κάθε αιώνα (Ravina, 2020). Ο ιός της γρίπης έχει προκαλέσει περίπου 14 πανδημίες που έχουν εμφανιστεί από το 1500 (Joseph U et al., 2017). Όπως έδειξε η ιστορία έως σήμερα, οι ιοί της γρίπης που προκάλεσαν πανδημίες ήταν λόγω της γενετικής ανακατάταξης μεταξύ των ιών της γρίπης των πτηνών, του ανθρώπου και του χοίρου (Sooryanarain H & Elankumaran S, 2014). Η πρώτη πανδημία, παρατηρήθηκε το 1889-1890 και είναι γνωστή ως ρωσική γρίπη. Πιθανότατα πρωτοεμφανίστηκε στο τμήμα της Κεντρικής Ασίας της Ρωσικής Αυτοκρατορίας και εξαπλώθηκε προς τα δυτικά προς την Ευρώπη, τις ΗΠΑ και τέλος προς την Ασία και την Αφρική. Ο ιός αυτός ευθύνεται για ένα μεγάλο ποσοστό θανάτων (Valleron AJ et al., 1889). Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μέσα στις δεκαετίες του 1950 και του 1960 αποδεικνύουν ότι η πανδημία του 1889-1890 προκλήθηκε από τον ιό H2N2 (Mulder J & Masurel N, 1957; Davenport FM et al 1964.). Βέβαια κάποιες άλλες μελέτες δεν απέδειξαν ότι υπεύθυνος για την πανδημία ήταν ο ιός H2N2 (Hilleman M.R., et al 1958; Clarke SK et al, 1958; Lief FS & Henle W, 1960). Το 1965 διαπιστώθηκε, σύμφωνα με κάποιες ορολογικές μελέτες, ότι τα αντισώματα αντιδρούν στον υπότυπο H3 των ιπποειδών στην πλειοψηφία των ατόμων που γεννήθηκαν πριν από το έτος 1891 (Masurel N & Mulder J, 1966; Minuse E., 1965; Schild GC & Stuart-Harris CH, 1965). Επομένως, ως πιθανός ιός για την πρόκληση της πανδημίας της ρωσικής γρίπης ήταν και το ιππογενές στέλεχος H3N8 (Dowdle WR, 1999). Άλλοι, ωστόσο, υποστηρίζουν ότι, σύμφωνα με την κλινική εικόνα, η πανδημία προκλήθηκε από ζωνοσογόνο κορονοϊό (Vijgen L et al., 2005; Brüssow H, 2021). Η πιο καταστροφική πανδημία στην ιστορία με τους περισσότερους ήταν αυτή της Ισπανίας το 1918. Προκλήθηκε από το στέλεχος H1N1 και καταγράφηκαν πάνω από 40 εκατομμύρια θάνατοι. Δεν είναι γνωστό ακόμα και σήμερα η προέλευση του ιού. Πιθανές εκδοχές είναι η προέλευση από ενδιάμεσο ξενιστή ή η απευθείας μετάδοση από τα πτηνά. (Greenbaum B.D. et al., 2008). Επιπλέον, δεν έχει βρεθεί το ακριβές σημείο όπου ο ιός εμφανίστηκε για πρώτη φορά. Μια θεωρία υποστηρίζει ότι ο πανδημικός ιός εμφανίστηκε αρχικά στο Κάνσας, σε ένα αμερικανικό στρατόπεδο και από εκεί μεταφέρθηκε στα πεδία των μαχών στη Δυτική Ευρώπη μετά την είσοδο των ΗΠΑ στον Α' Παγκόσμιο

Πόλεμο. Άλλες θεωρίες υποστηρίζουν ότι ο ιός εμφανίστηκε πρώτη φορά σε μια μεγάλη στρατιωτική βάση στο Δυτικό Μέτωπο, όπου οι στρατιώτες ζούσαν κοντά σε φάρμες και εργάζονταν καθημερινά σε επαφή με πουλερικά, χήνες και χοίρους. Επιπλέον οι στρατιώτες ήταν εκτεθειμένοι σε διάφορα αέρια λόγω του πολέμου που προκαλούσαν δυσφορία και αναπνευστικό ερεθισμό ( Oxford J.S. et al., 2005; Oxford JS et al., 2002; Erkoreka A, 2009). Σε κάθε περίπτωση, είναι πολύ πιθανό οι συνθήκες στον Πρώτο Παγκόσμιο Πόλεμο να οδήγησαν στην εξάπλωση του ιού. Ύστερα, ο ιός H1N1 υποτροπίασε και έγινε ενδημικός στον ανθρώπινο πληθυσμό. Το 1957, εμφανίστηκε στην Κίνα το ασιατικό στέλεχος γρίπης H2N2 όπου ήταν αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης ενός ιού H2N2 των πτηνών και του εποχιακού απογόνου του στελέχους H1N1 που προκάλεσε την πανδημία του 1918 (Scholtissek C et al., 1978; Kawaoka Y et al., 1989). Το πανδημικό στέλεχος στη συνέχεια έγινε ενδημικό και μολυνε ως εποχικό στέλεχος (Broor S et al., 2012; Majanja J, 2013). Η γρίπη του Χονγκ Κονγκ το 1968 προκλήθηκε από ανασυνδυασμό του ιού H2N2 και ενός ιού H3N<sub>2</sub> των πτηνών που προκάλεσε την πανδημία H3N<sub>2</sub> (Scholtissek C et al., 1978; Kawaoka Y et al., 1989). Ο εποχικός απόγονος του πανδημικού H3N<sub>2</sub> αντικατέστησε τον ανθρώπινο H2N2 και συνεχίζει να κυκλοφορεί μέχρι σήμερα. Το 1977, ο ιός H1N1 σχεδόν 20 χρόνια μετά την εξαφάνισή του, επανεμφανίστηκε στη βόρεια Κίνα προκαλώντας μια μικρή επιδημία, και κυκλοφορούσε μαζί με το εποχικό στέλεχος H3N<sub>2</sub> στον ανθρώπινο πληθυσμό (Scholtissek C et al., 1978; Palese P, 2004). Ο ιός αυτός παρουσίασε μεγάλη ομοιότητα σε επίπεδο νουκλεοτιδίων με τον εποχικό ιό H1N1 της δεκαετίας του 1950, και για αυτό υπάρχουν υποψίες ότι η επανεμφάνισή του οφείλεται είτε σε εργαστηριακό λάθος ή σε αποτυχημένες δοκιμές στην παραγωγή εμβολίων (Palese P, 2004) . Η πιο πρόσφατη πανδημία είναι αυτή του 2009 που προκλήθηκε από ζωνοσογόνο μετάδοση ενός H1N1 στελέχους του ιού της γρίπης των χοίρων. Ο πανδημικός ιός του 2009 προέκυψε από χοίρους λόγω της αλληλεπίδρασης ενός ιού της βορειοαμερικανικής γενεαλογίας των χοίρων, ο οποίος περιείχε γονιδιακά τμήματα ιών γρίπης πτηνών, χοίρων, με έναν ανθρώπινης προέλευσης ιό H1N1 της Ευρασίας που μοιάζει με τον ιό των πτηνών των χοίρων (Christman MC et al., 2011).

#### 4. Περιβάλλον και γρίπη Α

#### 4.1 Περιβαλλοντικοί παράμετροι που συμβάλουν στη μετάδοση της ζωνοσογόνου γρίπης Α

Οι ιοί της γρίπης Α παραμένουν μολυσματικοί για μήνες σε νερό χαμηλής θερμοκρασίας και πάνω από μια εβδομάδα στους 22°C (Keleta L et al., 2008; Markwell DD & Shortridge KF, 1982). Η επιβίωση των ιών γρίπης χαμηλής και υψηλής λοιμογόνου δύναμης επηρεάζεται εξίσου από φυσικοχημικούς παράγοντες, όπως το pH, η θερμοκρασία και η αλατότητα (Brown JD et al., 2009; Domanska-Blicharz K et al., 2010; Keeler SP et al., 2012). Μια μελέτη σχετικά με την επίδραση των φυσικοχημικών μεταβλητών του νερού στην επιβίωση των ιών της γρίπης, που έλαβε χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, όπου συλλέχθηκαν δείγματα νερού από 38 διαφορετικές περιοχές όπου διαβιούν πτηνά, έδειξε ότι οι ιδανικές συνθήκες επιβίωσης του ιού της γρίπης ήταν η χαμηλή θερμοκρασία (<17°C), το ουδέτερο-βασικό pH (7,0- 8,5) και η χαμηλή συγκέντρωση αμμωνίας (< 0,5 mg/L) ( Keeler SP et al., 2014). Τα αποτελέσματα αυτά συγκρίθηκαν με μια προηγούμενη μελέτη in vitro, η οποία έδειξε ότι η επιβίωση του ιού είναι πιο σταθερή σε νερό με χαμηλότερη θερμοκρασία, ελαφρώς βασικό pH και χαμηλότερη αλατότητα (Brown JD et al., 2009; Dublineau A et al., 2011). Ωστόσο, παράγοντες που επηρεάζουν την περιβαλλοντική ανθεκτικότητα και τη μετάδοση των ιών μέσω των υδρόβιων οικοτόπων δεν είναι καλά κατανοητοί. Τα αποδημητικά υδρόβια πτηνά μπορούν να μεταφέρουν τον ιό σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Ο ιός παραμένει σε αδράνεια για έως και 4-10 μήνες ετησίως σε αρκτικές και υποαρκτικές περιοχές. Κατά συνέπεια, ο ιός μπορεί να παραμείνει ζωντανός στον πάγο τους χειμερινούς μήνες, γεγονός που θα μπορούσε να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην επιδημιολογία του ιού της γρίπης μεταξύ των άγριων υδρόβιων πτηνών.( Shoham D et al., 2012; Farnsworth ML et al., 2012.)

