

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ И СФЕРЕ ЗАЩИТЫ
ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**

**Федеральное бюджетное учреждение науки
«Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной»**

Епифанова Н.В., Опарина С.В., Новикова Н.А.

**НОРОВИРУСЫ:
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МОНИТОРИНГ
ЦИРКУЛЯЦИИ**

Монография

Нижний Новгород, 2025

УДК 578.835: 578.2: 578.7

ББК Е 28.3: 52.63

Норовирусы: молекулярный мониторинг циркуляции / Елифанова Н.В., Опарина С.В., Новикова Н.А. – Нижний Новгород: Изд-во «Дятловы Горы», – 264 с.

Норовирус – значимый этиологический агент острой кишечной инфекции человека, поражающий население всех возрастных групп. В монографии представлены литературные данные о структурно-молекулярной организации норовирусов, клинико-эпидемиологической характеристике и методах диагностики норовирусной инфекции, национальных и международных системах мониторинга генетического разнообразия и молекулярной эволюции норовирусов, а также кратко изложены результаты собственных исследований по изучению их циркуляции на территории Нижегородской области на основе многолетних наблюдений. Освещены вопросы современного состояния разработки норовирусных вакцин и перспективы специфической профилактики норовирусной инфекции.

Монография предназначена для вирусологов, эпидемиологов, врачей-инфекционистов.

Рецензенты:

Талаев В.Ю. – ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, д.м.н., профессор.

Ковалишена О.В. – директор Института профилактической медицины, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, главный внештатный специалист-эпидемиолог Минздрава России в ПФО, д.м.н., профессор.

ISBN 978-5-90522-490-4

На обложке: 3D-реконструкция кристаллической структуры вириона норовируса [Hu et. al., 2022]

© Коллектив авторов, 2025

© ФБУН Нижегородский Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, СОВРЕМЕННАЯ ТАКСОНОМИЯ И СТРУКТУРНО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НОРОВИРУСОВ.....	8
ГЛАВА 2 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	19
2.1 Клинические проявления норовирусного гастроэнтерита	19
2.2 Особенности эпидемиологии норовирусного гастроэнтерита	26
ГЛАВА 3 МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	37
ГЛАВА 4 ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ НОРОВИРУСОВ	45
4.1 Классификация норовирусов.....	45
4.2 Основные механизмы эволюции норовирусов.....	52
ГЛАВА 5 МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МОНИТОРИНГ ЦИРКУЛЯЦИИ НОРОВИРУСОВ	73
5.1 Международные и национальные системы мониторинга норовирусов	73
5.2 Мониторинг циркуляции норовирусов на территории Нижегородской области.....	88
5.2.1 Циркуляция и эволюция норовирусов генотипа GII.4	92
5.2.2 Периодическая активизация циркуляции норовирусов не-GII.4-генотипов.....	113
5.2.3 Разработка базы данных «Нуклеотидные последовательности генома норовирусов (NoroGen)».....	147

ГЛАВА 6 ПЕРСПЕКТИВЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	154
6.1 Иммунитет к норовирусной инфекции	154
6.2 Состояние разработки норовирусных вакцин	159
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	191
СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	194
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	254
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	256
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	259

ВВЕДЕНИЕ

Норовирусы человека были открыты в 1972 году Karikian A.Z. с соавт. при электронно-микроскопическом изучении материалов, полученных при вспышке острого гастроэнтерита в г. Норволк (США, 1968 г.) [Karikian et al., 1972]. Долгое время вирус, названный Norwalk, не привлекал особого внимания исследователей и специалистов практического здравоохранения, так как основным этиологическим агентом острого гастроэнтерита у детей признавался открытый в 1973 г. ротавирус [Bishop et al., 1973]. Только в середине 90-х годов прошлого века, когда по всему миру стали возникать многочисленные вспышки острых кишечных инфекций (ОКИ) в учебных и лечебных учреждениях, на круизных теплоходах, в воинских частях, норовирусы оказались в фокусе научного интереса.

Установлено, что норовирусы не только вызывают 60-90 % всех вспышек небактериального гастроэнтерита, но и являются причиной 6-48 % спорадических ОКИ во всех возрастных группах населения, как в развивающихся, так и в развитых странах [Koopmans, 2008]. Норовирусы могут быть этиологическим фактором инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, что обусловлено низкой заражающей дозой и длительным выделением вируса реконвалесцентами после перенесенной острой инфекции [Valentini et al., 2017; Verstraeten et al., 2017]. Люди с иммунодефицитом выделяют норовирус в течение нескольких месяцев и даже лет [Green, 2014].

Норовирусы занимают второе место в этиологической структуре вирусных острых кишечных инфекций после ротавирусов, а в странах, в которых проводится вакцинация против ротавирусной инфекции и достигнуто снижение заболеваемости данной инфекцией, – вышли на первое место [Hemming et al., 2013; Koo et al., 2013; Payne et al., 2013].

Четыре категории населения входят в группы риска по норовирусной инфекции – дети до 5 лет, пожилые люди, лица в организованных коллективах (в первую очередь, воинских частях) и путешественники [Lucero et al., 2018].

В странах Европейского Союза норовирусы ежегодно обуславливают до 5,7 млн случаев заболеваний (среди детей младше 5 лет), 800 тыс. визитов к врачу, 53 тыс. госпитализаций, 102 летальных исхода [Kowalzik et al., 2015], в США – 19-21 млн случаев заболеваний, 1,7-1,9 млн визитов к врачу, 56-71 тыс. госпитализаций, 570-800 летальных исходов, в основном среди пожилых людей [Hall et al., 2013].

В Российской Федерации ежегодно регистрируется 25-30 тыс. случаев норовирусной инфекции (НВИ), требующих госпитализации. По данным разных авторов, в этиологической структуре ОКИ на долю норовирусов приходится 5,0–27,0 % [Zhirakovskaia et al., 2015; Боднев и соавт., 2008; Буланова и соавт., 2008; Луковникова и соавт., 2008; Мухина и соавт., 2002; Подколзин и соавт., 2004; Сагалова и соавт., 2006; Сироткин и соавт., 2003; Чалапа и соавт., 2023, Eripanova et al., 2025]. Заболеваемость НВИ в 2023 г. составила 34,51 на 100 тыс. населения, что выше 2022 г. на 15,12% и СМП (17,39 на 100 тыс. населения) в 2 раза. [Государственный доклад 2023, 2024]. По итогам 2024 г. сохраняется тенденция к росту заболеваемости НВИ в Российской Федерации. Заболеваемость (37,62 на 100 тыс. населения) на 9 % превысила уровень 2023 г. и 1,8 раза – СМП (20,51 на 100 тыс. населения). Удельный вес случаев НВИ среди ОКИ установленной этиологии составил 21,9 %, в динамике отмечается увеличение доли НВИ в общей структуре заболеваемости ОКИ установленной этиологии [Государственный доклад, 2025].

В мире в целом норовирусы ежегодно вызывают 699 млн заболеваний, 170-277 тыс. летальных исходов, в основном в развивающихся странах [Lanata et al., 2013]. Экономический ущерб от

данной инфекции для мировой системы здравоохранения оценивается в 4 млрд \$ (только в США – 2 млрд \$), и в 60 млрд \$ – социальные издержки [Bartsch et al., 2016, 2020].

Глобальная совокупная распространенность норовирусного гастроэнтерита в период 2012-2022 гг. была определена в размере 19,04 % (16,66–21,42 %) на основе комплексного анализа 70 исследований, включавших в общей сложности 85 798 *спорадических* случаев острого гастроэнтерита и выявленных 15 089 положительных случаев на норовирус. Суммарный показатель заболеваемости НВИ оценивается в 36,89 % (95 % ДИ, 36,24–37,55 %) на основе выборки из 6992 человек с положительным результатом теста на норовирус из общей популяции в 17 958 человек, инфицированных во время *вспышек* [Zhang et al. 2024].

Актуальность норовирусной инфекции определяет целесообразность ее изучения и оправдывает усилия, направленные на разработку вакцин для ее профилактики.

В монографии представлена информация о структурно-молекулярной организации норовирусов, клинико-эпидемиологической характеристике норовирусной инфекции, национальных и международных системах мониторинга генетического разнообразия и молекулярной эволюции норовирусов, а также кратко изложены результаты собственных исследований по изучению их циркуляции на территории Нижегородской области на основе многолетних наблюдений. Освещены вопросы современного состояния разработки норовирусных вакцин и перспективы специфической профилактики норовирусной инфекции.

ГЛАВА 1 ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, СОВРЕМЕННАЯ ТАКСОНОМИЯ И СТРУКТУРНО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НОРОВИРУСОВ

Открытие норовирусов. Способность норовирусов поражать человека была установлена при изучении вспышки острого гастроэнтерита, произошедшей в октябре 1968 г. в одной из школ г. Норволк (штат Огайо, США). Заболело около половины учеников и учителей школы и почти треть людей, контактировавших с заболевшими в семьях. На первом этапе лабораторного изучения данной вспышки охарактеризовать этиологический агент не удалось, однако инфекционная природа заболевания была подтверждена путем заражения трех добровольцев абактериальным экстрактом кишечного содержимого больного. Впоследствии, в 1972 г., Karikian A.Z. с соавт. при исследовании фекальных образцов от волонтеров, принявших фильтрат копроматериала больных из норволкской вспышки, методом иммуноэлектронной микроскопии (ИЭМ) обнаружили вирусные частицы. Вирус был назван агентом Norwalk. Это был первый визуально идентифицированный вирус, этиологически связанный с гастроэнтеритом. Исследование вируса Norwalk методом ЭМ с использованием негативного контрастирования показало, что вирионы представляют собой мелкие сферические частицы с нечетким внешним краем [Karikian et al., 1972].

Вирус Norwalk стал штаммом-прототипом для группы морфологически сходных Norwalk-подобных вирусов, называемых ранее мелкими круглыми структурированными вирусами (МКСВ), позднее отнесенным к калицивирусам, которые часто ассоциировались с эпидемическим гастроэнтеритом и которым присваивали названия, отражающие место возникновения вспышки [Appleton et al., 1977; Thornhill et al., 1977].

Таксономия. Калицивирусы, поражающие человека и разнообразные виды позвоночных животных, выделены из семейства *Picornaviridae* в 1979 г. [Matthews, 1979] и объединены в семейство *Caliciviridae*. Название новому семейству было дано от латинского слова «calyx» («чаша»), так как ключевой морфологической характеристикой вирионов калицивирусов является наличие чашевидных впадин, расположенных на поверхности капсида [Atmar, Estes, 2001].

В настоящее время таксономия норовирусов представлена следующим образом: *Viruses; Riboviria; Orthornavirae; Pisuviricota; Pisoniviricetes; Picornavirales; Caliciviridae; Norovirus; Norovirus norwalkense* [ViralZone] (Таблица 1). Семейство *Caliciviridae* входит в геномный кластер вирусов, содержащих однонитевую РНК позитивной полярности и включает 11 родов, представители которых различаются по полной аминокислотной последовательности главного капсидного белка (VP1) более чем на 60%, заражают широкий спектр видов-хозяев, вызывая множество, главным образом, видоспецифичных заболеваний. Представители семи родов (*Lagovirus, Norovirus, Sapovirus, Nebovirus, Recovirus, Valovirus, Vesivirus*) инфицируют млекопитающих, вирусы двух родов (*Bavovirus* и *Nacovirus*) патогенны для птиц, двух родов (*Minovirus* и *Salovirus*) – для рыб [Vinjé et al., 2019].

Патогенными для человека являются представители двух родов калицивирусов – норовирусы (род *Norovirus*) и саповирусы (род *Sapovirus*). В структуре калицивирусных гастроэнтеритов на долю норовирус-ассоциированной диареи приходится 90-95 %, саповирусной – 5-10 % [Amar et al., 2007; Khamrin et al., 2007; Sdiri-Loulizi, et al. 2008; Kumthip et al., 2018].

Таблица 1 – Таксономическое положение вирусов рода *Norovirus*
 [ViralZone <https://viralzone.expasy.org>]

Таксономический ранг		Характеристика таксона
<i>Riboviria</i>	Реалм (англ. <i>realm</i>) – домен, надцарство	Включает все РНК-содержащие вирусы, кодирующие РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), отнесенные к царству <i>Orthornavirae</i> , и все вирусы, кодирующие обратную транскриптазу (RT), отнесенные к царству <i>Pararnavirae</i> .
<i>Orthornavirae</i>	Царство	Включает вирусы с тремя типами РНК генома: одноцепочечная РНК позитивной полярности (+ssRNA), одноцепочечная РНК негативной полярности (-ssRNA) и двухцепочечная РНК (dsRNA).
<i>Pisuviricota</i>	Тип	Включает все вирусы с +ssRNA, инфицирующие эукариот; характеризуется наличием у вирусов данного типа гомологичных РНК-зависимых-РНК-полимераз (семейство Pfam RdRp_1).
<i>Pisoniviricetes</i>	Класс	Включает VPG-РНК вирусы VPg (от англ. viral protein genome linked) – вирусный белок, ковалентно присоединен к 5'-концу вирусной РНК. Объединяет +ssRNA вирусы, поражающие эукариот. Характерной чертой вирусов класса является кодирование консервативной 3С-подобной цистеиновой протеазы из клана PA протеаз для процессинга транслируемого полипротеина.
<i>Picornavirales</i>	Порядок (Отряд)	Включает мелкие безоболочечные вирусы с +ssRNA 5'-VPg-3'-polyA геномом. РНК вириона является инфекционной и выполняет функции как генома, так и вирусной мессенджерной РНК (мРНК; иРНК). Геномная РНК пикорнавирусов может содержать одну или несколько открытых рамок считывания (ORF) под контролем IRES – внутреннего участка связывания рибосомы. В случае наличия ORF, кодирующей несколько белков, трансляция вирусной РНК приводит к образованию полипротеина, который ещё до завершения синтеза, нарезается вирусными протеазами с образованием зрелых вирусных белков.
<i>Caliciviridae</i>	Семейство	Геном содержит 3 открытые рамки считывания (у мышинного норовируса – 4). ORF1 кодирует полипротеин, расщепление которого кодируемой вирусом 3С-подобной цистеиновой протеиназой приводит к образованию зрелых неструктурных белков. Одна или две меньших ORF экспрессируются с субгеномных РНК. Терминальная 3'-концевая ORF может экспрессировать белки через терминацию-реинициацию РНК или путем негерметичного сканирования.
<i>Norovirus</i>	Род	Объединяет мелкие икосаэдрические безоболочечные вирусы с +ssRNA-5'-VPg-3'-polyA геномом, поражающие человека и других млекопитающих. Геном имеет 3 ORF. ORF1 экспрессирует полипротеин, который нарезается вирусной протеазой на 6 неструктурных белков. ORF2 и ORF3 экспрессируются через субгеномную РНК, которая кодирует капсидный белок VP1 и минорный структурный белок VP2, экспрессируемый через терминацию-реинициацию РНК.
<i>Norovirus norwalkense</i>	Вид	Типовой штамм норовируса, инфицирующего человека. Номер доступа в GenBank M87661

Структура норовириона. Вирионы норовируса представляют собой безоболочечные округлые частицы с икосаэдрической симметрией (T=3), диаметром 38-40 нм. Другая морфологическая форма норовирионов – пустые частицы диаметром 23 нм (T=1) (Рисунок 1).

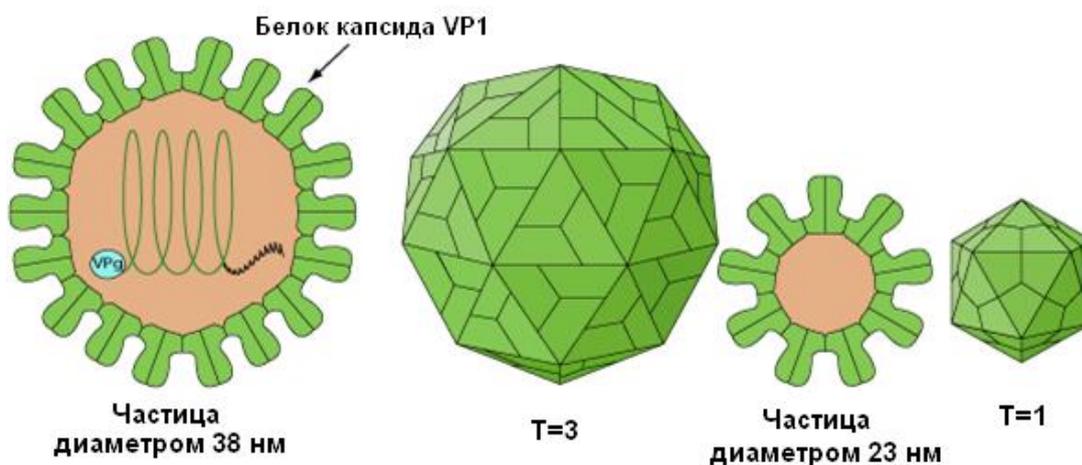


Рисунок 1 – Структура зрелого вириона норовируса: капсид диаметром около 38–40 нм с икосаэдрической симметрией T=3 состоит из 180 белков VP1.

Небольшие пустые вирионы имеют диаметр около 23 нм, имеют икосаэдрическую симметрию T=1, состоят из 60 белков VP1 [по материалам ViralZone]

Электронная микроскопия с негативным окрашиванием выявляет характерную морфологию норовирионов (Рисунок 2). На поверхности вирусных частиц капсомеры капсидного белка формируют 32 чашеобразных углубления размером 40 Å в глубину и 90 Å в ширину [Prasad et al., 1999; Venkataram Prasad et al., 2000].

Молекулярная масса вириона составляет 15 МДа, константа седиментации 170-183 S, плавающая плотность в градиенте CsCl 1,36-1,41 г/см³. Вирионы устойчивы к эфиру и жирорастворителям, инактивируются при pH 3,0-5,0. Термоинактивация усиливается в присутствии высоких концентраций Mg⁺² [Caul, Appleton, 1982; Madore et al., 1986].

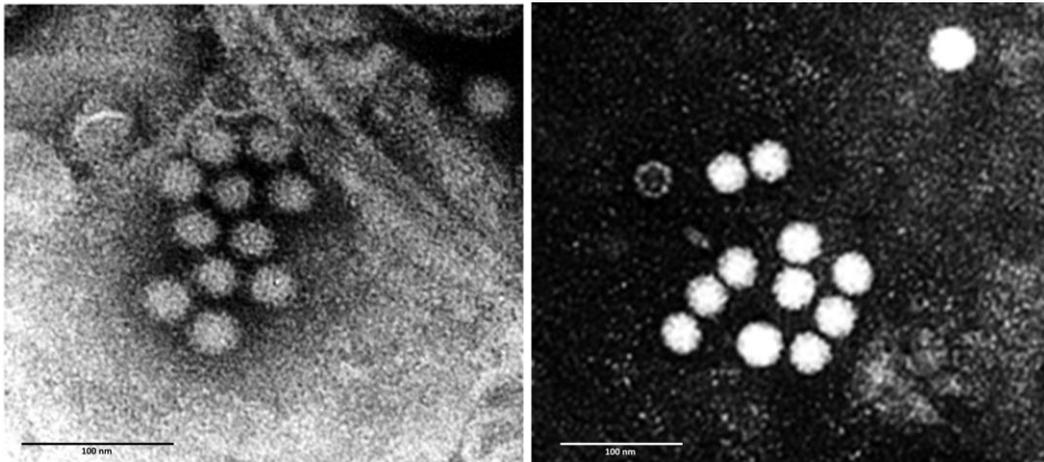


Рисунок 2 – Электронные микрофотографии норовирусов, полученные с помощью трансмиссионного электронного микроскопа «HT7700» (Hitachi, Япония) в лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. Окраска 2%-ным раствором уранилацетата.

Геном норовирусов представлен однонитевой РНК позитивной полярности с молекулярной массой 2,6-2,8 МДа и размером 7500-7700 н.о. (Рисунок 3). РНК имеет 5'- и 3'-нетранслируемые регионы, полиаденилирована на 3'-конце [Xi et al., 1990; Clarke, Lambden, 1997]. Важной особенностью генома норовирусов, как и других калицивирусов, является отсутствие «сар»-структуры на 5'-конце РНК вируса. РНК вириона является инфекционной и служит как геномной, так и вирусной информационной РНК. Инфекционность РНК обусловлена пептидом VPg (10-15 кДа), ковалентно связанным с 5'-концом геномной РНК вируса [Burroughs, Brown, 1978].

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей различных областей генома калицивирусов показал, что представители родов семейства *Caliciviridae*, характеризуются двумя различными вариантами геномной организации. У норо-, реко- и везивирусов неструктурные белки и главный структурный белок VP1 кодируются в

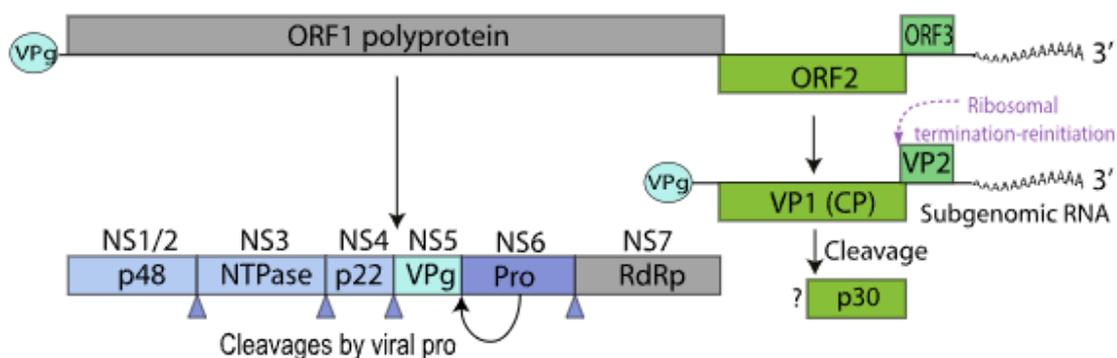


Рисунок 3 – Структура генома норовируса человека
[по материалам ViralZone]

разных рамках считывания (ORF1 и ORF2, соответственно), у сапо-, лаго, вало-, баво-, нако-, мино-, сало- и небовирусов – в единой (ORF1) [ICTV, ViralZone; Clarke, Lambden, 2000]. На 5'-конце ORF1 и на стыке последовательностей, кодирующих неструктурные и структурные белки, обнаружены консервативные нуклеотидные мотивы, характерные для каждого рода [Vinjé et al., 2019].

В геноме норовирусов ORF1 кодирует большой полипротеин размером 1700 а.о., который подвергается посттрансляционному расщеплению вирусной протеазой на шесть зрелых неструктурных белков – хеликаза (p48, N-Term, NS1/2), нуклеозидтрифосфатаза (NTPase, NS3), 3А-подобный протеин (p22, NS4), белок VPg (NS5), протеаза (3С, Pro, NS6), РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp, NS7) - ключевой белок, осуществляющий репликацию генома. ORF2 кодирует главный структурный белок капсида VP1, ORF3 – минорный щелочной белок VP2 [Jiang et al., 1993; Glass et al., 2000; Bertolotti-Ciarlet et al., 2003; Donaldson et al., 2010] (Рисунок 3). Причем ORF1 и ORF2 у норовирусов перекрываются на 17 и 20 нуклеотидов в зависимости от геногруппы, а первое основание иницирующего кодона для ORF3 накладывается на последнее основание стоп-кодона ORF2 [Green K., 2013].

В процессе репликации генома норовируса синтезируется геномная, а также субгеномная молекула РНК, которая содержит рамки считывания для белков VP1, VP2 и 3'-нетранслируемый регион. Эта субгеномная РНК может включаться в вирионы, обладающие пониженной плавучей плотностью, но не является инфекционной [Bertolotti-Ciarlet et al., 2003; Herbert et al. 1996; Meyers et.al. 1991]. Мышиный норовирус имеет аналогичную организацию генома, но несет дополнительную четвертую ORF, которая перекрывается с ORF2 и также транслируется преимущественно с субгеномной РНК в белок фактора вирулентности 1 (VF1). VF1 противодействует врожденному иммунному ответу на инфекцию, задерживая регуляцию ряда клеточных генов, активируемых врожденным путем, включая интерферон- β [McFadden et al., 2011].

В месте соединения рамок считывания находятся «горячие» точки, в которых происходят события рекомбинации при одновременном инфицировании клетки двумя разными норовирусами [Bull et al., 2005].

Белки норовируса. Методом рентгеноструктурного анализа рекомбинантных вирусоподобных частиц (VLP), полученных в бакуловирус-экспрессирующей системе, была установлена доменная организация вириона норовируса. Капсид сформирован 180 копиями большого структурного белка VP1 и 1-2 копиями малого белка VP2. Димеры VP1 образуют 90 дугообразных капсомеров.

Основной структурный белок капсида **VP1** состоит из 530-555 а.о. с молекулярной массой 58-60 кДа. Белковая субъединица капсида норовирусов содержит короткое N-концевое плечо неизвестной функции и два домена: S (от англ. shell – оболочка) и P (от англ. protruding – выступающий), которые связаны гибким стержнем. S-домен имеет классическую β -складчатую структуру. P-домен состоит из двух субдоменов: центрального субдомена P1 и отдалённого от центра глобулярного субдомена P2 (Рисунок 4), несущего сайты связывания с

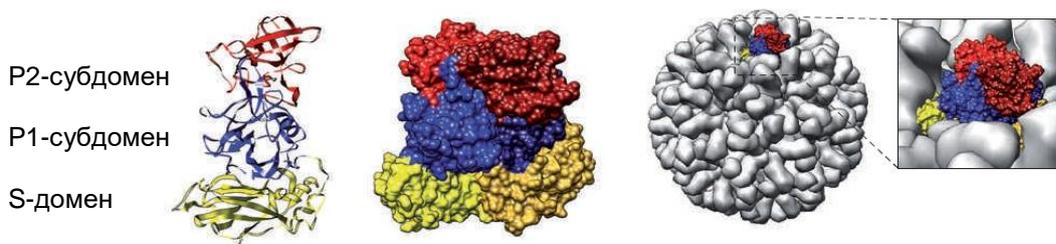


Рисунок 4 – Доменная структура белка VP1. Желтым цветом обозначен S-домен, синим – P1-субдомен, красным – P2-субдомен [Donaldson et al., 2010].

рецепторами хозяина и антигенные детерминанты, которые определяют специфичность штамма [Prasad et al. 1999; Venkataram Prasad et al., 2000].

Минорный структурный белок **VP2** представляет собой щелочной белок, состоящий из 208-268 а.о., имеет молекулярную массу 22-29 кДа. VP2 проявляет значительную вариабельность аминокислотной последовательности у разных штаммов вируса [Seah et al., 1999]. Установлено, что VP2 необходим для стабилизации капсида и регуляции синтеза VP1. Благодаря своей химической природе VP2 может связывать РНК и принимать участие в ее упаковке [Bertolotti-Ciarlet A. et al., 2003].

Белок **VPg** (133 а.о., молекулярная масса 15 кДа) выполняет различные функции в репликативном цикле вируса. Важным свойством VPg калицивирусов является специфическое взаимодействие непосредственно с фактором инициации трансляции eIF3 и с 40S субъединицей рибосомы, что является основой механизма «cap»-независимой инициации трансляции, который опосредован белок-белковым взаимодействием VPg вируса с системой трансляции клетки [Daughenbaugh et al., 2003].

Репродукция норовируса в чувствительной клетке схематично представлена на рисунке 5 [Ludwig-Begall et al., 2021]. Процесс проникновения вируса начинается с прикрепления вириона (1) к поверхности клетки, что является решающим фактором, определяющим

клеточный тропизм, круг хозяев вируса и патогенез вирусной инфекции. Прикрепление норовирусов опосредуется связыванием вируса как с клеточно-ассоциированными, так и с растворимыми факторами хозяина [Graziano et al., 2019]. Корцепторами, с которыми взаимодействует при инфицировании клетки белок VP1 норовируса человека, являются антигены группы крови А, В и системы Lewis (histo-blood group antigens, HBGA), которые представлены не только на эритроцитах, но и на клетках кишечника (энтероцитах) и в биологических жидкостях организма [Hutson et al., 2002; Marionneau et al., 2002]. HBGA представляют собой сложные фукозосодержащие гликаны, определяющие полиморфные группы крови человека, и играют критическую роль в восприимчивости к норовирусам [Huang et al. 2003, Lindesmith et al., 2003].

Для входа вируса в клетку необходимо его связывание с белковым рецептором (2). Установлено, что интегральный мембранный белок CD300lf, содержащий домен иммуноглобулина, экспрессируемый в миелоидных клетках, лимфоидных клетках и клетках эпителиального пучка кишечника [Voggego, 2013], является первичным физиологическим клеточным рецептором мышинового норовируса [Orchard et al., 2016]. Он функционирует путем связывания апикальной стороны субдомена P2 и необходим для заражения различными штаммами мышинового норовируса как *in vitro*, так и *in vivo*, независимо от пути заражения [Graziano et al., 2020]. Однако CD300lf человека не является рецептором для норовируса человека. Рецепторы, обеспечивающие проникновение норовирусов человека в клетку хозяина, еще не идентифицированы [Graziano et al. 2020].

Детали механизма интернализации частиц норовируса человека после взаимодействия с рецептором, неизвестны. Установлено, что для проникновения мышинового норовируса в пермиссивные макрофаги и дендритные клетки необходимы холестерин и динамин хозяина; вирусный

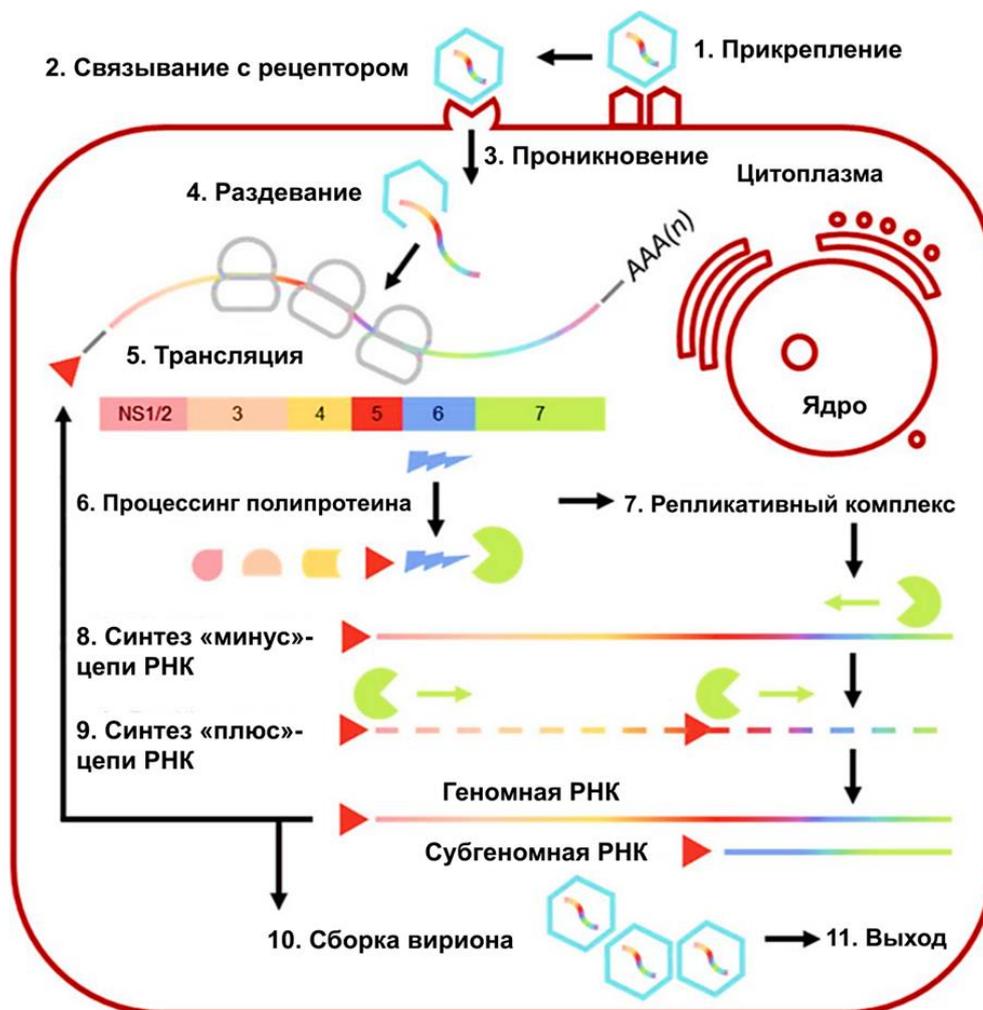


Рисунок 5 – Схема репродукции норовируса в чувствительной клетке.

1-11 – этапы репликативного цикла (пояснения в тексте)

[Ludwig-Begall et al., 2021].

эндоцитоз не зависит от рН, клатрина и кавеол и не опосредован ни фагоцитозом, ни микропиноцитозом [Perry et al., 2009, 2010; Gerondopoulos, 2010]. Для бычьих норовирусов интернализация в перmissive клетки включает как холестерин-зависимый путь, так и макропиноцитоз [Mauroy et al., 2011].

После проникновения (3) и разделения (4) происходит трансляция вирусного генома (5). После выхода в цитоплазму перmissive клетки VPg-связанная РНК норовируса действует как матрица информационной РНК (мРНК) для начального раунда трансляции вирусной РНК. Присоединенный ковалентно к 5'-концу генома VPg (NS5) действует как

заменитель кэпа, рекрутируя эукариотические факторы инициации и опосредуя трансляцию вирусной РНК в белок посредством множественных прямых взаимодействий с клеточным трансляционным аппаратом клетки-хозяина. Полипротеин, кодируемый ORF1 ко- и посттрансляционно расщепляется вирусной протеазой (NS6) (6).

Репликативный комплекс формируется путем рекрутирования клеточных мембран в перинуклеарную область клетки посредством взаимодействия с NS1/2 и NS4 (7). Репликация генома происходит через промежуточное соединение с отрицательной цепью (8), а геномная и субгеномная РНК генерируются вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp, NS7) путем синтеза *de novo* и VPg-зависимого механизма, при котором NS7 использует многофункциональный VPg в качестве белкового праймера [Subba-Reddy et al., 2017; McSweeney et al., 2019].

Реплицированные геномы транслируются или упаковываются в капсид (в случае полноразмерных геномов), состоящий в основном из вирусного белка VP1, для сборки вириона (10) и выхода (11). Предполагается, что норовирусами могут использоваться разные механизмы клеточной регуляции и выхода из клеток. Парадигма, согласно которой вирусы без оболочки должны лизировать свои клетки-мишени, чтобы вирионы-потомки могли высвободиться из клетки, была поставлена под сомнение в результате открытия того факта, что норовирусы, как и ротавирусы, могут секретироваться из культивируемых клеток внутри внеклеточных мембраносвязанных везикул [Santiana et al., 2018]. Было показано, что из организма хозяина вирусы выделяются с фекалиями внутри везикул экзосомального или плазматического происхождения, представляющих собой высоковирулентные единицы фекально-оральной передачи [Santiana et al., 2018].

ГЛАВА 2 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

2.1 Клинические проявления норовирусного гастроэнтерита

При попадании в организм человека норовирусы вызывают как клинически выраженную, так и бессимптомную формы инфекции, обуславливают формирование протективного иммунитета или сталкиваются с генетически обусловленной невосприимчивостью к вирусу.

В 1929 г. Zahorsky J. впервые описал симптомокомплекс заболевания, наблюдавшийся при вспышках ОКИ в зимнее время, при котором преобладающими клиническими проявлениями были тошнота и рвота, и назвал его «зимней рвотной болезнью» [Zahorsky, 1929]. Аналогичный симптомокомплекс наблюдался и при вспышке гастроэнтерита в г. Норволк. В настоящее время заболевание, обусловленное норовирусами, занесено в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (с обновлениями 2025 г.) как острая гастроэнтеропатия, вызванная Норовирусом (Блок А00-А09, А08.1) [<https://mkb-10.com>].

Норовирусы поражают клетки ворсинчатого эпителия тонкого кишечника. Исследование биоптатов эпителия, взятых из участка перехода двенадцатиперстной кишки в тощую кишку (связка Трейца) показало наличие расширения и притупления кишечных ворсинок, отслаивания эпителиальных клеток, гиперплазию клеток крипт, вакуолизацию цитоплазмы, инфильтрацию воспалительных клеток в lamina propria [Agus et al., 1973; Flewett, 1976; Schreiber et al. 1973; Бишоп, 1985; Morotti et al., 2004]. В поверхностных эпителиальных клетках и в lamina propria отмечено усиление апоптоза [Atmar, Estes, 2006]. Гистологические изменения наиболее заметны в проксимальных отделах

тонкой кишки (двенадцатиперстной, реже – тощей, еще реже – подвздошной), где происходят кратковременные воспалительные изменения слизистой оболочки, сопровождающиеся атрофией кишечных ворсинок и гипертрофией кишечных желез. Кроме этого, отмечается снижение ферментативной активности клеток щеточной каемки и развитие вторичной дисахаридазной недостаточности, но при этом уровень аденилатциклазы в слизистой оболочке тонкой кишки не изменяется [Levy et al., 1976]. При норовирусном гастроэнтерите нарушается моторная функция желудка, но его секреторная функция (выработка пепсина и соляной кислоты) не изменяется, гистологических изменений в желудке не отмечено, также отсутствует повреждение прямой кишки [Meeroff et al., 1980; Widerlite et al., 1976].

После появления убедительных доказательств репликации мышинных норовирусов в антигенпрезентирующих клетках [Wobus et al., 2004], был проведен ряд исследований с норовирусами человека, чтобы продемонстрировать их двойной тропизм к эпителиальным и иммунным клеткам кишечника. В животных моделях получены доказательства инфицирования норовирусами следующих типов клеток: дендритных клеток и В-клеток у шимпанзе [Vok et al., 2011], макрофагов у мышей с ослабленным иммунитетом [Taube et al., 2013], энтероцитов у гнотобиотических свиней [Cheetham et al. 2006] и макрофагов, дендритных клеток и лимфоцитов у миниатюрных поросят [Seo et al., 2018]. Что еще более важно, гистологический анализ пациентов с ослабленным иммунитетом, инфицированных НВ, дополнительно подтверждает двойной тропизм норовирусов [Karandikar et al., 2018]. Антиген НВ человека обнаруживается в энтероцитах вблизи кончиков ворсинок, а также в CD3, CD68- или DC-SIGN-позитивных клетках, маркерах иммунных клеток для Т-клеток, макрофагов и дендритных клеток. В

настоящее время не решено, инфицированы ли те же типы клеток у иммунокомпетентных пациентов [Wobus, 2018].

Попытки культивировать НВ человека в трансформированных эпителиальных клетках кишечника и в первичных иммунных клетках человека не увенчались успехом [Moore et al., 2015; Duizer et al., 2004; Lay, et al. 2010]. Способной поддерживать размножение НВ человека оказалась система культивирования, разработанная в Нидерландах [Sato et al., 2011; Saxena et al., 2015], которая генерирует человеческие кишечные энтероиды (human intestinal enteroids, HIE) из стволовых клеток, выделенных из кишечных крипт тканей кишечника человека, и воспроизводит естественный кишечный эпителий [Ettayebi et al., 2016]. Эти многоклеточные, дифференцированные HIE являются нетрансформированными, физиологически активными культурами, которые реагируют на агонисты, и содержат несколько типов эпителиальных клеток кишечника (энтероциты, бокаловидные, энтероэндокринные и клетки Панета), независимо от того, выращиваются ли они в виде трехмерных или монослойных культур. При этом показано, что инфицировались норовирусами и поддерживали их репликацию только энтероциты. НВ человека реплицируются в энтероцитах в культурах из разных отделов тонкого кишечника – двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишки. Продуктивная инфекция была подтверждена трансмиссионной электронной микроскопией, визуализирующей вирусные частицы с типичной морфологией в супернатанте зараженных энтероидов [Ettayebi et al., 2016].

Позднее было показано, что энтероэндокринные клетки, которые представляют собой специализированные эпителиальные клетки тонкой кишки, обладающие как сенсорными, так и эндокринными функциями, также могут быть инфицированы норовирусом человека [Green et al., 2020].

В совокупности эти данные указывают на то, что НВ человека заражают эпителиальные клетки кишечника и несколько подгрупп иммунных клеток в кишечнике (макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки и В-клетки) [Wobus, 2018]. Однако для более полного понимания патогенеза норовирусной инфекции человека необходимы дальнейшие исследования.

Инкубационный период при НВИ составляет 12-48 часов, выделение вируса больным с фекалиями достигает максимума на 2-4 день после инфицирования, но после исчезновения клинических симптомов может продолжаться более двух недель [Grohmann et al., 1991; Murata et al., 2007]. По другим данным, реконвалесценты выделяют вирус в среднем в течение 28 дней в количестве 10^4 вирусных копий на 1 г фекалий [Tu et al., 2008]. У больных с иммунодефицитом отмечено длительное (от 119-182 дней до нескольких лет) выделение норовируса [Green, 2014; Siebenga et al., 2008].

Клиническая картина норовирусной инфекции изучена достаточно полно. При анализе 38 вспышек норовирусной инфекции у заболевших наблюдались следующие симптомы: тошнота (79 %), рвота (69 %), диарея (66 %), головная боль (22 %), лихорадка (37 %), озноб (32 %) [Kaplan et al., 1982].

В исследованиях Горелова А.В. и соавт. (2008) показано, что у 62,96 % детей с норовирусной инфекцией заболевание протекало в форме гастроэнтерита, у 37,04 % – в форме гастроэнтероколита. Среднетяжелое течение заболевания отмечалось у 35,18 % больных, легкое – у 64,83 % больных [Горелов и соавт. 2008, 2011]. Нередко норовирусная инфекция протекает в форме острого гастрита. Характерно острое начало заболевания – повышение температуры в течение 6-8 часов до 38,3-38,8°C, появляются озноб, ломота в теле, миалгия, головокружение, головная боль [Thornton et al., 2004]. На высоте интоксикации у детей обычно

наблюдается тошнота и рвота, взрослые чаще страдают диареей [Kaplan et al., 1982].

По данным Лагир Г.М. и соавт. (2008) у 34 (56,7 %) из 60 детей с НВИ заболевание начиналось с появления рвоты и лихорадки, у 43,3 % – с повышения температуры и жидкого стула. Катаральный синдром в виде насморка, кашля, гиперемии зева имели 31,7 % больных. Рвота у большинства больных сохранялась 1-2 дня до 5 раз в сутки. Стул в основном был водянистым, желтого или зеленого цвета без патологических примесей, однако у 33,9 % больных в стуле отмечались примеси слизи и прожилки крови, продолжительность дисфункции в среднем составляла 5 дней [Лагир и соавт., 2008].

Проведено клинико-инструментальное обследование 87 детей до 3-х лет со среднетяжелым и тяжелым течением норовирусной инфекции. Анализ течения острого периода заболевания выявил, что в начале заболевания возникал гастрит, который в течение суток дополнялся энтеритом. Установлено, что синдром гастроэнтерита являлся ведущим в течении норовирусной инфекции как у детей в возрасте от 1 до 3 лет (92 %), так и у детей до 1 года (88 %). Несмотря на то, что у 82 % пациентов при поступлении в стационар регистрировалось тяжелое состояние (за счет симптомов дегидратации), в клинике норовирусной инфекции доминировали среднетяжелые формы, составляя при этом у детей в возрасте от 1 до 3 лет 62 %, а у детей в возрасте до 1 года – 76 %. У детей со среднетяжелой формой норовирусной инфекции эксикоз 1-й степени наблюдался в 61 % случаев, в то время как у детей с тяжелой формой в 75,7 % случаев регистрировался эксикоз 2-й степени. В 89 % случаев в клинической картине норовирусной инфекции отмечался ацетонемический синдром. В остром периоде и в периоде реконвалесценции у детей до 3-х лет выявлены функциональные нарушения органов пищеварения [Михайлова и соавт., 2018].

При сравнении симптомов заболевания, вызванного ротавирусами и норовирусами у детей в северном Тайване, показано, что ротавирусы вызывают более частую и продолжительную рвоту и более выраженную лихорадку. Однако при норовирусной инфекции чаще наблюдаются судороги (29,7 % против 5 %) и требуется более длительная госпитализация – в среднем 6 дней (5-8 дней), по сравнению с ротавирусной инфекцией – в среднем 5 дней (4-7 дней) ($P < 0,001$) [Chen et al., 2009].

У взрослых норовирусы обычно вызывают краткосрочное самокупирующееся заболевание, при лечении которого необходимы покой, оральная регидратация и, в некоторых случаях, внутривенное введение электролитов. Осложнения при норовирусной инфекции часто наблюдаются у младенцев и пожилых людей, которые более чувствительны к потере веса [Hutson et al., 2004]. Описана вспышка некротизирующего энтероколита у новорожденных в Филадельфии (США) [Turcios-Ruiz et al., 2008]. Документированы случаи хронической диареи у реципиентов трансплантантов. У младенца после трансплантации участка кишечника наблюдалась устойчивая (персистирующая) диарея, вызванная норовирусами, которая прекратилась только после сокращения иммуносупрессирующей терапии [Kaufman et al., 2003].

НВИ у детей с заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) приводит к обострению основного заболевания, сопровождается диареей с кровью и в большинстве случаев требует госпитализации. Выделение норовируса с фекалиями продолжается в течение нескольких месяцев после инфицирования [Khan et al., 2009].

У людей с иммунодефицитом и находящихся в состоянии физического стресса могут встречаться необычные клинические проявления и осложнения при норовирусной инфекции. Так, описана вспышка НВИ в военно-полевом госпитале в Афганистане, при которой у

четырёх инфицированных норовирусами солдат проявились необычные симптомы заболевания – ригидность шейных мышц, светочувствительность, изменения сознания, и в одном случае – диссеминированная внутрисосудистая коагуляция [CDC, 2002]. Подобному развитию заболевания могли предшествовать стресс и дегидратация, являющиеся следствием тяжелых физических нагрузок и неблагоприятных воздействий окружающей среды [Hutson et al., 2004].

На основании систематического обзора литературы, включавшего 176 публикаций по исследованиям, проведенным в период с 1974 по 2017 гг. практически во всех странах мира, было показано, что хроническая диарея является основным следствием норовирусной инфекции у пациентов с первичным иммунодефицитом, онкологическими заболеваниями и после трансплантации. Продолжительность хронической диареи варьировала от четырех недель до девяти лет, что приводило к истощению, потере веса и к снижению качества жизни. Другими осложнениями были некротизирующий энтероколит у недоношенных новорожденных и судороги у младенцев с гастроэнтеритом [Pettrignani et al., 2018].

При ОКИ норовирусной этиологии у детей нередко наряду с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта отмечаются внекишечные проявления: изменения гепатопанкреатобилиарной, мочевыделительной систем и миокарда. Так, из 80 детей в возрасте от 8 месяцев до 6 лет, госпитализированных с лабораторно подтвержденной норовирусной инфекцией, у 54 % детей было выявлено нарушение реполяризации на электрокардиограмме, у 36 % детей наблюдали гиперферментемию. По результатам ультразвукового исследования у 52 % обследованных пациентов выявлены изменения печени и/или желчного пузыря и/или поджелудочной железы, у 38 % детей были выявлены нарушения структуры почек, чаще – уплотнения стенок чашечно-

лоханочной системы. Отсутствие таких нарушений при предыдущих обследованиях указывает на непосредственное влияние норовируса на их формирование. Зарегистрированные изменения требовали комплексной оценки, наблюдения в динамике и дополнительной терапии [Попова, Руженцова, 2018].

Дифференциальный диагноз норовирусной инфекции у больных проводят с теми инфекционными заболеваниями, в клинической картине которых на первый план выступает синдром гастроэнтерита, в первую очередь, с ротавирусным гастроэнтеритом. При спорадических случаях ОКИ, особенно при легком и стертом течении, решающее значение в постановке диагноза имеют данные лабораторных исследований.

В ходе клинических исследований, проведенных в начале 1990-х гг., была установлена возможность бессимптомного инфицирования вирусом Norwalk, при котором развивается норовирус-специфичный иммунный ответ [Graham et al., 1994]. Бессимптомные носители могут выделять вирусные частицы в течение трех недель и более после заражения [Okabayashi et al., 2008; Ozawa et al., 2008].

2.2 Особенности эпидемиологии норовирусного гастроэнтерита

Вспышечная заболеваемость. Норовирусы, идентифицированные впервые как этиологический агент вспышки острого кишечного заболевания, и впоследствии привлекали внимание именно в связи со вспышечной заболеваемостью. Их циркуляция резко активизировалась с середины 90-х гг. прошлого века. Вспышки норовирусной инфекции были зарегистрированы в учебных заведениях, детских садах, домах престарелых, местах общественного питания, в вооруженных силах, в туристических группах, на круизных кораблях и т.д. [Hedlund et al., 2000; Koopmans et al., 2000; Vipond et al., 2000; Widdowson et al., 2004].

Вспышки охватывали от нескольких семей до сотен людей. В Японии в октябре-декабре 1995 г. в эпидемию гастроэнтерита, вызванного МКСВ, было вовлечено до 5 миллионов детей [Matsuno et al., 1997].

В США норовирус является ведущей причиной моноэтиологических вспышек ОКИ. За два года (2009-2010 гг.) он обусловил 1908 вспышек (68% всех зарегистрированных вспышек ОКИ), в которых пострадало 69145 человек, 1093 было госпитализировано, зафиксировано 125 смертельных исходов [Hall et al., 2013]. В Европе в 2001-2006 гг. задокументировано 7636 вспышек норовирусной этиологии [Kroneman et al., 2008].

В Российской Федерации в 2024 г. было зарегистрировано 302 очага НВИ (42,2 % в общей структуре ОКИ) с количеством пострадавших 4637 человек, из них 3760 детей (в 2023 г. – 269 очагов, пострадало 3957 человек, из них детей – 3335 человек). Наибольшее число пострадавших зарегистрировано в общеобразовательных (1988 чел.), дошкольных (1492 чел.) и летних оздоровительных организациях (444 чел.). Количество очагов в 2024 году превысило СМП (187 очагов) в 1,6 раза, а число пострадавших (2802 чел.) – в 1,7 раза. В среднем доля детей в возрасте до 17 лет среди всех пострадавших составила 80,3 % (2249 человек) [Государственный доклад Роспотребнадзора, 2024, 2025].

Норовирус наряду с вирусом гриппа является наиболее частой причиной инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в лечебных учреждениях [Hansen et al., 2007]. Описаны вспышки норовирусного гастроэнтерита (НВГЭ) в палате интенсивной терапии в родильном доме в Австрии [Sommer et al., 2009], в психиатрическом отделении для взрослых в Канаде [Gilbridge et al., 2009], в многопрофильном стационаре, расположенном на территории г. Москва [Соломай, Юрьева, 2016].

Часто, несмотря на проводимые противоэпидемические мероприятия, вспышки могут приобретать затяжной характер. Так в Центральном госпитале университета в Хельсинки (Финляндия) вспышка норовирусной инфекции продолжалась с декабря 2006 г. по май 2007 г. За это время заболело 240 (18 %) пациентов и 205 (19 %) сотрудников госпиталя. Из 502 тестированных на наличие норовирусов образцов стула заболевших 181 (36 %) был положительным. Молекулярно-генетический анализ 48 положительных образцов выявил три различных субварианта норовирусов, циркулировавших в разных палатах [Kanerva et al., 2009].

Предложена математическая модель контроля за внутрибольничной норовирусной инфекцией в учреждениях с длительным (более 20 дней) пребыванием пациентов. Предлагается ряд мер, в том числе, закрытие отдельных палат для прерывания цепи передачи инфекции [Vanderpas et al., 2009].

Регистрируемая вспышечная заболеваемость представляет собой только «вершину айсберга» [Koornmans, 2008]. По подсчетам Wheeler J.G. и соавт. (1999) регистрируется только один из каждых 1562-х случаев заболевания НВГЭ [Wheeler et al., 1999].

Спорадическая заболеваемость. Роль норовирусов при спорадической заболеваемости острым гастроэнтеритом (ОГЭ) в конце 90-х годов существенно недооценивалась. По данным исследований, проведенных на территориях разных стран в 2000-х годах, частота обнаружения норовирусов у детей, госпитализированных с острым гастроэнтеритом, колеблется от 6 до 48 %, при среднем уровне – 12-14 % [Koornmans et al., 2008; Caracciolo et al., 2007; Chen et al., 2008; Kele et al., 2008; Nakagomi et al., 2009; Nguyen et al., 2008; CDC, 2003; Patel et al., 2008]. Это дало основания говорить о том, что в этиологической структуре острых гастроэнтеритов у детей норовирусы занимают второе место после

ротавирусов [de Wit et al., 2001; Glass et al., 2000; Guntapong et al., 2004; Hedlund et al., 2000].

Так, при обследовании детей с клиническими симптомами гастроэнтерита в Испании в 2000-2001 гг. этиологический агент, вызвавший заболевание, был определен в 50,7 % случаев. В 36,9 % гастроэнтерит был вызван ротавирусами, в 8,6 % случаев – норовирусами, в 4,3 % – астровирусами, на долю аденовирусов типов 40 и 41 пришлось 3,8 % [Boga et al., 2004]. При этиологической расшифровке спорадических случаев небактериального ОГЭ в Индонезии было установлено, что в 42,3 % выявляются ротавирусы, в 20,6% – норовирусы [Subekti et al., 2002]. В Бразилии в 2010-2011 гг. норовирусы были обнаружены у 35,2 % детей до 14 лет, госпитализированных с ОГЭ [Costa et al., 2017]. По результатам изучения этиологии гастроэнтеритов у детей в Китае в 2005-2007 гг. установлено изменение относительного вклада разных вирусов в этиологическую структуру гастроэнтеритов: в течение двух лет частота обнаружения ротавирусов и аденовирусов снизилась с 61,2% и 5,4% до 47,6% и 1,4%, соответственно, в то время как процент выявления калицивирусов увеличился с 5,0 % до 15,0 % [Jin et al., 2009].

Показатели инфицированности норовирусами негоспитализированных больных еще выше, поскольку в ряде случаев норовирусный гастроэнтерит протекает в легкой форме, не требующей госпитализации. Частота обнаружения норовирусов у амбулаторных больных с гастроэнтеритом достигает в Японии 61,8 %, существенно превышая частоту обнаружения ротавирусов (11,6 %) [Harada et al., 2008].

Изучение калицивирусной инфекции в России начато более двух десятилетий назад. В осенне-зимний период 1998-2000 гг. при обследовании детей, госпитализированных в Центральную клиническую больницу г. Москвы с диагнозом ОКИ, калицивирусы были обнаружены в 6,4 % случаев, а в 2002-2004 гг. – в 12,1 % [Мухина и соавт., 2002;

Подколзин и соавт. 2004]. В Санкт-Петербурге в 2001-2003 гг. при обследовании детей с ОГЭ в возрасте от 2 месяцев до 14 лет с использованием метода электронной микроскопии калицивирусы выявлены в 12,6% случаев [Сироткин и соавт. 2003], а за период 2003-2008 гг. норовирусы обнаружены в 44% случаев ОГЭ у детей [Радчикова и соавт., 2008]. При исследовании фекальных образцов, полученных от детей с ОГЭ, госпитализированных в период с ноября 2003 по март 2004 г. в г. Биробиджан, калицивирусы были обнаружены в 5% случаев [Phan et al., 2005]. В Новосибирске при обследовании 200 детей с диагнозом ОКИ, госпитализированных в период с февраля по апрель 2004 г., норовирусы геногрупп I и II были выявлены в 13,5% случаев [Боднев и соавт. 2008], при обследовании 10198 детей с ОГЭ в период с 2003 по 2012 норовирусы II геногруппы были выявлены в 13,1%, (от 7,1% до 21,3% в разные сезоны) [Zhirakovskaia et al., 2015]. В Архангельске в период с января по май 2007 г., норовирусы были обнаружены у 27,1% детей в возрасте до 3-х лет, госпитализированных с водянистыми диареями [Буланова и соавт., 2008].

При анализе пейзажа кишечных вирусов, выявляемых у детей с гастроэнтеритом в г. Нижнем Новгороде в 2006-2007 гг., норовирусы обнаружены в 9,1 % случаев и заняли третье место после ротавирусов и энтеровирусов [Епифанова и соавт., 2008]. В дальнейшем норовирусы устойчиво вышли на второе место после ротавирусов в этиологической структуре ОКИ, составив 9,4 % (2006-2010 гг.) и 12,1 % (2006-2015 гг.) в виде моноинфекции и 14,8-16,7 % с учетом в микст-инфекций с другими кишечными вирусами [Епифанова и соавт., 2010, 2016b].

В странах, где проводится вакцинация против ротавирусной инфекции (РВИ) и достигнуто ее существенное снижение, норовирусы вышли на первое место в этиологической структуре ОКИ во всех возрастных группах, включая детей. Так, в США в 2009 г., через три года после введения вакцинации против РВИ, доля норовирусов у детей,

госпитализированных с ОКИ, почти в 2 раза превысила долю ротавирусов (22 % против 12 %) [Payne et al., 2013]. В Хьюстоне (штат Техас, США) у детей до 5 лет с ОКИ частота обнаружения ротавирусов снизилась с 18,7 % в 2002 г. до 2,7 % в 2010 г., а частота обнаружения норовирусов за этот период возросла с 7,7 % до 14,3 % [Koo et al., 2013].

При изучении этиологии ОГЭ у детей в двух городах Никарагуа с охватом вакцинацией детей против РВИ более 90%, показана лидирующая роль норовирусов (24 %), при доле ротавирусов, составившей 8 % [Bucardo et al., 2014]. В Боливии в 2010-2011 гг., через два года после начала вакцинации против РВИ, доля норовирусов у детей 5-24 месяца, госпитализированных с ОГЭ, составила 34,3 %, ротавирусов – 18,9 % [McAtee et al., 2016]. В Финляндии вакцинация против РВИ была введена в 2009 году, сравнение двух лет в довакцинальном периоде (2006-2008 гг.) и двух лет – в вакцинальном (2009-2011 гг.) показало, что в общей сумме гастроэнтеритов доля ротавирусного ГЭ снизилась с 52 % до 26 %, а доля норовирусного ГЭ увеличилась с 26 % до 33,6 % [Hemming et al., 2013].

Источники, механизмы и пути передачи инфекции.

Норовирусная инфекция – антропонозная кишечная инфекция, источником которой является больной человек, реконвалесцент или бессимптомный носитель. Хотя норовирусы широко распространены среди разных видов животных, случаев заражения человека от животных не зарегистрировано [Koortmans, 2008].

Ведущий механизм передачи норовируса – *фекально-оральный*, который реализуется контактно-бытовым, пищевым и водным путями [Becker et al., 2000; Baron et al., 1982; Berg et al., 2000; Kuritsky et al., 1984; Long et al., 2002; Cannon et al., 1991; Lawson et al., 1991; Blanco et al., 2016; Parkkali et al., 2017]. По результатам исследований, проведенных в Европе в 2001-2006 гг., установлено, что в 88 % вспышек распространение вируса

происходило контактно-бытовым путем, 10 % вспышек имели пищевой характер и 2 % – водный [Kroneman et al., 2008].

Факторами передачи норовирусов контактно-бытовым путем обычно являются контаминированные поверхности предметов. В учебных заведениях ими часто оказывались ручки дверей, клавиатура и мышки компьютеров [CDC, 2007].

Пищевые вспышки наиболее часто связаны с употреблением в пищу морепродуктов, замороженных ягод, салатов, хлебобулочных изделий, свежих фруктов и овощей [Berg et al., 2000; Kuritsky et al., 1984; Long et al., 2002].

Источником инфекции при пищевых вспышках во многих случаях становятся работники общественного питания. Так, при расследовании 12 вспышек норовирусной инфекции в Японии в 2002-2006 гг. с использованием ОТ-ПЦР и секвенирования, в каждой из этих вспышек у работников и клиентов были выявлены идентичные последовательности генома норовирусов [Shinkawa et al., 2008].

Источником инфекции в местах общественного питания могут быть и родственники кухонных работников. Было доказано, что при вспышке НВГЭ, возникшей после празднования рождества в ресторане в Австрии в декабре 2007 г., фактором риска явилось употребление рулета из ветчины, приготовленного работником, не имевшим симптомов заболевания, сын которого за два дня до события заболел лабораторно подтвержденным норовирусным гастроэнтеритом. Авторы подчеркивают необходимость информирования работников общественного питания о возможном риске контаминации пищи норовирусами и обучения их соответствующим мерам личной гигиены и дезинфекции рабочего места и дома с целью предотвращения пищевых норовирусных вспышек [Kuo et al., 2009].

Водный путь реализуется при употреблении контаминированной воды (пищевой лед, бутилированная вода) и при попадании в организм

человека воды закрытых и открытых водоемов [Baron et al., 1982; Cannon et al., 1991; Lawson et al., 1991; Blanco et al., 2017; Parkkali et al., 2017 127, 131-134].

О большой вероятности водного пути передачи свидетельствуют находки норовирусов, наряду с вирусом гепатита А, в образцах воды открытых водоемов. Так, РНК вируса гепатита А была выявлена в 80 %, а РНК норовируса – в 70 % из сорока исследованных водных образцов в Мексике. При этом не было выявлено существенной взаимосвязи между выявлением вирусов и стандартными индикаторами фекального загрязнения [Hernandez-Morga et al., 2009].

Источником загрязнения вод открытых водоемов являются сточные воды, в которых даже после обработки, устранивающей бактериальные индикаторы, выявляются кишечные вирусы – энтеровирусы, ротавирусы, аденовирусы и норовирусы. В исследованиях, проведенных в Италии с использованием молекулярных методов, показано, что норовирусы содержатся в 5,56-10,34 % образцов сточных вод [Petrinca et al., 2009]. Норовирусы выявляются в сточных водах, прошедших очистку в системах стабилизационных прудов [da Silva et al., 2008] и в грунтовых водах [Charles et al., 2009].

В ряде случаев наиболее вероятным представляется *аэрогенный механизм* передачи норовирусной инфекции с реализацией воздушно-капельного пути в результате контаминации окружающей среды и воздуха каплями рвотных масс, содержащих вирус [Marks et al., 2000]. Такой вариант развития событий был описан австрийскими исследователями при изучении вспышки норовирусной инфекции среди школьников на лыжном курорте в Зальцбурге в декабре 2007 г. Из 284 человек заболело 176, включая учеников и учителей из четырех школ. Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям началом вспышки послужил

первый случай рвоты с последующей воздушно-капельной передачей инфекции [Kuo et al., 2009].

Недавно было установлено, что кишечные вирусы (ротавирусы, норовирусы и астровирусы) продуктивно и постоянно инфицируют слюнные железы, достигая титров, сопоставимых с титрами в кишечнике. Это обуславливает передачу инфицированными младенцами вирусов непосредственно в молочные железы их матерей при сосании. Показана также способность норовирусов реплицироваться в культуре трансформированных клеток слюнных желез. Полученные данные свидетельствуют о том, что слюнные железы могут выступать в качестве резервуаров, обеспечивающих распространение кишечных вирусов через слюну при отсутствии диареи, и способствовать реализации воздушно-капельного пути передачи инфекции [Ghosh et al., 2022].

Сезонность норовирусной инфекции. В эпидемиологических исследованиях отмечается осенне-зимне-весенняя сезонность норовирусного гастроэнтерита [Mounts et al., 2000]. Показано, что спорадические случаи и вспышки норовирус-ассоциированного гастроэнтерита на территориях стран Европы, в США и Австралии наблюдались в течение всего года, с сезонным пиком в зимний период [Kroneman et al., 2008; CDC, 2003; Wright et al., 1996]. При анализе спорадических случаев острого гастроэнтерита, вызванного МКСВ в Канаде, наблюдалась осенне-зимняя сезонность с пиком выявляемости вирусов в январе [Levett et al., 1996]. В Японии наибольшее число случаев ОГЭ, связанных с калицивирусами, приходилось на холодные периоды года и предшествовало пику заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом [Inouye et al., 2000]. В Финляндии норовирусная инфекция имеет зимний эпидемический сезон с пиком в декабре [Pang et al., 2008]. Китайские исследователи установили, что большинство спорадических случаев НВГЭ в сезон 2005-2006 гг. наблюдалось в осенние

месяцы с пиком в октябре [Chen et al., 2008]. В Австралии увеличение частоты обнаружения норовирусов регистрируется в осенние и зимние месяцы [Grohman et al., 1985; Fletcher et al., 2013].

В России, при ретроспективном эпидемиологическом анализе норовирусной инфекции в Свердловской области в 2009–2022 гг. показано, что эпидемический сезон продолжался в среднем с октября – ноября по апрель – май. Результаты статистического моделирования заболеваемости НВИ продемонстрировали отрицательную взаимосвязь между заболеваемостью и воздействием погодных факторов (температура воздуха, относительная влажность), а также повышенными уровнями заболеваемости COVID-19. Величина атмосферных осадков, атмосферное давление, продолжительность солнечного сияния и объем внешней миграции не являлись статистически значимыми предикторами [Чалапа В.И. и соавт., 2023].

В ряде исследований отмечается весенняя сезонность НВГЭ, а также вспышки в летние месяцы. Летний подъем заболеваемости норовирусной инфекцией наблюдался в Англии и Уэльсе в 2002 году [Lorran et al., 2003]. В Южной Корее пик норовирусной инфекции зафиксирован в марте 2006 г. [Yoon et al., 2008]. В 2006 г. в Европе и Гонконге наблюдались летние вспышки норовирусной инфекции [Siebenga et al., 2007; Ho et al., 2007]. Отмечен рост числа спорадических случаев НВИ у взрослых в России (Челябинск) в период с февраля по май 2006 г. [Сагалова и соавт., 2006].

По нашим данным в Нижнем Новгороде увеличение частоты выявления норовирусов обычно начиналось в октябре, то есть предшествовало росту ротавирусной инфекции [Епифанова и соавт., 2016b]. Показатель достигал максимума в декабре-январе, а затем, в период наивысшего подъема заболеваемости ротавирусной инфекцией, снижался. Далее на фоне снижения заболеваемости ротавирусной

инфекции наблюдался весенний пик норовирусной инфекции в мае-июне, что особенно четко проявилось в сезоны 2008-2009 и 2009-2010 гг., когда в начале и конце сезона частота выявления норовирусов превышала частоту выявления ротавирусов [Епифанова и соавт., 2011]. Подобный эффект «качелей» (seesaw effect) при сравнительном анализе частоты выявления ротавирусов и норовирусов в течение эпидсезона описан в Латинской Америке (Венесуэла, Бразилия), в Европе (Польша) [González et al., 2011; Oldak et al., 2012; Siqueira et al., 2013]. Наличие двух подъемов заболеваемости норовирусной инфекцией – в осенне-зимний и зимне-весенний периоды – отмечено и на ряде территорий России [Подколзин и соавт. 2007]. Минимальные показатели частоты выявления норовирусов приходится на июль-август.

Различия в сезонности норовирусной инфекции на отдельных территориях в разные периоды наблюдения могут быть связаны с фазой циркуляции эпидемических штаммов норовирусов и их периодической сменой. По-видимому, типичной для норовирусного гастроэнтерита является осенне-зимняя сезонность. Нетипичные подъемы заболеваемости в весенние и летние месяцы свидетельствуют о появлении в популяции нового эпидемического штамма норовируса [Kowalzik et al., 2015; Verhoef et al., 2008].

ГЛАВА 3 МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Клиническая первичная диагностика НВГЭ может быть проведена на основе критерия Каплана, разработанного в 1982 г. для анализа вспышек гастроэнтерита. Критерий включает следующие показатели: отрицательный анализ на бактериальные патогены, наличие рвоты у больных ($v \geq 50\%$ случаев), инкубационный период 24-48 ч, средняя продолжительность заболевания – 12-60 ч [Kaplan et al., 1982]. В дальнейшем при сопоставлении с результатами лабораторной диагностики было показано, что чувствительность критерия Каплана при расшифровке вспышек НВГЭ составляет 68 %, а специфичность – 99 % [Turcios et al., 2006].

Лабораторную диагностику норовирусной инфекции проводят с использованием морфологических, иммунологических и генетических методов.

Первоначально для детекции норовирусов использовали прямую электронную микроскопию (ЭМ). Детекция кишечных вирусов в образцах стула с использованием прямой ЭМ требует концентрации вирусов, по крайней мере, 10^6 на 1 мл фекалий [Doane, 1994]. Однако вирионы норовирусов присутствуют в фекалиях в более низких концентрациях и не имеют ярко выраженной морфологии [Karikian et al., 1979]. Это делает затруднительным применение прямой микроскопии для выявления норовирусов. Более эффективно использование ЭМ в отношении саповирусов, имеющих характерную морфологию поверхности капсида. Специфичность и чувствительность метода повышается при использовании иммуноэлектронной микроскопии [Okada et al., 1999; Vipond et al., 2000].

В связи со сложностью культивирования норовирусов в качестве источников антигена для разработки *иммунологических методов*, таких как радиоиммунный анализ, блокирующий радиоиммунный анализ, иммуноферментный анализ, иммунная адгезия, ранее использовали материалы, полученные от больных или экспериментально инфицированных добровольцев [Atmar et al., 2001].

Успешное клонирование генома вируса Norwalk привело к развитию новых методов и получению новых реагентов для диагностики инфекций, вызванных калицивирусами человека [Xi et al., 1990; Jiang et al., 1992]. Путем экспрессии капсидного белка вируса Norwalk в бакуловирусной системе были получены вирусоподобные частицы, морфологически и антигенно подобные нативным вирионам [Jiang et al., 1992]. VLP были использованы при иммунизации животных с целью получения иммунных сывороток, поликлональных и моноклональных антител, на базе которых разработаны различные варианты иммуноферментных диагностических тест-систем (иммуноферментный анализ (ИФА) с гипериммунной сывороткой животных, ИФА с моноклональными антителами, ИФА с VLP) [Green et al., 1993].

Первые коммерческие наборы реагентов для иммуноферментной детекции антигенов норовирусов в фекалиях появились в 2003-2005 годах. В дальнейшем было разработано около трех десятков тест-систем для ИФА, чувствительность которых по сравнению с обратной транскрипцией-полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР) варьирует от 31,6 % до 92,0 %, а специфичность – от 71 % до 100 % [для обзора см. Robilotti et al., 2015].

Первые сообщения о применении иммунохроматографического анализа (ИХА) для детекции антигенов норовирусов появились в Японии в 2003 г. [Okame et al., 2003]. Разработаны порядка полутора десятков различных тест-систем для ИХА, их чувствительность по сравнению с ОТ-

ПЦР варьирует от 17,0 % до 90,2 %, а специфичность – от 87,5 % до 100 % [для обзора см. Robilotti et al., 2015].

Отмечается более низкая чувствительность иммунологических методов (ИФА и ИХА) в сравнении с ПЦР, но относительное удобство и быстрота постановки анализа оправдывает их использование для быстрой диагностики норовирусной инфекции [Kurokawa et al., 2004].

Определение последовательности генома вируса Norwalk стимулировало развитие методов детекции вирусной нуклеиновой кислоты. Для проведения *полимеразной цепной реакции* были сконструированы праймеры, соответствующие наиболее консервативной области генома – региону RdRp, позволившие амплифицировать, а затем секвенировать нуклеотидные последовательности норовирусов, а также саповирусов. Были разработаны метод молекулярной гибридизации и более чувствительный метод ОТ-ПЦР [Ando et al., 1995].

Первый ОТ-ПЦР анализ для калицивирусов был описан через два года после сообщения об успешном клонировании генома вируса Norwalk, в 1992 г. [De Leon et al., 1992; Jiang et al., 1992] и применен при исследовании Norwalk-подобных вирусов при вспышке ОГЭ в Великобритании [Willcocks et al., 1993]. С тех пор этот анализ стал одним из основных методов диагностики калицивирусных инфекций человека. Важным преимуществом ОТ-ПЦР анализа является его применимость к исследованию образцов окружающей среды. Чувствительность и специфичность ОТ-ПЦР зависят от способа очистки вирусной нуклеиновой кислоты, праймеров, используемых для амплификации, метода интерпретации результатов теста. Ключевым моментом является выбор праймеров, способность которых выявлять те или иные штаммы норовирусов и саповирусов определяется их последовательностью, количеством вируса, присутствующего в исследуемом образце, и

температурой отжига олигонуклеотидов в ходе процесса амплификации [Atmar et al., 2001].

Генетическое разнообразие норо- и саповирусов делает затруднительным выбор единственной пары праймеров с адекватной чувствительностью и специфичностью для детекции всех калицивирусов человека. Даже среди представителей норовирусов отмечают низкую гомологию нуклеотидных последовательностей отдельных генов – 36 % по гену хеликазы и 53-64 % по гену полимеразы [Matsuno et al., 1997; Vinjé et al., 2000; Wang et al., 1994]. Предложено множество диагностических праймеров, позволяющих идентифицировать норовирусы геногрупп I, II и саповирусы. Большинство из них фланкируют участки, кодирующие ген полимеразы, который характеризуется меньшей вариабельностью по сравнению с другими участками генома [Ando et al., 1995; Wang et al., 1994; Berke et al., 1997; Green et al., 1995; Le Guyader et al., 1996].

Ando T. и соавт. в 1995 г. предложили мультиплексный подход, в котором для синтеза кДНК используется один праймер (SR33), а в процессе амплификации принимают участие четыре праймера: три (SR48, SR50, SR52) – для амплификации фрагментов кДНК норовирусов геногруппы I и один (SR46) – для норовирусов геногруппы II [Ando et al., 1995]. Jiang X. и соавт. в 1999 г. разработали универсальную пару праймеров P280/P290, которая амплифицирует фрагменты кДНК норовирусов геногрупп I, II и саповирусов [Jiang et al., 1999]. Другим регионом, обладающим консервативностью, является участок генома, кодирующий N/S домен белка VP1 [Wang et al., 1992; Green et al., 1997; Kageyama et al., 2003; Matsui et al., 1991].

Анализы с использованием праймеров для амплификации неполимеразных регионов генома из-за узкой специфичности и генетического разнообразия норовирусов позволяют выявлять лишь небольшое число штаммов вируса [Atmar et al., 2001].

Для повышения чувствительности индикации норовирусов в 10-1000 раз используют «гнездовую» или «полугнездовую» ПЦР [Green et al., 1998]. Однако главный недостаток этого подхода – увеличение возможности перекрестной контаминации образцов [Atmar, Estes, 2001]. Избежать этого недостатка позволяет постановка ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени («real-time»). Разработаны методики «real-time»-ПЦР для выявления норовирусов I-й и II-й геногрупп [Chen et al., 2008; Robilotti et al., 2015; Kojima et al., 2002; Kanwar et al., 2018].

Следующий этап – разработка мультиплексных тест-систем на основе «real-time»-ПЦР для панели кишечных патогенов. В дополнение к выявлению норовирусов геногрупп I и II они позволяют одновременно обнаруживать ротавирус, аденовирус 40/41, астровирус, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica*, *Campylobacter*, токсин A/B *C. difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* O157:H7, энтеротоксигенный шигелло-подобный токсин, продуцируемый *E. Coli* [для обзора см. Robilotti et al., 2015].

