

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА НОРОВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Талаев В. Ю. ¹,

Бабайкина О. Н. ¹,

Куркова Е. В. ¹,

Жарова А.-М. Д. ²,

Светлова М. В. ¹,

Заиченко И. Е. ¹

¹ ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия.

² Институт биологии и биомедицины, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия.

IMMUNE RESPONSE TO NOROVIRUS INFECTION

Talayev V. Yu. ^a,

Babaykina O. N. ^a,

Kurkova E. V. ^a,

Zharova A.-M. D. ^b,

Svetlova M. V. ^a,

Zaichenko I. Ye. ^a

^a Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service, Russian Federation.

^b Institute of Biology and Biomedicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Резюме

Норовирусы являются безоболочечными вирусами из семейства Caliciviridae. Часть норовирусов вызывает острый гастроэнтерит у людей. Эти норовирусы обладают высокой контагиозностью и являются основной причиной вспышек небактериальных гастроэнтеритов, а в общей структуре острых вирусных кишечных инфекций занимают второе место после ротавирусов. В странах с массовым применением вакцин против ротавирусов заболеваемость ротавирусной инфекцией снизилась, в результате чего норовирусы оказались на первом месте в этиологической структуре небактериальных гастроэнтеритов. Очевидно, что дальнейшее снижение заболеваемости кишечными инфекциями может быть достигнуто с помощью внедрения вакцинопрофилактики норовирусной инфекции, однако работы по созданию норовирусной вакцины пока не привели к желаемому результату. В данном обзоре приведены сведения о циркуляции генетических вариантов норовирусов, антигенных эпитопах главного и минорного структурных белков, а также неструктурных белков норовирусов, об иммунном ответе на норовирусные антигены, о регуляторной активности вирусных белков и о формировании индивидуального и популяционного иммунитета против норовирусов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что при норовирусной инфекции формируется иммунитет с малым (по результатам экспериментов с заражением) или средним (по результатам эпидемиологического анализа) сроком защиты от норовируса. По-видимому, защитное действие постинфекционного иммунитета ограничено генотипом норовируса. Такая узкая специфичность иммунитета и большой уровень генетической вариации вируса усложняет разработку норовирусной вакцины. Необычно долгое циркулирование норовирусов геноварианта GII.4 Sydney 2012 наводит на мысль о существовании свойств, предотвращающих формирование невосприимчивости к этому варианту вируса в человеческой популяции. Выявление этих свойств может оказаться важным для разработки

эффективной системы вакцинопрофилактики. Также существенный интерес представляет определение наличия или отсутствия защитной значимости иммунного ответа на белок VP2 и неструктурные белки вируса. До тех пор, пока не будут получены ответы на эти вопросы, наиболее очевидными кандидатами в состав норовирусной вакцины представляются капсидные белки VP1 геноварианта GII.4 Sydney 2012, а также других наиболее актуальных вариантов вируса. В настоящее время такими вариантами являются распространенные представители генотипа GII.17. Также представляется вероятным, что в случае успешного создания вакцины потребуется периодическая модификация ее антигенного состава в соответствии с эпидемиологической ситуацией.

Ключевые слова: иммунный ответ, норовирус, антигены, эволюционная динамика, уклонение от иммунитета, антитела, Т-клетки.

Abstract

Noroviruses are non-enveloped viruses of the family *Caliciviridae*. The norovirus variants that infect humans are highly contagious and are a leading cause of outbreaks for nonbacterial gastroenteritis. In the etiological pattern of acute viral intestinal infections, noroviruses hold the second place after rotaviruses. In countries with widespread use of rotavirus vaccines, the incidence of rotavirus infection has declined, whereas noroviruses have become the leading cause of nonbacterial gastroenteritis. A further decline in the incidence of intestinal infections can be achieved by using a vaccine against norovirus, however work on developing this vaccine is still underway. This review provides information on the circulation of genetic norovirus variants, its antigenic epitopes from structural and non-structural proteins, specific immune response, the regulatory activity of viral proteins, and formation of individual and collective immunity against noroviruses. The presented data indicate that immunity generated by norovirus infection has a limited duration and is apparently restricted by the norovirus genotype. The narrow specificity of immunity and the high level of genetic virus variation complicate targeted vaccine development. The long-term and very active circulation of noroviruses of the gene variant GII.4 Sydney 2012 suggests that it has properties that prevent the specific immunity formation in human population. Identification of such properties may be important for developing effective vaccine. Evaluating the protective significance of the immune response to the VP2 protein and virus's non-structural proteins is also of considerable interest. Until these questions are solved, the most obvious candidates for the norovirus vaccine are capsid proteins VP1 of the gene variant GII.4 Sydney 2012, as well as other most relevant virus variants. Currently circulating strains of the GII.17 genotype exemplify such relevant variants. It also seems likely that, if the vaccine is successfully designed, periodic modification of its antigenic composition will be required in accordance with the epidemiological situation.

Keywords: immune response, norovirus, antigens, evolutionary dynamics, immune evasion, antibodies, T cells.

1 **1 Введение**

2 Норовирусы являются простыми безоболочечными вирусами из
3 семейства Caliciviridae. Часть норовирусов является возбудителями острого
4 гастроэнтерита у людей, другие – вызывают заболевания животных, причем
5 обмена норовирусами между людьми и животными не обнаружено.
6 Человеческие норовирусы вызывают более 600 миллионов случаев
7 гастроэнтерита в мире ежегодно. Норовирусный гастроэнтерит проявляется
8 болями в животе, тошнотой, рвотой и диареей [2, 111]. Симптомы развиваются
9 после короткого инкубационного периода протяженностью от 10 до 51 часа и
10 у иммунокомпетентных лиц обычно проходят в течение 1–3 дней, при этом
11 вирус может продолжать выделяться несколько недель [30]. У младенцев,
12 стариков и, особенно, у людей, ослабленных болезнью или голодом,
13 норовирусная инфекция может протекать значительно тяжелее и в отдельных
14 случаях приводить к смертельному исходу. В разные годы в мире от
15 норовирусной инфекции погибает от 170 до 270 тысяч человек [80].
16 Подавляющее большинство этих смертей происходит в бедных странах,
17 однако в экономически развитых странах также регистрируются смерти от
18 этой инфекции (например, в США – до 800 случаев в год). Из-за широкого
19 распространения норовирусная инфекция приводит к колоссальным
20 экономическим потерям, измеряемым миллиардами долларов в год [8].

21 Человеческий норовирус использует фекально-оральный механизм
22 передачи, распространяется пищевым, водным и контактно-бытовым путем и
23 обладает большой контагиозностью. По разным данным, минимальное для
24 заражения человека количество норовируса составляет от 18 до 1000, а
25 пятидесятипроцентная инфицирующая доза – от 1320 до 2800 эквивалентов
26 генома [5]. Зараженный человек может выделять миллиарды норовирусов с
27 фекалиями и через слизистую полости рта. Такое значительное выделение
28 вируса в окружающую среду, эффективные пути передачи и большая
29 контагиозность обеспечивают быстрое распространение норовирусной

30 инфекции в группах людей: в воинских частях, в учебных и медицинских
31 учреждениях, в местах отдыха, например, на круизных лайнерах. Благодаря
32 этому норовирусы являются главной причиной вспышек острого
33 небактериального гастроэнтерита. В этиологической структуре вирусных
34 острых кишечных инфекций (ОКИ), учитывающей вспышечную и
35 спорадическую заболеваемость во всем мире, норовирусы находятся на
36 втором месте, уступая лишь ротавирусам. Однако против ротавирусов
37 созданы вакцины, и в странах с массовым применением этих вакцин
38 заболеваемость ротавирусной инфекцией существенно снизилась, в
39 результате чего на первое место в структуре вирусных ОКИ в этих странах
40 вышли норовирусы [46, 59, 86]. Очевидно, что эффективным способом
41 дальнейшего снижения заболеваемости вирусными ОКИ должно быть
42 внедрение вакцинопрофилактики норовирусной инфекции, однако разработка
43 соответствующей вакцины оказалась сложной задачей, и попытки ее создания
44 пока не привели к желаемому результату. По-видимому, для разработки
45 эффективной норовирусной вакцины необходим тщательный анализ
46 особенностей иммунологии норовирусов. В данном обзоре приведены
47 сведения о взаимодействии норовирусов и его белков с иммунной системой
48 человека, а также о формировании индивидуального и популяционного
49 иммунитета против норовирусов.

50 **Классификация норовирусов и распространенность их** 51 **генетических вариантов**

52 Поскольку ниже мы будем обсуждать возможное влияние
53 популяционного иммунитета на изменения состава норовирусов, следует
54 кратко рассказать о классификации и динамике циркуляции генетических
55 вариантов этих вирусов. Геном норовирусов представлен позитивно-
56 смысловой РНК и организован в виде трех открытых рамок считывания
57 (ORF1-ORF3) (рис. 1). ORF1 кодирует полипептидную цепь длиной 1700
58 аминокислотных остатков (а.о.), которая после трансляции расщепляется

59 вирусной протеазой на шесть неструктурных белков: хеликазу (p48, N-Term,
60 NS1/2), нуклеозидтрифосфатазу (NTPase, NS3), 3A-подобный протеин (p22,
61 NS4), белок VPg (NS5), протеазу (3C, Pro, NS6) и РНК-зависимую РНК-
62 полимеразу (RdRp, NS7). ORF2 кодирует главный структурный вирусный
63 белок VP1. ORF3 кодирует минорный структурный белок VP2 [44]. В местах
64 соединения рамок считывания находятся точки рекомбинации, которая может
65 происходить между геномами двух разных норовирусов, одновременно
66 присутствующих в одной клетке [13].

67 По действующей классификации 2019 года норовирусы разделены на 10
68 геногрупп и 48 генотипов по различиям аминокислотных
69 последовательностей капсидного белка VP1, а также на 8 Р-групп и 60 Р-типов
70 по различиям нуклеотидных последовательностей в регионе RdRp, который
71 находится в ORF1 и кодирует РНК-полимеразу [18].

72 Гастроэнтерит у людей вызывают норовирусы «капсидных» геногрупп
73 GI, GII, GIV, GVIII и GIX, среди которых геногруппа GII состоит из самого
74 большого количества генотипов. Четвертый генотип этой геногруппы (GII.4)
75 был самым распространенным и клинически значимым в течение
76 большинства лет, начиная с 1995 года [1, 28, 31, 32, 47, 57, 77, 81, 91] (табл. 1).
77 Так, среди 25632 информативных последовательностей норовируса,
78 депонированных с 1995 по 2019 год, доля генотипа GII.4 составила 52,6% [57].
79 Анализ вариантов норовирусов, вызвавших вспышки гастроэнтерита в мире с
80 2012 по 2022 год, показал, что на долю норовирусов геногруппы GII
81 приходилось 87,8%, и наиболее распространенным был генотип GII.4 (41,5%),
82 за которым следовали GII.2 (22,1%), GII.6 (5,5%) и GII.3 (5,3%). В структуре
83 спорадической заболеваемости за тот же период генотип GII.4 также занимал
84 первое место, и его доля составляла 34,8% [114].

85 Однако первенство GII.4 среди множества других циркулирующих
86 генотипов вируса не было постоянным и повсеместным (табл. 1). В 2014 и
87 2015 годах на значительных территориях Юго-Восточной Азии GII.4 уступил

88 первенство генотипу GII.17 геновариантов Kawasaki 308 2014 и GZ1/2014
89 [16, 24, 53]. В результате, в 2015 году доля зарегистрированных во всем мире
90 последовательностей GII.17 оказалась на втором месте, заметно
91 приблизившись к доле GII.4. На следующий год доля GII.17 уменьшилась,
92 однако значительно возросла доля генотипа GII.2. Этот генотип существенно
93 потеснил GII.4 в 2016 году, а в 2017 GII.2 занял первое место в мире среди
94 циркулирующих норовирусов, и ему принадлежали 47,9% всех
95 зарегистрированных последовательностей 2017 года [57]. В 2018 году GII.4
96 вновь повсеместно занял лидирующую позицию, но с середины 2023 года
97 наблюдался рост активности новых вариантов генотипа GII.17. Эти варианты
98 GII.17 отличались от азиатских вирусов 2014/2015 годов и обладали сходством
99 со штаммом GII.17 Romania 2021, вызвавшим крупную вспышку в Румынии
100 [29], а также с вирусами, выделенными в 2022 году в Нижнем Новгороде
101 (GenBank: OP712199), Вашингтоне и в Калифорнии (GenBank: OP689689). В
102 Европе активизацию GII.17 регистрировали в Австрии, Франции, Германии,
103 Ирландии, Нидерландах, Англии и Финляндии, причем в Англии на GII.17
104 пришлось 77% штаммов норовирусов, типированных в сезон 2023/2024 годов,
105 а в США доля вспышек, вызванных GII.17, также превысила количество
106 вспышек, вызванных вирусом GII.4 [19].