Η εξέλιξη του ιού υπόκεινται σε αλλαγές λόγω της μεταναστευτικής συμπεριφοράς των πτηνών, αλλά και των ανθρωπογενών περιβαλλοντικών αλλαγών, συμπεριλαμβανομένων των χρήσεων γης, των γεωργικών πρακτικών, της παγκοσμιοποίησης και της κλιματικής αλλαγής. Μετά από επανειλημμένες αναλύσεις των παραγόντων που επηρεάζουν την επικράτηση του ιού στο περιβάλλον και μέσα σε έναν ξενιστή φαίνεται ότι η μετάδοση του ιού εξαρτάται κυρίως από την ικανότητα αποσύνθεσης του γενετικού υλικού του ιού που εξαρτάται από τη θερμοκρασία, ενώ το φορτίο του ιού, η λοιμογόνος δράση και η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή έχουν αμελητέα επίδραση.( Handel A et al., 2013).

Η αύξηση των συστημάτων ζωικής παραγωγής εντατικής κτηνοτροφίας σχετίζεται στενά με την εμφάνιση μολυσματικών ζωνοόσων αφού ο άνθρωπος έχει στενή επαφή με ζώα φορείς παθογόνων (Field HE, 2009). Πολλές φορές τα πτηνά τρέφονται με ψάρια που εκτρέφονται σε λίμνες. Οι χοίροι τρέφονται συχνά με κόπρανα πτηνών (Devendra C, 2007) Με τέτοιες συνθήκες να επικρατούν και να συνεχίζουν να υπάρχουν είναι πιθανή και αναμενόμενη μια παθογόνος μόλυνση.

Ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου για την μετάδοση των ιών γρίπης αποτελεί η αλλοίωση των οικοσυστημάτων από τον άνθρωπο (Daszak P et al., 2001; Tilman D & Lehman C., 2001; Morens DM et al., 2008). Καθώς ο ανθρώπινος πληθυσμός επεκτείνεται, οι αλλαγές που παρατηρούνται στο οικοσύστημα είναι άμεσες και έμμεσες (Walsh JF et al., 1993; Woolhouse MEJ & Gowtage-Sequeria S, 2005). Ως άμεσες θεωρούμε τις αλλαγές που περιλαμβάνουν την επαφή των ανθρώπων με ιούς που βρίσκονται στο φυσικό τους περιβάλλον. Συνήθως ομάδες υψηλού κινδύνου θεωρούνται εργαζόμενοι που ασχολούνται με την υλοτόμηση ή την γεωργία κ.α. οι οποίοι λειτουργούν ως ξενιστές. (Walsh JF et al., 1993). Συνεπώς όταν οι άνθρωποι αλληλεπιδρούν με νέα ενδαιτήματα είναι αναμενόμενο να έρχονται σε επαφή με νέα παθογόνα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν από ήπια έως σοβαρή λοίμωξη αφού ενδέχεται να μην έχουν ανοσία. ( Pontier et al. 2009 ). Ο αποικισμός από Ευρωπαίους στην Αφρική, στη Βόρεια και Νότια Αμερική παρέχει πολλαπλά παραδείγματα για το τι συμβαίνει όταν απροετοίμαστοι ανοσοποιητικά άνθρωποι εκτίθενται σε νέα παθογόνα. (Field HE, 2009). Οι έμμεσες συνέπειες της ανθρώπινης παρέμβασης στο φυσικό περιβάλλον είναι πιο δύσκολο να αποσαφηνιστούν, αλλά μπορεί να είναι το ίδιο σημαντικές. Κρίνεται απαραίτητη η λήψη προληπτικών μέτρων ώστε να περιορίζεται ο κίνδυνος μόλυνσης (Ostfeld RS, 2009). Τα οικοσυστήματα προσαρμόζουν την δράση των παθογόνων μέσω αρκετών διαφορετικών μηχανισμών όπως της μείωσης των επιπτώσεων των ιών και της ετερογένειας του ξενιστή (Dwyer G et al. 1997; Ostfeld RS, 2009) ή της απομάκρυνσης των μολυσμένων οργανισμών (Cumming G, 2010). Συγκεκριμένα η θήρευση βοηθά ώστε τα μολυσμένα ζώα να μην μολύνουν τα υπόλοιπα είδη. Καταστρέφοντας λοιπόν το περιβάλλον και μέσω ενεργειών που αλλοιώνουν την ισορροπία του περιβάλλοντος, όπως η εισαγωγή χωροκατακτητικών ειδών, αφαιρείται η ικανότητα από τη φύση να ρυθμίζει τις διαδικασίες. Επιπλέον έχει αποδειχτεί ότι η βιοποικιλότητα μειώνει τα επίπεδα μόλυνσης σε φυσικούς πληθυσμούς (Altizer S et al., 2003; Ostfeld RS, 2009). Οι πληθυσμοί των ζώων απελευθερώνονται από τροφικούς ενδοιασμούς εξαιτίας αλλαγών που συμβαίνουν στους ιστούς των τροφίμων που συνεπάγεται αλλαγές στις διαειδικές αλληλεπιδράσεις (Borer ET et

al., 2009). Επίσης σημειώθηκε επέκταση στα όρια στα οποία ζουν τα υδρόβια πτηνά στη Νότια Αφρική τα οποία πιθανολογούνται ως ύποπτοι φορείς της γρίπης των πτηνών. Αιτία θεωρείται η κατασκευή φραγμάτων (Okes NC et al., 2008). Ο συνδυασμός διαταραχών των διαδικασιών περιβάλλοντος και η απώλεια θηρευτών αυξάνει την εξάπλωση ασθενειών και ως συνέπεια προκαλεί μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης του ανθρώπου (Cumming G, 2010). Οι εργαζόμενοι που εξειδικεύονται στον τομέα δουλεύουν με στόχο την κατανόηση και τον προσδιορισμό του αριθμού των κρουσμάτων και προφανώς την πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας. (Altizer S et al., 2003; Kahn LH, 2006; Hoberg EP et al., 2008). Συμπερασματικά η οικολογία της γρίπης Α είναι απόρροια τόσο κοινωνικοπολιτικών όσο και ξεκάθαρα οικολογικών συνθηκών (Cumming G, 2010).

#### 4.2 Ο ρόλος του περιβάλλοντος στην εξάπλωση των πανδημιών

Κατά τη διάρκεια του Πρώτου Παγκοσμίου Πολέμου, προκλήθηκε πανδημία γρίπης τύπου Α. Τα πιο σοβαρά κρούσματα γρίπης καταγράφηκαν σε στρατιωτικούς στρατώνες και πλοία με κακό αερισμό. (Holtenius J & Gillman A, 2014). Τον Ιούνιο του 1915, ο Arthur Everett Shipley, ένας μεγάλος επιστήμονας της τότε εποχής, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υπαίθρια περίθαλψη αναπήρων και τραυματισμένων στρατιωτών ήταν αποτελεσματική, κυρίως για εκείνους που έπασχαν από πνευμονία που σχετίζεται με τη γρίπη. (Hobday AR et al., 2009; Shipley AE, 1915). Όταν η πανδημία έφτασε στις Ηνωμένες Πολιτείες, σχολεία αίθουσες και μεγάλα ιδιωτικά κτίρια λειτουργούσαν πλέον ως νοσοκομεία έκτακτης ανάγκης όπου εφαρμόστηκε η πρακτική της υπαίθριας νοσηλείας (Hobday AR et al., 2009). Ο συνδυασμός υπαίθριου αέρα και ηλιακού φωτός φάνηκε να ήταν αποτελεσματική μέθοδος αφού μειώθηκε ο αριθμός των λοιμώξεων και τον θανάτων που αναφέρθηκαν. Συγκεκριμένα, οι γιατροί διαπίστωσαν ότι η ζέστη, ο άφθονος καθαρός αέρας, τα τακτικά γεύματα και το ηλιακό φως βοήθησαν τους σοβαρά άρρωστους ασθενείς να αναρρώσουν καλύτερα σε σχέση με τους ασθενείς που νοσηλεύονταν σε εσωτερικούς χώρους (Anonymous, 1918). Σύμφωνα με έρευνες βρέθηκε επίσης ότι οι χώροι περίθαλψης ασθενών που σχεδιάστηκαν με ψηλά ταβάνια και μεγάλα παράθυρα ήταν το ίδιο αποτελεσματικά με τα υπαίθρια νοσοκομεία. (Hobday RA, 2019) Κατά συνέπεια, ο φυσικός αερισμός και ο καθαρός αέρας ήταν ο καλύτερος τρόπος για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού καθώς και άλλων παθογόνων (Hill L, 1919).