В России для обнаружения калицивирусов использовали ЭМ [Сироткин и соавт., 2003; Радчикова и соавт., 2008], ИФА [Буланова и соавт., 2008; Соломай, Юрьева, 2016], ОТ-ПЦР [Боднев и соавт., 2008; Горелов и соавт. 2008; Буланова и соавт., 2008; Епифанова и соавт., 2008; Луковникова и соавт., 2008; Мухина и соавт., 2002; Подколзин и соавт., 2004; Сагалова и соавт., 2006; Zhirakovskaia et al., 2015]. Первые коммерческие тест-системы для идентификации норовирусов геногрупп I и II методом ОТ-ПЦР с детекцией продуктов амплификации методом электрофореза, разработанные в России, появились в 2002 г. [Мухина и соавт. 2002]. В настоящее время выпускаются наборы для ПЦР в режиме реального времени в формате «мультипрайм» с одновременной детекцией ряда бактериальных и вирусных агентов, включая норовирусы.

Исследование объектов внешней среды. Высокая чувствительность метода ПЦР в режиме реального времени обеспечивает целесообразность его применения не только в этиологической диагностике вирусных ОКИ, но и в целях индикации возбудителей вирусных диарей у клинически здоровых лиц и в объектах окружающей среды. При этом необходим дифференцированный подход к интерпретации результатов в зависимости от области применения [Подколзин и соавт., 2015; Sorcoran et al., 2014].

Вохман I.L. и соавт. (2009) оценили информативность исследования смывов с объектов внешней среды при установлении этиологического агента вспышек ОКИ в ресторанах и на круизных кораблях. Вспышки были включены в исследование на основании клинических симптомов, соответствующих вирусному гастроэнтериту, а также времени между употреблением предположительно контаминированной пищи и появлением клинических симптомов (более 12 часов). С помощью ОТ-ПЦР норовирусная РНК была обнаружена в 51 из 86 (59 %) клинических образцов в 12 из 14 вспышек (86 %), в 13 из 90 (14 %) проб пищи в 4-х из 18 вспышек (22 %), и в 48 из 119 (40 %) смывов, взятых в 14 из 27 вспышек (52 %). Положительные смывы соответствовали положительным пробам пищи в семи вспышках (были выявлены идентичные последовательности). Кроме того, норовирусы были обнаружены на поверхностях в кухнях и ванных комнатах в пяти вспышках, при которых не было возможности исследовать клинические образцы, а также в двух вспышках, где материал от больных был отрицателен на наличие норовирусов. Следовательно, исследование смывов с поверхностей предметов может быть информативным инструментом в дополнение к исследованию образцов пищи и материала от больных, особенно, в тех случаях, когда вирусная РНК обнаруживается на поверхностях, используемых для приготовления пищи [Voxman et al., 2009].

Предложен оптимизированный протокол с использованием тампонов из материала macrofoam для отбора проб с поверхностей при отсутствии клинических образцов для подтверждения норовирусной этиологии вспышек [Park et al., 2015].

При исследовании больших объемов воды для обнаружения вирусов в воде открытых водоемов необходимо концентрирование вируса. Для этих целей предложено использование установок для ультрафильтрации воды и последующее выявление РНК норовируса с помощью полугнездовой ПЦР [Hernandez-Morga et al., 2009].

Для концентрирования кишечных вирусов используют фильтры 1MDC, которые являются дорогостоящими для рутинного вирусного мониторинга. В качестве альтернативы для исследования больших объемов водопроводной воды в США разработаны экономичные картриджи NanoCeram, позволяющие эффективно концентрировать и выявлять норовирусы и энтеровирусы. В среднем в эксперименте при контаминации вирусами 100 л водопроводной или речной воды эффективность адсорбции вирусов на этих фильтрах составила 84 %, а эффективность последующей элюции – 77 % [Karim et al., 2009].

Разработана эффективная процедура экстракции РНК и ДНК вирусов, бактерий и простейших из водных концентратов с последующей упрощенной постановкой ПЦР для стандартизации исследований питьевой воды и воды открытых водоемов [Hill et al., 2015].

Большое значение для оценки эпидемической ситуации имеет информация о загрязненности вирусами прибрежных вод. Проведены успешные эксперименты по концентрированию вирусов из морской воды с помощью «биоаккумуляторов» – двустворчатых моллюсков *Isognomon* sp. Норовирусы и энтеровирусы были выявлены с помощью ПЦР после фильтрации этими моллюсками морской воды, экспериментально

контаминированной сточными водами или образцами фекалий, содержащими норовирус человека [Asahina et al., 2009].

В Японии в течение 3-х лет (2013-2016 гг.) проводилось наблюдение за циркуляцией норовирусов во внешней среде и заболеваемостью норовирусной инфекцией. Кросс-корреляционный анализ показал наличие статистически значимой взаимосвязи между изменением концентрации норовирусов в сточных водах и количеством регистрируемых случаев норовирусного гастроэнтерита. Отмечается, что мониторинг наличия норовирусов в сточных водах может быть чувствительным инструментом для выявления эпидемических вариантов норовирусов в человеческой популяции [Kazama et al., 2017].

Применение оптимизированной процедуры обратной транскрипции и удаления ингибиторов позволило получить длинные ампликоны вирусного генома из образцов сточных вод для генотипирования норовирусов методом нанопорового секвенирования [Scott et al., 2024].

Традиционно обнаружение вирусов гастроэнтерита в образцах окружающей среды основывается на молекулярных методах. Однако для таких вирусов, как норовирусы, отсутствие надежного метода культивирования клеток для определения вирусной инфекционности затрудняло оценку рисков для общественного здравоохранения. Carmona-Vicente N. и соавт. (2024) успешно применили оптимизированный метод культивирования кишечных энтероидов человека для демонстрации присутствия множества инфекционных вирусов гастроэнтерита человека, включая норовирусы, в образцах сточных вод, загрязненных естественным путем [Carmona-Vicente et al., 2024].

ГЛАВА 4 ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ НОРОВИРУСОВ

4.1 Классификация норовирусов

Изучение разнообразия и изменчивости норовирусов в связи с отсутствием доступной экспериментальной животной модели и сложностью культивирования норовирусов человека на клеточных линиях, проводится в основном путем секвенирования и анализа нуклеотидных замен в различных участках генома и аминокислотных замен в белках вируса.

Необходимость распределения штаммов норовирусов по различным генетическим кластерам была признана в середине 1990-х годов, когда норовирусы были разделены на геногруппы и генотипы на основе частичных последовательностей RdRp [Ando et al., 1995; Green et al., 1995; Nakayama et al., 1996; Vinjé et al., 1996]. Когда стало доступно больше последовательностей, при классификации норовирусов перешли к использованию полной аминокислотной последовательности VP1 с порогом отсечения уровня различий в 30-40 % для геногрупп и 20 % – для генотипов, что позднее было скорректировано до 15 % [Vinjé J. et al., 2000; Zheng et al., 2006]. Из-за отсутствия международно-признанных стандартов некоторые исследовательские группы использовали для классификации генотипов небольшую нуклеотидную область 5'-конца VP1 (область C), что хотя и позволяло типировать норовирусы, но приводило к противоречивой классификации некоторых штаммов [Zheng et al., 2006; Kageyama et al., 2004].

В 2013 году международная рабочая группа по классификации норовирусов выдвинула предложение по единой номенклатуре и генотипированию норовирусов, согласно которому норовирусы были

генетически классифицированы на шесть установленных геногрупп (GI – GVI) и предполагаемую седьмую (GVII). С использованием филогенетической кластеризации на основе полных аминокислотных последовательностей структурного белка VP1 геногруппы были далее разделены как минимум на 38 генотипов [Kroneman et al., 2013; Vinjé, 2015].

Штаммы генотипа GII.4 были дополнительно субтипированы на варианты на основе как филогенетической кластеризации, так и с учетом того факта, что они стали эпидемическими как минимум в двух отдельных географических точках. Варианты GII.4 обозначались в соответствии с годом и местом появления первой полноразмерной последовательности капсидного белка в открытом доступе. Для учета частого возникновения рекомбинации в перекрывающейся области открытых рамок считывания ORF1/ORF2 в геноме норовирусов, была предложена система двойной номенклатуры, основанная на полных аминокислотных последовательностях VP1 (кодируемого ORF2) и частичных нуклеотидных последовательностях РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) в области 5'-конца ORF1 (762 н.о.). Наименование орфанных («сиротских») типов RdRp, также известных как «обязательные (облигатные) рекомбинанты норовируса», и обозначение известных последовательностей RdRp, не имеющих атрибутированных последовательностей капсида, а беспорядочно связанных с капсидами различных генотипов, соответствовало предварительной алфавитной системе [Kroneman et al., 2013; Vinjé, 2015].

Придерживаясь установленных критериев атрибуции генотипа и нумерации полных последовательностей капсидного белка VP1, эта классификация была обновлена в 2019 году и включает в настоящее время десять принятых геногрупп (от GI до GX) и 48 подтвержденных генотипов,

а также две предварительные геногруппы (GNA1 и GNA2) и три предварительных генотипа [Chhabra et al. 2019, 2020] (Таблица 2).

Согласно критерию $2 \times sd$, среднее генетическое расстояние между всеми последовательностями в новой геногруппе или генотипе и в ближайшем ранее установленном кластере не должно перекрываться в пределах двух стандартных отклонений ($2 \times sd$) друг от друга [Kroneman et al., 2013]. Соответственно, в настоящее время установлено девять генотипов VP1 в геногруппе GI, двадцать шесть в геногруппе GII (1 – 27, исключая GII.15, который был реклассифицирован в отдельную геногруппу – GIX), три в GIII, по два в GIV, GV и GVI и по одному в GVII-GX.

Чтобы отразить рекомбинацию ORF1/ORF2 норовирусов и исключить необходимость буквенной системы именования орфанных ORF1, норовирусы на основании нуклеотидного разнообразия в регионе RdRp в обновленной классификации разделены на 8 Р-групп и 60 Р-типов (14 GI, 37 GII, 2 GIII, 1 GIV, 2 GV, 2 GVI, 1 GVII и 1 GX), 2 предварительные Р-группы и 14 предварительных Р-типов, независимо от классификации их капсидных геногрупп или генотипов (Таблица 2) [Chhabra et al., 2019].

Преыдущая номенклатура штаммов норовируса с двойным типированием была отменена в пользу обновленной версии, в которой сначала обозначается генотип капсида, а затем Р-тип в скобках (например, предыдущее обозначение – GII.P12-GII.3, а принятое в настоящее время обозначение – GII.3[P12]). Для штаммов, у которых аминокислотные последовательности ORF2 и ORF1 группируются в разных геногруппах, используются обозначения «Геногруппа.генотип[Ргруппа.Р-тип]» (например, предыдущее обозначение – GVI.P1-GIV.2, текущее – GIV.2[GVI.P1] [Chhabra et al. 2019]).

Таблица 2 – **Классификация норовирусов***

[по материалам Chhabra et al. 2019]

VP1 Генотипирование		RdRp Р-типирование	
Геногруппа	Генотип	Р-группа	Р-тип
GI	9	GI.P	14+4NA
GII	26+2NA	GII.P	37+9NA
GIII	3	GIII.P	2
GIV	2+1NA	GIV.P	1+1NA
GV	2	GV.P	2
GVI	2	GVI.P	2
GVII	1	GVII.P	1
GVIII	1	GX.P	1
GIX	1	GNA1.P	1NA
GX	1	GNA2.P	1NA
GNA1	1NA		
GNA2	1NA		

*Классификации норовирусов с числом геногрупп и генотипов на основе полных аминокислотных последовательностей VP1 и числом Р-групп и Р-типов на основе частичной нуклеотидной последовательности (762 нуклеотида) РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) на 5'-конце ORF1. NA (не обозначены) – предварительный генотип/Р-тип (когда доступна только одна последовательность или несколько неидентичных последовательностей из одного географического местоположения).

Норовирусы геногрупп GI, GII, GIV, GVIII и GIX (ранее GII.15) заражают человека и вызывают острый гастроэнтерит. Норовирусы геногруппы GII инфицируют также свиней, геногруппы GIII – крупный рогатый скот и овец, GV – крыс и мышей, GVI – собак, GX – летучих мышей. Предварительно новые геногруппы GNA1 и GNA2 идентифицированы у морских свиней и морских львов, соответственно [Ludwig-Begall et al., 2021].

Норовирусы первой геногруппы (GI) обнаруживаются у детей с ОГЭ в 0,6% – 17% случаев [Malasao et al., 2008] и, как правило, выявляются при спорадической заболеваемости и редко при вспышках норовирусной инфекции [Okabayashi et al., 2008].

Данных о распространенности и частоте встречаемости норовирусов геногруппы GIV немного. Сообщалось о выявлении норовирусов GIV при вспышках ОКИ в Аргентине в 2004 г. [Gomes et al., 2007]. Целенаправленный поиск с использованием «гнездового» варианта ПЦР позволил обнаружить НВ GIV в образцах стула детей с ОГЭ в сточных водах в Италии. Однако связь этих вирусов с клиническими проявлениями инфекции и их роль в патогенезе заболевания требует дальнейшего изучения [La Rosa et al., 2008].

Выявлены единичные представители геногруппы GVIII [Okada et al., 2004]. Норовирусы геногруппы GIX выявлялись при спорадической заболеваемости [Supadej et al. 2019; Lu et al., 2015; de Andrade et al., 2014] и, как показано при исследовании архивных образцов, вызвали крупную вспышку ОКИ среди военнослужащих американских войск, дислоцированных в Саудовской Аравии в 1990 году в ходе операции Щит пустыни (Desert Shield) [Huams et al., 1991; Lew et al., 1994;].

Наиболее распространенной геногруппой норовирусов является GII. В структуре норовирусного гастроэнтерита детей первых лет жизни на долю норовирусов второй геногруппы приходится до 80-90 % [Bon et al., 1999; Braham et al., 2010]. Норовирусы GII являются основным этиологическим агентом вспышек во всем мире. При этом вспышки заболевания могут быть вызваны разными генотипами НВ геногруппы II [Iritani et al., 2008]. С начала 90-х гг. прошлого века в мировой популяции преобладают норовирусы геногруппы II генотипа GII.4.

Генотипы норовирусов в свою очередь разделяются на *субгенотипы* или *варианты* [Phan et al., 2007; Kroneman et al., 2013]. Число субгенотипов у разных генотипов варьирует от одного до одиннадцати [Parra et al., 2017]. Следует отметить, что в настоящее время термин «вариант» является обзепризнанным только для генотипа GII.4. Именно



Рисунок 6 – Схема норовирусного генома и регионы, используемые для генотипирования норовирусов [по материалам NoroNet]

появление в середине 90-х гг. нового варианта генотипа GII.4 и обусловило резкий рост заболеваемости норовирусной инфекцией в мире. Это связывают с мутацией эпитопов, обеспечивающих взаимодействие с рецепторами клетки хозяина, обусловившей возможность инфицирования более широкого круга восприимчивых лиц. Для других генотипов применяются термины «кластеры», «линии», «клады», хотя в некоторых публикациях используется и термин «варианты» [Parra et al., 2017].

Генотипирование норовирусов. Для определения генотипа норовируса проводят определение нуклеотидных последовательностей отдельных участков генома и их последующий филогенетический анализ. Участки генома, наиболее часто используемые для типирования норовирусов, представлены на рисунке 6.

Сравнение участков гена RdRp (регионы A и B) и N/S-домена белка VP1 (регион C) позволяет определить принадлежность норовируса к той или иной геногруппе, генотипу или варианту, в частности, зафиксировать появление в популяции нового эпидемического варианта. Появление нового варианта генотипа GII.4, как правило, коррелирует с ростом

заболеваемости норовирусным гастроэнтеритом и служит прогностическим признаком осложнения эпидемической ситуации по норовирусной инфекции. В связи с распространением рекомбинантов представляется целесообразным двойное типирование норовирусов – одновременно по двум участкам генома [van Beek et al., 2004; Cannon et al., 2017].

Эпидемиологическим маркером при расследовании вспышек и установлении взаимосвязей в очагах инфекции является анализ наиболее вариабельного участка генома норовирусов, кодирующего субдомен Р2 (регион D). Показана 100 %-ная идентичность данного участка у норовирусов, выявленных в ходе одной вспышки. Анализ этого штаммоспецифичного участка является инструментом для отслеживания передачи вируса и оценки единства источника инфекции [Xerry et al., 2008].

В Российской Федерации разработаны методические указания МУ 3.1.1.2969-11 «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика норовирусной инфекции» и методические рекомендации МР 4.4/3.1.1.0230-21 «Генотипирование в эпидемиологическом надзоре за норовирусной инфекцией» [Епифанова и соавт., 2022]. Согласно этим нормативно-методическим документам мониторинг циркуляции норовирусов проводят на основе выявления и генотипирования норовирусов в материалах от больных. Методология основана на амплификации области соединения генов полимеразы и структурного белка капсида VP1, секвенировании полученного фрагмента и анализе нуклеотидной последовательности.

Для анализа установленных последовательностей используется несколько онлайн-сервисов: BLAST [<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>], который является универсальным для поиска любых родственных последовательностей, в том числе и норовирусных; система

автоматического типирования Norovirus typing tool на сайте проекта NoroNet [https://www.rivm.nl/en/Topics/N/NoroNet/Databases/Sequence_typing_tool]; система Human Calicivirus typing tool, доступная на сайте CDC [<https://calicivirustypingtool.cdc.gov>]; онлайн-программа по оценке результатов секвенирования норовируса «NoroNetRus», разработанная в ФБУН «Ростовский противочумный институт» [NoroNetRus <http://83.221.213.146:7575/>; Водопьянов и соавт., 2022].

4.2 Основные механизмы эволюции норовирусов

Существенное генетическое разнообразие норовирусов является следствием молекулярной эволюции, основные механизмы которой – генетический дрейф (точечные мутации) и генетический шифт (рекомбинации, то есть обмен генетическим материалом между двумя вирусами), а также их сочетание.

В геноме любого вируса накопление *точечных мутаций* обычно постепенно приводит к генетической изменчивости и образованию квазивидов вируса [Andino, Domingo, 2015]. Частота точечных мутаций у РНК-содержащих вирусов варьирует от 10^{-3} до 10^{-4} замен нуклеотидов в год, что до 1000 раз выше по сравнению с большинством ДНК-вирусов [Sanjuan et al., 2010]. Такая высокая частота мутаций во многом объясняется неспособностью их РНК-полимераз исправлять ошибки, возникающие во время репликации. Мутации происходят во всех областях генома, однако наиболее значимыми считаются замены, происходящие в области генома, кодирующей основной капсидный белок VP1, так как они могут привести к изменению антигенных свойств вируса и ускользанию от коллективного иммунитета, а также повлиять на способность к связыванию с рецепторами хозяина. Именно последнее обстоятельство, вероятно, привело к широкому распространению в 90-х годах норовируса

генотипа GII.4, «эпохальная» эволюция которого продолжилась в последующие годы и привела к последовательной смене нескольких вариантов, получивших пандемическое распространение [Siebenga et al., 2007].

Изучение особенностей генетического дрейфа норовирусов разных генотипов на основании филогенетического анализа более 2000 последовательностей ORF2 (101 и 1909 для GI и GII, соответственно) норовирусов, циркулировавших в период 1995-2016 гг., позволило сформулировать концепцию двух моделей эволюции (диверсификации) норовирусов, подразумевающей существование *эволюционирующих* и *статичных* генотипов [Parra et al., 2017]. К первым авторы отнесли только GII.4, который на момент проведения анализа был представлен 11-ю вариантами, из них 6 имели пандемическое распространение (Grimsby 1995 (US95-96), Farmington Hills 2002, Hunter 2004, Den Haag 2006b, New Orleans 2009 и Sydney 2012, причем первые пять имели полимеразу со специфичностью GII.P4), а пять (Sakai 2003, Yerseke 2006a, Osaka 2007 и Apeldoorn 2007) – демонстрировали кратковременную циркуляцию в ограниченных регионах.

Остальные генотипы (GI.1–GI.9, GII.1–II.3, GII.5–II.22), представленные существенно меньшим количеством вариантов (от одного до пяти), которые, как правило, не сменяли друг друга, а коциркулировали на протяжении нескольких десятилетий, были отнесены к статичным генотипам. Авторы определили внутригенотиповой вариант (субгенотип) как группу штаммов (≥ 2), которые сгруппированы вместе на филогенетическом дереве и показывают разницу $<5\%$ в своих нуклеотидных или аминокислотных последовательностях, но разницу $\geq 5\%$ по сравнению с другими штаммами. При этом, эволюционирующий и статичные генотипы не проявляют существенных различий в скорости накопления мутаций, как предполагалось ранее. Общая скорость

эволюции генотипов норовируса, включенных в данное исследование, варьировала от $5,40 \times 10^{-3}$ до $2,23 \times 10^{-4}$ замен н.о./сайт/год для области, кодирующей VP1, что было аналогично описанным ранее для норовирусов GII.4, GII.3, GII.6 и GI.1–GI.6 [Boon et al., 2011; Bok et al., 2009; Siebenga et al., 2010; Rackoff et al., 2013; Fioretti et al., 2014; Kobayashi et al., 2016] и находилось в пределах диапазона для РНК-вирусов с положительной цепью [Duffy et al., 2008]. Несмотря на такую высокую частоту мутаций, количество несинонимичных замен (dN) было, в среднем, примерно в 18 раз меньше, чем синонимичных замен (dS) (среднее значение dN/dS: 0,06), что позволяет предположить, что очищающий отбор (dN/dS <1) сильно действует на уровне белка VP1 [Parra et al., 2017].

Аналогичные наблюдения были сделаны и для других РНК-вирусов, где скорость эволюции достигала 10^{-2} нуклеотидных замен/сайт/год (в зависимости от региона генома, используемого для анализа), но в основном преобладали высокие скорости синонимичных замен [Holmes et al., 2002, Jenkins et al., 2002; Jorba et al., 2008]. Отмечен положительный отбор некоторых кодонов VP1 у норовирусов генотипов GII.4, GII.3, GII.6 и GII.17 [Boon et al., 2011; Chan et al., 2015; Bok et al., 2009; Siebenga et al., 2010; Xue et al., 2015], а изменения кодонов в антигенных сайтах норовируса GII.4 (расположенных в петлях домена P2) коррелируют с появлением новых вариантов [de Graaf et al., 2016; Lindesmith et al., 2008; Debbink et al., 2012a, 2012b]. В совокупности эти результаты показывают, что капсидный белок всех норовирусов эволюционирует с сильными структурными ограничениями, и лишь небольшое количество кодонов может развиваться и, возможно, давать адаптивные преимущества для заражения человека [Parra et al., 2017].

Последующие работы по анализу несинонимичных замен на основе вирусоподобных частиц, направленного мутагенеза и моноклональных антител (МАТ) выявили ключевые различия в аминокислотной

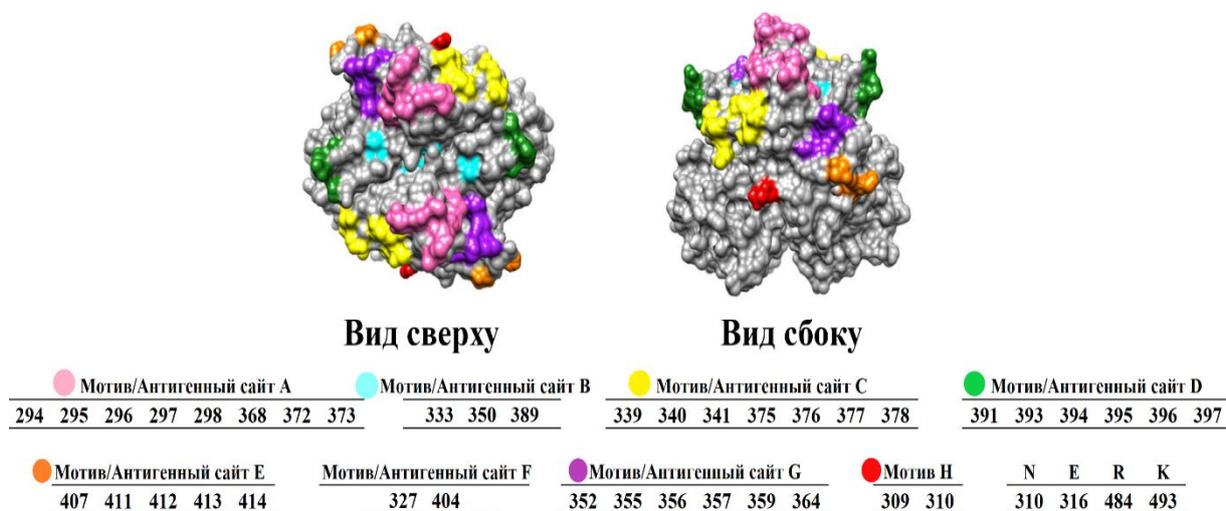


Рисунок 7 – Аминокислотные остатки, образующие мотивы/антигенные сайты на поверхности основного капсидного белка GP1.4 [Lindesmith et al., 2017; Mallory et al., 2019; Tohma et al., 2019]

последовательности белка VP1 разных вариантов GP1.4. Большинство этих замен локализованы как минимум в пяти переменных мотивах или антигенных сайтах (A, C, D, E и G), картированных в субдомене P2 [Tohma et al., 2019] (Рисунок 7).

Мутации в этих антигенных сайтах были связаны с появлением вариантов и изменениями антигенности вирусов GP1.4 [Lindesmith et al., 2012, 2013; Tohma et al., 2019]. Основные антигенные различия связаны с синхронными изменениями, происходящими в четырех разных антигенных сайтах (A, D, E, G), при этом антигенный сайт C оказывает минимальное влияние на антигенную диверсификацию норовирусов GP1.4. Было показано, что сайты A и G являются иммунодоминантными [Lindesmith et al., 2013; Tohma et al., 2019], тогда как сайты D и E участвуют как в формировании антигенных различий, так и в регуляции связывания HBGA [Lindesmith et al., 2012, 2018a, 2019]. Следовательно, одновременные мутации в иммунодоминантных сайтах, по-видимому, необходимы для серьезных изменений в антигенных свойствах норовирусов GP1.4 [Kendra et al., 2021].

Антигенный сайт G продемонстрировал наиболее сильную корреляцию с появлением и циркуляцией новых вариантов GII.4, будучи при этом более консервативным, чем другие крупные антигенные сайты (например, сайты A, C или E). Это указывает на то, что недавно обнаруженный антигенный сайт G играет ключевую роль в генерации норовирусом GII.4 новых вариантов с пандемическим потенциалом. Эпизодический диверсифицирующий (положительный) отбор наблюдался по пяти аминокислотным остаткам (352, 355, 357, 368 и 378) в ходе межвариантной эволюции; эти остатки являются частью антигенных сайтов A, C и G. Три из этих остатков (352, 357 и 378) продемонстрировали положительный отбор на основных ветвях филогенетического дерева GII.4, что указывает на их роль в появлении новых пандемических норовирусов [Tohma et al., 2019] .

В отличие от линейного накопления аминокислотных замен на межвариантном уровне, внутривариантный уровень представляет собой стохастическую картину замен. Диверсификация на внутривариантном уровне сильно ограничена: аминокислотные замены происходят без признаков диверсифицирующего отбора. Несинонимичные замены были вредными и редко фиксировались в популяции во время внутривариантной эволюции. Генетический дрейф не приводит к преобразованию одного варианта в другой, все варианты GII.4 имели различное происхождение и могли циркулировать с низкой частотой задолго до своего пандемического распространения [Tohma et al., 2019].

По мнению Tohma K. и соавт. (2019), появление вариантов GII.4 может происходить в следующей последовательности: (1) предпандемическая стадия, характеризующаяся приобретением мутаций, которые способствуют появлению нового варианта вируса и эпизодической диверсификации (на примере остатков 352, 357, 368 и 378); (2) короткий период (от 1 до 2 лет) адаптивности (с различными

антигенными мотивами), который предшествует фазе пандемии; и, наконец, (3) фаза пандемии, когда вирус доминирует и находится в узком диапазоне разнообразия последовательностей [Tohma et al., 2019] .

В недавнем исследовании Tohma и соавт. (2022) всесторонне охарактеризовали все переменные антигенные сайты, участвующие в нейтрализации вируса, и обнаружили, что одиночные нейтрализующие моноклональные антитела взаимодействуют с несколькими антигенными сайтами норовируса GII.4. Кроме ранее установленных антигенных сайтов [Tohma et al., 2019], незначительные аминокислотные вариации также были отмечены для трех остатков (250, 255 и 504), которые расположены близко друг к другу на поверхности VP1. Эти остатки перекрываются с отпечатком антитела, которое было нанесено на карту относительно консервативной области на границе раздела P1-P2 [Lindesmith et al., 2019]. Было высказано предположение, что эти остатки составляют еще один переменный антигенный сайт, названный I [Tohma et al., 2022].

Взаимодействие нескольких эпитопов на поверхности вирусного капсида обеспечивает широкий репертуар связывания мАт с заметной разницей в профилях связывания мАт и иерархии иммунодоминирования для двух отдаленно родственных вариантов GII.4. Кодоминирование антигенных сайтов А и G может стабилизировать антигенность и приспособленность вируса, что приводит к длительной циркуляции, как это наблюдалось для вариантов Grimbsby 1995 (US95-96) и Sydney 2012, доминировавших 8 и более 10 лет, соответственно, в отличие от других эпидемических вариантов, сроки циркуляции которых ограничивались 3- 5 годами. В частности, для варианта Sydney 2012 антигенный сайт G, по-видимому, модулирует ответ антител путем изменения иммунодоминантности и блокирования доступа антител, направленных к антигенному сайту А [Tohma et al., 2022]. Вирусы варианта Sydney 2012

демонстрируют длительный период большой генетической стабильности, что характерно для большинства норовирусов, не относящихся к генотипу GII.4, а также проявляют реверсию к предковым эпитопам GII.4. Внутривариантная эволюция Sydney 2012 привела к преобладанию эпитопов, которые сходны с эпитопами вирусов варианта Farmington Hills 2002 [Parra et al., 2023].

Zharova A.-M. D. и соавт. (2023) был проведен анализ антигенных свойств белка VP1 норовируса GII.4 Sydney[P16], циркулирующего в России с использованием методов *in silico* (для анализа была взята депонированная нами в GenBank нуклеотидная последовательность норовируса, выявленного в Нижнем Новгороде, MZ958411). Данные по выведенной аминокислотной последовательности VP1 использовали для идентификации эпитопов Т-хелперов и Т-киллеров, линейных и конформационных эпитопов В-клеток, для оценки консервативности эпитопов и аллергенности VP1. Т-клеточные эпитопы с наибольшей оцененной иммуногенностью были идентифицированы в положениях 207-223 и 378-394 в S- и Р-доменах белка. Была смоделирована третичная структура VP1 и идентифицированы 2 линейных и 47 конформационных В-клеточных эпитопа. В дополнение к ранее описанным был идентифицирован новый предполагаемый эпитоп В-клеток в положениях 307-316 субдомена Р2. Анализ *in silico* первичной и третичной структуры белка VP1 норовируса показал, что он не аллергенен и имеет различные иммуногенные эпитопы, потенциально способные индуцировать Т- и В-клеточные иммунные ответы [Zharova et al., 2023].

Существование упорядоченных по времени мутантных вирусов подтверждает прогрессивное изменение иммунодоминантности антител наряду с точечными мутациями в процессе эволюции норовируса. Таким образом, в дополнение к точечным мутациям, переключатели иммунодоминирования, которые перенаправляют иммунные ответы, могут

способствовать ускользанию от иммунного ответа РНК-вирусов, обеспечивая дополнительный механизм, объясняющий диверсификацию норовируса GI.4 и его персистенцию в человеческой популяции [Tohma et al., 2022].

Секвенирование полного генома различных эпидемических вариантов норовируса и анализ выведенных аминокислотных последовательностей показал наличие аминокислотных замен практически во всех белках вируса. Это отражает необходимость «тонкой настройки» структуры и функции всех вирусных белков для успешного распространения вируса в человеческой популяции [Parra et al., 2019].

Источником генерации генетического разнообразия норовирусов может быть организм людей с иммунодефицитом, в котором в отсутствие иммунного прессинга в ходе хронической инфекции образуется значительное количество квазивидов, то есть мутировавших от исходного состояния вариантов вируса [Siebenga et al., 2008; van Beek et al., 2017]. Резервуаром для вновь возникающих штаммов могут быть также пожилые и голодающие люди [Karst et al., 2015]. Условия передачи мутировавших вариантов вируса создаются в учреждениях длительного ухода (дома престарелых и геронтологические центры, специализированные интернаты, хосписы). Накопление небольшого количества точечных мутаций показано также и у иммунокомпетентных людей в процессе острой норовирусной инфекции и последующего выделения вируса реконвалесцентом [Bull et al., 2012].

Кроме мутаций, обеспечивающих антигенный дрейф и изменения в эпитопах связывания с рецепторами хозяина, важным механизмом эволюции норовирусов является **рекомбинация**. Рекомбинация – сложный молекулярный процесс, посредством которого фрагменты ДНК взаимно обмениваются между гомологичными хромосомами, служит основой эволюции/полового размножения у эукариот [Posada et al., 2002] и, по сути,

глубоко влияет на эволюцию всех биологических объектов. У прокариот и вирусов рекомбинация (или латеральный перенос генов или конверсия генов) представляет собой не обмен, а замену или добавление последовательностей генома [Posada et al., 2002; Perez-Losada et al., 2015], что может создавать значительные изменения в вирусном геноме, допуская антигенные сдвиги [Malim, Emerman, 2001], изменения в тропизме к рецептору или хозяину [Jackwood, 2010], а также модификации патогенеза и приспособленности, влияющие на эпидемиологию вируса [Simon-Loriere, Holmes, 2011; Ludwig-Begall, 2018].

Идентификация у одного изолята норовируса участков генома, кодирующих РНК-полимеразу и капсидный белок, идентичных разным типовым штаммам, указывает на наличие рекомбинации. Первые сообщения о естественной рекомбинации между вирусами геногруппы GI были основаны на анализе последовательностей циркулирующих вирусов [Hardy et al., 1997; Jiang et al., 1999]. В дальнейшем было представлено много сообщений о штаммах, являющихся рекомбинантами [Han et al., 2004; Bull et al., 2005]. Описаны три вида рекомбинаций – *межгеногрупповые, межгенотиповые и межсубгенотиповые (межвариантные)*. Рекомбинации обычно происходят в области соединения и частичного перекрытия ORF1 и ORF2 [Bull et al., 2005], хотя описаны и атипичные точки рекомбинаций внутри рамок считывания, а также на стыке ORF2/ORF3. Наиболее распространенный вариант рекомбинаций – межгенотиповой. Доля таких рекомбинантов существенно возросла в последние годы [van Beek et al. 2018; Ludwig-Begall et al., 2018].

Впервые разрозненная информация об идентификации рекомбинантных норовирусов, была систематизирована в работе Bull R.A. в 2007 г. Рекомбинанты НВ и их точки рекомбинации были идентифицированы с использованием трех методов: филогенетического анализа, анализа SimPlot и метода максимального χ^2 . Филогенетический

анализ полезен, когда родительский штамм не может быть идентифицирован для одного из исследуемых регионов. Анализ SimPlot и метод максимального χ^2 используются для определения точки разрыва, но требуют идентификации родительских штаммов. Анализ 120 штаммов норовирусов из пяти геногрупп (I, II, III, IV, V) выявил 29 рекомбинантов, которые были сгруппированы в 20 уникальных встречающихся в природе рекомбинантных типов НВ: один в геногруппе GI, семнадцать – в геногруппе GII и два – в геногруппе GIII. В данном исследовании были описаны внутригеногрупповые рекомбинанты и определена точка рекомбинации – перекрытие ORF1/2 для всех изолятов, кроме одного, который продемонстрировал двойное событие рекомбинации в области гена полимеразы [Bull et al., 2007].

Межгеногрупповые и межсубгенотиповые (межвариантные) рекомбинации у норовирусов впервые описаны Phan T.G. и соавт. при исследовании штаммов, циркулировавших в Японии в 2005-2006 гг. [Phan et al., 2007]. Межгеногрупповая рекомбинация является чрезвычайно редким событием, возможно потому, что норовирусы разных геногрупп являются представителями разных видов внутри рода *Norovirus*, хотя это разделение таксономически еще не установлено. В Индии у больного, страдающего острым гастроэнтеритом с сильным обезвоживанием, был выделен межгеногрупповой рекомбинантный штамм норовируса, ген RdRp которого, по мнению авторов был родственен НВ GI.3, а ген VP1 – НВ GII.4 [Nayak et al., 2008]. Отметим, что типирование с помощью Calicivirus typingtool идентифицирует эту последовательность как GII.4[PI.8]. Межсубгенотиповая (межвариантная) рекомбинация часто встречается внутри генотипа GII.4 [van Beek et al., 2018].

В работе Ludwig-Begall с соавт. (2018) на основе анализа информации (публикации и последовательности, депонированные в GenBank), полученной в течение десятилетия после 2007 г. (с июля 2007 по

февраль 2018 года), увеличено число межгенотиповых рекомбинантных типов в общей сложности до 80 и описано три новых межгеногрупповых рекомбинанта. Описаны внутривариантные рекомбинации среди норовирусов генотипа GII.4, а также «облигатные» рекомбинации – явление, при котором ORF1 с определенной специфичностью встречается в ассоциации с множеством разных ORF2, не имея какой-либо основной («нерекомбинантной») ассоциации. Для подтверждения статуса рекомбинанта использовано типирование с помощью автоматической системы, функционировавшей на сайте проекта Noronet. В данной работе обсуждаются два механизма рекомбинации – репликативный и нерепликативный [Ludwig-Begall et al. 2018].

Основным механизмом рекомбинации считается смена матрицы в процессе репликации – *репликативный механизм*. Перекрытие ORF1/2 включает субгеномный промотор [Asanaka et al., 2005] и, следовательно, имеет структуру «стебель-петля», которая консервативна на 100 % в каждой геногруппе [Bull et al., 2005]. Модель репликативной рекомбинации норовируса сочетает в себе модель рекомбинации с выбором копии, в которой молекулы рекомбинантной РНК генерируются RdRp посредством смены матрицы с внутренним механизмом инициации субгеномного синтеза. После заражения клетки двумя разными штаммами НВ транскрипция геномов с помощью RdRp приводит к образованию промежуточного продукта с отрицательной цепью. Связывание RdRp как с 5'-концом, так и с внутренним промотором, инициирует синтез (+) цепи генома и субгеномной РНК. Синтез РНК с 3'-конца затем генерирует геномы с (-) цепью и субгеномную РНК. Рекомбинация происходит в то время, когда RdRp, инициировав синтез положительной цепи на 3'-конце отрицательной цепи, останавливается на субгеномном промоторе (около перекрытия ORF1/2), диссоциирует от донорской матрицы и переключается на субгеномную РНК коинфицирующего вируса [Ludwig-

Begall et al., 2018]. При данном механизме предполагается, что точка рекомбинации находится в высококонсервативном участке перекрытия ORF1/ORF2 и соответствует стыку последовательностей генов RdRp и капсидного белка VP1 [Bull et al., 2005], то есть – началу 5'-конца ORF2. Как стандартизированная номенклатура НВ, так и современные методы генотипирования разработаны с учетом горячей точки рекомбинации ORF1/ORF2 [Kroneman et al., 2013]. Например, инструменты автоматического генотипирования норовирусов (NoroNet typingtool, Calicivirus typingtool) относят последовательность НВ к какой-либо геногруппе и предлагают однозначную информацию о RdRp и принадлежности к капсиду по обе стороны от перекрытия ORF1/2 на основе генетической гомологии и филогенетического анализа.

Учитывая, что рекомбинация в пограничной области ORF1/ORF2, опосредованная предложенным механизмом выбора гомологичной копии, связана с высоким сходством вовлеченных последовательностей [Bull et al., 2005], внутригенотиповая/межсубгенотиповая рекомбинация должна фактически происходить чаще, чем межгеногрупповая и межгенотиповая [Motomura et al., 2010]. Однако сообщения о внутригенотиповых рекомбинантах часто трудно подтвердить, для чего необходимы чрезвычайно чувствительные методы, чтобы отличить истинные внутригенотиповые рекомбинанты от штаммов, которые просто претерпели генетический дрейф. Тем не менее, внутригенотиповая рекомбинация все чаще упоминается как важный механизм появления и распространения вариантов GII.4, способствующий растущей сложности генотипа GII.4 [Eden et al., 2013; Siqueira et al., 2016; Cannon et al., 2017].

Многочисленные исследования с использованием специальных программ анализа генома показывают, что точка разрыва при рекомбинации может находиться не только в «горячей точке» на стыке ORF1/ORF2, но и на 3'-конце ORF1, в среднем на 16-19 нуклеотидов выше

участка перекрывания рамок считывания [Bul et al., 2007]. Событие атипичной рекомбинации, произошедшее на 3'-конце гена полимеразы НВ (в положении н.о. 4889), было впервые описано у рекомбинантного норовируса GII.4 Nu/771/2005/IRL (номер GenBank EF219487) [Waters et al., 2007]. Такие рекомбинанты были описаны и для других штаммов генотипа GII.4, а также для генотипа GII.P7/GII.6, у представителей которого обнаружены точки разрыва, расположенные вблизи 3'-конца (С-конца) гена RdRp по крайней мере на 40 н.о. выше перекрывающихся областей ORF1/ORF2 [Siqueira et al., 2016; Cai et al., 2017].

Обнаружены мозаичные рекомбинанты, содержащие вставки генома другого вируса длиной 300–500 н.о. в домене P2 ORF2 в дополнение к типичной точке ORF1/ORF2 [Lam et al., 2012]. Сообщалось также о происходящих с низкой частотой рекомбинациях в областях генома, кодирующих VPg, протеазу, S-домен VP1, и на 3'-конце гена RdRp мышинового норовируса [Zhang et al., 2015].

Предполагается, что рекомбинация в отсутствие очевидного промотора РНК или запускающей вторичной структуры в атипичных сайтах могла возникнуть за счет других механизмов, помимо тех, которые индуцируют точку разрыва в области перекрытия ORF1/ORF2 или вокруг нее [Bull et al. 2007]. Возможность *нерепликативной* рекомбинации, при которой случайно расщепленные цепи РНК самолигируются или соединяются клеточными ферментами, была продемонстрирована для других вирусов с одноцепочечной (+)РНК [Lowry et al., 2014; Kleine Büning et al., 2017, Galli, Bukh, 2014] и может рассматриваться в этом контексте.

Для норовирусов была предложена модель *нерепликативной* рекомбинации, адаптированная на основе ранее описанной для вирусов с позитивной РНК модели Галли и Буха [Galli, Bukh, 2014]. Согласно этой модели после инфицирования клетки двумя разными штаммами

норовируса цепи РНК случайным образом расщепляются посредством физического сдвига, повреждения ультрафиолетивым излучением, активности клеточных эндорибонуклеаз. Фрагменты, несущие 3'-фосфатные и 5'-гидроксильные концы, впоследствии самолигируются или повторно соединяются клеточными лигазами с образованием рекомбинантного генома норовируса [Ludwig-Begall et al., 2018].

Высокая вероятность возникновения рекомбинантных штаммов позволяет предположить возможную роль норовирусов животных в эволюции норовирусов человека, хотя прямых доказательств этого еще не получено [Ludwig-Begall et al., 2018; Wang et al., 2005].

Пока еще не доказанное существование зоонозного потенциала НВ уже давно обсуждается, причем реализация этого потенциала возможна при контактах с пищей, водой или животными. Дискуссия о межвидовой и/или зоонозной передаче возникла на основе полученных данных о тесном родстве некоторых штаммов НВ животных и человека, выявлении НВ человека в фекалиях животных, обнаружении антител против НВ человека у свиней и демонстрации экспериментальной инфекции НВ человека у гнотобиотических свиней [Scipioni et al., 2008; Bank-Wolf et al., 2010; Mathijs et al., 2012 Wilhelm et al., 2015]. Вопросы, касающиеся детерминант видового барьера, предотвращающих заражение мышинных клеток норовирусами человека, были решены благодаря идентификации белкового рецептора CD300If в качестве первичной детерминанты видового тропизма мышинового норовируса [Orchard et al., 2016]. Если предположить, что ключ к межвидовой передаче находится только на уровне структуры рецепторов хозяина для вируса, то "удачный" случай внутригеногрупповой рекомбинации, при которой зарождающийся рекомбинантный вирус получает полный набор новых капсидных белков, может привести к формированию зоонозного/межвидового рекомбинанта. Действительно, предполагаемый межвидовой рекомбинантный вирус

FNoVM49 GIV.2_GVI.I, выделенный от кошки, пойманной вблизи японской устричной фермы в 2015 году [Takano et al. 2015], возможно, возник по аналогичному механизму.

Tohma K. и соавт. (2021) провели анализ 1732 доступных в GenBank по состоянию на 30 марта 2020 г. и 281 вновь секвенированных ими почти полноразмерных геномов норовирусов человека, собранных с 1972 по 2019 год в более чем 10 странах с четырех континентов. Особое внимание было уделено генотипам норовирусов, которые в настоящее время недостаточно представлены в общедоступных геномных базах данных. Анализ этой новой геномной информации вместе с уже имеющейся, показал, что: (1) норовирусы эволюционируют с одинаковой скоростью в разных регионах генома разных генотипов ($1,12-4,86 \times 10^{-3}$ нуклеотидных замен/сайт/год); (2) появляющиеся вирусы произошли от временно циркулирующих промежуточных вирусов; (3) диверсифицирующий отбор по белку VP1 был зарегистрирован в генотипах с множеством вариантов; (4) неструктурные белки показали сходную топологию своих филогенетических деревьев; (5) вопреки текущему пониманию, существуют ограничения на способность различных областей генома рекомбинировать, что приводит к совместной циркуляции вирусов, независимо эволюционирующих в человеческих сообществах [Tohma et al., 2021].

Авторы подчеркивают, что с учетом выявленного количества генотипов и типов полимераз, рекомбинация в области соединения ORF1 и ORF2 теоретически может генерировать > 1200 комбинаций капсид-полимераза. Однако в своей почти полной базе данных они нашли только 92 комбинации капсид-полимераза, включая 18 новых комбинаций, которые были подтверждены с помощью полноразмерных последовательностей генома, полученных авторами в данном исследовании. Эти комбинации были объединены в пять рекомбинантных

групп, соответствующих пяти филогенетическим кластерам RdRp, каждый из которых включает несколько типов полимераз, которые были связаны с определенным подмножеством генотипов капсида, также проявляющим определенную филогенетическую кластеризацию. Генотипы GI представили два отдельных кластера в деревьях RdRp и VP1, и рекомбинация была обнаружена только среди генотипов из одних и тех же кластеров. Аналогично, типы полимераз GII показали один большой и два малых кластера, и рекомбинация была ограничена генотипами капсида, связанными с вирусами, сгруппированными в один кластер RdRp. Ограничения на рекомбинацию, по мнению авторов, определяются сходством или различием последовательностей на 3'-конце ORF1, и их результаты подтверждают идею о том, что геномная РНК, а не субгеномная РНК, работает как акцепторный шаблон. Акцепторная геномная РНК могла быть отождествлена с донорской на 3'-конце ORF1, и, таким образом, переключение шаблона ограничено идентичностью последовательностей в этих областях между молекулами донорской и акцепторной РНК [Tohma et al., 2021].

Ограничения на рекомбинацию генов были показаны для нескольких вирусов с положительной РНК, включая энтеровирус [Nikolaidis et al., 2019] и флавивирус [Twiddy et al., 2003]. Кроме этого, сообщалось об ограничениях на перегруппировку генов для сегментированных вирусов, таких как вирус гриппа и ротавирус [McDonald et al., 2009; Dugan et al., 2008]. Эти ограничения, по-видимому, регулируются взаимодействиями белок-белок и белок-нуклеиновая кислота [Essere et al., 2013; Woodman et al., 2019; Heiman et al., 2008].

Kendra J.A. и соавт. (2022) провели всесторонний исторический анализ 30810 последовательностей норовирусов человека (как полногеномных, так и частичных), представленных в общедоступных базах данных в период с 1995 по 2019 год, чтобы дать количественное

описание роли рекомбинантных штаммов в разнообразии норовирусов человека. За это время в 90 разных странах было обнаружено 37 капсидных генотипов и 56 типов полимераз. Только 6471 (21,9 %) последовательность удалось генотипировать как по полимеразному, так и по капсидному участку генома; 4067 из этих (62,8 %) последовательностей оказались рекомбинантными. Временное распределение этого набора данных показало, что до 2007 г. в течение многих лет было менее 100 геномов двойного типа, что усложняло анализ. Однако доля рекомбинантных последовательностей также резко возросла вместе с тенденциями к увеличению выборки, при этом на рекомбинантные штаммы приходилось большинство последовательностей двойного типа с 2012 года. В ходе анализа было выявлено 97 уникальных рекомбинантных штаммов, из которых 10 (GII.2[P16], GII.4[P31], GII.4[P16], GII.3[P12], GII.6[P7], GII.3[P21], GII.13[P16], GI.3[P13], GII.3[P16], GII.5[P40]) составили 79,3%, а три из них (GII.2[P16], GII.4[P31] и GII.4[P16]) – половину (~50,2%) от общего числа 4067 рекомбинантных последовательностей. Напротив, остальные 87 рекомбинантных штаммов составляли только 20,7% всех проанализированных последовательностей, причем многие из них представляли только один зарегистрированный случай рекомбинации [Kendra et al., 2022].

Было показано, что многие из типов полимераз, идентифицированных при анализе наиболее распространенных рекомбинантных штаммов, ассоциированы с пятью-десятью различными генотипами по гену капсида. В частности, полимеразы GII.P16 связана с десятью различными генотипами капсида (включая ее нерекомбинантный аналог GII.16), хотя события рекомбинации с GII.2, GII.4 и GII.13 составляют большинство зарегистрированных последовательностей двойного типа. Полимераза GII.P31 зарегистрирована в ассоциации с пятью генотипами капсида, но рекомбинанты с GII.4 составляют

подавляющее большинство всех последовательностей двойного типа. С другой стороны, существуют капсиды с широким набором ассоциированных полимераз. Анализ показал, что восемь генотипов капсида имеют задокументированные ассоциации с шестью или более типами полимераз. Из них GII.2 и GII.3 были связаны с десятью и восемью различными типами полимераз (включая нерекомбинантные), причем наиболее распространенными рекомбинантными парами были GII.2[P16] и GII.3[P21], соответственно. В совокупности эти данные позволяют предположить, что события рекомбинации могут быть не только ответственны за внезапное появление больших сдвигов в доминировании генотипов, таких как появление и быстрое распространение норовирусов капсидного генотипа GII.2 и полимеразных типов GII.P16 и GII.P31, но также могут играть роль в сохранении долгосрочной циркуляции норовирусов, несущих менее распространенные типы полимераз (GII.P12, GII.P21) [Kendra et al., 2022].

В данной работе было подтверждено ранее описанное ограничение на способность различных областей генома рекомбинировать и существование рекомбинантных групп [Tohma et al., 2021]. Широкий анализ показал гораздо более высокую частоту событий рекомбинации в геногруппе GII, чем в GI. Кроме единственного сообщения об исследовании в Индии [Nayak et al., 2008] не было ни одного случая рекомбинации между геногруппами GI и GII. Неожиданно были идентифицированы два случая межгеногрупповой рекомбинации – GII/GVIII и GII/GIX. Однако родительские вирусы для GVIII и GIX не были полностью описаны, поэтому истинная природа этих расхождений в филогенетической кластеризации остается неопределенной [Kendra et al., 2022].

В работе Vakulenko Y. A. и соавт. (2023) проанализированы закономерности естественной рекомбинации в роде *Norovirus* по всему геному. На предмет наличия рекомбинации рассмотрены 1084 полных последовательности, пригодных для анализа, из 3439, доступных в базе данных GenBank по состоянию на июль 2020 г. Применен ряд биоинформатических подходов: вычисление матриц филогенетической совместимости, корреляции накопления замен в различных областях генома, байесовский филогенетический анализ и расчет периодов полураспада рекомбинантных форм [Vakulenko et al. 2023].

Случаи рекомбинации между неструктурными (ORF1) и структурными участками генома (ORF2 и ORF3) были обнаружены во всех проанализированных геногруппах норовирусов, хотя рекомбинация была наиболее заметной между представителями GII, наиболее распространенной геногруппы, которая заражает людей. События рекомбинации внутри ORF1 или между ORF2/ ORF3, как правило, были редкими. Периоды полураспада рекомбинантных форм (клады без признаков рекомбинации) норовирусов геногрупп GI и GII составили 10,4 и 8,4–11,3 года соответственно. Имелись свидетельства многих недавних событий рекомбинации, и большинство норовирусов, которые отличались более чем на 18 % нуклеотидной последовательности, были рекомбинантными относительно друг друга. Таким образом, норовирусы регулярно обмениваются полными блоками генома, кодирующими структурные и неструктурные белки, что обеспечивает модульную эволюцию. Однако не было никаких отчетливых случаев рекомбинации между вирусами, которые отличаются более чем на 30 % по нуклеотидной последовательности в ORF1 и более чем на 42 % в ORF2/ORF3, что согласуется с отсутствием систематической рекомбинации между норовирусами различных геногрупп. Авторы выявили несколько случаев рекомбинации между геногруппами, однако предположили, что это были

древние события, которые имели место до того, как соответствующие вирусы разделились на отдельные геногруппы, и, строго говоря, не были событиями рекомбинации «между геногруппами». Геногруппы являются не просто созданными человеком таксономическими единицами, но соответствуют биологическим свойствам норовирусов [Vakulenko et al., 2023].

Большинство случаев рекомбинации были выявлены между вирусами, инфицирующими один и тот же вид хозяина. Вирусы из нескольких геногрупп, а именно GII, GIII, GIV, GV и GVI, могут инфицировать несколько видов хозяев. Однако и в данной работе был подтвержден только один ранее описанный вирус, который был возможным рекомбинантом норовирусов кошек (GIV) и собак (GVI) [Di Martino et al., 2016; Martella et al., 2009].

Наконец, стоит отметить, что когда норовирусы были первоначально типированы, неизвестному капсиду и полимеразе присваивались одинаковые номера (например, GI.1[P1], GI.2[P2]), и, таким образом, отсутствие рекомбинантных последовательностей в первые годы регистрации последовательностей может быть артефактом номенклатуры. Поскольку у исследователей нет всей эволюционной картины, определение рекомбинантов является произвольным по времени идентификации и характеристики последовательностей. Примеры этого явления – генотипы GII.2[P32], GII.4[P39], GII.5[P22] и GII.7[P36], которые впервые были собраны в 1970-х годах, но ретроспективно охарактеризованы в недавнем исследовании. В совокупности это подчеркивает важность ретроспективного анализа архивных образцов, где это возможно, а также необходимость партнерства между различными лабораториями и сетями для объединения глобальных баз данных, которые облегчили бы исследования передачи и диверсификации норовирусов на глобальном уровне аналогично усилиям инициативы GISAID (<https://gisaid.org/>).

Оптимизированные и доступные базы данных можно использовать для мониторинга и оценки бремени норовируса для населения, а также для помощи в разработке норовирусных вакцин [Kendra et al., 2022].

ГЛАВА 5 МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МОНИТОРИНГ ЦИРКУЛЯЦИИ НОРОВИРУСОВ

5.1 Международные и национальные системы мониторинга норовирусов

В связи с широким распространением и значимостью норовирусов для здравоохранения во многих странах были созданы системы надзора за вспышками ОГЭ норовирусной этиологии и генотипирования норовирусов.

В Японии, Китае, Австралии, Канаде, Англии, Венгрии и ряде других стран эту работу проводят профильные научно-исследовательские институты и Агентства по охране общественного здоровья [Chen et al., 2008; Inouye et al., 2000; Bull et al., 2006; Tu et al., 2007; Sandmann et al., 2018; Reuter et al., 2008]. В Австралии и Новой Зеландии работает совместный проект по наблюдению за норовирусной инфекцией при поддержке ученых из Японии, США и Европы [Eden et al., 2014; Lim et al., 2016]. На сайте Японского Национального института инфекционных болезней в текущем режиме выкладывается информация о результатах выявления и типирования норовирусов и других кишечных вирусов, циркулирующих на территории Японии [National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases. Flash report of gastroenteritis viruses in Japan. URL: <http://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-noro-e.html237>].

Эпидемиологический надзор за норовирусной инфекцией на территории Российской Федерации осуществляет Референс-центр по мониторингу ОКИ при Центральном НИИ эпидемиологии (Москва), выполняя генотипирование изолятов, направляемых из территориальных органов Роспотребнадзора при регистрации вспышек [Государственные доклады Роспотребнадзора 2022, 2023, 2025; Референс-центр

<http://www.epid-oki.ru>]. Мониторинг циркуляции норовирусов при sporadic заболеваемости на ограниченной территории проводится в рамках научных исследований в Нижегородском НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной [Луковникова и соавт., 2008, 2009; Елифанова и соавт., 2008, 2010; 2016а, 2022, 2025], в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (Новосибирск) [Боднев и соавт., 2008; Zhirakovskaia et al., 2015], в Хабаровском НИИЭМ [Бутакова и соавт. 2018], в ФНИИВИ «Виром» [Быков и соавт., 2023, Выков et al., 2024].

В *Европе* с 1999 г. начал работать интернет-проект, посвященный вирусам, содержащимся в пищевых продуктах (Foodborne viruses in Europe network – FBVE), в котором к 2004 году участвовали 24 института из 13 стран – Германии, Дании, Испании, Финляндии, Франции, Англии и Уэльса, Венгрии, Ирландии, Италии, Нидерландов, Норвегии, Швеции, Словении [Kroneman et al., 2006, 2008; Lopman et al., 2004; Siebenga et al., 2008].

В рамках проекта использовался стандартизированный подход к анализу вспышек гастроэнтерита. В качестве анализируемого эпидемического года рассматривался период с июля текущего года по июнь следующего. Вспышкой считали два или более лабораторно подтвержденных случая норовирусного гастроэнтерита, объединенных местом и временем возникновения. Эпизод острого гастроэнтерита определялся как два и более случая рвоты и/или два и более случая жидкого стула в течение 12 ч. Для подтверждения норовирусной этиологии вспышки достаточно выявления норовируса в фекалиях двух из пяти заболевших, вовлеченных в эту вспышку. Образцы фекалий должны быть взяты в острой фазе заболевания. Для генотипирования изолята норовируса проводилось секвенирование двух участков генома – участка гена полимеразы длиной 290 нуклеотидов и 5'-концевого участка гена

капсидного белка VP1 длиной 280 нуклеотидов – регионы А и С (Рисунок б).

Участники проекта направляли в совместную базу данных свои данные, включающие информацию о вспышках или спорадических случаях НВИ, возможных путях передачи и источниках инфекции, учреждениях, где произошли вспышки, а также установленные нуклеотидные последовательности.

Масштабные исследования, проведенные в ходе реализации данного проекта, позволили зафиксировать несколько подъемов вспышечной заболеваемости норовирусным гастроэнтеритом в Европе: в эпидсезон 1995-1996 гг. (ретроспективно), и далее – в 2002-2003, 2004-2005, 2006-2007 гг. На основании анализа вирусологических и эпидемиологических данных за период с 1 июля 2001 г. по 30 июня 2006 г. в Европе было зарегистрировано 7636 вспышек ОКИ норовирусной этиологии [Kroneman et al., 2008]. По 1847 вспышкам (24 %) были получены данные о генотипировании изолятов норовирусов. В результате генотипирования было установлено, что 75 % этих вспышек были обусловлены норовирусом GII.4, причем каждый из подъемов был связан с новым вариантом этого генотипа, 19 % вспышек было вызвано норовирусами второй геногруппы, но других генотипов (GII.2, GII.7, GII.b) и 6 % – норовирусами геногруппы I. Причем вспышки с контактно-бытовым путем передачи наиболее часто были обусловлены норовирусом GII.4, в то время как причиной пищевых вспышек чаще оказывались норовирусы других генотипов GII и геногруппы GI [Kroneman et al., 2008].

Координатором проекта являлся коллектив авторов Национального института общественного здоровья и контроля окружающей среды (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) в Билтховене (Нидерланды). Исследователи этого института описали развитие «эпохальной» эволюции норовируса генотипа GII.4 в Нидерландах

[Siebenga et al., 2007]. Почти синхронные подъемы заболеваемости происходили в период 1995-2007 гг. и в странах других континентов [CDC, 2002, 2003, 2007; Bull et al., 2006; Shinkawa et al., 2008].

В 2009 г. Европейский проект FBVE был преобразован в NoroNet – лабораторную сеть, объединяющую ученых, работающих в институтах общественного здравоохранения или университетах, которые на добровольных началах делятся вирусологическими, эпидемиологическими и молекулярно-генетическими данными о норовирусах. Задачами проекта являются: мониторинг глобальных тенденций распространения норовирусной инфекции (включая изучение популяционной структуры штаммов норовирусов и развитие платформы для информационного обмена), своевременное распознавание международных пищевых вспышек, вызванных норовирусами, разработка общего протокола генотипирования и номенклатуры штаммов норовирусов и доступного через интернет инструмента типирования.

На сайте проекта NoroNet функционирует on-line ресурс Norovirus Typing Tool, позволяющий провести генотипирование штамма на основе сравнения полученной нуклеотидной последовательности участка генома с имеющимися в базе данных последовательностями типовых штаммов [NoroNet; Kroneman et al., 2011].

Коллективом авторов RIVM была предложена унифицированная номенклатура норовирусов, согласно которой характеристика генотипов должна базироваться на одновременном определении типов полимеразы (ORF1) и капсида (ORF2). Наименование штаммов должно включать наименование хозяина (Hu (human), Bo (bovine), Mu (murine), Po (porcine), Ca (canine) и т.п.), страну и год изоляции, геногруппу и генотип, идентификатор (название города и номер изолята) [Kroneman et al., 2013].

В рамках проекта NoroNet проведено первое ретроспективное глобальное исследование молекулярной эпидемиологии норовируса

генотипа GII.4. Были собраны данные по норовирусным вспышкам с января 2001 года по март 2007 года из 15 учреждений, расположенных на пяти континентах, в том числе из США, Канады, Нидерландов, Чили, Китая (включая Гонконг), Малайзии, Австралии, Индии, Венгрии, Германии, Японии. Было проанализировано 775 частичных последовательностей генома, что позволило провести филогенетический анализ данных из разных стран. В общей сложности было сообщено о 3098 вспышках, норовирусы генотипа GII.4 выявлены в 62 % от всех зарегистрированных вспышек. Было определено восемь GII.4 вариантов, четыре из которых имели глобальное распространение - варианты 1996, 2002, 2004 и 2006b. Варианты 2003Asia и 2006a вызвали эпидемии, но они были географически ограничены. Наконец, варианты 2001Japan и 2001Henry были найдены во всем мире, но с низкой частотой. Был сделан вывод о том, что эпидемии НВИ были вызваны глобальным распространением штаммов GII.4, которые формировались под давлением иммунитета населения [Siebenga et al., 2009].

Следует отметить, что в апреле 2013 г. международной рабочей группой по норовирусам, действующей в рамках проекта NoroNet, в обозначение вариантов генотипа GII.4 внесены изменения. Ранее новый вариант получал в качестве наименования год, в течение которого он приобрел характер эпидемического как минимум в двух географически различных регионах (например, 2006, 2010 и т.п.). По предложенной унифицированной номенклатуре геновариант обозначается по месту и году выделения первого изолята данного варианта, для которого определена и опубликована полная нуклеотидная последовательность гена капсидного белка (например, New Orleans 2009) [Kroneman et al., 2013].

С 2011 года в работе проекта принимает участие и Россия (Центральный НИИ эпидемиологии, Москва). В 2012, 2013 и 2014 гг. на сайте NoroNet публиковались ежегодные доклады, в которых

систематизировались результаты анализа нуклеотидных последовательностей генома норовирусов, направленных в базу данных проекта [van Beek et al., 2012, 2013, 2014]. На сайте проекта в разделе «Public» была представлена общедоступная база данных нуклеотидных последовательностей. С 2015 года ежегодные доклады не публикуются и база данных доступна только для участников проекта. В настоящее время основной источник информации о деятельности проекта – публикации.

В 2018 году были представлены результаты молекулярного мониторинга норовирусов и эпидемиологического анализа данных, собранных в сети NoroNet в 2005-2016 гг. из 19 стран Европы, Азии, Океании и Африки [van Beek et al., 2018]. Было проанализировано 16635 последовательностей норовирусов, направленных с 1 января 2005 г. по 17 ноября 2016 г., из которых 1372 (8,2 %) последовательностей относились к геногруппе GI, 15256 (91,7 %) - к GII и 7 (<0,1 %) – к GIV.1. За этот период было идентифицировано 26 различных генотипов норовирусов и обнаружено 22 рекомбинанта.

Эпидемические варианты норовируса генотипа GII.4 возникали с 2-3-летней периодичностью до 2012 года. Такими вариантами GII.4, получившими глобальное распространение и циркулировавшими ограниченный период времени, были варианты GII.4 Farmington Hills 2002 (2002-2006 гг.), GII.4 Hunter 2004 (2003-2008 гг.), GII.4 Yerseke 2006a (2006-2009 гг.), GII.4 Den Haag 2006b (2006-2010 гг.), GII.4 New Orleans 2009 (2008-2010 гг.). Причем каждый из них имел свой вариант всех рамок считывания, в том числе и гена полимеразы.

Последний вариант, обозначенный по гену капсида GII.4 Sydney 2012, не сформировал собственной полимеразы и получил распространение в 2012 году в виде рекомбинантов GII.Pe-GII.4 Sydney 2012 (по новой номенклатуре – GII.4 Sydney 2012[P31]) и GII.P4 New Orleans 2009-GII.4 Sydney 2012, заимствовав в последнем

случае ген полимеразы от предыдущего эпидемического варианта GII.P4-New Orleans 2009. В 2014 году в NoroNet были направлены последовательности нового рекомбинанта – GII.P16-GII.4 Sydney 2012 из Германии и Нидерландов, в 2016 году – из Японии, Китая и Нидерландов. Таким образом, эволюция норовируса генотипа GII.4 с середины 90-х гг., приводящая к смене антигенных вариантов, после 2012 года происходила путем приобретения вирусами других генов неструктурных белков в процессе рекомбинации [van Beek et al., 2018].

Вирусы GII.4 чаще встречались при вспышках в медицинских учреждениях (37,2 % из 6022 случаев) по сравнению с другими генотипами – 12,5 % из 809 случаев для GI и 13,5 % из 1941 случая для не-GII.4. Основным путем передачи норовирусов GII.4 является контактно-бытовой путь.

В 2015-2016 гг. значительная доля последовательностей, направленных в NoroNet, имела генотип GII.P17-GII.17 [van Beek et al., 2018]. Ранее, в связи с распространением GII.P17-GII.17_Kawasaki2014, заменившим в 2014-15 гг. доминировавший генотип GII.4 в ряде регионов Китая и Японии, коллектив авторов проекта NoroNet опубликовал статью «Появление нового норовируса GII.17 – конец эпохи GII.4?» [de Graaf et al., 2015]. Однако последующие наблюдения показали, что интенсивность его циркуляции в 2016-2017 гг. снизилась, а на лидирующие позиции вышли рекомбинанты с полимеразой P16 – GII.P16-GII.2 и GII.P16-GII.4 [Choi et al., 2017].

Определенные сложности в работе проекта NoroNet связаны с поздней отправкой данных участниками, что затрудняет слежение за ситуацией в текущем режиме, а также, с использованием различных участков генома для секвенирования, что снижает возможности сравнительного анализа последовательностей [van Beek et al., 2018].

В *Соединенных Штатах Америки* анализ информации о вспышках норовирусной этиологии осуществляют Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC, Атланта, штат Джорджия) [CDC, 2003; 2007]. Так, при анализе 773 вспышек норовирусной инфекции, зарегистрированных в CDC с 1994 по 2006 год было установлено, что 629 (81,4 %) вызваны вирусами геногруппы GI и 342 (44,2 %) – штаммами генотипа GI.4. Доля вспышек GI.4 увеличилась с 5 % в 1994 г. до 85 % в 2006 г., при этом были отмечены резкие подъемы количества вспышек в 1996, 2003 и 2006 гг., каждый из которых был связан с вновь возникшим вариантом GI.4. При анализе полноразмерного гена VP1 штаммов GI.4, идентифицированных в этом исследовании, а также размещенных в GenBank, вирусы группировались в 9 различных субкластеров, которые имели от 1,3-3,2 % аминокислотных замен внутри субкластера и 5 % и более – при сравнении штаммов из разных субкластеров [Zheng et al., 2010].

В марте 2009 года CDC запустил работу CaliciNet – национальной сети наблюдений за вспышками норовирусной инфекции, объединяющей федеральные, государственные и местные лаборатории общественного здравоохранения для сбора информации о штаммах норовирусов, связанных с вспышками гастроэнтерита в США. Эта сеть играет важную роль в быстром выявлении норовирусных вспышек, связывании их с общим источником, мониторинге циркулирующих штаммов норовируса и идентификации вновь возникающих вариантов [Vega et al., 2011; CaliciNet].

Участники CaliciNet осуществляют молекулярное типирование штаммов норовируса с использованием стандартизованных лабораторных протоколов для ОТ-ПЦР с последующим анализом ДНК ампликонов регионов С и D (Рисунок 6). База данных CaliciNet включает в себя последовательности генома норовирусов и основную эпидемиологическую

информацию, которые были направлены в CDC по электронным каналам связи через безопасное соединение с сервером CaliciNet. Для обеспечения высокого качества работы ввод данных на сервер CaliciNet выполняется сертифицированным персоналом лабораторий, а окончательный контроль качества осуществляется в CDC.

Сертификация CaliciNet для участников – это двухэтапный процесс, который включает в себя оценку ввода данных и последовательностей, также лабораторный тест на панели фекальных образцов с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени и обычного ОТ-ПЦР-анализа с последующим секвенированием. Каждая лаборатория ежегодно проходит повторные испытания для поддержания сертификации. Только сертифицированным участникам разрешено загружать данные о вспышке НВИ, включающие 2 и более образцов на каждую вспышку, в национальную базу данных CaliciNet. Последовательности GII.4, имеющие более 2 % и 3 % различий в области С или D, соответственно, и более 10 % различий с норовирусами других генотипов далее анализируются на базе CDC путем амплификации области VP1 или P2.

По состоянию на 2018 год в CaliciNet участвовали 34 лаборатории из 29 штатов и округа Колумбия с Центрами поддержки в Калифорнии, Айдахо, Нью-Йорке, Теннесси и Висконсине и Национальной лабораторией калицивирусов CDC, куда могли отправлять образцы вспышек для типирования норовируса лаборатории, которые не сертифицированы.

Для оптимизации расследования норовирусных вспышек и мониторинга их развития, CDC сопоставляет лабораторные данные, собранные через CaliciNet, с клиническими и эпидемиологическими данными, полученными через Национальную систему отчетности о вспышках (National Outbreak Reporting System, NORIS). NORIS – это система наблюдения, используемая органами общественного

здравоохранения для представления клинических и эпидемиологических данных обо всех вспышках кишечных инфекций, а также о водных вспышках некишечных заболеваний.

Некоторые лаборатории CaliciNet включены в сеть для тестирования и отслеживания норовирусов (Norovirus Sentinel Testing and Tracking, NoroSTAT) при CDC, предназначенную для улучшения своевременности, полноты и согласованности отчетов о вспышках норовирусной инфекции. NoroSTAT соотносит данные из NORS и CaliciNet, чтобы быстро оценить текущую активность вспышек НВИ, провести сравнение с предыдущими годами и оценить характеристики вспышек, связанных с конкретными штаммами норовируса, включая влияние новых штаммов на частоту возникновения и масштабы вспышек.

Данные CaliciNet предоставляются специалистам здравоохранения и широкой общественности через научные публикации и презентации на веб-сайте CDC. Так, на сайте можно видеть ежемесячно обновляемые данные о спектре циркулирующих генотипов в сравнении с предыдущим сезоном (эпидемический год в этой сети начинается с 1 сентября текущего года и заканчивается 31 августа следующего), количестве вспышек по штатам и сезонную динамику изменения количества вспышек в сопоставлении с предыдущим сезоном и среднемноголетними данными.

Работа CaliciNet, при некотором взаимодействии с европейским проектом, сосредоточена на территории США. В публикациях Calicinet нашли отражение ключевые события в динамике генетической структуры норовирусных популяций в США – появление варианта GII.4 New Orleans 2009 в 2009 году [Yen et al. 2011], развитие эпидемической ситуации по норовирусной инфекции в 2009-2013 гг. [Vega et al., 2011; Leshem et al., 2013], появление варианта GII.4 Sydney в 2012-2013 гг. [Vega et al., 2014].

В публикации 2017 года были проанализированы генетические и эпидемиологические тенденции в динамике вспышек НВИ в 2013-2016 гг. на территории США и описано появление нового рекомбинанта норовируса генотипа GII.4 [Cannon et al., 2017]. В период с сентября 2013 года по август 2016 года в CaliciNet были направлены данные о генотипировании НВ из 2715 вспышек. Норовирусы GII.4 Sydney в течение этих лет вызвали 58 % вспышек. Норовирус GII.4 Sydney с новой полимеразой GII.P16 появился в ноябре 2015 года и обусловил 60 % всех вспышек, вызванных генотипом GII.4 в сезоне 2015-2016 гг.

Несколько обнаруженных генотипов НВ ассоциировались с более чем одним типом полимеразы, в том числе GI.3, GII.2, GII.3, GII.4 Sydney, GII.13 и GII.17, четыре из которых содержали полимеразу с генотипом GII.P16. Последовательности полимеразы GII.P16 в составе GII.2 и GII.4 Sydney были сходными, что указывает на их общее происхождение. Другие распространенные генотипы, каждый из которых вызывал от 5 до 17 % вспышек в сезон: GI.3, GI.5, GII.2, GII.3, GII.6, GII.13 и GII.17 Kawasaki.

В работе Cannon J.L. и соавт. (2017) было подчеркнуто, что приобретение альтернативной РНК-полимеразы путем рекомбинации является важным механизмом эволюции норовируса, и это явление, которое, как было показано на примере США, происходит чаще, чем считалось ранее [Cannon et al., 2017]. В связи с этим была предложена методология генотипирования на основе анализа фрагмента, включающего «горячую точку» рекомбинации – область соединения ORF1 и ORF2, которая позволяет на основе одной реакции амплификации провести двойное типирование – одновременно и по гену полимеразы, и по гену белка капсида. Метод основан на комбинации двух пар ранее опубликованных праймеров [Kojima et al., 2002; Anderson et al., 2001]. Подчеркивается, что продолжающийся молекулярный мониторинг

норовирусов, включающий двойное типирование, важен для выявления вновь возникающих штаммов в связи с предпринимаемыми усилиями по снижению общего бремени норовирусной инфекции. Следует отметить, что анонсирование двойного типирования, но методически несколько отличное, было сделано и в докладе NoroNet 2014 года [van Beek et al., 2014].

В 2016 году при поддержке CDC (США) начала работу NoroSurv [<https://www.norosurv.org>] – глобальная сеть эпиднадзора за штаммами норовируса у детей в возрасте до 5 лет с ОГЭ, находящихся под медицинским наблюдением. В работе участвуют лаборатории из 22-х стран на 6 континентах. Все лаборатории используют стандартизированный протокол двойного типирования норовирусов, который включает скрининг с помощью генотип-специфичной ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени, обычной ОТ-ПЦР и секвенирования продуктов ОТ-ПЦР по Сэнгеру. Полученные последовательности, а также деперсонифицированные данные больных направляются по защищенным каналам связи на сайт NoroSurv. Система в автоматическом режиме определяет генотип и Р-тип штамма норовируса.