107 За время активной циркуляции норовирусов GII.4 внутри этого генотипа
108 произошло несколько смен доминирующих вариантов, причем каждый новый
109 вариант вызывал подъем заболеваемости, носящий характер глобальной
110 эпидемии. Доминирующими были следующие варианты норовирусов GII.4:
111 US95 1996; Farmington Hills 2002; Hunter 2004; два одновременно
112 циркулирующих варианта Den Haag 2006b и Yerseke 2006a; затем – New
113 Orleans 2009, а с 2012 года доминирующим стал вариант GII.4 Sydney 2012
114 [14, 83].

115 Вариант GII.4 Sydney 2012 уже в первый год его идентификации был
116 представлен двумя основными формами, одна из которых обладала РНК-

117 полимеразой GII.P4 New Orleans 2009, не претерпевшей изменения по
118 сравнению с предшествующим доминирующим вариантом вируса, а другая
119 форма была рекомбинантной, в которой капсидный фенотип GII.4 Sydney
120 2012 сочетался с орфанной РНК-полимеразой GII.P31. Этот рекомбинантный
121 вариант GII.4 Sydney 2012[P31] стал доминирующим, но в 2014/15 годах его
122 встречаемость начала снижаться одновременно с ростом количества GII.17 в
123 Юго-Восточной Азии. Тогда же появился новый рекомбинантный штамм
124 GII.4 Sydney 2012[P16], и в следующем, 2016 году количество этого
125 рекомбинанта превзошло количество старого лидера GII.4 Sydney 2012[P31],
126 и он стал новым преобладающим вариантом норовируса в мире [6].

127 Высказывались предположения, что появление новых рекомбинантных
128 форм является важным фактором, обеспечивающим длительную и успешную
129 циркуляцию вариантов норовируса GII.4. Значение рекомбинации для
130 увеличения разнообразия вирусов и, в конечном итоге, для их биологического
131 прогресса не вызывает сомнения. Однако следует отметить, что способность к
132 рекомбинации не является уникальным свойством GII.4. Другие норовирусы
133 геногруппы GII, которые в разное время конкурировали за первое место в мире
134 или, напротив, оставались малочисленными, обладают ничуть не меньшей
135 способностью к рекомбинации. Так, весьма «успешные» генотипы
136 норовирусов GII.2 и GII.3, на которые пришлось 11,3 и 8,6 % депонированных
137 до 2020 года последовательностей, создавали сочетания, соответственно, с 10
138 и 9 различными типами РНК-полимеразы (включая исходное,
139 нерекомбинантное сочетание). Довольно малочисленный GII.12 (1,3%
140 последовательностей), создал 8 таких сочетаний, то есть столько же, как и
141 генотип-лидер GII.4, на который до 2020 года приходилось 52,6 %
142 последовательностей. Относительно малочисленные GII.5 и GII.13, так же, как
143 и «успешный» GII.17 имели по 6 вариантов сочетаний капсидного фенотипа с
144 различными Р-типами [24, 57].

145 Также не наблюдается явных различий между малочисленными и
146 многочисленными вариантами вируса в выборе конкретного типа РНК-
147 полимеразы. До 2012 года в течение большинства лет наблюдений самым
148 распространенным Р-типом был GII.P4, по-видимому, за счет большого
149 количества нерекомбинантных вирусов генотипа GII.4[P4]. В 2012 году в
150 борьбу за лидерство среди Р-типов вступил GII.P31, а с 2016 года резко
151 возросло количество GII.P16. Возможно, эта РНК-полимераза, или другие
152 белки, кодируемые в той же рамке считывания, обладали хорошими
153 функциональными свойствами и были поддержаны отбором. Также возможно,
154 что смена набора неструктурных белков стимулировалась давлением
155 популяционного (наиболее вероятно, клеточного) иммунитета. В любом
156 случае, рост общего количества вирусов, несущих ORF1 типа GII.P16, должен
157 был увеличить вероятность использования этого «популярного» варианта
158 рамки считывания для рекомбинации. Поэтому, представляется
159 неудивительным, что рекомбинантные варианты с этим Р-типом создали
160 вирусы, как минимум, 10 разных капсидных генотипов геногруппы GII [57].

161 **Капсид, структурные белки норовирусов и их иммунологические** 162 **свойства**

163 Норовирусный капсид построен по общей для всех калицивирусов
164 схеме. Он имеет $T=3$ икосаэдрическую симметрию, и его поверхность
165 образована 180 копиями белка VP1, которые собраны в 90 димеров [17, 44, 89].
166 Также капсид норовируса содержит небольшое количество копий минорного
167 структурного белка VP2 (табл. 2).

168 Главный структурный белок VP1 кодируется ORF2, состоит из 530-555
169 а.о. и имеет молекулярную массу 58-60 кДа. Экспрессия ORF2 в клетках
170 насекомых [43, 52], растений [49, 94] или млекопитающих [7] может
171 приводить к сборке вирусоподобных частиц (VLP), состоящих из VP1,
172 которые, как считается, антигенно и морфологически сходны с аутентичными
173 вирионами [17, 89]. Поскольку до недавнего времени экспериментаторы не

174 имели моделей репликации норовирусов *in vitro*, эти VLP использовались в
175 качестве заменителей настоящих вирионов для изучения структуры капсида и
176 его взаимодействия с антителами и ко-факторами связывания вирусов –
177 углеводными антигенами гистологической группы крови (HBGA) и желчными
178 кислотами. [43, 58, 65, 103, 104].

179 Структурный анализ VLP из VP1 норовируса генотипа GI.1 показал, что
180 полипептидная цепь белка складывается в домен оболочки (S домен) и
181 выступающий домен (P домен), соединенные короткой шарнирной областью
182 [44, 89]. S-домены взаимодействуют друг с другом, образуя капсид.
183 Димеризация P-доменов формирует дугообразные выступы на внешней
184 поверхности капсида и, по-видимому, увеличивает его стабильность. Домен P
185 разделен на два субдомена, P1 и P2, причем субдомен P2 расположен в самом
186 дистальном участке нормально сложенного мономера и содержит
187 гипервариабельный участок. Схема третичной структуры VP1
188 доминирующего варианта вируса приведена на рисунке 2.

189 P-домен, очевидно, играет важную роль во взаимодействии вириона с
190 окружающей средой. Недавно обнаружена способность этого домена
191 связываться с 3-О-сульфогалактозилцерамидом, который представлен на
192 эпителиоцитах тонкого кишечника и служит рецептором для некоторых
193 вирусов [108]. Также, субдомен P2 участвует во взаимодействии с HBGA – ко-
194 фактором связывания вируса. Наконец, субдомен P2 и, особенно, его
195 гипервариабельный участок во многом определяют антигенные свойства
196 вируса [103, 104].

197 Анализ аминокислотных последовательностей и взаимодействия с
198 антителами различных вариантов VP1 генотипа GII.4 выявили, как минимум,
199 5 вариабельных антигенных сайтов в субдомene P2, мутации в которых
200 ассоциируются с появлением новых геновариантов вируса [70, 106]. Среди
201 этих сайтов иммунодоминантными являются два близко расположенные друг
202 к другу участка на дистальной поверхности белка в капсиде:

203 конформационный эпитоп А (294-298, 368, 372, 373 а.о.) и линейный участок
204 G (352-364 а.о.), который, по-видимому, влияет на взаимодействие с
205 антителами за счет изменения доступности эпитопа А [105, 106]. В Р-домене
206 наряду с вариабельными эпитопами имеются консервативные иммуногенные
207 эпитопы, например, участок 496-513 а.о., общий для вирусов геногруппы GII
208 [67]. Интересно, что антитела при инфекции интенсивно образуются не только
209 к эпитопам наружного Р-домена, но и к участкам S-домена. Так, у
210 переболевших выявляются высокие титры IgG к участку 199-216 а.о. S-домена
211 [27]. Большой иммуногенностью также обладает консервативная
212 последовательность 47-53 а.о., общая для геногрупп GI, GII, GIV и GIX, т.е.
213 практически для всех «человеческих» норовирусов. К сожалению, антитела к
214 этому участку не имеют нейтрализующих свойств, поскольку эпитоп
215 расположен внутри капсида и может быть доступен только при его разборке
216 [35].

217 Ранее нашей коллегой с помощью анализа *in silico* был проведен поиск
218 В- и Т-клеточных эпитопов белка VP1 норовируса GII.4 Sydney 2012[P16],
219 доминирующего в мире в момент исследования [115]. Для анализа
220 использовалась депонированная в GenBank генетическая последовательность
221 No. MZ958411 норовируса, изолированного в Нижнем Новгороде и
222 исследованного сотрудниками лаборатории молекулярной эпидемиологии
223 вирусных инфекций ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной. Была
224 построена модель третичной структуры VP1 (рис. 2) и идентифицированы 2
225 линейных и 47 конформационных В-клеточных эпитопов. Наряду с ранее
226 описанными, выявлен новый предполагаемый В-клеточный эпитоп в
227 положении 307-316 а.о. субдомена P2, нейтрализующие свойства которого
228 предстоит оценить в дальнейшем. Также было рассчитано, что участки 378-
229 394 а.о. в субдомене P2 и 207-223 а.о. в S-домене содержат наиболее
230 иммуногенные Т-клеточные эпитопы, способные связываться с

231 распространены в мире и в России аллельными вариантами молекул
232 главного комплекса гистосовместимости (МНС).

233 Минорным компонентом капсида является VP2 – небольшой щелочной
234 белок с молекулярной массой 22-29 кДа. Его аминокислотная цепь
235 демонстрирует большую вариабельность у разных штаммов вируса и состоит
236 из 208-268 а.о., большинство из которых уложено в три следующие друг за
237 другом α -спирали [95]. В капсиде этот белок представлен малым количеством
238 копий, причем попытки прямого подсчета их количества с помощью
239 кристаллографии или электронной микроскопии не дали результатов, по-
240 видимому, из-за расположения VP2 на внутренней поверхности капсида [110].
241 У кошачьих калицивирусов, схожих по структуре с норовирусами, с помощью
242 криогенной электронной микроскопии с околоатомным разрешением удалось
243 обнаружить на поверхности капсида сборку из 12 копий VP2, причем эта
244 структура появлялась на поверхности вириона только после взаимодействия с
245 вирусным рецептором [20]. Ранее применявшиеся биохимические способы
246 определения VP2 после разрушения человеческого норовируса, кошачьего
247 калицивируса или VLP из норовирусных белков VP1 и VP2 также
248 свидетельствовали о малом содержании VP2 и оценивали его среднее
249 количество от 1,5 до 8 копий на один капсид [37, 69, 100].

250 Несмотря на малое содержание VP2 в капсиде, наличие этого белка в
251 вирионе или искусственное введение его в зараженную клетку абсолютно
252 необходимо для репликации вируса [51]. Предполагается, что VP2
253 осуществляет упаковку геномной вирусной РНК, поскольку показано, что он
254 может связывать РНК и взаимодействовать с высококонсервативным
255 участком S-домена VP1 на внутренней стороне капсида [36, 110]. Как уже
256 отмечалось выше, при взаимодействии VP1 кошачьего калицивируса с
257 вирусным рецептором (адгезивной молекулой-А, JAM-A) белки VP2 меняют
258 свою дислокацию и собираются в воронкообразную сборку, которая
259 формирует пору в оболочке капсида и возвышается над его поверхностью на

260 13 нм. Предполагается, что это событие происходит после поглощения
261 вириона клатрин-зависимым эндоцитозом, и структура, которую формируют
262 активированные VP2, служит каналом доставки генома калицивируса через
263 эндосомальную мембрану в цитоплазму клетки-хозяина [20]. Таким образом,
264 VP2 может отвечать как за введение вирусной РНК в цитоплазму заражаемой
265 клетки, так и за упаковку РНК в капсид при сборке новых вирионов. Кроме
266 того, предполагается, что VP2 может увеличивать весьма ограниченный срок
267 существования структурных белков норовируса в цитоплазме за счет
268 образования более стабильного гетеродимера VP1-VP2 [68, 110], а также
269 стабилизировать вирион за счет перекрестного связывания нескольких S-
270 доменов VP1 цепями VP2 на внутренней поверхности капсида [110].
271 Наконец, VP2 может влиять на иммунный ответ на вирус. Так, именно с
272 вариантами VP2 связывают разницу в защитной эффективности ответа на
273 мышьиные норовирусы MNV-1 и MNV-3 [117]. Возможно, эта
274 иммунорегуляторная активность обусловлена способностью VP2
275 предотвращать рост экспрессии молекул МНС и костимулирующих молекул
276 на макрофагах [4].