Η υπαίθρια θεραπεία ήταν πολύ διαδεδομένη τεχνική για την αντιμετώπιση λοιμώξεων του αναπνευστικού της εποχής μέχρι την εμφάνιση των αντιβιοτικών το 1950 που την



αντικατέστησαν (Editorial, 1918) Λόγω της έλλειψης εμβολίων για νέα παθογόνα και την έλλειψη αντιβιοτικών για την προστασία από δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις της γρίπης, μερικές αρχές πρότειναν μη φαρμακευτικές μεθόδους παρέμβασης για τον έλεγχο πανδημιών (IOM, 2020. WHO WG, 2006). Μία τέτοια καθιερωμένη μέθοδος ήταν η τήρηση αποστάσεων μεταξύ ασθενών και υγιών ανθρώπων που βοήθησε στην επιβράδυνση της εξάπλωσης των ιών. Έτσι αποφασίστηκε ότι έπρεπε να κλείσουν τα σχολεία, τα εστιατόρια και τα θέατρα καθώς και να απαγορεύσουν και να περιορίσουν τις δημόσιες συγκεντρώσεις και την χρήση των μέσων συγκοινωνίας μεταξύ των πόλεων στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά τη διάρκεια της πανδημίας του 1918 (Strochlic N & Champine RD, 2020) Αποφάσεις όπως το σημείο έναρξης, η διάρκεια τήρησης των μέτρων ακόμα και η απόφαση για χαλάρωση των μέτρων επηρέασαν σημαντικά τα ποσοστά θνησιμότητας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (Hatchett RJ, 2007) Για παράδειγμα, στη Φιλαδέλφεια υπήρχαν περίπου 748 θάνατοι ανά 100.000 κρούσματα σε 24 εβδομάδες. Άρχισαν μέτρα κοινωνικού περιορισμού με χρονική καθυστέρηση και για μικρότερα χρονικά διαστήματα. Φάνηκε ότι είχαν συνολικά υψηλότερα ποσοστά θανάτων (Strochlic N & Champine RD, 2020; Markel H., 2007) Στη Φιλαδέλφεια, το πρώτο κρούσμα γρίπης εμφανίστηκε στις 17 Σεπτεμβρίου 1918 (Hatchett RJ, 2007). Ωστόσο, ο Διευθυντής Δημόσιας Υγείας της Φιλαδέλφειας, Δρ. Wilmer Krusen, υποτίμησε τον κίνδυνο μετάδοσης της νόσου. Ο Δρ. Krusen υποστήριξε ότι οι άρρωστοι στρατιώτες έπασχαν από εποχική γρίπη, η οποία θα μπορούσε να θεραπευθεί εφόσον φροντίζουν να μένουν ζεστοί, οπότε επέτρεψε τις μεγάλες δημόσιες συγκεντρώσεις. Ως συνέπεια, στη Φιλαδέλφεια το ποσοστό θνησιμότητας αυξήθηκε κατά 360% σε σχέση με μια άλλη μέση αμερικανική πόλη την ίδια περίοδο (Higgins J., 2020). Συγκριτικά, πόλεις, όπως η Μινεάπολη στη Μινεσότα, με 267 θανάτους ανά 100.000 στις 24 εβδομάδες, που επέβαλαν μέτρα κοινωνικής απόστασης πιο νωρίς και για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους κατάφεραν να επιβραδύνουν τον ρυθμό μετάδοσης και να μειώσουν τον συνολικό αριθμό θανάτων (Strochlic N. & Champine RD, 2020; Markel H, 2007). Επιπλέον, οι πόλεις που χαλάρωσαν πρόωρα τα μέτρα κοινωνικής απόστασης είχαν αυξημένους θανάτους. Αυτό αποδείχτηκε αργότερα μελετώντας την εξέλιξη της γρίπης στο Σεντ Λούις του Μιζούρι. Λόγω των χαμηλών ποσοστών θνησιμότητας, η πόλη αποφάσισε ότι μπορούσε να χαλαρώσει τα μέτρα στις δημόσιες συγκεντρώσεις ενώ είχαν περάσει μόλις δύο μήνες από την έναρξη της επιδημίας γρίπης. Έτσι, σύντομα παρατηρήθηκε μια απότομη και μεγαλύτερη αύξηση νέων περιστατικών γρίπης. Μια έρευνα που σύγκρινε τα στοιχεία που αφορούσαν την γρίπη Α σε 17 αμερικανικές πόλεις πρότεινε ότι η εφαρμογή πρώιμων παρεμβάσεων που προβλέπουν στην πρόληψη της εξάπλωσης της γρίπης μπορεί να μειώσει σημαντικά την μετάδοση και τα

υψηλά επίπεδα θνησιμότητας (Hatchett RJ, 2007). Κάποιες πόλεις στις Ηνωμένες Πολιτείες όπως το Ουισκόνσιν, το Μιλγουόκι, και η Ιντιανάπολης της Ιντιάνα, είχαν τις πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις με αποτέλεσμα να σημειωθεί μείωση στα ποσοστά μετάδοσης έως και 30-50% (Bootsma MC, 2007). Τα χαμηλά επίπεδα θνησιμότητας σε αυτές τις πόλεις οφειλόταν στη γρήγορη ανταπόκριση των αρμόδιων της δημόσιας υγείας τις πρώτες ημέρες της επιδημίας καθώς και στη προσθήκη μέτρων που προωθούν την κοινωνική αποστασιοποίηση (Hatchett RJ, 2007; Bootsma MC, 2007). Αρχικά, η αμερικανική ιατρική κοινότητα δημιούργησε μια ψευδή αίσθηση ασφάλειας στους πολίτες ελαχιστοποιώντας την κλίμακα και το εύρος της πανδημίας γρίπης, στις μεγαλύτερες πόλεις της Αμερικής συμπεριλαμβανομένης της Φιλαδέλφειας (Crosby AW, 2003)

Αυτή η κρίση ήταν ένα ζήτημα δημόσιας υγείας που φανέρωσε ανεπάρκεια και λάθη στις συνθήκες υγιεινής, όπως τον πολλαπλασιασμό των αστικών απορριμμάτων και τις ανθυγιεινές συνθήκες διαβίωσης (Wirth T, 2006). Παρόλο που δεν είναι πάντα καλά κατανοητό, η παρουσία και η απειλή των μολυσματικών ασθενειών έχει πλέον καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση του αστικού σχεδιασμού στις Ηνωμένες Πολιτείες. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας στις αρχές του 20ου αιώνα, η Νέα Υόρκη, το Σικάγο και άλλες αμερικανικές πυκνοκατοικημένες πόλεις χαρακτηρίζονταν από πολυσύχναστες πολυκατοικίες που βρίσκονταν κοντά σε εργοστάσια, σφαγεία και αυλές ζώων, με μικρή ροή αέρα ή ανεπάρκεια φωτός (Pinter-Wollman N, 2018,). Ακόμη και πριν από την εμφάνιση της πανδημίας της γρίπης του 1918, οι πόλεις έρχονταν συχνά αντιμέτωπες με επιδημίες χολέρας, φυματίωσης και τύφου. Εκείνη την εποχή σύμφωνα με την γνώση που υπήρχε επικράτησε η θεωρία του μιάσματος, που υποστηρίζει ότι οι ασθένειες προκαλούνται από τον «κακό αέρα», στο χώρο, αλλά επικρατούσε επίσης η άποψη ότι η έλλειψη ηλιοφάνειας, η ρύπανση, η συμφόρηση και η κακή ροή αέρα συνέβαλαν στην εμφάνιση της ασθένειας. Ως συνέπεια, άλλαξαν οι κανονισμοί στέγασης στον πολεοδομικό σχεδιασμό ώστε να επιτρέπεται η είσοδος στο ηλιακό φως και στη ροή αέρα. Έτσι τα μέτρα βοηθούν στην βελτίωση των ανθυγιεινών συνθηκών διαβίωσης και στη μείωση του συνωστισμού στις πόλεις (Pinter-Wollman N, 2018; Hu M, 2020). Κατά τη διάρκεια της πανδημίας του 1918, οι μεταρρυθμιστές και οι μηχανικοί της πόλης έκαναν προσπάθειες να βελτιώσουν τα επίπεδα μόλυνσης με την απομάκρυνση των απορριμμάτων, την βελτίωση της ποιότητας των σπιτιών και δημιουργώντας νέες τεχνολογίες για τον έλεγχο των συνθηκών που επηρεάζουν αρνητικά το περιβάλλον και αποτελούν κίνδυνο, αλλά η συνεργασία με την ηγεσία της κυβέρνησης και η παρέμβαση του ιδιωτικού τομέα συχνά αποτέλεσαν τροχοπέδη για την άμεση και

αποτελεσματική δράση (Wirth T, 2006). Όπως ήταν λογικό, το «σχίσμα στην κοινότητα της δημόσιας υγείας» είχε αντίκτυπο στις ανθρώπινες ζωές (Melosi MV, 1999).

Η αερογενής μετάδοση του ιού είναι η κύρια οδός μετάδοσης στους ανθρώπους. Τα σταγονίδια που παράγονται κατά τη διάρκεια του βήχα, του φτερνίσματος, της ομιλίας, της αναπνοής, του ντους κυμαίνονται σε μέγεθος από <1 έως 2.000 μm (Morawska L, 2006; Yang W, Marr LC. 2012). Ο ρυθμός εξάτμισης με τη σειρά του επηρεάζει το μέγεθος των σταγονιδίων και τη βιωσιμότητα του παθογόνου (Yang W, Marr LC. 2012). Το μέγεθος των σταγονιδίων καθορίζεται από τη θερμοκρασία, την σχετική υγρασία και τη σύνθεση του σταγονιδίου (Morawska L. 2006, Yang W, Marr LC. 2012). Είναι γνωστό ότι τα σωματίδια των 10 μm καταλαμβάνουν το 99,9% του όγκου των σταγονιδίων και τα σωματίδια μεγέθους 4-6 μm συνήθως είναι αυτά που αναπνέονται (Morawska L. 2006, Thomas RJ. 2013). Σταγονίδια μεγέθους >20 μm καθιζάνουν λόγω της βαρύτητας (Morawska L. 2006). Γενικά, υπό τυπικές ατμοσφαιρικές συνθήκες, σταγονίδια μεγεθών <100 μm εξατμίζονται πριν φτάσουν στο έδαφος και τα υπολείμματα των σταγονιδίων παραμένουν αιωρούμενα στον αέρα για παρατεταμένη χρονική περίοδο (Morawska L, 2006). Επομένως, το μέγεθος των σταγονιδίων μπορεί να καθορίσει τον αερομεταφερόμενο ρυθμό μετάδοσης και την επαφή με τους ιούς της γρίπης. Η ταχύτητα καθίζησης ενός σταγονιδίου είναι ανάλογη της διαμέτρου του στο τετράγωνο (Yang W & Marr LC, 2012). Επομένως, τα μικρότερα αερολύματα είναι λογικό να παραμείνουν αιωρούμενα για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους, ενώ τα μεγαλύτερα σταγονίδια καθιζάνουν γρηγορότερα (Weber TP & Stilianakis NI, 2008). Οι δυνατότητες επιβίωσης του ιού της γρίπης σε αερολύματα έχουν μελετηθεί εντατικά (Yang W et al., 2011; Mitchell CA et al., 1968; Mitchell CA & Guerin LF, 1972; Yang W & Marr LC, 2011). Ο μέγιστος χρόνος επιβίωσης στα σταγονίδια έχει βρεθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 1 και 24 ωρών ανάλογα με την σχετική υγρασία και το στέλεχος της γρίπης (Yang W et al., 2011; Mitchell CA & Guerin LF, 1972).