В публикации 2021 г. представлены результаты анализа 1325 изолятов норовирусов, собранных в период с 1 сентября 2016 г. по 31 августа 2020 г. у детей в возрасте до 5 лет с ОГЭ, последовательности которых были направлены в NoroSurv [Cannon et al., 2021]. Последовательности были получены из 16 стран: Африки (ЮАР, n = 13), Азии (Бангладеш, n = 32; Гонконг, Китай, n = 326; Индия, n = 36; Япония, n = 89; Филиппины, n = 132 и Тайвань, n = 19), Океании (Австралия, n = 71; Новая Зеландия, n = 54), Европы (Германия, n = 111, Испания, n = 44), Северной и Центральной Америки (Канада, n = 90, Никарагуа, n = 78, США, n = 173), и Южной Америки (Бразилия, n = 14, Чили, n = 43).

Проведенный анализ позволил выявить глобальные тенденции распределения генотипов норовирусов у детей с острым гастроэнтеритом. Всего за период наблюдения было обнаружено 22 генотипа и 36 G/P-комбинаций. На протяжении всего периода исследования GII.4 Sydney был наиболее распространенным генотипом на всех 6 континентах и был обнаружен в 52 % (687/1325) последовательностей, достигнув пика в 62 % (213/343) в 2019–2020 гг. Генотипы GII.3 (190; 14 %), GII.2 (149; 11 %) и GII.6 (64; 5 %) составляли 30 % последовательностей. GI.3 был наиболее часто выявляемым генотипом GI, на его долю приходилось 55 % (50/91) всех вирусов GI и 4 % всех последовательностей NoroSurv. Остальные 14 % (185/1325) последовательностей были представлены 17-ю другими генотипами: GI.1, GI.2, GI.4, GI.5, GI.6, GI.7, GI.9, GII.1, GII.4 Hong Kong, GII.4 нетипируемые, GII.7, GII.8, GII.12, II.13, GII.14, GII.17 и GII.20. Выявлено 687 норовирусов GII.4 Sydney, ассоциированных с тремя P-типами: P16 (399; 58 %), P31 (280; 41 %) и P4 (8; 1 %). Доли каждого генотипа варьировали по годам и стране. Среди 190 обнаруженных вирусов GII.3 наиболее распространенным P-типом был P12 (146; 77 %). Было обнаружено 149 вирусов GII.2, большинство из которых (148; 99 %) содержали ген полимеразу P16. Все 64 вируса GII.6 были ассоциированы с P7.

NoroSurv дополняет сеть NoroNet, которая выявляет глобальные тенденции разнообразия, рекомбинации и эволюции штаммов норовирусов, включая отслеживание появления новых вариантов GII.4. Последовательности NoroSurv получены при спорадических случаях среди детей, тогда как NoroNet включает последовательности из вспышек и спорадических случаев у взрослых и детей. NoroSurv требует стандартизированных протоколов для двойного типирования, чтобы обеспечить глобальную сопоставимость данных. Однако у NoroNet, созданной в 1999 году, гораздо более длинная история, чем у NoroSurv.

Поскольку важность двойного типирования не была хорошо осознана во время создания NoroNet, многие из его последовательностей получены либо из полимеразных, либо из капсидных генов, но не из обоих. Кроме этого, веб-портал NoroSurv включает в себя уникальный инструмент автоматического ввода и внутреннюю панель управления всеми данными по местоположению [Cannon et al., 2021]. Если на начальном этапе информационная панель была доступна только зарегистрированным лабораториям NoroSurv, то с 2021 года стала общедоступной для получения практически в реальном времени данных о глобальных тенденциях спорадических норовирусных инфекций у детей.

Как было показано ранее, редкие штаммы и варианты GII.4 могут циркулировать, особенно среди детей, в течение многих лет, прежде чем распространиться по всему миру среди всех возрастных групп [Ruis et al., 2020, van Beek et al., 2018]. Следовательно, дети могут быть важным резервуаром для новых норовирусов, против которых практически не существует популяционного иммунитета. В связи с этим, изучение норовирусов, инфицирующих детей, имеет решающее значение для мониторинга появления новых или редких штаммов и для разработки вакцин, защищающих от наиболее распространенных НВ [Cannon et al., 2021].

Одна из задач глобального мониторинга норовирусной инфекции – распознавание международных пищевых вспышек. Норовирусы могут передаваться от человека к человеку прямо или косвенно через зараженную пищу, воду или окружающую среду. Для оценки доли инфекций пищевого происхождения, вызванных норовирусами в глобальном масштабе, было проведено исследование с использованием информации о передаче и генотипировании норовирусов из международных систем эпиднадзора за вспышками (NoroNet, CaliciNet) и систематического обзора рецензируемой литературы. В анализ были

включены данные из 5583 вспышек, которые произошли с января 1999 года по декабрь 2012 года. Доля пищевых вспышек в значительной мере зависела от генотипа и/или геногруппы норовируса. Анализ привел к следующим данным в глобальном масштабе: 10 % (диапазон – 9 %-11 %) пищевых вспышек были обусловлены различными вариантами норовируса генотипа GII.4, 27 % (25 %-30 %) вспышек обусловлены норовирусами других генотипов, и 37 % (24 %-52 %) вспышек были результатом смешанного инфицирования норовирусами генотипа GII.4 с норовирусами других генотипов. В целом при оценке глобальных данных было показано, что ≈ 14 % всех норовирусных вспышек связано с пищей [Verhoef et al., 2015].

В России в 2021 году была создана Национальная база данных геномных последовательностей вируса SARS-CoV-2. В соответствии с постановлениями Правительства РФ №448 от 23.03.2021 и №2178 от 02.12.2021 о необходимости создания единого информационного центра для анализа эпидемической ситуации и отслеживания циркулирующих в стране геновариантов коронавируса в ЦНИИ Эпидемиологии была разработана и введена в действие платформа «VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia). Сервис RuStrain» [Акимкин и соавт., 2021]. Платформа включает в себя базу данных «VGARus» и программное обеспечение, позволяющее осуществлять агрегацию информации о геномах вирусов, сортировать, характеризовать и анализировать поступающие данные. Позднее были разработаны модули для загрузки последовательностей не только коронавирусов, но и ряда других вирусов, в том числе норовирусов [Акимкин и соавт., 2023]. По состоянию на 28.10.2025 платформа содержит 3986 последовательностей (в том числе 69 – полногеномных) генома норовирусов, обнаруженных на территории России.

Непрерывные изменения в генетической структуре норовирусных популяций определяют необходимость постоянного наблюдения за норовирусами в глобальном масштабе, включая оценку возможного преодоления вирусом коллективного иммунитета и эволюции путем рекомбинации, для обеспечения более полного понимания эпидемиологии норовирусной инфекции, в том числе для принятия будущих управленческих решений в отношении вакцинации.

5.2 Мониторинг циркуляции норовирусов на территории Нижегородской области

В Нижегородском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной на протяжении ряда лет в рамках изучения этиологической структуры вирусных острых кишечных инфекций проводится мониторинг циркуляции кишечных вирусов на базе одного из детских инфекционных стационаров города Нижнего Новгорода [Епифанова и соавт., 2010, 2016b].

Для обнаружения норовирусов в образцах фекалий больных с ОКИ в разные годы использовали лабораторные методики, а также наборы реагентов «АмплиСенс Norovirus 1,2 genotypes-EPh», «АмплиСенс Rotavirus/Norovirus/Astrovirus-FL», «АмплиСенс ОКИ виро-скрин-FL» (ЦНИИЭ, Москва). Генотипирование норовирусов осуществляли путем секвенирования участков генома, кодирующих полимеразу (регион А) [Jiang et al., 1999] и N/S-домен белка капсида VP1 (регион С) [Kageyama et al., 2003; Kojima et al., 2002; Bull et al., 2006], а с 2017 г. – участка, включающего место соединения рамок считывания ORF1 и ORF2 (регионы В, С) [Cannon et al., 2017, Епифанова Н.В. и соавт. 2021].

В исследованиях 2003-2007 гг. для выявления калицивирусов методом ОТ-ПЦР использовали универсальные для норовирусов и саповирусов праймеры [Епифанова и соавт., 2009]. При обследовании 2312 больных, госпитализированных с ОКИ, установлена частота обнаружения калицивирусов человека, равная 6,5 % (1,0 %-11,2 %). Популяция калицивирусов была представлена норовирусами геногруппы I (16 %), норовирусами геногруппы II (81 %) и саповирусами (3 %). При этом норовирусы геногруппы II были представлены генотипами GII.2 и GII.4. Обнаруженные саповирусы при филогенетическом анализе на основе фрагмента кДНК гена RdRp кластеризовались с саповирусами GI.1, GI.2 и GII.1 [Луковникова и соавт., 2009]. Выявлен также один изолят норовируса редкой геногруппы GIV (номер в GenBank JX536251).

В последующие годы исследования были продолжены. Всего за период 2006-2024 гг. было обследовано 24067 больных, госпитализированных в инфекционный стационар г. Нижнего Новгорода, норовирусы выявлены у 4080 больных (16,95 %). В период пандемии COVID-19 увеличилось количество госпитализированных больных, проживающих не только в г. Нижний Новгород, но и в районах Нижегородской области, что расширило охват территории циркуляции норовирусов. Норовирусы, выявленные в 895 исследованных образцах, были типированы. Спектр включает тринадцать генотипов геногруппы II с преобладанием, как и во всем мире в последние три десятилетия, генотипа GII.4; штаммы геногруппы I составили в сумме 0,4 % (Рисунок 8).

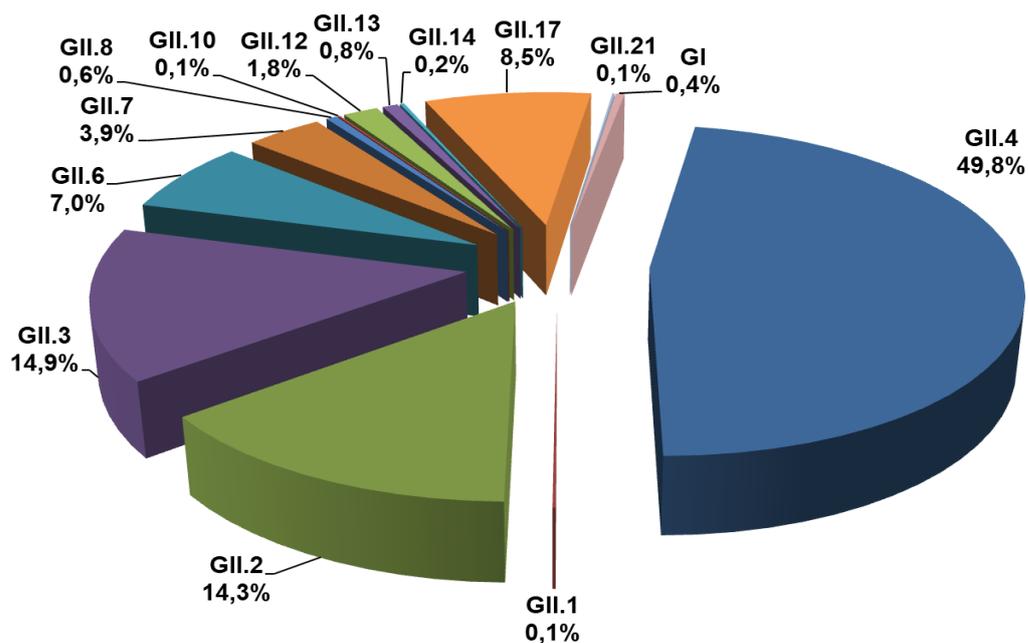


Рисунок 8 – Спектр генотипов норовирусов, циркулировавших в Нижегородской области в 2006-2024 гг. n=895

На рисунке 9 представлена динамика циркуляции норовирусов разных генотипов на территории Нижегородской области в ретроспективе за период наших наблюдений с 2006 г. по 2024 г. в абсолютных значениях, а на рисунке 10 – долевой вклад каждого генотипа и динамика частоты обнаружения норовирусов по сезонам наблюдения.

В целом, доминировал генотип GII.4, составив 49,8 % от общего числа типированных изолятов. Только в семи из восемнадцати эпидсезонов доля этого генотипа в структуре норовирусной популяции составляла менее 50 %: в сезон 2009-2010 гг., когда увеличились доли норовирусов генотипов GII.6 и GII.12; в сезоны 2014-2015 гг. и 2015-2016 гг., когда вновь активизировалась циркуляция норовирусов GII.6 и появился GII.17; в сезоны 2019-2020 гг. и 2020-2021 гг., в течение которых на первое место вышел генотип GII.3; в сезон 2022-2023 гг., когда на второе место вышел генотип GII.17 и в сезон 2023-2024 гг., в котором неожиданно доминирующим стал ранее редкий генотип GII.7.

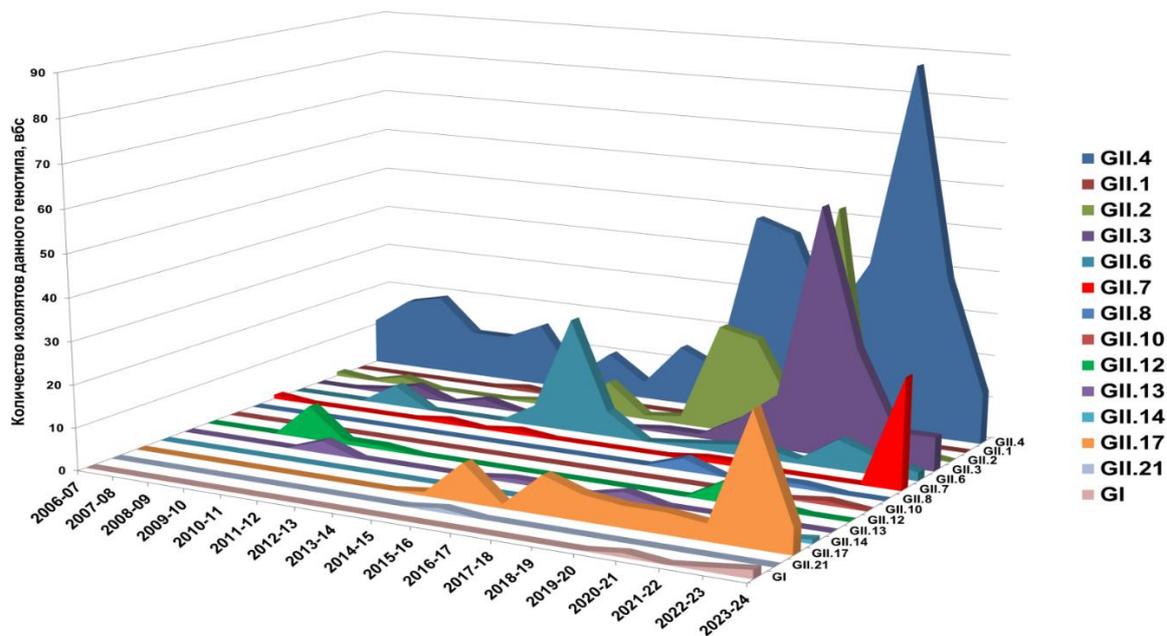


Рисунок 9 – Динамика циркуляции норовирусов разных генотипов в Нижегородской области в 2006-2024 гг. n=895

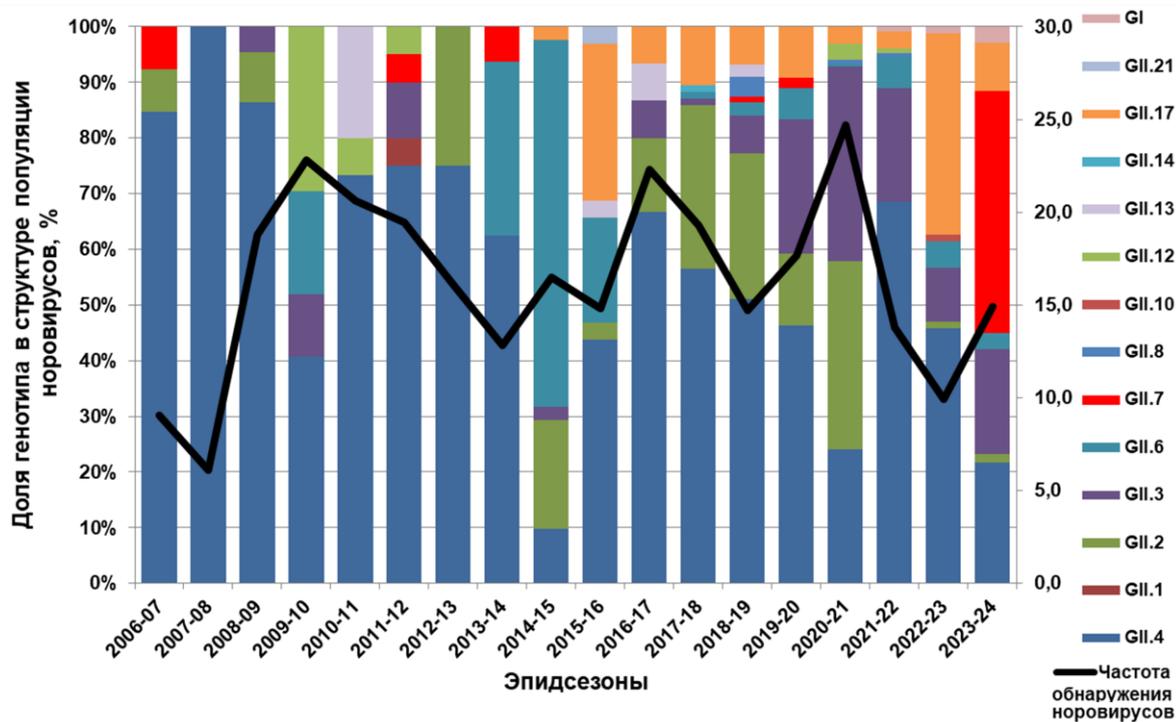


Рисунок 10 – Долевой вклад каждого генотипа и динамика частоты обнаружения норовирусов по сезонам наблюдения в Нижегородской области.

5.2.1 Циркуляция и эволюция норовирусов генотипа GII.4

Эпидемический процесс норовирусной инфекции в последние три десятилетия характеризуется доминированием и периодической сменой вариантов норовируса генотипа GII.4. В настоящее время насчитывается 18 вариантов, некоторые получили распространение во всем мире (пандемические варианты), другие преобладали на географически ограниченных территориях [Parra et al., 2017, 2023; Human Calicivirus typing tool, 2025].

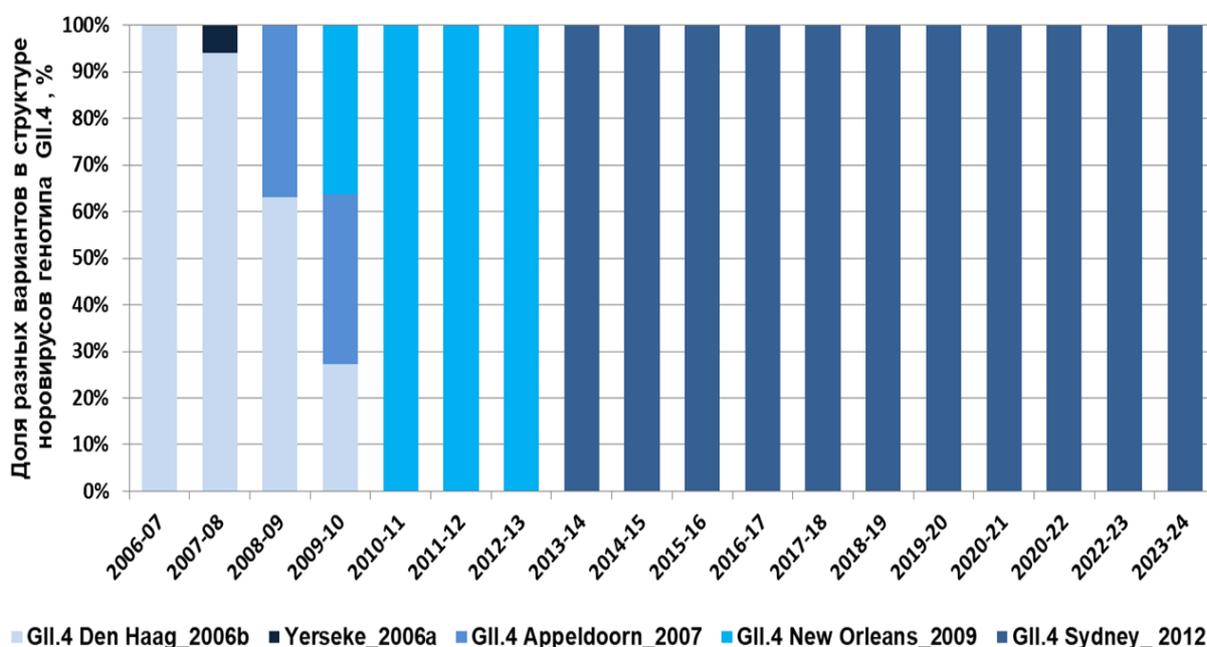


Рисунок 11 – Динамика долевого распределения различных эпидемических вариантов норовируса генотипа GII.4, циркулировавших на территории Нижегородской области в 2006-2024 гг.

В период наблюдения на территории Нижнего Новгорода сменили друг друга четыре эпидемических варианта генотипа GII.4 – Den Haag 2006b (2006-2009 гг.), Apeldoorn 2007 (2008-2009 гг.), NewOrleans 2009 (2010-2013 гг.) и Sydney 2012 (2013 г.-2024 г.) (Рисунок 11). Причем в эпидсезон 2008-2009 гг. одновременно циркулировали два

эпидемических варианта – Den Haag 2006b и Apeldoorn 2007. Показана также кратковременная циркуляция весной 2008 г. норовируса субварианта 2006b-NN 2008. В следующем эпидсезоне (2009-2010 гг.) к ним присоединился новый эпидемический вариант – NewOrleans 2009, и наблюдалась коциркуляция трех вариантов [Епифанова и соавт., 2014b].

В этом же сезоне на территории Нижнего Новгорода появился новый для изучаемой территории генотип – GII.12. Совокупность этих изменений в генотиповой структуре норовирусной популяции, вероятно, обусловила активизацию эпидпроцесса норовирусной инфекции на территории Нижнего Новгорода в 2009-2010 гг.

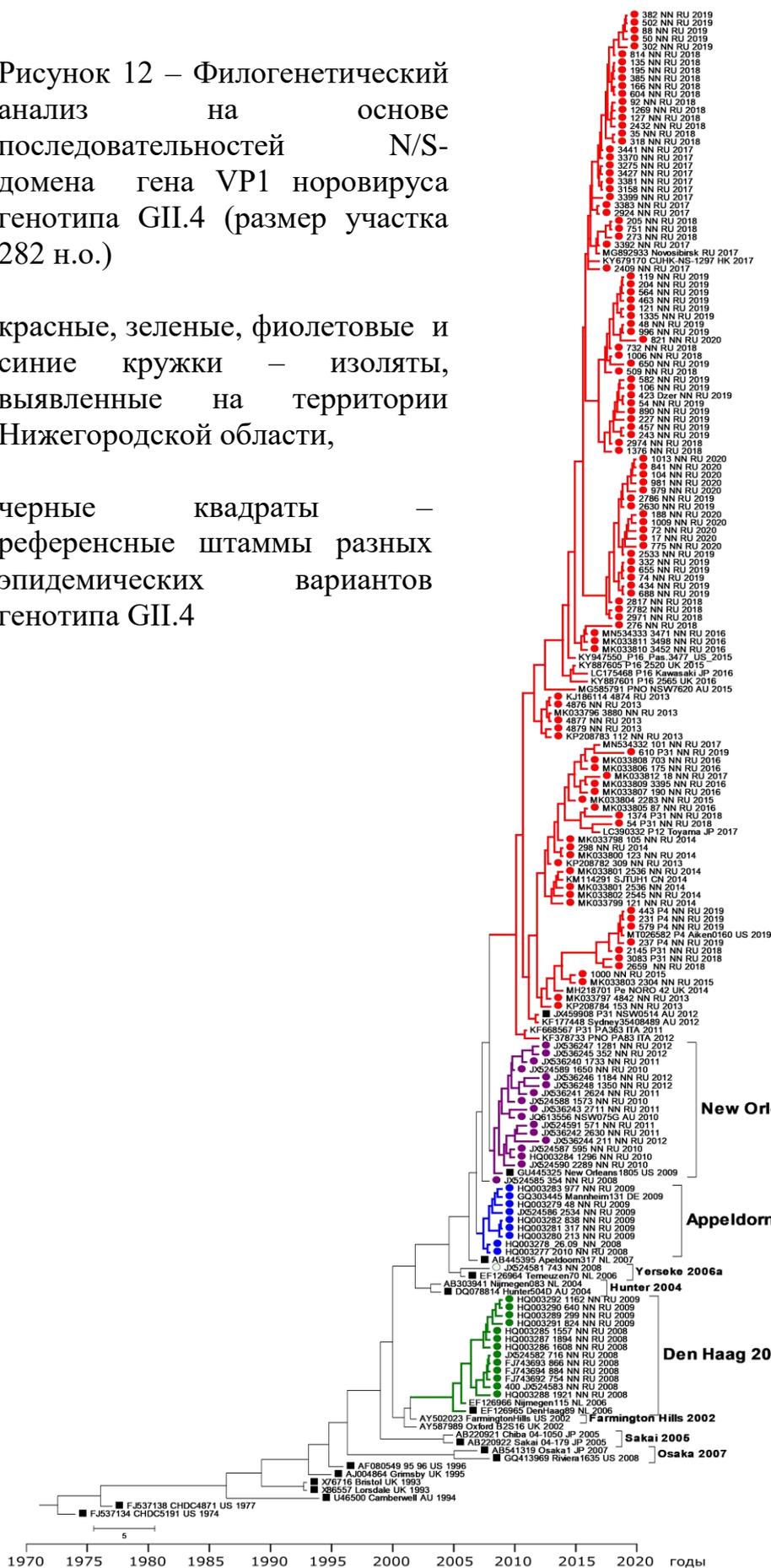
Как правило, новый эпидемический вариант генотипа GII.4 появлялся, интенсивно циркулировал в течение двух-четырех лет, затем полностью вытеснялся следующим. Это хорошо иллюстрируется с помощью филогенетического анализа с использованием байесовского подхода, включающего молекулярные часы и шкалу времени. Для построения филогенетических деревьев здесь и далее был использован пакет программного обеспечения BEAUti 1.10.4, BEAST v 1.10.4 [Suchard et al., 2018]. В филогенетическое дерево включены 150 последовательностей нижегородских норовирусов GII.4, которые группируются в соответствии с принадлежностью к разным вариантам (Рисунок 12). Наибольшее число изолятов (111) относится к варианту GII.4 Sydney 2012, который в отличие от всех предыдущих, доминирует в Нижнем Новгороде уже на протяжении более 10 лет.

Вариант Sydney 2012, последний на настоящее время пандемический вариант генотипа GII.4, был впервые идентифицирован в Австралии в марте 2012 года [Vega et al., 2014; Eden et al., 2013]. Он, в отличие от предыдущих, не сформировал собственного гена полимеразы со специфичностью P4, а возник в результате рекомбинации. Регион ORF1 в

Рисунок 12 – Филогенетический анализ на основе последовательностей N/S-домена гена VP1 норовируса генотипа GII.4 (размер участка 282 н.о.)

красные, зеленые, фиолетовые и синие кружки – изоляты, выявленные на территории Нижегородской области,

черные квадраты – референсные штаммы разных эпидемических вариантов генотипа GII.4



варианте Sydney 2012 заимствован от варианта Osaka 2007, несущего ген полимеразы со специфичностью P31 (по ранее принятому обозначению – Pe) и имевшего региональное распространение в странах Юго-Восточной Азии. Вероятным предком Sydney 2012 по региону генома ORF2/ORF3 был штамм варианта Apeldoorn 2007 [Eden et al., 2014].

В Нижнем Новгороде вариант GII.4 Sydney 2012 норовируса был впервые выявлен при групповом заболевании в одном из соматических стационаров в ноябре 2013 года [Епифанова и соавт., 2014a]. При секвенировании участка генома, кодирующего N/S-домен капсидного белка VP1, все выявленные норовирусы имели идентичные нуклеотидные последовательности, что подтвердило предположение о том, что источником инфекции стал бессимптомный носитель из числа обслуживающего персонала. Типирование норовирусов с помощью веб-сервиса Norovirus Typing Tool показало их принадлежность к новому эпидемическому варианту генотипа GII.4 Sydney 2012. В дальнейшем этот вариант был выявлен и при спорадической заболеваемости. Вариант GII.4 Sydney 2012 доминировал в эпидсезон 2013-2014 гг., составив 62,5 % от числа типированных изолятов. Однако в эпидсезон 2014-2015 гг. впервые за весь период наблюдения на территории Нижнего Новгорода генотип GII.4 утратил лидирующие позиции, его доля в спектре генотипов норовирусов уменьшилась до 9,8 %, уступив первое место генотипу GII.6 (65,9 %) [Епифанова и соавт., 2015].

В эпидсезон 2015-2016 гг. доля GII.4 в генотиповой структуре норовирусов вновь возросла и достигла 43,8 % при относительно низкой частоте выявления норовирусов у больных ОКИ (15,6 %). Типированные нами в период 2013 г. – первая половина 2016 г. норовирусы GII.4 имели полимеразу P4 New Orleans или, в большинстве случаев – P31 (Рисунок 13). Осенью 2016 г. в Нижнем Новгороде наблюдалось резкое увеличение частоты обнаружения норовирусов, которое совпало с появлением нового рекомбинантного варианта GII.4 Sydney с полимеразой GII.P16.

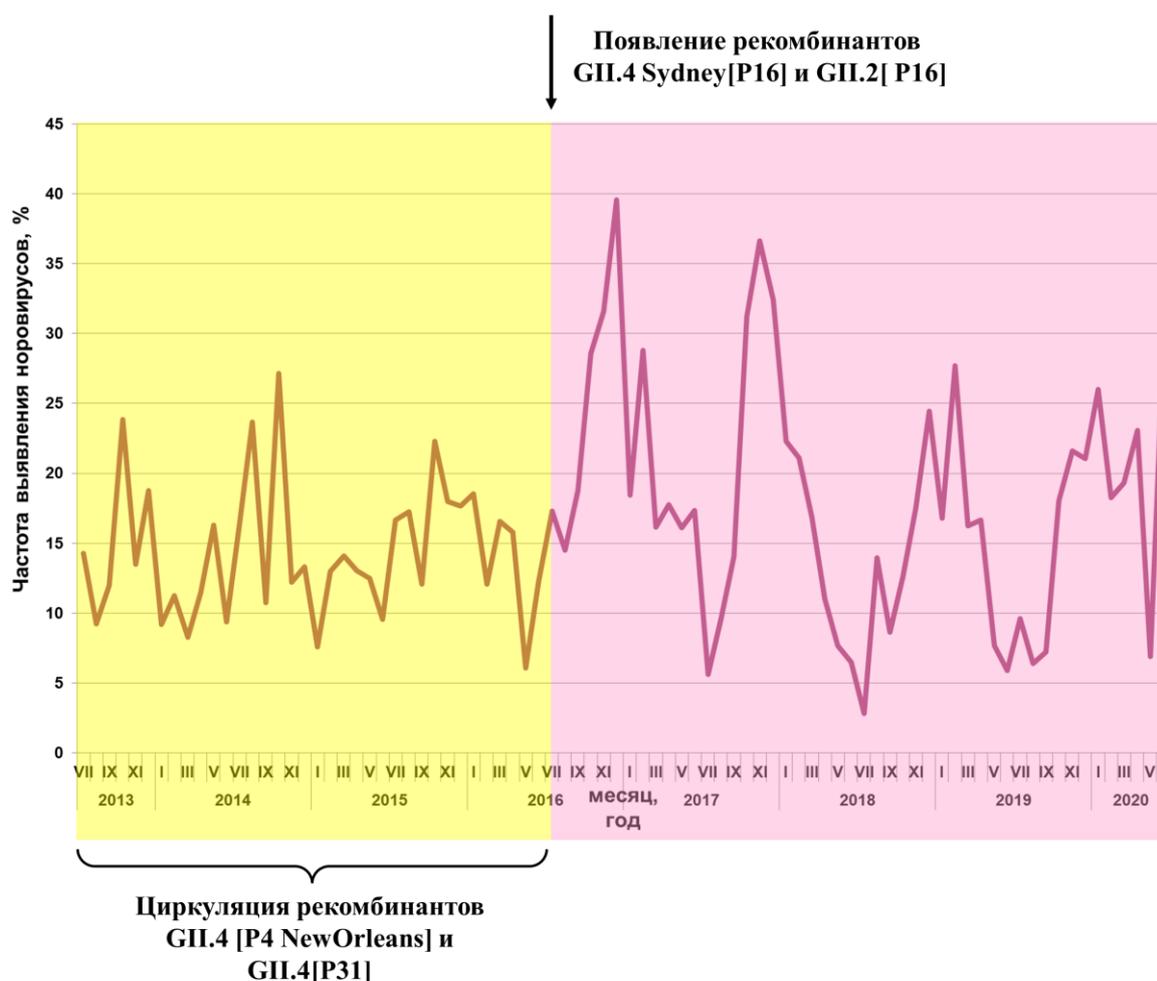


Рисунок 13 – Помесячная частота выявления норовирусов на территории Нижнего Новгорода в 2013-2020 гг.

Периоды циркуляции рекомбинантов норовирусов

Одновременно появился и рекомбинант генотипа GII.2 с такой же полимеразой (Рисунок 13). В целом за сезон 2016-2017 гг. частота выявления норовирусов составила 22,3 %, что было значимо выше, чем в предыдущем сезоне (15,6 %, $p < 0,001$). Увеличение частоты выявления норовирусов у больных ОКИ могло быть связано с суммарным эффектом от появления и распространения норовирусов, обладающих новым вариантом гена полимеразы со специфичностью GII.P16. Распространение этих рекомбинантов было зафиксировано в сезон 2016-2017 гг. в разных странах мира [Medici et al., 2018; Han et al., 2018; Lun et al., 2018].

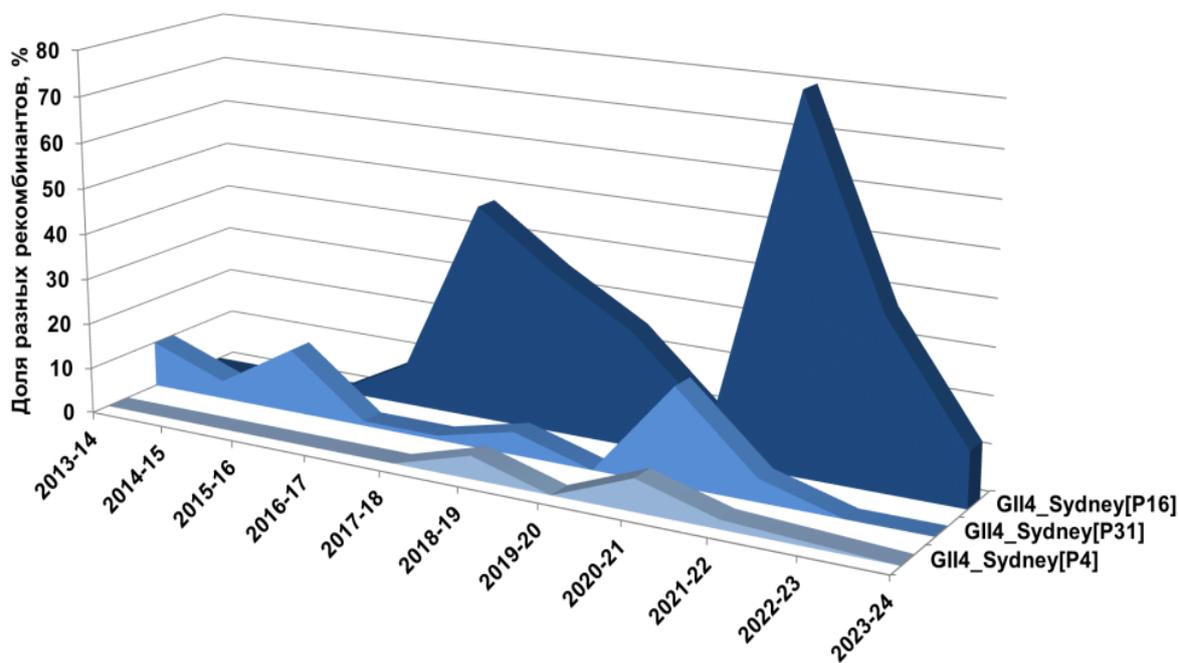


Рисунок 14 – Перераспределение долей рекомбинантов генотипа GII.4 Sydney с разными типами гена полимеразы в структуре нижегородской популяции норовирусов в 2013 - 2024 гг.

Доля генотипа GII.4 Sydney[P16] составила 66,7 % в 2016-2017 гг. и в дальнейшем плавно снижалась – до 56,5 % в 2017-2018 гг., 50,6 % – в 2018-2019 гг. и 48,1 % – в 2019-2020 гг. Причем в эпидсезон 2019-2020 гг. продолжалась на низком уровне циркуляция норовирусов GII.4 Sydney[P31], и вновь появились в единичных случаях межвариантные рекомбинанты GII.4 Sydney[P4 New Orleans] с полимеразой от предыдущего эпидемического варианта GII.4 New Orleans.

В дальнейшем циркуляция GII.4 Sydney продолжилась. К настоящему времени он циркулирует уже на протяжении более десяти лет, причем наблюдается совместная циркуляция трех рекомбинантов – с полимеразой со специфичностью P31, P4, P16, при преобладании рекомбинанта с полимеразой P16 (Рисунок 14).

Для изучения молекулярной эволюции варианта GII.4 Sydney 2012 было проведено полногеномное секвенирование одного нижегородского изолята норовируса (2275/2017), секвенирование полного гена VP1 19-ти нижегородских изолятов и сформирована подборка полных нуклеотидных последовательностей GII.4 Sydney2012, представленных в базе данных GenBank. В общей сложности в исследование включено 350 последовательностей, принадлежность которых к варианту Sydney была подтверждена с помощью системы автоматического типирования Norovirus typing tool, версия 2,0. С использованием этой системы установлено, что все анализируемые последовательности являются результатом рекомбинации участков генома норовирусов, произошедшей в месте соединения ORF1 и ORF2. Наиболее ранние межгенотиповые рекомбинанты GII.4 Sydney[P31] были выявлены во Франции в 2008 г., в Новой Зеландии – в 2010 г. и в Италии в 2011 г. Межвариантные рекомбинанты GII.4 Sydney[P4 New Orleans] циркулируют в мире с 2011 года. Межгенотиповые рекомбинанты GII.4 Sydney[P16] возникли в 2014 году.

Филогенетический анализ проводили отдельно для каждой открытой рамки считывания норовирусного генома. Последовательности участка ORF1, кодирующего вирусную РНК-полимеразу образовали три группы согласно типовой специфичности гена полимеразы – P4, P31 и P16 (Рисунок 15а). Филогенетический анализ данного участка показал, что общий предшественник для генотипов P31, P4 New Orleans и P16 существовал более 60 лет назад. В настоящее время дивергенция между ними составляет 12,6-21,6 % по нуклеотидной и 5,0-10,0 % – по аминокислотной последовательностям. Нижегородский изолят 2275/2017 находится в одном кластере с норовирусами, циркулировавшими в Великобритании в 2015-2016 гг.

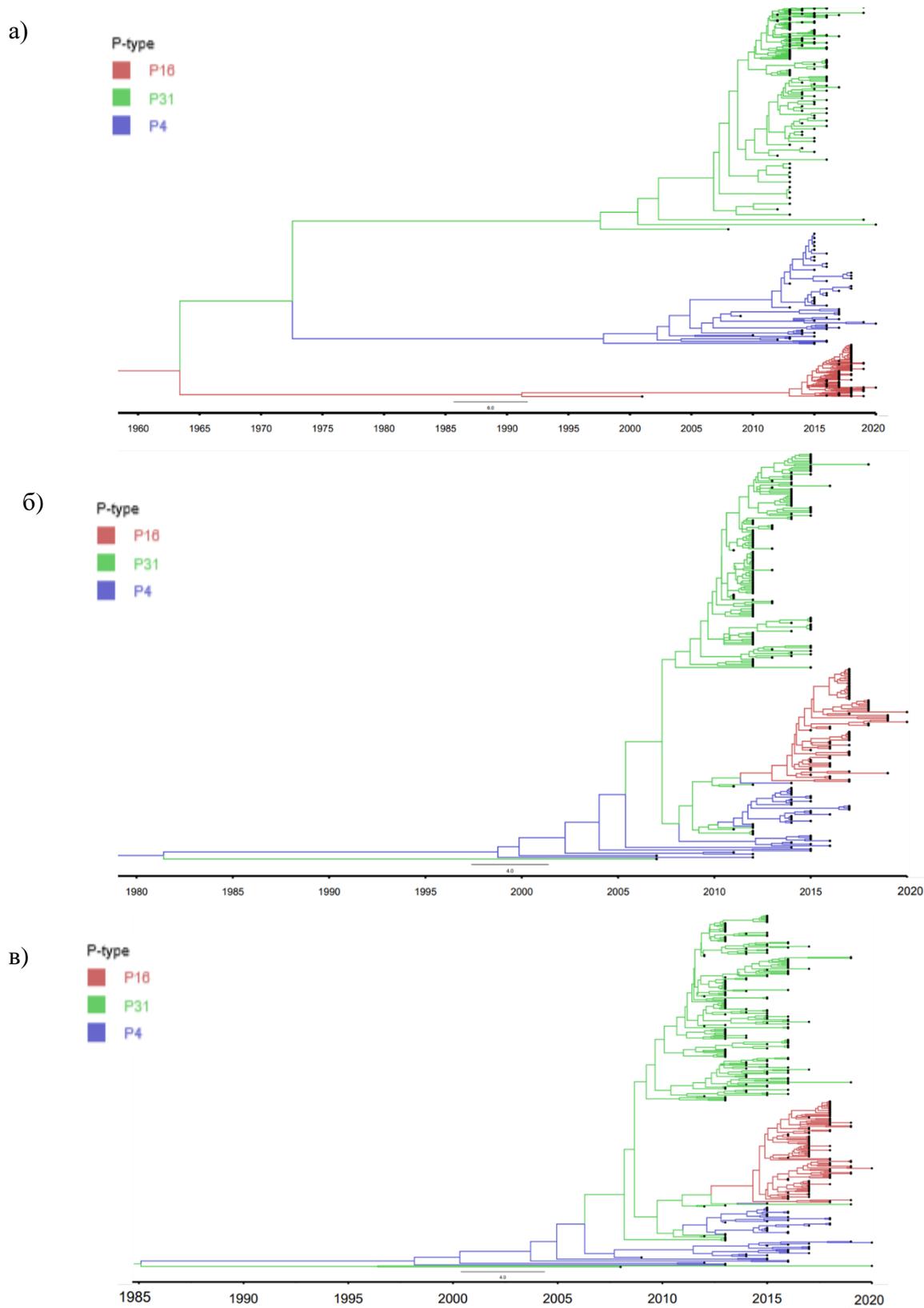


Рисунок 15 – Филогенетический анализ на основе нуклеотидных последовательностей трех участков генома норовируса эпидемического варианта GII.4 Sydney 2012: ген полимеразы (а); ген VP1 (б), ген VP2 (в), P-type – типовая специфичность полимеразы

Филогенетический анализ гена VP1 – основного структурного белка капсида норовируса, несущего конформационные антигенные эпитопы А-Е и участки связывания с рецепторами клетки хозяина, показал наличие генетических линий, соответствующих типовой специфичности полимеразы (Рисунок 15б). Общий предшественник представителей этих линий существовал более 40 лет назад.

Аллели гена VP1, ассоциированные с разными генотипами полимеразы, вероятно, эволюционировали независимо друг от друга, но не вышли за пределы одного эпидемического варианта. Дивергенция между ними составляет 1,8-6,1 % по нуклеотидной и 0,8-4,0 % – по аминокислотной последовательностям. Нижегородские норовирусы с полимеразой Р4, выявленные в 2014-2015 гг., находятся в одном субкластере с норовирусами, циркулировавшими в Японии, на Тайване и в Нидерландах в 2012-2013 гг. Их общий предок существовал примерно в 2010 г. Нижегородские норовирусы 2018-2020 гг. с полимеразой Р16 кластеризуются с норовирусами, выявленными в США и в России (Новосибирск) в 2017-2018 гг. Их общий предок существовал в 2014 г.

Анализ аминокислотных последовательностей белка VP1 не выявил уникальных для каждой линии замен в области антигенных сайтов при наличии вариабельности для отдельных штаммов. Характерная для рекомбинантов GII.4 Sydney[P16] замена L540V находится за пределами антигенных регионов. Однако, как было показано в экспериментальных исследованиях с использованием моноклональных антител, даже одиночные замены в антигенных эпитопах влияют на способность антител связываться с вирусом и могут позволить ему преодолеть иммунный ответ [Lindesmith et al., 2018 151].

Филогенетический анализ гена VP2 – минорного структурного белка капсида норовируса, также показал наличие генетических линий, соответствующих типовой специфичности полимеразы (Рисунок 15в).

Дивергенция между ними составляет 1,7-3,8 % по нуклеотидной последовательности и 1,2-4,8 % по аминокислотной. Общий предшественник представителей этих линий существовал более 30 лет назад. В аминокислотной последовательности белка VP2 выявлено два сайта, несущих характерные для рекомбинантов GII.4 Sydney[P16] замены – S155N и S157P.

Минорный белок капсида VP2 играет важную роль в процессе репликации вируса, в стабилизации вириона, а также участвует в модуляции иммунного ответа хозяина [Lin et al., 2014; Roth and Karst, 2016]. Данные аминокислотные замены были выявлены также Е.В. Жираковской с соавт. (2020) и, по мнению авторов, могли повлиять на способность VP2 подавлять презентацию антигенов на клеточных мембранах и общую индукцию защитного иммунитета человека [Жираковская с соавт. 2020].

Таким образом, длительная циркуляция норовирусов GII.4 Sydney поддерживается путем приобретения вирусом в процессе рекомбинации новых генов неструктурных белков и, как следствие, – возникновения изменений в эпитопах капсидного белка, по всей вероятности, влияющих на антигенность вируса и обеспечивающих ему успешное распространение. Кластеризация последовательностей различных участков генома в соответствии со специфичностью гена РНК-полимеразы свидетельствует о том, что распространение получают штаммы, в которых произошла «тонкая настройка» всех участков генома.

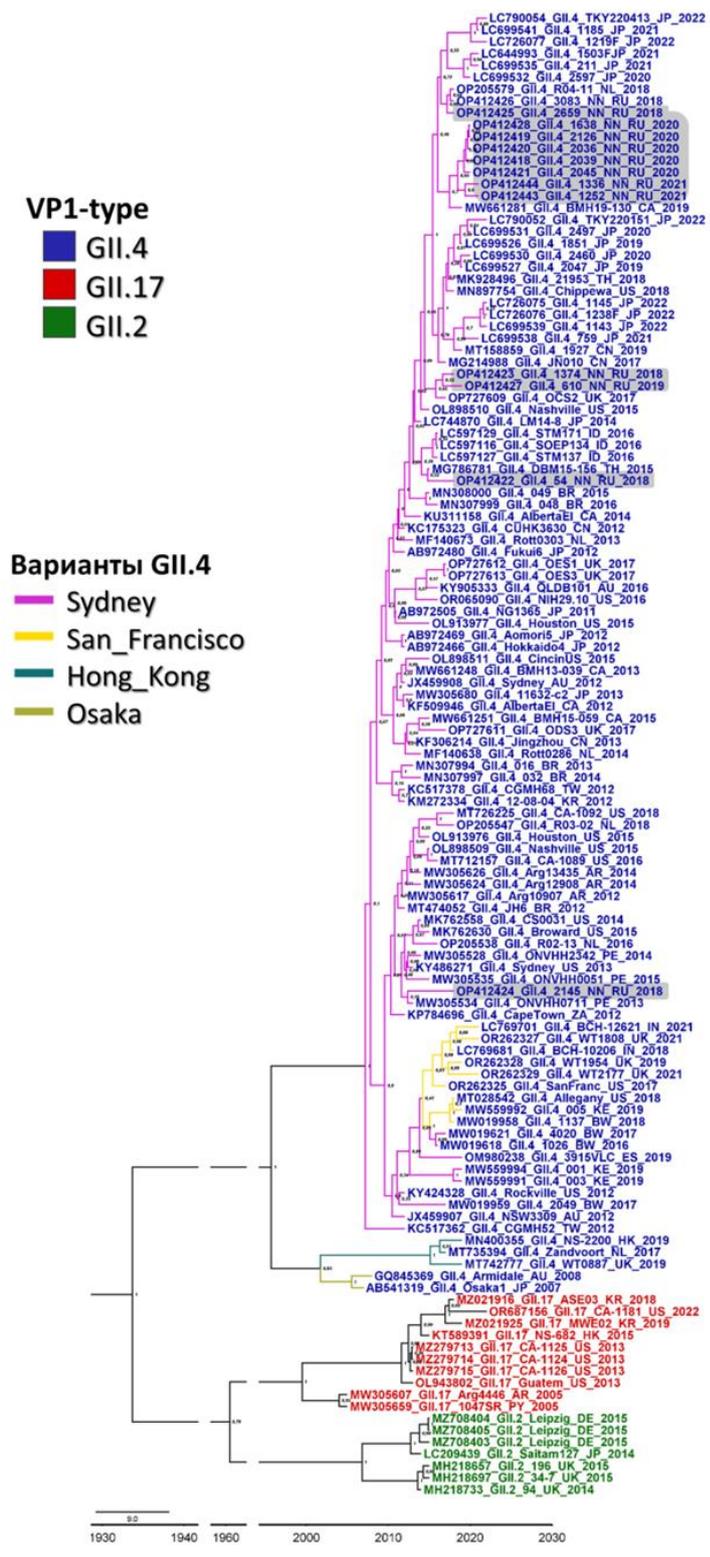
P-mun GII.P31. Хронологически первым геном, в ассоциации с которым в 2012 г. появился новый вариант генотипа GII.4 Sydney 2012 – был ген со специфичностью P31. В базе данных GenBank был проведен поиск последовательностей норовирусов, несущих ген полимеразы GII.P31, который позволил установить, что первые рекомбинанты

появились в 2005 г. в Латинской Америке в ассоциации с геном капсидного белка VP1 генотипа GII.17. С 2006 г. в циркуляции появился рекомбинант с VP1 генотипа GII.4 варианта Osaka. А с 2012 г. широкое распространение по всему миру получили рекомбинанты с VP1 генотипа GII.4 варианта Sydney. Позднее, в 2014-2015 гг. обнаружены единичные изоляты с геном капсидного белка VP1 GII.2 и в 2017-2022 гг. – с VP1 GII.4 новых вариантов SanFrancisco и HongKong, которые еще не получили эпидемического распространения.

Для изучения особенностей гена полимеразы Р31, находящихся в составе различных рекомбинантов, в анализ было включено 107 полных последовательностей генома норовирусов, представленных в базе данных GenBank, циркулировавших в мире в период с 2005 по 2022 гг. и 13 частичных последовательностей генома норовирусов размером 526 н.о., выявленных на территории г. Нижнего Новгорода в период 2018-2021 гг. [Опарина и соавт., 2024].

На филогенетическом дереве (Рисунок 16), построенном на основе нуклеотидных последовательностей участка соединения генов RdRp и VP1, можно выделить 3 основных кластера, поскольку все штаммы разделились согласно типовой принадлежности их капсидного белка – GII.2, GII.17 и GII.4. Кластер GII.4 подразделялся на субкластеры по вариантам норовируса – Osaka, Sydney, SanFrancisco и HongKong. Аналогичная топология деревьев наблюдалась при анализе на основе нуклеотидных последовательностей отдельных генов, кодирующих структурные (VP1 и VP2) и неструктурные белки (p48, NTPase, p22, VPg, pго, RdRp).

Нижегородские изоляты 2018-2021 гг. располагались в кластерах со штаммами из Нидерландов (2018 г.), США (2015 г.), Индонезии (2016 г.), Канады (2019 г.), Великобритании (2017 г.), Тайланда (2015 г.), Перу (2013 г.), Японии (2021-2022 гг.).



■ - нижегородские изоляты

Рисунок 16 – Филогенетический анализ на основе нуклеотидных последовательностей участка соединения генов RdRp и VP1 норовирусов, несущих ген GII.P31 (526 н.о.)

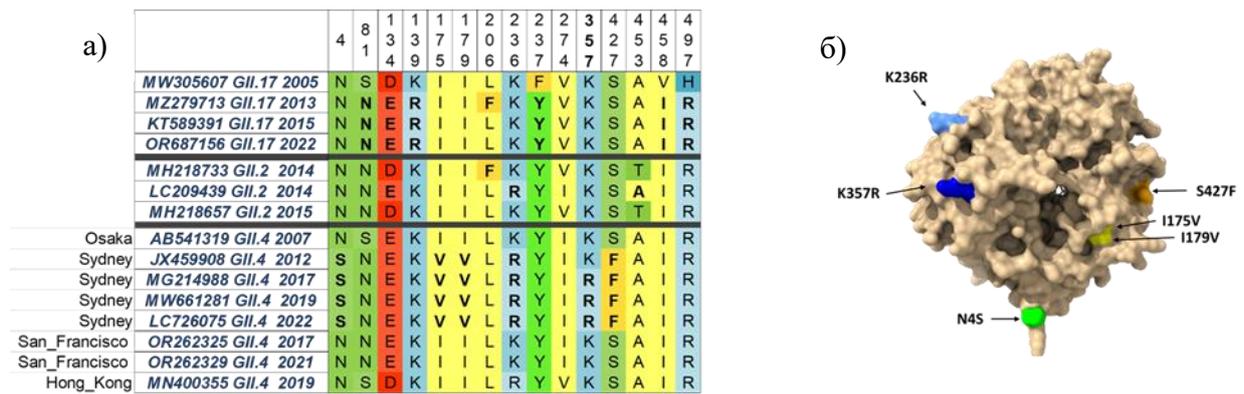


Рисунок 17 – Анализ выведенных аминокислотных последовательностей RdRp GII.P31 (а)
Структурная модель аминокислотных замен в GII.P31 (на основе полимеразы GII.4, ID PDB: 4QPX) (б)

По результатам проведенного анализа аминокислотных последовательностей RdRp установлено, что наиболее распространенный рекомбинант GII.4 Sydney[P31] имеет следующие замены – N4S, I175V, I179V, K236R, S427F (Рисунок 17а). Кроме этого была обнаружена замена, располагающаяся в активном центре полимеразы в позиции K357R, которая, вероятно, возникла в 2017 г. У RdRp рекомбинантов SanFrancisco и HongKong вышеперечисленные замены не обнаружены, то есть можно предположить наличие реверсии гена полимеразы к исходному варианту 2005-2008 гг.

Аминокислотные замены РНК-зависимой РНК-полимеразы GII.P31 норовирусов были нанесены на структурную модель (ID PDB: 4QPX) с помощью программы UCSF ChimeraX version 1.7.1. (Рисунок 17б).

Таким образом, наиболее распространенным вариантом норовируса с генотипом полимеразы GII.P31 оказался рекомбинант в ассоциации с генотипом VP1 GII.4 Sydney. Причем в структуре полимеразы обнаружены характерные только для данного рекомбинанта замены, одна из которых (K357R) располагается в активном центре фермента.

P-тип GII.P16. Широкое распространение в 2016-2017 гг. норовирусов GII.4 и GII.2, несущих ген полимеразы со специфичностью P16, но не имеющих существенных отличий в области антигенных эпитопов капсидного белка от циркулировавших ранее, обусловило интерес к изучению особенностей этого P-типа.

Возникла гипотеза, что причиной успешного распространения новых рекомбинантов являются свойства нового варианта полимеразы со специфичностью P16 [Ruis et al., 2017]. Анализ имеющихся в базе данных GenBank нуклеотидных последовательностей гена полимеразы норовирусов GII.P16 показал, что этот ген присутствовал в составе рекомбинантов с различной специфичностью капсидного белка, выявляемых в мире с 70-х годов прошлого века. На филогенетическом дереве, отражающем эволюцию гена GII.P16, в которое включены и нижегородские изоляты, видно, что этот ген впервые идентифицирован у норовируса генотипа GII.16, выделенного в 1975 г. в Японии (Рисунок 18). В дальнейшем он выявлен у норовирусов генотипа GII.2, циркулировавших в 2008-2014 гг. в Юго-Восточной Азии (линия А), генотипа GII.3, циркулировавших в России и ряде европейских стран в 2011-2014 гг., генотипа GII.13, циркулировавших как в Европейских, так и в Азиатских странах в 2010-2013 гг. (один изолят GII.13[P16] выявлен в Нижнем Новгороде в 2016 г.) (линия В). Обнаружены также рекомбинанты со специфичностью капсидного белка GII.1, GII.10, GII.17 [Oparina et al., 2022].

Однако последовательности фрагментов генома норовирусов GII.4 и GII.2, доминировавших в 2015-2020 гг. во многих странах мира, формируют отдельный кластер (линия С). Внутри кластера сформировалось два субкластера, соответствующих типовой специфичности капсидного белка VP1 – GII.2 и GII.4, их общий предок существовал около 2012 года.

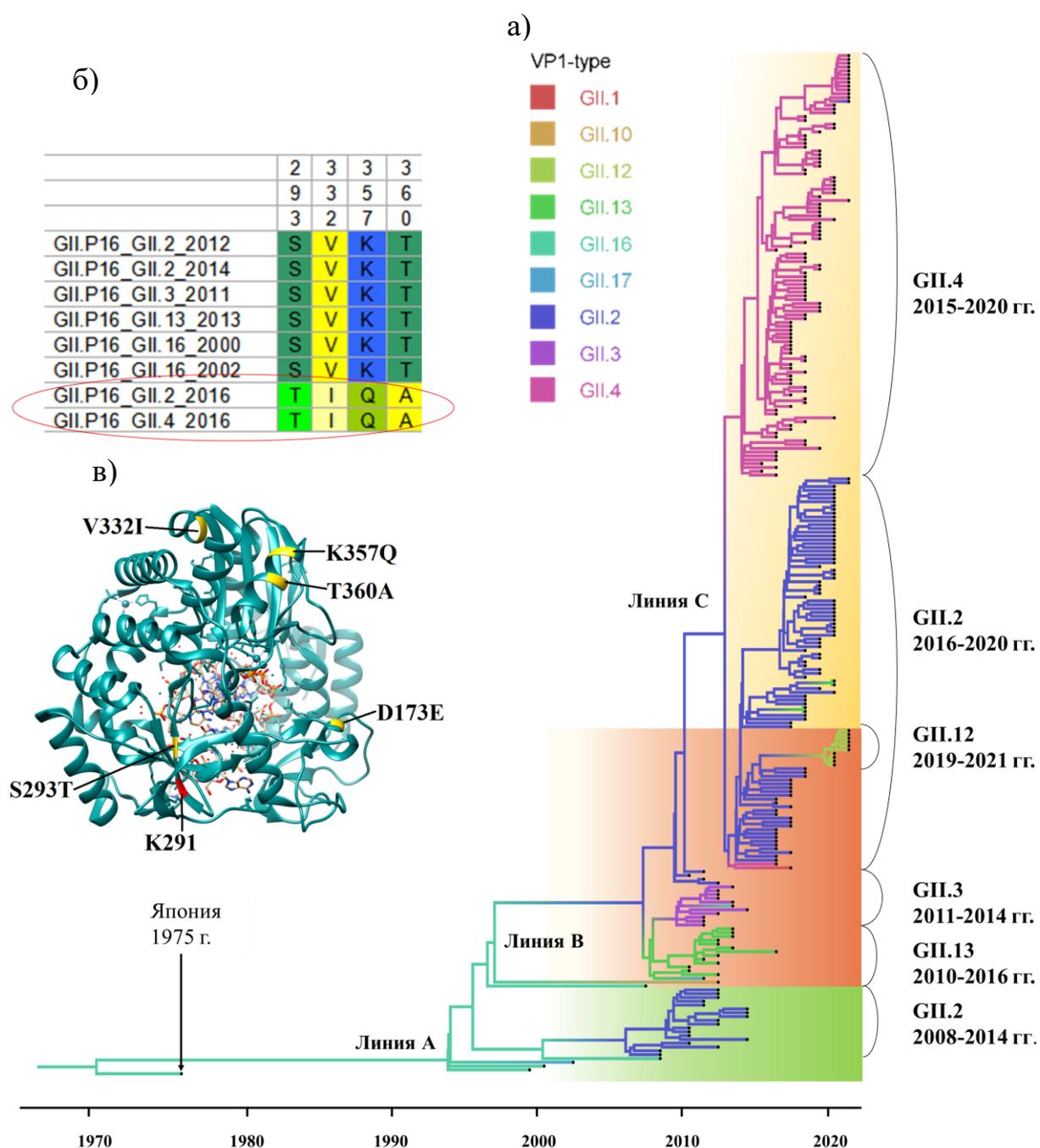


Рисунок 18 – Филогенетический анализ на основе участка гена РНК-зависимой РНК-полимеразы GII.P16 норовирусов (264 н.о.) в ассоциации с разными генотипами по гену VP1 (а). Аминокислотные замены вблизи ферментативных сайтов фермента (б). Пространственная модель РНК-полимеразы (на основе полимеразы GII.4, ID PDB: 4QPX) (в)

Согласно данным, полученным Barclay с соавт. (2018), филогения полимераз GII.P16 показала наличие трех разных линий полимеразы GII.P16: «существующие А», «существующие В» и «новые» (Barkly et al., 2019). Проведенный нами филогенетический анализ подтвердил наличие трех линий, которые мы назвали А, В и С.

Анализ выведенных аминокислотных последовательностей полного гена полимеразы показал наличие у представителей линии С четырех замен по сравнению со штаммами, циркулировавшими ранее – S293T, V332I, K357Q, T360A (Рисунок 18б, в). Эти замены находятся вблизи сайтов, отвечающих за ферментативную активность полимеразы, и, по мнению Ruis С. и соавт. (2017), могли повлиять на трансмиссивность вируса и обеспечить распространение по всему миру штаммов с новым вариантом полимеразы GII.P16 [Ruis et al., 2017].

Выравнивание полной рамки считывания ORF1 геномов норовирусов типа [P16] показало наличие у рекомбинантных штаммов генотипа GII.17[P16] и у всех штаммов других генотипов, циркулировавших в 2010-2015 гг., вставки триплета GAA в регионе, кодирующем неструктурный белок р48 (N-terminal protein р48). У современных рекомбинантных штаммов в этой же области гена белка р48 была выявлена вставка еще одного триплета GAA или GGA. По предположению Жираковской Е.В. с соавт. (2020) изменения в N-терминальном белке р48, который способен блокировать местный секреторный иммунитет эпителиальных клеток кишечника, индуцировать дезинтеграцию аппарата Гольджи и нарушать внутриклеточный трафик белков, тоже сыграли свою роль в распространении этого нового генетического варианта норовируса [Жираковская с соавт., 2020].

P-mun GII.P4. Норовирус варианта GII.4 Sydney 2012, несмотря на то, что получил широкое распространение в виде рекомбинантов с

полимеразами P31 и P16, в ряде случаев представлен штаммами с полимеразой P4. Ген полимеразы со специфичностью GII.P4 находился в составе всех предшествующих Sydney 2012 эпидемических вариантов генотипа GII.4. Для изучения вариабельности и эволюции данного гена был проведен анализ нуклеотидных последовательностей норовирусов, несущих ген GII.P4 РНК-зависимой РНК-полимеразы [Oparina et al., 2024].

За основу для отбора последовательностей для исследования была взята ранее сформированная нами база нуклеотидных последовательностей NoroGen, содержащая полные нуклеотидные последовательности генома норовирусов, извлеченные из базы данных GenBank по ключевым словам «Norovirus complete genome» по состоянию на 02.06.2021 [Епифанова, Епифанов, 2019, 2021], а также присутствующие в GenBank частичные последовательности генома норовирусов, выявленных на территории Российской Федерации [Genbank]. В итоге в анализ включено 184 нуклеотидные последовательности норовирусов GII.4[P4], в том числе один нижегородский изолят GII.4 Sydney[P4 New Orleans]. По состоянию на 16.10.2024 в онлайн-сервисе для типирования калицивирусов (Calicivirus typing tool) насчитывалось 14 вариантов генотипа GII.4 по гену капсида, в ассоциации с четырьмя типами полимеразы (Рисунок 19).

Для филогенетического анализа были использованы участки полного гена полимеразы длиной 1533 нуклеотидных оснований. Все последовательности были промаркированы в соответствии с годом и страной выявления изолята, а также его генотипом по гену капсидного белка VP1 и полимеразы P4. При построении филогенетического дерева эти последовательности распределились на кластеры, согласно типам полимеразы. Дивергенция нуклеотидных последовательностей внутри кластера GII.P4 Camberwell, находящегося в основании дерева, составила от 2,88 % до 3,07 %.

VP1	RdRp											
	P4New Orleans	P4Hunter	P4Yerseke	P4US95	P4Den Haag	P4Farmington Hills	GII.4 Camberwell	P31	P16	P12	PNA	
GII.4 1974												Yellow
GII.4Camberwell 1994							Dark Green					
GII.4US95 1995				Dark Green								
GII.4FarmingtonHills 2002	Light Green	Light Green		Light Green		Dark Green						
GII.4Asia 2003	Light Green				Light Green						Orange	
GII.4Hunter 2004		Dark Green	Light Green									
GII.4Yerseke 2006	Light Green	Light Green	Dark Green	Light Green								
GII.4DenHaag 2006	Light Green	Light Green	Light Green		Dark Green							
GII.4Osaka 2007				Light Green					Orange			
GII.4NewOrleans 2009	Dark Green	Light Green	Light Green		Light Green							
GII.4Sydney 2012	Light Green		Light Green						Orange	Orange		
GII.4SanFrancisco 2017	Light Green								Orange			
GII.4Wichita новый, нет информации	Light Green											
GII.4Allegany 2018									Orange			
GII.4HongKong 2019									Orange			

Рисунок 19 – Комбинации генов RdRp и VP1 норовирусов генотипа GII.4

- нерекомбинантные штаммы;
- межвариантные рекомбинанты;
- межгенотиповые рекомбинанты;
- тип полимеразы не обозначен

Следующий кластер содержит штаммы GII.P4 US95, дивергенция нуклеотидных последовательностей в котором составила от 1,70 % до 5,23 %. Далее располагается кластер с вариантами GII.P4 Den Haag, где различия в нуклеотидных последовательностях варьировали от 0,65 % до 6,2 %. Высокие значения различий выявлены у штаммов, которые были обнаружены в циркуляции позднее периода доминирования основных представителей данного варианта – 2010 и 2017 гг. (Рисунок 20).

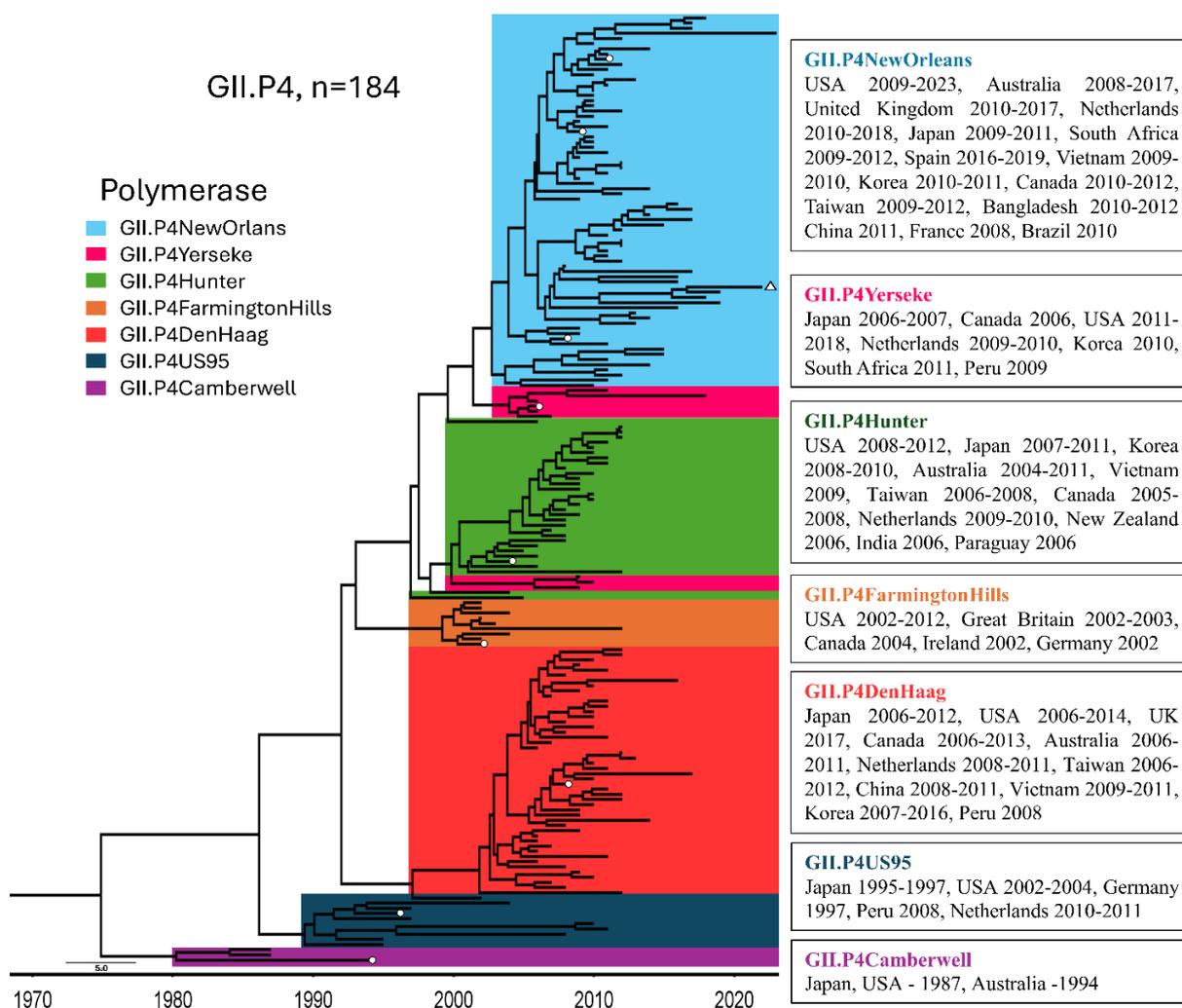


Рисунок 20 – Филогенетический анализ на основе нуклеотидных последовательностей гена GII.P4 RdRp норовирусов (1533 н.о.)
 △ – изолят из Нижнего Новгорода, ○ – референсные штаммы

Следующие два кластера происходят от одного общего предка, существовавшего в 1991 г. Один кластер состоит из GII.P4 Farmington Hills, другой – из GII.P4 Hunter, GII.P4 Yerseke и GII.P4 New Orleans. Дивергенция нуклеотидных последовательностей внутри кластера GII.P4 Farmington Hills составила от 0,46 % до 1,24 %, у GII.P4 Hunter – от 2,16 % до 4,71 %. GII.P4 Yerseke состоит из 2 групп: одна расположена близко к GII.P4 Hunter и содержит только межвариантные рекомбинанты, с дивергенцией нуклеотидных последовательностей от 2,61 % до 6,73 %.

Вариант GII.P4	Позиция а.о. GenBank/Генотип/Страна/Год	1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 2 2 3 3 3 3 4 4 4 4																			
		2 3 3 6 8 0 0 0 2 6 1 3 3 6 7 8 9 3 6 8 8 2 2 2 5																			
		4 1 4 5 5 1 1 2 7 5 3 5 1 6 7 4 5 1 1 3 0 6 1 4 9 3																			
Camberwell 1987	JX289821 Camberwell US 1987	S K T P D S P Q T I G V R K P I M K I K T N P E T A																			
US95 1995	MW305585 GII.4/P4US95 JP 1995 S E A M . I . . S V V . . . V																			
FarmingtonHills 2002	AY502023 GII.4/P4FH US 2002	. . A . . N . E A M . I . R S V V T . R V																			
Hunter 2004	DQ078814 GII.4/P4H AU 2004	N . A S . . . E A M A I . T . V V T T R V . S . . .																			
Yerseke 2006	AB294790 GII.4/P4Y JP 2006	N . A S E . . E A M A I . T . V V T T R V . S . . .																			
DenHaag 2006	EF684915 GII.4/P4DH AU 2006	. . A E A M . I K R S V V T . . V D . . S T																			
NewOrleans 2009	GU445325 GII.4/P4NO US 2009	N T A S E . . E A M A I . T . V V T T R V . . G . .																			
	KF509947 GII.4S/P4NO CA 2011	N T A S E . . E A M A I . A . V V T T R V . . G . .																			
	PQ207921 GII.4S/P4NO US 2018	N T A S E . . E A M A . . T . V V T T . V . . G . .																			
	OR477993NN GII.4S/P4NO RU 2022	N T A S E . . E A M A . . T . V V T T R V . . G . .																			

Рисунок 21 – Анализ аминокислотных замен в белке RdRp норовирусов со специфичностью P4

Вторая – расположена рядом с GII.P4 New Orleans, и состоит из нерекомбинантных штаммов, различия внутри кластера – от 0,39 % до 4,58 %. Дивергенция нуклеотидных последовательностей кластера GII.P4 New Orleans составила от 1,37 % до 8,89 %, из-за наличия межвариантных рекомбинантов. Изолят из Нижнего Новгорода, находится в кластере полимеразы GII.P4 New Orleans и расположен рядом со штаммами из США 2018-2019 гг. и Испании 2019 г.

Анализ выведенных аминокислотных последовательностей выявил замены, специфичные для каждого варианта, при сохранении в целом консервативных мотивов полимеразы (Рисунок 21).

Вариант полимеразы GII.P4 Camberwell 1987 относится к одному из наиболее ранних, но штаммы с ним не имели значительного эпидемического распространения. Следующая полимеразы GII.P4 US95 обнаружена в середине 90-х гг. и отличалась от предыдущей по девяти аминокислотам, из которых семь представлены у следующих вариантов. Вариант полимеразы GII.P4 Farmington Hills 2002 имел отличия в четырех позициях, которые в дальнейшем прослеживаются и у других вариантов.

Примечательно, что замена лизина на треонин в положении 291, выявляемая с 2002 года, обусловила более высокую частоту мутаций и скорость эволюции вируса по сравнению с неэпидемическими и реже выявляемыми штаммами, согласно данным литературы [Bull et al., 2010].

Вариант с полимеразой GII.P4 Hunter 2004 отличался от GII.P4 Farmington Hills по 6 сайтам, а GII.P4 Yerseke 2006a отличался от GII.P4 Hunter наличием единичных замен, не получивших широкого распространения. У штаммов GII.P4 Den Haag 2006b наблюдается реверсия к GII.P4 Farmington Hills в шести позициях, а в четырех сайтах аминокислотные замены являются характерными для данного варианта полимеразы.