277 Белок VP2 при инфекции индуцирует гуморальный иммунный ответ, и
278 антитела IgG к его эпитопам 97–120 и 241–264 а.о. обнаруживаются у 8,1% и
279 28,1% переболевших людей, соответственно [27]. Однако, считается, что VP2
280 находится внутри капсида вплоть до взаимодействия вируса с клеткой.
281 Соответственно, не ясно, могут ли анти-VP2 антитела играть какую-либо
282 роль в защите от вируса. Наряду с антителопродукцией у переболевших
283 людей регистрируется клеточный иммунный ответ на VP2, и в экспериментах
284 *ex vivo* обнаруживаются существенное количество VP2-специфичных CD8⁺
285 Т-клеток, и незначительное количество антигенспецифичных CD4⁺ Т-
286 лимфоцитов. С ответом CD8⁺ Т-клеток ассоциированы эпитопы VP2 в
287 позициях 94-102 а.о. и 153-161 а.о. [45].

288 **Иммунный ответ на неструктурные белки норовируса**

289 Неструктурные белки норовируса в ходе инфекции могут индуцировать
290 продукцию специфических антител, однако защитная роль этих антител не
291 установлена. Использование мультиплексного микрочипа с белками
292 норовирусов 30 различных генотипов выявило в сыворотке детей наличие IgG
293 и IgA преимущественно к капсидному белку VP1. Однако у части детей с
294 высокими титрами анти-VP1 антител также были обнаружены антитела
295 против неструктурных белков: антитела к р48 обнаружили у 27,5% детей, к
296 р22 – у 5,8%, к белку VPg – у 4,2%, к РНК-полимеразе – у 3,3% [109]. Su с
297 соавторами обнаружил у людей антитела к 13 эпитопам неструктурных белков
298 норовируса GI.1 и к шести эпитопам –норовируса GII.4 [102]. В частности,
299 выявлено несколько иммуногенных эпитопов в протеазе, РНК-полимеразе и в
300 белке VPg, необходимом для запуска трансляции. Некоторые из этих эпитопов
301 локализованы в участках, критически важных для функционирования белков,
302 а значит, антитела к ним могут блокировать репликацию вируса, но лишь при
303 условии взаимодействия с белками. Как известно, неструктурные белки
304 функционируют внутри зараженных норовирусом эпителиальных клеток
305 желудочно-кишечного тракта. Соответственно, для оценки защитной роли
306 антител к неструктурным белкам норовируса ключевым является вопрос о
307 возможности проникновения достаточного количества антител в цитозоль
308 эпителиоцитов (например, за счет потерь в ходе трансэпителиального
309 транспорта IgA).

310 Более вероятной представляется защитная роль клеточного иммунного
311 ответа на пептиды неструктурных белков. О развитии клеточного ответа
312 свидетельствует наличие в крови переболевших (серопозитивных) доноров Т-
313 клеток, специфичных к эпитопам структурных и неструктурных белков, в
314 частности, протеазы [42]. У большинства доноров на пептиды норовирусных
315 белков преимущественно реагируют CD8⁺ Т-клетки, причем, чаще всего, эти
316 клетки активируются пептидами белка VP1 и реже – пептидами
317 неструктурных белков хеликазы р48 и нуклеозидтрифосфатазы [85].

318 Таким образом, иммунная система запускает гуморальный и клеточный
319 ответ на антигенные детерминанты неструктурных белков норовируса, однако
320 эти белки могут проявлять регуляторную активность по отношению к
321 иммунной системе, угнетая адаптивные и врожденные иммунные реакции.
322 Так, хеликаза р48 и протеин р22 могут вызывать нарушения работы
323 везикулярного транспорта из эндоплазматического ретикулума в аппарат
324 Гольджи, из аппарата Гольджи на поверхность клеток и, в конечном итоге,
325 индуцировать разборку аппарата Гольджи [33, 34, 96, 97]. При этом
326 мембранные структуры разрушаемого везикулярного аппарата используются
327 для сборки вирусного репликационного комплекса, а нарушение транспорта
328 белков ведет к ослаблению экспрессии молекул МНС с вирусными
329 антигенами, а также к угнетению секреции цитокинов и других белковых
330 медиаторов иммунитета [4]. Норовирусная нуклеозидтрифосфатаза может
331 нарушать продукцию важного противовирусного цитокина интерферона- β ,
332 влияя на внутриклеточный сигналинг [116], а ее искусственная экспрессия в
333 эпителиоподобных клетках линии 293Т ослабляет трансляцию белков и
334 усиливает апоптоз [3].

335 **Восприимчивость к норовирусной инфекции и механизмы защиты** 336 **от норовируса**

337 Заражение человека норовирусом обычно ведет к развитию острого
338 гастроэнтерита, у некоторых людей развивается бессимптомная инфекция и,
339 наконец, часть людей обладают врожденной невосприимчивостью к
340 инфекции, и норовирус вовсе не реплицируется в их организме [64, 78].
341 Врожденная невосприимчивость обусловлена отсутствием экспрессии
342 функционального гена FUT2, который кодирует α -1,2-фукозилтрансферазу –
343 фермент, участвующий в синтезе НВГА – фактора связывания вируса на
344 слизистой кишечника. Соответственно, лица, лишённые FUT2, имеют
345 дефицит НВГА и не заражаются большинством вариантов норовируса [56]
346 (табл. 3).

347 Связавшись со слизистой кишечника, вирус проникает и реплицируется
348 в энтероцитах и энтероэндокринных клетках [40, 55]. Экспрессия VP1 также
349 обнаруживается в макрофагах, Т-клетках и дендритных клетках, однако
350 признаки полноценной репликации, такие, как наличие неструктурных белков
351 RdRp и VPg вместе со структурным белком VP1 [55], или присутствие VP1
352 вместе с положительной и отрицательной вирусной РНК [40], выявляются
353 только в энтероцитах и энтероэндокринных клетках. Рецептор, используемый
354 вирусом для взаимодействия с человеческой клеткой при ее заражении, не
355 идентифицирован, хотя известно, что мышиный (но не человеческий)
356 норовирус для проникновения в клетку использует рецептор CD300lf [39, 41,
357 82]. В то же время, в различных культуральных моделях человеческой
358 норовирусной инфекции идентифицированы некоторые рецепторы, которые
359 распознают вирусный капсид или вирусную РНК и запускают реакции защиты
360 против вируса [72]. Так, показано, что Toll-подобный рецептор-2 (TLR2) и
361 TLR5 активируются вирусоподобными частицами норовируса [87]. Эти
362 паттерн-распознающие рецепторы экспрессируются на антиген-
363 презентующих клетках (АПК), включая классические CD1c⁺ дендритные
364 клетки. Связывание TLR2 и TLR5 с микробными лигандами запускает NF-κB-
365 зависимую сигнализацию и воспалительные реакции врожденного
366 иммунитета, а также способствует презентации антигенов и индукции
367 адаптивного иммунного ответа. Кроме того, при проникновении
368 человеческого норовируса в клетку его РНК распознается внутриклеточным
369 рецептором MDA5, что приводит к продукции зараженной клеткой цитокинов,
370 в первую очередь, интерферонов (IFN) [61], которые, по-видимому, являются
371 важными факторами защиты от норовируса [72]. Показано, что интерфероны
372 активно продуцируются в кишечнике гнотобионтных свиней при
373 инфицировании человеческим норовирусом GI.4 [101], а при заражении *in*
374 *vitro* человеческих кишечных энтероидов добавление IFN первого типа (IFNα1
375 и IFNβ1) и третьего типа (IFNλ1, IFNλ2 и IFNλ3) ослабляет репликацию

376 норовирусов GII.3 и GII.4 [62]. В другой культуральной модели также
377 продемонстрирована чувствительность репликации человеческого
378 норовируса к IFN α , IFN λ 1 и IFN λ 3 [23]. Интерфероны, которые секретируются
379 зараженными клетками, взаимодействуют со специфическими рецепторами на
380 самих клетках-продуцентах и на соседних инфицированных и
381 неинфицированных клетках. В результате запускается или усиливается
382 экспрессия сотен IFN-стимулируемых генов, которые кодируют эффекторы
383 противовирусного ответа, препятствующие репликации вируса [73].
384 Эксперименты с линиями клеток, полученных из подвздошной кишки
385 человека, показали, что большинство генов хозяина, реагирующих на
386 заражение культур норовирусом, относятся к IFN-стимулируемым генам [48].

387 Наряду с реакциями врожденного иммунитета норовирусная инфекция
388 вызывает адаптивный иммунный ответ, однако определение значимых для
389 защиты иммунологических параметров затруднено, с одной стороны,
390 чрезвычайно широким распространением норовирусной инфекции, а, с другой
391 стороны, наличием лиц с врожденной невосприимчивостью к вирусу. В
392 результате создается парадоксальная ситуация – большинство людей
393 контактировало с норовирусом и имеет различные (протективные или
394 непротективные) уровни иммунной защиты от норовируса, тогда как лица с
395 дефектом экспрессии FUT2 имеют абсолютную защиту от инфекции, но не
396 имеют иммунологической памяти о вирусе, поскольку он в их организме
397 никогда не размножался [60, 74].

398 Отражением ранних событий иммунного ответа является рост
399 содержания цитокинов в крови восприимчивых инфицированных. Заражение
400 людей-добровольцев норовирусом индуцирует продукцию хемокинов и
401 цитокинов различными клетками, в том числе, Т-хелперами первого типа
402 (Th1) и Th2, со сдвигом баланса в пользу провоспалительных цитокинов Th1
403 [74, 88]. В крови возрастает содержание IFN- γ , интерлейкина-6 (IL-6), IL-8, IL-
404 12p70, хемокина CCL2 и фактора некроза опухолей- α с пиком концентраций

405 на второй день после заражения [75]. Лимфоциты инфицированных людей,
406 выделенные в культуру клеток, сильнее продуцируют IL-2, Th1-цитокин IFN-
407 γ и Th2-цитокин IL-5. Роль Т-хелперов в клиренсе норовируса подтверждается
408 фактами хронической норовирусной инфекции у лиц с дефектами Т-хелперов,
409 а также результатами наблюдения за разрешением хронической норовирусной
410 инфекции у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита в ходе
411 успешной антиретровирусной терапии [74].

412 Для проведения корректного исследования гуморального иммунитета
413 при норовирусной инфекции требуется определение статуса врожденной
414 восприимчивости обследуемых. Также данные об общем содержании антиген-
415 специфических антител желательны дополнять оценкой содержания
416 блокирующих вирус антител. С несоблюдением этих условий связывают
417 неудачи в поиске связи защищенности от норовируса с содержанием вирус-
418 специфических IgG в ранних работах по иммунологии норовирусной
419 инфекции [9, 54, 92]. Позднее исследование блокирующих норовирус антител
420 показало их защитную эффективность против гомологичных штаммов
421 норовируса у людей [71, 79, 93], а также способность обеспечивать штамм-
422 специфическую защиту в экспериментах на приматах [11].

423 Изучение динамики продукции антител при инфекции демонстрирует
424 необычную картину с чрезвычайно ранней продукцией IgA. Его концентрация
425 начинает увеличиваться в слюне уже на 2 день после заражения, а в крови – на
426 5 день [111]. В другом исследовании у пожилых людей в учреждениях
427 длительного ухода рост содержания IgA увеличивался, начиная с 5 дня после
428 появления симптомов, и достигал максимума к 14 дню [21]. Защитную роль
429 вирусоспецифических IgA на слизистых демонстрируют следующие
430 наблюдения: 1) ранний рост концентрации специфических IgA в слюне связан
431 с защитой от норовируса GI.1 [63], 2) значительная продукция специфических
432 IgA в кишечнике, которая проявляется их большим содержанием в кале,
433 ассоциируется с облегченной клинической картиной норовирусной инфекции,

434 3) количество В-клеток памяти, продуцирующих IgA, до заражения
435 коррелирует с защитой от экспериментальной инфекции норовирусом GII.4 у
436 добровольцев [90].

437 Специфические IgG начинают продуцироваться позднее, чем IgA (не
438 ранее 7 дня) и лишь к 14 дню обнаруживаются у всех инфицированных [111].
439 По крайней мере, часть этих IgG обладает перекрестной реактивностью между
440 вариантами внутри одного генотипа и даже демонстрирует ограниченную
441 реактивность по отношению к представителям другого генотипа, тогда как
442 вирусоспецифические IgA и IgM перекрестной реактивностью не обладают
443 [107].

444 Корреляционный анализ симптоматики норовирусной инфекции и
445 иммунологических параметров выявил несколько суррогатных показателей
446 защиты от манифестной инфекции, к которым относятся содержание в крови
447 НВГА-блокирующих антител и антител торможения гемагглютинации, а
448 также более сложные в определении параметры: содержание
449 вирусоспецифических IgA в слюне и антигенспецифических IgG⁺ В-клеток
450 памяти [74].