Η βιωσιμότητα του ιού επηρεάζεται επίσης από παράγοντες όπως η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), η συγκέντρωση αλατιού, η πορώδης/μη πορώδης επιφάνεια και οι παράγοντες ανοιχτού αέρα (Weber TP & Stilianakis NI, 2008). Η ικανότητα των ακτίνων UV από το ηλιακό φως να αδρανοποιεί τον ιό της γρίπης διαφέρει (από <2,3–9,4 log 10 /ημέρα), ανάλογα με τη τοποθεσία και την εποχή (Sagripanti JL & Lytle CD, 2007; Sutton D & Aldous EW, 2013). Συνθήκες στο περιβάλλον όπως η αλληλεπίδραση, π.χ. ρύπανσης, όζον και ηλεκτρομαγνητικών ακτινοβολιών, σε δεδομένη θερμοκρασία και σχετική υγρασία επηρεάζει την αδρανοποίηση του ιού σε σύγκριση με τις συνθήκες που επικρατούν σε εσωτερικούς

χώρους (Weber TP & Stilianakis NI, 2008; Sloan C et al., 2011) Έχουν ειπωθεί αρκετοί μηχανισμοί αδρανοποίησης όπως (α) βλάβη του RNA λόγω υπερϊώδους ακτινοβολίας (β) απώλεια δομικής σταθερότητας διπλής στοιβάδας λιπιδίων λόγω θερμοκρασίας ή περιεκτικότητας του σταγονιδίου σε νερό και (γ) η απώλεια δομικής διαμόρφωσης γλυκοπρωτεΐνης λόγω αυξημένης θερμοκρασίας (Weber TP & Stilianakis NI, 2008). Ο σχετικός ρυθμός αδρανοποίησης του ιού σε περιβάλλον αερολύματος μπορεί να εξαρτάται από το μέγεθος και τη σύνθεση του αναπνευστικού σταγονιδίου (Yang W et al., 2012). Ωστόσο οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους αδρανοποιούνται οι ιοί της γρίπης σε περιβάλλον αερολύματος πρέπει να αποδειχθούν πειραματικά.

Έγινε μία οικολογική μελέτη η οποία ολοκληρώθηκε το 2010 με στόχο να εντοπίσει πιθανούς καθοριστικούς παράγοντες για τη θνησιμότητα από τη πανδημία της γρίπης A (H1N1) του 2009, σε επίπεδο χώρας, με βάση δεδομένα από συνολικά 30 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Ευρωπαϊκής Ζώνης Ελεύθερων Συναλλαγών (ΕΖΕΣ) όπου διέθεταν πλήρη στοιχεία για τις μεταβλητές ενδιαφέροντος. Περιβαλλοντικοί παράμετροι που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την θνησιμότητα από την πανδημία ήταν η συγκέντρωση σωματιδίων, οι εκπομπές αερίων θερμοκηπίου και το γεωγραφικό πλάτος. Βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση με κανέναν από τους τρεις πιθανούς παράγοντες (Nikolopoulos G et al, 2009).

## Συμπέρασμα - Συζήτηση

Το περιβάλλον και η ανθρώπινη συμπεριφορά που επηρεάζει τις συνθήκες περιβάλλοντος φαίνεται να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην εξάπλωση και στην μεταδοτική ικανότητα των ιών γρίπης Α. Σημαντικό ρόλο στη μετάδοση του ιού της γρίπης έχουν τα μεταναστευτικά πτηνά αφού ο ιός δείχνει μια προτίμηση στο νερό. Για ένα συγκεκριμένο ιό υπότυπου HxNy τα χαρακτηριστικά της δέσμευσης του Hx και η ενζυματική δραστηριότητα του Ny συμπεριλαμβανομένης της αντοχή στα αντιβιοτικά ή του τρόπου δέσμευσης του αναστολέα θα μπορούσαν να είναι καθοριστικοί παράγοντες για την μετάδοση ενός νέου στελέχους σε κάποιο ξενιστή. (Liu WJ et al., 2022). Επίσης ο μηχανισμός αντιστοίχισης των τμημάτων της αιμοσυγκολλητίνης της νευραμινιδάσης και των τμημάτων στο εσωτερικό του ιού είναι ζωτικής σημασίας για την εκτίμηση εξάπλωσης του στελέχους στον άνθρωπο (Liu WJ et al., 2022). Η συνεχής εξέλιξη του γενετικού υλικού των ιών βοηθά στην επιβίωση και την εξάπλωση τους. Έτσι προσπερνάνε τα εμπόδια που δημιουργεί ο άνθρωπος για την

πρόληψή της ασθένειας που δημιουργούν. Αυτός είναι και ο σημαντικότερος λόγος που δυσκολεύει τον περιορισμό του ιού ή ακόμα και την εξάλειψή του.

Απαιτούνται γρήγορες ακριβείς και ολοκληρωμένες μέθοδοι διάγνωσης για την αποτελεσματική επιτήρηση των αναδυόμενων ιών της γρίπης. Μία διαγνωστική μέθοδος για επιτήρηση αποτελεί ο παραδοσιακός τρόπος ανίχνευσης γενετικού υλικού του ιού (Takimoto S et al., 1991). Ενώ οι ορολογικές αναλύσεις μπορούν να παρέχουν πληροφορίες ως προς την επιτήρηση των ιών γρίπης, το γεγονός ότι χρειάζεται μια δεύτερη δειγματοληψία ορού αίματος από το ίδιο ζώο μετά από λίγες μέρες για την μέτρηση των αντισωμάτων, θεωρούνται μη χρηστικές, ειδικά όσον αφορά την άγρια πανίδα (Wang R & Taubenberger JK, 2010).

Η καλλιέργεια του ιού μπορεί να δημιουργήσει μεγάλη ποσότητα ιού ώστε να απομονωθεί και να μελετηθεί, αλλά η διαδικασία είναι χρονοβόρα και εντατική. Άλλες δοκιμές για την επιτήρηση των ιών της γρίπης A, όπως αναλύσεις που βασίζονται σε αντιγόνα, μπορούν να παρέχουν ταχεία ανίχνευση για κλινική διάγνωση και επιτήρηση, αλλά αυτές οι δοκιμές έχουν σχετικά χαμηλή ευαισθησία και υψηλές απαιτήσεις για την ποιότητα του δείγματος. Ορισμένες δοκιμές αντιγόνου, όπως οι ταχείες διαγνωστικές εξετάσεις γρίπης (RIDTs), μπορούν να ανιχνεύσουν τη γρίπη A αλλά δεν μπορεί να διακρίνει τους υποτύπους της γρίπης A. Αναλύοντας τα θετικά και τα αρνητικά των μεθόδων επιτήρησης, οι μοριακές διαγνωστικές δοκιμές έχουν αποδειχθεί ότι είναι τα πιο ανεκτίμητα εργαλεία για τον εντοπισμό των ιών της γρίπης A (Wang R & Taubenberger JK, 2010).

Σήμερα, η δυνατότητα αναγνώρισης της αλληλουχίας του γενετικού υλικού σε συνδυασμό με τις διάφορες προσεγγίσεις αντίστροφής γενετικής επιτρέπουν την καλύτερη κατανόηση του ξενιστή και των καθοριστικών παραγόντων λοιμογόνου δράσης του ιού. Η διάδοση των ιών γρίπης σε δεξαμενές ζώων και άλλα είδη έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση γενετικών χαρακτηριστικών, που πιθανότατα θα επιτρέψει την μετάδοση από τα ζώα στον άνθρωπο. Επιπλέον, γενετικές αλλαγές που βελτιώνουν την ιική ικανότητα των ζωνοσογόνων ιών θα μπορούσαν να μεταφερθούν στον νέο άνθρωπο. Κρίνεται απαραίτητο να αναλυθεί εάν οι αλλαγές στο γενετικό υλικό συμβάλουν στην μετάδοση του ιού στον άνθρωπο. Για παράδειγμα, διαφορετικές καλά μελετημένες γενετικές αλλαγές σε απομονώσεις ανθρώπινου ιού της γρίπης (π.χ. Q591K, E627K ή D701N) ανιχνεύθηκαν σε πτηνά και σε άλλους ενδιάμεσους ξενιστές σε μικρότερο βαθμό. Αυτές οι μελέτες κρίνονται απαραίτητες για την αξιολόγηση κινδύνου για μια μελλοντική πανδημία (Mostafa A et al., 2018).