В позиции 163, которая находится в мотиве F (участвует в распознавании и координации нуклеотидов), имеется замена аминокислоты с глицина на аланин (G163A), начиная с варианта GII.P4 Hunter 2004 г., которая закрепилась и впоследствии представлена также у GII.P4 Yerseke и GII.P4 New Orleans.

У варианта GII.P4 New Orleans 2009 характерные аминокислоты располагаются в четырех сайтах, а также в шести прослеживается возвращение к вариантам GII.P4 Hunter и GII.P4 Yerseke.

На основании вышеизложенного, формирование новых вариантов норовирусов GII.4[P4] осуществлялось посредством совместной эволюции двух фрагментов генома (RdRp и VP1), происходившей постепенно, а также в результате межвариантной рекомбинации, что, вероятно, обеспечивало вирусу определенные преимущества и создавало предпосылки к дальнейшему распространению.

Дальнейшие исследования, направленные на сравнительную характеристику RdRp вариантов норовирусов, одни из которых преобладали и распространялись по всему миру, а другие циркулировали только на низких уровнях или были связаны с географически

ограниченными эпидемиями, являются одним из важных аспектов в понимании эволюции и эпидемиологии норовирусов. Кроме того, RdRp является привлекательной мишенью для разработки специфичных противовирусных препаратов. Она играет важную роль в репликации вируса и существенно отличается от полимераз клетки хозяина, в связи с чем ингибиторы RdRp могут явиться эффективным и безопасным терапевтическим средством для лечения заболевания, вызванного норовирусами [Smertina et al., 2019; Ebenezer et al., 2021].

5.2.2 Периодическая активизация циркуляции норовирусов не-GII.4-генотипов

Генотип GII.2. Частота выявления норовируса генотипа GII.2 на территории Нижнего Новгорода при спорадической заболеваемости в период наблюдения составляла от 7,7 до 29,4 % в разные эпидсезоны. В 2006-2014 гг. в Нижнем Новгороде циркулировали норовирусы генотипа GII.2[P2].

В июне 2009 г. в качестве этиологического агента вспышки ОКИ в детском лагере в Нижегородской области был выявлен рекомбинант GII.2[P21]. При этом, нижегородские изоляты относились к одному геноварианту с норовирусами, выявленными в США в 2002 г. и в Швеции в 2005 г. Отметим, что норовирусы GII.2, вызвавшие рост вспышечной заболеваемости норовирусной инфекцией в Осаке (Япония) в эпидсезон 2009-2010 гг. и выявленные в 44,6 % случаев НВИ [Iritani et al., 2012], сформировали другой геновариант, в который входят также референсный штамм данного генотипа Melksham и штамм Goes28 (Нидерланды, 2005 г.). Следовательно, норовирусы одного генотипа, вызвавшие вспышки ОКИ в географически отдаленных регионах в один эпидсезон, относились к разным геновариантам.

Активизация циркуляции норовируса генотипа GII.2 наблюдалась, как было отмечено выше, в конце 2016 г. В эпидсезоны 2016-2017 и 2017-2018 гг. на втором месте по частоте выявления в Нижнем Новгороде находился рекомбинант GII.2[P16]. Он стал наиболее частым этиологическим агентом вспышек НВИ, зарегистрированных в Российской Федерации [Государственный доклад, 2018], а также был широко распространен в разных странах мира [Niendorf et al., 2017; Bidalot et al., 2017]. Причем этот вариант существенно отличался по нуклеотидной и аминокислотной последовательности основного структурного белка VP1 как от циркулировавших в Японии в 2004-2010 гг. норовирусов с полимеразой P2, так и от рекомбинанта GII.2[P16], вызывавшего многочисленные вспышки в Японии в 2009-2015 гг.

Генотип GII.6. Для генотипа GII.6 наблюдалось два периода активизации циркуляции на территории Нижнего Новгорода – в 2009-2010 гг., а также – в 2013-2016 гг.

Этот генотип вышел на второе место после GII.4 в Японии в 2008-2009 гг., составив 40,4 % всех выявленных норовирусов, причем было отмечено появление нового геноварианта [Chan-It et al., 2012; Iritani et al., 2010]. В 2010-2012 гг. норовирус генотипа GII.6 вызвал 107 вспышек НВИ, зарегистрированных в странах-участницах NoroNet, уступив только GII.4, который обусловил 1174 вспышки [van Beek et al., 2013]. В Нижнем Новгороде он был выявлен при спорадической заболеваемости в 2009-2010 гг. и при групповом заболевании в одном из соматических стационаров в декабре 2011 года.

Проведен филогенетический анализ последовательностей участков генома норовирусов GII.6, выявленных на территории Нижнего Новгорода, а также представленных в базах данных GenBank и NoroNet (Рисунок 22). На основании анализа мировых баз данных нуклеотидных

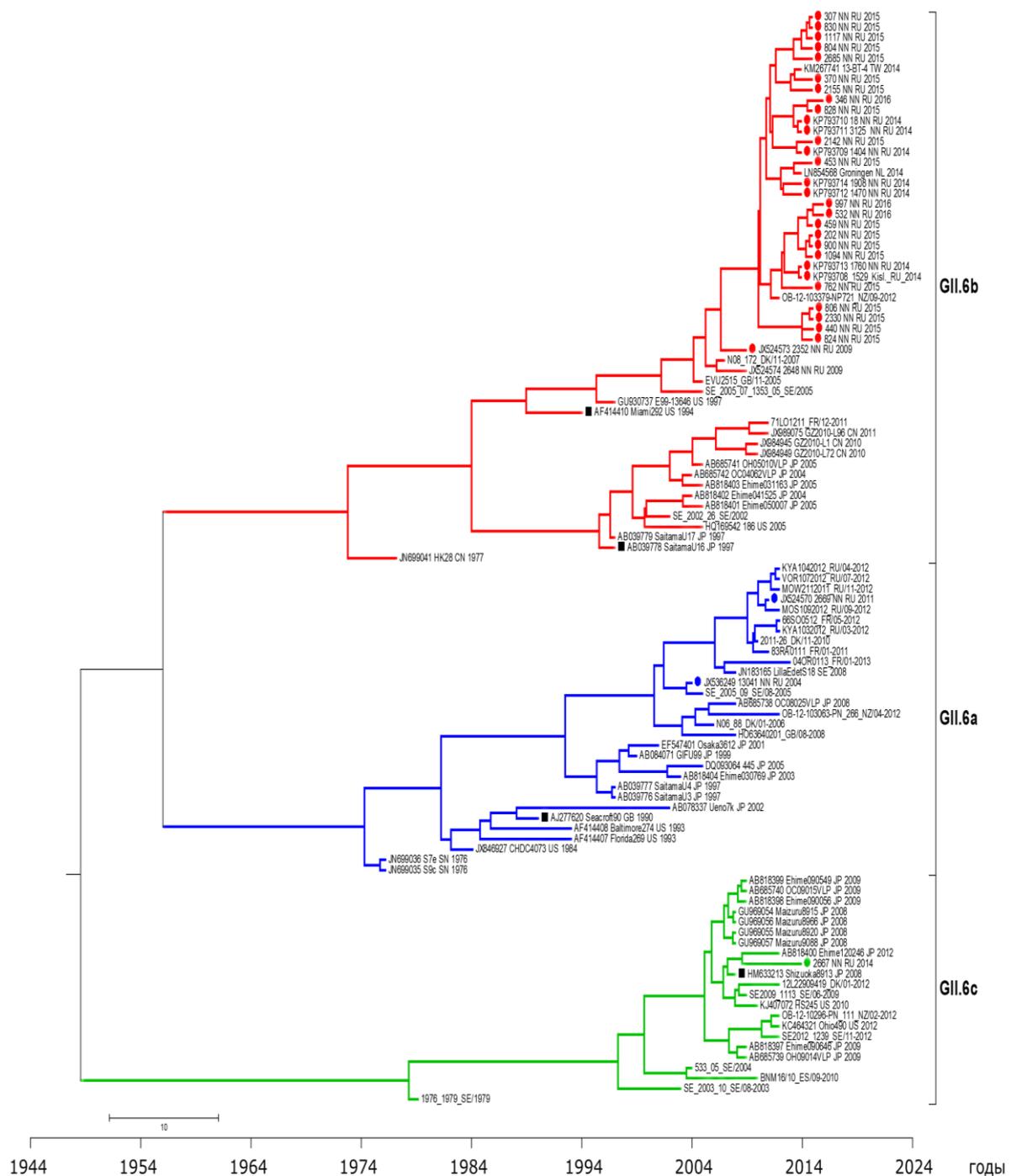


Рисунок 22 – Филогенетическое дерево, отражающее длительную параллельную циркуляцию норовирусов различных вариантов генотипа GII.6;

красные, зеленые и синие кружки – норовирусы, выявленные на территории Нижегородской области, черные квадраты – референсные штаммы вариантов GII.6a (Seacroft_1990), GII.6b (Saitama_1997) и GII.6c (Shizuoka_2008)

последовательностей подтверждено наличие трех генетических вариантов данного генотипа по гену капсидного белка – GII.6a (Seacroft_1990), GII.6b (Saitama_1997) и GII.6c (Shizuoka_2008) в сочетании с двумя типами по гену полимеразы – P6 и P7. Установлено, что эти геноварианты коциркулируют, по крайней мере, с 70-х годов прошлого века, что отражает различия в эволюционных процессах между минорными генотипами норовирусов и доминирующим генотипом GII.4, у которого новые эпидемические варианты полностью вытесняют предыдущие в течение нескольких лет. Наиболее широкое распространение в Азии и Европе получили рекомбинантные норовирусы GII.P7-GII.6c. Норовирусы GII.6, циркулирующие на территории Нижнего Новгорода, в основном относятся к вариантам а и b [Епифанова, 2015].

В 2013-2014 гг. вновь произошла активизация циркуляции в Нижнем Новгороде норовируса генотипа GII.6b как при спорадической, так и при групповой заболеваемости ОКИ, чему предшествовало постепенное распространение, начиная с 2008 г. в мире норовирусов сублинии, которую мы обозначили «*GII.6b-2 2008-2014*» (Рисунок 23) [Епифанова и соавт., 2015]. В эпидсезоне 2014-2015 гг. доминирующим на территории Нижнего Новгорода стал норовирус генотипа GII.6 (рекомбинант GII.P7-GII.6b), который составил более 50 % от числа типированных изолятов [Епифанова и соавт, 2016а]. В следующем эпидсезоне его доля снизилась и в дальнейшем колебалась от 0 до 5,0 %.

Генотип GII.12. В эпидсезоне 2009-2010 гг. на территории Нижнего Новгорода и Нижегородской области существенную роль, как при спорадической, так и при вспышечной заболеваемости ОКИ, играл рекомбинантный норовирус GII.Pg-GII.12, имевший в этот период широкое распространение и в других странах мира [Giammanco et al., 2012; Vega et al., 2011]. Он обусловил в этот период 16 % всех зарегистрированных вспышек НВИ в США [Vega et al., 2011], вышел в

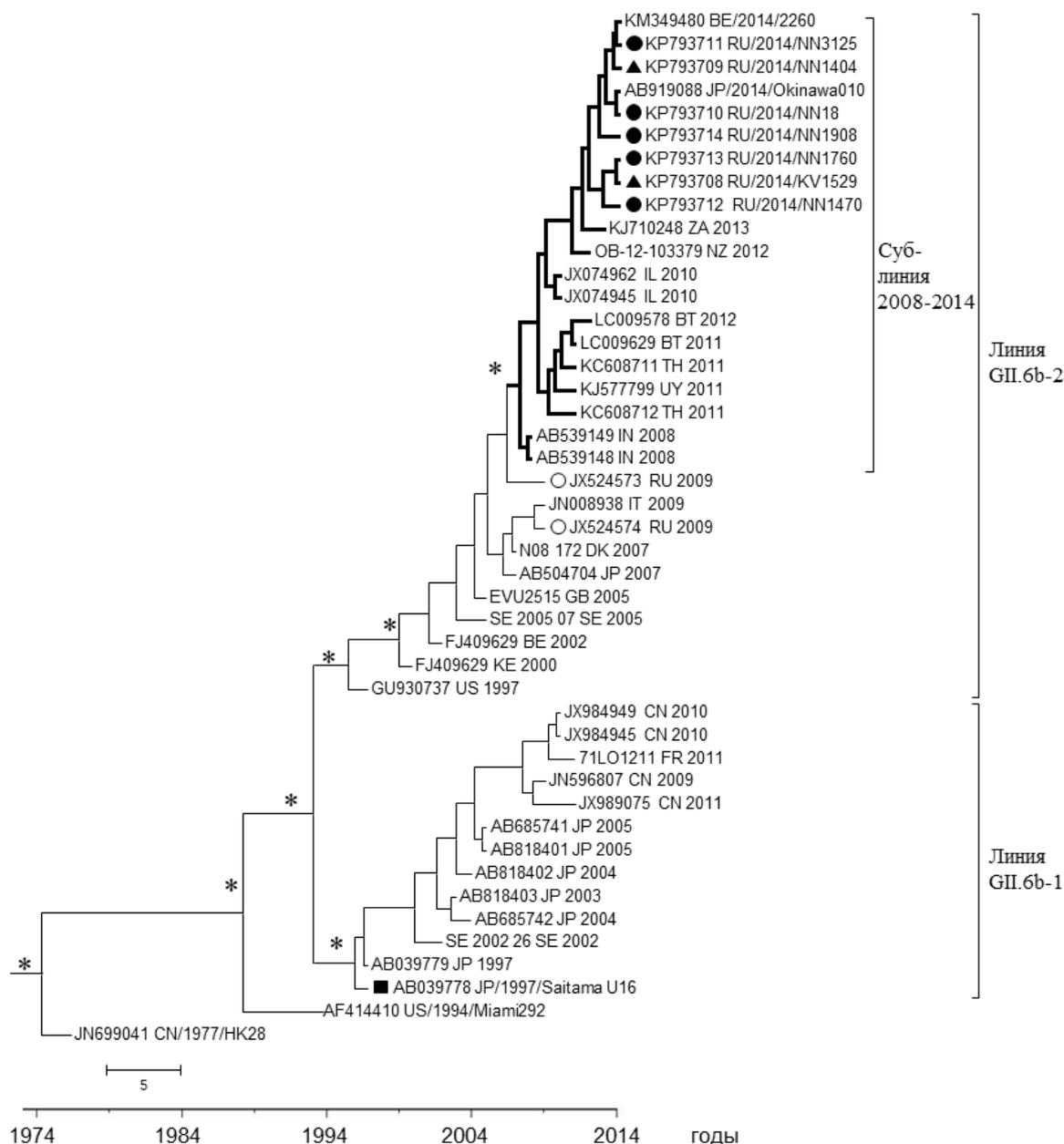


Рисунок 23 – Филогенетическое дерево, построенное на основе нуклеотидных последовательностей участка генома (243 н.о.), кодирующего N/S-домен белка VP1 норовирусов геноварианта GII.6b

- - прототипный штамм геноварианта GII.6b
- - НВ, выявленные на территории Нижнего Новгорода при спорадической заболеваемости ОКИ в 2014 г.
- ▲ - НВ, выявленные при групповых заболеваниях ОКИ
- - НВ, выявленные на территории Нижнего Новгорода в 2009 г.

* - кластеры с апостериорной вероятностью более 95%

Названия стран даны по двухбуквенному коду ISO-3166-1

NN – Нижний Новгород, KV - Кисловодск

Бразилии на второе место по частоте обнаружения среди норовирусов после GII.4 [Fioretti et al., 2011], а во Вьетнаме занял доминирующее положение [Tamura et al., 2010].

В наших исследованиях в этот эпидсезон было выявлено 13 изолятов норовируса генотипа GII.12. Десять изолятов были обнаружены при спорадической заболеваемости на территории г. Нижнего Новгорода. Первое появление норовируса генотипа GII.12 зафиксировано в августе 2009 г. у ребенка 12 лет. Этот генотип продолжал выявляться на протяжении всего эпидсезона 2009-2010 гг. у детей разного возраста и, вероятно, внес существенный вклад в осенний подъем частоты обнаружения норовирусов, пик которого наблюдался в октябре 2009 г., (частота обнаружения норовирусов составила 35,2 % от числа госпитализированных с ОКИ в данном месяце) [Епифанова и соавт., 2013b]. В июле 2010 г. при вспышке ОКИ, возникшей вследствие аварии в системе городской канализации одного из городов Нижегородской области, наряду с норовирусами GI и GII.4 было обнаружено три изолята генотипа GII.12 у детей [Епифанова и соавт., 2012]. Позднее генотип GII.12 был выявлен в единичных случаях – в мае и июле 2011 г.

Филогенетический анализ норовирусов данного генотипа, выявленных в Нижнем Новгороде, а также представленных в базе данных GenBank, показал, что в процессе циркуляции норовирусов генотипа GII.12 произошло существенное изменение вирусного генома в области, кодирующей капсидный белок, за счет накопления мутаций, а также событие рекомбинации, приведшее к формированию межгенотипового рекомбинанта GII.Pg_GII.12 (по обновленной классификации – GII.12[P33]) [Епифанова и соавт., 2013b].

Этот рекомбинант получил широкое распространение в мире в 2009-2010 гг., вызвав «внеочередной» подъем заболеваемости норовирусной инфекцией. В связи с этим, на Четвертой международной

конференции по калицивирусам в октябре 2010 г. в Чили сотрудниками центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, Атланта, США) был представлен доклад «Смена парадигмы: появление GII.12 в качестве основной причины вспышек норовирусной инфекции», в котором высказывалось предположение о возможности радикальных изменений в популяционной структуре норовирусов [Vega et al., 2010]. Однако вскоре в докладе NoroNet были представлены данные, свидетельствующие о снижении интенсивности циркуляции GII.Pg_GII.12 после 2010 г. [van Beek et al. 2013]. По нашим наблюдениям, в последующие эпидсезоны норовирус GII.12 выявлялся в единичных случаях.

Генотип GII.3. Норовирусы генотипа GII.3 на территории Нижнего Новгорода встречались не часто, составляя от 0 до 11 % в генотиповой структуре норовирусов в эпидсезон, в отличие от азиатской части России (Новосибирск), где этот генотип доминировал в 2003-2004 и 2007-2012 гг. [Zhirakovskaia et al., 2015].

При мониторинге циркуляции норовирусов с использованием двойного генотипирования впервые на территории Нижнего Новгорода рекомбинантный норовирус GII.3[P12] был выявлен в мае 2018 года. Случаи инфицирования норовирусом генотипа GII.3[P12] были зафиксированы с 2018 по 2022 г. во всех 8-ми районах Нижнего Новгорода и в 4-х районах Нижегородской области (Рисунок 24), то есть были распределены во времени и в пространстве, что позволяет исключить непосредственные эпидемиологические связи между выявленными эпизодами инфекции [Epifanova et al., 2022].

По итогам эпидемического сезона 2018-2019 гг. он находился на третьем месте в спектре генотипов с долей 6,8 %. Однако в период с июля 2019 по июнь 2020 гг. норовирус GII.3[P12] в Нижнем Новгороде вышел на второе место после GII.4, и его доля составила 24,1 %.

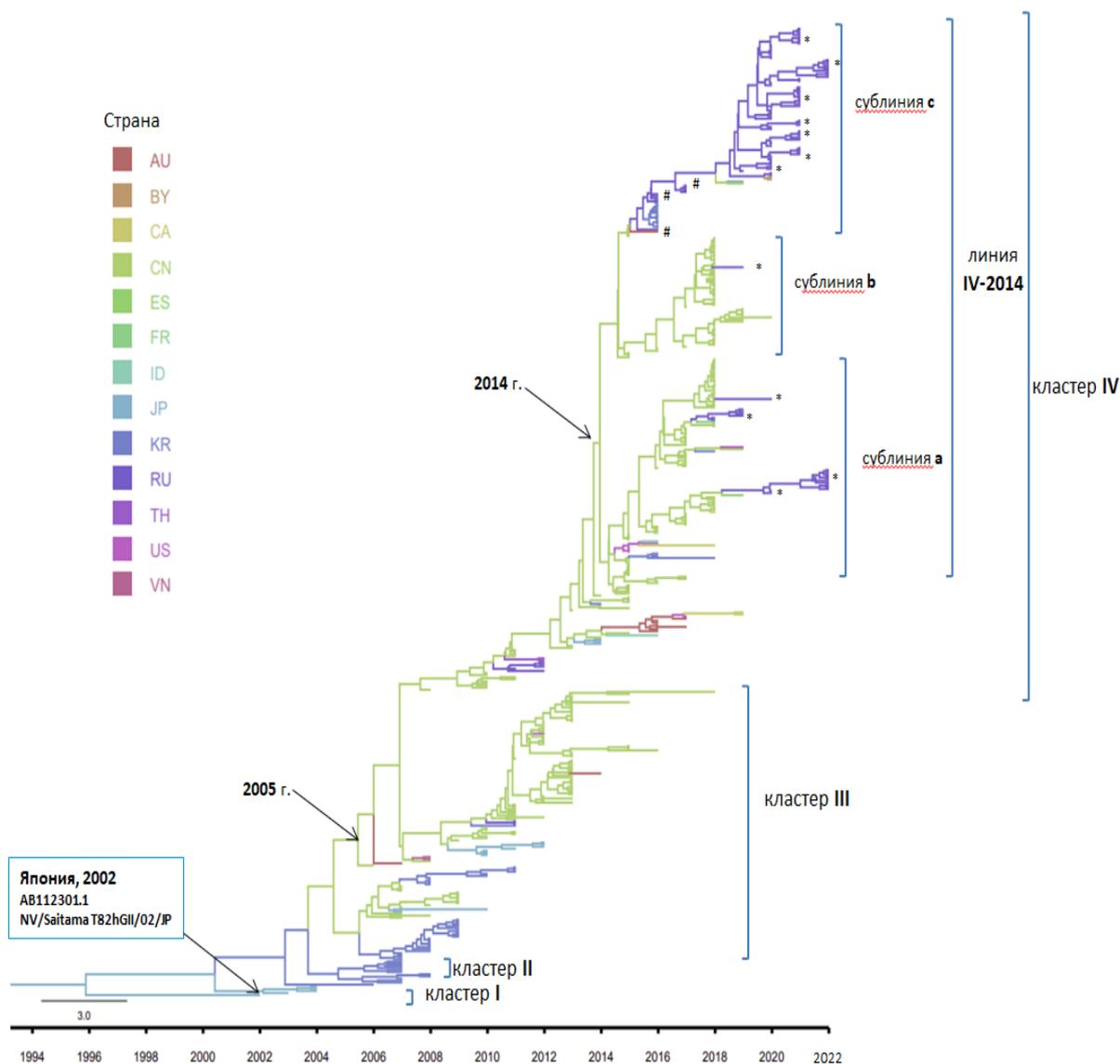


Рисунок 25 – Филогенетическое дерево, построенное на основе нуклеотидных последовательностей участка генома (384 н.о.) норовируса генотипа GII.3[P12], включающего зону соединения генов полимеразы и капсидного белка норовирусов GII.[P12], представленных в базе данных GenBank.

* - последовательности/группы последовательностей НВ, выявленных в Нижнем Новгороде

- последовательности/группы последовательностей НВ, выявленных на Азиатской части России

Названия стран даны по двухбуквенному коду международной организации по стандартизации (ISO):.

AU- Австралия, BY – Беларусь, CA – Канада, CN – Китай, ES – Испания, FR – Франция, ID – Индонезия, JP – Япония, KR – Республика Корея, RU – Россия, TH – Таиланд, US – США, VN - Вьетнам

На филогенетическом дереве (Рисунок 25) можно выделить четыре кластера. I-й кластер включает последовательности норовирусов, циркулировавших в Японии в 2002-2004 гг. Наиболее ранний изолят (AB112301.1 NV/Saitama T82hGII/02/JP) выявлен в префектуре Саитама, в образце копроматериала одного из пострадавших в ходе вспышки ОКИ в марте 2002 г., возникшей после посещения ресторана и употребления устриц. У больного были выявлены одновременно норовирусы шести генотипов – GI.2, GI.4, GII.3, GII.4, GII.5, GII.12, в том числе рекомбинант GII.3[P12] [Kageyama et al., 2004]. В кластер I входят также норовирусы GII.3[P12], выявленные в префектурах Хоккайдо и Чика, Япония, в 2004 г.

II-й кластер формируют последовательности норовирусов, циркулировавших в Южной Корее в 2006-2008 гг. Наиболее ранний штамм этого кластера, GU980585_CBNU1_2006_KR_2006, выделенный Yun SI с соавт. в Южной Корее в 2006 году, по мнению авторов, мог быть рекомбинантом между родительскими штаммами Guangzhou/NVgz01 генотипа GII.4_Asia_2003[P12] (Китай 2001 г., DQ369797.1) и Texas/TCH04-577/2004/US генотипа GII.3[P21] (США, 2004 г., AB365435.1) [Yun et al., 2010].

Между 2004 и 2005 гг. существовал общий предок норовирусов, сформировавших III-й кластер, к которому принадлежат норовирусы, циркулировавшие в странах Западно-Тихоокеанского региона (Япония, Китай, Южная Корея, Австралия, Вьетнам), а также два изолята, выделенные в 2011. г на территории азиатской части России (Новосибирск). Период циркуляции представителей этого кластера – 2006-2016 гг., только один изолят (MK614064 Hu/JSSZOB0306/CHN) выявлен в Китае в более поздние сроки – в марте 2018 года.

Между 2005 и 2006 гг. начал формироваться IV-й кластер, ранние линии которого включают последовательности норовирусов, циркулировавших как на территории Западно-Тихоокеанского региона – в

Китае в 2007-2015 гг., в Японии в 2014 г., в Австралии в 2016-2017 гг., так и за его пределами – в России в 2011-2012 гг. (в городах Новосибирск, Красноярск, Смоленск), в Юго-восточной Азии (Таиланд в 2012 г., Индонезия в 2016 г.), а также в США в 2015-2017 г., в Канаде в 2018-2019 гг.

Около 2014 г. в этом кластере сформировалась линия IV-2014, которая сразу разделилась на три независимо эволюционирующие сублинии – **a**, **b**, **c** (Рисунок 25). Норовирусы, выявленные на территории Нижегородской области, входят состав всех трех сублиний. Двадцать два изолята 2018-2022 гг. входят в сублинию **a**, которая содержит норовирусы из Китая, а также единичные изоляты из Южной Кореи (2018 г.), США (2019 г.) и Европы (Франция, 2018 г., Испания, 2019 г.).

Один нижегородский изолят (2019 г.) входит в сублинию **b**, которая представлена кроме него китайскими норовирусами 2015-2020 гг. и единичными изолятами из Австралии (2016 г.) и Южной Кореи (2018 г.).

Большинство нижегородских норовирусов (73), выявленных в 2019-2022 гг., располагаются в сублинии **c**, в которую входят норовирусы, циркулировавшие в Китае в 2015 г., в Южной Корее – в 2016 г., на азиатской части России (Новосибирск) в 2016-2017 гг. К этой линии относятся также единичные изоляты норовирусов, обнаруженных в Японии и на Тайване в 2019 г. и в Белоруссии в 2020 г.

Принадлежность анализируемых последовательностей генома нижегородских норовирусов к различным четко дифференцируемым филогенетическим сублиниям позволяет предположить, что циркуляция на территории Нижнего Новгорода рекомбинанта GII.3[P12] является результатом нескольких независимых заносов, либо непосредственно из стран Западно-Тихоокеанского региона (сублинии **a**, **b**), либо – через азиатскую часть России (сублиния **c**).

В целом, топология филогенетического дерева, в котором норовирусы, циркулировавшие одновременно на той или иной территории, оказались в разных генетических линиях и даже в разных кластерах, свидетельствует об их полифилетическом происхождении, обусловленным реализацией нескольких независимых событий рекомбинации между различными родительскими штаммами.

Использование для филогенетического анализа коротких последовательностей из региона генома, подверженного рекомбинации, имеет определенные ограничения, так как анализируемые штаммы могут быть результатом нескольких последовательных событий рекомбинации, что может привести к их некорректной кластеризации. Для преодоления в некоторой степени этих ограничений, нами были получены полные последовательности гена VP1 и проведен дополнительный анализ более протяженных последовательностей.

Для получения более длинных последовательностей, включающих полный ген VP1, были подобраны три пары праймеров для амплификации трех перекрывающихся участков. Полные гены VP1 были получены для 15 нижегородских изолятов (по 7 из сублиний **a** и **c**, один – из сублинии **b**). Был повторно проведен филогенетический анализ на основе 129 последовательностей (включая 15 – нижегородских), длина которых была не менее 1890 н.о. и содержала часть гена RdRp и полный ген VP1 (Рисунок 26).

Анализ полученного дерева показал, что распределение на ранее выделенные нами кластеры, а также на сублинии внутри линии IV-2014 в целом сохраняется. Нижегородские изоляты вошли в те же сублинии **a**, **b**, **c**, что и в исходном дереве. Некоторые китайские штаммы, распределенные в исходном дереве по трем сублиниям, в новом дереве образуют отдельную компактную группу. Такая топология

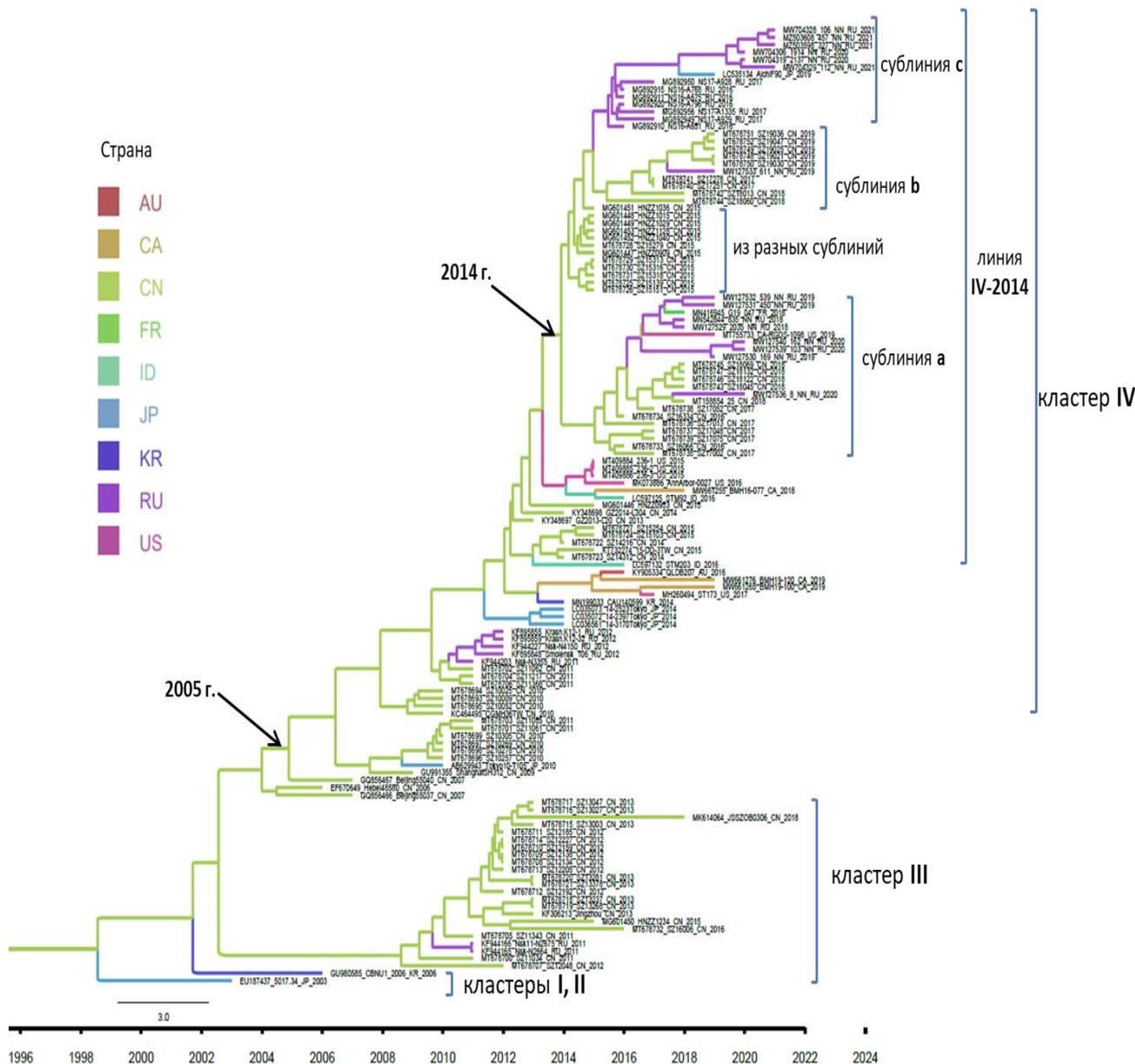


Рисунок 26 – Филогенетическое дерево, построенное на основе частичной нуклеотидной последовательности гена RdRp и полных нуклеотидных последовательностей гена VP1 норовируса генотипа GII.3[P12] (1890 н.о.).

NN - последовательности НВ, выявленных в Нижнем Новгороде
 NS, NSK - последовательности НВ, обнаруженных в Новосибирске (Азиатская часть России),

Krasn - последовательности НВ, обнаруженных в Красноярске (Азиатская часть России).

Страны названы в соответствии с двухбуквенным кодом Международной организации по стандартизации (ISO):

AU – Австралия, CA – Канада, CN – Китай, FR – Франция, ID – Индонезия, JP – Япония, KR – Республика Корея, RU – Россия, US – США

филогенетического дерева является косвенным свидетельством того, что рекомбинационные события происходили в Китае, и оттуда шло дальнейшее распространение сформировавшихся рекомбинантов, в том числе – на азиатскую и далее – на европейскую часть России.

Анализ области P2 пятнадцати секвенированных геномов нижегородских норовирусов показал вариабельность между ними по нуклеотидной последовательности 0,4-2,7 %, по аминокислотной последовательности – 0-1,3 %.

Ранее на территории Нижнего Новгорода норовирусы генотипа GII.3 встречались относительно редко и несли полимеразу P3 или P21 [Епифанова и соавт., 2014b]. На азиатской части России норовирусы генотипа GII.3 с полимеразами P3 и P21 занимали доминирующее положение в 2003-2004 и 2007-2012 гг., при этом рекомбинант с P12 был выявлен в период 2009-2012 гг. только в 1,3 % случаев [Zhirakovskaia et al., 2016, 2019]. В 2016-2018 гг. норовирусы GII.3[P12] были выявлены у 5,2 % взрослых, госпитализированных с норовирусной инфекцией в Новосибирске [Капустин и соавт., 2020].

На ряде других территорий рекомбинант GII.3[P12] также выявлялся в небольшом числе случаев – во Вьетнаме, Таиланде, Индонезии, составляя не более 4,4 % от общего числа типированных изолятов [Trang et al., 2012; Phumpholsup et al., 2015; Utsumi et al., 2021]. Выявленный на территории Австралии в 2007 г. в единичных случаях [Mahar et al., 2011], в дальнейшем он встречался чаще и в 2016 г. обнаружен в 11,3 % спорадических случаев норовирусной инфекции [Lun et al., 2018]. В Новой Зеландии он был причиной 9,7% норовирусных вспышек в 2015 г. и 10,2 % – в 2016 г. [Lun et al., 2018].

Норовирус GII.3[P12] активно циркулировал в разные периоды времени в Японии, Южной Корее и Китае. Так, в Японии этот рекомбинант доминировал при гастроэнтеритах у детей в четырех

префектурах в 2003-2004 гг. [Phan et al., 2006]. В Сеуле, Южная Корея, в период в 2007-2010 гг. такие штаммы занимали второе место в спектре генотипов норовирусов у детей, госпитализированных с острым гастроэнтеритом [Chung et al., 2010; Han et al., 2011]. Особенно широкое распространение получил данный рекомбинант в Китае. Он занимал второе место среди генотипов норовирусов, циркулирующих в Шанхае и восьми провинциях Китая в 2006-2007 гг. [Jin et al., 2008], а также в Ухани в 2007-2010 гг. [Wang et al., 2012]. В Чунцине, юго-западный Китай, его доля неуклонно росла начиная с 2010 г., и в 2013 г. он стал преобладающим генотипом [Lu et al., 2015]. Норовирус GII.3[P12] доминировал в городе Чжэнчжоу в период с сентября 2015 по март 2016 г. [Liu et al., 2018]. В Шанхае в 2012-2017 гг. он был вторым по частоте обнаружения генотипом при спорадическом норовирусном гастроэнтерите у детей до 5 лет [Lu et al., 2019], а в 2018 г. был отмечен значительный рост его выявляемости у амбулаторных взрослых пациентов с норовирусной диареей [Kuang et al., 2019].

В 2015-2019 гг. норовирус GII.3[P12] обнаружили в Канаде и США [Hasing et al., 2019; Casto et al., 2019]. По данным проекта Calicinet (CDC) этот генотип занял третье место в спектре норовирусов, выявленных при вспышках в США в 2019-2020 г. и составил 5,1%, в эпидсезон 2021-2022 гг. он занимал второе место с долей 7,1 % [Calicinet].

В работе Kendra J.A. с соавт. (2022), исследующей тенденции глобальной и региональной циркуляции норовирусов за период 1995–2019 гг. на основе анализа последовательностей из общедоступных баз данных, показано, что норовирусы генотипа GII.3[P12] составили 7,8 % из 4067 генотипированных по двум генам и депонированных за этот период рекомбинантных последовательностей [Kendra et al., 2022].

Ранее отмечалось, что циркуляция рекомбинанта GII.3[P12] ограничена Азиатско-Тихоокеанским регионом [Han et al., 2011; Wang et

al., 2012]. Проведенное нами исследование свидетельствует об активизации циркуляции норовируса GII.3[P12] на европейской части России, о расширении географии его распространения и росте эпидемического потенциала. Это подтверждает информация о его появлении в других странах Европы (Белоруссия, Франция, Испания), о чем свидетельствует депонирование соответствующих последовательностей в GenBank, а также данные Референс-центра по ОКИ по его выявлению в РФ [Государственный доклад, 2021].

В последующие сезоны генотип GII.3[P12] оставался на втором-третьем месте в генотиповом спектре норовирусов в Нижегородской области с долей 20,6%, 9,6% и 18,6% в 2021-2022, 2022-2023 и 2023-2024 гг., соответственно.

Генотип GII.17. В 2014-2015 гг. широкое распространение в азиатских странах приобрел новый вариант норовируса генотипа GII.17, обозначенный Kawasaki_2014. Предполагалось, что этот норовирус может обладать пандемическим потенциалом и прийти на смену генотипу GII.4, эпидемические варианты которого доминировали в мире с середины 90-х годов прошлого века [de Graaf et al., 2015]. В России описаны водные вспышки НВИ, обусловленные GII.17, в Хабаровском крае в марте-апреле 2015 года [Зайцева и соавт., 2015] и в Республике Северная Осетия-Алания в июне 2015 года [Малецкая и соавт., 2016].

Норовирус генотипа GII.17 в Нижнем Новгороде впервые был обнаружен в июне 2015 года [Елифанова и соавт., 2016a]. В 2016 г. норовирус GII.17 составил 20,0 % от числа типированных изолятов, и занял второе место после генотипа GII.4, который был определен в 60,0 % случаев. Норовирус GII.17 был идентифицирован также у лиц, инфицированных в ходе вспышки ОКИ в оздоровительном лагере в июле 2016 года. Все случаи выявления норовируса GII.17 пришлось на январь-

июль 2016 года, во второй половине года этот генотип в Нижнем Новгороде не обнаруживался [Епифанова и соавт., 2017d].

Норовирусы генотипа GII.17 разделяют на четыре кластера/варианта – А, В, С и D [Parra Et al. 2017]. К кластерам А и В относятся норовирусы, спорадически выявляемые в единичных случаях, начиная с 70-х годов прошлого века в странах Африки, Азии, Европы, Северной и Южной Америки. С появлением представителей кластера С в 2013 году и их распространением связан рост вспышечной заболеваемости НВИ в Юго-Восточной Азии в 2014-2015 гг. Несколько позже появились представители кластера D, которые кроме азиатских стран, были обнаружены в США, Канаде и Европе (Германия, Словения).

Филогенетический анализ на основе нуклеотидной последовательности участка, кодирующего N/S-домен капсидного белка VP1 15 нижегородских изолятов норовируса генотипа GII.17 позволил установить, что все они относятся к кластеру D. Норовирусы, выявленные при спорадической заболеваемости, родственны изолятам из Китая (гомология 99,5%-100%). Норовирусы, обнаруженные при групповом заболевании, идентичны друг другу по исследуемому участку генома и наиболее близки к изоляту 15-G1200/Gen/2015 (номер в GenBank KX244853), выявленному в Германии в октябре 2015 года (гомология 99,5%). При анализе участка гена, кодирующего РНК-зависимую РНК-полимеразу, установлено, что нижегородские изоляты имеют специфичность GII.P17 [Епифанова и соавт., 2017d]. Резкое снижение выявляемости норовируса GII.17 во второй половине 2016 г. и обнаружение его в 10% случаев в 2017-2018 гг. позволяло предположить, что норовирус GII.17 в основном исчерпал свой эпидемический потенциал и будет продолжать циркулировать с низкой частотой в качестве минорного генотипа. Аналогичная ситуация складывалась после 2011 года с норовирусом генотипа GII.12 [Епифанова и соавт., 2013b].

Действительно, норовирусы генотипа GII.17, вызвавшие подъем заболеваемости в Восточной Азии в 2014-2015 гг. и в дальнейшем распространившиеся по всему миру, в последние годы выявлялись в относительно небольшом проценте случаев [Shirai et al., 2024, Lu et al., 2023; Jacobsen et al., 2024]. Однако в сезон 2022-2023 гг. при мониторинге циркуляции норовирусов на территории Нижнего Новгорода наблюдалось увеличение доли GII.17[P17] в спектре выявляемых генотипов до 36,1 %. Причем это не сопровождалось увеличением частоты обнаружения норовирусов, напротив, показатель даже несколько снизился по сравнению с предыдущим сезоном (13,8 % – 9,9 %, соответственно). Для выявления особенностей новых штаммов данного генотипа был проведен филогенетический анализ на основе нуклеотидных последовательностей генома норовирусов GII.17, циркулирующих на территории Нижнего Новгорода, а также извлеченных из базы данных GenBank, результаты которого суммированы в статье [Eripanova et al., 2025].

Филогенетический анализ участка генома норовирусов, включающего зону перекрывания рамок считывания, кодирующих неструктурные и структурные белки (RdRp-VP1), показал, что 377 анализируемых последовательностей разделились на четыре кластера – А, В, С и D. При этом нижегородские изоляты 2018-2022 гг. относятся к кластеру D, широко распространенному в мире в последние годы (Рисунок 27).

Кластер С, по нашим данным, разделяется на два субкластера. Мы выделили субкластер С1, представители которого, как показал филогенетический анализ, выявлялись не только в Азиатских странах, но присутствовали в Европе и Латинской Америке в 2013-2016 гг. [Brown et al., 2019, Schmitz et al., 2023, Tinker et al., 2021] и после 2016 г. в мире не обнаруживались. Другая группа, в которую вошли нижегородские изоляты 2023 года, а также часть изолятов 2022 г. и один – 2021 г. кластеризуются

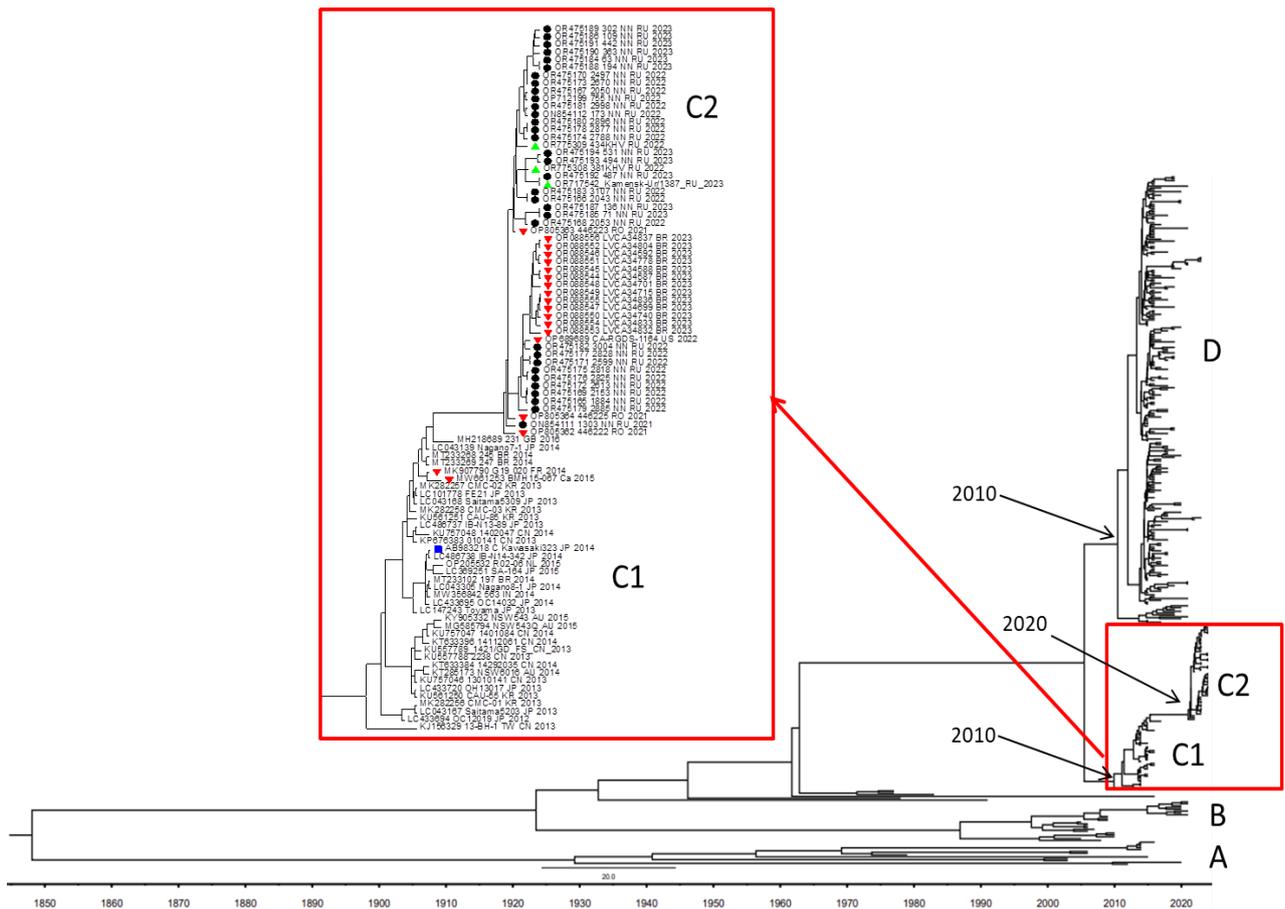


Рисунок 27 – Филогенетическое дерево на основе последовательностей участка RdRp-VP1 норовирусов генотипа GII.17 (525 н.о.) Синий квадрат – референсный штамм кластера С, черные кружки – НВ, выявленные в Нижнем Новгороде, зеленые треугольники – НВ, выявленные в других регионах России, красные треугольники – НВ субкластера С2, выявленные в других странах

с норовирусами из Румынии (2021 г.), США (2022 г.) и Бразилии (2023 г.). На основании топологии филогенетического дерева, построенного с использованием НП фрагмента VP1-RdRp, эта группа может рассматриваться как «дериват» норовирусов субкластера С1, циркулировавших в 2012-2016 гг., и представлять собой новый субкластер С2 генотипа GII.17.

Филогенетический анализ гена VP1, VP2 и RdRp, проведенный на основании 238, 216 и 215 последовательностей, соответственно,

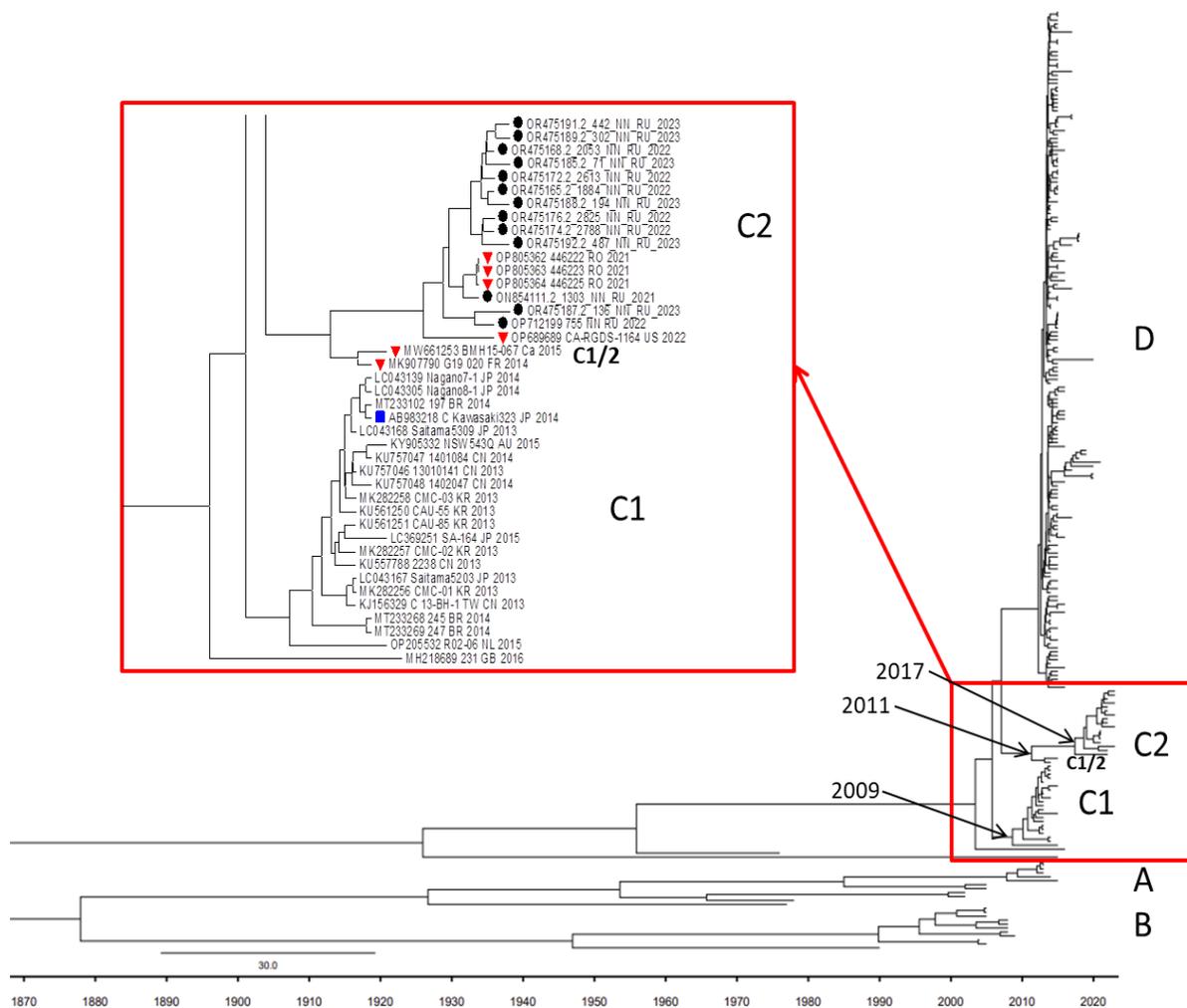


Рисунок 28 – Филогенетическое дерево на основе нуклеотидных последовательностей полного гена VP1 норовирусов генотипа GI.17 (1632 н.о.)

Синий квадрат – референсный штамм кластера С, черные кружки – НВ, выявленные в Нижнем Новгороде, красные треугольники – НВ субкластера С2, выявленные в других странах

продемонстрировал несколько иную картину: топология филогенетических деревьев свидетельствовала, что представители субкластера С2 произошли не от С1, а эволюционировали от общего для кластеров С и D предка, существовавшего в 2003-2005 гг.

Промежуточным звеном в ходе этой эволюции явились норовирусы FR_2014 и Ca_2015, которые мы отнесли к субкластеру С1/2 (Рисунок 28, ген VP1).

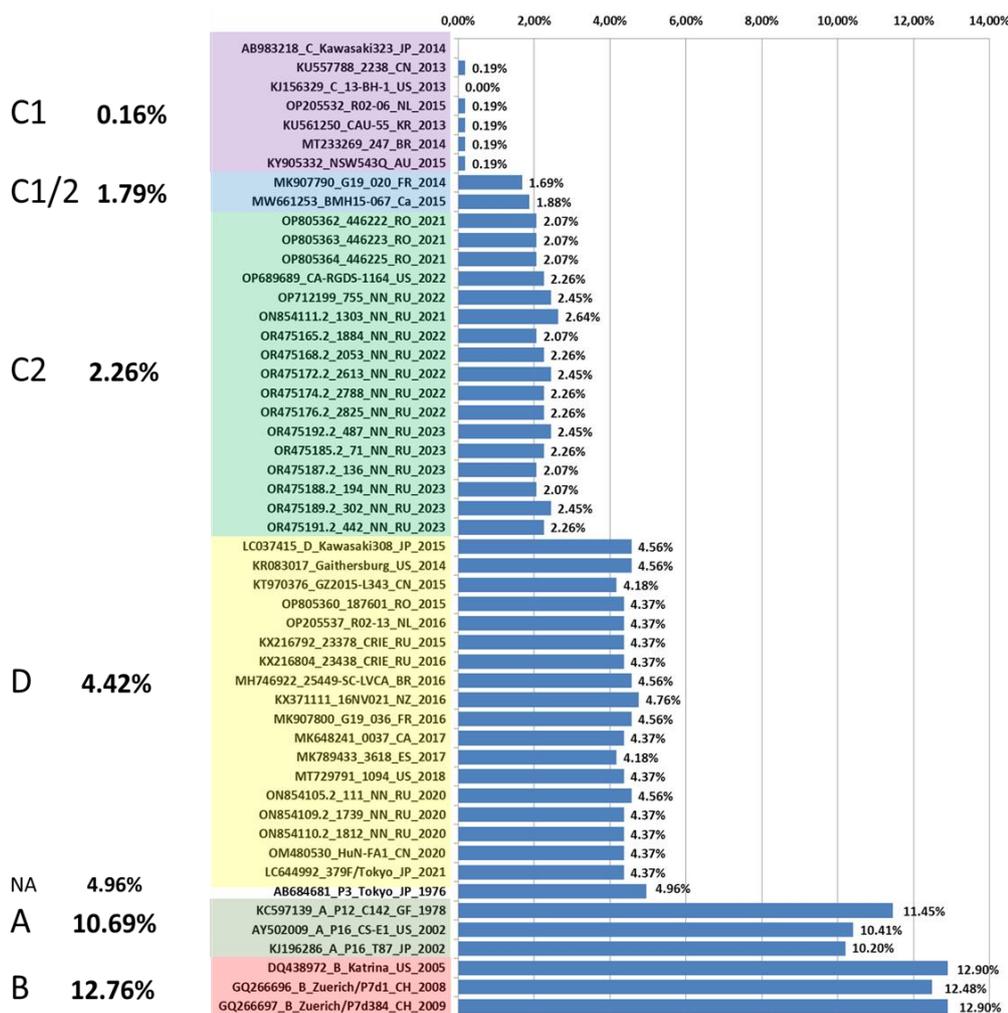


Рисунок 29 – Распределение различий (выраженных в процентах) в аминокислотных последовательностях, относительно референсного штамма субкластера C1 AB983218_C_Kawasaki323_JP_2014 (модель Пуассона)

Пять изолятов, отнесенных нами к субкластеру C2, и два – к субкластеру C1/2, ранее были включены в анализ почти полных нуклеотидных последовательностей, проведенный Dinu S. и соавт. (2023) при исследовании крупной вспышки норовирусной инфекции в Румынии в 2021 г. Авторы показали, что эти геномы попадают в отдельную кладу/кластер генотипа GII.17[P17], в отличие от ранее описанных клад/кластеров Kawasaki, но затруднились определить, представляют ли потенциальные новые клады, выявленные в их исследовании, переходные или успешные, закрепившиеся варианты [Dinu et al., 2023].

Принадлежность данных семи изолятов к кластеру С, а не к отдельным новым вариантам, как предположили Dinu (2023), на наш взгляд, подтверждается оценкой процента различий в аминокислотных последовательностях белка VP1 этих изолятов, которая составляет 2,26 % с представителями кластера С и существенно больше – с представителями кластеров D (4,42 %), А (10,69 %) и В (12,76 %) (Рисунок 29). Критерий выделения отдельных вариантов внутри генотипа, составляющий более 4,1-5 % различий в полной аминокислотной последовательности белка VP1, был предложен международной группой по классификации норовирусов для вариантов норовируса генотипа GII.4 и экстраполирован на другие генотипы [Bok et al., 2009; Zheng et al., 2010; Sang, Yang, 2018].

Наши данные показали, что представители субкластера С2 получили распространение в России, а также циркулируют в Европе, США и Латинской Америке (Бразилия). Норовирусы, последовательности которых кластеризуются с нижегородским штаммом ON854112_173_NN_RU_2022, судя по представленным в статье Eftekhari M. (2023) филогенетическим деревьям, обнаружены также и в Иране в 2021 г. [Eftekhari et al., 2023].

Представители нового субкластера несут ряд замен в аминокислотной последовательности белка VP1, находящихся вблизи конформационных антигенных эпитопов, блокируемых нейтрализующими антителами. Эти замены отличают их как от представителей субкластера С1, так и от представителей широко распространенного в последние годы кластера D и могут способствовать ускользанию от ранее сформированного иммунитета к норовирусу генотипа GII.17. Решающее значение пяти аминокислотных остатков (а именно 293Q, 294I, 295N, 296Q и 299R), формирующих блокирующий эпитоп кластера IIIb (кластер D) подчеркивалось в предыдущих исследованиях [Yi et al., 2021]. Наличие

Штаммы субвариантов С2 и С1/2 обладают сайтом связывания с HBGA, несущим замену V444/442Y. Наличие тирозина (Y) в данной позиции, как было показано ранее, позволяет новым вариантам генотипа GII.17 (С и D) эффективно связываться с рецепторами хозяина, в отличие от представителей вариантов А и В [Qian et al., 2018]. Ранние штаммы, несущие в данной позиции валин (V), не обеспечивающий необходимого Ван-дер-Ваальсова взаимодействия с фукозой, проявляли слабую связывающую способность с HBGA хозяина. Интересно отметить, что из всех ранних норовирусов генотипа GII.17 только штамм Токуо_JP_1976 также имеет в данной позиции тирозин.

Аминокислотные замены, выявленные нами для VP1 норовируса субварианта С2 были нанесены на следующие структурные модели: Р-домен норовируса GII.17 Kawasaki323 (вариант С1), и Р-домен норовируса GII.17 Kawasaki308 [Singh et al., 2015]. Полученные пространственные модели наглядно демонстрирует относительно небольшое число аминокислотных замен по сравнению с субвариантом С1 и множественные замены по сравнению с вариантом D (Рисунок 31).

Ранее на основании филогенетического анализа последовательностей гена ORF2 и аминокислотных замен в белке VP1, было высказано предположение, что вариант С, возникший в 2012 г., мог произойти от вируса, подобного GII.17_1976 г. [Mori et al., 2017; Tohma et al. 2018], однако по неизвестным причинам не обнаруживался в течение 37 лет [Qian et al., 2018]. Полученные в нашем исследовании результаты показали возвращение в активную циркуляцию варианта С, который, не циркулировал с января 2016 года. Данные об аминокислотных заменах в субварианте С2, еще более сближающих его с изолятом Токуо_JP_1976, свидетельствуют о том, что эволюция этой филогенетической линии

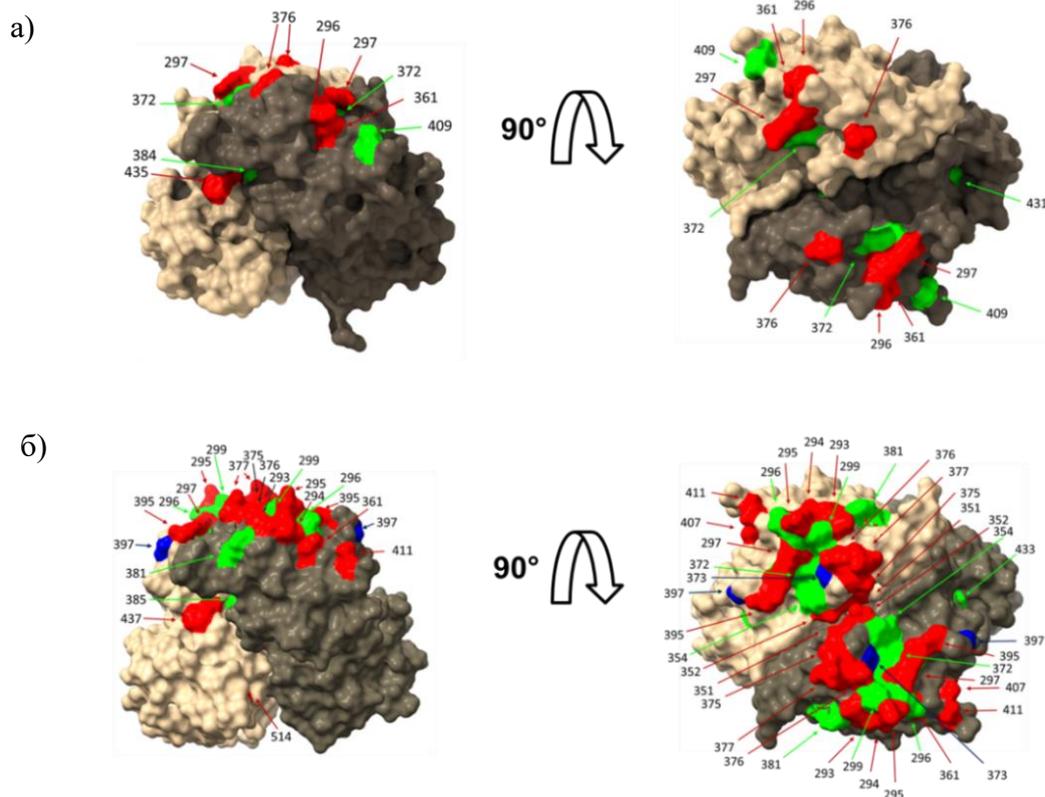


Рисунок 31 – Пространственные модели Р-домена белка VP1 норовирусов генотипа GI.17[P17], вид сбоку и сверху (поворот на 90°):

а) построена на основе Р-домена штамма Kawasaki323_JP_2014, номер PDB – 5F4M (PDB DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb5f4m/pdb>);

б) построена на основе Р-домена штамма Kawasaki308_JP_2015, номер PDB – 5F4O (PDB DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb5f4o/pdb>);

Темный оттенок – субъединица А, светлый оттенок – субъединица В, Синим цветом обозначены делеции, красным – изменение полярности и/или заряда аминокислот, зеленым – полярность и/или заряд аминокислоты не изменились.

продолжается в последнее десятилетие, имеет характер сближения с предковым штаммом, причем в течение четырех лет (2017-2020 гг.) эти процессы носили скрытый характер.

По данным сайта CDC генотип GI.17 в эпидсезоне 2022-2023 гг. вышел на второе место после GI.4 [CaliciNet]. Отмечено увеличение доли генотипа GI.17 в Российской Федерации в 2022 и 2023 гг. [Гоударственный доклад 2023, 2024; Быков и соавт., 2023]. Однако заметного влияния на заболеваемость норовирусной инфекцией появление этого варианта не оказало.

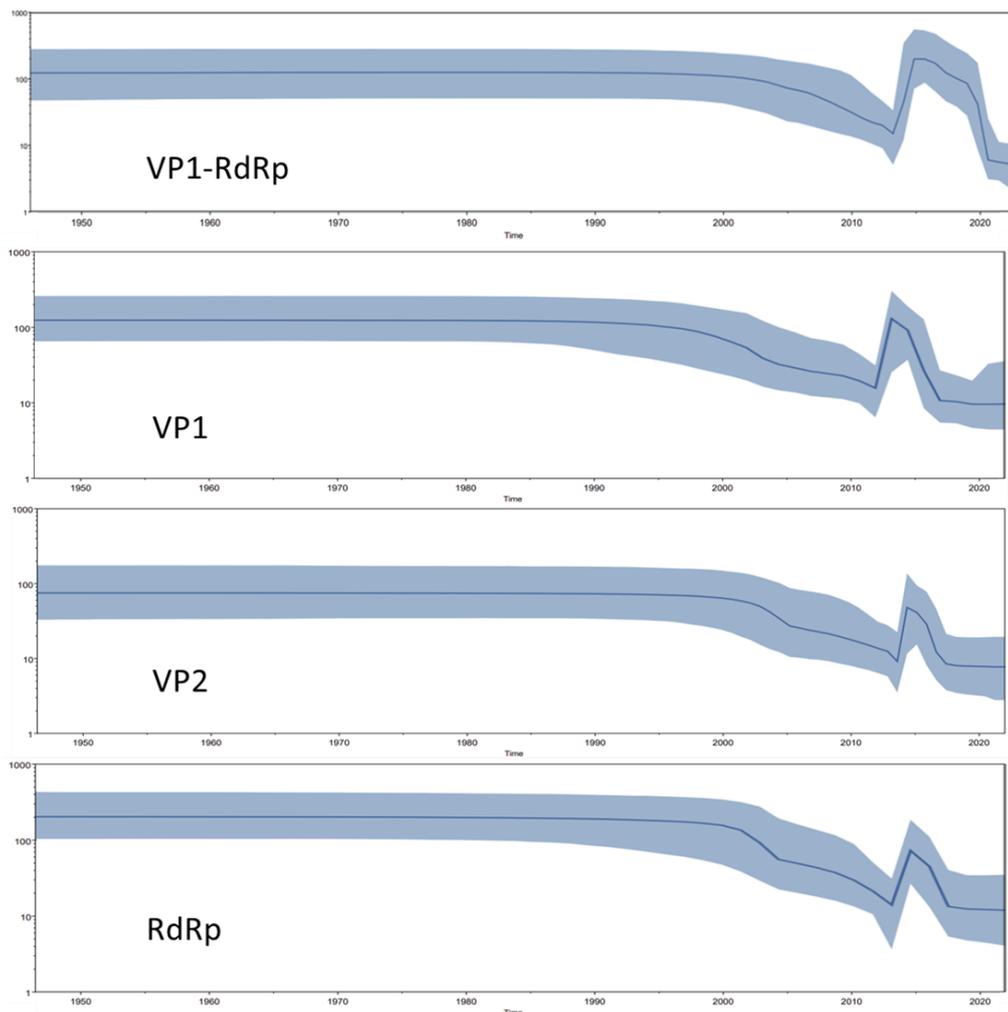


Рисунок 32 – Графики демографической истории, реконструированные на основе нуклеотидных последовательностей участка RdRp-VP1 и генов VP1, VP2, RdRp норовирусов генотипа GII.17[P17].

По оси X отложено время в календарных годах. По оси Y показан эффективный размер популяции вируса, представляющий количество геномов, эффективно способствующих возникновению новых инфекций. Линия в центре отображает медианные значения в рамках 95% интервала заданной плотности

Проведенный нами демографический анализ с использованием Bayesian skyline plot (BSP) [Drummond, 2005] на выборках для участка RdRp-VP1 и полных генов VP1, VP2, RdRp показал уверенное снижение эффективного размера популяции (effective population size, EPS) вируса, которое стало явным после 2005 года (Рисунок 32). Около 2015 года отмечен пик подъема EPS, который для структурных и неструктурных белков смещен на 1 год, а для участка RdRp-VP1 – растянут на два года,

после чего это значение опять снизилось, и наблюдалась тенденция выхода на плато. Аналогичные результаты были получены Sang и Yang (2018 г.) на основе гена VP1, что свидетельствовало о существовании эпидемического пика в 2014-2015 г. в период появления и распространения представителей кластеров С и D [Sang, Yang, 2018]. Появление новых субкластеров C1/2 и C2 не отразилось на значении EPS. Действительно, мы не наблюдали в сезон 2022-2023 гг. увеличения частоты обнаружения норовирусов, напротив отмечалось некоторое снижение данного показателя по сравнению с предыдущим сезоном (с 13,8 % до 9,9 %, соответственно).

Проведенный в данном исследовании анализ частичных последовательностей генома норовирусов, включающих зону перекрывания генов неструктурных и структурных белков (RdRp-VP1), позволил также показать возвращение в циркуляцию в 2018 году представителей кластера В генотипа GII.17, не выявлявшегося в мире с 2009 г. Норовирусы с капсидом GII.17/V были выявлены в сточных водах в Южной Африке в 2018-2022 гг., в ассоциации с полимеразам Р7 и Р17 [Mabasa et al., 2022]. Эволюция этого кластера, по всей вероятности, в скрытой форме, продолжалась на Африканском континенте. Для детального анализа необходимы более протяженные нуклеотидные последовательности генома данных норовирусов.

На момент проведения нашего исследования в базе данных GenBank присутствовало всего 5 полных и около 50 частичных последовательностей, характеризующихся признаками выявленного нами субкластера C2. Однако мы ожидали появления новых последовательностей со схожими характеристиками в ближайшем будущем. Действительно, в работе Chhabra P. и соавт., опубликованной осенью 2024 года, показана активизировавшаяся циркуляция норовирусов GII.17 в шести европейских странах и США в 2023–2024 годах [Chhabra et

al., 2024]. Филогенетический анализ полученных авторами полных и частичных последовательностей выявил родство большинства из них со штаммами Romania-2021, которые, по нашим данным, относятся к субкластеру C2.

Таким образом, вероятно, что подкластер C1 будет переименован в «Kawasaki-2014», кластер D – в «Kawasaki-2015», подкластер C2 – в «Romania-2021». Однако на данном этапе, по нашему мнению, целесообразно использовать обе терминологии для сохранения связи с ранее предложенной внутритиповой дифференциацией норовирусов генотипа GII.17[P17] [Parra et al., 2017; Sang, Yang, 2018]. Более того, альтернативные названия для кластеров A и B пока не предложены.

Полученные результаты позволяют получить дополнительную информацию для характеристики эволюционных особенностей норовирусов различных генотипов. Ранее была предложена концепция эволюционирующих и статичных генотипов норовирусов [Parra et al., 2017]. К эволюционирующим был отнесен только GII.4, у которого с 90-х годов прошлого века происходила смена эпидемических вариантов каждые 2-3 года, с полным вытеснением предыдущего варианта последующим, и к 2012 году насчитывалось уже одиннадцать вариантов данного генотипа. У статичных генотипов количество вариантов существенно меньше, и они коциркулируют в течение многих лет, эволюционируя параллельно. В частности это было подтверждено нами для генотипа GII.6 [Елифанова, 2015].

Однако вариант GII.4 Sidney циркулирует в мире уже более 10 лет с 2012 года и эволюционирует не благодаря мутациям в гене основного структурного белка, которые и приводят к формированию новых эпидемических вариантов, а за счёт приобретения иных генов неструктурных белков в процессе рекомбинации [Parra et al., 2019]. Новые варианты генотипа GII.4 – Hong Kong2019[P31] и San-Francisco_2017[P31]

антигенно отличаются от ранее циркулировавших, выявлены в ряде стран Европы и Азии, но циркулируют более 7 лет, не вызывая крупных вспышек. Пока не ясно, будет ли реализован пандемический потенциал этих вариантов или они являются примером подавленной циркуляции минорных вариантов норовируса [Tohma et al., 2024].

Генотип GII.17, напротив, проявил черты эволюционирующего генотипа, когда кластер С вскоре после возникновения в 2012 гг., уже в 2014-2015 гг. был внезапно вытеснен доминантным кластером D. Представители последнего циркулировали в качестве минорных в последующие годы. Однако показанное в нашем исследовании возвращение в активную циркуляцию представителей кластера С в 2022-2023 гг., а также обнаружение штаммов кластера В после почти десятилетнего перерыва свидетельствует о том, что продолжается коциркуляция вирусов, относящихся к нескольким независимо эволюционирующим кластерам генотипа GII.17. Этот факт, по всей вероятности, подтверждает его принадлежность к статичным генотипам и согласуется с предположением, о том, что для норовирусов, не относящихся к GII.4 характерна линейная эволюция без замены вариантов, которая обусловлена минимальными изменениями на уровне белков за счет более высокого соотношения синонимичных замен по сравнению с несинонимичными, поскольку VP1 этих вирусов находится под сильными эволюционными ограничениями и не может накапливать аминокислотные замены [Tohma et al., 2018].

Для лучшего понимания пространственно-временной динамики этого генотипа, а также изучения эволюционных процессов в популяции норовируса в целом необходимо проведение постоянного наблюдения за его циркуляцией и ретроспективных исследований на основе архивных образцов.

Генотип GII.7. В эпидсезон 2023-2024 гг. при мониторинге циркуляции норовирусов на территории Нижегородской области после спада показателя в двух предыдущих сезонах зафиксировано увеличение частоты их обнаружения до 14,9 %. Это могло быть связано с выходом на доминирующие позиции норовирусов ранее редкого генотипа GII.7[P7], который составил 42,9 % из 70 типированных изолятов. В Нижнем Новгороде ранее он обнаруживался только в единичных случаях в 2006, 2014 и в 2019 годах.

В базе данных GenBank по состоянию на 17.11.2024 мы обнаружили 273 последовательности из 25 стран мира, которые по участку N/S-домена гена VP1 типированы как GII.7 с помощью системы Human calicivirus Typing tool. Байесовский филогенетический анализ показал, что общий предок для данных штаммов существовал в 1974 г. [Епифанова Н.В. и соавт., 2025]. Анализируемые последовательности сгруппировались в четыре кластера (I-IV) (Рисунок 33).

В основании филогенетического дерева располагаются архивные штаммы из Гон-Конга 1976 г. с полимеразой [P36], из США 1988 г. – с [P8] и из США 1994 г. – с [P7]. В кластеры I, II и III входят последовательности норовирусов генотипа GII.7[P7], циркулировавших в 1999 – 2009, 2006-2020 и 2010-2023 гг., соответственно, в Америке (США, Бразилия, Аргентина, Мексика, Чили), Азии (Япония, Индия, Китай, Сингапур, Южная Корея, Таиланд, Бутан), Европе (Швеция, Италия, Нидерланды, Испания, Финляндия, Великобритания), Африке (ЮАР) и Австралии. В России единичные штаммы были выявлены в Нижнем Новгороде в 2006, 2014 и 2023 гг. и в Новосибирске в 2006, 2010 и 2012 гг.