451 Несмотря на определенный прогресс в исследовании механизмов
452 адаптивного иммунного ответа при норовирусной инфекции, защитная
453 эффективность сформированного им постинфекционного иммунитета до сих
454 пор является предметом дискуссий. Так, в ходе исследований 1970-х годов не
455 было обнаружено перекрестной защиты при последовательном заражении
456 добровольцев вирусами двух геногрупп GI и GII. Более того, были выявлены
457 факты инфицирования части испытуемых при повторном заражении
458 гомологичным вирусом и показано формирование краткосрочного (менее 6
459 месяцев), но не долгосрочного иммунитета против гомологичного вируса у
460 остальных испытуемых [54, 84, 112]. В дальнейшем выводы этих
461 исследований были поставлены под сомнение в связи с большой дозой вируса
462 при экспериментальном заражении, не соответствующей дозе, которую

463 человек мог получить в естественных условиях [22, 38]. Тем не менее, эти
464 эксперименты подтвердили данные исследования антител переболевших об
465 отсутствии эффективного перекрестного иммунитета между геногруппами
466 вируса. Для более точного определения направленности постинфекционного
467 иммунитета анализировали VP1 норовирусов в случаях естественных
468 многократных заражений у 116 детей и 2 взрослых. На основе полученных
469 данных норовирусы были разделены на группы («иммунотипы») следующим
470 образом. Разные вирусы, последовательно заражавшие одного и того же
471 индивидуума (предположительно, из-за отсутствия перекрестной иммунной
472 реактивности между этими вирусами) распределялись в два разных
473 «иммунотипа». В результате было получено приблизительное пороговое
474 значение различий аминокислотных последовательностей VP1, которое
475 делает перекрестную реактивность невозможной. Это значение оказалось
476 довольно большим и составило $\geq 20\%$ [83], что значительно превышает
477 уровень различий между вариантами в одном генотипе, даже в таком большом
478 и изменчивом как GII.4.

479 **Возможная связь динамики циркуляции вариантов норовируса с** 480 **коллективным иммунитетом**

481 Как уже отмечалось выше, человеческий норовирус обладает большим
482 генетическим и, как следствие, антигенным разнообразием, и это разнообразие
483 представляется одной из очевидных причин, ограничивающих эффективность
484 антигенспецифической защиты против норовирусной инфекции. Различия
485 аминокислотных последовательностей белка VP1 между первым
486 идентифицированным норовирусом GI.1/Norwalk и штаммами
487 распространенного ныне генотипа GII.4 достигают 38%, а различия между
488 штаммами внутри генотипа GII.4 доходят до 7% [117]. При анализе
489 изменчивости норовирусов Parra с соавторами разделили все генотипы
490 человеческих норовирусов на две неравные группы [83]. В первую группу
491 вошло подавляющее большинство генотипов, каждый из которых обладал, по

492 мнению авторов, малой изменчивостью, ограниченным распространением и
493 состоял из одного или нескольких внутригенотипических вариантов. В
494 отличие от этих «статичных» генотипов глобально распространенный генотип
495 GII.4 использует, по терминологии Parra, «эволюционную» модель развития.
496 Его особенностью является быстрое накопление мутаций, в том числе, за
497 период существования в одном хозяине. Можно предположить, что
498 повышенная изменчивость, возможно, вместе с другими свойствами
499 норовирусов генотипа GII.4 способствует биологическому прогрессу, а
500 именно, всемирному распространению и генерации множества
501 внутригрупповых вариантов, которые эволюционируют, сменяя друг друга в
502 эпидемическом процессе.

503 Как уже отмечалось выше, появления новых вариантов GII.4, начиная с
504 середины 1990 годов до 2012 года включительно, дали 6 глобальных
505 эпидемических подъемов заболеваемости, причем смена вариантов чаще всего
506 происходила один раз в 2-3 года (табл. 1). Наиболее вероятной причиной
507 регулярной смены пандемических вариантов представляется давление
508 коллективного иммунитета на доминирующий ранее вариант при
509 минимальном давлении на вновь появившийся вариант. На основании анализа
510 заболеваемости до 2012 года Simmons с соавторами пришли к выводу о том,
511 что циркуляция норовируса находится под контролем постинфекционного
512 коллективного иммунитета, причем продолжительность иммунитета,
513 специфичного для варианта норовируса, может достигать 9 лет [99].

514 Эта ситуация, по крайней мере, отчасти изменилась с появлением
515 варианта GII.4 Sydney 2012, который в течение большинства лет его
516 циркуляции не покидал лидирующих позиций. Впрочем, через 3 года
517 первенства этот вариант был оттеснен на второе место норовирусом GII.17 в
518 регионах Юго-Восточной Азии, а еще через 2 года уступил глобальное
519 первенство вирусу GII.2, но вновь вышел на первое место в 2018 году. Еще
520 через 5 лет (в сезон 2023/2024 годов), GII.4 Sydney 2012 на значительных

521 территориях мира вновь уступил лидерство вирусу GII.17. Каким бы не был
522 исход этих изменений, необычно длительное лидерство GII.4 Sydney 2012
523 является неоспоримым фактом, но причины успеха этого варианта до сих пор
524 не установлены. Представляется вероятным, что повторявшиеся через 2-5 лет
525 снижения представленности GII.4 Sydney 2012 на отдельных крупных
526 территориях или во всем мире были связаны с давлением коллективного
527 иммунитета. Остается предположить, что уникальная способность GII.4
528 Sydney 2012 уклоняться от иммунного ответа [111] и, как результат, низкая
529 эффективность и/или краткосрочность коллективного иммунитета к этому
530 варианту вируса ни разу не позволили снизить распространенность GII.4
531 Sydney 2012 до низких значений, как это случилось с предыдущими
532 лидерскими вариантами генотипа GII.4.

533 Возможно, что дополнительным фактором успешности представителей
534 геногруппы GII и, в частности, варианта GII.4 Sydney 2012 является
535 периодическая смена наборов неструктурных белков за счет рекомбинации,
536 хотя связь рекомбинаций норовируса с эффективностью иммунитета на
537 первый взгляд не представляется очевидной. Не вызывает сомнения, что
538 основным протективным фактором иммунитета являются блокирующие вирус
539 антитела к наружным эпитопам капсидного белка VP1. Роль антител к
540 неструктурным белкам норовируса не ясна. Также трудно предположить, что
541 ответ CD8⁺ Т-лимфоцитов на эти белки может предотвратить инфекцию,
542 поскольку клеточные реакции требуют относительно много времени, а
543 норовирусная инфекция развивается быстро. Однако, мы предполагаем, что
544 цитотоксические клетки, очищая слизистую от зараженных клеток, могут
545 сокращать период выделения вируса у больных и реконвалесцентов. В
546 соответствии с этим предположением, клеточный иммунитет к структурным и
547 неструктурным белкам может негативно влиять на распространение вируса.
548 Это дополнительное негативное воздействие может быть особенно явным в
549 отношении варианта вируса, который в силу своих неизвестных

550 гипотетических свойств, не создает иммунной прослойки с достаточным
551 уровнем противовирусных антител. В этом случае, смена набора
552 неструктурных белков за счет рекомбинации будет способствовать
553 распространению вируса.

554 Оценить давление окружающей среды (включая коллективный
555 иммунитет) на эволюцию микроорганизмов позволяет определение
556 соотношения несинонимичных (dN) и синонимичных (dS) точечных мутаций.
557 Несинонимичная мутация – это замена нуклеотида в кодоне, которая приводит
558 к замене аминокислоты в белке, тогда как синонимичная мутация не изменяет
559 значение кодона при трансляции. Преимущественное накопление
560 несинонимичных мутаций ($dN/dS > 1$) свидетельствует об эволюционном
561 давлении внешней среды на ген, при котором микроорганизм получает выгоду
562 от изменений структуры белка (так называемый, положительный отбор),
563 несмотря на то, что такие изменения в большинстве случаев должны
564 приводить к ухудшению структурных или функциональных свойств белка.
565 Напротив, значение $dN/dS < 1$ указывает на очищающий (отрицательный)
566 отбор в условиях, когда вред от изменений нормально функционирующего
567 белка не уравновешен сопоставимой пользой ухода от факторов внешнего
568 давления. В результате такого отрицательного отбора изменения фенотипа
569 устраняются из популяции. Анализ кодирующей области гена VP1 у
570 норовируса GII.4, показал, что, несмотря на высокий темп накопления
571 мутаций (от $2,2 \times 10^{-4}$ до $5,4 \times 10^{-3}$ нуклеотидных замен на сайт в год),
572 большинство кодонов находится под действием очищающего отбора (среднее
573 значение dN/dS : 0,06), что свидетельствует о строгих ограничениях изменений
574 главного капсидного белка норовируса. Однако для определенных кодонов
575 VP1 у норовирусов GII.4, GII.3, GII.6 и GII.17 [10, 12, 15, 98, 113] был
576 зарегистрирован положительный отбор, причем изменения кодонов в
577 наиболее доступных антигенных участках субдомена P2 у вирусов GII.4
578 коррелировали с появлением новых вариантов [25, 26, 66]. Таким образом,

579 несмотря на жесткую необходимость сохранения неизменной структуры
580 главного капсидного белка норовируса, отдельные аминокислоты наружных
581 антигенных эпитопов изменяются, и эти изменения отбираются, по-видимому,
582 под действием коллективного иммунитета, формируемого в ходе
583 перенесенных инфекций.

584 **2 Заключение**

585 Приведенные данные свидетельствуют о том, что при норовирусной
586 инфекции формируется иммунитет с малым (по результатам экспериментов с
587 заражением) или средним (по результатам эпидемиологического анализа)
588 сроком защиты от норовируса. Наиболее вероятно, что действие этого
589 иммунитета ограничено отдельным генотипом норовируса. Такая узкая
590 специфичность иммунитета и большой уровень генетической вариации вируса
591 усложняет разработку норовирусной вакцины. Необычно долгое
592 циркулирование норовирусов геноварианта GII.4 Sydney 2012 наводит на
593 мысль о наличии у него свойств, предотвращающих формирование
594 невосприимчивости к этому варианту вируса в человеческой популяции.
595 Выявление этих свойств может оказаться важным для разработки
596 эффективной системы вакцинопрофилактики. Также существенный интерес
597 представляет оценка защитной значимости иммунного ответа на VP2 и
598 неструктурные белки вируса. До тех пор, пока не будут получены ответы на
599 эти вопросы, наиболее бесспорными кандидатами в состав норовирусной
600 вакцины представляются капсидные белки VP1 геноварианта GII.4 Sydney
601 2012, а также других наиболее актуальных вариантов вируса. В настоящее
602 время такими актуальными вариантами являются распространенные
603 представители генотипа GII.17. Также представляется вероятным, что в случае
604 успешного создания вакцины потребуются периодическая модификация ее
605 антигенного состава в соответствии с эпидемиологической ситуацией.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Доминирующие варианты норовируса [6, 14, 16, 19, 24, 29, 53, 57, 83, 106, 114]

Table 1. Dominant norovirus variants [6, 14, 16, 19, 24, 29, 53, 57, 83, 106, 114]

Годы Years	Доминирующий в мире вариант вируса The world's dominant variant of the virus	Доминирующие Р-типы генотипа GII.4 Dominant P-types of genotype GII.4	Вирусы, доминирующие в крупных регионах мира Viruses that dominate large regions of the world	
1995	GII.4 US95_96			
2000	GII.4 Farmington Hills 2002			
2005	GII.4 Hunter 2004			GII.4 Sakai 20003, Farmington Hills 2002
	GII.4 Den Haag 2006b			GII.4 Yerseke 2006a
	GII.4 New Orleans 2009			GII.4 Apeldoorn 2007
2010				GII.P4

	GII.4 Sydney 2012	GII.P4 и GII.P31	
		GII.P31 и GII.P4	
2015		GII.P31 и GII.P16	GII.17 Kawasaki 308 2014, GII.17 GZ1/2014
		GII.P16 и GII.P31	
	GII.2		GII.2
	GII.4 Sydney 2012		GII.4 Sydney 2012
2020	GII.4 Sydney 2012	GII.P16 и GII.P31	
2023			GII.17

Таблица 2. Структурные белки норовируса*

Table 2. Structural proteins of norovirus*

Белок Protein	Количество копий Number of copies	Домен Domain	Функции Functions
VP1	180 (90 гомо- димеров) (90 homo- dimers)	S	Формирование капсида Formation of the capsid
		P	Димеризация P-доменов формирует выступы, возможно, стабилизирует капсид Dimerization of P-domains forms protrusions and possibly stabilizes the capsid
		P2 и гипер- вариабельный участок P2 and its hypervariable region	Взаимодействие с факторами связывания. Во многом определяет антигенные свойства вируса Interaction with binding factors. Largely determines the antigenic properties of the virus
VP2	Неизвестно (от 1 до 12) Unknown (1 to 12)		Предположительно, участвует в: упаковке генома в капсид, извлечении генома и введении его в цитозоль, стабилизации вирусных белков, синтезированных в клетке, иммунорегуляции Presumably involved in: packaging the genome into the capsid, extracting the genome and introducing it

			into the cytosol, stabilizing viral proteins synthesized in the cell, immunoregulation
--	--	--	--