Η επιτήρηση του ιού της γρίπης θα έπρεπε να είναι πολύ πιο εντατική και να ελέγχονται πιο συχνά πιθανοί κίνδυνοι μετάδοσής της μεταξύ των ειδών, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου. Συνιστώμενα μέτρα σωστής επιτήρησης αποτελούν η ενεργός παρακολούθηση των δεξαμενών άγριων πτηνών με τη χρήση προηγμένων, έγκυρων διαγνωστικών τεχνικών ταχείας ανίχνευσης των κυκλοφορούντων στελεχών ιών γρίπης, η ενισχυμένη βιοασφάλεια τόσο στις πτηνοτροφικές και χοιροτροφικές εκμεταλλεύσεις, όσο και στις υπαίθριες αγορές ζώων ζώων (όπου υπάρχουν) και η δημιουργία ζωνών απομόνωσης για την πρόληψη εξάπλωσης τυχόν νέων ιών μεταξύ των ειδών, η ανάπτυξη νέων εμβολίων και αντικών φαρμάκων για την πρόληψη και αντιμετώπιση των μολύνσεων τόσο στο ζωικό πληθυσμό όσο και στον άνθρωπο. Μέρος της επιτήρησης πρέπει να αποτελεί και το περιβάλλον, καθώς η ανάλυση δειγμάτων από ύδατα ή περιβάλλοντα όπου συνηθίζουν να διαβιούν άγρια πτηνά θα μας παρείχε πολλές πληροφορίες για την κυκλοφορία τυχόν νέων στελεχών γρίπης. Επίσης οι συνεχώς μεταβαλλόμενες περιβαλλοντικές συνθήκες λόγω ανθρώπινης δραστηριότητας και κλιματικής αλλαγής θα μπορούσαν να μελετώνται σε συνάρτηση με την ικανότητα του ιού να εξαπλώνεται και να επιβιώνει μέσα σε αυτές. Τέλος σημαντικό μέτρο αποτελεί η ευαισθητοποίηση των ανθρώπων που έρχονται σε επαφή με οικόσιτα πτηνά, χοίρους και άγρια πανίδα σχετικά με τα μέτρα πρόληψης και εμβολιασμού έναντι της γρίπης.

## Βιβλιογραφίες

Abdelwhab EM, Mettenleiter TC. Zoonotic Animal Influenza Virus and Potential Mixing Vessel Hosts. *Viruses*. 2023; 15(4):980. <https://doi.org/10.3390/v15040980>

Altizer, S., D. Harvell, and E. Friedle. 2003. Rapid evolutionary dynamics and disease threats to biodiversity. *Trends in Ecology and Evolution* 18:589–596.

Anonymous. Influenza at the Camp Brooks Open Air Hospital. *J. Am. Med. Assoc.* 1918, 71, 1746–1747.

avian influenza viruses during 2016–2019 in China. *Nat. Commun.* 2020, 11, 5909.

Belser, J.A.; Bridges, C.B.; Katz, J.M.; Tumpey, T.M. Past, present, and possible future human infection with influenza virus A subtype H7. *Emerg. Infect. Dis.* 2009, 15, 859–865

Bi, Y.H.; Li, J.; Li, S.Q.; Fu, G.H.; Jin, T.; Zhang, C.; Yang, Y.C.; Ma, Z.H.; Tian, W.X.; Li, J.D.; et al. Dominant subtype switch in

Bootsma, M.C.; Ferguson, N.M. The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in U.S. cities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 7588–7593.

Borer, E. T., C. E. Mitchell, A. G. Power, and E.W. Seabloom. 2009. Consumers indirectly increase infection risk in grassland food webs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:503–506.

Bourret, V. Avian influenza viruses in pigs: An overview. *Vet. J.* 2018, 239, 7–14.

Broor S., Krishnan A., Roy D.S., Dhakad S., Kaushik S., Mir M.A., Singh Y., Moen A., Chadha M., Mishra A.C., et al. Dynamic patterns of circulating seasonal and pandemic A(H1N1)pdm09 influenza viruses from 2007-2010 in and around Delhi, India. *PLoS ONE*. 2012;7:e29129. doi: 10.1371/journal.pone.0029129.

Brown JD, Goekjian G, Poulson R, Valeika S, Stallknecht DE. 2009. Avian influenza virus in water: Infectivity is dependent on pH, salinity and temperature. *Vet. Microbiol.* 136:20–26

Brown JD, Swayne DE, Cooper RJ, Burns RE, Stallknecht DE. 2007. Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water. *Avian Dis.* 51:285–89

- Brüssow H., Brüssow L. Clinical evidence that the pandemic from 1889 to 1891 commonly called the Russian flu might have been an earlier coronavirus pandemic. *Microb. Biotechnol.* 2021;14:1860–1870. doi: 10.1111/1751-7915.13889
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), July 6, 2020
- Chen, H.; Yuan, H.; Gao, R.; Zhang, J.; Wang, D.; Xiong, Y.; Fan, G.; Yang, F.; Li, X.; Zhou, J.; et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: A descriptive study. *Lancet* 2014, 383, 714–721.
- Cheung, Timothy K.W., and Leo L.M. Poon. *Biology of Influenza A Virus - Cheung - Wiley Online Library*, 23 Apr. 2007, [nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1408.001](https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1408.001).
- Christman M.C., Kedwaii A., Xu J., Donis R.O., Lu G. Pandemic (H1N1) 2009 virus revisited: An evolutionary retrospective. *Infect. Genet. Evol.* 2011;11:803–811. doi: 10.1016/j.meegid.2011.02.021.
- Ciminski, K.; Pfaff, F.; Beer, M.; Schwemmler, M. Bats reveal the true power of influenza A virus adaptability. *PLoS Pathog.* 2020,16, e1008384.
- Ciminski, K.; Ran, W.; Gorka, M.; Lee, J.; Malmlov, A.; Schinköthe, J.; Eckley, M.; Murrieta, R.A.; Aboellail, T.A.; Campbell, C.L.; et al. Bat influenza viruses transmit among bats but are poorly adapted to non-bat species. *Nat. Microbiol.* 2019, 4, 2298–2309.
- Ciminski, K.; Schwemmler, M. Bat-Borne Influenza A Viruses: An Awakening. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2021, 11, a038612.
- Clarke S.K., Heath R.B., Sutton R.N., Stuart-Harris C.H. Serological studies with Asian strain of influenza A. *Lancet.* 1958;1:814–818. doi: 10.1016/S0140-6736(58)91739-2.
- Crisci E, Mussa T, Fraile L, Montoya M. 2013. Review: influenza virus in pigs. *Mol. Immunol.* 55:200–11
- Crosby, A.W. *America's Forgotten Pandemic: The Influenza of 1918*, 2nd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2003
- Cumming, Graeme. (2010). Risk Mapping for Avian Influenza: a Social-Ecological Problem. *Ecology and Society.* 15. 10.5751/ES-03185-150332.



- Daszak, P., A. A. Cunningham, and A. D. Hyatt. 2001. Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife. *Acta Tropica* 78:103–116.... Από το 11
- Davenport F.M., Hennessy A.V., Drescher J., Mulder J., Francis T., Jr. Further observations on the relevance of serologic recapitulations of human infection with influenza viruses. *J. Exp. Med.* 1964;120:1087–1097. doi: 10.1084/jem.120.6.1087.
- Devendra, C. 2007. Perspectives on animal production systems in Asia. *Livestock Science* 106:1–18..... από το 11
- Domanska-Blicharz K, Minta Z, Smietanka K, Marche S, van den Berg T. 2010. H5N1 high pathogenicity avian influenza virus survival in different types of water. *Avian Dis.* 54:734–37
- Dowdle W.R. Influenza A virus recycling revisited. *Bull. World Health Organ.* 1999;77:820–828.
- Dublineau A, Batejat C, Pinon A, Burguiere AM, Leclercq I, Manuguerra JC. 2011. Persistence of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in water and on non-porous surface. *PLOS ONE* 6:e28043
- Dwyer, G., J. S. Elkinton, and J. P. Buonaccorsi. 1997. Host heterogeneity in susceptibility and disease dynamics: tests of a mathematical model. *American Naturalist* 150:685–707.
- Editorial. Weapons against Influenza. *Am. J. Public Health* 1918, 8, 787–788.
- Erkoreka A. Origins of the Spanish Influenza pandemic (1918–1920) and its relation to the First World War. *J. Mol. Genet. Med. Int. J. Biomed. Res.* 2009;3:190–194. doi: 10.4172/1747-0862.1000033
- Farnsworth ML, Miller RS, Pedersen K, Lutman MW, Swafford SR, et al. 2012. Environmental and demographic determinants of avian influenza viruses in waterfowl across the contiguous United States. *PLOS ONE* 7:e32729
- Feldmann H. Ebola – a growing threat? *N Engl J Med.* 2014;371:1375–1378.
- Field, H. E. 2009. Bats and emerging zoonoses: henipaviruses and SARS. *Zoonoses and Public Health* 56:278–284..... από 11
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) H7N9 Situation Update. Available online: [http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/situation\\_update.html](http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/situation_update.html)