Кластер IV формируют последовательности норовирусов генотипа GII.7[P7], выявленных в 2011-2020 гг. в США, Бразилии, Парагвае, Японии, Таиланде, Нигерии, Испании, Великобритании, Австралии, а также двух российских штаммов, обнаруженных в Нижнем Новгороде в

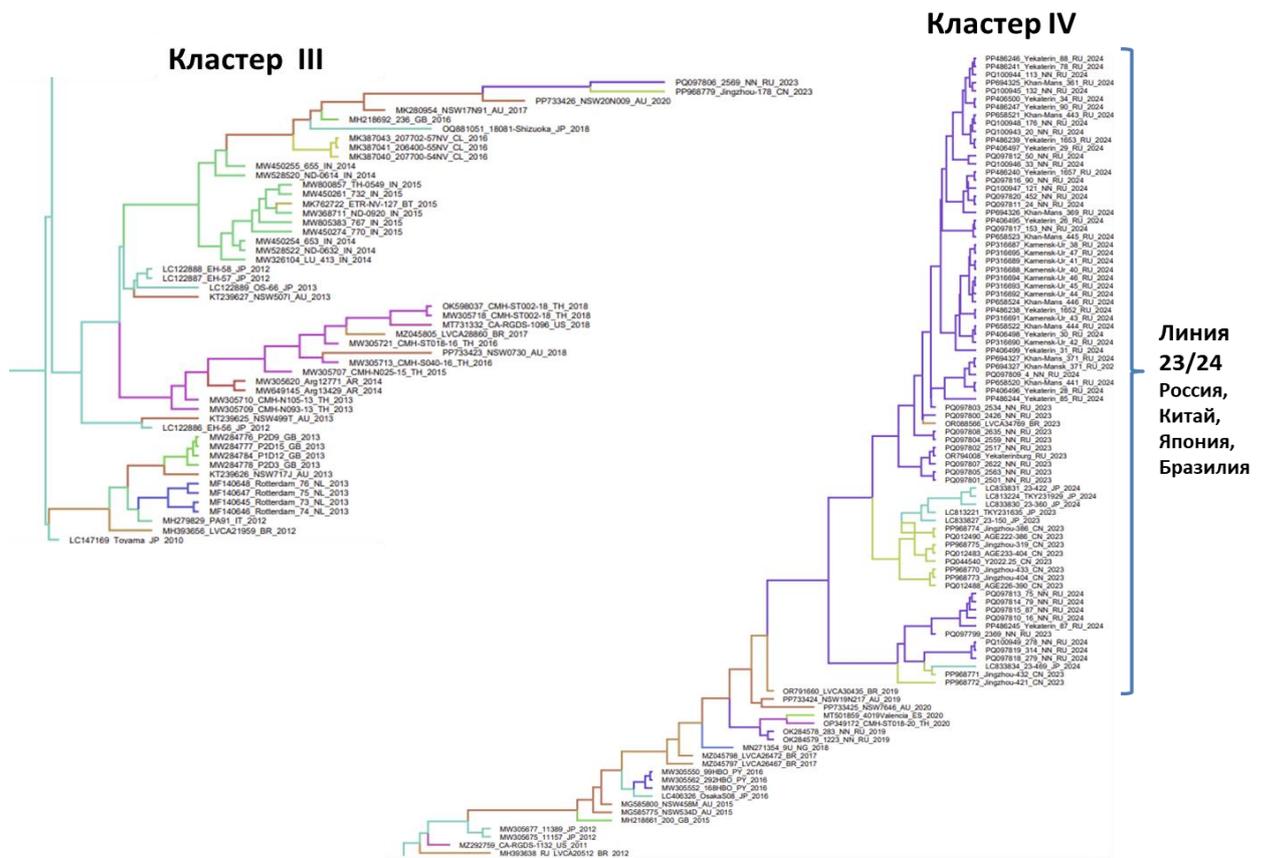
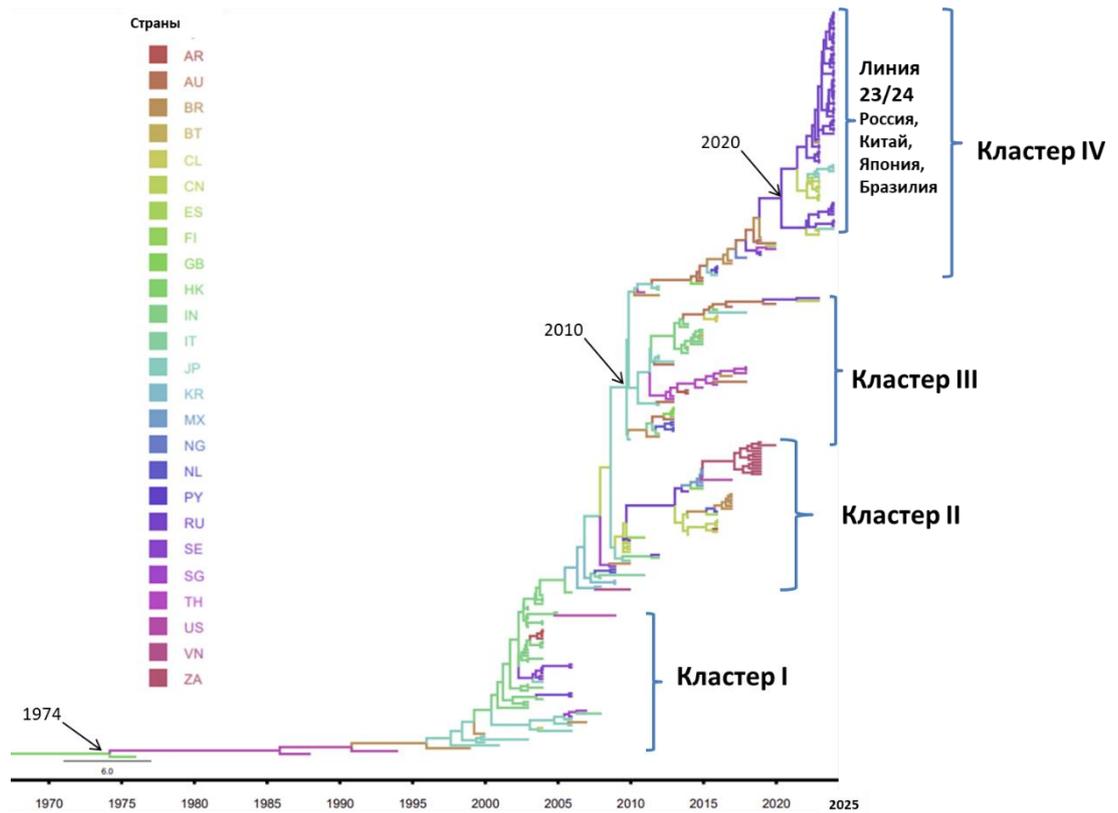


Рисунок 33 – Филогенетический анализ на основе нуклеотидных последовательностей N/S -домена гена VP1 норовирусов генотипа GII.7[P7] (249 н.о.)

2019 г. В 2023-2024 гг. в данном кластере сформировалась обширная филогенетическая группа, в которую входят в общей сложности 78 последовательностей норовирусов, выявленных на территории России – в Нижегородской, Свердловской (Екатеринбург, Каменец-Уральский) и Тюменской (Ханты-Мансийск) областях, а также в Китае, Японии, Бразилии. Ближайший общий предок этой группы существовал в 2020 г.

Проведенный филогенетический анализ показал широкую географическую распространенность норовируса генотипа GI.7, который на протяжении почти пяти десятилетий выявлялся в разных странах мира в единичных случаях, представляя собой минорный генотип. В нашем исследовании показана активизация его циркуляции и доминирование в регионе Российской Федерации в 2023-2024 гг.

Генотип GI.5[P5]. Норовирус в настоящее время признан ведущим этиологическим агентом вспышек ОГЭ в организованных коллективах. Причем, несмотря на типичную осенне-зимне-весеннюю сезонность норовирусной инфекции, нередки групповые заболевания в детских оздоровительных учреждениях в летний период. Была проведена идентификация и филогенетическая характеристика этиологического агента вспышки ОГЭ в одном из детских санаториев Нижегородской области, зарегистрированной в июне 2023 г. [Епифанова Н.В. и соавт. 2024].

Было исследовано 86 образцов биоматериала, поступивших из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области», полученных от 60 человек (дети – 34, взрослые – 26), на наличие ротавирусов, норовирусов геногрупп I/II, аденовирусов группы F, других аденовирусов, астровирусов, энтеровирусов, парэховирусов, SARS-CoV-2.

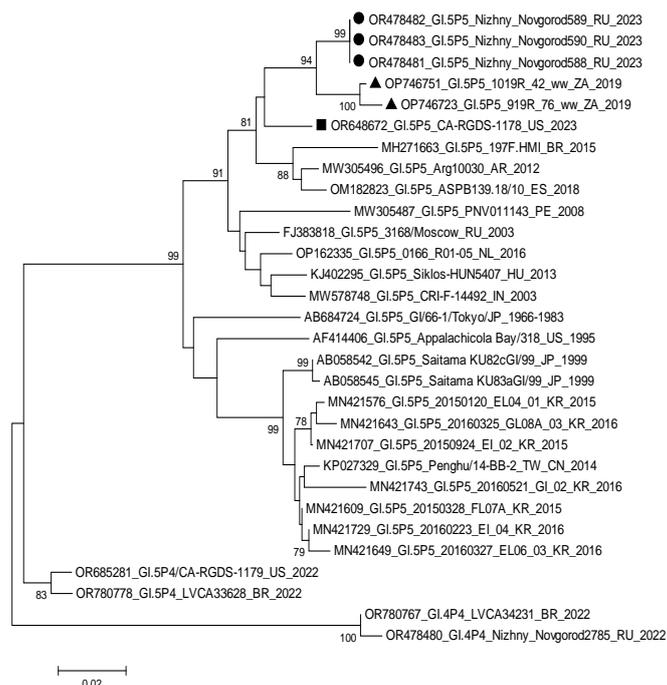


Рисунок 34 – Филогенетический анализ на основе последовательностей участка зоны соединения генов полимеразы и капсидного белка норовирусов генотипа GI.5[P5] (459 н.о.)

- - НВ, выявленные в Нижнем Новгороде
- ▲ - НВ, выявленные в Южной Африке
- - НВ, выявленный в США

С помощью тест-системы «АмплиСенс ОКИ виро-скрин-FL» (ЦНИИЭ, Москва) в фекалиях 11 детей с ОГЭ обнаружены норовирусы. Из шести образцов получены ампликоны, соответствующие участку соединения генов неструктурных и структурных белков (RdRp-VP1, 544 н.о.) и/или участку гена полимеразы (275 н.о.) генома норовируса. При секвенировании и последующем анализе полученных нуклеотидных последовательностей в онлайн-сервисе Calicivirus typing tool установлен генотип норовируса – GI.5[P5]. Генотип GI.5[P5] ранее выявлялся редко.

Поиск с помощью онлайн-сервиса BLAST позволил обнаружить в базе данных GenBank по состоянию на 01.01.2024 только 23 нуклеотидные последовательности, имеющие по участку RdRp-VP1 генетическое сходство с полученными нами последовательностями в диапазоне 90,7 %–97,5 %. При филогенетическом анализе методом Neighbor-joining (Рисунок

34) ближайшими «соседями» нижегородских изолятов оказались норовирусы, выделенные из сточных вод в Южной Африке в 2019 г. (отличия 2,5 % и 2,9 %) и из фекалий человека в США в марте 2023 г. (отличие 4,6 %). Остальные последовательности, отличавшиеся на 4,2 %–9,3 %, были определены в единичных случаях при идентификации штаммов норовирусов, циркулировавших в период с 1966 по 2022 гг. в России, странах Европы, Азии и Америки.

По данным проекта Calicinet (CDC, США), частота обнаружения данного генотипа при вспышках НВИ в США за период сентябрь – декабрь 2023 г. составила 34,5 %, что в совокупности с полученными нами результатами, может свидетельствовать о потенциале его дальнейшего эпидемического распространения.

С использованием on-line сервиса для автоматического генотипирования норовирусов были проанализированы также 215 представленных в базе данных GenBank без указания генотипа и/или геноварианта нуклеотидных последовательностей участков генома норовирусов, обнаруженных в 2005-2008 гг. в ряде городов России (Москва, Санкт-Петербург, Челябинск, Нижний Новгород, Пенза, Подольск, Махачкала, Тюмень, Новосибирск) [Podkolzin A. et.al., Vodnev S. et.al., Zhirakovskaya E. et.al., 2005-2009]. Установлено, что кроме генетических вариантов норовирусов, выявленных нами, в России циркулировали норовирусы генотипов GI.a, GI.b., GI.1, GI.2, GI.3, GI.4, GI.5, GI.7, GII.5, GII.8, GII.16, геновариантов GII.4 Hunter 2002, GII.4 Farmington Hills2004, а также рекомбинанты GI.Pb-GI.6, GII.P5-GII.16, GII.P12-GII.10. Это позволило дополнить картину молекулярно-генетического разнообразия норовирусов, распространенных на территории России, и расширить информационную базу для эпидемиологического надзора за норовирусной инфекцией в нашей стране [Епифанова и соавт., 2013а].

Данные о периодическом увеличении доли не-GII.4 генотипов в генетической структуре норовирусных популяций свидетельствует о том, что эпидемический процесс норовирусной инфекции определяется не только появлением новых вариантов доминирующего в течение двух последних десятилетий в мире норовируса GII.4, но и активизацией циркуляции норовирусов других генотипов, вероятно, приобретающих селективные преимущества в результате генетической изменчивости и ухода из-под прессинга коллективного иммунитета, сформированного преобладавшими в предыдущий период антигенными вариантами. Мониторинг циркуляции норовирусов на основе их генотипирования, регламентируемый, в частности, методическими указаниями по эпиднадзору за норовирусной инфекцией [МУ 3.1.1.2969-11], позволяет проводить раннее выявление новых вариантов вируса, способных вызвать рост заболеваемости норовирусной инфекцией.

5.2.3 Разработка базы данных «Нуклеотидные последовательности генома норовирусов (NoroGen)»

Мониторинг циркуляции многочисленных генетических вариантов норовируса, проводимый во многих странах мира сопровождается появлением в международных базах новых нуклеотидных последовательностей их генома. В настоящее время в базе данных GenBank содержится более 145 тысяч последовательностей генома норовирусов. Формирование выборок нуклеотидных последовательностей (НП) для анализа в каждом конкретном случае представляет собой довольно трудозатратную задачу. Создание компактной, структурированной базы данных, содержащей извлеченные из GenBank и охарактеризованные по ряду параметров нуклеотидные последовательности, может быть полезно для решения этой задачи.

С целью оптимизации проведения научных исследований в области молекулярной эпидемиологии норовирусной инфекции путем внедрения современных технологий для хранения и обработки молекулярно-генетических данных нами была сформирована база данных (БД) *NoroGen*, содержащая полногеномные последовательности норовирусов, извлеченные из базы данных *GenBank* [Епифанова, Епифанов, 2019]. В дальнейшем она была пополнена представленными в *GenBank* частичными последовательностями норовирусов, циркулировавшими на территории России [Епифанова, Епифанов, 2021].

Для формирования третьей версии БД *NoroGen* по ключевым словам «*Norovirus complete genome*» из базы данных *GenBank* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>), доступной на сайте Национального института биотехнологической информации (NCBI), США, были извлечены полные нуклеотидные последовательности генома норовирусов, (длиной ~7500 нуклеотидов) и ранжированы по номеру доступа в *GenBank* (Accession). После сопоставления со списком последовательностей БД *NoroGen* (версия 2.0, 2021 г.) были выявлены и внесены в БД новые последовательности, депонированные в *GenBank* после 02.06.2021 г. Кроме того, для пополнения БД использован доступный на сайте Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), США, онлайн-сервис *Human calicivirus Typing tool* [<https://calicivirustypingtool.cdc.gov/gebali.cgi>], содержащий списки номеров в *GenBank* референсных последовательностей (полных и частичных) разных G-генотипов и [P]-типов, а также полных и почти полных (длиной ~7000 н.о.) последовательностей, содержащих в названии изолята слова «*Norovirus complete cds*» .

В качестве ключевых слов для извлечения частичных нуклеотидных последовательностей норовирусов, циркулировавших на территории

Российской Федерации, были использованы фамилии отечественных авторов, осуществивших депонирование в GenBank.

Полные/почти полные нуклеотидные последовательности обозначены «с» – от англ. complete, частичные – «р» – от англ. partial.

Далее последовательности были дополнены сопутствующей информацией: данными о длине последовательности, стране (по РФ – о регионе) и дате получения вирусосодержащего образца, о хозяине вируса, дате отправки последовательностей для регистрации и дате опубликования в GenBank, ссылки на статьи, в которых они упоминаются, а также фамилия первого автора.

Все последовательности были протестированы с помощью онлайн-сервиса Human calicivirus Typing tool для определения геногруппы (genogroup), а также типа и субтипа норовируса по двум открытым рамкам считывания – ORF1 и ORF2, кодирующим РНК-зависимую РНК-полимеразу (polymerase type, polymerase subtype) и капсидный белок VP1 (capsid type, capsid subtype), соответственно [Chhabra et al. 2019, 2020; Tatusov et al., 2021]. Результат типирования отражен также в виде комбинации по обеим рамкам считывания (G[P]-type).

Исходные данные и результаты первичного анализа представлены в виде Excel-таблицы, включая сводную таблицу для агрегации и детализации информации (Таблицы 3, 4, Рисунок 35). Для программной обработки и интеграции данные выгружены в CSV-файлы и подготовлены скрипты для развертывания полной схемы базы данных в СУБД MySQL. Для оперативной аналитики и создания интерактивных дашбордов (информационных панелей) основной набор данных загружен в облачный сервис Yandex DataLens, где реализованы основные визуализации (графики, диаграммы, тепловые карты) для ознакомления и анализа показателей.

Таблица 3 – Список файлов для работы с БД

Название	Описание
NoroGen_main	Нуклеотидные последовательности и характеристика изолятов норовирусов. Таблица для проведения анализа и выгрузки в MEGA, BEAST.
NoroGen_edit	Таблица для редактирования БД, добавление новых последовательностей, обновление справочников.

Таблица 4 – Список таблиц БД

Название таблицы	Содержимое
country	Справочник двухбуквенных кодов стран мира международной организации по стандартизации (ISO)
regions	Справочник регионов (субъектов, областей) России
host	Справочник хозяев вируса
links	Ссылки на публикации в PubMed
seq	Нуклеотидные последовательности и характеристика изолятов норовирусов

В настоящее время база данных «Нуклеотидные последовательности генома норовирусов (NoroGen)» версия 3.0, объемом 23,5 Мб, содержит информацию по 5386 последовательностям норовирусов, циркулировавших на территориях 52-х стран мира в период с 1968 по 2025 годы, в том числе по 2712 полногеномным последовательностям (их них 36 – российские) и по 2674 частичным последовательностям норовирусов, из которых 2534 выявлены в России с 2002 по 2025 гг. [Епифанова, Епифанов, 2025].

Последовательности расположены в порядке присвоения им номеров доступа в GenBank (Accession). В базе представлены 5273 НП норовируса человека (в том числе геногрупп GI – 343, GII – 4864, GIV – 9, GVIII – 2, GIX – 55), а также 113 НП норовирусов ряда видов животных – мышей, летучих мышей, крыс, кошек, собак, свиней, крупного рогатого скота, обезьян, сурков, львов, морских львов (геногрупп GI, GII, GIII, GIV, GV, GVII, GIX, GX). В БД имеются НП восемнадцати эпидемических

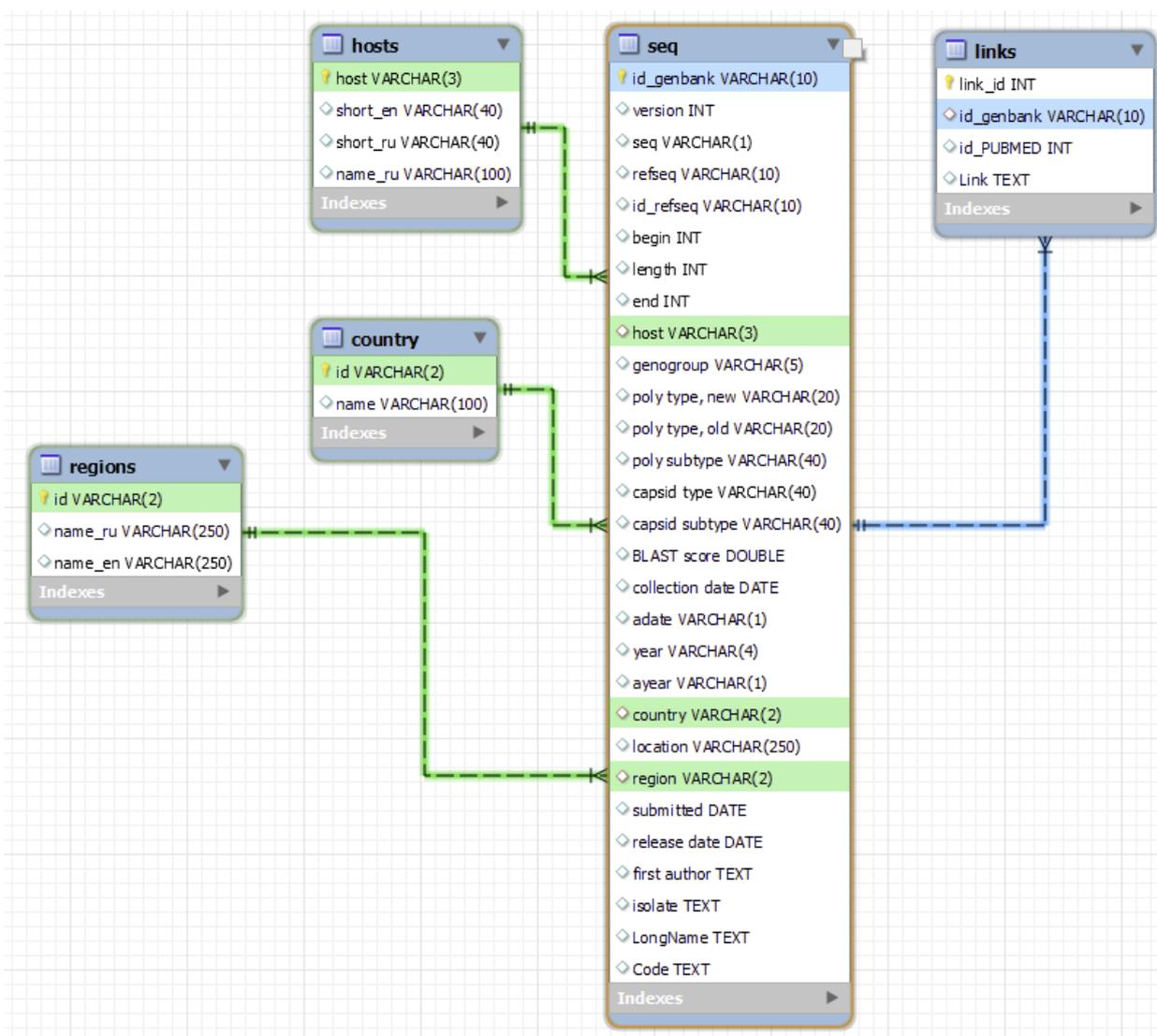


Рисунок 35 – Структура таблиц и взаимосвязей таблиц БД NoroGen

вариантов (субтипов) доминировавшего с середины 90-х годов прошлого века генотипа GII.4, а также четырех рекомбинантов эпидемического варианта GII.4 Sydney 2012.

В основной таблице каждая строка соответствует номеру последовательности в GenBank, содержит саму последовательность и сопутствующую информацию. Для формирования выборки с учетом территориального и временного распределения циркулирующих норовирусов с помощью фильтра во вкладке «Выгрузка» выбираются

интересующие параметры (геногруппа, генотип, субтип норовируса, год, страна и т.д.). Для дальнейшего анализа с помощью компьютерных программ полученный набор последовательностей может быть выгружен в формате FASTA в трёх вариантах – с полным авторским наименованием изолята, с сокращенным наименованием, содержащим номер в GenBank, двухбуквенный код страны и год выделения изолята, а также – с сокращенным наименованием, содержащим номер в GenBank, краткое наименование изолята, двухбуквенный код страны и год выделения изолята. Второй и третий варианты позволяют анализировать последовательности с использованием «молекулярных часов» и филогеографического подхода (байесовская филогенетика).

Наличие в БД полногеномных последовательностей позволяет использовать ее для сравнительного анализа любых участков генома вновь выявленных норовирусов, для установления их возможных генетических взаимосвязей, времени и страны происхождения их эволюционных предшественников.

Кроме того, во вкладке «Анализ» оператор может определить спектр генотипов норовирусов, циркулирующих в той или иной стране в тот или иной временной интервал и визуализировать полученные данные в виде графиков и диаграмм. Дополнение базы данными о российских НП позволяет систематизировать и анализировать информацию о циркуляции норовирусов на различных территориях РФ. Работа проводится с помощью инструментов Excel - «сводная таблица», в которую может быть выгружена информация из БД.

Таким образом, функциональные возможности БД включают:

- формирование выборки последовательностей норовирусов для определенной территории и временного интервала;
- формирование выборки последовательностей определенного генотипа и субтипа норовируса;

- формирование подборок литературных источников по заданным критериям;
- экспорт материала в формате FASTA, пригодном для анализа с помощью компьютерных программ – MEGA, BEAST;
- экспорт табличных данных в формате XLSX и диаграмм в формате PNG, JPEG, PDF;

Иллюстрации табличного и графического представления выборок из БД представлены в Приложении 1, 2.

При работе с БД имеется возможность ретроспективного анализа динамики циркуляции норовирусов различных генотипов для изучения особенностей проявления эпидемического процесса норовирусной инфекции. Применение БД позволяет оптимизировать молекулярно-генетический мониторинг циркуляции норовирусов в рамках эпидемиологического надзора за норовирусной инфекцией.

ГЛАВА 6 ПЕРСПЕКТИВЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

6.1 Иммуниет к норовирусной инфекции

Мониторинг циркуляции норовирусов выявляет их существенное гентическое разнообразие. Для разработки мер специфической профилактики норовирусной инфекции, то есть создания эффективной вакцины, необходимо понимание взаимосвязи генетических свойств вируса с антигенными, а также особенностей иммунного ответа на инфицирование норовирусами разных генотипов. Существенный прогресс в понимании иммунных механизмов норовирусной инфекции был затруднен из-за отсутствия пермиссивной клеточной линии для культивирования [Takanashi et al., 2014] и/или доступных животных моделей [Jung et al., 2012; Taube et al., 2013].

При невозможности проводить реакцию нейтрализации вируса из-за отсутствия адекватной системы клеточной культуры, такие методы, как анализ блокирования НВГА и ингибирования гемагглютинации убедительно свидетельствуют о том, что естественная инфекция сопровождается выработкой защитных антител [Lindesmith et al., 2015; Czako et al., 2015]. С использованием суррогатных тестов было установлено, что инфицирование норовирусами индуцирует появление специфических сывороточных антител IgG и IgM. В тонком кишечнике наблюдается повышение синтеза IgA, которые блокируют связывание вирусной частицы с рецепторами и препятствуют повторному инфицированию [Agus et al., 1974]. Иммуниет является группо-специфичным. Так, иммуниет, вырабатывающийся к вирусу Norwalk (GI), не защищает организм от повторного заражения вирусом Hawaii (GII),

однако антитела к вирусу Montgomery (GII) взаимодействуют с вирусом Norwalk [Matsui, Greenberg, 2000].

По данным ранних экспериментальных исследований, проводимых на волонтерах, было установлено, что существует две формы резистентности к норовирусам: краткосрочная и долгосрочная. При инфицировании рядом агентов (вирус Marcy, вирус Norwalk, вирус Hawaii) индуцируется как краткосрочный (6–14 недель), так и долгосрочный (9–15 месяцев) гомологичный иммунный ответ. В течение более длительного времени (27–42 месяца), как было показано на примере вируса Norwalk, иммунитет не сохраняется [Estes et al., 2000; Wilhelmi et al., 2003]. Результаты других исследований свидетельствовали, что защита длится от 6 месяцев до 2 лет [Parrino et al., 1977; Jing et al., 2000], а манифестация инфекции зависит от полученной дозы вируса (более высокие дозы инокулята были связаны с более коротким инкубационным периодом и более высоким пиковым выбросом вируса) [Teunis et al., 2008; Atmar et al., 2014].

На основании первых исследований возникло предположение, что способность иммунного ответа контролировать естественную норовирусную инфекцию минимальна [Wyatt et al., 1974]. Однако необходимо отметить, что доза вируса, вводимая взрослым добровольцам в этих исследованиях, вероятно, намного превышала ту, которая воздействует на человека в естественных условиях [Teunis et al., 2008]. Результаты работы с использованием математической модели передачи инфекции среди населения позволяют предположить, что продолжительность иммунной защиты намного дольше – от 4 до 8 лет [Simmons et al., 2013]. Это означает, что эффективная норовирусная вакцина может обеспечить защиту человека в течение нескольких лет.

Исследования, опирающиеся на информацию о смене эпидемических вариантов GII.4 и полном исчезновении доминирующих на

предыдущем этапе штаммов, также свидетельствуют о том, что приобретение долговременного защитного иммунитета против НВИ возможно [Lindesmith et al. 2003, 2008; Siebenga et al., 2010].

По данным когортного исследования новорожденных в Чили, которое включало ежемесячное тестирование образцов стула на НВ в течение 18 месяцев, более половины детей за этот интервал времени были инфицированы норовирусами, часто возникали бессимптомные реинфекции. Симптоматические случаи, связанные с НВ геногруппы GII, наблюдались только при первичной инфекции или в случае, если предыдущая инфекция была обусловлена норовирусом не-GII [O'Ryan et al., 2009]. Эти результаты согласуются с данными когортного исследования детей в Перу [Saito et al., 2014] и мультинационального когортного исследования в восьми развивающихся странах (Бангладеш, Бразилия, Пакистан, Перу, Южная Африка, Танзания, Непал и Индия) [Rouhani et al., 2013], которые также показали, что предыдущая инфекция защищает от более поздних симптоматических инфекций, и свидетельствуют в пользу эффективности возможной вакцинации.

Поскольку серотипы норовирусов еще не определены, для сопоставления их генетического и антигенного разнообразия Parra G.I. и соавт. (2017) была предложена концепция «иммунотипов» [Parra et al., 2017]. Проанализировано более двух тысяч нуклеотидных последовательностей гена, кодирующего капсидный белок VP1, представленных в базе GenBank. Установлено, что большинство генотипов сохраняют высококонсервативный капсидный белок в течение десятилетий и являются статичными, в отличие от генотипа GII.4, приобретающего фенотипические изменения в своем капсидном белке с течением времени (эволюционирующий генотип). На основании репрезентативного количества штаммов каждого генотипа было построено филогенетическое дерево выведенных аминокислотных

последовательностей капсидного белка VP1. Было выделено 12 кластеров, три в геногруппе I (A-C) и 9 – в геногруппе GII (D-L), каждый из которых включает от одного до четырех генотипов [Parra et al., 2017].

При анализе данных исследовательских групп, которые регистрировали повторные инфекции норовирусами и определяли генотип в каждом эпизоде инфекции [Saito et al., 2014; Rouhani et al., 2016; Parra et al., 2014; Sakon et al., 2015; Takanashi et al., 2011; Blazevic et al., 2015], было замечено, что картина реинфекции согласуется с новой системой группировки генотипов, которая может служить инструментом определения антигенно-различных, то есть относящихся к разным «иммунотипам», штаммов. В целом, большинство повторных инфекций было обусловлено вирусами разных «иммунотипов», реинфекция вирусом одного «иммунотипа» была очень редкой. Исключением явились штаммы GII.4 «иммунотипа» G, для которых наблюдалось несколько повторных инфекций, но они были обусловлены разными эпидемическими вариантами этого эволюционирующего генотипа [Saito et al., 2014; Sakon et al., 2015].

Исходя из этих данных, была предложена модель реинфекции норовирусами, согласно которой иммунологически «наивные» дети постоянно подвергаются инфицированию штаммами каждого из различных «иммунотипов» до тех пор, пока у них не выработается широкий иммунитет [Parra et al., 2017]. Напротив, дети старшего возраста и взрослые с большей вероятностью заболевают при заражении новыми вариантами эволюционирующего генотипа, поскольку они уже приобрели иммунитет против ряда статичных генотипов. Эта модель не только объясняет различия в распределении генотипов, которые часто наблюдаются при сравнении НВИ у детей и взрослых [Zhirakovskaia et al., 2015; Saito et al., 2014; Sakon et al., 2015], но и подтверждает

предположение, что иммунитет против НВИ может быть более длительным, чем считали ранее [Wyatt et al. 1977; Simmons et al., 2013].

С использованием предложенной концепции возможен подбор штаммов норовирусов, способных обеспечить перекрестную защиту, что важно для дизайна будущих вакцин. Для экспериментального подтверждения существования «иммунотипов» норовирусов потребуются дополнительные исследования, основанные на анализе нейтрализации или на моделях животных.

Генетически обусловленная невосприимчивость к норовирусной инфекции. В ранних исследованиях было обнаружено в ряде случаев отсутствие корреляции между уровнем защитных антител и проявлением заболевания при инфицировании норовирусами. Часто волонтеры, не имевшие защитных антител, были устойчивы к инфицированию. При исследовании НВИ на волонтерах, проведенном более 40 лет назад, было установлено существование двух групп людей, различающихся восприимчивостью к инфекции вирусом Norwalk. Одни лица неоднократно подвергались инфекции, тогда как другие были устойчивы к ней [Parrino et al., 1977]. Была выдвинута гипотеза о существовании генетического фактора, определяющего индивидуальную резистентность к данному заболеванию. Позднее было установлено, что это связано с генетически обусловленной невосприимчивостью к норовирусной инфекции.

Показано, что норовирусы инфицируют людей, имеющих ген, кодирующий функциональную альфа-1,2-фукозилтрансферазу (FUT2). На клетках слизистой оболочки кишечника этих людей (так называемых, «секретирующих» индивидов), экспрессируются определенные антигены системы гистосовместимости и групповые антигены крови А, В и системы Lewis (HBGA) – гликопротеины, которые норовирусы используют в качестве корецепторов [Hutson et al., 2002; Marionneau et al., 2002]. При наличии у человека дефекта по гену FUT2 или других ферментов,

регулирующих процессинг гликопротеинов HBGA, необходимые для норовирусов корцепторы не экспрессируются и не презентуются на поверхности слизистых оболочек, в том числе и на кишечном эпителии. У таких, «несекретирующих», индивидов возникает индивидуальная невосприимчивость к норовирусам [Lindesmith et al., 2003; Carlsson et al., 2009]. Эта невосприимчивость является штаммоспецифичной, так как норовирусы разных генотипов и субгенотипов используют для прикрепления к клеткам различные антигены системы HBGA. Показано, что 20-30% людей является «несекретирующими» [Davenport et al., 2016; Payne et al., 2015].

6.2 Состояние разработки норовирусных вакцин

Значимость норовирусной инфекции в инфекционной патологии человека, опасность возникновения крупных эпидемических вспышек в организованных коллективах – в войсках, школах, лечебно-профилактических учреждениях, в туристических группах – обуславливают усилия исследователей, направленные на разработку средств профилактики НВИ [Estes et al., 2000; Atreya, 2004; McCarthy et al. 2000]. Разработка профилактической стратегии, включающей в себя, в первую очередь, норовирусную вакцину, должна быть направлена на защиту наиболее восприимчивых групп. Выделяют четыре целевые группы населения, которые должны иммунизироваться: дети младше 5 лет, пожилые люди и лица, подверженные повышенным физическим и эмоциональным нагрузкам, такие как военнослужащие и путешественники [Lucero et al., 2017; Riddle and Walker, 2016]. В 2024 году ВОЗ выделила приоритетные эндемичные патогены, в вакцинах против которых существует наибольшая необходимость, и включила в перечень таких патогенов норовирусы [Hasso-Agopsowicz, et al., 2024].

В настоящее время отсутствует лицензированная вакцина против норовирусной инфекции. Разработка вакцины является актуальной, но сложной задачей здравоохранения, связанной с ограниченными знаниями о жизненном цикле норовирусов, трудностями культивирования норовирусов на культуре клеток и модели животных, их большим генетическим и антигенным разнообразием. Учитывая генетическое разнообразие норовирусов, а также периодическую смену эпидемических вариантов, наиболее подходящей считается мультивалентная вакцина, которая может быть быстро переформатирована в соответствии с изменениями в генетической и, как следствие, – в антигенной структуре популяций норовирусов. В данном контексте проводятся аналогии с гриппозными вакцинами [Lucero et al., 2018; Riddle, Walker, 2016]. В связи с этим важное значение приобретает прогнозирование спектра генотипов норовирусов на следующий эпидсезон на основе анализа генетической структуры вирусных популяций в текущем сезоне, для которого предложены математические модели [Suzuki et al., 2016].

В настоящее время используются три основных технологических подхода для разработки вакцин-кандидатов – конструирование вирусоподобных частиц, образованных основным капсидным белком VP1 (VLP), субвирусных частиц, сформированных из выступающего домена VP1 (P-частицы), вирусных векторов – РНК репликонов со вставкой гена капсидного белка норовирусов (VRP).

В ряде стран (Китае, США, Японии, Финляндии) были разработаны вакцины, в том числе включающие различные генотипы НВ и/или другие кишечные вирусы. Некоторые вакцины-кандидаты достигли клинических испытаний II фазы, другие находятся на доклинических стадиях разработки (Таблица 5).

Таблица 5 – **Вакцины против норовирусной инфекции и стадии их разработки** [Lucero et al., 2017, с дополнениями и изменениями]

Антиген в вакцине	Стадия разработки	Комментарий	Ссылки
VLP норовируса GI.1	Клиническая: фаза I и II на взрослых	Бакуловирусная система экспрессии для VLP. Пероральное и интраназальное введение	Ball et al.1996, 1999; Tacket et al., 2003; El-Kamary et al., 2010; Atmar et al., 2011; Ramirez et al., 2012
VLP норовирусов GI.1 и GII.4	Клиническая: фазы I, II и IIb на взрослых и детях	Бакуловирусная система экспрессии для VLP. Внутримышечное введение	Parra et al., 2012; Treanor et al., 2014; Sundararajan et al., 2015; Bernstein et al., 2015; Atmar et al., 2016, Sherwood et al., 2020; López, et al., 2023
VLP норовирусов GI.1 и GII.4	Клиническая: фаза I на взрослых	На основе системы экспрессии в клетках дрожжей <i>Hansenula polymorpha</i> . Внутримышечное введение	Tan, 2021
VLP норовирусов GI.1, GII.3, GII.4, GII.17	Клиническая: фаза I/IIa на детях и взрослых	На основе системы экспрессии в клетках дрожжей <i>Pichia pastoris</i> . Внутримышечное введение	Tan, 2021; Chen et al., 2025
GI.1 и GI.1/GII.4	Клиническая: фаза I, 2a, на детях и взрослых	На основе нереплицирующегося вектора аденовируса 5 для экспрессии гена VP1 и двухцепочечной РНК в качестве адъюванта. Пероральное введение (таблетки)	Kim et al.,2018; Tan, 2021; Flitter et al., 2025a, 2025b
VLP норовирусов, GI.1, GII.2, GII.3, GII.4, GII.6 и GII.17.	Клиническая: планируются исследования фазы I	Бакуловирусная система экспрессии для VLP. Внутримышечное введение	Kirkwood, Steele, 2024
мРНК-LNP, кодирует белки VP1 трёх генотипов	Клинические исследования фазы 1, 2 и 3	На основе технологии матричной РНК (мРНК) и липидных наночастиц (LNP). Внутримышечное введение	Kirkwood, Steele, 2024; Tan, 2025

норовирусов GI.3, GI.3 и GII.4.			
VLP норовирусов GI.1 и GII.4	Доклиническая: in vitro и на мышах BALB/c	Бакуловирусная система экспрессии для VLP. Интраназальное введение	Springer et al., 2016
VLP норовирусов GI.1, GI.3, GII.4 и GII.12	Доклиническая: in vitro и на мышах BALB/c	Бакуловирусная система экспрессии для VLP. Внутримышечное введение. Вызывают выработку антител, блокирующих связывание вируса с рецепторами (HBGA)	Malm, 2016b
VLP норовирусов GI.3 и GII.4 и рекомбинантн ый белок VP6 ротавируса	Доклиническая: иммуногенна на мышах BALB/c	Бакуловирусная система экспрессии, внутримышечное введение. VLP норовируса, связанные с нанотрубками белка VP6 ротавируса, обуславливали более высокие титры нейтрализующих антител и антител, блокирующих связывание с рецепторами, чем только VLP норовируса	Malm, 2016a; Tamminen, 2013
VLP норовирусов GI.3 и GII.4 и рекомбинантн ый белок VP6 ротавируса и вирус Коксаки B5	Доклиническая: иммуногенна на мышах BALB/c	Бакуловирусная система экспрессии, внутримышечное введение. VLP норовируса, связанные с нанотрубками белка VP6 ротавируса, обуславливали более высокие титры нейтрализующих антител и антител, блокирующих связывание с рецепторами, чем только VLP норовируса	Heinimaki et al., 2020
VLP норовируса GII.4 и энтеровируса 71	Доклиническая: иммуногенна на мышах BALB/c	Бакуловирусная система экспрессии, внутрибрюшинное введение. Стимулирует выработку HBGA-блокирующих антител против норовируса GII.4. и нейтрализующих антитела против энтеровируса 71	Wang et al., 2015

Р-частицы норовируса	Доклиническая: иммуногенна на мышах BALB/c и гнотобиотных поросятах	Экспрессия с высоким выходом в <i>E.coli</i> . Интраназальное введение	Tan et al., 2011; Fang et al., 2013; Xia et al., 2011
Р-частицы норовируса, вводимые с адьювантом FlaB	Доклиническая: иммуногенна на мышах BALB/c	Экспрессия в <i>E. coli</i> . Итраназальное и сублингвальное введение. Более высокие уровни ответа при интраназальном введении. FlaB индуцирует системные и мукозальные Th1 и Th2 ответы	Verma et al., 2016
Р-частицы норовируса, вируса гепатита Е и астровируса	Доклиническая: иммуногенна на мышах BALB/c	Экспрессия рекомбинантного белка, включающего Р-домены трех вирусов. Интраназальное введение. Вызывает значительное увеличение титров антител против трех вирусов. Высокая блокирующая активность, препятствующая связыванию вирусов с рецепторами	Xia et al., 2016
Вирусные частицы на основе РНК-репликона (VRP)	Доклиническая: репликация на модели <i>in vitro</i> . Иммуногенна на мышах BALB/c	Репликация в линиях эукариотических клеток и инокуляция мышам путем интраназального введения. Вызывает ответ Th1 и более высокие уровни сывороточных IgG, чем VLP в бакуловирусной системе	Ma, Li, 2011; Kim et al., 2014; Harrington et al., 2002; Baric et al., 2002; LoBue et al., 2009; Debbink et al., 2014
VLP норовирусов GII.4	Доклиническая: иммуногенна на гнотобиотных поросятах	На основе молочнокислых бактерий (LAB) в качестве вектора для экспрессии основного гена капсида VP1	Craig K. et al., 2019
VLP норовируса и живой ротавирус	Доклиническая: на детенышах мышей	Бивалентная пероральная вакцина на основе рекомбинантного живого ротавируса	Kawagishi et al., 2023
VLP норовируса GII.4	Доклиническая: Иммуногенна на мышах BALB/c	Экспрессия в <i>E. Coli</i> . Способна индуцировать выработку перекрестно-реагирующих антител против НВ генотпов GII.7 и GII.17	Лапин и соавт., 2024, 2025, Куркова и соавт., 2025а, 2025б

Вакцины на стадии клинических испытаний (вакцины-кандидаты на основе VLP). Наиболее широко распространенной системой для создания вирусоподобных частиц является бакуловирусная система экспрессии, которая представляет собой рекомбинантный бакуловирус, размножающийся в клетках насекомых и несущий, в данном случае, гены структурного белка норовируса. При этом экспрессируется капсидный белок с молекулярной массой 58 кДа, способный путем самосборки образовывать VLP диаметром 38 нм с $T=3$, состоящие из 180 копий (90 димеров) белка. VLP могут быть получены в чрезвычайно высокой концентрации (22 мг на 300 мл культуральной жидкости). Впервые потенциал этого препарата, сконструированного на основе вируса Norwalk, в качестве пероральной вакцины был испытан на мышах Ball J.M. и соавт. в 1996 году [Ball et al., 1996].

Пероральная моновалентная вакцина, содержащая VLP вируса Norwalk (GI.1). Безопасность и иммуногенность вакцины на основе VLP рекомбинантного вируса Norwalk была проверена в ходе первой фазы клинических испытаний на здоровых добровольцах (20 человек), исходно имевших антитела к этому вирусу. Им вводились две дозы вакцины (250 мкг) перорально с интервалом в 20 дней, при этом не отмечалось каких-либо побочных эффектов. Все вакцинированные ответили выработкой сывороточных антител, уровень которых повысился более чем в четыре раза уже после введения первой дозы вакцины. Вторая доза практически не повлияла на титр антител [Ball et al.1999].

При испытании вакцины на 36-ти взрослых добровольцах у всех отмечался существенный рост количества IgA-секретирующих клеток, у 90 % получивших вакцину в дозе 250 мкг вырабатывались сывороточные анти-VLP IgG, у 30-40 % выявлялись мукозальные анти-VLP IgA. При этом ни темпы сероконверсии, ни геометрические средние титры не

увеличивались при введении вакцины в более высоких дозах – 500 и 2000 мкг [Tacket et al., 2003].

Интраназальная моновалентная вакцина, содержащая VLP GI.1. В 2010 г. были проведены клинические испытания вакцины на основе VLP норовируса GI.1. с интраназальным введением двух доз вакцины в количестве 50 либо 100 мкг с использованием в качестве адъювантов монофосфориллипида А и хитозана, способствующего более длительному удержанию вакцины на слизистой оболочке носа. В исследованиях на взрослых добровольцах в возрасте 18-49 лет было показано, что вакцина вызывала рост титра VLP-специфических антител IgG в 4,8, а IgA – в 9,1 раза при введении вакцины в дозе 100 мкг. Обе дозы вакцины вызвали выработку клеток, секретирующих IgA, а также хоминг-рецепторов, отвечающих за их миграцию в слизистые оболочки и периферические лимфоидные ткани. В течение 7 дней после введения вакцины наблюдались заложенность носа, выделения и чихание. Период защиты от последующего заражения составлял как минимум 180 дней [El-Kamary et al., 2010].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, проведенном в США при спонсировании компанией LigoCyte Pharmaceuticals, была также показана безопасность и иммуногенность вакцины на основе VLP GI.1, вводимой с хитозаном и монофосфориллипидом А в качестве адъювантов, и ее эффективность для предотвращения острого гастроэнтерита после заражения гомологичным вирусным штаммом. В исследовании участвовали 90 человек в возрасте 18-50 лет, из них 47 получали две дозы вакцины и 43 человека – плацебо. Иммунный ответ (повышение титра Norwalk-вирус-специфических антител более чем в 4 раза) наблюдался у 70% реципиентов вакцины. Вакцинация существенно снижала частоту возникновения ОГЭ,

развившегося после последующего заражения – с 69% у получателей плацебо до 37% – у реципиентов вакцины ($P=0.006$) [Atmar et al., 2011].

В следующем исследовании была впервые продемонстрирована доз-зависимая активизация В-клеток памяти, вырабатывающих норовирус-специфические IgA и IgG, и коррелирующая с уровнем сывороточных и мукозальных антител в ответ на интраназальное введение вакцины VLP GI.1. Иммуный ответ был получен у 100 % добровольцев, получавших вакцину в дозе 100 мкг и у 90 % – в дозе 50 мкг [Ramirez et al., 2012].

Поливалентная вакцина. Учитывая многообразие генотипов циркулирующих норовирусов, предпринимались попытки разработки поливалентной вакцины. Были проведены исследования по способности первой поливалентной вакцины, состоящей из рекомбинантных VLP, несущих белки вирусов Norwalk, Hawaii, Snow Mountain и Lordsdale, индуцировать гетерологичные антитела у мышей и человека. Изучали также способность этих антител блокировать специфические рецепторы для связывания VLP норовирусов и их проникновения в клетку. Проведенные исследования позволили предположить, что инфицирование одним или несколькими штаммами норовирусов геногруппы I индуцирует у человека гетерологичные антитела, которые блокируют связывание норовирусов с клеточными рецепторами, хотя для норовирусов геногруппы II подобные результаты получены не были. Изучали также влияние поливалентного инокулята на специфичность, титр и блокирующие свойства продуцируемых у мышей антител против норовирусов. Было показано, что инокуляция мышей вакцинным коктейлем, содержащим VLP с антигенами различных норовирусов, индуцирует синтез гетерологичных и лиганд-блокирующих антител против штамма, не включенного в коктейль. Эти результаты свидетельствуют о том, что поливалентная вакцина может обеспечить

лучшую защиту от более широкого спектра норовирусов, чем моновалентная [LoVue et al. 2006].

Внутримышечная двухвалентная вакцина, содержащая VLP GI.1 и GII.4 (получены на основе бакуловирусной системы экспрессии). Учитывая эпидемиологическое значение генотипов норовирусов GI.1 и GII.4 и низкий уровень перекрестной реактогенности между геногруппами, перспективной считается стратегия разработки, которая включает в себя VLP от обоих генотипов в двухвалентной вакцине. Этот кандидат был разработан с использованием последовательности гена VP1 прототипного штамма GI.1 и консенсуса трех разных штаммов генотипа GII.4: 2006a (Yerseke), 2006b (Den Haag) и 2002 (Houston) компанией LigoCyte Pharmaceuticals. В дальнейшем вакцина продолжала разрабатываться компанией Takeda Pharmaceuticals International под названием TAK-14. Доклинические исследования показали, что внутримышечная иммунизация с оксидом алюминия в качестве адьюванта вызвала образование гомологичных и гетерологичных антител у кроликов [Parra et al., 2012].

В рамках I фазы клинических испытаний были проведены два исследования этой вакцины на взрослых (18 лет - 83 года), которые показали, что вакцина хорошо переносится, с незначительными реакциями в месте введения и отсутствием серьезных побочных эффектов. У большинства испытуемых наблюдалась сероконверсия после первой из двух доз, уровень антител сохранялся в течение 56 дней наблюдения. Одна доза вакцины, содержащая 50 мкг VLP, увеличивала геометрические средние титры против компонента GI.1 в 118, 83 и 24 раза, против компонента GII.4 – в 49, 25 и 9 раз у лиц в возрасте 18-49, 50-64 и 65-83 лет, соответственно. Наблюдался быстрый рост титра сывороточных антител, а также активизация В-клеток памяти, вырабатывающих норовирус-специфические IgA и IgG (пик достигался спустя 7 дней после

введения первой дозы), без бустер-эффекта от второй дозы, введенной через месяц. Быстрый иммунный ответ на единичную дозу вакцины может быть особенно полезен для военнослужащих и путешественников и для купирования распространения инфекции при вспышках [Treanor et al., 2014; Sundararajan et al., 2015].

Другое рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено на здоровых взрослых в возрасте 18-50 лет, получивших две дозы этой вакцины-кандидата с дальнейшим заражением природным штаммом НВ GII.4. Титры генотип-специфических антител увеличились только у реципиентов вакцины, серьезные побочные явления, связанные с вакциной, отсутствовали в течение 30-дневного периода наблюдения. В сравнении с получателями плацебо, у вакцинированных реже развивался гастроэнтерит после заражения норовирусом и заболевание протекало легче. В целом, при сравнении вакцинированных с получателями плацебо: заболевание развивалось у 20 % по сравнению с 37,5 % (снижение на 47 %, $P = 0,074$), гастроэнтерит средней тяжести наблюдался у 6 % по сравнению с 19 % (снижение на 68 %, $P = 0,068$) и тяжелый гастроэнтерит наблюдался в 0/50 по сравнению с 4/48 (8,3 %) (100 %-ное снижение, $P = 0,054$), соответственно. Тяжесть заболевания была значительно ниже у вакцинированных пациентов по сравнению с пациентами, имеющими симптомы заболевания в группе плацебо ($P = 0,002$). Число выделявших вирус вакцинированных лиц было меньше по сравнению с получателями плацебо, количество выделяемого вируса и продолжительность экскреции были ниже [Bernstein et al., 2015].

II-я фаза клинических испытаний включала 454 взрослых, случайно отобранных для внутримышечного введения плацебо либо вакцины, содержащей VLP в соотношении 15 мкг GI.1/50 мкг GII.4 или 50 мкг GI.1/50 мкг GII.4. В ходе испытания была подтверждена безопасность

этой вакцины-кандидата и ее иммуногенность. Иммунные ответы на вакцинацию достигали максимума на 7-10 дней и сохранялись через 28 дней, препарат в композиции 15/50 показал лучший баланс переносимости и иммуногенности [Atmar et al., 2016].

Несколько последующих клинических испытаний продемонстрировали иммуногенность и приемлемый профиль безопасности у взрослых и добровольцев пожилого возраста для нескольких составов вакцины ТАК-14, содержащих различные соотношения двух антигенов вирусоподобных частиц и адъювантных препаратов (гидроксид алюминия с монофосфориллипидом А или без него) [Atmar et al., 2019; Leroux-Roels et al., 2018; Treanor et al., 2020]. По результатам этих испытаний для взрослых была выбрана однократная композиция, содержащая 15 мкг VLP GI.1 и 50 мкг VLP GII.4с с 0,5 мг гидроксида алюминия. Дополнительного улучшения иммуногенности при введении второй дозы или включении монофосфориллипида в состав вакцины не наблюдалось [Leroux-Roels et al., 2018; Treanor et al., 2020].

Первое полевое исследование эффективности фазы 2b вакцины ТАК-214 на здоровых взрослых людях при однократном применении проводилось в течение двух зимних сезонов в учебном центре военно-морских сил США с более чем 4600 участниками [Sherwood et al., 2020]. Результаты показали эффективность вакцины 61,8 % (95,01 % ДИ, 20,8–81,6; $p = 0,0097$) против умеренного и тяжелого ОГЭ, вызванного норовирусами разных генотипов, включая GI.1 ($n = 1$), G1.7 ($n = 1$), GII.2 ($n = 39$) и GII.4 ($n = 7$). Примечательно, что эффективность вакцины против норовирусов GII.2 составила 57,4 % (95 % ДИ, 7,0–80,5; $p = 0,0321$), что указывает на то, что вакцина ТАК-214 вызывает широкий иммунный ответ и обеспечивает перекрестную защиту от генотипа, не входящего в вакцину, хотя такая защита может быть связана с предыдущим воздействием на участников исследования GII.2 или подобных норовирусов. Также было

отмечено, что образцы сыворотки вакцинированных и некоторых реципиентов плацебо, инфицированных норовирусами GII.2 с ОГЭ, показали повышенные титры блокирующих антител против VLP GI.1/GII.4, прикрепляющихся к HBGA [Sherwood et al., 2020].

Ранее было показано, что более высокие уровни сывороточных антител, которые блокируют связывание вируса с HBGA, коррелируют с более низким риском заболевания, то есть с защитой от ОГЭ, вызванного норовирусами [Reeck et al. 2010; Atmar et al., 2015]. Эти данные свидетельствуют о том, что вакцина TAK-214, а также, вероятно, и другие вакцины против норовируса, могут вызывать определенный защитный перекрестный иммунитет между генотипами [Tan et al., 2021], а также о том, что эффективность вакцинации может различаться в зависимости от истории воздействия вируса на целевые группы. Например, взрослые с гораздо более обширной историей предшествующего воздействия могут давать более сильные иммунные реакции, чем младенцы, не подвергавшиеся воздействию норовируса [Cates et al., 2020].

В 2021 году Takeda выделила HilleVax в отдельную компанию с TAK-214 (под названием NIL-214) в качестве основного актива. Было разработано и проведено исследование фазы II для оценки долгосрочной иммуногенности NIL-214 у взрослых участников, объединенных в трех предыдущих клинических испытаниях [Atmar et al., 2019; Leroux-Roels et al., 2018; Treanor et al., 2020]. В этом исследовании 428 взрослых пациентов, которым вводили различные составы вакцины-кандидата против норовируса NIL-214, наблюдались в течение 5 лет для оценки иммунного ответа на антигены вирусоподобных частиц GI.1 и GII.4c. Были измерены сывороточные антитела и клетки периферической крови, секретирующие антитела. Основное внимание уделялось составу 15/50 (мкг GI.1/GII.4c) для однократной вакцинации, который был выбран для дальнейшей клинической разработки. У пациентов, которым вводили

однократно 15/50 ($N = 105$), специфические для GI.1 и GII.4с антитела, блокирующие НВГА, по-видимому, сохранялись до 5 лет, снижаясь с пика через 4–8 недель и выходя на плато выше исходного уровня через 3 года. Аналогичная кинетика наблюдалась для титров Pan-Ig и антител-секретирующих клеток (ASC) в подгруппе. Был сделан вывод о том, что иммунный ответ на HIL-214 у взрослых, по-видимому, сохраняется в течение пяти лет [Leroux-Roels et al. 2025].

Компанией Hillevaх были проведены клинические испытания фазы II вакцины HIL-214 в двух группах детей в возрасте 6–≤12 месяцев и 1–≤4 лет ($N = 120$ на группу) в Панаме и Колумбии. В первый день дети, рандомизированные в одну из четырех равных групп, получили внутримышечные инъекции четырех различных формул HIL-214 содержащих 15/15, 15/50, 50/50 или 50/150 мкг VLP генотипа GI.1/GII.4с и 0,5 мг гидроксида алюминия. На 29-й день половина детей в каждой группе получила вторую вакцинацию ($N = 60$), в то время как другая половина получила инъекции плацебо физиологического раствора. VLP-специфический ИФА Pan-Ig и связывающие антитела к антигену, блокирующему НВГА, измерялись на 1-й, 29-й, 57-й и 210-й дни. Исследование показало, что HIL-214 хорошо переносятся детьми от 6 месяцев до 4 лет и является иммуногенной в этой возрастной группе, вызывая блокирующие антитела Pan-Ig и НВГА. Эти данные подтверждали необходимость дальнейшего изучения графика введения и дозировки HIL-214 у младенцев [López et al., 2023].

После исследования фазы IIb у взрослых и детей от 6 мес до 4 лет, продемонстрировавших статистически значимую эффективность против умеренного или тяжелого ОГЭ, вызванного норовирусом, было проведено исследование NEST-IN1 – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 2b для оценки эффективности, безопасности и иммуногенности HIL-214 у младенцев в

возрасте около 5 месяцев на момент первичной вакцинации в учреждениях США и Латинской Америки. Однако оно не увенчалось успехом. В исследовании NEST-IN1 было зарегистрировано 51 первичное конечное событие, из которых 25 были в группе вакцины (n=1425) и 26 — в группе плацебо (n=1399), что привело к эффективности вакцины 5% (95% доверительный интервал; -64%, 45%). Исследование не достигло своей первичной конечной точки эффективности против событий умеренного или тяжелого острого гастроэнтерита, вызванных генотипами норовируса GI.1 или GII.4. Клинического преимущества по вторичным конечным точкам не наблюдалось. Профиль безопасности и иммуногенности HIL-214 соответствовал данным, полученным в предварительном анализе первых 200 участников NEST-IN1 и в ранее опубликованных исследованиях. Компания считает, что данный результат был обусловлен появлением нескольких новых штаммов GII.4, не охваченных вакциной. В пресс-релизе компании от 8 июля 2024 г. было заявлено, что на основании полученных результатов компания прекратит тестирование HIL-214 на младенцах и будет изучать потенциал для продолжения разработки HIL-214 и HIL-216, вакцины-кандидата HilleVax, готовой к первой фазе испытаний, у взрослых [HilleVax reports, 2024].

Внутримышечная шестивалентная вакцина HIL-216 включает VLP для шести наиболее распространенных генотипов норовируса, включая GI.1, GII.2, GII.3, GII.4, GII.6 и GII.17. Эта вакцина была разработана китайской биофармацевтической компанией Chengdu Kanghua Biological Products Co., Ltd. (Kangh). Заявка на исследовательский новый препарат (IND) для HIL-216 была одобрена FDA США в сентябре 2023 года. В рамках эксклюзивного лицензионного соглашения компания Kangh будет поставлять HIL-216 для использования в клинических испытаниях HilleVax, которые планируются в ближайшее время, включая исследование фазы 1 [Kirkwood, Steele, 2024].

Внутримышечная двухвалентная вакцина, содержащая VLP GI.1 и GII.4 (полученные на основе экспрессирующей системы Hansenula polymorpha) (NVTI Norovirus Vaccine). Вакцина-кандидат против норовируса, проходящая клинические исследования, — это двухвалентная вакцина на основе VLP, полученных с помощью системы экспрессии в дрожжах *Hansenula polymorpha*, разработанная Национальным институтом вакцин и сывороток (NVTI) Китая. Она состоит из двух рекомбинантных VLP, представляющих генотипы GI.1 и GII.4, соответственно, с солью алюминия в качестве адъюванта. Проведено испытание фазы 1 для оценки безопасности и иммуногенности вакцины, в котором приняли участие 450 здоровых лиц в возрасте от 6 месяцев до 59 лет. Две или три дозы вакцины вводились внутримышечно. Показатели результатов включали побочные эффекты после иммунизации, титры антител IgG, специфичных к норовирусу GI.1 и GII.4, и их положительные показатели, а также титры антител, блокирующих HBGA к норовирусу GI.1 и GII.4, и их положительные показатели [Kirkwood, Steele, 2024]. Согласно графику (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04188691), это исследование было завершено к 13 декабря 2020 года, но результаты еще не опубликованы в научном журнале [Tan, 2021].

Внутримышечная четырехвалентная вакцина, содержащая VLP GI.1, GII.3, GII.4, GII.17 (Longkoma Norovirus Vaccine). Это вакцина на основе VLP, полученных с помощью системы экспрессии в дрожжах *Pichia pastoris*, состоит из четырех рекомбинантных VLP, представляющих генотипы GI.1, GII.3, GII.4 или GII.17 с солью алюминия в качестве адъюванта. Вакцина была разработана Институтом Пастера Шанхая (IPS) (Шанхай, Китай) и компанией Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co. Ltd. (Китай). В рамках клинических испытаний фазы I и фазы IIa было проведено рандомизированное двойное слепое многокочертное плацебо-контролируемое клиническое исследование для определения безопасности

и иммуногенности вакцины-кандидата (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04563533). В общей сложности 580 участников (пять возрастных групп: от 6 недель до 23 месяцев, от 2 до 5 лет, от 6 до 17 лет, от 18 до 59 лет и ≥ 60 лет) были рандомизированы в 13 групп для получения внутримышечных инъекций либо плацебо (содержащего или не содержащего алюминий), либо вакцинной формулы (низкой или высокой дозы) на 0, 30 и 60 дней. Результаты безопасности включали частоту всех нежелательных явлений в течение 0–30 дней после вакцинации и всех серьезных нежелательных явлений в течение 6 месяцев. Анализ иммуногенности был сосредоточен на частоте сероконверсии против четырёх генотипов норовируса (GI.1, GII.3, GII.4, GII.17) через 30 дней после третьей вакцинации, включая антитела IgA, IgG и блокирующие антитела к НВГА (ВТ50). Результаты клинических испытаний фазы I и фазы IIa показали, что частота сероконверсии IgA против четырёх генотипов норовируса через 30 дней после третьей вакцинации составила 49,45–86,81 % в группе с низкой дозой вакцины против 66,12–85,25 % в группе с высокой дозой вакцины. Сероконверсия IgG варьировалась от 63,74 % до 93,41 % (низкая доза) и от 72,13 % до 92,35 % (высокая доза), в то время как уровень антител, блокирующих НВГА, варьировал от 64,84 до 86,26 % (низкая доза) и от 78,14 до 89,62 % (высокая доза). Побочные реакции возникали, в основном, в течение 0–7 дней после вакцинации, преимущественно 1–2 степени тяжести. Наиболее частыми реакциями были боль в месте инъекции и лихорадка [Chen et al, 2025].

Результаты этих исследований заложили прочную основу для продолжающегося исследования эффективности фазы III. Текущее клиническое исследование фазы III (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT06524947) включает 6600 детей и подростков в возрасте от шести недель до 13 лет, разделенных на три возрастные группы: 1) 3000 младенцев (от 6 до 23 месяцев), 2) 2200 детей ясельного возраста (от 2 до 5

лет) и 3) 1400 детей и подростков (от 6 до 13 лет). Участники каждой возрастной группы были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в тестовую или контрольную группу. Тестовая группа получила три внутримышечные дозы вакцины с 30-дневным интервалом для оценки ее защитной эффективности, иммуногенности и безопасности. Исследование началось 27 июля 2024 года и, как ожидается, завершится к 28 марта 2027 года [Tan, 2025].

Вакцины на стадии клинических испытаний (вакцины-кандидаты на основе вирусных векторов – РНК репликонов со вставкой гена капсидного белка норовирусов). Пероральная вакцина Vaxart Norovirus. Кандидат на вакцину против норовируса в клиническом исследовании, рекомбинантная двухвалентная вакцина на основе VP1 (VXA-NVV-104), создана Vaxart Pharmaceutical Inc. на основе ее запатентованной технологии пероральных таблеток [Kim et al., 2018]. Эта вакцина содержит рекомбинантные векторы на основе аденовируса [Scallan et al., 2013] несущие гены, кодирующие норовирусные VP1, для экспрессии антигенов VP1 локально в эпителиальных клетках кишечника реципиентов вакцины с целью индукции иммунитета слизистой оболочки. Вектор аденовируса также содержит специфические последовательности, кодирующие РНК, для генерации двухцепочечных РНК в качестве адъюванта для повышения иммуногенности антигенов VP1.

Ранняя моновалентная формула вакцины, экспрессирующая антиген VP1 штамма GI.1 NV (VXA-G1.1-NN), была изучена в ходе клинического испытания фазы I. Шестьдесят шесть взрослых участников, соответствующих критериям включения/исключения, были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения однократной дозы вакцины или плацебо соответственно. Иммуногенность оценивалась в первую очередь по сывороточному VT50. Дополнительные результаты

включали титры сывороточных антител в ИФА, титры антител в фекалиях и слюне, частоту клеток памяти и клеток, секретирующих антитела (ASC), а также фенотипирование В-клеток. Вакцина хорошо переносилась, без токсических эффектов, ограничивающих дозу. Побочные эффекты были лёгкими или умеренными. Первичная иммунологическая конечная точка (повышение титров ВТ50) была достигнута в группе с высокой дозой ($P = 0,0003$), причём у 78% наблюдалось ≥ 2 -кратное увеличение титров после однократной иммунизации. У реципиентов вакцины в слизистой оболочке также формировались VP1-специфические циркулирующие ASC, IgA+ В-клетки памяти, экспрессирующие рецептор хоминга в кишечнике ($\alpha 4\beta 7$), и фекальный IgA, что указывает на выраженный локальный ответ, потенциально значимый для профилактики норовирусной инфекции. Эта пероральная вакцина против норовируса хорошо переносилась и вызывала выраженный иммунный ответ, включая системные и мукозальные антитела, а также иммуноглобулины памяти IgA/IgG. Эти результаты являются важным шагом вперед в разработке безопасной и иммуногенной пероральной вакцины против норовируса [Kim et al., 2018].

Было проведено клиническое испытание этой вакцины фазы Ib по ранжированию доз норовируса у пожилых людей, в котором изучалось пероральное применение VXA-G1.1-NN в двух группах здоровых пожилых людей в возрасте от 55 до 65 и от 66 до 80 лет. Вакцину VXA-G1.1-NN вводили перорально в трех дозах: первичная и бустерная вакцины с интервалом в 28 дней. Иммунизация хорошо переносилась независимо от дозы, сообщалось о легких или умеренных симптомах и об отсутствии связанных серьезных или 3 степени побочных эффектов. Пероральное введение VXA-G1.1-NN вызывало выработку специфичных к VP1 сывороточных иммуноглобулинов G (IgG) и IgA, а также функциональных антител в зависимости от дозы через 28 дней после вакцинации и оставалось выше исходного уровня в течение 210 дней. Более того, через 1

неделю после вакцинации были обнаружены активные циркулирующие клетки, секретирующие антитела специфичные к VP1 IgA, а также IgA+ плазмобласты, экспрессирующие маркер мукозального хоминга $\alpha 4\beta 7$. Уровень специфичного к VP1 IgA увеличился в слюне и носовой жидкости через 28 дней после вакцинации в обеих возрастных группах и оставался выше исходного уровня в течение 210 дней, что свидетельствует о стойком ответе слизистой оболочки. В ходе клинического исследования было установлено, что пероральный прием VXA-G1.1-NN безопасен, хорошо переносится и вызывает устойчивый системный и мукозальный иммунный ответ у взрослых до 80 лет. [Flitter et. al, 2025b].

Таблетированная вакцина VXA-G1.1-NN против норовируса успешно прошла фазу 2b рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования. В нее включили 165 добровольцев в возрасте от 18 до 49 лет, которых рандомизировали в две группы: 86 человек получили вакцину VXA-G1.1-NN, 79 — таблетку плацебо. Через 28 дней добровольцев инфицировали живым норовирусом GI.1 и затем в течение 8 дней регистрировали симптомы ОГЭ. Иммунологические параметры (уровни IgA и IgG в сыворотке, слюне, носовой жидкости и фекалиях) измеряли до вакцинации, на 28-й день после вакцинации и через 29 дней после заражения. Основные результаты исследования включали: 29% защиту от норовирусной инфекции, статистически незначимое (21%) снижение симптоматического гастроэнтерита, 85% снижение вирусывыделения со стулом и рвотой и значительное увеличение сывороточных и мукозальных антител (в сыворотке крови, слюне, назальной жидкости и фекалиях), специфичных к норовирусу VP1, а также клеток, секретирующих антитела. Учитывая, что и вакцина VXA-GI.1-NN, и контрольный вирус содержат один и тот же ген VP1 вируса GI.1, наблюдаемая эффективность вакцины, 29% против инфекции и 21% против гастроэнтерита, была низкой. Тем не менее, 85%-ное снижение

вирусовыделения является примечательным результатом, предполагающим, что вакцина может играть значимую роль в ограничении передачи норовируса. Наиболее надежными коррелятами защиты оказались уровни фекального IgA и блокирующих норовирус антител. Эти результаты демонстрируют потенциал VXA-G1.1-NN как безопасной и эффективной пероральной вакцины против норовируса и раскрывают важнейшие иммунологические особенности, лежащие в основе эффективности вакцины [Flitter et. al, 2025a]

Данная вакцина была усовершенствована путем дополнения аденовирусным вектором, экспрессирующим гены VP1 норовируса генотипа GII.4 (вариант Sydney 2012). Результаты недавнего клинического исследования фазы 1 (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT05626803) показали, что новая двухвалентная вакцина индуцировала значительно более высокий уровень антител, блокирующих норовирус: увеличение на 141% для GI.1 и на 94% для GII.4 по сравнению с двумя конструкциями первого поколения (VXA-G1.1-NN и VXA-G2.4-NS, соответственно). Эти результаты свидетельствуют о возможности улучшения защиты от норовирусной инфекции [Tan, 2025].

Вакцины на стадии клинических испытаний (вакцины-кандидаты на основе матричной РНК). Технология LNP (липидные наночастицы) — это метод доставки нуклеиновых кислот (таких как мРНК и siРНК) в клетки, который защищает их от разрушения в организме и помогает направить в нужные ткани. Эта технология использует наноразмерные капсулы из липидов для инкапсулирования и доставки терапевтических молекул, преодолевая сложности доставки олигонуклеотидных препаратов. Вакцины мРНК-LNP, модифицированные нуклеозидами, произвели революцию в разработке вакцин против

инфекционных патогенов благодаря своей способности вызывать мощный гуморальный и клеточный иммунный ответ.

В статье Atochina-Vasserman E.N. и соавт. (2024) представлены результаты исследования первой вакцины-кандидата против норовируса, созданной с использованием технологии мРНК-LNP. Бивалентная вакцина мРНК-LNP, кодирующая основной капсидный белок VP1 из GI.1 и GII.4 норовируса человека, генерировала высокий уровень нейтрализующих антител, устойчивый клеточный ответ и эффективно защищала энтероиды человека от инфекции наиболее распространенным генотипом (GII.4). Эти результаты служат подтверждением концепции, демонстрируя, что вакцина мРНК-LNP, модифицированная нуклеозидами, основанная на последовательностях VP1 норовируса, может стимулировать иммуногенный ответ *in vivo* и генерировать нейтрализующие антитела, способные предотвратить вирусную инфекцию в моделях желудочно-кишечного тракта человека [Atochina-Vasserman et al., 2024].

Компания Moderna Inc. с использованием технологии мРНК-LNP разработала трёхвалентную вакцину против норовируса, названную mRNA-1403, которая кодирует белки VP1 трёх генотипов норовируса: GI.3, GII.3 и GII.4. Было проведено комбинированное клиническое исследование фазы 1 и 2 среди молодых людей (в возрасте 18–49 лет) и пожилых людей (в возрасте 60–80 лет) (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT05992935), продемонстрировавшее хорошую безопасность и переносимость. Однократное внутримышечное введение вакцины вызвало появление сильных сывороточных антител, блокирующих HBGA, и антител, связывающих вирусоподобные частицы норовируса, специфичных ко всем трём целевым генотипам в обеих возрастных группах [Tan, 2025]

Основываясь на этом прогрессе, компания Moderna инициировала многоцентровое, опорное клиническое исследование фазы 3, получившее

название Nova 301 (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT06592794), для оценки эффективности, безопасности и иммуногенности вакцины мРНК-1403 [Moderna Announces..., 2024]. В исследование планируется включить около 25 000 участников по всему миру, включая 5 000 человек в возрасте от 18 до 59 лет и 20 000 человек в возрасте 60 лет и старше, которые представляют собой группу населения с наибольшим риском тяжелых исходов заболевания, таких как госпитализация и смерть. Ожидается, что это исследование будет завершено к маю 2027 года. Результаты этого исследования предоставят критически важную информацию об эффективности подхода к вакцинации против норовируса, основанного на мРНК, особенно для защиты пожилых людей, которые являются ключевой уязвимой группой населения к норовирусной инфекции [Tan, 2025].

Вакцины-кандидаты на доклинических стадиях.

Интраназальная двухвалентная вакцина, содержащая VLP GI.1 и GI.4. Была предложена вакцина-кандидат, содержащая VLP GI.1/GII.4 в виде порошка для интраназального введения, что обеспечивало более продолжительное присутствие вакцины в носовых ходах по сравнению с жидким препаратом (противодействие мукоцилиарному клиренсу). Эта формула оказалась иммуногенной для морских свинок уже в дозе 15 мкг без использования адъюванта, обеспечивала бустер-эффект после повторного введения и стала основой для разработки двухвалентной вакцины GelVacTM [Springer et al., 2016].

Поливалентная вакцина, содержащая VLP норовирусов GI.1, GI.3, GII.12 и GII.4 (варианты 1999, New Orleans2009, Sydney 2012) вызывала образование сывороточных IgG, антител, блокирующих связывание с рецепторами и Т-клеточный иммунный ответ, Антигенные детерминанты, вызывающие иммунный ответ, локализованы как на вариабельных, так и на консервативных участках капсидного белка VP1 [Malm et al., 2016b].

Трехвалентная вакцина, включающая норовирусы генотипов GI.4 и GI.3 и ротавирус была разработана группой ученых из Вакцинного Исследовательского центра Университета Тампере, Финляндия, при спонсировании компанией UMN Pharma Inc., Япония. Целью является защита как от норовирусной, так и от ротавирусной инфекции путем иммунизации вирусоподобными частицами, содержащими белки норовирусов GI.4 и GI.3 и ротавирусным рекомбинантным белком VP6, являющимся наиболее консервативным. *In vitro* и на модели мышей показано, что нанотрубки, образованные рекомбинантным VP6 ротавируса, повышают иммуногенность вакцины и действуют как средство доставки, способствующее поглощению VLP норовируса антигенпрезентирующими клетками [Malm et al., 2016a].