* ссылки на литературные источники – в тексте

* references are given in the text

Таблица 3. Механизмы защиты от норовируса*

Table 3. Defense mechanisms against norovirus *

Тип защиты Type of protection	Инструменты распознавания Recognition tools	Основные защитные факторы Basic defense mechanisms
Наследственная невосприимчи- вость Genetically determined immunity		Дефицит α -1,2-фукозилтрансферазы, участвующей в синтезе фактора связывания вируса HBGA Deficiency of α -1,2-fucosyltransferase, which is involved in the synthesis of the virus-binding factor HBGA
Врожденный иммунитет Innate immunity	TLR2 и TLR5 на АПК, MDA5 в зараженных клетках TLR2 and TLR5 on APC, MDA5 in infected cells	IFN первого типа и экспрессия IFN- стимулируемых генов; IL-12p70 и поляризация Th1; провоспалительные цитокины и хемокины Type 1 IFNs and IFN-stimulated gene expression; IL-12p70 and Th1 polarization; proinflammatory cytokines and chemokines
Гуморальный иммунный ответ Humoral immune response	В-клеточный рецептор B-cell receptor	IgA преимущественно к VP1 (ранняя продукция, специфичны к геноварианту); IgG к VP2, неструктурным белкам** и, в основном, к VP1 (перекрестная реактивность в пределах генотипа); IgM (специфичны к геноварианту) IgA mainly to VP1 (early production, genovariant specific); IgG to VP2, non- structural proteins** and mainly to VP1 (cross-reactivity within genotype); IgM (genovariant specific)

Клеточный иммунный ответ	Т-клеточный рецептор	Th1, в меньшей степени, Th2 – стимуляция клеточного и гуморального ответа; CD8 ⁺ Т-клетки**, специфичные к пептидам VP1, реже – к пептидами неструктурных белков
Cellular immune response	T-cell receptor	Th1, to a lesser extent Th2 – stimulation of cellular and humoral responses; CD8 ⁺ T- cells** specific to VP1 peptides, less often to non-structural protein peptides

* ссылки на литературные источники – в тексте

** защитный эффект не установлен

* references are given in the text

** protective effect not established

РИСУНКИ

Рисунок 1. Геном и белки норовируса человека.

Figure 1. Human norovirus genome and proteins.

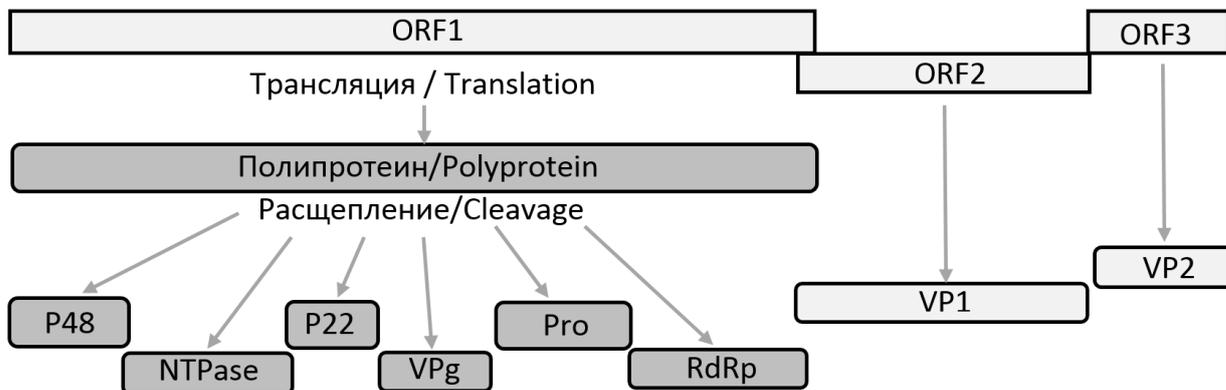
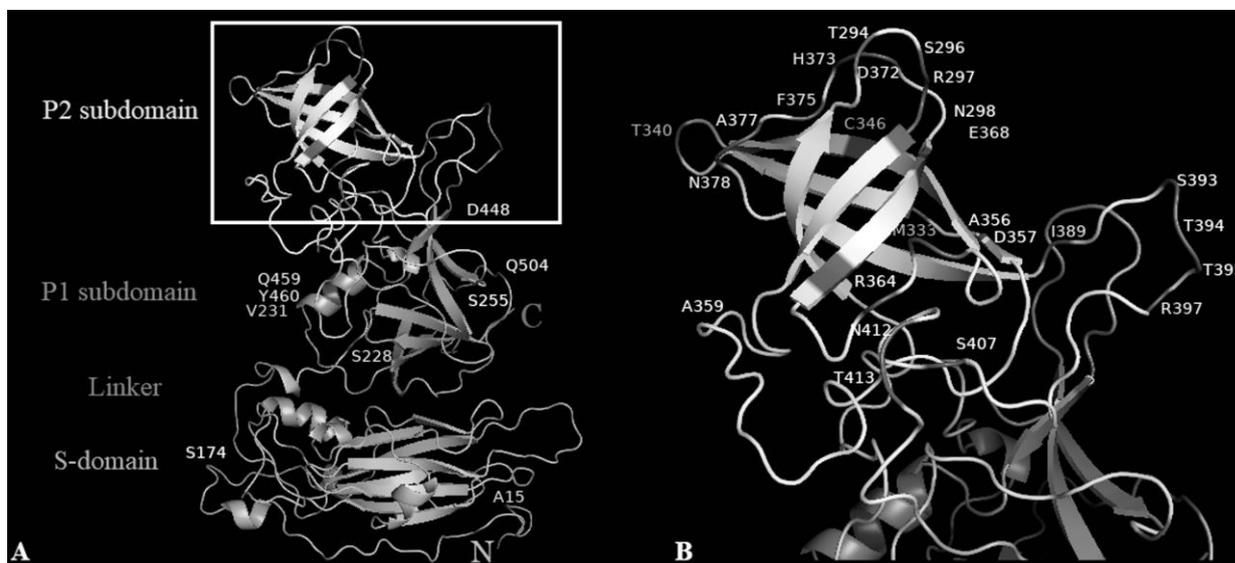


Рисунок 2. Модель третичной структуры белка VP1 (A) его субдомена P2 (B) норовируса человека GII.4 Sydney 2012[P16] [115].

Figure 2. Model of the tertiary structure of the VP1 protein (A) and its P2 subdomain (B) of human norovirus GII.4 Sydney 2012[P16] [115].



Примечание: На рисунке показаны: линейный участок N-концевого плеча, S-домен (S-domain) со структурной архитектурой β -цилиндра, образованного 8 антипараллельными β -цепями, гибкий участок (Linker), P1-субдомен (P1

subdomain) с 9 β -цепями и 1 короткой α -спиралью и P2-субдомен (P2 subdomain) с 7 β -цепями.

Note: The figure shows: a linear region of the N-terminal arm, an S-domain with a β -barrel structural architecture formed by 8 antiparallel β -strands, a flexible linker region, a P1 subdomain with 9 β -strands and 1 short α -helix and a P2 subdomain with 7 β -strands.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Талаев Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной иммунологии;

ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора

адрес: 603950, БОКС 145, г. Нижний Новгород, ул. М. Ямская, д. 71, РФ;

телефон/факс: 8(831)469-79-48;

e-mail: talaev@inbox.ru

Talayev Vladimir Yurevich, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunology;

Nizhny Novgorod Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor;

address: 603950, BOX 145, M. Yamskaya str. 71, Nizhny Novgorod, Russia;

telephone /fax: 8(831)469-79-48;

e-mail: talaev@inbox.ru

Блок 2. Информация об авторах

Бабайкина О.Н., к.м.н., с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора;

Babaykina O.N., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Куркова Е.В., к.б.н., с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора;

Kurkova E.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research

Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Жарова А.-М. Д., ассистент кафедры общей и медицинской генетики Института биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского;

Zharova A.-M.D., Assistant, Department of General and Medical Genetics, Institute of Biology and Biomedicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod;

Светлова М.В., к.б.н., с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора;

Svetlova M.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Заиченко И.Е., к.б.н., в.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора;

Zaichenko I.Ye., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА НОРОВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

IMMUNE RESPONSE TO NOROVIRUS INFECTION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА НОРОВИРУС

IMMUNE RESPONSE TO NOROVIRUS

Ключевые слова: иммунный ответ, норовирус, антигены, эволюционная динамика, уклонение от иммунитета, антитела, Т-клетки.

Keywords: immune response, norovirus, antigens, evolutionary dynamics, immune evasion, antibodies, T cells.

Обзоры.

Количество страниц текста – 21,

количество таблиц – 3,

количество рисунков – 2.

06.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или ее doi.
1	Епифанова Н.В., Луковникова Л.Б., Новикова Н.А., Парфенова О.В., Фомина С.Г. Эпидемические варианты норовирусов генотипа GII.4 в Нижнем Новгороде в 2006 - 2012 гг // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. Т. 91, №2. С. 64-72.	Epifanova N.V., Lukovnikova L.B., Novikova N.A., Parfenova O.V., Fomina S.G. Epidemic variants of norovirus genotype GII.4 in Nizhny Novgorod in 2006 – 2012. Journal of microbiology, epidemiology and	

		immunobiology, 2014, vol. 91, no. 2, pp. 64-72.	
2	Кожухова Е.А., Горбова И.В. Характеристика случаев острой диареи у взрослых больных с позитивной реакцией клинического материала на норовирус // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, №2. С. 375-380.	Kozhukhova E.A., Gorbova I.V. Characteristics of acute diarrhea adult cases with samples positive for Norwalk virus. Russian Journal of Infection and Immunity, 2019, vol. 9. no. 2, pp. 375-380.	[doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380]
3	Aktepe T.E., Deerain J.M., Hyde J.L., Fritzlar S., Mead E.M., Carrera Montoya J., Hachani A., Pearson J.S., White P.A., Mackenzie J.M. Norovirus-mediated translation repression promotes macrophage cell death. PLoS Pathog., 2024, vol. 20, no. 9, e1012480.	-	[doi:10.1371/journal.ppat.1012480]

4	Alexa N. Roth, Stephanie M. Karst. Norovirus mechanisms of immune antagonism. <i>Current Opinion in Virology</i> , 2016, vol. 16, pp. 24-30.	-	[doi: 10.1016/j.coviro.2015.11.005]
5	Atmar R.L., Opekun A.R., Gilger M.A., Estes M.K., Crawford S.E., Neill F.H., Ramani S., Hill H., Ferreira J., Graham D.Y. Determination of the 50% human infectious dose for Norwalk virus. <i>J. Infect. Dis.</i> , 2014, vol. 209, no. 7, pp. 1016-1022.	-	[doi: 10.1093/infdis/jit620]
6	Barclay L., Cannon J.L., Wikswo M.E., Phillips A.R., Browne H., Montmayeur A.M., Tatusov R.L., Burke R.M., Hall A.J., Vinjé J. Emerging novel GII.P16 noroviruses associated with multiple capsid genotypes. <i>Viruses</i> , 2019, vol. 11, no. 6, pp. 535.	-	[doi: 10.3390/v11060535]
7	Baric R.S., Yount B., Lindesmith L., Harrington P.R., Greene S.R., Tseng F.C., Davis N., Johnston R.E., Klapper D.G., Moe C.L. Expression and self-assembly of norwalk virus capsid protein from	-	[doi: 10.1128/jvi.76.6.3023-3030.2002]

	venezuelan equine encephalitis virus replicons. J. Virol., 2002, vol. 76, no. 6, pp. 3023-3030.		
8	Bartsch S.M., Lopman B.A., Ozawa S., Hall A.J., Lee B.Y. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis. PLoS One., 2016, vol. 11, no. 4, e0151219.	-	[doi: 10.1371/journal.pone.0151219]
9	Blacklow N.R., Cukor G., Bedigian M.K., Echeverria P., Greenberg H.B., Schreiber D.S., Trier J.S. Immune response and prevalence of antibody to Norwalk enteritis virus as determined by radioimmunoassay. J. Clin. Microbiol., 1979, vol. 10, no. 6, pp. 903-909.	-	[doi: 10.1128/jcm.10.6.903-909.1979]
10	Bok K., Abente E.J., Realpe-Quintero M., Mitra T., Sosnovtsev S. V. , Kapikian A. Z. , Green K. Y. Evolutionary dynamics of GII.4 noroviruses over a 34-year period. J. Virol., 2009, vol. 83, no. 22, pp. 11890-11901.	-	[doi: 10.1128/JVI.00864-09]

11	Bok K., Parra G. I., Mitra T., Abente E., Shaver C. K., Boon D., Engle R., Yu C., Kapikian A. Z., Sosnovtsev S. V., Purcell R. H., Green K. Y. Chimpanzees as an animal model for human norovirus infection and vaccine development. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2011, vol. 108, pp. 325-330.	-	[doi: 10.1073/pnas.1014577107]
12	Boon D., Mahar J.E., Abente E.J., Kirkwood C. D., Purcell R. H., Kapikian A. Z., Green K. Y., Bok K. Comparative evolution of GII.3 and GII.4 norovirus over a 31-year period. J. Virol., 2011, vol. 85, no. 17, pp. 8656-66.	-	[doi: 10.1128/JVI.00472-11]
13	Bull R.A., Hansman G.S., Clancy L.E., Tanaka M.M., Rawlinson W.D., White P.A. Norovirus recombination in ORF1/ORF2 overlap. Emerg Infect Dis., 2005, vol. 11, no. 7, pp. 1079-1085.	-	[doi: 10.3201/eid1107.041273]
14	Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of new norovirus strain GII.4 Sydney--	-	[PMID: 23344699; PMCID: PMC4604874.]