- Freidl, G.S.; Meijer, A.; de Bruin, E.; de Nardi, M.; Munoz, O.; Capua, I.; Breed, A.C.; Harris, K.; Hill, A.; Kosmider, R.; et al. Influenza at the animal-human interface: A review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Euro Surveill* 2014, 19, 20793
- Gao GF. 2014. Influenza and the live poultry trade. *Science* 344: 235.doi:10.1126/science.1254664
- Gass, J.D., Jr.; Kellogg, H.K.; Hill, N.J.; Puryear, W.B.; Nutter, F.B.; Runstadler, J.A. Epidemiology and Ecology of Influenza A Viruses among Wildlife in the Arctic. *Viruses* 2022, 14, 1531.
- Gerber M, Isel C, Moules V, Marquet R. 2014. Selective packaging of the influenza A genome and consequences for genetic reassortment. *Trends Microbiol.* 22:446–55
- Giotis, E.S.; Carnell, G.; Young, E.F.; Ghanny, S.; Soteropoulos, P.; Wang, L.F.; Barclay, W.S.; Skinner, M.A.; Temperton, N. Entry of the bat influenza H17N10 virus into mammalian cells is enabled by the MHC class II HLA-DR receptor. *Nat. Microbiol.* 2019, 4, 2035–2038.
- Greenbaum B.D., Levine A.J., Bhanot G., Rabadan R. Patterns of Evolution and Host Gene Mimicry in Influenza and Other RNA Viruses. *PLoS Pathog.* 2008;4:e1000079. doi: 10.1371/journal.ppat.1000079.
- Gu, M.; Xu, L.; Wang, X.; Liu, X. Current situation of h9n2 subtype avian influenza in China. *Vet. Res.* 2017, 48, 49.
- Guan, Y.; Shortridge, K.F.; Krauss, S.; Webster, R.G. Molecular characterization of h9n2 influenza viruses: Were they the donors of the “internal” genes of h5n1 viruses in Hong Kong? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 9363–9367.
- Handel A, Brown J, Stallknecht D, Rohani P. 2013. A multi-scale analysis of influenza A virus fitness trade-offs due to temperature-dependent virus persistence. *PLOS Comput. Biol.* 9:e1002989
- Hatchett, R.J.; Mecher, C.E.; Lipsitch, M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 7582–7587.

- Henaux, V.; Samuel, M.D.; Dusek, R.J.; Fleskes, J.P.; Ip, H.S. Presence of avian influenza viruses in waterfowl and wetlands during summer 2010 in California: Are resident birds a potential reservoir? *PLoS ONE* 2012, 7, e31471.
- Hennig, C.; Graaf, A.; Petric, P.P.; Graf, L.; Schwemmler, M.; Beer, M.; Harder, T. Are pigs overestimated as a source of zoonotic influenza viruses? *Porc. Health Manag.* 2022, 8, 30
- Hennig, C.; Graaf, A.; Petric, P.P.; Graf, L.; Schwemmler, M.; Beer, M.; Harder, T. Are pigs overestimated as a source of zoonotic influenza viruses? *Porc. Health Manag.* 2022, 8, 30.
- Higgins, J. An Epidemic's Strawman: Wilmer Krusen, Philadelphia's 1918–1919 Influenza Epidemic, and Historical Memory. *Pa. Mag. Hist. Biogr.* 2020, 144, 61–88.
- Hill, L. The Defence of the Respiratory Membrane against Influenza. *Etc. Br. Med. J.* 1919, 1, 238–240.
- Hilleman M.R., Flatley F.J., Anderson S.A., Luecking M.L., Levinson D.J. Distribution and Significance of Asian and Other Influenza Antibodies in the Human Population. *N. Engl. J. Med.* 1958;258:969–974. doi: 10.1056/NEJM195805152582001.
- Hobday, A.R.; Cason, J.W. The open-air treatment of pandemic influenza. *Am. J. Public Health* 2009, 99 (Suppl. 2), S236–S242.
- Hobday, R.A. The open-air factor and infection control. *J. Hosp. Infect.* 2019, 103, e23–e24.
- Hoberg, E. P., L. Polley, E. J. Jenkins, S. J. Kutz, A. M. Veitch, and B. T. Elkin. 2008. Integrated approaches and empirical models for investigation of parasitic diseases in northern wildlife. *Emerging Infectious Diseases* 14:10–17.
- Hu, M.; Roberts, J.D. Connections and Divergence between Public Health and Built Environment—A Scoping Review. *Urban Sci.* 2020, 4, 12.
- IOM. Modeling Community Containment for Pandemic Influenza: A Letter Report. Committee on Modeling Community Containment for Pandemic Influenza Institute of Medicine of the National Academies. Available online: <https://doi.org/10.17226/11800>
- Jeoung, H.-Y.; Lim, S.-I.; Shin, B.-H.; Lim, J.-A.; Song, J.-Y.; Song, D.-S.; Kang, B.-K.; Moon, H.-J.; An, D.-J. A novel canine influenza H3N2 virus isolated from cats in an animal shelter. *Vet. Microbiol.* 2013, 165, 281–286.

Jilani TN, Jamil RT, Siddiqui AH. H1N1 Influenza. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID: 30020613.

Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451:990–993. - PMC - PubMed

Joseph U, Su YC, Vijaykrishna D, Smith GJ. The ecology and adaptive evolution of influenza A interspecies transmission. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017 Jan;11(1):74-84. doi: 10.1111/irv.12412. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27426214; PMCID: PMC5155642.

Julijan Kabiljo, Johannes Laengle & Michael Bergmannv From threat to cure: understanding of virus-induced cell death leads to highly immunogenic oncolytic influenza viruses

Juozapaitis, M.; Aguiar Moreira, E.; Mena, I.; Giese, S.; Riegger, D.; Pohlmann, A.; Hoper, D.; Zimmer, G.; Beer, M.; Garcia-Sastre, A.; et al. An infectious bat-derived chimeric influenza virus harbouring the entry machinery of an influenza A virus. *Nat. Commun*. 2014, 5, 4448.

Kahn, L. H. 2006. Confronting zoonoses, linking human and veterinary medicine. *Emerging Infectious Diseases* 12:556–561.

Karakus, U.; Thamamongood, T.; Ciminski, K.; Ran, W.; Günther, S.C.; Pohl, M.O.; Eletto, D.; Jeney, C.; Hoffmann, D.; Reiche, S.; et al. MHC class II proteins mediate cross-species entry of bat influenza viruses. *Nature* 2019, 567, 109–112.

Kawaoka Y., Krauss S., Webster R.G. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J. Virol*. 1989;63:4603–4608. doi: 10.1128/jvi.63.11.4603-4608.1989. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Keeler SP, Berghaus RD, Stallknecht DE. 2012. Persistence of low pathogenic avian influenza viruses in filtered surface water from waterfowl habitats in Georgia, USA. *J. Wildl. Dis*. 48:999–1009

Keeler SP, Dalton MS, Cressler AM, Berghaus RD, Stallknecht DE. 2014. Abiotic factors affecting the persistence of avian influenza virus in surface waters of waterfowl habitats. *Appl. Environ. Microbiol*. 80:2910–17

Keleta L, Ibricevic A, Bovin NV, Brody SL, Brown EG. Experimental evolution of human influenza virus H3 hemagglutinin in the mouse lung identifies adaptive regions in HA1 and HA2. *J Virol.* 2008; 82: 11599– 11608.

Kessler S, Harder TC, Schwemmle M, Ciminski K. Influenza A Viruses and Zoonotic Events- Are We Creating Our Own Reservoirs? *Viruses.* 2021 Nov 9;13(11):2250. doi: 10.3390/v13112250. PMID: 34835056; PMCID: PMC8624301..... βιβλιογραφία για εισαγωγή με την αντιγονική μεταπτώση.

Khurelbaatar, N.; Krueger, W.S.; Heil, G.L.; Darmaa, B.; Ulziimaa, D.; Tserennorov, D.; Baterdene, A.; Anderson, B.D.; Gray, G.C. Little evidence of avian or equine influenza virus infection among a cohort of Mongolian adults with animal exposures, 2010–2011.

Klein, C. Construction Worker Finds 1918 Flu Pandemic Mass Grave. *History.com.* A&E Television Networks. Available online: <https://www.history.com/news/construction-worker-finds-1918-flu-pandemic-mass-grave>

Kuhn J.H., Adkins S., Alioto D., Alkhovsky S.V., Amarasinghe G.K., Anthony S.J., Avšič-Županc T., Ayllón M.A., Bahl J., Balkema-Buschmann A., et al. 2020 taxonomic update for phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. *Arch. Virology.* 2020;165:3023–3072.

Li W, Wong SK, Li F, et al. Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. *J Virol.* 2006;80:4211–4219. - PMC - PubMed

LI, K.S., Y. GUAN, J. WANG, et al. 2004. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 430: 209–213.

Lief F.S., Henle W. Antigenic Analysis of Influenza Viruses by Complement Fixation. *J. Immunol.* 1960;85:494.

Lin, Y.P.; Shaw, M.; Gregory, V.; Cameron, K.; Lim, W.; Klimov, A.; Subbarao, K.; Guan, Y.; Krauss, S.; Shortridge, K.; et al. Avian-to-human transmission of h9n2 subtype influenza A viruses: Relationship between h9n2 and H5N1 human isolates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 9654–9658.