Результаты исследования на мышах линии BALB/c показали, что вакцина-кандидат вызывает выраженный иммунный ответ против обоих вирусов. Компоненты вакцины вводили внутримышечно мышам BALB/c либо отдельно, либо в трехвалентной комбинации. Была показана выработка клеточно-опосредованного иммунитета против обоих вирусов, перекрестно-реагирующих антиноровирусных IgG против генотипов GI и GII, не включенных в вакцину (GI.1, GII.4 вариант New Orleans2009, GII.12), а также мукозальных антител, способных ингибировать инфекционную активность разных типов ротавируса *in vitro*. НВ-специфичные сывороточные антитела блокировали связывание гомологичных и гетерологичных VLP с предполагаемыми рецепторами, антигенами NBGA, что свидетельствует о широкой нейтрализующей активности сывороток. Титры специфических антител оставались на высоком уровне в течение 6 месяцев. Взаимного ингибирования (интерференции) компонентов трехвалентной вакцины не наблюдалось. Комбинация трех компонентов индуцировала более широко перекрестно-реагирующий и потенциально нейтрализующий иммунный ответ, чем

каждый компонент в отдельности. Следовательно, трехвалентная вакцина может индуцировать защитные иммунные ответы на подавляющее большинство циркулирующих генотипов норовирусов и ротавирусов [Malm et al., 2016a; Tamminen et al., 2013].

Следующее исследование оценило эффект добавления в состав вакцины вирусоподобных частиц вируса Коксаки В1 (CVB1). Включение CVB1 VLP не препятствовало выработке антител, специфичных для норовируса и ротавируса, и генерировало выработку антител для CVB1, что подтверждает возможность добавления этого антигена в вакцину-кандидат [Heinimäki et al., 2019]. Эти результаты также подтвердили полученные ранее доказательства того, что белок ротавируса VP6 действует как эффективный адъювант, улучшая иммунный ответ [Blazevič, et al., 2016; Malm et al., 2017, 2019; Cates et al., 2020].

Двухвалентная вакцина, включающая норовирус GII.4 и энтеровирус 71. Принимая во внимание относительно высокую инцидентность как норовирусов, так и энтеровирусов, а также рост показателей заболеваемости тяжелой энтеровирусной инфекцией с неврологическими проявлениями (ящуроподобный синдром) и смертельным исходом у детей младше 5 лет, вызванной энтеровирусом 71, группа ученых из Исследовательского центра по вакцинам при Институте Пастера в Шанхае (Китай) разработала двухвалентную вакцину норовирус/энтеровирус. Двухкомпонентную комбинированную вакцину, состоящую из VLP GII.4 и энтеровируса 71, производимых в бакуловирусной экспрессирующей системе на клетках насекомых, вводили внутрибрюшинно мышам линии BALB/c и сравнивали по иммуногенности с моновалентными VLP норовируса GII.4 и энтеровируса 71. Показано, что двухвалентная вакцина вызывала длительный антительный ответ как к GII.4, так и к ЭВ71. Титры антител были сопоставимы с таковыми, вызванными одновалентными вакцинами, что

указывает на отсутствие иммунологической интерференции между двумя антигенами в комбинированной вакцине. Сыворотка вакцинированных мышей могла эффективно нейтрализовать инфекцию ЭВ71 и блокировать связывание GII.4-VLP с муцином. Полученные результаты показывают, что экспериментальная комбинированная вакцина, состоящая из VLP норовируса GII.4 и энтеровируса 71 способна индуцировать сбалансированный ответ защитных антител, что свидетельствует в пользу дальнейших доклинических и клинических испытаний такой двухвалентной вакцины [Wang et al., 2015].

Вакцины на основе Р-частиц. Вакцины, основанные на экспрессии *in vitro* в *E.coli* и самосборке выступающего Р- домена VP1, разработаны исследователями Медицинского центра университета в Цинциннати (США). Р-домен играет важную роль в связывании вируса с рецепторами хозяина и распознавании вирионов антителами. Р-частицы – эктоэдрические наночастицы, формируемые 24-мя копиями Р-домена. Каждая копия несет три поверхностных петли, представляющие собой потенциальные сайты для презентации антигенов. В эти петли могут быть встроены как короткие пептиды, состоящие из 7 аминокислот (His tag), так и более протяженные антигены других вирусов, например домен VP8* ротавируса, состоящий из 159 а.о. [Tan et al., 2011]. Р-частицы являются высокоэффективными для индукции как гуморального, так и клеточного иммунного ответа. Бактериальная экспрессирующая система обеспечивает массированную продукцию антигена, что является преимуществом по сравнению с эукариотической системой, используемой для получения VLP [Fang et al., 2013].

Легкодоступные поверхностные петли и большая способность к встраиванию инородных антигенов делают эту платформу привлекательной для широкого применения в разработке вакцин и производстве антител. Р-частицы рассматриваются как кандидаты для

монокоронавирусной вакцины, а также для двойной вакцины в сочетании с ротавирусом [Tan et al., 2011], вирусом гриппа [Xia et al., 2011], вирусом гепатита Е [Wang et al., 2014] и трехвалентной вакцины, сочетающей норовирус, вирус гепатита Е и астровирус [Xia et al., 2016].

Учитывая, что субъединичные белковые вакцины могут теоретически индуцировать слабый гуморальный иммунный ответ, особенно для секреторных антител, исследователи из Клинического вакцинального R&D центра Медицинской школы Национального университета Чоннам, Южная Корея, изучили эффективность комбинации GII.4 Р-частиц с адъювантом FlaB. Это белок флагеллина из *Vibrio vulnificus*, который может быть распознан рецептором TLR5, действует как мощный адъювант для мукозально вводимых вакцин. FlaB мощно стимулирует как Th1, так и Th2 иммунный ответ против Р-частиц норовируса GII.4 у мышей BALB/c, иммунизированных интраназально и сублингвально [Verma et al., 2016].

Вирусные частицы на основе РНК-репликона (VRP). Вакцины-кандидаты основаны на конструировании рекомбинантного аттенуированного непатогенного для человека РНК-вируса со встроенным геном VP1 норовируса. Этот рекомбинантный вирус используется как система доставки для введения гена VP1 в эукариотические клетки, которые могут реплицировать РНК-репликоны (VRP), а также экспрессировать и формировать VLP норовируса. Теоретические преимущества этого подхода по сравнению с VLP или Р-частицами, являются более низкие издержки производства, более высокий выход и большая продолжительность выработки антигена *in vivo* после инокуляции, а также отсутствие потребности в адъюванте для стимулирования сероконверсии. Возможно конструирование поливалентных вакцин на основе введения в РНК-репликон генетического материала норовирусов разных генотипов или разных вариантов генотипа

GI.4. При этом гуморальный иммунитет, вызванный поливалентными норовирусными вакцинами, может защищать от гетерологичного норовируса. Векторы, прошедшие доклинические испытания, включают вирус везикулярного стоматита [Ma et al., 2011], вирус болезни Ньюкасла [Kim et al., 2014], вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей [Harrington et al., 2002; Baric et al., 2002; LoBue et al., 2009; Debbink et al., 2014].

В качестве альтернативы клеточным системам при продуцировании вирусных белков для производства недорогих пероральных вакцин были предложены *трансгенные растения*. Так, было показано, что трансгенный табак и картофель способны продуцировать вирусоподобные частицы размером 38 нм, содержащие капсидный белок вируса Norwalk [Mason et al., 1996]. Эти частицы были идентичны VLP, получаемым в инфицированных бакуловирусом клетках насекомых. Испытание картофеля в качестве вакцины против норовирусной инфекции было проведено на 24-х взрослых добровольцах. У 95 % испытуемых развился тот или иной вид иммунного ответа, в частности увеличение количества клеток, секретирующих специфические IgA, появление специфических сывороточных антител [Tacket et al., 2000]. Кроме картофеля возможно использование в качестве вакцины и других съедобных растений [Huang et al., 2005; Tacket et al., 2005]. В университете штата Аризона (США) разработаны технологические процессы производства вакцины против НВИ на основе трансгенного табака (*Nicotiana benthamiana*), Lai et al. 2012].

Двухвалентная вакцина с VLP GI.4 и GI.4-2006a, полученная из системы экспрессии растения *Nicotiana benthamiana*, была испытана на мышах с внутрикожной иммунизацией, продемонстрировав индукцию антител против генотипов норовируса, включенных в вакцину, и

гетерологичных генотипов норовируса при совместном введении с ротавирусом VP6 [Malm et al., 2019].

Вакцина против норовируса VP1 на основе молочнокислых бактерий (LAB) (Университет штата Огайо). Недавно Университет штата Огайо разработал новую вакцину против норовируса на основе молочнокислых бактерий (LAB). LAB использовался в качестве вектора для экспрессии основного гена капсида VP1 штамма норовируса GII.4. Этот кандидат на вакцину был протестирован на иммуногенность путем пероральной инокуляции гнотобиотных поросят, что показало индуцированные специфичные для норовируса иммунные ответы. Исследование с контрольным заражением далее показало, что вакцинация способна предотвратить заражение кишечника свиней норовирусом [Craig et al., 2019].

Бивалентная пероральная вакцина на основе живого ротавируса в настоящее время проходит доклиническую разработку. Было показано, что этот рекомбинантный ротавирус, экспрессирующий белок норовируса VP1, индуцирует образование как мукозальных, так и системных нейтрализующих антител у детенышей мышей после перорального введения [Kawagishi et al., 2023]. Эта живая бивалентная вакцина-кандидат, нацеленная на два наиболее важных кишечных вирусных патогена, заслуживает дальнейшей разработки.

Вакцины на основе рекомбинантного VP1. В ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора создана генетическая конструкция, кодирующая рекомбинантный VP1 норовируса генотипа GII.4 с кодонами, оптимизированными для высокоэффективной экспрессии в *Escherichia coli*, которой трансформирован штамм *E. coli* Rosetta 2 (DE3). Осуществлена экспрессия VP1 в клетках *E. coli*, получен очищенный растворимый рекомбинантный белок VP1, формирующий вирусоподобные частицы диаметром 30-50 нм. Иммунизация белком

мышей BALB/c вызывала образование антител с титром более 1:1000. При оценке антигенных свойств показано, что в крови волонтеров присутствуют антитела классов IgG, IgM, IgA, взаимодействующие с рекомбинантным VP1. Суммарная частота обнаружения антител составила 47,4 % [Лапин и соавт., 2024].

В следующем исследовании в сыворотке крови животных, иммунизированных полученным авторами рекомбинантным белком VP1, с помощью ИФА определяли титры и avidность суммарных антител и антител класса M (IgM) против VP1 НВ. Способность полученных антител взаимодействовать с НВ разных генотипов оценивали с помощью иммуноэлектронной микроскопии. Рекомбинантный белок VP1 индуцировал образование у животных антител в высоких титрах. Суммарные антитела против VP1 имели высокую avidность, достигающую 100%, что предполагает наличие у них вируснейтрализующей активности. Антитела класса IgM обладали низкой avidностью. Методом ИЭМ показано, что IgG-антитела против VP1 генотипа GII.4 взаимодействуют с НВ генотипа GII.7 и GII.17. Полученный рекомбинантный белок индуцирует выраженный иммунный ответ с формированием высокоавидных поликлональных перекрестно-реагирующих антител, что позволяет рассматривать его как антигенный компонент прототипа кандидатной вакцины против норовируса человека [Лапин и соавт., 2025].

Проведено также изучение Т-клеточного иммунного ответа на прототип вакцины против норовируса на основе вирусоподобных частиц, содержащих белок VP1 генотипа GII.4. В ходе эксперимента проводилась двукратная иммунизация мышей вирусоподобными частицами. Эффекты иммунизации оценивали спустя три недели после введения второй дозы вакцины. Оценивали степень зрелости Т-клеток, антигенспецифический ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток на белок VP-1 по анализу пролиферации

клеток и продукции цитокинов в культуре клеток. Было показано, что иммунизация вирусоподобными частицами приводит к накоплению в селезенке мышей лимфобластов с фенотипом центральных Т-клеток памяти и увеличению количества антигенспецифических Т-хелперов, отвечающих пролиферацией на антигены норовируса *ex vivo*. Спленоциты иммунизированных животных усиливали продукцию интерферона- γ в ответ на белок VP1 норовируса. Полученные результаты свидетельствуют об иммуногенных свойствах изучаемых вирусоподобных частиц [Куркова и соавт., 2025а, 2025б].

Помимо традиционных подходов к вакцинации, могут потребоваться альтернативные профилактические и терапевтические стратегии для групп населения, для которых вакцины менее эффективны. Например, пассивная иммунизация может быть полезна лицам с ослабленным иммунитетом. В этом контексте птичий иммуноглобулин Y (IgY), направленный против норовируса [Dai et al., 2012а, 2012б], представляет собой недорогой вариант, который может быть разработан в виде пищевой добавки или пероральных капсул. Недавнее выявление эпитопов, вызывающих выработку широконейтрализующих антител против вариантов пандемического GII.4 или нескольких генотипов GII [Park et al., 2025], может послужить основой для разработки иммуногенов для создания вакцин широкого спектра действия или IgY. Такие формулы IgY могут также обеспечить защиту других уязвимых групп населения, включая детей, подростков, пожилых людей и путешественников.

Все вышесказанное позволяет надеяться, что лицензированная вакцина против норовирусов может появиться в ближайшие годы. Скорее всего, это будет белковая внутримышечная вакцина, для которой необходима длительная оценка возможных побочных эффектов. Вероятно, подобно ротавирусной, эта вакцина будет эффективна против тяжелого

течения заболевания и менее успешна в предотвращении легких и бессимптомных форм. Однако, учитывая, что в отличие от существующих живых оральных ротавирусных вакцин, норовирусная вакцина будет неживой парентеральной, для подтверждения её возможной эффективности необходимы дальнейшие исследования.

Известно, что парентеральная иммунизация женщин против вируса папилломы человека оказалась весьма эффективной в снижении риска возникновения дисплазии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусами [Bryan et al., 2016]. Проведенные с участием южноафриканских детей клинические испытания I/II фазы для парентеральной субъединичной ротавирусной вакцины подтверждают потенциал таких вакцин и для обеспечения защиты кишечника [Groome et al., 2017]. Результаты испытаний открывают возможность создания комбинированной вакцины на основе ротавирус-норовирусных белков для парентерального применения [O’Ryan et al., 2017]. Включение ротавирусных белков в препарат вакцины также может оказывать адъювантное действие для норовируса [Malm et al., 2016a]. Профилактика как ротавирусной, так и норовирусной инфекций с помощью одной вакцины может быть перспективной стратегией, хотя и потребует проведения научных исследований для своего обоснования.

Определенные успехи, достигнутые в культивировании норовирусов человека на В-клетках и энтероидах, позволили начать исследования по разработке живых норовирусных вакцин [Kolawole et al., 2016; Qu et al., 2016; Sato et al., 2011; Saxena et al., 2015; Ettayebi et al., 2016].

Разработка вакцины против норовируса с широким спектром защиты, безопасной и устойчивой, остаётся серьёзной проблемой, прежде всего из-за обширного генетического разнообразия вируса, отсутствия надёжных систем культивирования клеток и подходящих животных

моделей, а также отсутствия чётко определённых иммунных коррелятов защиты. Тем не менее, последние достижения в области вакцинных технологий, иммунологических методологий и результаты клинических испытаний вновь вселили оптимизм. Благодаря постоянным инновациям, совместным усилиям и стратегическим инвестициям, разработка эффективной вакцины против норовируса представляется всё более достижимой [Tan, 2025].

После лицензирования первой норовирусной вакцины существенной проблемой станет убеждение в необходимости ее приобретения и включения в национальные программы вакцинации. Если будет показана высокая защитная эффективность против умеренного или тяжелого гастроэнтерита, включение норовирусной вакцины в программу вакцинации младенцев было бы крайне желательно. С другой стороны, календарь прививок уже сейчас включает до трех инъекций за один визит. В этом плане перспективна разработка единой вакцины против ротавирусной и норовирусной инфекций. Продвижение вакцинации для конкретных целевых групп, таких как военные, заключенные, путешественники и пожилые люди (особенно живущие в учреждениях по уходу), может оказаться менее сложной задачей, и позволит вакцине выйти на рынки в течение следующих нескольких лет [Lucero et al., 2018]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в мире накоплены обширные знания о значимости норовирусов в инфекционной кишечной патологии детей первых лет жизни, установлена их ведущая роль в возникновении вспышек острого гастроэнтерита в организованных коллективах, в том числе и в Российской Федерации. С использованием современных технологий получены знания о структурной и молекулярной организации норовирусов, их генетическом разнообразии и особенностях циркуляции эпидемических вариантов; разработаны иммунологические и молекулярно-генетические методы индикации норовирусов в клиническом материале и объектах окружающей среды; проводятся исследования по разработке норовирусных вакцин. Большой объем накопленных данных определил необходимость их систематизации в рамках монографии.

В монографии обобщены также результаты многолетних исследований по этиологической расшифровке острых кишечных инфекций, проведенных авторами, которые подтвердили важную роль норовирусов в инфекционной патологии детей. Углубленные исследования позволили определить генетическую структуру изучаемой территориальной норовирусной популяции, представленную тринадцатью генотипами по гену капсидного белка с доминированием штаммов генотипа GII.4, показать периодическую активизацию циркуляции норовирусов других генотипов и существование межгенотиповых и внутригенотиповых рекомбинантов.

В книге представлен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генома норовирусов доминирующих генотипов и эпидемически значимых вариантов, в сопоставлении с последовательностями, депонированными в международных базах данных. С целью совершенствование обработки и хранения данных молекулярно-

генетических исследований для оптимизации мониторинга циркуляции норовирусов в рамках эпидемиологического надзора за норовирусной инфекцией, а также повышения эффективности научных исследований по изучению молекулярной эволюции эпидемических вариантов норовирусов разработана локальная база данных нуклеотидных последовательностей генома норовирусов NoroGen. Ее применение позволило установить происхождение исследуемых штаммов, особенности их циркуляции и место в российской и мировой популяционных структурах изучаемого вируса. Анализ выведенных аминокислотных последовательностей вирусных белков, установление значимых изменений в структуре антигенных эпитопов, дает информацию о причинах активизации циркуляции и эволюционных процессах, позволяющих вирусу уходить от давления коллективного иммунитета населения.

Впервые показана чувствительность и эффективность многолетнего молекулярного мониторинга циркуляции норовирусов, выявляемых у детей, госпитализируемых в один из детских инфекционных стационаров, позволившего зафиксировать мировые тенденции в пространственно-временной динамике норовирусных популяций, что определяет значимость такого мониторинга как компонента геномного эпидемиологического надзора за актуальными возбудителями инфекционных болезней. Для масштабирования этих исследований дополнительно к изучению популяций на отдельных территориях Российской Федерации, важным является анализ всей доступной мировой генетической информации о норовирусах (включая данные о генотипах и нуклеотидных последовательностях) в текущем режиме. Это позволяет следить за изменениями в генотиповой структуре норовирусных популяций и прогнозировать развитие эпидемической ситуации.

До настоящего времени в мире нет лицензированных норовирусных вакцин, разработка которых сопряжена с рядом трудностей. В связи с этим

полезной является представленная в книге информация об опыте их создания на базе различных технологических платформ.

Авторы выражают надежду, что систематизированная в монографии современная информация о молекулярном мониторинге норовирусов будет полезна широкому кругу специалистов (вирусологам, эпидемиологам, инфекционистам), а также студентам, обучающимся по медицинским и биологическим специальностям, и внесет свой вклад в понимание значимости норовирусной инфекции на современном этапе, генетического разнообразия норовируса и механизмов его эволюции, что имеет значение для разработки средств специфической профилактики инфекции.

СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

Акимкин В.Г., Сперанская А.С., Черкашина А.С., Тиванова Е.В., Самойлов А.Е., Сеницын С.О., Корнеев Е.В., Каптелова В.В., Саенко С.С., Подколзин А.Т., Дубоделов Д.В., Сычева Н.В., Овчинникова В.С., Соловьева И.В., Кондрашева Л.Ю., Шипулина О.Ю., Остроушко А.А., Евстифеев Е.А., Пуршев Д.С., Кинаш Н.А., Волков Д.В., Тюрчев М.Н. VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia). Сервис RUSTRAIN Свидетельство о регистрации базы данных RU 2021621178, 02.06.2021. Заявка № 2021621059 от 27.05.2021.

Акимкин В.Г., Стратулат Д.В., Евстифеев Е.А., Подколзин А.Т., Самсонов А.А., Тюрчев М.Н., Лебедев В.Р., Опалев П.А., Соколов И.А., Хафизов К.Ф., Роев Г.В., Аглетдинов М.Р., Кулешов К.В., Копылова М.Р., Лошманов М.М., Глазов М.Б., Быковский В.В., Прохватов М.И. (2023). База данных последовательностей геномов возбудителя норовируса «Norovirus» «VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia)» Свидетельство о регистрации базы данных RU 2023623781, 07.11.2023. Заявка № 2023622925 от 12.09.2023.

Бишоп, Р. Ф. (1985). *Инфекционные возбудители острой диареи. Гастроэнтерология 2. Тонкая кишка* (Пер. с англ. под ред. В.С. Чадвина, С. Ф. Филиппса), М.: Медицина, 350-351.

Боднев, С. А., Малеев, В. В., Жираковская, Е. В., Никифорова, Н. А., Корсакова, Т. Г., Тикунова, А. Ю., Нетесов, С. В., и Тикунова, Н. В. (2008). Этиологическая значимость ротавирусов, норовирусов и астровирусов в структуре острых кишечных инфекций у детей раннего возраста Новосибирска в период сезонного подъема заболеваемости. *Инфекционные Болезни*, 6(1), 61–64.

Буланова, И. А., Титова, Л. В., Самодова, О. В., Аруев, А. Б., Гулакова, Н. Н., Лебедева, О. В., Дюжикова, Е. М., Бажукова, Т. А., и Гусева, Ю. И. (2008). Этиологическая структура вирусных диарей у детей в Архангельской области. *Инфекционные Болезни*, 6(1), 58–60.

Бутакова, Л. В., Сапега, Е. Ю., Троценко, О. Е., Зайцева, Т. А., Каравянская, Т. Н., Лебедева, Л. А., Копачевская, К. А., Молочный, В. П., и Щеголева, И. Е. (2018). Генотипы норовирусов, обусловившие заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Хабаровском крае. *Здоровье Населения и Среда Обитания*, 52–56.

Быков, Р. О., Скрябина, С. В., Килячина, А. С., Итани, Т. М., Чалапа, В. И., Старикова, П. К., Колтунов, С. С., Пономарева, А. В., и Семенов, А. В. (2023). Молекулярно-генетическая характеристика и филогенетический анализ возбудителей норовирусной инфекции человека отдельных муниципалитетов в Свердловской области за 2022 год. *Журнал Микробиологии, Эпидемиологии и Иммунобиологии*, 100(4), 306–313. (Версия на англ языке. Вукон, Р. О., Scriabina, S. V., Kilyachina, A. S., Itani,

T. M., Chalapa, V. I., Starikova, P. K., Koltunov, S. S., Ponomareva, A. V., & Semenov, A. V. (2023). Genetic characterization and phylogenetic analysis of human norovirus infection in individual municipalities of the Sverdlovsk region in 2022. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 100(4), 306–313. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-402>

Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Водопьянов С.О., Чемисова О.С., Герасименко А.А., Носков А.К., Слись С.С., Ненадская С.А., Коренева А.Д., Коломойцева А.В., Ковалев Е.В., Литовко А.Р., и Половинка Н.В. (2022). Оценка генетического разнообразия возбудителя норовирусной инфекции в пунктах временного размещения беженцев в Ростовской области в 2022 году с помощью онлайн-программы NoroNetRus. *Здоровье населения и среда обитания*, 30(11), 82–88. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-82-88> (Версия на англ. языке. Vodop'ianov AS, Pisanov RV, Vodop'ianov SO, Chemisova OS, Gerasimenko AA, Noskov AK, Slis SS, Nenadskaya SA, Koreneva AD, Kolomoitseva AV, Kovalev EV, Litovko AR, Polovinka NV (2022) Assessment of Genetic Diversity of Noroviruses Circulating in Temporary Accommodation Centers for Refugees in the Rostov Region in 2022 Using the NoroNetRus Online Software. *Public Health and Life Environment – PH&LE* 1(11):82-88. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-82-88>)

Горелов А.В., Дорошина Е.А., и Подколзин А.Т. (2008). Клинико-эпидемиологические особенности течения норовирусной инфекции у детей. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии, Приложение* 2(22), Часть II, 554.

Горелов А.В., Плоскирева А.А., Дорошина Е.А., Подколзин А.Т., и Тхакушинова Н.Х. (2011). Норовирусная инфекция на современном этапе: клинические проявления и терапевтические подходы. *Инфекционные болезни*, 9(2), 100-105.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». (2018). М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 268.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» (2021). М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 256.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году» (2022). М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 340.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в

2022 году». (2023). М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 368.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». (2024). Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 364.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». (2025). Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 424.

Епифанова, Н. В. (2015). Генетические варианты норовируса генотипа GII.6. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*, 33(4), 30-37. (Версия на англ. языке. Epifanova, N.V. (2015). Genetic variants of norovirus of GII.6 genotype. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 30(4), 192-200).

Епифанова, Н. В. Епифанов, В. В. (2021). Нуклеотидные последовательности генома норовирусов (NoroGen), версия 2.0 Свидетельство о регистрации базы данных RU 2021622566, 19.11.2021. Заявка № 2021622280 от 25.10.2021.

Епифанова, Н. В. и Епифанов, В. В. (2019) Нуклеотидные последовательности генома норовирусов (NoroGen). Свидетельство о регистрации базы данных RU 2019621347, 22.07.2019. Заявка № 2019621259 от 16.07.2019.

Епифанова, Н. В., Епифанов, В. В. (2025). Нуклеотидные последовательности генома норовирусов (NoroGen), версия 3.0 Свидетельство о регистрации базы данных RU 2025624783, 29.10.2025. Заявка № 2025624289 от 10.10.2025. Дата публикации и номер бюллетеня: 29.10.2025 Бюл. № 11.

Епифанова, Н. В., Зверев, В. В. и Новикова, Н. А. (2016а). Появление нового варианта норовируса генотипа GII.17 в Нижнем Новгороде в 2015 году. *Инфекционные болезни*, 14(S1), 96.

Епифанова, Н. В., Зверев, В. В., и Новикова, Н. А. (2018). *Двойное генотипирование норовирусов, циркулировавших в Нижнем Новгороде в 2017-2018 годах*. [Сборник трудов Международной научно-практической конференции]. Молекулярная диагностика 2018, 304-305.

Епифанова, Н. В., Зверев, В. В., Калашникова, Н. А., Романенко, Е. Н., Ковальчук, И. В., и Новикова, Н. А. (2015). Циркуляция норовируса генотипа GII.6 в Нижнем Новгороде в 2014 году. *Медицинский Альманах*, 5(40), 140–144.

Епифанова, Н. В., Зверев, В. В., Сашина, Т. А., Хохлова, Н. М., Кашников, А. Ю., и Новикова, Н. А. (2017а). *Генетическое разнообразие и эволюция эпидемических вариантов норовирусов, циркулировавших на территории Нижнего Новгорода в 2006-2017 гг.* [Обеспечение

эпидемиологического благополучия: вызовы и решения. Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов], 338.

Епифанова, Н. В., Зверев, В. В., Сашина, Т. А., Хохлова, Н. М., Кашников, А. Ю., и Новикова, Н. А. (2017b). Доминирование рекомбинантных норовирусов со специфичностью гена полимеразы GII.P16 в Нижнем Новгороде в 2016-17 годах. *Инфекция и Иммунология*, 5, 719.

Епифанова, Н. В., Зверев, В. В., Сашина, Т. А., Хохлова, Н. М., Кашников, А. Ю., и Новикова, Н. А. (2017c). Норовирусная инфекция в Нижнем Новгороде в эпидсезон 2016-17 годов. *Инфекционные Болезни*, 15(S1), 92.

Епифанова, Н. В., Калашникова, Н. А., Зверев, В. В., Сашина, Т. А., Кашников, А. Ю., Хохлова, Н. М., и Новикова, Н. А. (2017d). Особенности циркуляции норовируса генотипа GII.P17_GII.17 в Нижегородской области в 2016 году. В сборнике: *Молекулярная диагностика-2017*. [Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием]. Молекулярная диагностика-2017, 264-265.

Епифанова, Н. В., Калашникова, Н. А., Фомина, С. Г., Окунь, И. Н., Княгина, О. Н., и Новикова, Н. А. (2014a). Появление эпидемического варианта Sydney_2012 норовируса генотипа GII.4 в Нижнем Новгороде. [Сборник трудов. Том1 (под редакцией В.И. Покровского)]. Молекулярная диагностика - 2014, 393-394.

Епифанова, Н. В., Луковникова, Л. Б., Голицына, Л. Н., Фомина, С. Г., Зверев, В. В., Пономарева, Н. В., Волкова, М. А., и Новикова, Н. А. (2011). Изменение этиологической структуры вирусных кишечных заболеваний у детей в течение эпидсезона 2009–10 гг. [Сборник научно-практических работ]. Актуальные вопросы вирусных инфекций, 69–73.

Епифанова, Н. В., Луковникова, Л. Б., Голицына, Л. Н., Фомина, С. Г., Зверев, В. В., Пономарева, Н. В., Парфенова, О. В., Новиков, Д. В., Волкова, М.А., и Новикова, Н. А. (2010). Этиологическая структура вирусных кишечных инфекций у детей в Нижнем Новгороде. *Медицинский альманах*, 2(11), 233-236.

Епифанова, Н. В., Луковникова, Л. Б., и Новикова, Н. А. (2009). Молекулярная диагностика норовирусной и саповирусной инфекции у детей с гастроэнтеритом. [В сборнике: Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения. Материалы юбилейной Всероссийской научно-практической конференции], 133-137.

Епифанова, Н. В., Луковникова, Л. Б., и Новикова, Н. А. (2013a). Генетическое разнообразие норовирусов, циркулирующих на территории России. *Инфекция и иммунитет*, 3(2), 126-127.

Епифанова, Н. В., Луковникова, Л. Б., Новикова, Н. А., Парфенова, О. В., и Фомина, С. Г. (2014b). Эпидемические варианты норовирусов

генотипа GII.4 в Нижнем Новгороде в 2006 - 2012 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, (2), 64-72.

Епифанова, Н. В., Новикова, Н. А., Парфенова, О. В., Княгина, О. Н., и Калашникова, Н. А. (2012). Множественность генотипов норовирусов, выявленных при вспышке ОКИ с водным путем передачи. *Инфекционные болезни*, 10(S1), 132-133.

Епифанова, Н. В., Новикова, Н. А., Подколзин, А. Т., и Кулешов, К. В. (2022). Генотипирование в эпидемиологическом надзоре за норовирусной инфекцией: Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 23. URL: <https://nniiem.ru/file/razrabotki/2021/mrepif-tselikom.pdf>

Епифанова, Н. В., Опарина, С. В., Кашников, А. Ю., Новикова, Н. А., и Зайцева, Н. Н. (2024). Характеристика норовируса редкого генотипа GI.5[P5], обнаруженного при вспышке острого гастроэнтерита в Нижегородской области в 2023 году. [Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского]. Москва: Медицинское Маркетинговое агентство, 72-73.

Епифанова, Н. В., Опарина, С. В., Сашина, Т. А., Кашников А.Ю., и Новикова, Н. А. (2025). Филогеография норовируса генотипа GII.7[P7], доминировавшего в Нижегородской области в 2023–2024 гг. [Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XVII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского]. Москва: Медицинское Маркетинговое агентство, 79.

Епифанова, Н. В., Сашина, Т. А., Хохлова, Н. М., Кашников, А. Ю., и Новикова, Н. А. (2016b). Острые кишечные инфекции вирусной этиологии по данным многолетних наблюдений на территории Нижнего Новгорода. *Медицинский Алфавит*, 1(6)(269), 30–34.

Епифанова, Н.В. и Новикова, Н.А. (2013b). Рекомбинантный норовирус GII.Pg_GII.12 у детей с острой кишечной инфекцией. *Медицинский алфавит*, 2(12), 22-26.

Епифанова, Н.В., Голицына, Л.Н., Луковникова, Л.Б. и Новикова, Н.А. (2008). Спектр кишечных вирусов, выявляемых у детей с гастроэнтеритом. *Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение* 2(22). Часть II, 550.

Жиравковская, Е.В., Тикунов, А.Ю., Соколов, С.Н., Кравчук, Б.И., Краснова, Е.И., и Тикунова Н.В. (2020). Характеристика полногеномной последовательности рекомбинантного норовируса генотипа GII.P16/GII.4_Sydney_2012, выявленного в России. *Вавиловский журнал генетики и селекции*, 24(1), 69-79. (Версия на англ. языке Zhirakovskaia, E. V., Tikunov, A. Y., Sokolov, S. N., Kravchuk, B. I., Krasnova, E. I., &

Tikunova, N. V. (2020). Characterization of the complete genome sequence of the recombinant norovirus GII.P16/GII.4_Sydney_2012 revealed in Russia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 24(1), 69–79. <https://doi.org/10.18699/VJ20.597>

Зайцева, Т. А., Каравянская, Т. Н., Чистяк, В. М., Гарбуз, Ю. А., Резник, В. И., Лебедева, Л. А., Троценко, О. Е., и Корита, Т. В. (2015). Роль водного фактора в возникновении вспышечной заболеваемости острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии (на примере хабаровского края). *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*, (29), 17-25.

Капустин, Д. В., Краснова, Е.И., Жираковская, Е. В., Хохлова, Н. И., Соколов, С. Н., Тикунова, Н. В., Куимова, И. В., Евстропов, А. Н., Кузнецова, В. Г., Панасенко, Л. М., Извекова, И. Я., и Лукашова, Л. В. (2020). Клинико-эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика острых кишечных вирусных инфекций в Новосибирске. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 182(10), 11–17. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-11-17 (Версия на англ. языке Kapustin, D. V., Krasnova, E. I., Zhirakovskaia, E. V., Khokhlova, N. I., Sokolov, S. N., Tikunova, N. V., Kuimova, I. V., Evstropov, A. N., Kuznetsova, V. G., Panasenko, L. M., Izvekova, I. Ya., & Lukashova, L. V. (2020). Clinico-epidemiological features and molecular-genetic characteristics of acute intestinal infections of viral etiology in Novosibirsk. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 10, 11–17. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-11-17>)

Куркова Е.В., Светлова М.В., Талаев В.Ю., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н., Новиков В.В., Новиков Д.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А. (2025.) *Оценка клеточного иммунного ответа на прототип вакцины против норовируса* [Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний - 2025. Сборник тезисов Научно-практической конференции молодых учёных и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Москва] С. 48-49.

Куркова Е.В., Талаев В.Ю., Заиченко И.Е., Светлова М.В., Бабайкина О.Н., Новиков В.В., Новиков Д.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А. (2025) *Исследование иммуногенных свойств вирусоподобных частиц, содержащих белок VP1 норовируса* [В сборнике: Актуальные вопросы профилактической медицины, организации здравоохранения и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: факторы, технологии, оценка рисков. Ежегодный сборник научных трудов. Москва] С. 149-153.

Лагир, Г. М., Раевнев, А. Е., Кондрашова, Л. Н., Витко, Т. Л., и Козлова, К. М. (2008). *Норовирусная инфекция у детей: клинико-лабораторные аспекты*. [Материалы международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням (под ред. проф. В.М. Семенова)]. *Актуальные вопросы инфекционной патологии*, 154.

Лапин В.А., Новиков Д.В., Кашников А.Ю., Епифанова Н.В., Новикова Н.А., Мохонова Е.В., Мелентьев Д.А., Цыганова М.И., Зайцев Д.Е., Новиков В.В. (2025). Рекомбинантный VP1 норовируса генотипа GII.4 (*Caliciviridae: Norovirus*) способен индуцировать выработку перекрестно-реагирующих антител. *Вопросы вирусологии*, 70(3), 282–290. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-316>

Лапин В.А., Новиков Д.В., Мохонова Е.В., Мелентьев Д.А., Цыганова М.И., Зайцев Д.Е., Новиков В.В. (2024). Получение рекомбинантного белка VP1 норовируса и его антигенные и иммуногенные свойства. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 101(5), 661–667. doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-552>

Луковникова, Л. Б., Епифанова, Н. В., и Новикова, Н. А. (2008). Эпидемиологическая и клиническая характеристика норовирусной инфекции у детей Нижнего Новгорода и Нижегородской области. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии, Приложение 2(22), Часть II*, 553-554.

Луковникова, Л. Б., Епифанова, Н. В., Новиков, Д. В., и Новикова, Н. А. (2009). Генетическое разнообразие калицивирусов человека, обнаруженных у детей с гастроэнтеритом в Нижнем Новгороде. *Вопросы вирусологии*, 54(6), 24-28.

Малецкая, О. В., Тибилев, А. Г., Прислегина, Д. А., Газиева, Г. К., Отараева, Н. И., Волынкина, А. С., Савельев, В. Н., Лямкин, Г. И., Зайцев, А. А., и Куличенко, А. Н. (2016). Эпидемиологические особенности вспышки норовирусной инфекции в республике Северная Осетия-Алания. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, (2), 69-74.

Международная классификация болезней МКБ-10. *Электронная версия*. URL: <https://mkb-10.com> (дата обращения 15.10.2025).

Михайлова, Е. В., Левин, Д. Ю., Каральский, С. А., Каральская, Ж. Ж., и Железников, П. А. (2018). Норовирусная инфекция у детей: клинико-эпидемиологическая характеристика. *Инфекционные болезни*, 16(1), 40–43.

МУ 3.1.1.2969-11. Методические указания: Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика норовирусной инфекции. Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ. Введены в действие 25 ноября 2011.

Мушина, А. А., Шипулин, Г. А., Боковой, А. Г., и Яцышина, С. Б. (2002). Первый опыт изучения калицивирусной инфекции у детей в Москве. *Вопросы вирусологии*, 47(6), 33-37.

Опарина, С. В., Епифанова, Н. В., и Новикова, Н. А. (2024). Анализ норовирусов, несущих ген GII.P31 РНК-зависимой РНК-полимеразы. [Тезисы докладов 77-й Международной школы-конференции молодых ученых]. Биосистемы: организация, поведение, управление, 262.

Подколзин, А. Т., Гусева, А. Н., Веселова, О. А., Курочкина, Д. Е., и Шипулин, Г. А. (2015). Интерпретация результатов детекции возбудителей

вирусных диарей в режиме Real-time. *Клиническая лабораторная диагностика*, 60(6), 52-57.

Подколзин, А. Т., Мухина, А. А., Шипулин, Г. А., Кузьмина, В. Н., Браславская, С. И., Малеев, В. В., Горелов, А. В., Белова, Н. В., Боковой, А. Г., Танина, Н. Б., Новокшенов, А. А., Соколова, Н. В., Мазанкова, Л. Н., Ильина, Н. О., Шишкина, С. В., и Яковлева, Г. Ю. (2004). Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы. *Инфекционные болезни*, 2(4), 85-91.

Подколзин, А. Т., Фенске, Е. Б., Абрамычева, Н. Ю., Шипулин, Г. А., Дорошина, Е. А., Козина, Г. А., Сагалова, О. И., Мазепа, В. Н., Иванова, Г. И., Семена, А. В., Тагирова, З. Г., Иванова, В. В., Молочный, В. П., Иволгина, А. В., Малеев, В. В., и Покровский, В. И. (2007). *Сезонность и возрастная структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории РФ*. [Молекулярная диагностика (под редакцией В.И. Покровского)]. Том III, 275-278.

Попова, Р.В. и Руженцова, Т.А. (2018). *Внекишечные проявления норовирусной инфекции у детей*. [Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (под ред. В.И.Покровского)], 179.

Радчикова, А. Н., Раздьяконова, И. В., и Сироткин, А. К. (2008). Эпидемиология норовирусной инфекции у детей и взрослых в С-Петербурге. *Вестник Российской военно-медицинской академии, Приложение 2(22), Часть II*, 552-553.

Российский Референс-центр по мониторингу возбудителей кишечных инфекций. URL: <http://www.epid-oki.ru> (дата обращения 01.11.2025).

Сагалова, О. И., Смирнова, В. Т., и Подерачева, С. А. (2006). *Спорадические случаи норовирусной инфекции у взрослых*. [Материалы VII Российского съезда врачей-инфекционистов: Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней], 180.

Сироткин, А. К., Сергеева, Н. В., Тихомирова, О. В. и др. (2003). *Этиология вирусных гастроэнтеритов у детей в Санкт-Петербурге в 2001 – 2003 гг.* [Материалы научной конференции: Идеи Пастера в борьбе с инфекциями], 117-118.

Соломай, Т.В., и Юрьева, Н.В. (2016). Расследование вспышки норовирусной инфекции в многопрофильном стационаре с установлением причинно-следственной связи. *Санитарный врач*, (4), 48-52.

Чалапа, В. И., Косова, А. А., Машин, Т. И., и Ан, Р. Н. (2023). Норовирусная инфекция в Свердловской области, 2009-2022 гг.: ретроспективный эпидемиологический анализ и результаты статистического моделирования. *Здоровье населения и среда*, 31(10), 87-94.

Agus, S. G., Dolin, R., Wyatt, R. G., Tousimis, A. J., & Northrup, R. S. (1973). Acute infectious nonbacterial gastroenteritis: intestinal histopathology. Histologic and enzymatic alterations during illness produced by the Norwalk agent in man. *Annals of Internal Medicine*, 79(1), 18–25. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-79-1-18>

Agus, S. G., Myron Falchuk, Z., Sessoms, C. S., Wyatt, R. G., Dolin, R., & Gardner, J. D. (1974). Increased jejunal IgA synthesis in vitro during acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *The American Journal of Digestive Diseases*, 19(2), 127–131. <https://doi.org/10.1007/BF01072622>

Amar, C. F. L., East, C. L., Gray, J., Iturriza-Gomara, M., Maclure, E. A., & McLauchlin, J. (2007). Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study (1993–1996). *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 26(5), 311–323. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0290-8>

Anderson, A. D., Garrett, V. D., Sobel, J., Monroe, S. S., Fankhauser, R. L., Schwab, K. J., Bresee, J. S., Mead, P. S., Higgins, C., Campana, J., Glass, R. I., & Outbreak Investigation Team (2001). Multistate outbreak of Norwalk-like virus gastroenteritis associated with a common caterer. *American journal of epidemiology*, 154(11), 1013–1019. <https://doi.org/10.1093/aje/154.11.1013>

Andino, R., & Domingo, E. (2015). Viral quasispecies. *Virology*, 479-480, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.022>

Ando, T., Monroe, S. S., Gentsch, J. R., Jin, Q., Lewis, D. C., & Glass, R. I. (1995). Detection and differentiation of antigenically distinct small round-structured viruses (Norwalk-like viruses) by reverse transcription-PCR and southern hybridization. *Journal of clinical microbiology*, 33(1), 64–71. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.1.64-71.1995>

Appleton, H., Buckley, M., Thom, B. T., Cotton, J. L., & Henderson, S. (1977). Virus-like particles in winter vomiting disease. *Lancet (London, England)*, 1(8008), 409–411. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)92614-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)92614-9)

Asahina, A. Y., Lu, Y., Wu, C., Fujioka, R. S., & Loh, P. C. (2009). Potential biosentinels of human waste in marine coastal waters: bioaccumulation of human noroviruses and enteroviruses from sewage-polluted waters by indigenous mollusks. *Journal of virological methods*, 158(1-2), 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2009.01.013>

Asanaka, M., Atmar, R. L., Ruvolo, V., Crawford, S. E., Neill, F. H., & Estes, M. K. (2005). Replication and packaging of Norwalk virus RNA in cultured mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(29), 10327–10332. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408529102>

Atmar, R. L., & Estes, M. K. (2001). Diagnosis of noncultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clinical microbiology reviews*, 14(1), 15–37. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.1.15-37.2001>

Atmar, R. L., & Estes, M. K. (2006). The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection. *Gastroenterology clinics of North America*, 35(2), 275–viii. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2006.03.001>

Atmar, R. L., Baehner, F., Cramer, J. P., Song, E., Borkowski, A., Mendelman, P. M., & NOR-201 Study Group (2016). Rapid Responses to 2 Virus-Like Particle Norovirus Vaccine Candidate Formulations in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of infectious diseases*, 214(6), 845–853. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw259>

Atmar, R. L., Bernstein, D. I., Lyon, G. M., Treanor, J. J., Al-Ibrahim, M. S., Graham, D. Y., Vinjé, J., Jiang, X., Gregoricus, N., Frenck, R. W., Moe, C. L., Chen, W. H., Ferreira, J., Barrett, J., Opekun, A. R., Estes, M. K., Borkowski, A., Baehner, F., Goodwin, R., ... Mendelman, P. M. (2015). Serological Correlates of Protection against a GII.4 Norovirus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 22(8), 923–929. <https://doi.org/10.1128/CVI.00196-15>

Atmar, R. L., Cramer, J. P., Baehner, F., Han, C., Borkowski, A., & Mendelman, P. M. (2019). An Exploratory Study of the Salivary Immunoglobulin A Responses to 1 Dose of a Norovirus Virus-Like Particle Candidate Vaccine in Healthy Adults. *The Journal of infectious diseases*, 219(3), 410–414. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy529>

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. (2014). Determination of the 50% human infectious dose for Norwalk virus. *The Journal of infectious diseases*, 209(7), 1016–1022. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit620>

Atochina-Vasserman, E. N., Lindesmith, L. C., Mirabelli, C., Ona, N. A., Reagan, E. K., Brewer-Jensen, P. D., Mercado-Lopez, X., Shahnawaz, H., Meshanni, J. A., Baboo, I., Mallory, M. L., Zweigart, M. R., May, S. R., Mui, B. L., Tam, Y. K., Wobus, C. E., Baric, R. S., & Weissman, D. (2024). Bivalent norovirus mRNA vaccine elicits cellular and humoral responses protecting human enteroids from GII.4 infection. *NPJ vaccines*, 9(1), 182. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00976-z>

Atreya, C. D. (2004). Major Foodborne Illness Causing Viruses and Current Status of Vaccines Against the Diseases. *Foodborne Pathogens and Disease*, 1(2), 89–96. <https://doi.org/10.1089/153531404323143602>

Ball, J. M., Estes, M. K., Hardy, M. E., Conner, M. E., Opekun, A. R., & Graham, D. Y. (1996). Recombinant Norwalk virus-like particles as an oral vaccine. In *Viral Gastroenteritis* (pp. 243–249). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6553-9_26

Ball, J. M., Graham, D. Y., Opekun, A. R., Gilger, M. A., Guerrero, R. A., & Estes, M. K. (1999). Recombinant Norwalk virus-like particles given orally

to volunteers: Phase I study. *Gastroenterology*, 117(1), 40–48. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70548-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70548-2)

Bank-Wolf, B. R., König, M., & Thiel, H.-J. (2010). Zoonotic aspects of infections with noroviruses and sapoviruses. *Veterinary Microbiology*, 140(3–4), 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.021>

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. (2019). Emerging Novel GII.P16 Noroviruses Associated with Multiple Capsid Genotypes. *Viruses*, 11(6), 535. <https://doi.org/10.3390/v11060535>

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. (2002). Expression and Self-Assembly of Norwalk Virus Capsid Protein from Venezuelan Equine Encephalitis Virus Replicons. *Journal of Virology*, 76(6), 3023–3030. <https://doi.org/10.1128/JVI.76.6.3023-3030.2002>

Baron, R. C., Murphy, F. D., Greenberg, H. B., Davis, C. E., Bregman, D. J., Gary, G. W., Hughes, J. M., & Schonberger, L. B. (1982). norwalk gastrointestinal illness. *American Journal of Epidemiology*, 115(2), 163–172. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113287>

Bartsch, S. M., Lopman, B. A., Ozawa, S., Hall, A. J., & Lee, B. Y. (2016). Global economic burden of norovirus gastroenteritis. *PLoS ONE*, 11(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151219>

Bartsch, S. M., O'Shea, K. J., & Lee, B. Y. (2020). The Clinical and Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis in the United States. *The Journal of infectious diseases*, 222(11), 1910–1919. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa292>

Becker, K. M., Moe, C. L., Southwick, K. L., & MacCormack, J. N. (2000). Transmission of Norwalk Virus during a Football Game. *New England Journal of Medicine*, 343(17), 1223–1227. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010263431704>

Berg, D. E., Kohn, M. A., Farley, T. A., & McFarland, L. M. (2000). Multi-State Outbreaks of Acute Gastroenteritis Traced to Fecal-Contaminated Oysters Harvested in Louisiana. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S381–S386. <https://doi.org/10.1086/315581>

Berke, T., Golding, B., Jiang, X., Cubitt, D. W., Wolfaardt, M., Smith, A. W., & Matson, D. O. (1997). Phylogenetic analysis of the caliciviruses. *Journal of Medical Virology*, 52(4), 419–424. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199708\)52:4<419::AID-JMV13>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199708)52:4<419::AID-JMV13>3.0.CO;2-B)

Bernstein, D. I., Atmar, R. L., Lyon, G. M., Treanor, J. J., Chen, W. H., Jiang, X., Vinje, J., Gregoricus, N., Frenck, R. W., Moe, C. L., Al-Ibrahim, M. S., Barrett, J., Ferreira, J., Estes, M. K., Graham, D. Y., Goodwin, R., Borkowski, A., Clemens, R., & Mendelman, P. M. (2015). Norovirus Vaccine Against Experimental Human GII.4 Virus Illness: A Challenge Study in Healthy

Adults. *Journal of Infectious Diseases*, 211(6), 870–878. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu497>

Bertolotti-Ciarlet, A., Crawford, S. E., Hutson, A. M., & Estes, M. K. (2003). The 3' End of Norwalk Virus mRNA Contains Determinants That Regulate the Expression and Stability of the Viral Capsid Protein VP1: a Novel Function for the VP2 Protein. *Journal of Virology*, 77(21), 11603–11615. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.21.11603-11615.2003>

Bidalot, M., Théry, L., Kaplon, J., De Rougemont, A., & Ambert-Balay, K. (2017). Emergence of new recombinant noroviruses GII.P16-GII.4 and GII.p16-GII.2, France, winter 2016 to 2017. *Eurosurveillance*, 22(15). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.15.30508>

Bishop, Ruth F., Davidson, G. P., Holmes, I. H., & Ruck, B. J. (1973). Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *The Lancet*, 302(7841), 1281–1283. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(73\)92867-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)92867-5)

Blanco, A., Guix, S., Fuster, N., Fuentes, C., Bartolomé, R., Cornejo, T., Pintó, R. M., & Bosch, A. (2017). Norovirus in Bottled Water Associated with Gastroenteritis Outbreak, Spain, 2016. *Emerging Infectious Diseases*, 23(9), 1531–1534. <https://doi.org/10.3201/eid2309.161489>

BLAST, Basic Local Alignment Search Tool. URL: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> (дата обращения 01.11.2025)

Blazevic, V., Malm, M., Arinobu, D., Lappalainen, S., & Vesikari, T. (2016). Rotavirus capsid VP6 protein acts as an adjuvant in vivo for norovirus virus-like particles in a combination vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(3), 740–748. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1099772>

Blazevic, V., Malm, M., Salminen, M., Oikarinen, S., Hyöty, H., Veijola, R., & Vesikari, T. (2015). Multiple consecutive norovirus infections in the first 2 years of life. *European Journal of Pediatrics*, 174(12), 1679–1683. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2591-8>

Boga, J. A., Melón, S., Nicieza, I., de Diego, I., Villar, M., Parra, F., & de Oña, M. (2004). Etiology of sporadic cases of pediatric acute gastroenteritis in Asturias, Spain, and genotyping and characterization of norovirus strains involved. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(6), 2668–2674. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.6.2668-2674.2004>

Bok, K., Abente, E. J., Realpe-Quintero, M., Mitra, T., Sosnovtsev, S. V., Kapikian, A. Z., & Green, K. Y. (2009). Evolutionary dynamics of GII.4 noroviruses over a 34-year period. *Journal of Virology*, 83(22), 11890–11901. <https://doi.org/10.1128/JVI.00864-09>

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. (2011). Chimpanzees as an animal model for human norovirus infection and

vaccine development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(1), 325–330. <https://doi.org/10.1073/pnas.1014577107>

Bon, F., Fascia, P., Dauvergne, M., Tenenbaum, D., Planson, H., Petion, A. M., Pothier, P., & Kohli, E. (1999). Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(9), 3055–3058. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.9.3055-3058.1999>

Boon, D., Mahar, J. E., Abente, E. J., Kirkwood, C. D., Purcell, R. H., Kapikian, A. Z., Green, K. Y., & Bok, K. (2011). Comparative evolution of GII.3 and GII.4 norovirus over a 31-year period. *Journal of Virology*, 85(17), 8656–8666. <https://doi.org/10.1128/JVI.00472-11>

Borrego, F. (2013). The CD300 molecules: an emerging family of regulators of the immune system. *Blood*, 121(11), 1951–1960. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-435057>

Boxman, I. L. A., Dijkman, R., Te Loeke, N. A. J. M., Hägele, G., Tilburg, J. J. H. C., Vennema, H., & Koopmans, M. (2009). Environmental swabs as a tool in norovirus outbreak investigation, including outbreaks on cruise ships. *Journal of Food Protection*, 72(1), 111–119. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-72.1.111>

Braham, S., Iturriza-Gómara, M., & Gray, J. (2009). Optimisation of a single-primer sequence-independent amplification (SP-SIA) assay: Detection of previously undetectable norovirus strains associated with outbreaks of gastroenteritis. *Journal of Virological Methods*, 158(1–2), 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2009.01.006>

Bryan, J. T., Buckland, B., Hammond, J., & Jansen, K. U. (2016). Prevention of cervical cancer: journey to develop the first human papillomavirus virus-like particle vaccine and the next generation vaccine. *Current Opinion in Chemical Biology*, 32, 34–47. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.03.001>

Bucardo, F., Reyes, Y., Svensson, L., & Nordgren, J. (2014). Predominance of Norovirus and Sapovirus in Nicaragua after Implementation of Universal Rotavirus Vaccination. *PLoS ONE*, 9(5), e98201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098201>

Bull, R. A., Eden, J. S., Luciani, F., McElroy, K., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2012). Contribution of intra- and interhost dynamics to norovirus evolution. *Journal of virology*, 86(6), 3219–3229. <https://doi.org/10.1128/JVI.06712-11>

Bull, R. A., Eden, J. S., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2010a). Rapid evolution of pandemic noroviruses of the GII.4 lineage. *PLoS Pathogens*, 6(3). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000831>

Bull, R. A., Eden, J.-S., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2010b). Correction: Rapid Evolution of Pandemic Noroviruses of the GII.4 Lineage. *PLoS Pathogens*, 6(4). <https://doi.org/10.1371/annotation/19042899-9f1b-4ccc-b13e-2a8faf19421b>

Bull, R. A., Hansman, G. S., Clancy, L. E., Tanaka, M. M., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2005). Norovirus Recombination in ORF1/ORF2 Overlap. *Emerging Infectious Diseases*, 11(7), 1079–1085. <https://doi.org/10.3201/eid1107.041273>

Bull, R. A., Tanaka, M. M., & White, P. A. (2007). Norovirus recombination. *The Journal of general virology*, 88(Pt 12), 3347–3359. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83321-0>

Bull, R. A., Tu, E. T. V., McIver, C. J., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2006). Emergence of a new norovirus genotype II.4 variant associated with global outbreaks of gastroenteritis. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(2). <https://doi.org/10.1128/JCM.44.2.327-333.2006>

Burroughs, J. N., & Brown, F. (1978). Presence of a Covalently Linked Protein on Calicivirus RNA. *Journal of General Virology*, 41(2), 443–446. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-41-2-443>

Bykov, R., Itani, T., Starikova, P., Skryabina, S., Kilyachina, A., Koltunov, S., Romanov, S., & Semenov, A. (2024). Genetic Diversity and Phylogenetic Relationship of Human Norovirus Sequences Derived from Municipalities within the Sverdlovsk Region of Russia. *Viruses*, 16(7), 1001. <https://doi.org/10.3390/v16071001>

Cai, H., Yu, Y., Jin, M., Pan, Y., Yan, S., & Wang, Y. (2017). Cloning, sequencing and characterization of the genome of a recombinant norovirus of the rare genotype GII.P7/GII.6 in China. *Archives of Virology*, 162(7), 2053–2059. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3325-1>

Calicinet.

URL:

<https://www.cdc.gov/norovirus/reporting/calicinet/data.html> (дата обращения 26.08.2025)

Cannon, J. L., Barclay, L., Collins, N. R., Wikswo, M. E., Castro, C. J., Magaña, L. C., Gregoricus, N., Marine, R. L., Chhabra, P., & Vinjé, J. (2017). Genetic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States from 2013 to 2016 demonstrated emergence of novel GII.4 recombinant viruses. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(7). <https://doi.org/10.1128/JCM.00455-17>

Cannon, J. L., Barclay, L., Collins, N. R., Wikswo, M. E., Castro, C. J., Magaña, L. C., Gregoricus, N., Marine, R. L., Chhabra, P., & Vinjé, J. (2019). Correction for Cannon et al., “Genetic and Epidemiologic Trends of Norovirus Outbreaks in the United States from 2013 to 2016 Demonstrated Emergence of Novel GII.4 Recombinant Viruses.” *Journal of Clinical Microbiology*, 57(7). <https://doi.org/10.1128/jcm.00695-19>

Cannon, J. L., Bonifacio, J., Bucardo, F., Buesa, J., Bruggink, L., Chan, M. C., Fumian, T. M., Giri, S., Gonzalez, M. D., Hewitt, J., Lin, J. H., Mans, J., Muñoz, C., Pan, C. Y., Pang, X. L., Pietsch, C., Rahman, M., Sakon, N., Selvarangan, R., Browne, H., ... Vinjé, J. (2021). Global Trends in Norovirus Genotype Distribution among Children with Acute Gastroenteritis. *Emerging infectious diseases*, 27(5), 1438–1445. <https://doi.org/10.3201/eid2705.204756>

Cannon, R. O., Poliner, J. R., Hirschhorn, R. B., Rodeheaver, D. C., Silverman, P. R., Brown, E. A., Talbot, G. H., Stine, S. E., Monroe, S. S., Dennis, D. T., & Glass, R. I. (1991). A Multistate Outbreak of Norwalk Virus Gastroenteritis Associated with Consumption of Commercial Ice. *Journal of Infectious Diseases*, *164*(5), 860–863. <https://doi.org/10.1093/infdis/164.5.860>

Caracciolo, S., Minini, C., Colombrita, D., Foresti, I., Avolio, M., Tosti, G., Fiorentini, S., & Caruso, A. (2007). Detection of sporadic cases of Norovirus infection in hospitalized children in Italy. *The New Microbiologica*, *30*(1), 49–52.

Carlsson, B., Kindberg, E., Buesa, J., Rydell, G. E., Lidón, M. F., Montava, R., Mallouh, R. A., Grahn, A., Rodríguez-Díaz, J., Bellido, J., Arnedo, A., Larson, G., & Svensson, L. (2009). The G428A Nonsense Mutation in FUT2 Provides Strong but Not Absolute Protection against Symptomatic GII.4 Norovirus Infection. *PLoS ONE*, *4*(5), e5593. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005593>

Carmona-Vicente, N., Pandiscia, A., Santiso-Bellón, C., Perez-Cataluña, A., Rodríguez-Díaz, J., Costantini, V. P., Buesa, J., Vinjé, J., Sánchez, G., & Randazzo, W. (2024). Human intestinal enteroids platform to assess the infectivity of gastroenteritis viruses in wastewater. *Water Research*, *255*, 121481. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2024.121481>

Casto, A. M., Adler, A. L., Makhsous, N., Crawford, K., Qin, X., Kuypers, J. M., Huang, M.-L., Zerr, D. M., & Greninger, A. L. (2019). Prospective, Real-time Metagenomic Sequencing During Norovirus Outbreak Reveals Discrete Transmission Clusters. *Clinical Infectious Diseases*, *69*(6), 941–948. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1020>

Cates, J. E., Vinjé, J., Parashar, U., & Hall, A. J. (2020). Recent advances in human norovirus research and implications for candidate vaccines. *Expert Review of Vaccines*, *19*(6), 539–548. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1777860>

Caul, E. O., & Appleton, H. (1982). The electron microscopical and physical characteristics of small round human fecal viruses: An interim scheme for classification. *Journal of Medical Virology*, *9*(4), 257–265. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890090403>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2002). Outbreak of acute gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses among British military personnel – Afghanistan, May 2002. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *51*(22), 477–479.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2003). Norovirus activity--United States, 2002. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *52*(3), 41–45.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2007). Norovirus activity – United States, 2006-2007. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *56*(33), 842–846.

Chakravarty, S., Hutson, A. M., Estes, M. K., & Prasad, B. V. V. (2005). Evolutionary Trace Residues in Noroviruses: Importance in Receptor Binding, Antigenicity, Virion Assembly, and Strain Diversity. *Journal of Virology*, 79(1), 554–568. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.1.554-568.2005>

Chan, M. C. W., 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. (2015). Rapid emergence and predominance of a broadly recognizing and fast-evolving norovirus GII.17 variant in late 2014. *Nature Communications*, 6(1), 10061. <https://doi.org/10.1038/ncomms10061>

Chan-It, W., Thongprachum, A., Khamrin, P., Kobayashi, M., Okitsu, S., Mizuguchi, M., & Ushijima, H. (2012). Emergence of a new norovirus GII.6 variant in Japan, 2008–2009. *Journal of Medical Virology*, 84(7), 1089–1096. <https://doi.org/10.1002/jmv.23309>

Charles, K. J., Shore, J., Sellwood, J., Laverick, M., Hart, A., & Pedley, S. (2009). Assessment of the stability of human viruses and coliphage in groundwater by PCR and infectivity methods. *Journal of Applied Microbiology*, 106(6), 1827–1837. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04150.x>

Cheetham, S., Souza, M., Meulia, T., Grimes, S., Han, M. G., & Saif, L. J. (2006). Pathogenesis of a Genogroup II Human Norovirus in Gnotobiotic Pigs. *Journal of Virology*, 80(21), 10372–10381. <https://doi.org/10.1128/JVI.00809-06>

Chen, G., Shi, L., Yu, Q., Liu, Q., Wang, X., Liu, Y., Ding, F., Yuan, L., Wang, P., Zhou, X., Zhang, Y., Huang, Z., Li, J., Hu, Z., & Huang, T. (2025). Safety, tolerability and immunogenicity of a quadrivalent recombinant norovirus vaccine (*Pichia pastoris*) in participants six weeks of age or older: Phase I/IIa trial. *Emerging Microbes & Infections*, 14(1). <https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2565391>

Chen, M. F., Gao, Y., Cong, X., Sun, C. L., Zhu, J. Y., Xi, M., Guo, X. L., Yang, X., Li, Y., & Wei, L. (2008). Etiological study on sporadic viral gastroenteritis among adult in Beijing. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 88(4), 265–267.

Chen, S., Tsai, C., Lai, M., Chen, C., Lin, K., Lin, T., & Chiu, C. (2009). Norovirus Infection as a Cause of Diarrhea Associated Benign Infantile Seizures. *Clinical Infectious Diseases*, 48(7), 849–855. <https://doi.org/10.1086/597256>

Chhabra, P., Aswath, K., Collins, N., Ahmed, T., Olórtégui, M. P., Kosek, M., Cebelinski, E., Cooper, P. J., Bucardo, F., Lopez, M. R., Castro, C. J., Marine, R. L., Ng, T. F. F., & Vinjé, J. (2018). Near-Complete Genome Sequences of Several New Norovirus Genogroup II Genotypes. *Genome Announcements*, 6(6). <https://doi.org/10.1128/genomeA.00007-18>

Chhabra, P., de Graaf, M., Parra, G. I., Chan, M. C. W., Green, K., Martella, V., Wang, Q., White, P. A., Katayama, K., Vennema, H., Koopmans, M. P. G., & Vinjé, J. (2019). Updated classification of norovirus genogroups

and genotypes. *Journal of General Virology*, 100(10). <https://doi.org/10.1099/JGV.0.001318>

Chhabra, P., Graaf, M. de, Parra, G. I., Chan, M. C.-W., Green, K., Martella, V., Wang, Q., White, P. A., Katayama, K., Vennema, H., Koopmans, M. P. G., & Vinjé, J. (2020). Corrigendum: Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *Journal of General Virology*, 101(8). <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001475>

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., Celma, C., Breuer, J., Vinjé, J., & Douglas, A. (2024). Increased circulation of GII.17 noroviruses, six European countries and the United States, 2023 to 2024. *Eurosurveillance*, 29(39). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.39.2400625>

Chikhi-Brachet, R., Bon, F., Toubiana, L., Pothier, P., Nicolas, J.-C., Flahault, A., & Kohli, E. (2002). Virus Diversity in a Winter Epidemic of Acute Diarrhea in France. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(11), 4266–4272. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.11.4266-4272.2002>

Choi, Y. S., Koo, E. S., Kim, M. S., Choi, J. D., Shin, Y., & Jeong, Y. S. (2017). Re-emergence of a GII.4 Norovirus Sydney 2012 Variant Equipped with GII.P16 RdRp and Its Predominance over Novel Variants of GII.17 in South Korea in 2016. *Food and Environmental Virology*, 9(2). <https://doi.org/10.1007/s12560-017-9278-4>

Chung, J., Han, T., Park, S., Kim, S. W., & Hwang, E. (2010). Detection of GII-4/2006b variant and recombinant noroviruses in children with acute gastroenteritis, South Korea. *Journal of Medical Virology*, 82(1), 146–152. <https://doi.org/10.1002/jmv.21650>

Clarke, I. N., & Lambden, P. R. (1997). The molecular biology of caliciviruses. *Journal of General Virology*, 78(2), 291–301. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-78-2-291>

Clarke, I. N., & Lambden, P. R. (2000). Organization and Expression of Calicivirus Genes. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S309–S316. <https://doi.org/10.1086/315575>

Corcoran, M. S., van Well, G. T. J., & van Loo, I. H. M. (2014). Diagnosis of viral gastroenteritis in children: interpretation of real-time PCR results and relation to clinical symptoms. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(10), 1663–1673. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2135-6>

Costa, S. T. P. da, Fumian, T. M., Lima, I. C. G. de, Siqueira, J. A. M., Silva, L. D. da, Hernández, J. das M., Lucena, M. S. S. de, Reymão, T. K. A., Soares, L. da S., Mascarenhas, J. D. P., & Gabbay, Y. B. (2017). High prevalence of norovirus in children with sporadic acute gastroenteritis in Manaus, Amazon Region, northern Brazil. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 112(6), 391–395. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160357>

Craig, K., Dai, X., Li, A., Lu, M., Xue, M., Rosas, L., Gao, T. Z., Niehaus, A., Jennings, R., & Li, J. (2019). A Lactic Acid Bacteria (LAB)-Based Vaccine Candidate for Human Norovirus. *Viruses*, *11*(3), 213. <https://doi.org/10.3390/v11030213>

Czakó, R., Atmar, R. L., Opekun, A. R., Gilger, M. A., Graham, D. Y., & Estes, M. K. (2015). Experimental Human Infection with Norwalk Virus Elicits a Surrogate Neutralizing Antibody Response with Cross-Genogroup Activity. *Clinical and Vaccine Immunology*, *22*(2), 221–228. <https://doi.org/10.1128/CVI.00516-14>

da Silva, A. K., Le Guyader, F. S., Le Saux, J. C., Pommepuy, M., Montgomery, M. A., & Elimelech, M. (2008). Norovirus removal and particle association in a waste stabilization pond. *Environmental science & technology*, *42*(24), 9151–9157. <https://doi.org/10.1021/es802787v>

Dai, Y. C., Wang, Y. Y., Zhang, X. F., Tan, M., Xia, M., Wu, X. B., Jiang, X., & Nie, J. (2012). Evaluation of anti-norovirus IgY from egg yolk of chickens immunized with norovirus P particles. *Journal of virological methods*, *186*(1-2), 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2012.07.002>

Dai, Y. C., Zhang, X. F., Tan, M., Huang, P., Lei, W., Fang, H., Zhong, W., & Jiang, X. (2013). A dual chicken IgY against rotavirus and norovirus. *Antiviral research*, *97*(3), 293–300. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.12.011>

Daughenbaugh, K. F. (2003). The genome-linked protein VPg of the Norwalk virus binds eIF3, suggesting its role in translation initiation complex recruitment. *The EMBO Journal*, *22*(11), 2852–2859. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg251>

Davenport, E. R., Goodrich, J. K., Bell, J. T., Spector, T. D., Ley, R. E., & Clark, A. G. (2016). ABO antigen and secretor statuses are not associated with gut microbiota composition in 1,500 twins. *BMC Genomics*, *17*(1), 941. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3290-1>

de Andrade, J. da S. R., Rocha, M. S., Carvalho-Costa, F. A., Fioretti, J. M., Xavier, M. da P. T. P., Nunes, Z. M. A., Cardoso, J., Fialho, A. M., Leite, J. P. G., & Miagostovich, M. P. (2014). Noroviruses associated with outbreaks of acute gastroenteritis in the State of Rio Grande do Sul, Brazil, 2004–2011. *Journal of Clinical Virology*, *61*(3), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.024>

de Graaf, M., van Beek, J., & Koopmans, M. P. (2016). Human norovirus transmission and evolution in a changing world. *Nature reviews. Microbiology*, *14*(7), 421–433. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.48>

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. (2015). Emergence of a novel

GII.17 norovirus – End of the GII.4 era? *Eurosurveillance*, 20(26). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.26.21178>

De Leon, R., Matsui, S. M., Baric, R. S., Herrmann, J. E., Blacklow, N. R., Greenberg, H. B., & Sobsey, M. D. (1992). Detection of Norwalk virus in stool specimens by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and nonradioactive oligoprobes. *Journal of Clinical Microbiology*, 30(12), 3151–3157. <https://doi.org/10.1128/jcm.30.12.3151-3157.1992>

de Wit, M. A. S., Koopmans, M. P. G., Kortbeek, L. M., Wannet, W. J. B., Vinjé, J., van Leusden, F., Bartelds, A. I. M., & van Duynhoven, Y. T. H. P. (2001). Sensor, a Population-based Cohort Study on Gastroenteritis in the Netherlands: Incidence and Etiology. *American Journal of Epidemiology*, 154(7), 666–674. <https://doi.org/10.1093/aje/154.7.666>

de Wit, M. A. S., Koopmans, M. P. G., Kortbeek, L. M., van Leeuwen, N. J., Vinjé, J., & van Duynhoven, Y. T. H. P. (2001). Etiology of Gastroenteritis in Sentinel General Practices in The Netherlands. *Clinical Infectious Diseases*, 33(3), 280–288. <https://doi.org/10.1086/321875>

Debbink, K., Donaldson, E. F., Lindesmith, L. C., & Baric, R. S. (2012a). Genetic Mapping of a Highly Variable Norovirus GII.4 Blockade Epitope: Potential Role in Escape from Human Herd Immunity. *Journal of Virology*, 86(2), 1214–1226. <https://doi.org/10.1128/JVI.06189-11>

Debbink, K., Lindesmith, L. C., Donaldson, E. F., & Baric, R. S. (2012b). Norovirus Immunity and the Great Escape. *PLoS Pathogens*, 8(10), e1002921. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002921>

Debbink, K., Lindesmith, L. C., Donaldson, E. F., Swanstrom, J., & Baric, R. S. (2014). Chimeric GII.4 Norovirus Virus-Like-Particle-Based Vaccines Induce Broadly Blocking Immune Responses. *Journal of Virology*, 88(13), 7256–7266. <https://doi.org/10.1128/JVI.00785-14>

Di Martino, B., Di Profio, F., Melegari, I., Sarchese, V., Cafiero, M. A., Robetto, S., Aste, G., Lanave, G., Marsilio, F., & Martella, V. (2016). A novel feline norovirus in diarrhetic cats. *Infection, Genetics and Evolution*, 38, 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.12.019>

Dinu, S., Oprea, M., Iordache, R. I., Rusu, L. C., & Usein, C. R. (2023). Genome characterisation of norovirus GII.P17-GII.17 detected during a large gastroenteritis outbreak in Romania in 2021. *Archives of virology*, 168(4), 116. <https://doi.org/10.1007/s00705-023-05741-6>

Doane, F. W. (1994). Electron microscopy for the detection of gastroenteritis viruses. In A. Z. Kapikian (Ed.), *Viral infections of the gastrointestinal tract* (pp. 101–130). Marcel Dekker.