	United States, 2012. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep., 2013, vol. 62, no. 3, pp. 55.		
15	Chan M.C., Lee N., Hung T.N., Kwok K., Cheung K., Tin E.K.Y., Lai R.W.M., Nelson E.A.S., Leung T.F., Chan P.K.S. Rapid emergence and predominance of a broadly recognizing and fast-evolving norovirus GII.17 variant in late 2014. Nat. Commun., 2015, vol. 6, pp. 10061.	-	[doi: 10.1038/ncomms10061]
16	Chan M.C.W., Hu Y., Chen H., Podkolzin A.T., Zaytseva E.V., Komano J., Sakon N., Poovorawan Y., Vongpunsawad S., Thanusuwannasak T., Hewitt J., Croucher D., Collins N., Vinjé J., Pang X.L., Lee B.E., de Graaf M., van Beek J., Vennema H., Koopmans M.P.G., Niendorf S., Poljsak-Prijatelj M., Steyer A., White P.A., Lun J.H., Mans J., Hung T.-N., Kwok K., Cheung K., Lee N., Chan P.K.S. Global spread of norovirus GII.17 Kawasaki 308,	-	[doi: 10.3201/eid2308.161138]

	2014-2016. <i>Emerg. Infect. Dis.</i> , 2017, vol. 23, no. 8, pp. 1350-1354.		
17	Chen R., Neill J.D., Noel J.S., Hutson A.M., Glass R.I., Estes M.K., Prasad B.V. Inter- and intragenus structural variations in caliciviruses and their functional implications. <i>J. Virol.</i> , 2004, vol. 78, no. 12, pp. 6469-6479.	-	[doi: 10.1128/JVI.78.12.6469-6479.2004]
18	Chhabra P., de Graaf M., Parra G.I., Chan M.C., Green K., Martella V., Wang Q., White P.A., Katayama K., Vennema H., Koopmans M.P.G., Vinjé J. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. <i>J. Gen. Virol.</i> , 2019, vol. 100, no. 10, pp. 1393-1406.	-	[doi: 10.1099/jgv.0.001318]
19	Chhabra P., Wong S., Niendorf S., Lederer I., Vennema H., Faber M., Nisavanh A., Jacobsen S., Williams R., Colgan A., Yandle Z., Garvey P., Al-Hello H., Ambert-Balay K., Barclay L., de Graaf M.,	-	[doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.39.2400625]

	Celma C., Breuer J., Vinjé J., Douglas A. Increased circulation of GII.17 noroviruses, six European countries and the United States, 2023 to 2024. <i>Euro Surveill.</i> 2024, vol. 29, no. 39, pp. 2400625.		
20	Conley M.J., McElwee M., Azmi L., Gabrielsen M., Byron O., Goodfellow I.G., Bhella D. Calicivirus VP2 forms a portal-like assembly following receptor engagement. <i>Nature</i> , 2019, vol. 565, no. 7739, pp. 377-381.	-	[doi:10.1038/s41586-018-0852-1]
21.	Costantini V.P., Cooper E.M., Hardaker H.L., Lee L.E., DeBess E.E., Cieslak P.R., Hall A.J., Vinjé J. Humoral and Mucosal Immune Responses to Human Norovirus in the Elderly. <i>J. Infect. Dis.</i> , 2020, vol. 221, no. 11, pp. 1864-1874.	-	[doi: 10.1093/infdis/jiaa021]
22.	Czako R., Atmar R.L., Opekun A.R., Gilger M.A., Graham D.Y., Estes M.K. Experimental human infection with Norwalk virus elicits a surrogate	-	[doi: 10.1128/CVI.00516-14]

	neutralizing antibody response with cross-genogroup activity. Clin. Vaccine Immunol., 2015, vol. 22, no. 2, pp. 221-228.		
23.	Dang W., Xu L., Yin Y., Chen S., Wang W., Hakim M.S., Chang K.O., Peppelenbosch M.P., Pan Q. IRF-1, RIG-I and MDA5 display potent antiviral activities against norovirus coordinately induced by different types of interferons. Antiviral Res., 2018, vol. 155, pp. 48-59.	-	[doi: 10.1016/j.antiviral.2018.05.004]
24.	de Graaf M., van Beek J., Vennema H., Podkolzin A. T., Hewitt J., Bucardo F., Templeton K., Mans J., Nordgren J., Reuter G., Lynch M., Rasmussen L. D., Iritani N., Chan M.C., Martella V., Ambert-Balay K., Vinjé J., White P. A., Koopmans M.P. Emergence of a novel GII.17 norovirus – End of the GII.4 era? Euro Surveill, 2015, vol. 20, no. 26, pp. 21178.	-	[doi: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.26.21178]

25.	de Graaf M., van Beek J., Koopmans M.P. Human norovirus transmission and evolution in a changing world. <i>Nat. Rev. Microbiol.</i> , 2016, vol. 14, no. 7, pp. 421–433.	-	[doi: 10.1038/nrmicro.2016.48]
26.	Debbink K., Lindesmith L.C., Donaldson E.F., Baric R.S. Norovirus immunity and the great escape. <i>PLoS pathogens.</i> , 2012, vol. 8, no. 10, e1002921.	-	[doi: 10.1371/journal.ppat.1002921]
27.	Deng Y., He T., Li B., Yuan H., Zhang F., Wu H., Ning J., Zhang Y., Zhai A., Wu C. Linear epitopes on the capsid protein of norovirus commonly elicit high antibody response among past-infected individuals. <i>Viol. J.</i> , 2023, vol. 20, no. 1, pp. 115.	-	[doi: 10.1186/s12985-023-02087-y]
28.	Desai R., Hembree C.D., Handel A., Matthews J.E., Dickey B.W., McDonald S., Hall A.J., Parashar U.D., Leon J.S., Lopman B. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a	-	[doi: 10.1093/cid/cis372]

	systematic literature review. Clin. Infect. Dis., 2012, vol. 55, no 2, pp. 189-193.		
29.	Dinu S., Oprea M., Iordache R.I., Rusu L.C., Usein C.R. Genome characterisation of norovirus GII.P17-GII.17 detected during a large gastroenteritis outbreak in Romania in 2021. Arch. Virol., 2023, vol. 168, no. 4, pp. 116.	-	[doi: 10.1007/s00705-023-05741-6]
30.	Division of Viral Diseases NCfI, Respiratory Diseases CfDC, Prevention. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. MMWR Recomm. Rep., 2011, vol. 60, pp. 1–18.	-	[PMID: 21368741]
31.	Donaldson E.F., Lindesmith L.C., Lobue A.D., Baric R.S. Norovirus pathogenesis: mechanisms of persistence and immune evasion in human populations. Immunol. Rev., 2008, vol. 225, pp. 190-211.	-	[doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00680.x]

32.	Epifanova N.V., Sashina T.A., Morozova O.V., Oparina S.V., Novikova N.A. An increase in prevalence of recombinant GII.3 [P12] norovirus in sporadic acute diarrhea in children in Nizhny Novgorod, Russia, 2018-2021. <i>Virus Genes.</i> , 2022, vol. 58, no. 5, pp. 467-472.	-	[doi: 10.1007/s11262-022-01919-3]
33.	Ettayebi K., Hardy M.E. Norwalk virus nonstructural protein p48 forms a complex with the SNARE regulator VAP-A and prevents cell surface expression of vesicular stomatitis virus G protein. <i>J. Virol.</i> , 2003, vol. 77, no. 21, pp. 11790-11797.	-	[doi: 10.1128/jvi.77.21.11790-11797.2003]
34.	Fernandez-Vega V., Sosnovtsev S.V., Belliot G., King A.D., Mitra T., Gorbalenya A., Green K.Y. Norwalk virus N-terminal nonstructural protein is associated with disassembly of the Golgi complex in transfected cells. <i>J. Virol.</i> , 2004, vol. 78, no. 9, pp. 4827-4837.	-	[doi: 10.1128/jvi.78.9.4827-4837.2004]

35.	Ford-Siltz L.A., Tohma K., Kihn K., Kendra J.A., Deredge D., Wintrode P., Gao Y., Parra G.I. Characterization of cross-reactive, non-neutralizing monoclonal antibodies against a pandemic GII.4 norovirus variant. <i>Microbiol. Spectr.</i> , 2024, vol. 12, no. 12, e0114324.	-	[doi: 10.1128/spectrum.01143-24]
36.	Glass P.J., Zeng C.Q., Estes M.K. Two Nonoverlapping domains on the norwalk virus open reading frame 3 (ORF3) protein are involved in the formation of the phosphorylated 35K protein and in ORF3-capsid protein interactions. <i>J. Virol.</i> , 2003, vol. 77, no. 6, pp. 3569–3577.	-	[doi: 10.1128/jvi.77.6.3569-3577.2003]
37.	Glass P.J., White L.J., Ball J.M., Leparc-Goffart I., Hardy M.E., Estes M.K. Norwalk virus open reading frame 3 encodes a minor structural protein. <i>J. Virol.</i> , 2000, vol. 74, no. 14, 6581-6591.	-	[doi: 10.1128/jvi.74.14.6581-6591.2000]

38.	Glass R.I., Parashar U.D., Estes M.K. Norovirus gastroenteritis. <i>N. Engl. J. Med.</i> , 2009, vol. 361, no. 18, pp. 1776-1785.	-	[doi: 10.1056/NEJMra0804575]
39.	Graziano V.R., Wei J., Wilen C.B. Norovirus Attachment and Entry. <i>Viruses</i> , 2019, vol. 11, no. 6, pp. 495.	-	[doi: 10.3390/v11060495]
40.	Green K.Y., Kaufman S.S., Nagata B.M., Chaimongkol N., Kim D.Y., Levenson E.A., Tin C.M., Yardley A.B., Johnson J.A., Barletta A.B.F., Khan K.M., Yazigi N.A., Subramanian S., Moturi S.R., Fishbein T.M., Moore I.N., Sosnovtsev S.V. Human norovirus targets enteroendocrine epithelial cells in the small intestine. <i>Nat. Commun.</i> , 2020, vol. 11, no. 1, pp. 2759.	-	[doi: 10.1038/s41467-020-16491-3]
41.	Haga K., Fujimoto A., Takai-Todaka R., Miki M., Doan Y.H., Murakami K., Yokoyama M., Murata K., Nakanishi A., Katayama K. Functional receptor	-	[doi: 10.1073/pnas.1605575113]

	molecules CD300lf and CD300ld within the CD300 family enable murine noroviruses to infect cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2016, vol. 113, no. 41, pp. E6248-E6255.		
42.	Hanajiri R., Sani G.M., Saunders D., Hanley P.J., Chopra A., Mallal S.A., Sosnovtsev S. V. , Cohen J. I., Green K. Y., Bollard C. M., Keller M. D. Generation of norovirus-specific T cells from human donors with extensive cross-reactivity to variant sequences: implications for immunotherapy. J. Infect. Dis., 2020, vol. 221, no.4, pp. 578-588.	-	[doi: 10.1093/infdis/jiz491]
43.	Hansman G.S., Natori K., Shirato-Horikoshi H., Ogawa S., Oka T., Katayama K., Tanaka T., Miyoshi T., Sakae K., Kobayashi S., Shinohara M., Uchida K., Sakurai N., Shinozaki K., Okada M., Seto Y., Kamata K., Nagata N., Tanaka K., Miyamura T., Takeda N.	-	[doi: 10.1099/vir.0.81532-0]