- Liu WJ, Wu Y, Bi Y, Shi W, Wang D, Shi Y, Gao GF. Emerging HxNy Influenza A Viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2022 Feb 1;12(2):a038406. doi: 10.1101/cshperspect.a038406. PMID: 32928891; PMCID: PMC8805644.
- Ma W, Kahn RE, Richt JA. 2008. The pig as a mixing vessel for influenza viruses: human and veterinary implications. *J Mol Genet Med* 3: 158–166
- Majanja J., Njoroge R.N., Achilla R., Wurapa E.K., Wadegu M., Mukunzi S., Mwangi J., Njiri J., Gachara G., Bulimo W. Impact of Influenza A(H1N1)pdm09 Virus on Circulation Dynamics of Seasonal Influenza Strains in Kenya. *Am. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2013;88:940–945. doi: 10.4269/ajtmh.12-0147.
- Markel, H.; Lipman, H.B.; Navarro, J.A.; Sloan, A.; Michalsen, J.R.; Stern, A.M.; Cetron, M.S. Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918–1919 influenza pandemic. *JAMA* 2007, 298, 644–654.
- Markwell DD, Shortridge KF. 1982. Possible waterborne transmission and maintenance of influenza viruses in domestic ducks. *Appl. Environ. Microbiol.* 43:110–15
- Martinez-Sobrido, L.; Blanco-Lobo, P.; Rodriguez, L.; Fitzgerald, T.; Zhang, H.; Nguyen, P.; Anderson, C.S.; Holden-Wiltse, J.; Bandyopadhyay, S.; Nogales, A.; et al. Characterizing Emerging Canine H3 Influenza Viruses. *PLoS Pathog.* 2020, 16, e1008409.
- Masurel N., Mulder J. Studies on the content of antibodies for equine influenza viruses in human sera. *Bull. World Health Organ.* 1966;34:885–893.
- Melosi, M.V. *The Sanitary City: Urban Infrastructure in America from Colonial Times to the Present*; The Johns Hopkins University Press: Baltimore, MD, USA, 1999.
- Mena I., Nelson M.I., Quezada-Monroy F., Dutta J., Cortes-Fernandez R., Lara-Puente J.H., Castro-Peralta F., Cunha L.F., Trovao N.S., Lozano-Dubernard B., et al. Origins of the 2009 H1N1 influenza pandemic in swine in Mexico. *Elife.* 2016;5:e16777. doi: 10.7554/eLife.16777
- Minuse E., McQueen J.L., Davenport F.M., Francis T., Jr. Studies of Antibodies to 1956 and 1963 Equine Influenza Viruses in Horses and Man. *J. Immunol.* 1965;94:563–566.
- Mitchell CA, Guerin LF, Robillard J. 1968. Decay of influenza A viruses of human and avian origin. *Can. J. Comp. Med.* 32(4):544–46

- Mitchell CA, Guerin LF. 1972. Influenza A of human, swine, equine and avian origin: comparison of survival in aerosol form. *Can. J. Comp. Med.* 36(1):9–11
- Monto A.S., Webster R.G. Textbook of Influenza. John Wiley & Sons, Ltd; Hoboken, NJ, USA: 2013. Influenza pandemics: History and lessons learned; pp. 20–34
- Morawska L. 2006. Droplet fate in indoor environments, or can we prevent the spread of infection? *Indoor Air* 16:335–47
- Morens, D. M., G. K. Folkers, and A. S. Fauci. 2008. Emerging infections: a perpetual challenge. *Lancet Infectious Diseases* 8:710–719.....απο το 11
- Morse SS. The public health threat of emerging viral disease. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):951S–957S. - PubMed
- Mostafa A, Abdelwhab EM, Mettenleiter TC, Pleschka S. Zoonotic Potential of Influenza A Viruses: A Comprehensive Overview. *Viruses.* 2018 Sep 13;10(9):497. doi: 10.3390/v10090497. PMID: 30217093; PMCID: PMC6165440.
- Mulder J., Masurel N. Pre-epidemic antibody against 1957 strain of Asiatic influenza in serum of older people living in the Netherlands. *Lancet.* 1958;1:810–814. doi: 10.1016/S0140-6736(58)91738-0.
- Nagy, A.; Mettenleiter, T.C.; Abdelwhab, E.M. A brief summary of the epidemiology and genetic relatedness of avian influenza h9n2 virus in birds and mammals in the Middle East and North Africa. *Epidemiol. Infect.* 2017, 145, 3320–3333.
- Nikolopoulos G, Bagos P, Lytras T, Bonovas S. An ecological study of the determinants of differences in 2009 pandemic influenza mortality rates between countries in Europe. *Plos one.* 2011 May;6(5):e19432. DOI: 10.1371/journal.pone.0019432. PMID: 21589928; PMCID: PMC3092762.
- Okes, N. C., P. A. R. Hockey, and G. S. Cumming. 2008. Habitat use and life history as predictors of bird responses to habitat change. *Conservation Biology* 22:151–162.
- Ostfeld, R. S. 2009. Biodiversity loss and the rise of zoonotic pathogens. *Clinical Microbiology and Infection* 15:40–43
- Oxford J.S., Lambkin R., Sefton A., Daniels R., Elliot A., Brown R., Gill D. A hypothesis: The conjunction of soldiers, gas, pigs, ducks, geese and horses in northern France during the

Great War provided the conditions for the emergence of the “Spanish” influenza pandemic of 1918–1919. *Vaccine*. 2005;23:940–945. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.06.035.

Oxford J.S., Sefton A., Jackson R., Innes W., Daniels R.S., Johnson N.P. World War I may have allowed the emergence of “Spanish” influenza. *Lancet Infect. Dis*. 2002;2:111–114. doi: 10.1016/S1473-3099(02)00185-8.

Palese P. Influenza: Old and new threats. *Nat. Med*. 2004;10:S82–S87. doi: 10.1038/nm1141.

Pan, M.; Gao, R.; Lv, Q.; Huang, S.; Zhou, Z.; Yang, L.; Li, X.; Zhao, X.; Zou, X.; Tong, W.; et al. Human infection with a novel, highly pathogenic avian influenza a (h5n6) virus: Virological and clinical findings. *J. Infect*. 2016, 72, 52–59.

Pinter-Wollman, N.; Jelic, A.; Wells, N.M. The impact of the built environment on health behaviours and disease transmission in social systems. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2018, 373

Pohlmann, A.; King, J.; Fusaro, A.; Zecchin, B.; Banyard, A.C.; Brown, I.H.; Byrne, A.M.P.; Beerens, N.; Liang, Y.; Heutink, R.; et al. Has Epizootic Become Enzootic? Evidence for a Fundamental Change in the Infection Dynamics of Highly Pathogenic Avian Influenza in Europe, 2021. *mBio* 2022, 13, e0060922.

Pontier, D., M. Guiserix, D. Fouchet, F. Sauvage, and J. P. Gonzalez. 2009. Emergence of infectious diseases: when hidden pathogens break out. *Comptes Rendus Biologies* 332:539–547

Puzelli, S.; Rossini, G.; Facchini, M.; Vaccari, G.; Di Trani, L.; Di Martino, A.; Gaibani, P.; Vocale, C.; Cattoli, G.; Bennett, M.; et al. Human infection with highly pathogenic a(h7n7) avian influenza virus, Italy, 2013. *Emerg. Infect. Dis*. 2014, 20, 1745–1749

Ramey, A.M.; Hill, N.J.; DeLiberto, T.J.; Gibbs, S.E.J.; Hopkins, M.C.; Lang, A.S.; Poulson, R.L.; Prosser, D.J.; Sleeman, J.M.; Stallknecht, D.E.; et al. Highly pathogenic avian influenza is an emerging disease threat to wild birds in North America. *J. Wildl. Manag.* Ramey, A.M et al, Gass, J.D. et al 2022, Pohlmann, A. et al 2022, USDA, 2022–2023 *Manag.* 2022, 86, e22171.

Ravina, Anita Dalal, Hari Mohan, Minakshi Prasad, C.S. Pundir; Detection methods for influenza A H1N1 virus with special reference to biosensors: a review. *Biosci Rep* 28 February 2020; 40 (2): BSR20193852. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20193852>



Reed C, Bruden D, Byrd KK, et al. Characterizing wild bird contact and seropositivity to highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in Alaskan residents. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8:516–523

Roberts JD, Tehrani SO. Environments, Behaviors, and Inequalities: Reflecting on the Impacts of the Influenza and Coronavirus Pandemics in the United States. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(12):4484.

<https://doi.org/10.3390/ijerph17124484>

Sagripanti JL, Lytle CD. 2007. Inactivation of influenza virus by solar radiation. *Photochem. Photobiol.* 83:1278–82

Schild G.C., Stuart-Harris C.H. Serological epidemiological studies with influenza A viruses. *J. Hyg.* 1965;63:479–490. doi: 10.1017/S0022172400045368.

Scholtissek C., Rohde W., Von Hoyningen V., Rott R. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology*. 1978;87:13–20. doi: 10.1016/0042-6822(78)90153-8

Scholtissek C., von Hoyningen V., Rott R. Genetic relatedness between the new 1977 epidemic strains (H1N1) of influenza and human influenza strains isolated between 1947 and 1957 (H1N1) *Virology*. 1978;89:613–617. doi: 10.1016/0042-6822(78)90203-9.

Shaw, M.L.; Palese, P. *Orthomyxoviridae*, 6th ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2013; Volume 1, pp. 1151–1185.

Shi, W.; Shi, Y.; Wu, Y.; Liu, D.; Gao, G.F. Origin and molecular characterization of the human-infecting h6n1 influenza virus in Taiwan. *Protein Cell* 2013, 4, 846–853.

Shiple, A.E. *The Open-Air Treatment of the Wounded (The First Eastern General Hospital)*, 2nd ed.; Country Life Library: London, UK, 1915.