Donaldson, E. F., Lindesmith, L. C., LoBue, A. D., & Baric, R. S. (2010). Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Nature Reviews Microbiology*, 8(3), 231–241. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2296>

Drummond, A. J., Rambaut, A., Shapiro, B., & Pybus, O. G. (2005). Bayesian coalescent inference of past population dynamics from molecular

sequences. *Molecular biology and evolution*, 22(5), 1185–1192. <https://doi.org/10.1093/molbev/msi103>

Duffy, S., Shackelton, L. A., & Holmes, E. C. (2008). Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nature Reviews Genetics*, 9(4), 267–276. <https://doi.org/10.1038/nrg2323>

Dugan, V. G., Chen, R., Spiro, D. J., Sengamalay, N., Zaborsky, J., Ghedin, E., Nolting, J., Swayne, D. E., Runstadler, J. A., Happ, G. M., Senne, D. A., Wang, R., Slemons, R. D., Holmes, E. C., & Taubenberger, J. K. (2008). The evolutionary genetics and emergence of avian influenza viruses in wild birds. *PLoS Pathogens*, 4(5), e1000076. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000076>

Duizer, E., Schwab, K. J., Neill, F. H., Atmar, R. L., Koopmans, M. P. G., & Estes, M. K. (2004). Laboratory efforts to cultivate noroviruses. *Journal of General Virology*, 85(1), 79–87. <https://doi.org/10.1099/vir.0.19478-0>

Ebenezer, O., Damoyi, N., & Shapi, M. (2021). Predicting New Anti-Norovirus Inhibitor With the Help of Machine Learning Algorithms and Molecular Dynamics Simulation–Based Model. *Frontiers in Chemistry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.753427>

Eden, J. S., Hewitt, J., Lim, K. L., Boni, M. F., Merif, J., Greening, G., Ratcliff, R. M., Holmes, E. C., Tanaka, M. M., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2014). The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology*, 450–451. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.12.005>

Eden, J.-S., Tanaka, M. M., Boni, M. F., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2013). Recombination within the Pandemic Norovirus GII.4 Lineage. *Journal of Virology*, 87(11). <https://doi.org/10.1128/jvi.03464-12>

Eftekhari, M., Kachooei, A., Jalilvand, S., Latifi, T., Habib, Z., Ataei-Pirkoohi, A., Marashi, S. M., & Shoja, Z. (2023). The predominance of recombinant Norovirus GII.4Sydney[P16] strains in children less than 5 years of age with acute gastroenteritis in Tehran, Iran, 2021–2022. *Virus research*, 334, 199172. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199172>

El-Kamary, S. S., Pasetti, M. F., Mendelman, P. M., Frey, S. E., Bernstein, D. I., Treanor, J. J., Ferreira, J., Chen, W. H., Sublett, R., Richardson, C., Bargatze, R. F., Sztein, M. B., & Tacket, C. O. (2010). Adjuvanted Intranasal Norwalk Virus-Like Particle Vaccine Elicits Antibodies and Antibody-Secreting Cells That Express Homing Receptors for Mucosal and Peripheral Lymphoid Tissues. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(11), 1649–1658. <https://doi.org/10.1086/657087>

Epifanova, N. V., Oparina, S. V., Morozova, O. V., Sashina, T. A., Alekseeva, A. E., & Novikova, N. A. (2025). Appearance and spread of norovirus genotype GII.17 subcluster C2 (Romania-2021 like) in Nizhny Novgorod, Russia, 2021–2023. *Archives of Virology*, 170(8), 167. <https://doi.org/10.1007/s00705-025-06356-9>

Epifanova, N. V., Sashina, T. A., Morozova, O. V., Oparina, S. V., & Novikova, N. A. (2022). An increase in prevalence of recombinant GII.3[P12] norovirus in sporadic acute diarrhea in children in Nizhny Novgorod, Russia, 2018–2021. *Virus Genes*, 58(5), 467–472. <https://doi.org/10.1007/s11262-022-01919-3>

Essere, B., Yver, M., Gavazzi, C., Terrier, O., Isel, C., Fournier, E., Giroux, F., Textoris, J., Julien, T., Socratous, C., Rosa-Calatrava, M., Lina, B., Marquet, R., & Moules, V. (2013). Critical role of segment-specific packaging signals in genetic reassortment of influenza A viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(40). <https://doi.org/10.1073/pnas.1308649110>

Estes, M. K., Ball, J. M., Guerrero, R. A., Opekun, A. R., Gilger, M. A., Pacheco, S. S., & Graham, D. Y. (2000). Norwalk Virus Vaccines: Challenges and Progress. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S367–S373. <https://doi.org/10.1086/315579>

Ettayebi, K., Crawford, S. E., Murakami, K., Broughman, J. R., Karandikar, U., Tenge, V. R., Neill, F. H., Blutt, S. E., Zeng, X.-L., Qu, L., Kou, B., Opekun, A. R., Burrin, D., Graham, D. Y., Ramani, S., Atmar, R. L., & Estes, M. K. (2016). Replication of human noroviruses in stem cell–derived human enteroids. *Science*, 353(6306), 1387–1393. <https://doi.org/10.1126/science.aaf5211>

Fang, H., Tan, M., Xia, M., Wang, L., & Jiang, X. (2013). Norovirus P Particle Efficiently Elicits Innate, Humoral and Cellular Immunity. *PLoS ONE*, 8(4), e63269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063269>

Fioretti, J. M., Bello, G., Rocha, M. S., Victoria, M., Leite, J. P. G., & Miagostovich, M. P. (2014). Temporal Dynamics of Norovirus GII.4 Variants in Brazil between 2004 and 2012. *PLoS ONE*, 9(3), e92988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092988>

Fioretti, J. M., Ferreira, M. S. R., Victoria, M., Vieira, C. B., Xavier, M. da P. T. P., Leite, J. P. G., & Miagostovich, M. P. (2011). Genetic diversity of noroviruses in Brazil. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(8), 942–947. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000800008>

Fletcher, S., Van Hal, S., Andresen, D., McLaws, M.-L., Stark, D., Harkness, J., & Ellis, J. (2013). Gastrointestinal pathogen distribution in symptomatic children in Sydney, Australia. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 3(1), 11. <https://doi.org/10.1016/j.jegh.2012.11.004>

Flewett, T. H. (1976). Diagnosis of enteritis virus. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 69(9), 693–696. <https://doi.org/10.1177/003591577606900920>

Flitter, B. A., Gillard, J., Greco, S. N., Apkarian, M. D., D’Amato, N. P., Nguyen, L. Q., Neuhaus, E. D., Hailey, D. C. M., Pasetti, M. F., Shriver, M., Quigley, C., Frenck, R. W., Lindesmith, L. C., Baric, R. S., Wei, L.-J., Tucker, S. N., & Cummings, J. F. (2025a). An oral norovirus vaccine generates mucosal immunity and reduces viral shedding in a phase 2 placebo-controlled challenge

study. *Science Translational Medicine*, 17(798).
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh9906>

Flitter, B. A., Greco, S. N., Lester, C. A., Neuhaus, E. D., Tedjakusuma, S. N., Shriver, M., Cuevas-Juárez, E., Gutierrez, S., Braun, M. R., Pasetti, M. F., Tucker, S. N., & Cummings, J. F. (2025b). An oral norovirus vaccine tablet was safe and elicited mucosal immunity in older adults in a phase 1b clinical trial. *Science Translational Medicine*, 17(788).
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ads0556>

Gallei, A., Pankraz, A., Thiel, H.-J., & Becher, P. (2004). RNA Recombination In Vivo in the Absence of Viral Replication. *Journal of Virology*, 78(12), 6271–6281. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.12.6271-6281.2004>

Galli, A., & Bukh, J. (2014). Comparative analysis of the molecular mechanisms of recombination in hepatitis C virus. *Trends in Microbiology*, 22(6), 354–364. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.02.005>

GenBank. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/?term=norovirus> (дата обращения 01.11.2025).

Gerondopoulos, A., Jackson, T., Monaghan, P., Doyle, N., & Roberts, L. O. (2010). Murine norovirus-1 cell entry is mediated through a non-clathrin-, non-caveolae-, dynamin- and cholesterol-dependent pathway. *Journal of General Virology*, 91(6), 1428–1438. <https://doi.org/10.1099/vir.0.016717-0>

Ghosh, S., Kumar, M., Santiana, M., Mishra, A., Zhang, M., Labayo, H., Chibly, A. M., Nakamura, H., Tanaka, T., Henderson, W., Lewis, E., Voss, O., Su, Y., Belkaid, Y., Chiorini, J. A., Hoffman, M. P., & Altan-Bonnet, N. (2022). Enteric viruses replicate in salivary glands and infect through saliva. *Nature*, 607(7918), 345–350. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04895-8>

Giammanco, G. M., Rotolo, V., Medici, M. C., Tummolo, F., Bonura, F., Chezzi, C., Martella, V., & De Grazia, S. (2012). Recombinant norovirus GII.g/GII.12 gastroenteritis in children. *Infection, Genetics and Evolution*, 12(1), 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.10.021>

Gilbride, S. J., Lee, B. E., Taylor, G. D., & Forgie, S. E. (2009). Successful Containment of a Norovirus Outbreak in an Acute Adult Psychiatric Area. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 30(3), 289–291. <https://doi.org/10.1086/595733>

Glass, P. J., White, L. J., Ball, J. M., Leparc-Goffart, I., Hardy, M. E., & Estes, M. K. (2000). Norwalk Virus Open Reading Frame 3 Encodes a Minor Structural Protein. *Journal of Virology*, 74(14), 6581–6591. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.14.6581-6591.2000>

Glass, R. I., Noel, J., Ando, T., Fankhauser, R., Belliot, G., Mounts, A., Parashar, U. D., Bresee, J. S., & Monroe, S. S. (2000). The Epidemiology of Enteric Caliciviruses from Humans: A Reassessment Using New Diagnostics. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S254–S261. <https://doi.org/10.1086/315588>

Gomes, K. A., Stupka, J. A., Gómez, J., & Parra, G. I. (2007). Molecular characterization of calicivirus strains detected in outbreaks of gastroenteritis in Argentina. *Journal of Medical Virology*, 79(11), 1703–1709. <https://doi.org/10.1002/jmv.20989>

González, G. G., Liprandi, F., & Ludert, J. E. (2011). Molecular epidemiology of enteric viruses in children with sporadic gastroenteritis in Valencia, Venezuela. *Journal of Medical Virology*, 83(11), 1972–1982. <https://doi.org/10.1002/jmv.22185>

Gorelov, A. V., Ploskireva, A. A., Doroshina, E. A., Podkolzin, A. T., & Tkhakushinova, N. Kh. (2011). Norovirus infection at the modern stage: clinical manifestations and therapeutic approaches. *Infekcionnye Bolezni*, 9(2), 100–105. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2011-2-100-105>

Götz, H., Ekdahl, K., Lindbäck, J., de Jong, B., Hedlund, K. O., & Giesecke, J. (2001). Clinical Spectrum and Transmission Characteristics of Infection with Norwalk-Like Virus: Findings from a Large Community Outbreak in Sweden. *Clinical Infectious Diseases*, 33(5), 622–628. <https://doi.org/10.1086/322608>

Graham, D. Y., Jiang, X., Tanaka, T., Opekun, A. R., Madore, H. P., & Estes, M. K. (1994). Norwalk Virus Infection of Volunteers: New Insights Based on Improved Assays. *Journal of Infectious Diseases*, 170(1), 34–43. <https://doi.org/10.1093/infdis/170.1.34>

Graziano, V. R., Walker, F. C., Kennedy, E. A., Wei, J., Ettayebi, K., Strine, M. S., Filler, R. B., Hassan, E., Hsieh, L. L., Kim, A. S., Kolawole, A. O., Wobus, C. E., Lindesmith, L. C., Baric, R. S., Estes, M. K., Orchard, R. C., Baldrige, M. T., & Wilen, C. B. (2020). CD300lf is the primary physiologic receptor of murine norovirus but not human norovirus. *PLOS Pathogens*, 16(4), e1008242. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008242>

Graziano, V. R., Wei, J., & Wilen, C. B. (2019). Norovirus Attachment and Entry. *Viruses*, 11(6), 495. <https://doi.org/10.3390/v11060495>

Green, K. Y. (2014). Norovirus infection in immunocompromised hosts. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20(8), 717–723. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12761>

Green, J., Gallimore, C. I., Norcott, J. P., Lewis, D., & Brown, D. W. G. (1995). Broadly reactive reverse transcriptase polymerase chain reaction for the diagnosis of SRSV-associated gastroenteritis. *Journal of Medical Virology*, 47(4), 392–398. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890470416>

Green, J., Henshilwood, K., Gallimore, C. I., Brown, D. W. G., & Lees, D. N. (1998). A Nested Reverse Transcriptase PCR Assay for Detection of Small Round-Structured Viruses in Environmentally Contaminated Molluscan Shellfish. *Applied and Environmental Microbiology*, 64(3), 858–863. <https://doi.org/10.1128/AEM.64.3.858-863.1998>

Green, K. Y. (2013). Caliciviridae: The noroviruses. In *Fields Virology: Sixth Edition* (Vol. 1, pp. 582–608). Lippincott Williams & Wilkins.

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. (2020). Human norovirus targets enteroendocrine epithelial cells in the small intestine. *Nature Communications*, *11*(1), 2759. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16491-3>

Green, K. Y., Lew, J. F., Jiang, X., Kapikian, A. Z., & Estes, M. K. (1993). Comparison of the reactivities of baculovirus-expressed recombinant Norwalk virus capsid antigen with those of the native Norwalk virus antigen in serologic assays and some epidemiologic observations. *Journal of Clinical Microbiology*, *31*(8), 2185–2191. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.8.2185-2191.1993>

Green, S. M., Lambden, P. R., Caul, E. O., & Clarke, I. N. (1997). Capsid sequence diversity in small round structured viruses from recent UK outbreaks of gastroenteritis. *Journal of Medical Virology*, *52*(1), 14–19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199705\)52:1<14::AID-JMV3>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199705)52:1<14::AID-JMV3>3.0.CO;2-U)

Green, S. M., Lambden, P. R., Owen Caul, E., Ashley, C. R., & Clarke, I. N. (1995). Capsid diversity in small round-structured viruses: molecular characterization of an antigenically distinct human enteric calicivirus. *Virus Research*, *37*(3), 271–283. [https://doi.org/10.1016/0168-1702\(95\)00041-N](https://doi.org/10.1016/0168-1702(95)00041-N)

Grima, A., Gatt, A., Zahra, G., & Gambin, A. (2009). Outbreak of norovirus infection in a nursing home for the elderly in Malta, November–December 2008. *Euro Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, *14*(4).

Grohman, G. S. (1985). Viral diarrhoea in children in Australia. In S. Tzipori (Ed.), *Infectious diarrhoea in the young* (pp. 25–28). Elsevier Science.

Grohmann, G., Glass, R. I., Gold, J., James, M., Edwards, P., Borg, T., Stine, S. E., Goldsmith, C., & Monroe, S. S. (1991). Outbreak of human calicivirus gastroenteritis in a day-care center in Sydney, Australia. *Journal of Clinical Microbiology*, *29*(3), 544–550. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.3.544-550.1991>

Groome, M. J., Koen, A., Fix, A., Page, N., Jose, L., Madhi, S. A., McNeal, M., Dally, L., Cho, I., Power, M., Flores, J., & Cryz, S. (2017). Safety and immunogenicity of a parenteral P2-VP8-P[8] subunit rotavirus vaccine in toddlers and infants in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, *17*(8), 843–853. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30242-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30242-6)

Guntapong, R., Hansman, G. S., Oka, T., Ogawa, S., Kageyama, T., Pongsuwanna, Y., & Katayama, K. (2004). Norovirus and sapovirus infections in Thailand. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, *57*(6), 276–278.

Hall, A. J., Wikswo, M. E., Manikonda, K., Roberts, V. A., Yoder, J. S., & Hannah Gould, L. (2013). Acute gastroenteritis surveillance through the national outbreak reporting system, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 19(8). <https://doi.org/10.3201/eid1908.130482>

Han, J., Wu, X., Chen, L., Fu, Y., Xu, D., Zhang, P., & Ji, L. (2018). Emergence of norovirus GII.P16-GII.2 strains in patients with acute gastroenteritis in Huzhou, China, 2016–2017. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 342. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3259-6>

Han, M. G., Smiley, J. R., Thomas, C., & Saif, L. J. (2004). Genetic Recombination between Two Genotypes of Genogroup III Bovine Noroviruses (BoNVs) and Capsid Sequence Diversity among BoNVs and Nebraska-Like Bovine Enteric Caliciviruses. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(11), 5214–5224. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.11.5214-5224.2004>

Han, T.-H., Kim, C.-H., Chung, J.-Y., Park, S.-H., & Hwang, E.-S. (2011). Emergence of norovirus GII-4/2008 variant and recombinant strains in Seoul, Korea. *Archives of Virology*, 156(2), 323–329. <https://doi.org/10.1007/s00705-010-0844-4>

Hansen, S., Stamm-Balderjahn, S., Zuschneid, I., Behnke, M., Rüden, H., Vonberg, R.-P., & Gastmeier, P. (2007). Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *Journal of Hospital Infection*, 65(4), 348–353. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.12.018>

Harada, S., Okada, M., Yahiro, S., Nishimura, K., Matsuo, S., Miyasaka, J., Nakashima, R., Shimada, Y., Ueno, T., Ikezawa, S., Shinozaki, K., Katayama, K., Wakita, T., Takeda, N., & Oka, T. (2009). Surveillance of pathogens in outpatients with gastroenteritis and characterization of sapovirus strains between 2002 and 2007 in Kumamoto Prefecture, Japan. *Journal of Medical Virology*, 81(6), 1117–1127. <https://doi.org/10.1002/jmv.21454>

Hardy, M. E., Kramer, S. F., Treanor, J. J., & Estes, M. K. (1997). Human calicivirus genogroup II capsid sequence diversity revealed by analyses of the prototype Snow Mountain agent. *Archives of Virology*, 142(7), 1469–1479. <https://doi.org/10.1007/s007050050173>

Harrington, P. R., Yount, B., Johnston, R. E., Davis, N., Moe, C., & Baric, R. S. (2002). Systemic, Mucosal, and Heterotypic Immune Induction in Mice Inoculated with Venezuelan Equine Encephalitis Replicons Expressing Norwalk Virus-Like Particles. *Journal of Virology*, 76(2), 730–742. <https://doi.org/10.1128/JVI.76.2.730-742.2002>

Hasing, M. E., Lee, B. E., Qiu, Y., Xia, M., Pabbaraju, K., Wong, A., Tipples, G., Jiang, X., & Pang, X. L. (2019). Changes in norovirus genotype diversity in gastroenteritis outbreaks in Alberta, Canada: 2012–2018. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 177. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3792-y>

Hasso-Agopsowicz, M., Hwang, A., Hollm-Delgado, M. G., Umbelino-Walker, I., Karron, R. A., Rao, R., Asante, K. P., Sheel, M., Sparrow, E., & Giersing, B. (2024). Identifying WHO global priority endemic pathogens for

vaccine research and development (R&D) using multi-criteria decision analysis (MCDA): an objective of the Immunization Agenda 2030. *EBioMedicine*, 110, 105424. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105424>

Hedlund, K. O., Rubilar-Abreu, E., & Svensson, L. (2000). Epidemiology of Calicivirus Infections in Sweden, 1994–1998. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S275–S280. <https://doi.org/10.1086/315585>

Heiman, E. M., McDonald, S. M., Barro, M., Taraporewala, Z. F., Bar-Magen, T., & Patton, J. T. (2008). Group A Human Rotavirus Genomics: Evidence that Gene Constellations Are Influenced by Viral Protein Interactions. *Journal of Virology*, 82(22), 11106–11116. <https://doi.org/10.1128/JVI.01402-08>

Heinimäki, S., Hankaniemi, M. M., Sioofy-Khojine, A.-B., Laitinen, O. H., Hyöty, H., Hytönen, V. P., Vesikari, T., & Blazevic, V. (2019). Combination of three virus-derived nanoparticles as a vaccine against enteric pathogens; enterovirus, norovirus and rotavirus. *Vaccine*, 37(51), 7509–7518. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.072>

Hemming, M., Räsänen, S., Huhti, L., Paloniemi, M., Salminen, M., & Vesikari, T. (2013). 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. *European Journal of Pediatrics*, 172(6). <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1945-3>

Herbert, T. P., Brierley, I., & Brown, T. D. K. (1996). Detection of the ORF3 polypeptide of feline calicivirus in infected cells and evidence for its expression from a single, functionally bicistronic, subgenomic mRNA. *Journal of General Virology*, 77(1), 123–127. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-77-1-123>

Hernandez-Morga, J., Leon-Felix, J., Peraza-Garay, F., Gil-Salas, B. G., & Chaidez, C. (2009). Detection and characterization of hepatitis A virus and Norovirus in estuarine water samples using ultrafiltration - RT-PCR integrated methods. *Journal of Applied Microbiology*, 106(5), 1579–1590. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.04125.x>

Hill, V., Narayanan, J., Gallen, R., Ferdinand, K., Cromeans, T., & Vinjé, J. (2015). Development of a Nucleic Acid Extraction Procedure for Simultaneous Recovery of DNA and RNA from Diverse Microbes in Water. *Pathogens*, 4(2), 335–354. <https://doi.org/10.3390/pathogens4020335>

HilleVax reports topline data from NEST-IN1 phase 2b clinical study of HIL-214 in infants (2024). URL: <https://ir.hillevax.com/news-releases/news-release-details/hillevax-reports-topline-data-nest-in1-phase-2b-clinical-study> (дата обращения 31.08.2025)

Ho, E. C. M., Cheng, P. K. C., Lau, A. W. L., Wong, A. H., & Lim, W. W. L. (2007). Atypical Norovirus Epidemic in Hong Kong during Summer of 2006 Caused by a New Genogroup II/4 Variant. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(7), 2205–2211. <https://doi.org/10.1128/JCM.02489-06>

Holmes, E. C., Woelk, C. H., Kassis, R., & Bourhy, H. (2002). Genetic Constraints and the Adaptive Evolution of Rabies Virus in Nature. *Virology*, 292(2), 247–257. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1271>

Hu, L., Salmen, W., Chen, R., Zhou, Y., Neill, F., Crowe, J. E., Jr, Atmar, R. L., Estes, M. K., & Prasad, B. V. V. (2022). Atomic structure of the predominant GII.4 human norovirus capsid reveals novel stability and plasticity. *Nature communications*, 13(1), 1241. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28757-z>. URL: <https://www.rcsb.org/structure/7MRY> (дата обращения 01.10.2025)

Huang, Z., Elkin, G., Maloney, B. J., Beuhner, N., Arntzen, C. J., Thanavala, Y., & Mason, H. S. (2005). Virus-like particle expression and assembly in plants: hepatitis B and Norwalk viruses. *Vaccine*, 23(15), 1851–1858. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.11.017>

Human Calicivirus typing tool. URL:<https://calicivirustypingtool.cdc.gov> (дата обращения 01.11.2025)

Hutson, A. M., Atmar, R. L., & Estes, M. K. (2004). Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends in Microbiology*, 12(6), 279–287. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.04.005>

Hutson, A. M., Atmar, R. L., Graham, D. Y., & Estes, M. K. (2002). Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *The Journal of infectious diseases*, 185(9), 1335–1337. <https://doi.org/10.1086/339883>

Hyams, K. C., Bourgeois, A. L., Merrell, B. R., Rozmajzl, P., Escamilla, J., Thornton, S. A., Wasserman, G. M., Burke, A., Echeverria, P., Green, K. Y., Kapikian, A. Z., & Woody, J. N. (1991). Diarrheal Disease during Operation Desert Shield. *New England Journal of Medicine*, 325(20), 1423–1428. <https://doi.org/10.1056/NEJM199111143252006>

ICTV. URL: <https://ictv.global/taxonomy> (дата обращения 01.11.2025)

Inouye, S., Yamashita, K., Yamadera, S., Yoshikawa, M., Kato, N., & Okabe, N. (2000). Surveillance of Viral Gastroenteritis in Japan: Pediatric Cases and Outbreak Incidents. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S270–S274. <https://doi.org/10.1086/315593>

Iritani, N., Kaida, A., Abe, N., Sekiguchi, J., Kubo, H., Takakura, K., Goto, K., Ogura, H., & Seto, Y. (2012). Increase of GII.2 norovirus infections during the 2009–2010 season in Osaka City, Japan. *Journal of Medical Virology*, 84(3), 517–525. <https://doi.org/10.1002/jmv.23211>

Iritani, N., Kaida, A., Kubo, H., Abe, N., Goto, K., Ogura, H., & Seto, Y. (2010). Molecular epidemiology of noroviruses detected in seasonal outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis in Osaka City, Japan, from 1996–1997 to 2008–2009. *Journal of Medical Virology*, 82(12), 2097–2105. <https://doi.org/10.1002/jmv.21915>

Iritani, N., Kaida, A., Kubo, H., Abe, N., Murakami, T., Vennema, H., Koopmans, M., Takeda, N., Ogura, H., & Seto, Y. (2008). Epidemic of

Genotype GII.2 Noroviruses during Spring 2004 in Osaka City, Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(7), 2406–2409. <https://doi.org/10.1128/JCM.01993-07>

Jackwood, M. W., Boynton, T. O., Hilt, D. A., McKinley, E. T., Kssinger, J. C., Paterson, A. H., Robertson, J., Lemke, C., McCall, A. W., Williams, S. M., Jackwood, J. W., & Byrd, L. A. (2010). Emergence of a group 3 coronavirus through recombination. *Virology*, 398(1), 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.11.044>

Jacobsen, S., Faber, M., Altmann, B., Mas Marques, A., Bock, C.-T., & Niendorf, S. (2024). Impact of the COVID-19 pandemic on norovirus circulation in Germany. *International Journal of Medical Microbiology*, 314, 151600. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2024.151600>

Jenkins, G. M., Rambaut, A., Pybus, O. G., & Holmes, E. C. (2002). Rates of Molecular Evolution in RNA Viruses: A Quantitative Phylogenetic Analysis. *Journal of Molecular Evolution*, 54(2), 156–165. <https://doi.org/10.1007/s00239-001-0064-3>

Jiang, X., Espul, C., Zhong, W. M., Cuello, H., & Matson, D. O. (1999). Characterization of a novel human calicivirus that may be a naturally occurring recombinant. *Archives of Virology*, 144(12), 2377–2387. <https://doi.org/10.1007/s007050050651>

Jiang, X., Graham, D. Y., Wang, K., & Estes, M. K. (1990). Norwalk Virus Genome Cloning and Characterization. *Science*, 250(4987), 1580–1583. <https://doi.org/10.1126/science.2177224>

Jiang, X., Huang, P. W., Zhong, W. M., Farkas, T., Cubitt, D. W., & Matson, D. O. (1999). Design and evaluation of a primer pair that detects both Norwalk- and Sapporo-like caliciviruses by RT-PCR. *Journal of Virological Methods*, 83(1–2), 145–154. [https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(99\)00114-7](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(99)00114-7)

Jiang, X., Wang, J., Graham, D. Y., & Estes, M. K. (1992a). Detection of Norwalk virus in stool by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, 30(10), 2529–2534. <https://doi.org/10.1128/jcm.30.10.2529-2534.1992>

Jiang, X., Wang, M., Graham, D. Y., & Estes, M. K. (1992b). Expression, self-assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein. *Journal of Virology*, 66(11), 6527–6532. <https://doi.org/10.1128/jvi.66.11.6527-6532.1992>

Jiang, X., Wang, M., Wang, K., & Estes, M. K. (1993). Sequence and Genomic Organization of Norwalk Virus. *Virology*, 195(1), 51–61. <https://doi.org/10.1006/viro.1993.1345>

Jin, M., Xie, H., Duan, Z., Liu, N., Zhang, Q., Wu, B., Li, H., Cheng, W., Yang, S., Yu, J., Xu, Z., Cui, S., Zhu, L., Tan, M., Jiang, X., & Fang, Z. (2008). Emergence of the GII4/2006b variant and recombinant noroviruses in China. *Journal of Medical Virology*, 80(11), 1997–2004. <https://doi.org/10.1002/jmv.21308>

Jin, Y., Cheng, W., Yang, X., Jin, M., Zhang, Q., Xu, Z., Yu, J., Zhu, L., Yang, S., Liu, N., Cui, S., Fang, Z., & Duan, Z. (2009). Viral agents associated with acute gastroenteritis in children hospitalized with diarrhea in Lanzhou, China. *Journal of Clinical Virology*, *44*(3), 238–241. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.12.010>

Jing, Y., Qian, Y., Huo, Y., Wang, L.-P., & Jiang, X. (2000). Seroprevalence against Norwalk-like human caliciviruses in Beijing, China. *Journal of Medical Virology*, *60*(1), 97–101. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(200001\)60:1<97::AID-JMV16>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(200001)60:1<97::AID-JMV16>3.0.CO;2-D)

Jones, M. K., Grau, K. R., Costantini, V., Kolawole, A. O., de Graaf, M., Freiden, P., Graves, C. L., Koopmans, M., Wallet, S. M., Tibbetts, S. A., Schultz-Cherry, S., Wobus, C. E., Vinjé, J., & Karst, S. M. (2015). Human norovirus culture in B cells. *Nature Protocols*, *10*(12), 1939–1947. <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.121>

Jorba, J., Campagnoli, R., De, L., & Kew, O. (2008). Calibration of Multiple Poliovirus Molecular Clocks Covering an Extended Evolutionary Range. *Journal of Virology*, *82*(9), 4429–4440. <https://doi.org/10.1128/JVI.02354-07>

Jung, K., Wang, Q., Kim, Y., Scheuer, K., Zhang, Z., Shen, Q., Chang, K.-O., & Saif, L. J. (2012). The Effects of Simvastatin or Interferon- α on Infectivity of Human Norovirus Using a Gnotobiotic Pig Model for the Study of Antivirals. *PLoS ONE*, *7*(7), e41619. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041619>

Kageyama, T., Kojima, S., Shinohara, M., Uchida, K., Fukushi, S., Hoshino, F. B., Takeda, N., & Katayama, K. (2003). Broadly Reactive and Highly Sensitive Assay for Norwalk-Like Viruses Based on Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, *41*(4), 1548–1557. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.4.1548-1557.2003>

Kageyama, T., Shinohara, M., Uchida, K., Fukushi, S., Hoshino, F. B., Kojima, S., Takai, R., Oka, T., Takeda, N., & Katayama, K. (2004). Coexistence of Multiple Genotypes, Including Newly Identified Genotypes, in Outbreaks of Gastroenteritis Due to *Norovirus* in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, *42*(7), 2988–2995. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.7.2988-2995.2004>

Kanerva, M., Maunula, L., Lappalainen, M., Mannonen, L., von Bonsdorff, C.-H., & Anttila, V.-J. (2009). Prolonged norovirus outbreak in a Finnish tertiary care hospital caused by GII.4-2006b subvariants. *Journal of Hospital Infection*, *71*(3), 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.11.016>

Kanwar, N., Hassan, F., Barclay, L., Langley, C., Vinjé, J., Bryant, P. W., George, K. St., Mosher, L., Matthews-Greer, J. M., Rocha, M. A., Beenhouwer, D. O., Harrison, C. J., Moffatt, M., Shastri, N., & Selvarangan, R. (2018). Evaluation of RIDA®GENE norovirus GI/GII real time RT-PCR using stool specimens collected from children and adults with acute gastroenteritis. *Journal of Clinical Virology*, *104*, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.04.006>

Kapikian, A. Z., Wyatt, R. G., Dolin, R., Thornhill, T. S., Kalica, A. R., & Chanock, R. M. (1972). Visualization by Immune Electron Microscopy of a 27-nm Particle Associated with Acute Infectious Nonbacterial Gastroenteritis. *Journal of Virology*, *10*(5). <https://doi.org/10.1128/jvi.10.5.1075-1081.1972>

Kapikian, A. Z., Yolken, R. H., Greenberg, H. B., & et al. (1979). Gastroenteritis viruses. In E. H. Lennette & N. J. Schmidt (Eds.), *Diagnostic procedures for viral, rickettsial, and chlamydial infections* (pp. 927–995). American Public Health Association.

Kaplan, J. E., Feldman, R., Campbell, D. S., Lookabaugh, C., & Gary, G. W. (1982). The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *American Journal of Public Health*, *72*(12), 1329–1332. <https://doi.org/10.2105/AJPH.72.12.1329>

Kaplan, J. E., Gary, G. W., Baron, R. C., Singh, N., Schonberger, L. B., Feldman, R., & Greenberg, H. B. (1982). Epidemiology of Norwalk Gastroenteritis and the Role of Norwalk Virus in Outbreaks of Acute Nonbacterial Gastroenteritis. *Annals of Internal Medicine*, *96*(6_Part_1), 756–761. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-96-6-756>

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. (2016). Detection of human norovirus in intestinal biopsies from immunocompromised transplant patients. *Journal of General Virology*, *97*(9), 2291–2300. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000545>

Karim, M. R., Rhodes, E. R., Brinkman, N., Wymer, L., & Fout, G. S. (2009). New Electropositive Filter for Concentrating Enteroviruses and Noroviruses from Large Volumes of Water. *Applied and Environmental Microbiology*, *75*(8), 2393–2399. <https://doi.org/10.1128/AEM.00922-08>

Karst, S. M., & Baric, R. S. (2015). What Is the Reservoir of Emergent Human Norovirus Strains? *Journal of Virology*, *89*(11), 5756–5759. <https://doi.org/10.1128/JVI.03063-14>

Kaufman, S. S., Chatterjee, N. K., Fuschino, M. E., Magid, M. S., Gordon, R. E., Morse, D. L., Herold, B. C., LeLeiko, N. S., Tschernia, A., Florman, S. S., Gondolesi, G. E., & Fishbein, T. M. (2003). Calicivirus Enteritis in an Intestinal Transplant Recipient. *American Journal of Transplantation*, *3*(6), 764–768. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00112.x>

Kawagishi, T., Sánchez-Tacuba, L., Feng, N., Costantini, V. P., Tan, M., Jiang, X., Green, K. Y., Vinjé, J., Ding, S., & Greenberg, H. B. (2023). Mucosal and systemic neutralizing antibodies to norovirus induced in infant mice orally inoculated with recombinant rotaviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *120*(9), e2214421120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2214421120>

Kazama, S., Miura, T., Masago, Y., Konta, Y., Tohma, K., Manaka, T., Liu, X., Nakayama, D., Tanno, T., Saito, M., Oshitani, H., & Omura, T. (2017).

Environmental Surveillance of Norovirus Genogroups I and II for Sensitive Detection of Epidemic Variants. *Applied and Environmental Microbiology*, 83(9). <https://doi.org/10.1128/AEM.03406-16>

Kele, B., Abrok, M. P., & Deak, J. (2009). Sporadic norovirus infections among hospitalized and non-hospitalized 0–3-year-old infants. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 41(1), 67–69. <https://doi.org/10.1080/00365540802530646>

Kendra, J. A., Tohma, K., & Parra, G. I. (2022). Global and regional circulation trends of norovirus genotypes and recombinants, 1995–2019: A comprehensive review of sequences from public databases. *Reviews in Medical Virology*, 32(5). <https://doi.org/10.1002/rmv.2354>

Khamrin, P., Maneekarn, N., Peerakome, S., Tonusin, S., Malasao, R., Mizuguchi, M., Okitsu, S., & Ushijima, H. (2007). Genetic diversity of noroviruses and sapoviruses in children hospitalized with acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand. *Journal of Medical Virology*, 79(12), 1921–1926. <https://doi.org/10.1002/jmv.21004>

Khan, R. R., Lawson, A. D., Minnich, L. L., Martin, K., Nasir, A., Emmett, M. K., Welch, C. A., & Udall, J. N. (2009). Gastrointestinal Norovirus Infection Associated With Exacerbation of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(3), 328–333. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818255cc>

Kim, H. S., Hyun, J., Kim, H. S., Kim, J. S., Song, W., & Lee, K. M. (2013). Emergence of GII.4 Sydney norovirus in South Korea during the winter of 2012–2013. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 23(11). <https://doi.org/10.4014/jmb.1308.08053>

Kim, L., Liebowitz, D., Lin, K., Kasperek, K., Pasetti, M. F., Garg, S. J., Gottlieb, K., Trager, G., & Tucker, S. N. (2018). Safety and immunogenicity of an oral tablet norovirus vaccine, a phase I randomized, placebo-controlled trial. *JCI Insight*, 3(13). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121077>

Kim, S.-H., Chen, S., Jiang, X., Green, K. Y., & Samal, S. K. (2014). Newcastle Disease Virus Vector Producing Human Norovirus-Like Particles Induces Serum, Cellular, and Mucosal Immune Responses in Mice. *Journal of Virology*, 88(17), 9718–9727. <https://doi.org/10.1128/JVI.01570-14>

Kim, S.-H., Chen, S., Jiang, X., Green, K. Y., & Samal, S. K. (2020). Retraction for Kim et al., “Newcastle Disease Virus Vector Producing Human Norovirus-Like Particles Induces Serum, Cellular, and Mucosal Immune Responses in Mice.” *Journal of Virology*, 94(6). <https://doi.org/10.1128/JVI.01869-19>

Kirkwood, C., & Steele, D. (2024) Norovirus Vaccine Pipeline. Bill & Melinda Gates Foundation. URL: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/pdvac/pdvac-2024/day-3/norovirus-vaccines.pdf> 11 December 2024 (дата обращения 01.11.2025).

Kleine Büning, M., Meyer, D., Austermann-Busch, S., Roman-Sosa, G., Rümenapf, T., & Becher, P. (2017). Nonreplicative RNA Recombination of an Animal Plus-Strand RNA Virus in the Absence of Efficient Translation of Viral Proteins. *Genome Biology and Evolution*, 9(4), 817–829. <https://doi.org/10.1093/gbe/evx046>

Kobayashi, M., Matsushima, Y., Motoya, T., Sakon, N., Shigemoto, N., Okamoto-Nakagawa, R., Nishimura, K., Yamashita, Y., Kuroda, M., Saruki, N., Ryo, A., Saraya, T., Morita, Y., Shirabe, K., Ishikawa, M., Takahashi, T., Shinomiya, H., Okabe, N., Nagasawa, K., ... Kimura, H. (2016). Molecular evolution of the capsid gene in human norovirus genogroup II. *Scientific Reports*, 6(1), 29400. <https://doi.org/10.1038/srep29400>

Kobayashi, M., Yoshizumi, S., Kogawa, S., Takahashi, T., Ueki, Y., Shinohara, M., Mizukoshi, F., Tsukagoshi, H., Sasaki, Y., Suzuki, R., Shimizu, H., Iwakiri, A., Okabe, N., Shirabe, K., Shinomiya, H., Kozawa, K., Kusunoki, H., Ryo, A., Kuroda, M., ... Kimura, H. (2015). Molecular Evolution of the Capsid Gene in Norovirus Genogroup I. *Scientific Reports*, 5(1), 13806. <https://doi.org/10.1038/srep13806>

Kojima, S., Kageyama, T., Fukushi, S., Hoshino, F. B., Shinohara, M., Uchida, K., Natori, K., Takeda, N., & Katayama, K. (2002). Genogroup-specific PCR primers for detection of Norwalk-like viruses. *Journal of Virological Methods*, 100(1–2). [https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(01\)00404-9](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(01)00404-9)

Kolawole, A. O., Rocha-Pereira, J., Elftman, M. D., Neyts, J., & Wobus, C. E. (2016). Inhibition of human norovirus by a viral polymerase inhibitor in the B cell culture system and in the mouse model. *Antiviral Research*, 132, 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.05.011>

Koo, H. L., Neill, F. H., Estes, M. K., Munoz, F. M., Cameron, A., DuPont, H. L., & Atmar, R. L. (2013). Noroviruses: The most common pediatric viral enteric pathogen at a large university hospital after introduction of rotavirus vaccination. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2(1). <https://doi.org/10.1093/jpids/pis070>

Koopmans M. (2008). Progress in understanding norovirus epidemiology. *Current opinion in infectious diseases*, 21(5), 544–552. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283108965>

Koopmans, M., Vinjé, J., de Wit, M., Leenen, I., van der Poel, W., & van Duynhoven, Y. (2000). Molecular Epidemiology of Human Enteric Caliciviruses in The Netherlands. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S262–S269. <https://doi.org/10.1086/315573>

Kowalzik, F., Riera-Montes, M., Verstraeten, T., & Zepp, F. (2015). The burden of norovirus disease in children in the European Union. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(3). <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000546>

Kroneman, A., Vega, E., Vennema, H., Vinjé, J., White, P. A., Hansman, G., Green, K., Martella, V., Katayama, K., & Koopmans, M. (2013). Proposal

for a unified norovirus nomenclature and genotyping. *Archives of Virology*, 158(10). <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1708-5>

Kroneman, A., Vennema, H., Deforche, K., Avoort, H., Peñaranda, S., Oberste, M. S., Vinjé, J., & Koopmans, M. (2011). An automated genotyping tool for enteroviruses and noroviruses. *Journal of Clinical Virology*, 51(2). <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.03.006>

Kroneman, A., Vennema, H., Harris, J., Reuter, G., von Bonsdorff, C. H., Hedlund, K. O., Vainio, K., Jackson, V., Pothier, P., Koch, J., Schreier, E., Böttiger, B. E., Koopmans, M., & Food-borne viruses in Europe network, C. (2006). Increase in norovirus activity reported in Europe. *Weekly Releases (1997–2007)*, 11(50). <https://doi.org/10.2807/esw.11.50.03093-en>

Kroneman, A., Verhoef, L., Harris, J., Vennema, H., Duizer, E., van Duynhoven, Y., Gray, J., Iturriza, M., Böttiger, B., Falkenhorst, G., Johnsen, C., von Bonsdorff, C.-H., Maunula, L., Kuusi, M., Pothier, P., Gallay, A., Schreier, E., Höhne, M., Koch, J., ... Koopmans, M. (2008). Analysis of Integrated Virological and Epidemiological Reports of Norovirus Outbreaks Collected within the Foodborne Viruses in Europe Network from 1 July 2001 to 30 June 2006. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(9), 2959–2965. <https://doi.org/10.1128/JCM.00499-08>

Kuang, X., Teng, Z., & Zhang, X. (2019). Genotypic prevalence of norovirus GII in gastroenteritis outpatients in Shanghai from 2016 to 2018. *Gut Pathogens*, 11(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13099-019-0321-x>

Kumthip, K., Khamrin, P., & Maneekarn, N. (2018). Molecular epidemiology and genotype distributions of noroviruses and sapoviruses in Thailand 2000-2016: A review. *Journal of Medical Virology*, 90(4), 617–624. <https://doi.org/10.1002/jmv.25019>

Kuo, H.-W., Schmid, D., Jelovcan, S., Pichler, A.-M., Magnet, E., Reichart, S., & Allerberger, F. (2009). A Foodborne Outbreak Due to Norovirus in Austria, 2007. *Journal of Food Protection*, 72(1), 193–196. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-72.1.193>

Kuo, H.-W., Schmid, D., Schwarz, K., Pichler, A.-M., Klein, H., König, C., de Martin, A., & Allerberger, F. (2009). A non-foodborne norovirus outbreak among school children during a skiing holiday, Austria, 2007. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 121(3–4), 120–124. <https://doi.org/10.1007/s00508-008-1131-1>

Kuritsky, J. N., Osterholm, M. T., Greenberg, H. B., Korlath, J. A., Godes, J. R., Hedberg, C. W., Forfang, J. C., Kapikian, A. Z., McCullough, J. C., & White, K. E. (1984). Norwalk gastroenteritis: a community outbreak associated with bakery product consumption. *Annals of internal medicine*, 100(4), 519–521. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-4-519>

Kurokawa, M., Ono, K., Ishiyama, S., & Rai, S. K. (2004). Evaluation of rapid diagnostic methods for pediatric viral diarrhea using samples collected in Nepal and Japan. *Nepal Medical College Journal*, 6(2), 78–82.

La Rosa, G., Pourshaban, M., Iaconelli, M., & Muscillo, M. (2008). Detection of genogroup IV noroviruses in environmental and clinical samples and partial sequencing through rapid amplification of cDNA ends. *Archives of Virology*, *153*(11), 2077–2083. <https://doi.org/10.1007/s00705-008-0241-4>

Lai, H., & Chen, Q. (2012). Bioprocessing of plant-derived virus-like particles of Norwalk virus capsid protein under current Good Manufacture Practice regulations. *Plant Cell Reports*, *31*(3), 573–584. <https://doi.org/10.1007/s00299-011-1196-6>

Lam, T. T.-Y., Zhu, H., Smith, D. K., Guan, Y., Holmes, E. C., & Pybus, O. G. (2012). The recombinant origin of emerging human norovirus GII.4/2008: intra-genotypic exchange of the capsid P2 domain. *Journal of General Virology*, *93*(4), 817–822. <https://doi.org/10.1099/vir.0.039057-0>

Lanata, C. F., Fischer-Walker, C. L., Olascoaga, A. C., Torres, C. X., Aryee, M. J., & Black, R. E. (2013). Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review. *PLoS ONE*, *8*(9), e72788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072788>

Lawson, H. W., Braun, M. M., Glass, R. I., Stine, S. E., Monroe, S. S., Atrash, H. K., Lee, L. E., & Engender, S. J. (1991). Waterborne outbreak of Norwalk virus gastroenteritis at a southwest US resort: role of geological formations in contamination of well water. *The Lancet*, *337*(8751), 1200–1204. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92868-3](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92868-3)

Lay, M. K., Atmar, R. L., Guix, S., Bharadwaj, U., He, H., Neill, F. H., Sastry, K. J., Yao, Q., & Estes, M. K. (2010). Norwalk virus does not replicate in human macrophages or dendritic cells derived from the peripheral blood of susceptible humans. *Virology*, *406*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.07.001>

Le Guyader, F., Estes, M. K., Hardy, M. E., Neill, F. H., Green, J., Brown, D. W. G., & Atmar, R. L. (1996). Evaluation of a degenerate primer for the PCR detection of human caliciviruses. *Archives of Virology*, *141*(11), 2225–2235. <https://doi.org/10.1007/BF01718228>

Leroux-Roels, G., Atmar, R. L., Cramer, J. P., Escudero, I., & Borkowski, A. (2025). Persistence of the Immune Response to an Intramuscular Bivalent (GI.1/GII.4) Norovirus Vaccine in Adults. *Vaccines*, *13*(1), 82. <https://doi.org/10.3390/vaccines13010082>

Leroux-Roels, G., Cramer, J. P., Mendelman, P. M., Sherwood, J., Clemens, R., Aerssens, A., De Coster, I., Borkowski, A., Baehner, F., & Van Damme, P. (2018). Safety and Immunogenicity of Different Formulations of Norovirus Vaccine Candidate in Healthy Adults: A Randomized, Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *The Journal of infectious diseases*, *217*(4), 597–607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix572>

Leshem, E., Wikswa, M., Barclay, L., Brandt, E., Storm, W., Salehi, E., DeSalvo, T., Davis, T., Saupe, A., Dobbins, G., Booth, H. A., Biggs, C., Garman, K., Woron, A. M., Parashar, U. D., Vinjé, J., & Hall, A. J. (2013).

Effects and Clinical Significance of GII.4 Sydney Norovirus, United States, 2012–2013. *Emerging Infectious Diseases*, 19(8), 1231–1238. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130458>

Levett, P. N., Gu, M., Luan, B., Fearon, M., Stubberfield, J., Jamieson, F., & Petric, M. (1996). Longitudinal study of molecular epidemiology of small round-structured viruses in a pediatric population. *Journal of Clinical Microbiology*, 34(6), 1497–1501. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.6.1497-1501.1996>

Levy, A. G., Widerlite, T., Schwartz, C. J., Dolin, R., Blacklow, N. R., Gardner, J. D., Kimberg, D. V., & Trier, J. S. (1976). Jejunal adenylate cyclase activity in human subjects during viral gastroenteritis. *Gastroenterology*, 70(3), 321–325.

Lew, J. F., Kapikian, A. Z., Jiang, X., Estes, M. K., & Green, K. Y. (1994). Molecular Characterization and Expression of the Capsid Protein of a Norwalk-like Virus Recovered from a Desert Shield Troop with Gastroenteritis. *Virology*, 200(1), 319–325. <https://doi.org/10.1006/viro.1994.1194>

Liao, Y., Xue, L., Gao, J., Zuo, Y., Liang, Y., Jiang, Y., Cai, W., Yang, J., Zhang, J., Ding, Y., Chen, M., Wu, A., Kou, X., & Wu, Q. (2022). Rapid screening for antigenic characterization of GII.17 norovirus strains with variations in capsid gene. *Gut pathogens*, 14(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13099-022-00504-1>

Lim, K. L., Hewitt, J., Sitabkhan, A., Eden, J.-S., Lun, J., Levy, A., Merif, J., Smith, D., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2016). A Multi-Site Study of Norovirus Molecular Epidemiology in Australia and New Zealand, 2013-2014. *PLOS ONE*, 11(4), e0145254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145254>

Lin, Y., Fengling, L., Lianzhu, W., Yuxiu, Z., & Yanhua, J. (2014). Function of VP2 protein in the stability of the secondary structure of virus-like particles of genogroup II norovirus at different pH levels: Function of VP2 protein in the stability of NoV VLPs. *Journal of Microbiology*, 52(11), 970–975. <https://doi.org/10.1007/s12275-014-4323-6>

Lindesmith, L. C., Beltramello, M., Donaldson, E. F., Corti, D., Swanstrom, J., Debbink, K., Lanzavecchia, A., & Baric, R. S. (2012). Immunogenetic mechanisms driving norovirus GII.4 antigenic variation. *PLoS Pathogens*, 8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002705>

Lindesmith, L. C., Brewer-Jensen, P. D., Mallory, M. L., Debbink, K., Swann, E. W., Vinjé, J., & Baric, R. S. (2018). Antigenic Characterization of a Novel Recombinant GII.P16-GII.4 Sydney Norovirus Strain with Minor Sequence Variation Leading to Antibody Escape. *Journal of Infectious Diseases*, 217(7), 1145–1152. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix651>

Lindesmith, L. C., Brewer-Jensen, P. D., Mallory, M. L., Yount, B., Collins, M. H., Debbink, K., Graham, R. L., & Baric, R. S. (2019). Human Norovirus Epitope D Plasticity Allows Escape from Antibody Immunity without

Loss of Capacity for Binding Cellular Ligands. *Journal of Virology*, 93(2). <https://doi.org/10.1128/JVI.01813-18>

Lindesmith, L. C., Costantini, V., Swanstrom, J., Debbink, K., Donaldson, E. F., Vinjé, J., & Baric, R. S. (2013). Emergence of a Norovirus GII.4 Strain Correlates with Changes in Evolving Blockade Epitopes. *Journal of Virology*, 87(5), 2803–2813. <https://doi.org/10.1128/JVI.03106-12>

Lindesmith, L. C., Donaldson, E. F., LoBue, A. D., Cannon, J. L., Zheng, D.-P., Vinje, J., & Baric, R. S. (2008). Mechanisms of GII.4 Norovirus Persistence in Human Populations. *PLoS Medicine*, 5(2), e31. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050031>

Lindesmith, L. C., Ferris, M. T., Mullan, C. W., Ferreira, J., Debbink, K., Swanstrom, J., Richardson, C., Goodwin, R. R., Baehner, F., Mendelman, P. M., Bargatze, R. F., & Baric, R. S. (2015). Broad Blockade Antibody Responses in Human Volunteers after Immunization with a Multivalent Norovirus VLP Candidate Vaccine: Immunological Analyses from a Phase I Clinical Trial. *PLOS Medicine*, 12(3), e1001807. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001807>

Lindesmith, L. C., McDaniel, J. R., Changela, A., Verardi, R., Kerr, S. A., Costantini, V., Brewer-Jensen, P. D., Mallory, M. L., Voss, W. N., Boutz, D. R., Blazeck, J. J., Ippolito, G. C., Vinje, J., Kwong, P. D., Georgiou, G., & Baric, R. S. (2019). Sera Antibody Repertoire Analyses Reveal Mechanisms of Broad and Pandemic Strain Neutralizing Responses after Human Norovirus Vaccination. *Immunity*, 50(6), 1530-1541.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.007>

Lindesmith, L., Moe, C., Marionneau, S., Ruvoen, N., Jiang, X., Lindblad, L., Stewart, P., LePendou, J., & Baric, R. (2003). Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nature Medicine*, 9(5), 548–553. <https://doi.org/10.1038/nm860>

Liu, J., Li, S., Wang, C., Zheng, L., Ma, J., Li, C., Huo, Y., & Wang, Y. (2018). Genomic characterization of GII.3 noroviruses isolated from children in Zhengzhou city, China, 2015/16. *Archives of Virology*, 163(10), 2737–2742. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3905-8>

LoBue, A. D., Lindesmith, L., Yount, B., Harrington, P. R., Thompson, J. M., Johnston, R. E., Moe, C. L., & Baric, R. S. (2006). Multivalent norovirus vaccines induce strong mucosal and systemic blocking antibodies against multiple strains. *Vaccine*, 24(24), 5220–5234. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.03.080>

LoBue, A. D., Thompson, J. M., Lindesmith, L., Johnston, R. E., & Baric, R. S. (2009). Alphavirus-Adjuvanted Norovirus-Like Particle Vaccines: Heterologous, Humoral, and Mucosal Immune Responses Protect against Murine Norovirus Challenge. *Journal of Virology*, 83(7), 3212–3227. <https://doi.org/10.1128/JVI.01650-08>

Long, S. M., Adak, G. K., O'Brien, S. J., & Gillespie, I. A. (2002). General outbreaks of infectious intestinal disease linked with salad vegetables and fruit,

England and Wales, 1992-2000. *Communicable Disease and Public Health*, 5(2), 101–105.

López, P., López-Medina, E., Sáez-Llorens, X., deAntonio, R., Masuda, T., Mendelman, P. M., Sherwood, J., Baehner, F., & Borkowski, A. (2023). Immunogenicity and tolerability of a bivalent virus-like particle norovirus vaccine candidate in children from 6 months up to 4 years of age: A phase 2 randomized, double-blind trial. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 19(1). <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2204787>

Lopman, B. A., Reacher, M., Gallimore, C., Adak, G. K., Gray, J. J., & Brown, D. W. (2003). A summertime peak of “winter vomiting disease”: Surveillance of noroviruses in England and Wales, 1995 to 2002. *BMC Public Health*, 3(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-3-13>

Lopman, B., Vennema, H., Kohli, E., Pothier, P., Sanchez, A., Negrodo, A., Buesa, J., Schreier, E., Gray, J., Gallimore, C., Bottiger, B., Hedlund, K.-O., Torvén, M., von Bonsdorff, C.-H., Maunula, L., Poljsak-Prijatelj, M., Zimsek, J., Reuter, G., Szücs, G., ... Iturriza, M. (2004). Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *The Lancet*, 363(9410), 682–688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15641-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15641-9)

Lopman, B., Zambon, M., & Brown, D. W. (2008). The Evolution of Norovirus, the “Gastric Flu.” *PLoS Medicine*, 5(2), e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050042>

Lowry, K., Woodman, A., Cook, J., & Evans, D. J. (2014). Recombination in Enteroviruses Is a Biphasic Replicative Process Involving the Generation of Greater-than Genome Length ‘Imprecise’ Intermediates. *PLoS Pathogens*, 10(6), e1004191. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004191>

Lu, L., Ao, Y., Jia, R., Zhong, H., Liu, P., Xu, M., Su, L., Cao, L., & Xu, J. (2023). Changing predominance of norovirus strains in children with acute gastroenteritis in Shanghai, 2018–2021. *Virologica Sinica*, 38(5), 671–679. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2023.08.005>

Lu, L., Zhong, H., Xu, M., Su, L., Cao, L., Jia, R., & Xu, J. (2019). Genetic diversity and epidemiology of Genogroup II noroviruses in children with acute sporadic gastroenteritis in Shanghai, China, 2012–2017. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 736. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4360-1>

Lu, Q.-B., Huang, D.-D., Zhao, J., Wang, H.-Y., Zhang, X.-A., Xu, H.-M., Qu, F., Liu, W., & Cao, W.-C. (2015). An increasing prevalence of recombinant GII norovirus in pediatric patients with diarrhea during 2010–2013 in China. *Infection, Genetics and Evolution*, 31, 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.01.008>

Lucero, Y., Vidal, R., & O’Ryan G, M. (2018). Norovirus vaccines under development. *Vaccine*, 36(36). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.043>

Ludwig-Begall, L. F., Mauroy, A., & Thiry, E. (2018). Norovirus recombinants: recurrent in the field, recalcitrant in the lab – a scoping review of

recombination and recombinant types of noroviruses. *Journal of General Virology*, 99(8), 970–988. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001103>

Ludwig-Begall, L. F., Mauroy, A., & Thiry, E. (2021). Noroviruses—The State of the Art, Nearly Fifty Years after Their Initial Discovery. *Viruses*, 13(8), 1541. <https://doi.org/10.3390/v13081541>

Lun, J. H., Hewitt, J., Sitabkhan, A., Eden, J.-S., Enosi Tuipulotu, D., Netzler, N. E., Morrell, L., Merif, J., Jones, R., Huang, B., Warrilow, D., Ressler, K.-A., Ferson, M. J., Dwyer, D. E., Kok, J., Rawlinson, W. D., Deere, D., Crosbie, N. D., & White, P. A. (2018). Emerging recombinant noroviruses identified by clinical and waste water screening. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0047-8>

Lun, J. H., Hewitt, J., Yan, G. J. H., Enosi Tuipulotu, D., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2018). Recombinant GII.P16/GII.4 Sydney 2012 Was the Dominant Norovirus Identified in Australia and New Zealand in 2017. *Viruses*, 10(10), 548. <https://doi.org/10.3390/v10100548>

Ma, Y., & Li, J. (2011). Vesicular Stomatitis Virus as a Vector To Deliver Virus-Like Particles of Human Norovirus: a New Vaccine Candidate against an Important Noncultivable Virus. *Journal of Virology*, 85(6), 2942–2952. <https://doi.org/10.1128/JVI.02332-10>

Mabasa, V. V., van Zyl, W. B., Ismail, A., Allam, M., Taylor, M. B., & Mans, J. (2022). Multiple Novel Human Norovirus Recombinants Identified in Wastewater in Pretoria, South Africa by Next-Generation Sequencing. *Viruses*, 14(12), 2732. <https://doi.org/10.3390/v14122732>

Madore, H. P., Treanor, J. J., & Dolin, R. (1986). Characterization of the Snow Mountain agent of viral gastroenteritis. *Journal of Virology*, 58(2), 487–492. <https://doi.org/10.1128/jvi.58.2.487-492.1986>

Mahar, J. E., & Kirkwood, C. D. (2011). Characterization of norovirus strains in Australian children from 2006 to 2008: Prevalence of recombinant strains. *Journal of Medical Virology*, 83(12), 2213–2219. <https://doi.org/10.1002/jmv.22215>

Malasao, R., Maneekarn, N., Khamrin, P., Pantip, C., Tonusin, S., Ushijima, H., & Peerakome, S. (2008). Genetic diversity of norovirus, sapovirus, and astrovirus isolated from children hospitalized with acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand. *Journal of Medical Virology*, 80(10), 1749–1755. <https://doi.org/10.1002/jmv.21244>

Malim, M. H., & Emerman, M. (2001). HIV-1 Sequence Variation. *Cell*, 104(4), 469–472. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00234-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00234-3)

Mallory, M. L., Lindesmith, L. C., Graham, R. L., & Baric, R. S. (2019). GII.4 human norovirus: Surveying the antigenic landscape. *Viruses*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/v11020177>

Malm, M., Diessner, A., Tamminen, K., Liebscher, M., Vesikari, T., & Blazevic, V. (2019). Rotavirus VP6 as an Adjuvant for Bivalent Norovirus

Vaccine Produced in *Nicotiana benthamiana*. *Pharmaceutics*, 11(5), 229. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11050229>

Malm, M., Heinimäki, S., Vesikari, T., & Blazevic, V. (2017). Rotavirus capsid VP6 tubular and spherical nanostructures act as local adjuvants when co-delivered with norovirus VLPs. *Clinical and Experimental Immunology*, 189(3), 331–341. <https://doi.org/10.1111/cei.12977>

Malm, M., Tamminen, K., Lappalainen, S., Vesikari, T., & Blazevic, V. (2016a). Rotavirus Recombinant VP6 Nanotubes Act as an Immunomodulator and Delivery Vehicle for Norovirus Virus-Like Particles. *Journal of Immunology Research*, 2016, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2016/9171632>

Malm, M., Tamminen, K., Vesikari, T., & Blazevic, V. (2016b). Type-specific and cross-reactive antibodies and T cell responses in norovirus VLP immunized mice are targeted both to conserved and variable domains of capsid VP1 protein. *Molecular Immunology*, 78, 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.08.009>

Marionneau, S., Ruvoën, N., Le Moullac-Vaidye, B., Clement, M., Cailleau-Thomas, A., Ruiz-Palacois, G., Huang, P., Jiang, X., & Le Pendu, J. (2002). Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology*, 122(7), 1967–1977. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33661>

Marks, P. J., Vipond, I. B., Carlisle, D., Deakin, D., Fey, R. E., & Caul, E. O. (2000). Evidence for airborne transmission of Norwalk-like virus (NLV) in a hotel restaurant. *Epidemiology and Infection*, 124(3), 481–487. <https://doi.org/10.1017/s0950268899003805>

Martella, V., Decaro, N., Lorusso, E., Radogna, A., Moschidou, P., Amorisco, F., Lucente, M. S., Desario, C., Mari, V., Elia, G., Banyai, K., Carmichael, L. E., & Buonavoglia, C. (2009). Genetic Heterogeneity and Recombination in Canine Noroviruses. *Journal of Virology*, 83(21), 11391–11396. <https://doi.org/10.1128/JVI.01385-09>

Mason, H. S., Ball, J. M., Shi, J. J., Jiang, X., Estes, M. K., & Arntzen, C. J. (1996). Expression of Norwalk virus capsid protein in transgenic tobacco and potato and its oral immunogenicity in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(11), 5335–5340. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.11.5335>

Mathijs, E., Stals, A., Baert, L., Botteldoorn, N., Denayer, S., Mauroy, A., Scipioni, A., Daube, G., Dierick, K., Herman, L., Van Coillie, E., Uyttendaele, M., & Thiry, E. (2012). A Review of Known and Hypothetical Transmission Routes for Noroviruses. *Food and Environmental Virology*, 4(4), 131–152. <https://doi.org/10.1007/s12560-012-9091-z>

Matsui, S. M., & Greenberg, H. B. (2000). Immunity to Calicivirus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S331–S335. <https://doi.org/10.1086/315587>

Matsui, S. M., Kim, J. P., Greenberg, H. B., Su, W., Sun, Q., Johnson, P. C., DuPont, H. L., Oshiro, L. S., & Reyes, G. R. (1991). The isolation and characterization of a Norwalk virus-specific cDNA. *Journal of Clinical Investigation*, 87(4), 1456–1461. <https://doi.org/10.1172/JCI115152>

Matsuno, S., Sawada, R., Kimura, K., Suzuki, H., Yamanishi, S., Shinozaki, K., Sugieda, M., & Hasegawa, A. (1997). Sequence analysis of SRSV in fecal specimens from an epidemic of infantile gastroenteritis, October to December 1995, Japan. *Journal of Medical Virology*, 52(4), 377–380.

Matthews, R. E. (1979). Classification and nomenclature of viruses. *Intervirology*, 12(3–5), 129–296.

Mauroy, A., Gillet, L., Mathijs, E., Vanderplasschen, A., & Thiry, E. (2011). Alternative attachment factors and internalization pathways for GIII.2 bovine noroviruses. *Journal of General Virology*, 92(6), 1398–1409. <https://doi.org/10.1099/vir.0.030072-0>

McAtee, C. L., Webman, R., Gilman, R. H., Mejia, C., Bern, C., Apaza, S., Espetia, S., Pajuelo, M., Saito, M., Challappa, R., Soria, R., Ribera, J. P., Lozano, D., & Torrico, F. (2016). Burden of Norovirus and Rotavirus in Children After Rotavirus Vaccine Introduction, Cochabamba, Bolivia. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 94(1), 212–217. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0203>

McCarthy, M., Estes, M. K., & Hyams, K. C. (2000). Norwalk-like Virus Infection in Military Forces: Epidemic Potential, Sporadic Disease, and the Future Direction of Prevention and Control Efforts. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S387–S391. <https://doi.org/10.1086/315582>

McDonald, S. M., Matthijnsens, J., McAllen, J. K., Hine, E., Overton, L., Wang, S., Lemey, P., Zeller, M., Van Ranst, M., Spiro, D. J., & Patton, J. T. (2009). Evolutionary Dynamics of Human Rotaviruses: Balancing Reassortment with Preferred Genome Constellations. *PLoS Pathogens*, 5(10), e1000634. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000634>

McFadden, N., Bailey, D., Carrara, G., Benson, A., Chaudhry, Y., Shortland, A., Heeney, J., Yarovinsky, F., Simmonds, P., Macdonald, A., & Goodfellow, I. (2011). Norovirus Regulation of the Innate Immune Response and Apoptosis Occurs via the Product of the Alternative Open Reading Frame 4. *PLoS Pathogens*, 7(12), e1002413. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002413>

McSweeney, A., Davies, C., & Ward, V. K. (2019). Cell Cycle Arrest is a Conserved Function of Norovirus VPg Proteins. *Viruses*, 11(3), 217. <https://doi.org/10.3390/v11030217>

Medici, M. C., Tummolo, F., Martella, V., De Conto, F., Arcangeletti, M. C., Pinardi, F., Ferraglia, F., Chezzi, C., & Calderaro, A. (2018). Emergence of novel recombinant GII.P16_GII.2 and GII. P16_GII.4 Sydney 2012 norovirus strains in Italy, winter 2016/2017. *The New Microbiologica*, 41(1), 71–72.

Meeroff, J. C., Schreiber, D. S., Trier, J. S., & Blacklow, N. R. (1980). Abnormal gastric motor function in viral gastroenteritis. *Annals of internal medicine*, 92(3), 370–373. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-92-3-370>

Meyers, G., Wirblich, C., & Thiel, H.-J. (1991). Genomic and subgenomic RNAs of rabbit hemorrhagic disease virus are both protein-linked and packaged into particles. *Virology*, 184(2), 677–686. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(91\)90437-G](https://doi.org/10.1016/0042-6822(91)90437-G)

Moderna Announces First Participant Dosed in Pivotal Phase 3 Trial of Investigational mRNA Norovirus Vaccine, mRNA-1403. URL: <https://feeds.issuereirect.com/news-release.html?newsid=8599681556404717&symbol=MRNA> September 30, 2024 (дата обращения 01.11.2025)

Moore, M. D., Goulter, R. M., & Jaykus, L.-A. (2015). Human Norovirus as a Foodborne Pathogen: Challenges and Developments. *Annual Review of Food Science and Technology*, 6(1), 411–433. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-022814-015643>

Mori, K., Motomura, K., Somura, Y., Kimoto, K., Akiba, T., & Sadamasu, K. (2017). Comparison of genetic characteristics in the evolution of *Norovirus* GII.4 and GII.17. *Journal of Medical Virology*, 89(8), 1480–1484. <https://doi.org/10.1002/jmv.24791>

Morotti, R. A., Kaufman, S. S., Fishbein, T. M., Chatterjee, N. K., Fuschino, M. E., Morse, D. L., & Magid, M. S. (2004). Calicivirus infection in pediatric small intestine transplant recipients: Pathological considerations. *Human Pathology*, 35(10), 1236–1240. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.06.013>

Motomura, K., Oka, T., Yokoyama, M., Nakamura, H., Mori, H., Ode, H., Hansman, G. S., Katayama, K., Kanda, T., Tanaka, T., Takeda, N., & Sato, H. (2008). Identification of Monomorphic and Divergent Haplotypes in the 2006–2007 Norovirus GII/4 Epidemic Population by Genomewide Tracing of Evolutionary History. *Journal of Virology*, 82(22), 11247–11262. <https://doi.org/10.1128/JVI.00897-08>

Motomura, K., Yokoyama, M., Ode, H., Nakamura, H., Mori, H., Kanda, T., Oka, T., Katayama, K., Noda, M., Tanaka, T., Takeda, N., & Sato, H. (2010). Divergent Evolution of Norovirus GII/4 by Genome Recombination from May 2006 to February 2009 in Japan. *Journal of Virology*, 84(16), 8085–8097. <https://doi.org/10.1128/JVI.02125-09>

Mounts, A. W., Ando, T., Koopmans, M., Bresee, J. S., Noel, J., & Glass, R. I. (2000). Cold Weather Seasonality of Gastroenteritis Associated with Norwalk-like Viruses. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S284–S287. <https://doi.org/10.1086/315586>

Murata, T., Katsushima, N., Mizuta, K., Muraki, Y., Hongo, S., & Matsuzaki, Y. (2007). Prolonged Norovirus Shedding in Infants ≤ 6 Months of

Age With Gastroenteritis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(1), 46–49. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000247102.04997.e0>

Nakagomi, T., Correia, J. B., Nakagomi, O., Montenegro, F. M. U., Cuevas, L. E., Cunliffe, N. A., & Hart, C. A. (2008). Norovirus infection among children with acute gastroenteritis in Recife, Brazil: disease severity is comparable to rotavirus gastroenteritis. *Archives of Virology*, 153(5), 957–960. <https://doi.org/10.1007/s00705-008-0060-7>

Nakayama, M., Ueda, Y., Kawamoto, H., Han-jun, Y., Saito, K., Nishio, O., & Ushijima, H. (1996). Detection and Sequencing of Norwalk-Like Viruses from Stool Samples in Japan Using Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction Amplification. *Microbiology and Immunology*, 40(4), 317–320. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1996.tb03343.x>

National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases. Flash report of gastroenteritis viruses in Japan. URL: <http://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-noro-e.html> (дата обращения 01.11.2025).

Nayak, M. K., Balasubramanian, G., Sahoo, G. C., Bhattacharya, R., Vinje, J., Kobayashi, N., Sarkar, M. C., Bhattacharya, M. K., & Krishnan, T. (2008). Detection of a novel intergenogroup recombinant Norovirus from Kolkata, India. *Virology*, 377(1), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.04.027>

Nguyen, T. A., Hoang, L., Pham, L. D., Hoang, K. T., Okitsu, S., Mizuguchi, M., & Ushijima, H. (2007). Norovirus and Sapovirus Infections among Children with Acute Gastroenteritis in Ho Chi Minh City during 2005–2006. *Journal of Tropical Pediatrics*, 54(2), 102–113. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmm096>

Niendorf, S., Jacobsen, S., Faber, M., Eis-Hübinger, A. M., Hofmann, J., Zimmermann, O., Höhne, M., & Bock, C. T. (2017). Steep rise in norovirus cases and emergence of a new recombinant strain GII.P16-GII.2, Germany, winter 2016. *Eurosurveillance*, 22(4). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.4.30447>

Nikolaidis, M., Mimouli, K., Kyriakopoulou, Z., Tsimpidis, M., Tsakogiannis, D., Markoulatos, P., & Amoutzias, G. D. (2019). Large-scale genomic analysis reveals recurrent patterns of intertypic recombination in human enteroviruses. *Virology*, 526, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.10.006>

NoroNet.URL:https://www.rivm.nl/en/Topics/N/NoroNet/Databases/Sequence_typing_tool (дата обращения 01.02.2022).

NoroNetRus. URL:<http://83.221.213.146:7575/> (дата обращения 01.11.2025)

NoroSurv: A global network for norovirus strain surveillance among children. URL: <https://www.norosurv.org> (дата обращения 01.11.2025)

O’Ryan, M. L., Lucero, Y., Prado, V., Santolaya, M. E., Rabello, M., Solis, Y., Berríos, D., O’Ryan-Soriano, M. A., Cortés, H., & Mamani, N. (2009). Symptomatic and Asymptomatic Rotavirus and Norovirus Infections During

Infancy in a Chilean Birth Cohort. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(10), 879–884. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181a4bb60>

O’Ryan, M., & Lopman, B. A. (2017). Parenteral protein-based rotavirus vaccine. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(8), 786–787. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30244-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30244-X)

Okabayashi, T., Yokota, S., Ohkoshi, Y., Ohuchi, H., Yoshida, Y., Kikuchi, M., Yano, K., & Fujii, N. (2008). Occurrence of Norovirus Infections Unrelated to Norovirus Outbreaks in an Asymptomatic Food Handler Population. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(6), 1985–1988. <https://doi.org/10.1128/JCM.00305-08>

Okada, S., Sekine, S., Ando, T., Hayashi, Y., Murao, M., Yabuuchi, K., Miki, T., & Ohashi, M. (1990). Antigenic characterization of small, round-structured viruses by immune electron microscopy. *Journal of Clinical Microbiology*, 28(6), 1244–1248. <https://doi.org/10.1128/jcm.28.6.1244-1248.1990>

Okame, M., Yan, H., Akihara, S., Okitsu, S., Tani, H., Matsuura, Y., & Ushijima, H. (2003). Evaluation of a newly developed immunochromatographic method for detection of norovirus. *Kansenshogaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*, 77(8), 637–639. <https://doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.77.637>

Oldak, E., Sulik, A., Rozkiewicz, D., & Liwoch-Nienartowicz, N. (2012). Norovirus infections in children under 5 years of age hospitalized due to the acute viral gastroenteritis in northeastern Poland. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31(4), 417–422. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1321-z>

Oparina S.V., Epifanova N.V., & Kravchenko G.A. (2024). Analysis of variability in the GII.P4 RNA-dependent RNA polymerase gene of noroviruses. *Opera Medica et Physiologica*, 11(4), 40–50.

Oparina, S. V., Epifanova, N. V., & Novikova N.V. (2022). Phylogenetic analysis of noroviruses based on RNA-dependent RNA polymerase GII.P16 gene sequences. *Opera Medica et Physiologica*, 9(3), 87–97.