	Genetic and antigenic diversity among noroviruses. J. Gen. Virol., 2006, vol. 87, pp. 909-919.		
44.	Hardy M.E. Norovirus protein structure and function. FEMS Microbiol Lett., 2005, vol. 253, no 1, pp. 1-8.	-	[doi: 10.1016/j.femsle.2005.08.031]
45.	He T., Deng Y., Zhang F., Zhang J., Zhu L., Wang Q., Ning J., Wu H., Yuan H., Li B., Wu C. Characteristics of Norovirus capsid protein-specific CD8 ⁺ T-Cell responses in previously infected individuals. Virulence, 2024, vol. 15, no. 1, pp. 2360133.	-	[doi: 10.1080/21505594.2024.2360133]
46.	Hemming M., Rasanen S., Huhti L., Paloniemi M., Salminen M., Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. Eur. J. Pediatr., 2013, vol. 172, no. 6, pp. 739-746.	-	[doi: 10.1007/s00431-013-1945-3]
47.	Hoa Tran T.N., Trainor E., Nakagomi T., Cunliffe N.A., Nakagomi O. Molecular epidemiology of	-	[doi: 10.1016/j.jcv.2012.11.011]

	<p>noroviruses associated with acute sporadic gastroenteritis in children: global distribution of genogroups, genotypes and GII.4 variants. J. Clin. Virol., 2013, vol. 56, no. 3, pp. 185-193.</p>		
48.	<p>Hosmillo M., Chaudhry Y., Nayak K., Sorgeloos F., Koo B.K., Merenda A., Lillestol R., Drumright L., Zilbauer M., Goodfellow I. Norovirus Replication in Human Intestinal Epithelial Cells Is Restricted by the Interferon-Induced JAK/STAT Signaling Pathway and RNA Polymerase II-Mediated Transcriptional Responses. mBio., 2020, vol. 11, no. 2, e00215-20.</p>	-	[doi: 10.1128/mBio.00215-20]
49.	<p>Huang Z., Chen Q., Hjelm B., Arntzen C., Mason H. A DNA replicon system for rapid high-level production of virus-like particles in plants. Biotechnol. Bioeng., 2009, vol. 103, no. 4, pp. 706-714.</p>	-	[doi: 10.1002/bit.22299]

50.	Ingle H., Peterson S.T., Baldrige M.T. Distinct Effects of Type I and III Interferons on Enteric Viruses. <i>Viruses</i> , 2018, vol. 10, no. 1, pp. 46.	-	[doi: 10.3390/v10010046]
51.	Ishiyama R., Yoshida K., Oikawa K., Takai-Todaka R., Kato A., Kanamori K., Nakanishi A., Haga K., Katayama K. Production of infectious reporter murine norovirus by VP2 trans-complementation. <i>J. Virol.</i> , 2024, vol. 98, e01261-23.	-	[doi: 10.1128/jvi.01261-23]
52.	Jiang X., Wang M., Graham D.Y., Estes M.K. Expression, self-assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein. <i>J. Virol.</i> , 1992, vol. 66, no. 11, pp. 6527-6532.	-	[doi: 10.1128/JVI.66.11.6527-6532.1992]
53.	Jin M., Zhou Y.K., Xie H.P., Fu J.G., He Y.Q., Zhang S., Jing H.B., Kong X.Y., Sun X.M., Li H.Y., Zhang Q., Li K., Zhang Y.J., Zhou D.Q., Xing W.J., Liao Q.H., Liu N., Yu H.J., Jiang X., Tan M., Duan Z.J. Characterization of the new GII.17 norovirus variant	-	[doi: 10.1099/jgv.0.000582]

	that emerged recently as the predominant strain in China. <i>J. Gen. Virol.</i> , 2016, vol. 97, no. 10, pp. 2620-2632.		
54.	Johnson P.C., Mathewson J.J., DuPont H.L., Greenberg H.B. Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults. <i>J. Infect. Dis.</i> , 1990, vol. 161, no. 1, pp. 18-21.	-	[doi: 10.1093/infdis/161.1.18]
55.	Karandikar U.C., Crawford S.E., Ajami N.J., Murakami K., Kou B., Ettayebi K., Papanicolaou G.A., Jongwutiwes U., Perales M.A., Shia J., Mercer D., Finegold M.J., Vinjé J., Atmar R.L., Estes M.K. Detection of human norovirus in intestinal biopsies from immunocompromised transplant patients. <i>J. Gen. Virol.</i> , 2016, vol. 97, no. 9, pp. 2291-2300.	-	[doi: 10.1099/jgv.0.000545]
56.	Kendra J.A., Tohma K., Ford-Siltz L.A., Lepore C.J., Parra G.I. Antigenic cartography reveals complexities of genetic determinants that lead to antigenic	-	[doi: 10.1073/pnas.2015874118]

	differences among pandemic GII.4 noroviruses. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2021, vol. 118, no. 11, e2015874118.		
57.	Kendra J.A., Tohma K., Parra G.I. Global and regional circulation trends of norovirus genotypes and recombinants, 1995-2019: A comprehensive review of sequences from public databases. Rev. Med. Virol., 2022, vol. 32, no. 5, e2354.	-	[doi: 10.1002/rmv.2354]
58.	Kilic T., Koromyslova A., Hansman G.S. Structural Basis for Human Norovirus Capsid Binding to Bile Acids. J. Virol., 2019, vol. 93, no. 2, e01581-18.	-	[doi: 10.1128/JVI.01581-18]
59.	Koo H.L., Neill F.H., Estes M.K. Munoz F.M., Cameron A., DuPont H.L., Atmar R.L. Noroviruses: the most common pediatric viral enteric pathogen at a large university hospital after introduction of rotavirus vaccination. J. Pediatric. Infect. Dis. Soc., 2013, vol. 2, no. 1, pp. 57-60.	-	[doi: 10.1093/jpids/pis070]

60.	Larsson M.M., Rydell G.E., Grahn A., Rodriguez-Diaz J., Akerlind B., Hutson A.M., Estes M.K., Larson G., Svensson L. Antibody prevalence and titer to norovirus (genogroup II) correlate with secretor (FUT2) but not with ABO phenotype or Lewis (FUT3) genotype. <i>J. Infect. Dis.</i> , 2006, vol. 194, no. 10, pp. 1422-1427.	-	[doi: 10.1086/508430]
61.	Li Y., Yu P., Qu C., Li P., Li Y., Ma Z., Wang W., de Man R.A., Peppelenbosch M.P., Pan Q. MDA5 against enteric viruses through induction of interferon-like response partially via the JAK-STAT cascade. <i>Antiviral Res.</i> , 2020, vol. 176, pp. 104743.	-	[doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104743]
62.	Lin S.C., Qu L., Ettayebi K., Crawford S.E., Blutt S.E., Robertson M.J., Zeng X.L., Tenge V.R., Ayyar B.V., Karandikar U.C., Yu X., Coarfa C., Atmar R.L., Ramani S., Estes M.K. Human norovirus exhibits strain-specific sensitivity to host interferon pathways	-	[doi: 10.1073/pnas.2010834117]

	in human intestinal enteroids. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2020, vol. 117, no. 38, pp. 23782-23793.		
63.	Lindesmith L., Moe C., Marionneau S., Ruvoen N., Jiang X., Lindblad L., Stewart P., LePendou J., Baric R. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. Nat. Med., 2003, vol. 9, no. 5, pp. 548-553.	-	[doi: 10.1038/nm860]
64.	Lindesmith L.C., Brewer-Jensen P.D., Mallory M.L., Jensen K., Yount B.L., Costantini V., Collins M.H., Edwards C.E., Sheahan T.P., Vinjé J., Baric R.S. Virus-Host Interactions Between Nonsecretors and Human Norovirus. Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol., 2020, vol. 10, no. 2, pp. 245-267.	-	[doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.03.006]
65.	Lindesmith L.C., Costantini V., Swanstrom J., Debbink K., Donaldson E.F., Vinjé J., Baric R.S. Emergence of a norovirus GII.4 strain correlates with changes in evolving blockade epitopes. J. Virol., 2013, vol. 87, no. 5, pp. 2803-2813.	-	[doi: 10.1128/JVI.03106-12]

66.	Lindesmith L.C., Donaldson E.F., Lobue A.D., Cannon J. L., Zheng D.-P., Vinje J., Baric R. S. Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations. PLoS Med., 2008, vol. 5, no. 2, e31.	-	[doi: 10.1371/journal.pmed.0050031]
67.	Liu J., Wang Z., Ma J., Ji S., Huo Y. Identification of a norovirus GII-specific antigenic epitope. Arch. Virol., 2024, vol. 169, no. 6, pp. 131.	-	[doi: 10.1007/s00705-024-06060-0]
68.	Liu, Z., Zhang, M., Shen, Z. Chen H., Zhang W., Xu X., Lai Z., Sun W., Zhao Z., Zhang J. The coordinating role of the human norovirus minor capsid protein VP2 is essential to functional change and nuclear localization of the major capsid protein VP1. Arch. Virol., 2019, vol. 164, pp. 1173–1180.	-	[doi: 10.1007/s00705-019-04192-2]
69.	Luttermann C., Meyers G. A bipartite sequence motif induces translation reinitiation in feline calicivirus RNA. J. Biol. Chem., 2007, vol. 282, no. 10, pp. 7056 - 7065.	-	[doi: 10.1074/jbc.M608948200]

70.	Mallory M.L., Lindesmith L.C., Graham R.L., Baric R.S. GII.4 Human Norovirus: Surveying the Antigenic Landscape. <i>Viruses</i> , 2019, vol. 11, no. 2, pp. 177.	-	[doi: 10.3390/v11020177]
71.	Malm M., Uusi-Kerttula H., Vesikari T., Blazevic V. High serum levels of norovirus genotype-specific blocking antibodies correlate with protection from infection in children. <i>J. Infect. Dis.</i> , 2014, vol. 210, no. 11, pp. 1755-1762.	-	[doi: 10.1093/infdis/jiu361]
72.	Mboko W.P., Chhabra P., Valcarce M.D., Costantini V., Vinjé J. Advances in understanding of the innate immune response to human norovirus infection using organoid models. <i>J. Gen. Virol.</i> , 2022, vol. 103, no. 1, pp. 10.1099/jgv.0.001720.	-	[doi: 10.1099/jgv.0.001720]
73.	Mesev E.V., LeDesma R.A., Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. <i>Nat. Microbiol.</i> , 2019, vol. 4, no. 6, pp. 914-924.	-	[doi: 10.1038/s41564-019-0421-x]

74.	Newman K.L., Leon J.S. Norovirus immunology: Of mice and mechanisms. <i>Eur. J. Immunol.</i> , 2015, vol. 45, no. 10, pp. 2742-2757.	-	[doi: 10.1002/eji.201545512]
75.	Newman K.L., Moe C.L., Kirby A.E., Flanders W.D., Parkos C.A., Leon J.S. Human norovirus infection and the acute serum cytokine response. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> , 2015, vol. 182, no. 2, pp. 195-203.	-	[doi: 10.1111/cei.12681]
76.	Newman K.L., Leon J.S. Norovirus immunology: Of mice and mechanisms. <i>Eur. J. Immunol.</i> , 2015, vol. 45, no. 10, pp. 2742-2757.	-	[doi: 10.1002/eji.201545512]
77.	Noel J.S., Fankhauser R.L., Ando T., Monroe S.S., Glass R.I. Identification of a distinct common strain of "Norwalk-like viruses" having a global distribution. <i>J. Infect. Dis.</i> , 1999, vol. 179, no. 6, pp. 1334-1344.	-	[doi: 10.1086/314783]
78.	Nordgren J., Svensson L. Genetic Susceptibility to Human Norovirus Infection: An Update. <i>Viruses</i> , 2019, vol. 11, no. 3, pp. 226.	-	[doi: 10.3390/v11030226]

79.	Nurminen K., Blazevic V., Huhti L., Räsänen S., Koho T., Hytönen V.P., Vesikari T. Prevalence of norovirus GII-4 antibodies in Finnish children. <i>J. Med. Virol.</i> , 2011, vol. 83, no. 3, pp. 525-531.	-	[doi: 10.1002/jmv.21990]
80.	Omatola C.A., Mshelbwala P.P., Okolo M.-L.O., Onoja A.B., Abraham J.O., Adaji D.M., Samson S.O., Okeme T.O., Aminu R.F., Akor M.E., Ayeni G., Muhammed D., Akoh P.Q., Ibrahim D.S., Edegbo E., Yusuf L., Ocean H.O., Akpala S.N., Musa O.A., Adamu A.M. Noroviruses: Evolutionary Dynamics, Epidemiology, Pathogenesis, and Vaccine Advances — A Comprehensive Review. <i>Vaccines</i> , 2024, vol. 12, pp. 590.	-	[doi: 10.3390/vaccines12060590]
81.	Oparina S.V., Epifanova N.V., Novikova N.A. Phylogenetic analysis of noroviruses based on rna-dependent rna polymerase GII.P16 gene sequences.	-	[doi:10.24412/2500-2295-2022-3-87-97]