Shoham D, Jahangir A, Ruenphet S, Takehara K. 2012. Persistence of avian influenza viruses in various artificially frozen environmental water types. *Influenza Res. Treat.* 2012:912326

Sikkema, R.S.; Freidl, G.S.; de Bruin, E.; Koopmans, M. Weighing serological evidence of human exposure to animal influenza viruses—a literature review. *Euro Surveill* 2016, 21, 30388

- Singh, R.; et al. A Comprehensive Review on Equine Influenza Virus: Etiology, Epidemiology, Pathobiology, Advances in Developing Diagnostics, Vaccines, and Control Strategies. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 1941.
- Sloan C, Moore ML, Hartert T. 2011. Impact of pollution, climate, and sociodemographic factors on spatiotemporal dynamics of seasonal respiratory viruses. *Clin. Transl. Sci.* 4:48–54
- Sooryanarain H, Elankumaran S. Environmental role in influenza virus outbreaks. *Annu Rev Anim Biosci.* 2015;3:347-73. doi: 10.1146/annurev-animal-022114-111017. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25422855
- St Clair Strange, F.G. *The History of the Royal Sea Bathing Hospital Margate 1791–1991*; Meresborough Books: Rainham, UK, 1991.
- Stallknecht, D.E.; Brown, J.D. Ecology of Avian Influenza in Wild Birds. In *Avian Influenza*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, NY, USA, 2008; pp. 43–58.
- Strochlic, N.; Champine, R.D. How Some Cities ‘Flattened the Curve’ During the 1918 Flu Pandemic—March 27, 2020. *National Geographic*. Available online: <https://www.nationalgeographic.com/history/2020/03/how-cities-flattened-curve-1918-spanish-flu-pandemic-coronavirus/#close>
- Suarez D.L. *Animal Influenza*. John Wiley & Sons, Inc.; New York, NY, USA: 2016. Influenza A virus; pp. 1–30.
- Sun-Woo Yoon et al., 2014 *Current Topics in Microbiology and Immunology* (2014) 385: 359–375
- Sutton D, Aldous EW, Warren CJ, Fuller CM, Alexander DJ, Brown IH. 2013. Inactivation of the infectivity of two highly pathogenic avian influenza viruses and a virulent Newcastle disease virus by ultraviolet radiation. *Avian Pathol.* 42:566–68
- Swayne, D.E.; Sims, L.D. Influenza. In *Diseases of Poultry*, 4th ed.; Swayne, D.E.B.M., Logue, C., McDougald, L.R., Nair, V., Suarez, D.L., Eds.; Wiley Publishing: Ames, IA, USA, 2020; pp. 210–256.
- Takimoto S, Grandien M, Ishida MA, et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, indirect immunofluorescence assay, and virus isolation for detection of respiratory viruses in nasopharyngeal secretions. *J. Clin. Microbiol.* 1991;29(3):470–474.

- Taubenberger J.K., Kash J.C. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host Microbe*. 2010;7:440–451. doi: 10.1016/j.chom.2010.05.009.
- Thomas RJ. 2013. Particle size and pathogenicity in the respiratory tract. *Virulence* 4:847–58
- Tilman, D., and C. Lehman. 2001. Human-caused environmental change: impacts on plant diversity and evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:5433–5440. .... από 11
- To, K.K.; Tsang, A.K.; Chan, J.F.; Cheng, V.C.; Chen, H.; Yuen, K.Y. Emergence in China of human disease due to avian influenza a(h10n8)—Cause for concern? *J. Infect.* 2014, 68, 205–215.
- USDA, 2022–2023 Detections of Highly Pathogenic Avian Influenza in Mammals. 2023. Available online: <https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/animal-disease-information/avian/avian-influenza/hpai-2022/2022-hpai-mammals> Alexander, D.J. A review of avian influenza in different bird species. *Vet. Microbiol.* 2000, 74, 3–13.
- Valleron A.-J., Cori A., Valtat S., Meurisse S., Carrat F., Boëlle P.-Y. Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107:8778. doi: 10.1073/pnas.1000886107.
- Van Reeth, K. Avian and swine influenza viruses: Our current understanding of the zoonotic risk. *Vet. Res.* 2007, 38, 243–260.
- Venkatesh, D.; Poen, M.J.; Bestebroer, T.M.; Scheuer, R.D.; Vuong, O.; Chkhaidze, M.; Machabishvili, A.; Mamuchadze, Ninua, L.; Fedorova, N.B.; et al. Avian Influenza Viruses in Wild Birds: Virus Evolution in a Multihost Ecosystem. *J. Virol.* 2018, 92, e00433-18.
- Vijgen L., Keyaerts E., Moës E., Thoelen I., Wollants E., Lemey P., Vandamme A.-M., Van Ranst M. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: Molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J. Virol.* 2005;79:1595–1604. doi: 10.1128/JVI.79.3.1595-1604.2005.
- Walsh, J. F., D. H. Molyneux, and M. H. Birley. 1993. Deforestation—effects on vector-borne disease. *Parasitology* 106:S55–S75... από 11
- Wang, R., & Taubenberger, J. K. (2010). Methods for molecular surveillance of influenza. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 8(5), 517–527. doi:10.1586/eri.10.24

- WEBBY, R.J. & R.G. WEBSTER. 2003. Are we ready for pandemic influenza? *Science* 302: 1519–1522
- Weber TP, Stilianakis NI. 2008. Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review. *J. Infect.* 57:361–73
- Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T., Chambers T.M., Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.* 1992;56:152–179. doi: 10.1128/mr.56.1.152-179.1992.
- Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. 1992. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56: 152–179. doi:10.1128/MMBR.56.1.152-179.1992
- Webster, R.G Stallknecht, D.E.;, Yakhno, M.; Hinshaw, V.S.; Bean, W.J.; Murti, K.G. Intestinal influenza: Replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 1978, 84, 268–278.
- Wei, S.H.; Yang, J.R.; Wu, H.S.; Chang, M.C.; Lin, J.S.; Lin, C.Y.; Liu, Y.L.; Lo, Y.C.; Yang, C.H.; Chuang, J.H.; et al. Human infection with avian influenza a h6n1 virus: An epidemiological analysis. *Lancet Respir. Med.* 2013, 1, 771–778.
- WHOWG. Nonpharmaceutical Interventions for Pandemic Influenza, National and Community Measures. *Emerg. Infect. Dis.* 2006, 12, 88–94.
- Wille, M.; Latorre-Margalef, N.; Tolf, C.; Halpin, R.; Wentworth, D.; Fouchier, R.A.M.; Raghwani, J.; Pybus, O.G.; Olsen, B.; Waldenstrom, J. Where do all the subtypes go? Temporal dynamics of H8-H12 influenza A viruses in waterfowl. *Virus Evol.* 2018, 4, vey025.
- Wirth, T. Urban Neglect: The Environment, Public Health, and Influenza in Philadelphia, 1915–1919. *Pa. Hist. J. Mid Atl. Stud.* 2006, 73, 316–342.
- Woolhouse, M. E. J., and S. Gowtage-Sequeria. 2005. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerging Infectious Diseases* 11:1842–1847... από 11
- World Health Organization (WHO) Cumulative Number of Confirmed Human Cases for Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO, 2003–2021. WHO; Geneva, Switzerland: 2021. Emergency Situational Updates.

- Wright, P. F. and Webster, R.G. (2001) Orthomyxoviruses. In: Fields, B.N. and Knipe, D.M. Eds., *Fields Virology*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1533-1579.
- Wu Y, Wu Y, Tefsen B, Shi Y, Gao GF. 2014. Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11. *Trends Microbiol* 22: 183–191.doi:10.1016/j.tim.2014.01.010
- Xie, T.; Anderson, B.D.; Daramragchaa, U.; Chuluunbaatar, M.; Gray, G.C. A Review of Evidence that Equine Influenza Viruses Are Zoonotic. *Pathogens* 2016, 5, 50. Chambers, T.M. Equine Influenza. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2022, 12, a038331.
- Xu, X.H.; Chen, Q.; Tan, M.; Liu, J.; Li, X.Y.; Yang, L.; Shu, Y.L.; Wang, D.Y.; Zhu, W.F. Epidemiology, evolution, and biological characteristics of H6 avian influenza viruses in China. *Emerg. Microbes Infect.* 2023, 12, 2151380.
- Yang W, Elankumaran S, Marr LC. 2011. Concentrations and size distributions of airborne influenza A viruses measured indoors at a health centre, a day-care centre and on aeroplanes. *J. R. Soc. Interface* 8:1176–84
- Yang W, Elankumaran S, Marr LC. 2012. Relationship between humidity and influenza A viability in droplets and implications for influenza's seasonality. *PLOS ONE* 7:e46789
- Yang W, Marr LC. 2011. Dynamics of airborne influenza A viruses indoors and dependence on humidity. *PLOS ONE* 6:e21481
- Yang W, Marr LC. 2012. Mechanisms by which ambient humidity may affect viruses in aerosols. *Appl. Environ. Microbiol.* 78:6781–88
- Yang, L.; Zhu, W.; Li, X.; Chen, M.; Wu, J.; Yu, P.; Qi, S.; Huang, Y.; Shi, W.; Dong, J.; et al. Genesis and spread of newly emerged highly pathogenic h7n9 avian viruses in mainland China. *J. Virol.* 2017, 91.
- Yondon, M.; Zayat, B.; Nelson, M.I.; Heil, G.L.; Anderson, B.D.; Lin, X.; Halpin, R.A.; McKenzie, P.P.; White, S.K.; Wentworth, D.E.; et al. Equine influenza A(H3N8) virus isolated from Bactrian camel, Mongolia. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, 20, 2144–2147.
- Zhong, G.; Fan, S.; Hatta, M.; Nakatsu, S.; Walters, K.B.; Lopes, T.J.S.; Wang, J.I.; Ozawa, M.; Karasin, A.; Li, Y.; et al. Mutations in the Neuraminidase-Like Protein of Bat Influenza H18N11 Virus Enhance Virus Replication in Mammalian Cells, Mice, and Ferrets. *J. Virol.* 2020, 94, e01416–e01419.