Orchard, R. C., Wilen, C. B., Doench, J. G., Baldrige, M. T., McCune, B. T., Lee, Y.-C. J., Lee, S., Pruett-Miller, S. M., Nelson, C. A., Fremont, D. H., & Virgin, H. W. (2016). Discovery of a proteinaceous cellular receptor for a norovirus. *Science*, 353(6302), 933–936. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1220>

Ozawa, K., Oka, T., Takeda, N., & Hansman, G. S. (2007). Norovirus Infections in Symptomatic and Asymptomatic Food Handlers in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(12), 3996–4005. <https://doi.org/10.1128/JCM.01516-07>

Pang, X., Honma, S., Nakata, S., & Vesikari, T. (2000). Human Caliciviruses in Acute Gastroenteritis of Young Children in the Community. *The*

Journal of Infectious Diseases, 181(s2), S288–S294.
<https://doi.org/10.1086/315590>

Park, G. W., Lee, D., Treffiletti, A., Hrsak, M., Shugart, J., & Vinjé, J. (2015). Evaluation of a New Environmental Sampling Protocol for Detection of Human Norovirus on Inanimate Surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(17), 5987–5992. <https://doi.org/10.1128/AEM.01657-15>

Park, J., Lindesmith, L. C., Olia, A. S., Costantini, V. P., Brewer-Jensen, P. D., Mallory, M. L., Kelley, C. E., Satterwhite, E., Longo, V., Tsybovsky, Y., Stephens, T., Marchioni, J., Martins, C. A., Huang, Y., Chaudhary, R., Zweigart, M., May, S. R., Reyes, Y., Flitter, B., Vinjé, J., ... Baric, R. S. (2025). Broadly neutralizing antibodies targeting pandemic GII.4 variants or seven GII genotypes of human norovirus. *Science translational medicine*, 17(788), eads8214. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ads8214>

Parkkali, S., Joosten, R., Fanoy, E., Pijnacker, R., VAN Beek, J., Brandwagt, D., & VAN Pelt, W. (2017). Outbreak of diarrhoea among participants of a triathlon and a duathlon on 12 July 2015 in Utrecht, the Netherlands. *Epidemiology and infection*, 145(10), 2176–2184. <https://doi.org/10.1017/S0950268817001017>

Parra, G. I. (2019). Emergence of norovirus strains: A tale of two genes. *Virus Evolution*, 5(2). <https://doi.org/10.1093/ve/vez048>

Parra, G. I., & Green, K. Y. (2014). Sequential Gastroenteritis Episodes Caused by 2 Norovirus Genotypes. *Emerging Infectious Diseases*, 20(6), 1016–1018. <https://doi.org/10.3201/eid2006.131627>

Parra, G. I., Bok, K., Taylor, R., Haynes, J. R., Sosnovtsev, S. V., Richardson, C., & Green, K. Y. (2012). Immunogenicity and specificity of norovirus Consensus GII.4 virus-like particles in monovalent and bivalent vaccine formulations. *Vaccine*, 30(24). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.050>

Parra, G. I., Squires, R. B., Karangwa, C. K., Johnson, J. A., Lepore, C. J., Sosnovtsev, S. V., & Green, K. Y. (2017). Static and Evolving Norovirus Genotypes: Implications for Epidemiology and Immunity. *PLoS Pathogens*, 13(1). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006136>

Parra, G. I., Tohma, K., Ford-Siltz, L. A., Eguino, P., Kendra, J. A., Pilewski, K. A., & Gao, Y. (2023). Minimal Antigenic Evolution after a Decade of Norovirus GII.4 Sydney_2012 Circulation in Humans. *Journal of virology*, 97(2), e0171622. <https://doi.org/10.1128/jvi.01716-22>

Parrino, T. A., Schreiber, D. S., Trier, J. S., Kapikian, A. Z., & Blacklow, N. R. (1977). Clinical Immunity in Acute Gastroenteritis Caused by Norwalk Agent. *New England Journal of Medicine*, 297(2), 86–89. <https://doi.org/10.1056/NEJM197707142970204>

Patel, M. M., Widdowson, M.-A., Glass, R. I., Akazawa, K., Vinjé, J., & Parashar, U. D. (2008). Systematic Literature Review of Role of Noroviruses in

Sporadic Gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*, 14(8), 1224–1231. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071114>

Payne, D. C., Currier, R. L., Staat, M. A., Sahni, L. C., Selvarangan, R., Halasa, N. B., Englund, J. A., Weinberg, G. A., Boom, J. A., Szilagyi, P. G., Klein, E. J., Chappell, J., Harrison, C. J., Davidson, B. S., Mijatovic-Rustempasic, S., Moffatt, M. D., McNeal, M., Wikswow, M., Bowen, M. D., ... Parashar, U. D. (2015). Epidemiologic Association Between *FUT2* Secretor Status and Severe Rotavirus Gastroenteritis in Children in the United States. *JAMA Pediatrics*, 169(11), 1040. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.2002>

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., Wikswow, M., Shirley, S. H., Hall, A. J., Lopman, B., & Parashar, U. D. (2013). Norovirus and Medically Attended Gastroenteritis in U.S. Children. *New England Journal of Medicine*, 368(12). <https://doi.org/10.1056/nejmsa1206589>

Pérez-Losada, M., Arenas, M., Galán, J. C., Palero, F., & González-Candelas, F. (2015). Recombination in viruses: Mechanisms, methods of study, and evolutionary consequences. *Infection, Genetics and Evolution*, 30, 296–307. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.12.022>

Perry, J. W., & Wobus, C. E. (2010). Endocytosis of Murine Norovirus 1 into Murine Macrophages Is Dependent on Dynamin II and Cholesterol. *Journal of Virology*, 84(12), 6163–6176. <https://doi.org/10.1128/JVI.00331-10>

Perry, J. W., Taube, S., & Wobus, C. E. (2009). Murine norovirus-1 entry into permissive macrophages and dendritic cells is pH-independent. *Virus Research*, 143(1), 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.03.002>

Petrignani, M., Verhoef, L., de Graaf, M., Richardus, J. H., & Koopmans, M. (2018). Chronic sequelae and severe complications of norovirus infection: A systematic review of literature. *Journal of Clinical Virology*, 105, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.05.004>

Petrinca, A. R., Donia, D., Pierangeli, A., Gabrieli, R., Degener, A. M., Bonanni, E., Diaco, L., Cecchini, G., Anastasi, P., & Divizia, M. (2009). Presence and environmental circulation of enteric viruses in three different wastewater treatment plants. *Journal of Applied Microbiology*, 106(5), 1608–1617. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.04128.x>

Phan, T. G., Kaneshi, K., Ueda, Y., Nakaya, S., Nishimura, S., Yamamoto, A., Sugita, K., Takanashi, S., Okitsu, S., & Ushijima, H. (2007). Genetic heterogeneity, evolution, and recombination in noroviruses. *Journal of Medical Virology*, 79(9), 1388–1400. <https://doi.org/10.1002/jmv.20924>

Phan, T. G., Kuroiwa, T., Kaneshi, K., Ueda, Y., Nakaya, S., Nishimura, S., Yamamoto, A., Sugita, K., Nishimura, T., Yagyu, F., Okitsu, S., Müller, W. E. G., Manekarn, N., & Ushijima, H. (2006). Changing distribution of norovirus genotypes and genetic analysis of recombinant GIIB among infants

and children with diarrhea in Japan. *Journal of Medical Virology*, 78(7), 971–978. <https://doi.org/10.1002/jmv.20649>

Phan, T. G., Nguyen, T. A., Yan, H., Yagyu, F., Kozlov, V., Kozlov, A., Okitsu, S., Müller, W. E., & Ushuijma, H. (2005). Development of a novel protocol for RT-multiplex PCR to detect diarrheal viruses among infants and children with acute gastroenteritis in Eastern Russia. *Clinical Laboratory*, 51(7–8), 429–435.

Phumpholsup, T., Chieochansin, T., Vongpunsawad, S., Vuthitanachot, V., Payungporn, S., & Poovorawan, Y. (2015). Human norovirus genogroup II recombinants in Thailand, 2009–2014. *Archives of Virology*, 160(10), 2603–2609. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2545-5>

Posada, D., Crandall, K. A., & Holmes, E. C. (2002). Recombination in Evolutionary Genomics. *Annual Review of Genetics*, 36(1), 75–97. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.36.040202.111115>

Prasad, B. V. V., Hardy, M. E., Dokland, T., Bella, J., Rossmann, M. G., & Estes, M. K. (1999). X-ray Crystallographic Structure of the Norwalk Virus Capsid. *Science*, 286(5438), 287–290. <https://doi.org/10.1126/science.286.5438.287>

Qian, Y., Song, M., Jiang, X., Xia, M., Meller, J., Tan, M., Chen, Y., Li, X., & Rao, Z. (2018). Structural Adaptations of Norovirus GII.17/13/21 Lineage through Two Distinct Evolutionary Paths. *Journal of virology*, 93(1), e01655-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01655-18>

Qu, L., Murakami, K., Broughman, J. R., Lay, M. K., Guix, S., Tenge, V. R., Atmar, R. L., & Estes, M. K. (2016). Replication of Human Norovirus RNA in Mammalian Cells Reveals Lack of Interferon Response. *Journal of Virology*, 90(19), 8906–8923. <https://doi.org/10.1128/JVI.01425-16>

Rackoff, L. A., Bok, K., Green, K. Y., & Kapikian, A. Z. (2013). Epidemiology and Evolution of Rotaviruses and Noroviruses from an Archival WHO Global Study in Children (1976–79) with Implications for Vaccine Design. *PLoS ONE*, 8(3), e59394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059394>

Ramirez, K., Wahid, R., Richardson, C., Bargatze, R. F., El-Kamary, S. S., Sztein, M. B., & Pasetti, M. F. (2012). Intranasal vaccination with an adjuvanted Norwalk virus-like particle vaccine elicits antigen-specific B memory responses in human adult volunteers. *Clinical Immunology*, 144(2), 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2012.05.006>

Reeck, A., Kavanagh, O., Estes, M. K., Opekun, A. R., Gilger, M. A., Graham, D. Y., & Atmar, R. L. (2010). Serological Correlate of Protection against Norovirus-Induced Gastroenteritis. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(8), 1212–1218. <https://doi.org/10.1086/656364>

Reuter, G., Pankovics, P., & Szűcs, G. (2008). Genetic drift of norovirus genotype GII-4 in seven consecutive epidemic seasons in Hungary. *Journal of Clinical Virology*, 42(2), 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.02.014>

Riddle, M. S., & Walker, R. I. (2016). Status of vaccine research and development for norovirus. *Vaccine*, 34(26), 2895–2899. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.077>

Robilotti, E., Deresinski, S., & Pinsky, B. A. (2015). Norovirus. *Clinical microbiology reviews*, 28(1), 134–164. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-14>

Roth, A. N., & Karst, S. M. (2016). Norovirus mechanisms of immune antagonism. *Current Opinion in Virology*, 16, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2015.11.005>

Rouhani, S., Peñataro Yori, P., Paredes Olortegui, M., Siguas Salas, M., Rengifo Trigoso, D., Mondal, D., Bodhidatta, L., Platts-Mills, J., Samie, A., Kabir, F., Lima, A., Babji, S., Mason, C. J., Kalam, A., Bessong, P., Ahmed, T., Mduma, E., Bhutta, Z. A., Lima, I., ... Kosek, M. N. (2016). Norovirus Infection and Acquired Immunity in 8 Countries: Results From the MAL-ED Study. *Clinical Infectious Diseases*, 62(10), 1210–1217. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw072>

Ruis, C., Lindesmith, L. C., Mallory, M. L., Brewer-Jensen, P. D., Bryant, J. M., Costantini, V., Monit, C., Vinjé, J., Baric, R. S., Goldstein, R. A., & Breuer, J. (2020). Preadaptation of pandemic GII.4 noroviruses in unsampled virus reservoirs years before emergence. *Virus Evolution*, 6(2). <https://doi.org/10.1093/ve/veaa067>

Ruis, C., Roy, S., Brown, J. R., Allen, D. J., Goldstein, R. A., & Breuer, J. (2017). The emerging GII.P16-GII.4 Sydney 2012 norovirus lineage is circulating worldwide, arose by late-2014 and contains polymerase changes that may increase virus transmission. *PLOS ONE*, 12(6), e0179572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179572>

Said, M. A., Perl, T. M., & Sears, C. L. (2008). Healthcare Epidemiology: Gastrointestinal Flu: Norovirus in Health Care and Long-Term Care Facilities. *Clinical Infectious Diseases*, 47(9), 1202–1208. <https://doi.org/10.1086/592299>

Saito, M., Goel-Apaza, S., Espetia, S., Velasquez, D., Cabrera, L., Loli, S., Crabtree, J. E., Black, R. E., Kosek, M., Checkley, W., Zimic, M., Bern, C., Cama, V., Gilman, R. H., Xiao, L., Kelleher, D., Windle, H. J., van Doorn, L. J., Varela, M., ... Roman, K. (2014). Multiple Norovirus Infections in a Birth Cohort in a Peruvian Periurban Community. *Clinical Infectious Diseases*, 58(4), 483–491. <https://doi.org/10.1093/cid/cit763>

Sakon, N., Yamazaki, K., Nakata, K., Kanbayashi, D., Yoda, T., Mantani, M., Kase, T., Takahashi, K., & Komano, J. (2015). Impact of Genotype-Specific Herd Immunity on the Circulatory Dynamism of Norovirus: A 10-Year Longitudinal Study of Viral Acute Gastroenteritis. *The Journal of Infectious Diseases*, 211(6), 879–888. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu496>

Sandmann, F. G., Shallcross, L., Adams, N., Allen, D. J., Coen, P. G., Jeanes, A., Kozlakidis, Z., Larkin, L., Wurie, F., Robotham, J. V., Jit, M., & Deeny, S. R. (2018). Estimating the Hospital Burden of Norovirus-Associated

- Gastroenteritis in England and Its Opportunity Costs for Nonadmitted Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 67(5), 693–700. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy167>
- Sang, S., & Yang, X. (2018). Evolutionary dynamics of GII.17 norovirus. *PeerJ*, 6, e4333. <https://doi.org/10.7717/peerj.4333>
- Sanjuán, R., Nebot, M. R., Chirico, N., Mansky, L. M., & Belshaw, R. (2010). Viral Mutation Rates. *Journal of Virology*, 84(19), 9733–9748. <https://doi.org/10.1128/JVI.00694-10>
- Santiana, M., Ghosh, S., Ho, B. A., Rajasekaran, V., Du, W.-L., Mutsafi, Y., De Jesús-Díaz, D. A., Sosnovtsev, S. V., Levenson, E. A., Parra, G. I., Takvorian, P. M., Cali, A., Bleck, C., Vlasova, A. N., Saif, L. J., Patton, J. T., Lopalco, P., Corcelli, A., Green, K. Y., & Altan-Bonnet, N. (2018). Vesicle-Cloaked Virus Clusters Are Optimal Units for Inter-organismal Viral Transmission. *Cell Host & Microbe*, 24(2), 208–220.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.07.006>
- Sato, T., Stange, D. E., Ferrante, M., Vries, R. G. J., van Es, J. H., van den Brink, S., van Houdt, W. J., Pronk, A., van Gorp, J., Siersema, P. D., & Clevers, H. (2011). Long-term Expansion of Epithelial Organoids From Human Colon, Adenoma, Adenocarcinoma, and Barrett’s Epithelium. *Gastroenterology*, 141(5), 1762–1772. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.050>
- Saxena, K., Blutt, S. E., Ettayebi, K., Zeng, X.-L., Broughman, J. R., Crawford, S. E., Karandikar, U. C., Sastri, N. P., Conner, M. E., Opekun, A. R., Graham, D. Y., Qureshi, W., Sherman, V., Foulke-Abel, J., In, J., Kovbasnjuk, O., Zachos, N. C., Donowitz, M., & Estes, M. K. (2016). Human Intestinal Enteroids: a New Model To Study Human Rotavirus Infection, Host Restriction, and Pathophysiology. *Journal of Virology*, 90(1), 43–56. <https://doi.org/10.1128/JVI.01930-15>
- Scallan, C. D., Tingley, D. W., Lindbloom, J. D., Toomey, J. S., & Tucker, S. N. (2013). An Adenovirus-Based Vaccine with a Double-Stranded RNA Adjuvant Protects Mice and Ferrets against H5N1 Avian Influenza in Oral Delivery Models. *Clinical and Vaccine Immunology*, 20(1), 85–94. <https://doi.org/10.1128/CVI.00552-12>
- Schreiber, D. S., Blacklow, N. R., & Trier, J. S. (1973). The Mucosal Lesion of the Proximal Small Intestine in Acute Infectious Nonbacterial Gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 288(25), 1318–1323. <https://doi.org/10.1056/NEJM197306212882503>
- Scipioni, A., Mauroy, A., Vinjé, J., & Thiry, E. (2008). Animal noroviruses. *The Veterinary Journal*, 178(1), 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.11.012>
- Scott, G., Ryder, D., Buckley, M., Hill, R., Treagus, S., Stapleton, T., Walker, D. I., Lowther, J., & Batista, F. M. (2024). Long Amplicon Nanopore Sequencing for Dual-Typing RdRp and VP1 Genes of Norovirus Genogroups I and II in Wastewater. *Food and Environmental Virology*, 16(4), 479–491. <https://doi.org/10.1007/s12560-024-09611-5>

Sdiri-Loulizi, K., Gharbi-Khélifi, H., de Rougemont, A., Chouchane, S., Sakly, N., Ambert-Balay, K., Hassine, M., Guédiche, M. N., Aouni, M., & Pothier, P. (2008). Acute Infantile Gastroenteritis Associated with Human Enteric Viruses in Tunisia. *Journal of Clinical Microbiology*, *46*(4), 1349–1355. <https://doi.org/10.1128/JCM.02438-07>

Seah, E. L., Gunesekere, I. C., Marshall, J. A., & Wright, P. J. (1999). Variation in ORF3 of genogroup 2 Norwalk-like viruses. *Archives of Virology*, *144*(5), 1007–1014. <https://doi.org/10.1007/s007050050563>

Seo, D. J., Jung, D., Jung, S., Ha, S., Ha, S., Choi, I., Myoung, J., & Choi, C. (2018). Experimental miniature piglet model for the infection of human norovirus GII. *Journal of Medical Virology*, *90*(4), 655–662. <https://doi.org/10.1002/jmv.24991>

Sherwood, J., Mendelman, P. M., Lloyd, E., Liu, M., Boslego, J., Borkowski, A., Jackson, A., & Faix, D. (2020). Efficacy of an intramuscular bivalent norovirus GI.1/GII.4 virus-like particle vaccine candidate in healthy US adults. *Vaccine*, *38*(41), 6442–6449. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.069>

Shinkawa, N., Noda, M., Yoshizumi, S., Tokutake, Y., Shiraishi, T., Arita-Nishida, T., Nishio, O., Oka, T., Hansman, G. S., Takeda, N., & Kimura, H. (2008). Molecular Epidemiology of Noroviruses Detected in Food Handler-Associated Outbreaks of Gastroenteritis in Japan. *Intervirology*, *51*(6), 422–426. <https://doi.org/10.1159/000205527>

Shirai, T., Phadungsombath, J., Ushikai, Y., Yoshikawa, K., Shioda, T., & Sakon, N. (2024). Epidemiological Features of Human Norovirus Genotypes before and after COVID-19 Countermeasures in Osaka, Japan. *Viruses*, *16*(4), 654. <https://doi.org/10.3390/v16040654>

Siebenga, J. J., Beersma, M. F. C., Vennema, H., van Biezen, P., Hartwig, N. J., & Koopmans, M. (2008). High Prevalence of Prolonged Norovirus Shedding and Illness among Hospitalized Patients: A Model for In Vivo Molecular Evolution. *The Journal of Infectious Diseases*, *198*(7), 994–1001. <https://doi.org/10.1086/591627>

Siebenga, J. J., Lemey, P., Kosakovsky Pond, S. L., Rambaut, A., Vennema, H., & Koopmans, M. (2010). Phylodynamic Reconstruction Reveals Norovirus GII.4 Epidemic Expansions and their Molecular Determinants. *PLoS Pathogens*, *6*(5), e1000884. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000884>

Siebenga, J. J., Vennema, H., Renckens, B., de Bruin, E., van der Veer, B., Siezen, R. J., & Koopmans, M. (2007). Epochal Evolution of GGII.4 Norovirus Capsid Proteins from 1995 to 2006. *Journal of Virology*, *81*(18), 9932–9941. <https://doi.org/10.1128/JVI.00674-07>

Siebenga, J. J., Vennema, H., Zheng, D., Vinjé, J., Lee, B. E., Pang, X., Ho, E. C. M., Lim, W., Choudekar, A., Broor, S., Halperin, T., Rasool, N. B. G., Hewitt, J., Greening, G. E., Jin, M., Duan, Z., Lucero, Y., O’Ryan, M., Hoehne, M., ... Koopmans, M. (2009). Norovirus Illness Is a Global Problem:

Emergence and Spread of Norovirus GII.4 Variants, 2001–2007. *The Journal of Infectious Diseases*, 200(5), 802–812. <https://doi.org/10.1086/605127>

Siebenga, J., Kroneman, A., Vennema, H., Duizer, E., Koopmans, M., & Food-borne Viruses in Europe network. (2008). Food-borne viruses in Europe network report: the norovirus GII.4 2006b (for US named Minerva-like, for Japan Kobe034-like, for UK V6) variant now dominant in early seasonal surveillance. *Euro Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 13(2).

Simmons, K., Gambhir, M., Leon, J., & Lopman, B. (2013). Duration of Immunity to Norovirus Gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*, 19(8), 1260–1267. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130472>

Simon-Loriere, E., & Holmes, E. C. (2011). Why do RNA viruses recombine? *Nature Reviews Microbiology*, 9(8), 617–626. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2614>

Singh, B. K., Koromyslova, A., Hefele, L., Gürth, C., & Hansman, G. S. (2015). Structural Evolution of the Emerging 2014-2015 GII.17 Noroviruses. *Journal of virology*, 90(5), 2710–2715. <https://doi.org/10.1128/JVI.03119-15>

Siqueira, J. A. M., Bandeira, R. da S., Justino, M. C. A., Linhares, A. da C., & Gabbay, Y. B. (2016). Characterization of novel intragenotype recombination events among norovirus pandemic GII.4 variants. *Infection, Genetics and Evolution*, 44, 361–366. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.07.037>

Siqueira, J. A. M., Linhares, A. da C., Gonçalves, M. dos S., Carvalho, T. C. N. de, Justino, M. C. A., Mascarenhas, J. D. P., & Gabbay, Y. B. (2013). Group A rotavirus and norovirus display sharply distinct seasonal profiles in Belém, northern Brazil. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 108(5), 661–664. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762013000500020>

Smertina, E., Urakova, N., Strive, T., & Frese, M. (2019). Calicivirus RNA-dependent RNA polymerases: Evolution, structure, protein dynamics, and function. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 10, Issue JUN). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01280>

Sommer, C., Mueller, W., & Resch, B. (2009). Two nosocomial norovirus outbreaks in the neonatal intensive and intermediate care unit. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 28(9), 1133–1136. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0735-3>

Springer, M. J., Ni, Y., Finger-Baker, I., Ball, J. P., Hahn, J., DiMarco, A. V., Kobs, D., Horne, B., Talton, J. D., & Cobb, R. R. (2016). Preclinical dose-ranging studies of a novel dry powder norovirus vaccine formulation. *Vaccine*, 34(12), 1452–1458. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.064>

Subba-Reddy, C. V., Yunus, M. A., Goodfellow, I. G., & Kao, C. C. (2017). Retraction for Subba-Reddy et al., “Norovirus RNA Synthesis Is Modulated by an Interaction between the Viral RNA-Dependent RNA Polymerase and the Major Capsid Protein, VP1.” *Journal of Virology*, 91(24). <https://doi.org/10.1128/JVI.01708-17>

Subekti, D., Lesmana, M., Tjaniadi, P., Safari, N., Frazier, E., Simanjuntak, C., Komalarini, S., Taslim, J., Campbell, J. R., & Oyoyo, B. A. (2002). Incidence of Norwalk-like viruses, rotavirus and adenovirus infection in patients with acute gastroenteritis in Jakarta, Indonesia. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 33(1), 27–33. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2002.tb00568.x>

Suchard MA, Lemey P, Baele G, Ayres DL, Drummond AJ, Rambaut A (2018) Bayesian phylogenetic and phylodynamic data integration using BEAST 1.10. *Virus Evol* 4(1):vey016. <https://doi.org/10.1093/ve/vey016>

Sundararajan, A., Sangster, M. Y., Frey, S., Atmar, R. L., Chen, W. H., Ferreira, J., Bargatze, R., Mendelman, P. M., Treanor, J. J., & Topham, D. J. (2015). Robust mucosal-homing antibody-secreting B cell responses induced by intramuscular administration of adjuvanted bivalent human norovirus-like particle vaccine. *Vaccine*, 33(4), 568–576. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.073>

Supadej, K., Khamrin, P., Kumthip, K., Malasao, R., Chaimongkol, N., Saito, M., Oshitani, H., Ushijima, H., & Maneekarn, N. (2019). Distribution of norovirus and sapovirus genotypes with emergence of NoV GII.P16/GII.2 recombinant strains in Chiang Mai, Thailand. *Journal of Medical Virology*, 91(2), 215–224. <https://doi.org/10.1002/jmv.25261>

Suzuki, Y., Doan, Y. H., Kimura, H., Shinomiya, H., Shirabe, K., & Katayama, K. (2016). Predicting genotype compositions in norovirus seasons in Japan. *Microbiology and Immunology*, 60(6), 418–426. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12384>

Tacket, C. O. (2005). Plant-derived vaccines against diarrheal diseases. *Vaccine*, 23(15), 1866–1869. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.11.019>

Tacket, C. O., Mason, H. S., Losonsky, G., Estes, M. K., Levine, M. M., & Arntzen, C. J. (2000). Human Immune Responses to a Novel Norwalk Virus Vaccine Delivered in Transgenic Potatoes. *The Journal of Infectious Diseases*, 182(1), 302–305. <https://doi.org/10.1086/315653>

Tacket, C. O., Sztein, M. B., Losonsky, G. A., Wasserman, S. S., & Estes, M. K. (2003). Humoral, mucosal, and cellular immune responses to oral Norwalk virus-like particles in volunteers. *Clinical Immunology*, 108(3), 241–247. [https://doi.org/10.1016/S1521-6616\(03\)00120-7](https://doi.org/10.1016/S1521-6616(03)00120-7)

Takanashi, S., Saif, L. J., Hughes, J. H., Meulia, T., Jung, K., Scheuer, K. A., & Wang, Q. (2014). Failure of propagation of human norovirus in intestinal epithelial cells with microvilli grown in three-dimensional cultures. *Archives of Virology*, 159(2), 257–266. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1806-4>

Takanashi, S., Wang, Q., Chen, N., Shen, Q., Jung, K., Zhang, Z., Yokoyama, M., Lindesmith, L. C., Baric, R. S., & Saif, L. J. (2011). Characterization of Emerging GII.g/GII.12 Noroviruses from a Gastroenteritis Outbreak in the United States in 2010. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(9), 3234–3244. <https://doi.org/10.1128/JCM.00305-11>

Takano, T., Kusuhara, H., Kuroishi, A., Takashina, M., Doki, T., Nishinaka, T., & Hohdatsu, T. (2015). Molecular characterization and pathogenicity of a genogroup GVI feline norovirus. *Veterinary Microbiology*, 178(3–4), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.05.018>

Tamminen, K., Lappalainen, S., Huhti, L., Vesikari, T., & Blazevic, V. (2013). Trivalent Combination Vaccine Induces Broad Heterologous Immune Responses to Norovirus and Rotavirus in Mice. *PLoS ONE*, 8(7), e70409. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070409>

Tamura, K., Stecher, G., & Kumar, S. (2021). MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Molecular Biology and Evolution*, 38(7). <https://doi.org/10.1093/molbev/msab120>

Tamura, T., Nishikawa, M., Anh, D. D., & Suzuki, H. (2010). Molecular epidemiological study of rotavirus and norovirus infections among children with acute gastroenteritis in Nha Trang, Vietnam, December 2005–June 2006. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 63(6), 405–411.

Tan, M. (2021). Norovirus Vaccines: Current Clinical Development and Challenges. *Pathogens*, 10(12), 1641. <https://doi.org/10.3390/pathogens10121641>

Tan, M. (2025). The Impact of Norovirus on Children and Adolescents: Implications for Ongoing Vaccine Development. *Current pediatrics reports*, 13(1), 21. <https://doi.org/10.1007/s40124-025-00355-9>

Tan, M., Huang, P., Xia, M., Fang, P.-A., Zhong, W., McNeal, M., Wei, C., Jiang, W., & Jiang, X. (2011). Norovirus P Particle, a Novel Platform for Vaccine Development and Antibody Production. *Journal of Virology*, 85(2), 753–764. <https://doi.org/10.1128/JVI.01835-10>

Tan, M., Xia, M., Chen, Y., Bu, W., Hegde, R. S., Meller, J., Li, X., & Jiang, X. (2009). Conservation of Carbohydrate Binding Interfaces — Evidence of Human HBGA Selection in Norovirus Evolution. *PLoS ONE*, 4(4), e5058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005058>

Tatusov, R. L., Chhabra, P., Diez-Valcarce, M., Barclay, L., Cannon, J. L., & Vinjé, J. (2021). Human Calicivirus Typing tool: A web-based tool for genotyping human norovirus and sapovirus sequences. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 134, 104718. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104718>

Taube, S., Kolawole, A. O., Höhne, M., Wilkinson, J. E., Handley, S. A., Perry, J. W., Thackray, L. B., Akkina, R., & Wobus, C. E. (2013). A Mouse Model for Human Norovirus. *MBio*, 4(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.00450-13>

Teunis, P. F. M., Moe, C. L., Liu, P., E. Miller, S., Lindesmith, L., Baric, R. S., Le Pendu, J., & Calderon, R. L. (2008). Norwalk virus: How infectious is it? *Journal of Medical Virology*, 80(8), 1468–1476. <https://doi.org/10.1002/jmv.21237>

Thornhill, T. S., Wyatt, R. G., Kalica, A. R., Dolin, R., Chanock, R. M., & Kapikian, A. Z. (1977). Detection by immune electron microscopy of 26- to 27-nm viruslike particles associated with two family outbreaks of gastroenteritis. *Journal of Infectious Diseases*, 135(1), 20–27. <https://doi.org/10.1093/infdis/135.1.20>

Thornton, A. C., Jennings-Conklin, K. S., & McCormick, M. I. (2004). Noroviruses: agents in outbreaks of acute gastroenteritis. *Disaster Management & Response*, 2(1), 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.dmr.2003.11.001>

Tohma, K., Ford-Siltz, L. A., Kendra, J. A., & Parra, G. I. (2022). Dynamic immunodominance hierarchy of neutralizing antibody responses to evolving GII.4 noroviruses. *Cell Reports*, 39(2). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110689>

Tohma, K., Landivar, M., Ford-Siltz, L. A., Pilewski, K. A., Kendra, J. A., Niendorf, S., & Parra, G. I. (2024). Antigenic Characterization of Novel Human Norovirus GII.4 Variants San Francisco 2017 and Hong Kong 2019. *Emerging Infectious Diseases*, 30(5). <https://doi.org/10.3201/eid3005.231694>

Tohma, K., Lepore, C. J., Ford-Siltz, L. A., & Parra, G. I. (2017). Phylogenetic Analyses Suggest that Factors Other Than the Capsid Protein Play a Role in the Epidemic Potential of GII.2 Norovirus. *MSphere*, 2(3). <https://doi.org/10.1128/mSphereDirect.00187-17>

Tohma, K., Lepore, C. J., Ford-Siltz, L. A., & Parra, G. I. (2018). Evolutionary dynamics of non-GII genotype 4 (GII.4) noroviruses reveal limited and independent diversification of variants. *The Journal of general virology*, 99(8), 1027–1035. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001088>

Tohma, K., Lepore, C. J., Gao, Y., Ford-Siltz, L. A., & Parra, G. I. (2019). Population Genomics of GII.4 Noroviruses Reveal Complex Diversification and New Antigenic Sites Involved in the Emergence of Pandemic Strains. *mBio*, 10(5), e02202-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02202-19>

Trang, N. V., Luan, L. T., Kim-Anh, L. T., Hau, V. T. B., Nhung, L. T. H., Phasuk, P., Setrabutr, O., Shirley, H., Vinjé, J., Anh, D. D., & Mason, C. J. (2012). Detection and molecular characterization of noroviruses and sapoviruses in children admitted to hospital with acute gastroenteritis in Vietnam. *Journal of Medical Virology*, 84(2), 290–297. <https://doi.org/10.1002/jmv.23185>

Treanor, J. J., Atmar, R. L., Frey, S. E., Gormley, R., Chen, W. H., Ferreira, J., Goodwin, R., Borkowski, A., Clemens, R., & Mendelman, P. M. (2014). A Novel Intramuscular Bivalent Norovirus Virus-Like Particle Vaccine Candidate—Reactogenicity, Safety, and Immunogenicity in a Phase 1 Trial in Healthy Adults. *The Journal of Infectious Diseases*, 210(11), 1763–1771. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu337>

Treanor, J., Sherwood, J., Cramer, J. P., Le Cam Bouveret, N., Lin, S., Baehner, F., Borkowski, A., & NOR-204 investigators (2020). A phase 2 study of the bivalent VLP norovirus vaccine candidate in older adults; impact of MPL

adjuvant or a second dose. *Vaccine*, 38(36), 5842–5850. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.011>

Tu, E. T.-V., Bull, R. A., Kim, M.-J., McIver, C. J., Heron, L., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2008). Norovirus Excretion in an Aged-Care Setting. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(6), 2119–2121. <https://doi.org/10.1128/JCM.02198-07>

Tu, E. T.-V., Nguyen, T., Lee, P., Bull, R. A., Musto, J., Hansman, G., White, P. A., Rawlinson, W. D., & McIver, C. J. (2007). Norovirus GII.4 Strains and Outbreaks, Australia. *Emerging Infectious Diseases*, 13(7), 1128–1130. <https://doi.org/10.3201/eid1307.060999>

Turcios, R. M., Widdowson, M.-A., Sulka, A. C., Mead, P. S., & Glass, R. I. (2006). Reevaluation of Epidemiological Criteria for Identifying Outbreaks of Acute Gastroenteritis Due to Norovirus: United States, 1998–2000. *Clinical Infectious Diseases*, 42(7), 964–969. <https://doi.org/10.1086/500940>

Turcios-Ruiz, R. M., Axelrod, P., St. John, K., Bullitt, E., Donahue, J., Robinson, N., & Friss, H. E. (2008). Outbreak of Necrotizing Enterocolitis Caused by Norovirus in a Neonatal Intensive Care Unit. *The Journal of Pediatrics*, 153(3), 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.015>

Twiddy, S. S. (2003). The extent of homologous recombination in members of the genus Flavivirus. *Journal of General Virology*, 84(2), 429–440. <https://doi.org/10.1099/vir.0.18660-0>

Utsumi, T., Lusida, M. I., Dinana, Z., Wahyuni, R. M., Soegijanto, S., Soetjipto, Athiyah, A. F., Sudarmo, S. M., Ranuh, R. G., Darma, A., Juniastuti, Yamani, L. N., Doan, Y. H., Shimizu, H., Ishii, K., Matsui, C., Deng, L., Abe, T., Katayama, K., & Shoji, I. (2021). Molecular epidemiology and genetic diversity of norovirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in East Java, Indonesia in 2015–2019. *Infection, Genetics and Evolution*, 88, 104703. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104703>

Vakulenko, Y. A., Orlov, A. V., & Lukashev, A. N. (2023). Patterns and Temporal Dynamics of Natural Recombination in Noroviruses. *Viruses*, 15(2), 372. <https://doi.org/10.3390/v15020372>

Valentini, D., Ianiro, G., Di Bartolo, I., Di Camillo, C., Boccuzzi, E., Vittucci, A. C., Ruggeri, F. M., & Monini, M. (2017). Hospital-acquired rotavirus and norovirus acute gastroenteritis in a pediatric unit, in 2014–2015. *Journal of Medical Virology*, 89(10). <https://doi.org/10.1002/jmv.24866>

van Beek, J., Baas, D., Kroneman, A., Vennema, H., White, P., & Koopmans, M. *NoroNet update, September 2012*. URL: <https://www.rivm.nl/en/topics/n/noronet#issue>. (дата обращения 27.08.2018).

van Beek, J., de Graaf, M., Al-Hello, H., Allen, D. J., Ambert-Balay, K., Botteldoorn, N., Brytting, M., Buesa, J., Cabrerizo, M., Chan, M., Cloak, F., Di Bartolo, I., Guix, S., Hewitt, J., Iritani, N., Jin, M., Johne, R., Lederer, I., Mans, J., ... Koopmans, M. P. G. (2018). Molecular surveillance of norovirus, 2005–

16: an epidemiological analysis of data collected from the NoroNet network. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(5). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30059-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30059-8)

van Beek, J., de Graaf, M., Smits, S., Schapendonk, C. M. E., Verjans, G. M. G. M., Vennema, H., van der Eijk, A. A., Phan, M. V. T., Cotten, M., & Koopmans, M. (2017). Whole-Genome Next-Generation Sequencing to Study Within-Host Evolution of Norovirus (NoV) Among Immunocompromised Patients With Chronic NoV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(12), 1513–1524. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix520>

van Beek, J., Kroneman, A., Vennema, H., & Koopmans, M. *NoroNet report, April 2013*. URL: <https://www.rivm.nl/en/topics/n/noronet#issue>. (дата обращения 27.08.2018).

van Beek, J., Kroneman, A., Vennema, H., & Koopmans, M. *Noronet report, April 2014*. URL: <https://www.rivm.nl/en/topics/n/noronet#issue>. (дата обращения 27.08.2018).

Vanderpas, J., Louis, J., Reynders, M., Mascart, G., & Vandenberg, O. (2009). Mathematical model for the control of nosocomial norovirus. *Journal of Hospital Infection*, 71(3), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.11.024>

Vaxart (2021). Vaxart Announces First Subject Enrolled in Phase 1b Norovirus Dose-Ranging Trial in Elderly Adults. 2021. URL: <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxart-announces-first-subject-enrolled-phase-1b-norovirus-dose> (дата обращения 01.09.2025)

Vega, E. (2011). Novel GII.12 Norovirus Strain, United States, 2009-2010. *Emerging Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.3201/eid1708.110025>

Vega, E., Barclay, L., Gregoricus, N., Shirley, S. H., Lee, D., & Vinjé, J. (2014). Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(1). <https://doi.org/10.1128/JCM.02680-13>

Vega, E., Barclay, L., Gregoricus, N., Williams, K., Lee, D., & Vinjé, J. (2011). Novel surveillance network for norovirus gastroenteritis outbreaks, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 17(8). <https://doi.org/10.3201/eid1708.101837>

Vega, E., Gregoricus, N., Barclay, L., Lee, D., Cooper, E., & Williams, K. (2010). A paradigm shift in norovirus outbreaks: the emergence of II.12 strains as a major contributor to disease. In *4 th International Conference on Caliciviruses*. Abstract VII-3.

Venkataram Prasad, B. V., Hardy, M. E., & Estes, M. K. (2000). Structural Studies of Recombinant Norwalk Capsids. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S317–S321. <https://doi.org/10.1086/315576>

Verhoef, L., Depoortere, E., Boxman, I., Duizer, E., van Duynhoven, Y., Harris, J., Johnsen, C., Kroneman, A., Le Guyader, S., Lim, W., Maunula, L., Meldal, H., Ratcliff, R., Reuter, G., Schreier, E., Siebenga, J., Vainio, K.,

Varela, C., Vennema, H., & Koopmans, M. (2008). Emergence of New Norovirus Variants on Spring Cruise Ships and Prediction of Winter Epidemics. *Emerging Infectious Diseases*, 14(2), 238–243. <https://doi.org/10.3201/eid1402.061567>

Verhoef, L., Hewitt, J., Barclay, L., Ahmed, S. M., Lake, R., Hall, A. J., Lopman, B., Kroneman, A., Vennema, H., Vinjé, J., & Koopmans, M. (2015). Norovirus Genotype Profiles Associated with Foodborne Transmission, 1999–2012. *Emerging Infectious Diseases*, 21(4), 592–599. <https://doi.org/10.3201/eid2104.141073>

Verma, V., Tan, W., Puth, S., Cho, K.-O., Lee, S. E., & Rhee, J. H. (2016). Norovirus (NoV) specific protective immune responses induced by recombinant P dimer vaccine are enhanced by the mucosal adjuvant FlaB. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0899-4>

Verstraeten, T., Cattaert, T., Harris, J., Lopman, B., Tam, C. C., & Ferreira, G. (2017). Estimating the Burden of Medically Attended Norovirus Gastroenteritis: Modeling Linked Primary Care and Hospitalization Datasets. *Journal of Infectious Diseases*, 216(8). <https://doi.org/10.1093/infdis/jix410>

Vinjé, J. (2015). Advances in Laboratory Methods for Detection and Typing of Norovirus. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(2), 373–381. <https://doi.org/10.1128/JCM.01535-14>

Vinje, J., & Koopmans, M. P. G. (1996). Molecular Detection and Epidemiology of Small Round-Structured Viruses in Outbreaks of Gastroenteritis in the Netherlands. *Journal of Infectious Diseases*, 174(3), 610–615. <https://doi.org/10.1093/infdis/174.3.610>

Vinjé, J., Estes, M. K., Esteves, P., Green, K. Y., Katayama, K., Knowles, N. J., L’Homme, Y., Martella, V., Vennema, H., & White, P. A. (2019). ICTV Virus Taxonomy Profile: Caliciviridae. *Journal of General Virology*, 100(11). <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001332>

Vinjé, J., Green, J., Lewis, D. C., Gallimore, C. I., Brown, D. W. G., & Koopmans, M. P. G. (2000). Genetic polymorphism across regions of the three open reading frames of “Norwalk-like viruses.” *Archives of Virology*, 145(2), 223–241. <https://doi.org/10.1007/s007050050020>

Vipond, I. B., Pelosi, E., Williams, J., Ashley, C. R., Lambden, P. R., Clarke, I. N., & Caul, E. O. (2000). A diagnostic EIA for detection of the prevalent SRSV strain in United Kingdom outbreaks of gastroenteritis. *Journal of Medical Virology*, 61(1), 132–137. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(200005\)61:1<132::AID-JMV21>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(200005)61:1<132::AID-JMV21>3.0.CO;2-8)

ViralZone. URL: <https://viralzone.expasy.org/294> (дата обращения 01.09.2025)

Wang, J., Jiang, X., Madore, H. P., Gray, J., Desselberger, U., Ando, T., Seto, Y., Oishi, I., Lew, J. F., & Green, K. Y. (1994). Sequence diversity of small, round-structured viruses in the Norwalk virus group. *Journal of Virology*, 68(9), 5982–5990. <https://doi.org/10.1128/jvi.68.9.5982-5990.1994>

Wang, L., Cao, D., Wei, C., Meng, X.-J., Jiang, X., & Tan, M. (2014). A dual vaccine candidate against norovirus and hepatitis E virus. *Vaccine*, *32*(4), 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.064>

Wang, Q.-H., Han, M. G., Cheetham, S., Souza, M., Funk, J. A., & Saif, L. J. (2005). Porcine Noroviruses Related to Human Noroviruses. *Emerging Infectious Diseases*, *11*(12), 1874–1881. <https://doi.org/10.3201/eid1112.050485>

Wang, X., Ku, Z., Dai, W., Chen, T., Ye, X., Zhang, C., Zhang, Y., Liu, Q., Jin, X., & Huang, Z. (2015). A bivalent virus-like particle based vaccine induces a balanced antibody response against both enterovirus 71 and norovirus in mice. *Vaccine*, *33*(43), 5779–5785. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.043>

Wang, Y.-H., Zhou, D.-J., Zhou, X., Yang, T., Ghosh, S., Pang, B.-B., Peng, J.-S., Liu, M.-Q., Hu, Q., & Kobayashi, N. (2012). Molecular epidemiology of noroviruses in children and adults with acute gastroenteritis in Wuhan, China, 2007-2010. *Archives of Virology*, *157*(12), 2417–2424. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1437-1>

Waters, A., Coughlan, S., & Hall, W. W. (2007). Characterisation of a novel recombination event in the norovirus polymerase gene. *Virology*, *363*(1), 11–14. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.03.012>

Wheeler, J. G., Sethi, D., Cowden, J. M., Wall, P. G., Rodrigues, L. C., Tompkins, D. S., Hudson, M. J., & Roderick, P. J. (1999). Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. *BMJ*, *318*(7190), 1046–1050. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7190.1046>

Widdowson, M., Cramer, E. H., Hadley, L., Bresee, J. S., Beard, R. S., Bulens, S. N., Charles, M., Chege, W., Isakbaeva, E., Wright, J. G., Mintz, E., Forney, D., Massey, J., Glass, R. I., & Monroe, S. S. (2004). Outbreaks of Acute Gastroenteritis on Cruise Ships and on Land: Identification of a Predominant Circulating Strain of Norovirus—United States, 2002. *The Journal of Infectious Diseases*, *190*(1), 27–36. <https://doi.org/10.1086/420888>

Widerlite, L., Trier, J. S., Blacklow, N. R., & Schreiber, D. S. (1975). Structure of the gastric mucosa in acute infectious bacterial gastroenteritis. *Gastroenterology*, *68*(3), 425–430.

Wilhelm, B., Waddell, L., Greig, J., Rajić, A., Houde, A., & McEwen, S. A. (2015). A scoping review of the evidence for public health risks of three emerging potentially zoonotic viruses: hepatitis E virus, norovirus, and rotavirus. *Preventive Veterinary Medicine*, *119*(1–2), 61–79. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.01.015>

Wilhelmi, I., Roman, E., & Sanchez-Fauquier, A. (2003). Viruses causing gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection*, *9*(4), 247–262. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00560.x>

Willcocks, M. M., Silcock, J. G., & Carter, M. J. (1993). Detection of Norwalk virus in the UK by the polymerase chain reaction. *FEMS Microbiology Letters*, *112*(1), 7–12. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1993.tb06415.x>

Wobus, C. E. (2018). The Dual Tropism of Noroviruses. *Journal of Virology*, 92(16). <https://doi.org/10.1128/JVI.01010-17>

Wobus, C. E., Karst, S. M., Thackray, L. B., Chang, K.-O., Sosnovtsev, S. V., Belliot, G., Krug, A., Mackenzie, J. M., Green, K. Y., & Virgin, H. W. (2004). Replication of Norovirus in cell culture reveals a tropism for dendritic cells and macrophages. *PLoS Biology*, 2(12), e432. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020432>

Woodman, A., Lee, K.-M., Janissen, R., Gong, Y.-N., Dekker, N. H., Shih, S.-R., & Cameron, C. E. (2019). Predicting Intraserotypic Recombination in Enterovirus 71. *Journal of Virology*, 93(4). <https://doi.org/10.1128/JVI.02057-18>

Wright, P. J., Gunsekere, I. C., Doultree, J. C., & Marshall, J. A. (1998). Small round-structured (Norwalk-like) viruses and classical human caliciviruses in southeastern Australia, 1980-1996. *Journal of Medical Virology*, 55(4), 312–320.

Wyatt, R. G., Dolin, R., Blacklow, N. R., DuPont, H. L., Buscho, R. F., Thornhill, T. S., Kapikian, A. Z., & Chanock, R. M. (1974). Comparison of Three Agents of Acute Infectious Nonbacterial Gastroenteritis by Cross-Challenge in Volunteers. *Journal of Infectious Diseases*, 129(6), 709–714. <https://doi.org/10.1093/infdis/129.6.709>

Xerry, J., Gallimore, C. I., Iturriza-Gómara, M., Allen, D. J., & Gray, J. J. (2008). Transmission Events within Outbreaks of Gastroenteritis Determined through Analysis of Nucleotide Sequences of the P2 Domain of Genogroup II Noroviruses. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(3), 947–953. <https://doi.org/10.1128/JCM.02240-07>

Xi, J. N., Graham, D. Y., Wang, K. N., & Estes, M. K. (1990). Norwalk virus genome cloning and characterization. *Science (New York, N.Y.)*, 250(4987), 1580–1583. <https://doi.org/10.1126/science.2177224>

Xia, M., Tan, M., Wei, C., Zhong, W., Wang, L., McNeal, M., & Jiang, X. (2011). A candidate dual vaccine against influenza and noroviruses. *Vaccine*, 29(44), 7670–7677. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.139>

Xia, M., Wei, C., Wang, L., Cao, D., Meng, X.-J., Jiang, X., & Tan, M. (2016). A trivalent vaccine candidate against hepatitis E virus, norovirus, and astrovirus. *Vaccine*, 34(7), 905–913. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.068>

Xue, L., Wu, Q., Kou, X., Cai, W., Zhang, J., & Guo, W. (2015). Genome characterization of a GII.6 norovirus strain identified in China. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 31, 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.01.027>

Yen, C., Wikswa, M. E., Lopman, B. A., Vinje, J., Parashar, U. D., & Hall, A. J. (2011). Impact of an Emergent Norovirus Variant in 2009 on Norovirus

Outbreak Activity in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 53(6), 568–571. <https://doi.org/10.1093/cid/cir478>

Yi, Y., Wang, X., Wang, S., Xiong, P., Liu, Q., Zhang, C., Yin, F., & Huang, Z. (2021). Identification of a blockade epitope of human norovirus GII.17. *Emerging microbes & infections*, 10(1), 954–963. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1925162>

Yoon, J.-S., Lee, S.-G., Hong, S.-K., Lee, S.-A., Jheong, W.-H., Oh, S.-S., Oh, M.-H., Ko, G.-P., Lee, C.-H., & Paik, S.-Y. (2008). Molecular Epidemiology of Norovirus Infections in Children with Acute Gastroenteritis in South Korea in November 2005 through November 2006. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(4), 1474–1477. <https://doi.org/10.1128/JCM.02282-07>

Yun, S.-I., Kim, J.-K., Song, B.-H., Jeong, A.-Y., Jee, Y.-M., Lee, C.-H., Paik, S.-Y., Koo, Y., Jeon, I., Byun, S.-J., & Lee, Y.-M. (2010). Complete genome sequence and phylogenetic analysis of a recombinant Korean norovirus, CBNU1, recovered from a 2006 outbreak. *Virus Research*, 152(1–2), 137–152. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.06.018>

Zahorsky, J. (1929). Hyperemesis hiemis or the winter vomiting disease. *Arch. Pediatr*, 46, 391–395.

Zhang, H., Cockrell, S. K., Kolawole, A. O., Rotem, A., Serohijos, A. W. R., Chang, C. B., Tao, Y., Mehoke, T. S., Han, Y., Lin, J. S., Giacobbi, N. S., Feldman, A. B., Shakhnovich, E., Weitz, D. A., Wobus, C. E., & Pipas, J. M. (2015). Isolation and Analysis of Rare Norovirus Recombinants from Coinfected Mice Using Drop-Based Microfluidics. *Journal of Virology*, 89(15), 7722–7734. <https://doi.org/10.1128/JVI.01137-15>

Zhang, P., Hao, C., Di, X., Chuizhao, X., Jinsong, L., Guisen, Z., Hui, L., & Zhaojun, D. (2024). Global prevalence of norovirus gastroenteritis after emergence of the GII.4 Sydney 2012 variant: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in public health*, 12, 1373322. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1373322>

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. (2023). In Silico Analysis of the Antigenic Properties of Norovirus GII.4 Sydney [P16] VP1 Protein. *Opera Medica et Physiologica*, 10(3), 140–151. <https://doi.org/10.24412/2500-2295-2023-3-140-151>

Zheng, D.-P., Ando, T., Fankhauser, R. L., Beard, R. S., Glass, R. I., & Monroe, S. S. (2006). Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*, 346(2), 312–323. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.11.015>

Zheng, D.-P., Widdowson, M.-A., Glass, R. I., & Vinjé, J. (2010). Molecular Epidemiology of Genogroup II-Genotype 4 Noroviruses in the United States between 1994 and 2006. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(1), 168–177. <https://doi.org/10.1128/JCM.01622-09>

Zhirakovskaia, E. V., Tikunov, A. Y., Bodnev, S. A., Klemesheva, V. V., Netesov, S. V., & Tikunova, N. V. (2015). Molecular epidemiology of noroviruses associated with sporadic gastroenteritis in children in Novosibirsk, Russia, 2003-2012. *Journal of Medical Virology*, 87(5). <https://doi.org/10.1002/jmv.24068>

Zhirakovskaia, E., Tikunov, A., Tymentsev, A., Sokolov, S., Sedelnikova, D., & Tikunova, N. (2019). Changing pattern of prevalence and genetic diversity of rotavirus, norovirus, astrovirus, and bocavirus associated with childhood diarrhea in Asian Russia, 2009–2012. *Infection, Genetics and Evolution*, 67, 167–182. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.11.006>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

Å	–	ангстрем
а.о.	–	аминокислотные остатки
БД	–	база данных
ГЭ	–	гастроэнтерит
ДИ	–	доверительный интервал
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ИХА	–	иммунохроматографический анализ
ИЭМ	–	иммуноэлектронная микроскопия
кДа	–	килодальтоны
кДНК	–	комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
мАТ	–	моноклональные антитела
МКСВ	–	мелкие круглые структурированные вирусы
МДа	–	мегадальтоны
НВ	–	норовирус
НВГЭ	–	норовирусный гастроэнтерит
НВИ	–	норовирусная инфекция
нм	–	нанометр
н.о.	–	нуклеотидные основания
НП	–	нуклеотидные последовательности
ОГЭ	–	острый гастроэнтерит
ОКИ	–	острая кишечная инфекция
ОТ	–	обратная транскрипция
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РВИ	–	ротавирусная инфекция
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
СУБД	–	система управления базами данных
СМП		среднемноголетний показатель

ЭВ	–	энтеровирус
ЭМ	–	электронная микроскопия
ASC		antibody-secreting cells (клетки, секретирующие антитела)
HBGA	–	histo-blood group antigens (антигены группы крови)
HE	–	human intestinal enteroids (человеческие кишечные энтероиды)
LNP	–	lipid nanoparticles (липидные наночастицы)
ORF	–	open reading frame (открытая рамка считывания)
RdRp	–	RNA-dependent RNA-polymerase (РНК-зависимая РНК-полимераза)
RIVM	–	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Национальный институт общественного здоровья и контроля окружающей среды в Билтховене (Нидерланды))
VP	–	viral protein (вирусный белок)
VLP	–	virus-like particles (вирусоподобные частицы)
VRP	–	virus-replicon particles (вирусные репликоны)

ПРИЛОЖЕНИЕ 1
Иллюстрации табличного представления выборок из БД
«Нуклеотидные последовательности генома норовирусов (NoroGen)»

Количество по i Названию																									
Названия стр	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Общий итог
	2	2		12	36	7	1	6	5	1			1	2	5	4	2								86
GI.1				11	1																		1		13
GI.2			1		2										2							1	2		8
GI.3		2				1		1													15				19
GI.4				1											1						1				3
GI.5		1		1												1					3	9			15
GI.6	1	1													3						5		2		12
GI.7		1		1	1																	1	2		6
GII.1									1	6	19	2				1									29
GII.10				2																	1				3
GII.12								3	5	2									1					3	14
GII.13									2						4	1	2								9
GII.14				2											1	1						1			5
GII.16				4							1														5
GII.17				1	2									27	53	16	18	4	6	1	33	40	25		226
GII.2		1					2		1		2		3	6	9	94	32	16	34	22	2			1	225
GII.21				2	4	1								1	1										9
GII.3		4	29	15	9	19	31	37	100	125	128	4		1	9	11	4	6	32	32	33	9	10		648
GII.4		3	3	68	51	127	36	44	65	52	73	41	8	3	40	17	43	36	27	39	67	54	89	8	994
GII.5									2																2
GII.6			1		1			5	7	13	7		11	19	3	2	7	7	2	3	11	7	4	2	112
GII.7					2				1		1		1						2			15	86	7	115
GII.8				1														6				1			8
GII.9																							1		1
GIX.1																				3					3
Общий итог	3	15	34	121	109	155	70	96	189	199	231	47	24	59	131	148	108	78	101	100	171	138	222	21	2570

Спектр генотипов норовирусов, циркулировавших в России в 2002-2025 гг.

Количество по Названию																										
Названия стр	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Общий итог				
		4	2	6	1	6	5	1				2	4	3											34	
GI.1		1																							1	
GI.4																			1						1	
GI.5		1																			9				10	
GI.7			1																		1				2	
GII.1									2	1															3	
GII.10																			1						1	
GII.12						3	5	2																	10	
GII.13							2						1		2										5	
GII.14													1							1					2	
GII.17												2	4	4	11	4	6	1	23	27	12				94	
GII.2					2		1		1		3	6		10	14	13	34	20	2						106	
GII.21												1													1	
GII.3		4				2	1		1	1		1	1		2	6	32	32	33	5	9				130	
GII.4		5		2	11	15	6	5	6	7	7	3	8	11	27	33	27	39	66	20	8				306	
GII.6	1				3		1				10	19	3	2	1	4	2	3	9	4					62	
GII.7				1							1						2						7			11
GII.8		1														4									5	
Общий итог	1	16	4	8	14	29	20	9	10	9	21	34	21	31	57	66	101	95	135	67	36			784		

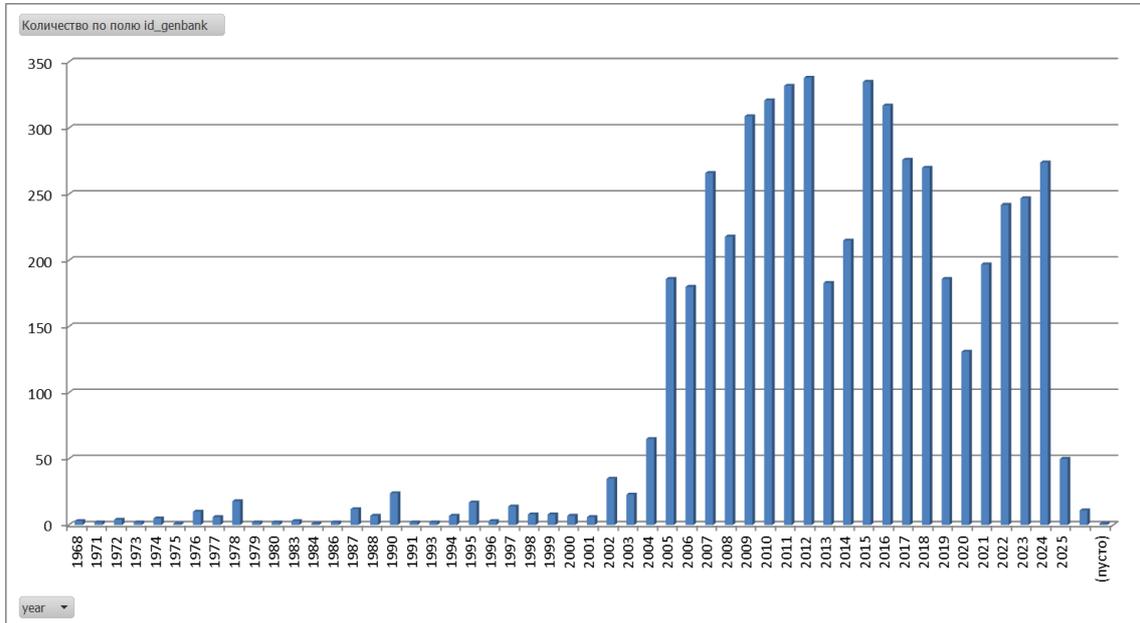
Спектр генотипов норовирусов, циркулировавших в регионе 52 Российской Федерации (Нижегородская область) в 2004-2024 гг.

capsid type	GII.4																					
polymerase	GII.P4																					
Количество	Назва																					
Названия	AU	BD	BR	CN	CR	DE	ES	GB	GT	HN	IN	JP	KR	NL	NZ	PE	PY	RU	US	VN	ZA	Общий итог
1987																			3			3
1988																			1			1
1993								2														2
1994	1																					1
1995												9							1			10
1996												1										1
1997					1							3										4
2001												1							1			2
2002					1			7				1							3			12
2003								1										3				4
2004	1											1						1	3			6
2005																	2	27	1			30
2006	1			11							1	37		1	1			13	2			67
2007	1			6								77	1					7				92
2008	3			2								84	2	3		9		1	1			105
2009	4			4								42		6		1		5	3	132	1	198
2010	1	1	1	9					1			37	6	9				2	5	23		95
2011	6	6		4				17				50	1	7				5	3		2	101
2012	1			4					1					7				31	19		3	66
2013								5						9		3		6	4			27
2014								13						3								16
2015								11											1			12
2016	1					2	1						1	2				1				8
2017																			4			4
2018																			3			3
2019																		5	2			7
2020																		4				4
2021					1													4	2			7
2022					2					1								1				4
2023					12					4									2			18
2024										1												1
																			1			1
Общий итог	20	7	1	40	15	2	2	57	2	6	1	343	11	47	1	13	3	115	65	155	6	912

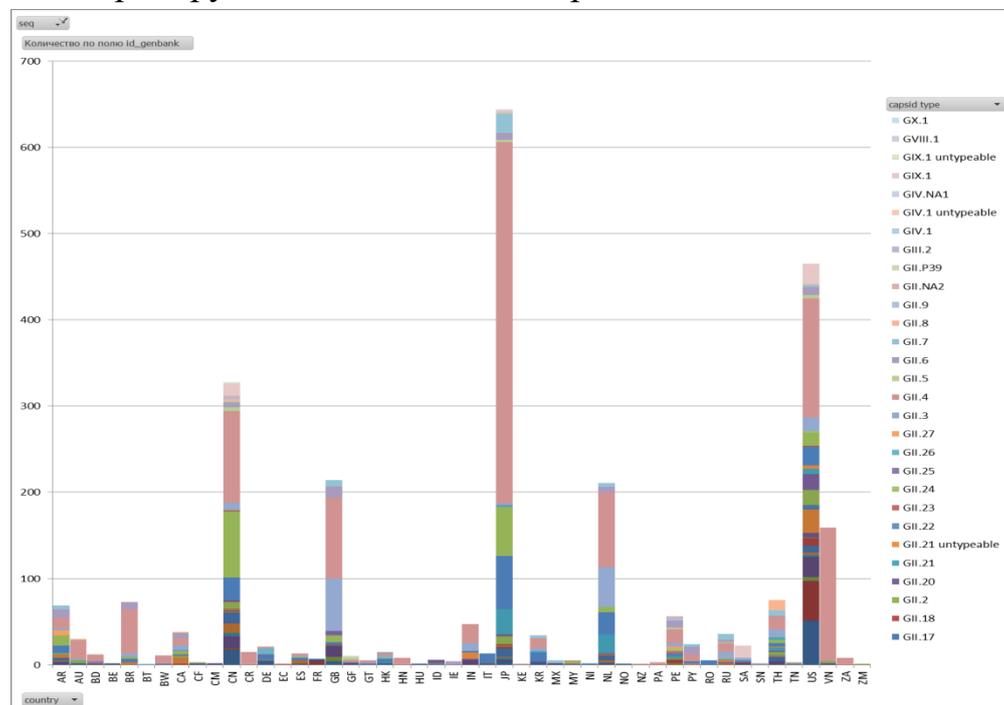
Период и география циркуляции норовирусов генотипа GII.4[P4].

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

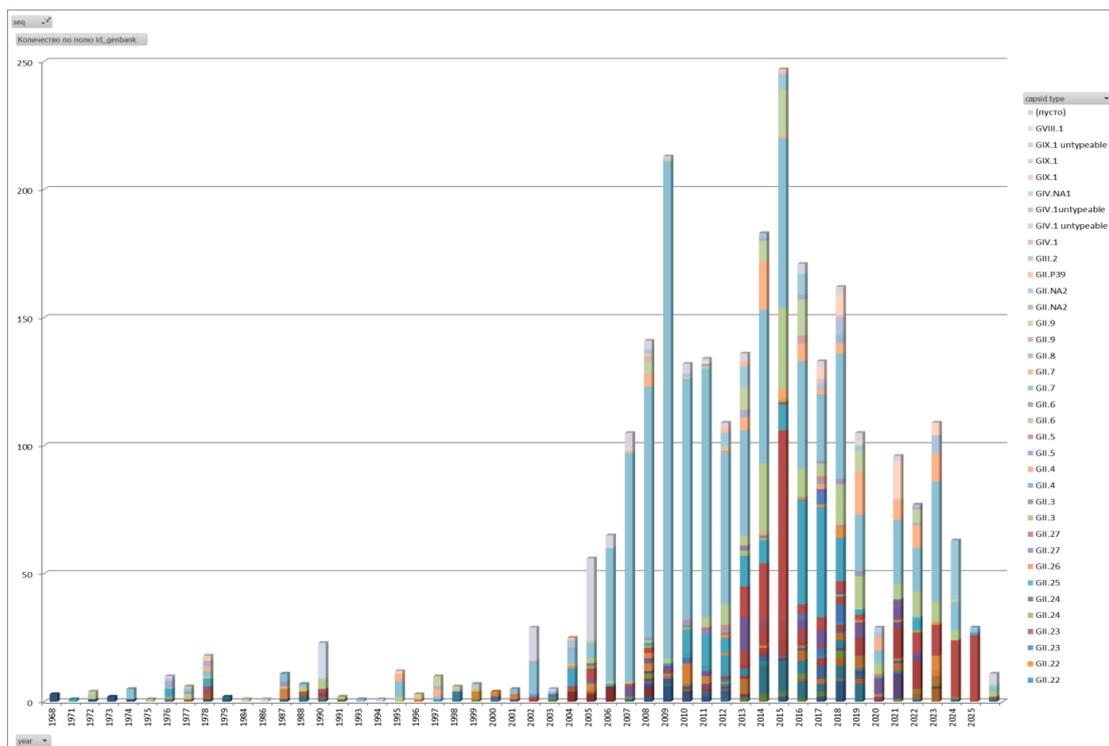
Иллюстрации графического представления данных из БД «Нуклеотидные последовательности генома норовирусов (NoroGen)»



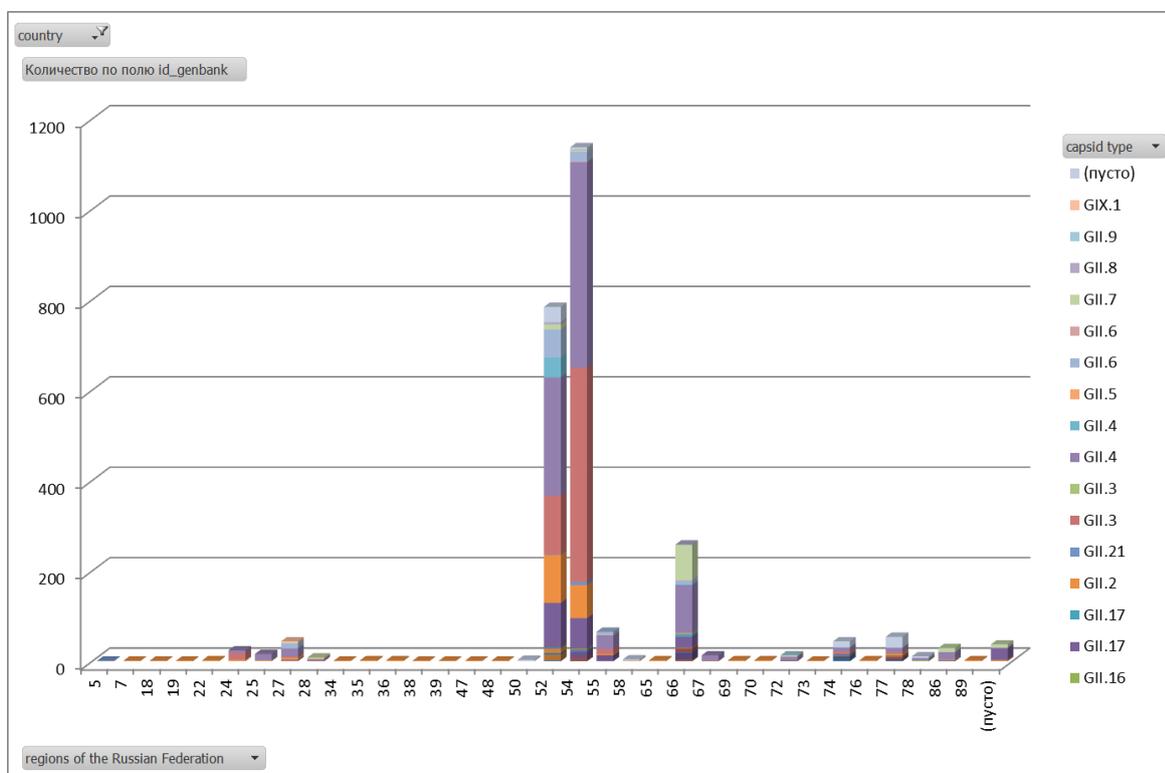
Количество представленных в БД нуклеотидных последовательностей норовирусов, выявленных в период с 1968 по 2025 гг.



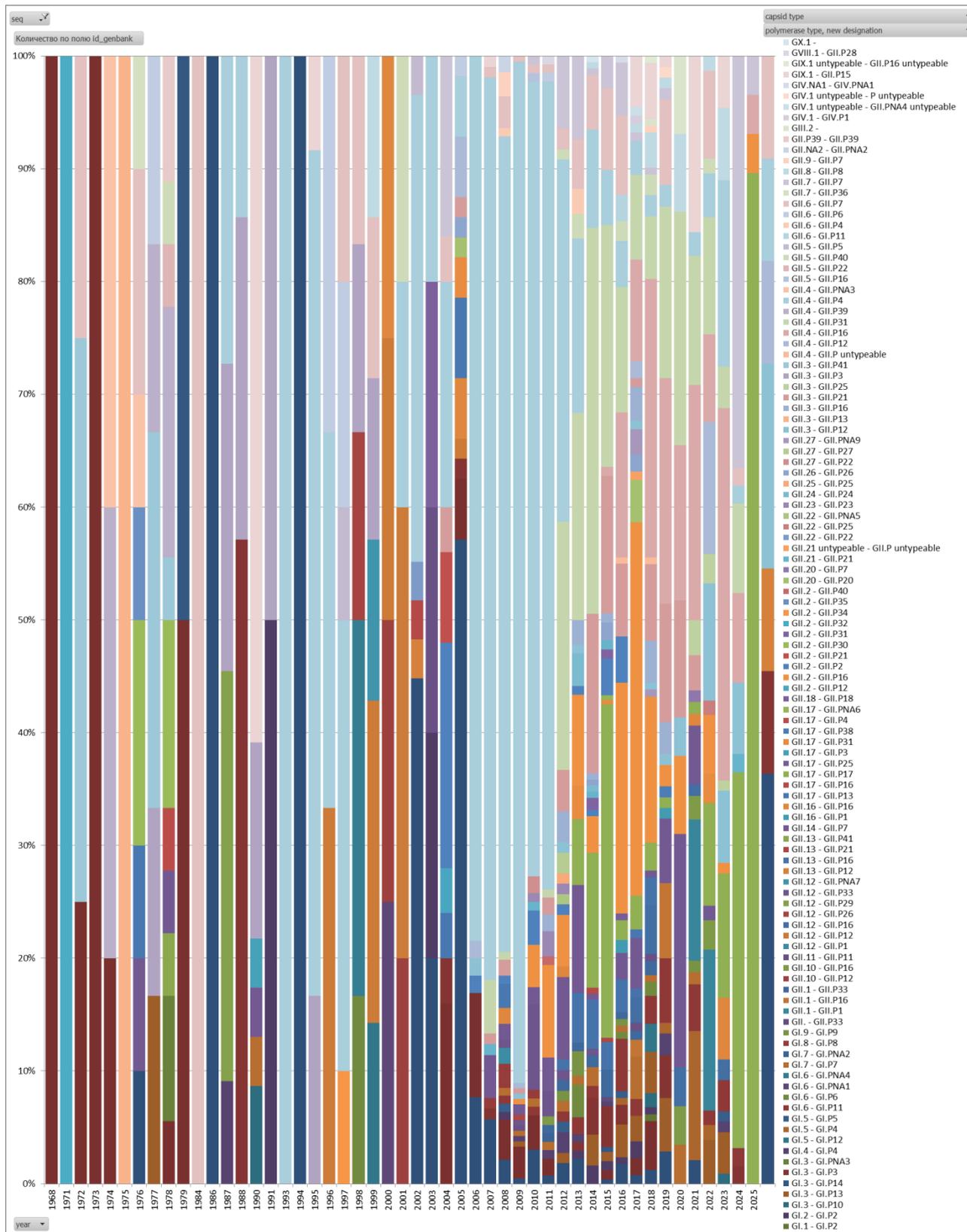
Количество и спектр представленных в БД полных нуклеотидных последовательностей норовирусов, циркулировавших в разных странах



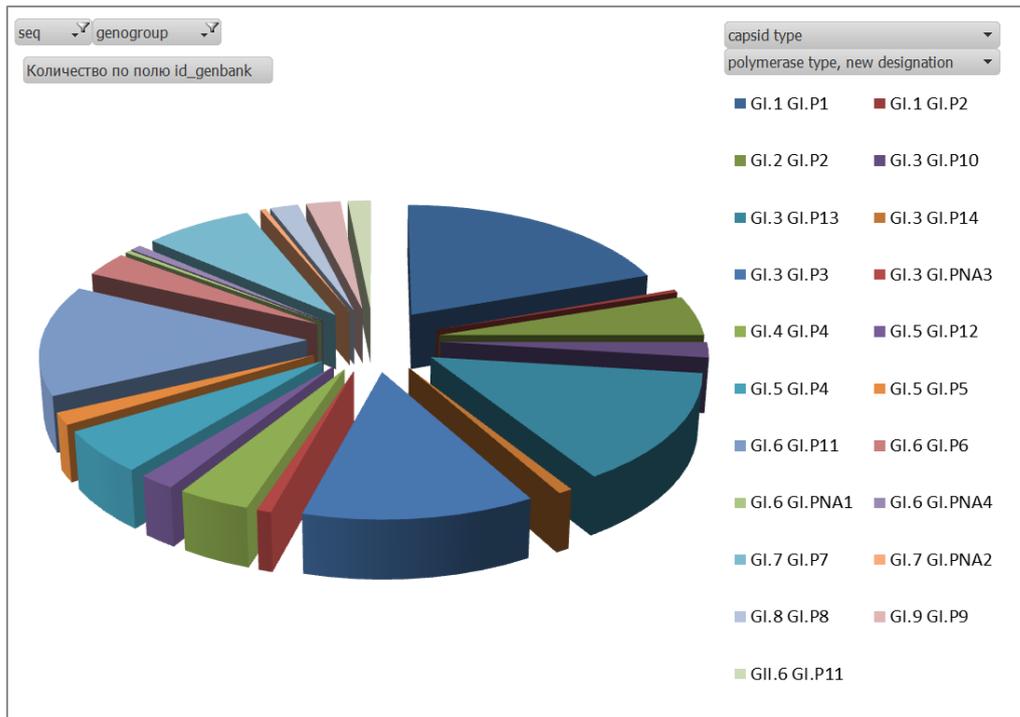
Количество представленных в БД полных нуклеотидных последовательностей норовирусов и спектр генотипов (capsid types) норовирусов, выявленных в период с 1968 по 2025 гг.



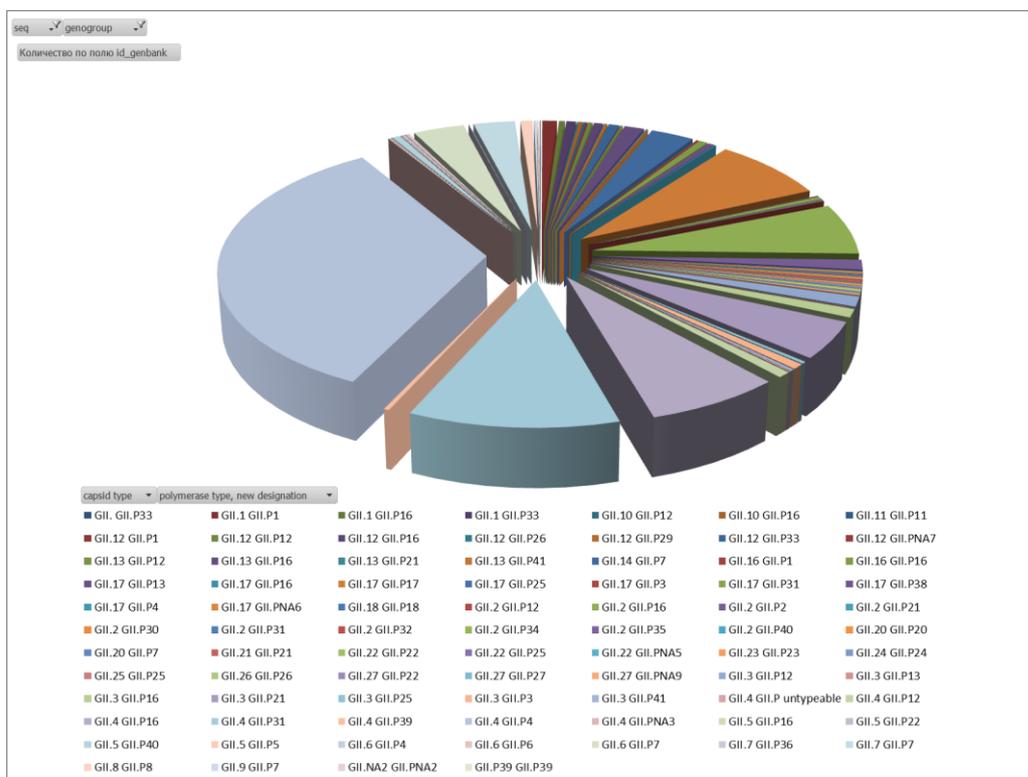
Количество и спектр представленных в БД нуклеотидных последовательностей норовирусов, циркулировавших в разных регионах РФ (по оси X – коды регионов РФ)



Доля разных генотипов в генетическом спектре норовирусов, выявленных в разные годы (по БД в целом).



Спектр и распределение генотипов норовирусов геногруппы GI
(по БД в целом).



Спектр и распределение генотипов норовирусов геногруппы GII
(по БД в целом).

**НОРОВИРУСЫ:
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МОНИТОРИНГ
ЦИРКУЛЯЦИИ**

Монография

Подписано к печати 19.11.2025 г.
Бумага офсетная. Формат 60/84 ¹/₁₆
Гарнитура «Times New Roman». Усл печ. Листов 15.23
Печать офсетная. Зак 4/11. Тираж 500 экз.

Издательство «Дятловы горы»
Тел. **8 903 058 2574**, e-mail: polezno@mail.ru
Отпечатано в типографии издательства «Дятловы горы»
603167, Нижний Новгород, ул. Маршала Казакова 6Б