	Opera Medica et Physiologica, 2022, vol. 9, no. 3, pp. 87-97.		
82.	Orchard R.C., Wilen C.B., Doench J.G., Baldrige M.T., McCune B.T., Lee Y.C., Lee S., Pruett-Miller S.M., Nelson C.A., Fremont D.H., Virgin H.W. Discovery of a proteinaceous cellular receptor for a norovirus. Science, 2016, vol. 353, no. 6302, pp. 933-936.	-	[doi: 10.1126/science.aaf1220]
83.	Parra G.I., Squires R.B., Karangwa C.K., Johnson J.A., Lepore C.J., Sosnovtsev S.V., Green K.Y. Static and Evolving Norovirus Genotypes: Implications for Epidemiology and Immunity. PLoS Pathog., 2017, vol. 13, no. 1, e1006136.	-	[doi: 10.1371/journal.ppat.1006136]
84.	Parrino T.A., Schreiber D.S., Trier J.S., Kapikian A.Z., Blacklow N.R. Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. N. Engl. J. Med., 1977, vol. 297, no. 2, pp. 86-89.	-	[doi: 10.1056/NEJM197707142970204]

85.	Pattekar A., Mayer L.S., Lau C.W., Liu C., Palko O., Bewtra M., Consortium H., Lindesmith L.C., Brewer-Jensen P.D., Baric R.S., Betts M. R., Naji A., Wherry E.J., Tomov V.T. Norovirus-Specific CD8+ T Cell Responses in Human Blood and Tissues. <i>Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology</i> , 2021, vol. 11, no. 5, pp. 1267-1289.	-	[doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.12.012]
86.	Payne D.C., Vinjé J., Szilagyi P.G., Edwards K.M., Staat M.A., Weinberg G.A., Hall C.B., Chappell J., Bernstein D.I., Curns A.T., Wikswo M., Shirley S.H., Hall A.J., Lopman B., Parashar U.D. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. <i>N. Engl. J. Med.</i> , 2013, vol. 368, no. 12, pp. 1121-1130.	-	[doi: 10.1056/NEJMsa1206589]
87.	Ponterio E., Mariotti S., Tabolacci C., Ruggeri F.M., Nisini R. Virus like particles of GII.4 norovirus bind Toll Like Receptors 2 and 5. <i>Immunol. Lett.</i> , 2019, vol. 215, pp. 40-44.	-	[doi: 10.1016/j.imlet.2019.05.016]

88.	Ponterio E., Petrizzo A., Di Bartolo I., Buonaguro F.M., Buonaguro L., Ruggeri F.M. Pattern of activation of human antigen presenting cells by genotype GII.4 norovirus virus-like particles. <i>J. Transl. Med.</i> , 2013, vol. 11, pp. 127.	-	[doi: 10.1186/1479-5876-11-127]
89.	Prasad B.V., Rothnagel R., Jiang X., Estes M.K. Three-dimensional structure of baculovirus-expressed Norwalk virus capsids. <i>J. Virol.</i> , 1994, vol. 68, no 8, pp. 5117-5125.	-	[doi: 10.1128/JVI.68.8.5117-5125.1994]
90.	Ramani S., Neill F.H., Opekun A.R., Gilger M.A., Graham D.Y., Estes M.K., Atmar R.L. Mucosal and Cellular Immune Responses to Norwalk Virus. <i>J. Infect. Dis.</i> , 2015, vol. 212, no. 3, pp. 397-405.	-	[doi: 10.1093/infdis/jiv053]
91.	Ramani S., Atmar R.L., Estes M.K. Epidemiology of human noroviruses and updates on vaccine development. <i>Curr. Opin. Gastroenterol.</i> , 2014, vol. 30, no. 1, pp. 25-33.	-	[doi: 10.1097/MOG.0000000000000022]

92.	Reeck A., Kavanagh O., Estes M.K., Opekun A.R., Gilger M.A., Graham D.Y., Atmar R.L. Serological correlate of protection against norovirus-induced gastroenteritis. <i>J. Infect. Dis.</i> , 2010, vol. 202, no. 8, pp. 1212-1218.	-	[doi: 10.1086/656364]
93.	Ryder R.W., Singh N., Reeves W.C., Kapikian A.Z., Greenberg H.B., Sack R.B. Evidence of immunity induced by naturally acquired rotavirus and Norwalk virus infection on two remote Panamanian islands. <i>J. Infect. Dis.</i> , 1985, vol. 151, no. 1, pp. 99-105.	-	[doi: 10.1093/infdis/151.1.99]
94.	Santi L., Batchelor L., Huang Z., Hjelm B., Kilbourne J., Arntzen C.J., Chen Q., Mason H.S. An efficient plant viral expression system generating orally immunogenic Norwalk virus-like particles. <i>Vaccine</i> , 2008, vol. 26, no. 15, pp. 1846-1854.	-	[doi: 10.1016/j.vaccine.2008.01.053]
95.	Seah E.L., Gunesekere I.C., Marshall J.A., Wright P.J. Variation in ORF3 of genogroup 2 Norwalk-like	-	[doi: 10.1007/s007050050563]

	viruses. Arch. Virol., 1999, vol. 144, no. 5, pp. 1007-1014.		
96.	Sharp T.M., Crawford S.E., Ajami N.J., Neill F.H., Atmar R.L., Katayama K., Utama B., Estes M.K. Secretory pathway antagonism by calicivirus homologues of Norwalk virus nonstructural protein p22 is restricted to noroviruses. Virol. J., 2012, vol. 9, pp. 181.	-	[doi: 10.1186/1743-422X-9-181]
97.	Sharp T.M., Guix S., Katayama K., Crawford S.E., Estes M.K. Inhibition of cellular protein secretion by norwalk virus nonstructural protein p22 requires a mimic of an endoplasmic reticulum export signal. PLoS One., 2010, vol. 5, no. 10, e13130.	-	[doi: 10.1371/journal.pone.0013130]
98.	Siebenga J.J., Lemey P., Kosakovsky Pond S.L., Rambaut A., Vennema H., Koopmans M. Phylodynamic reconstruction reveals norovirus GII.4 epidemic expansions and their molecular	-	[doi: 10.1371/journal.ppat.1000884]

	determinants. PLoS pathogens., 2010, vol. 6, no. 5, e1000884.		
99.	Simmons K., Gambhir M., Leon J., Lopman B. Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. Emerg. Infect. Dis., 2013, vol. 19, no. 8, pp. 1260-1267.	-	[doi: 10.3201/eid1908.130472]
100.	Sosnovtsev S.V., Green K.Y. Identification and genomic mapping of the ORF3 and VPg proteins in feline calicivirus virions. Virology, 2000, vol. 277, no. 1, pp. 193-203.	-	[doi: 10.1006/viro.2000.0579]
101.	Souza M., Cheetham S.M., Azevedo M.S., Costantini V., Saif L.J. Cytokine and antibody responses in gnotobiotic pigs after infection with human norovirus genogroup II.4 (HS66 strain). J. Virol., 2007, vol. 81, no. 17, pp. 9183-9192.	-	[doi: 10.1128/JVI.00558-07]
102.	Su L., Huang W., Neill F.H., Estes M.K., Atmar R.L., Palzkill T. Mapping human norovirus antigens during	-	[doi: 10.1038/s41541-023-00683-1]

	infection reveals the breadth of the humoral immune response. <i>N.P.J. Vaccines</i> , 2023, vol. 8, no. 1, pp. 87.		
103.	Tan M., Huang P., Meller J., Zhong W., Farkas T., Jiang X. Mutations within the P2 domain of norovirus capsid affect binding to human histo-blood group antigens: evidence for a binding pocket. <i>J. Virol.</i> , 2003, vol. 77, no. 23, pp. 12562-12571.	-	[doi: 10.1128/jvi.77.23.12562-12571.2003]
104.	Tan M., Jiang X. The p domain of norovirus capsid protein forms a subviral particle that binds to histo-blood group antigen receptors. <i>J. Virol.</i> , 2005, vol. 79, no. 22, pp. 14017-14030.	-	[doi: 10.1128/JVI.79.22.14017-14030.2005]
105.	Tohma K., Ford-Siltz L.A., Kendra J.A., Parra G.I. Dynamic immunodominance hierarchy of neutralizing antibody responses to evolving GII.4 noroviruses. <i>Cell Rep.</i> , 2022, vol. 39, no. 2, pp. 110689.	-	[doi: 10.1016/j.celrep.2022.110689]
106.	Tohma K., Lepore C.J., Gao Y., Ford-Siltz L.A., Parra G.I. Population Genomics of GII.4 Noroviruses	-	[doi: 10.1128/mBio.02202-19]

	Reveal Complex Diversification and New Antigenic Sites Involved in the Emergence of Pandemic Strains. <i>mBio.</i> , 2019, vol. 10, no. 5, e02202-19.		
107.	Treanor J.J., Jiang X., Madore H.P., Estes M.K. Subclass-specific serum antibody responses to recombinant Norwalk virus capsid antigen (rNV) in adults infected with Norwalk, Snow Mountain, or Hawaii virus. <i>J. Clin. Microbiol.</i> , 1993, vol. 31, no. 6, pp. 1630-1634.	-	[doi: 10.1128/jcm.31.6.1630-1634.1993]
108.	Tsukamoto B., Kurebayashi Y., Takahashi T., Abe Y., Ota R., Wakabayashi Y., Nishiie A., Minami A., Suzuki T., Takeuchi H. VP1 of human and murine noroviruses recognizes glycolipid sulfatide via the P domain. <i>J. Biochem.</i> , 2024, vol. 176, no. 4, pp. 299 - 312.	-	[doi: 10.1093/jb/mvae051]
109.	Villabruna, N., Izquierdo-Lara, R.W., Schapendonk, C.M.E., de Bruin E., Chandler F., Thao	-	[doi: 10.1038/s41598-022-18383-6]

	T.T.N., Westerhuis B.M., J. van Beek., Sigfrid L., Giaquinto C., Goossens H., Bielicki J.A., Vasconcelos M.K., Fraaij P.L.A., Koopmans M.P.G., de Graaf M. Profiling of humoral immune responses to norovirus in children across Europe. <i>Sci. Rep.</i> , 2022, vol. 12, no. 1, pp. 14275.		
110.	Vongpunsawad S., Venkataram Prasad B.V., Estes M.K. Norwalk virus minor capsid protein VP2 associates within the VP1 Shell domain. <i>J. Virol.</i> , 2013, vol. 87, no. 9, pp. 4818 - 4825.	-	[doi: 10.1128/JVI.03508-12]
111.	Winder N., Gohar S., Muthana M. Norovirus: An Overview of Virology and Preventative Measures. <i>Viruses</i> , 2022, vol. 14, no. 12, pp. 2811.	-	[doi: 10.3390/v14122811]
112.	Wyatt R.G., Dolin R., Blacklow N.R., DuPont H.L., Buscho R.F., Thornhill T.S., Kapikian A.Z., Chanock R.M. Comparison of three agents of acute infectious nonbacterial gastroenteritis by cross-challenge in	-	[doi: 10.1093/infdis/129.6.709]

	volunteers. <i>J. Infect. Dis.</i> , 1974, vol. 129, no. 6, pp. 709 - 714.		
113.	Xue L., Wu Q., Kou X. Cai W., Zhang J., Guo W. Genome characterization of a GII.6 norovirus strain identified in China. <i>Infect. Genet. Evol.</i> , 2015, vol. 31, pp. 110–117.	-	[doi: 10.1016/j.meegid.2015.01.027]
114.	Zhang P., Hao C., Di X., Chuizhao X., Jinsong L., Guisen Z., Hui L. and Zhaojun D. Global prevalence of norovirus gastroenteritis after emergence of the GII.4 Sydney 2012 variant: a systematic review and meta-analysis. <i>Front. Public Health.</i> , 2024, vol. 12, pp. 1373322.	-	[doi: 10.3389/fpubh.2024.1373322]
115.	Zharova A.-M.D., Talayev V.Yu., Perenkov A.D., Zaichenko I.Ye., Svetlova M.V., Babaykina O.N., Voronina E.V., Lapin V.A., Novikov V.V. <i>In silico</i> analysis of the antigenic properties of norovirus GII.4	-	[doi: 10.24412/2500-2295-2023-3-140-151]

	Sydney [P16] VP1 protein. <i>Opera Medica et Physiologica</i> , 2023, vol. 10, no. 3, pp. 140 - 151.		
116.	Zheng Z., Li Y., Zhang M., Liu Y., Fu M., Gong S., Hu Q. Human Norovirus NTPase Antagonizes Interferon- β Production by Interacting With I κ B Kinase ϵ . <i>Front Microbiol.</i> , 2021, vol. 12, pp. 687933.	-	[doi: 10.3389/fmicb.2021.687933]
117.	Zhu S., Regev D., Watanabe M. Identification of immune and viral correlates of norovirus protective immunity through comparative study of intra-cluster norovirus strains. <i>PLoS Pathog.</i> , 2013, vol. 9, no. 9, e1003592.	-	[doi: 10.1371/journal.ppat.1003592]