

Изучение аспектов формирования генетически детерминированной резистентности к возбудителю норовирусной инфекции посредством полиморфизма гена FUT2

Р. О. Быков*, А. В. Семенов, П. К. Старикова, Т. М. Итани

ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. Норовирусы являются высококонтагиозными возбудителями острой норовирусной инфекции человека. Норовирусная популяция является причиной каждого пятого случая острого небактериального гастроэнтерита, ежегодно поражает около 699 млн человек и вызывает более 200 тыс. случаев смерти по всему миру. Контролируемая экспрессия антигенов HBGA геном FUT2 обуславливает резистентность реактивного организма человека к норовирусу. Полиморфизм генов семейства FUT способствует частичной или полной невосприимчивости к некоторым геногруппам/генотипам норовируса. **Цель.** Охарактеризовать влияние полиморфизма гена FUT2 на восприимчивость людей к возбудителю норовирусной инфекции. **Результаты.** Нонсенс-мутации G428A в двух гомологичных аллелях способствуют формированию секреторно-отрицательного фенотипа (se), что является фактором, определяющим невосприимчивость к норовирусам. Некоторые миссенс-мутации в нуклеотидных позициях se385,571 обеспечивают частичную резистентность к определенным генотипам. Люди с секреторно-отрицательным фенотипом обладают полной невосприимчивостью к генотипу GII.4 и его геновариантам. **Выводы.** Экспрессия антигенов HBGA функционально неактивным геном FUT2 играет ключевую роль в резистентности человеческой популяции к возбудителю норовирусного гастроэнтерита. Восприимчивость к норовирусному агенту во многом зависит от распространенности фенотипического разнообразия HBGA среди этнических популяций по всему миру. Целенаправленный скрининг, направленный на идентификацию полиморфизма семейства FUT, позволит определять группы риска по инфицированию норовирусом.

Ключевые слова: норовирус, FUT2, HBGA, GII.4, гастроэнтерит, полиморфизм
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Быков Р. О., Семенов А. В., Старикова П. К. и др. Изучение аспектов формирования генетически детерминированной резистентности против возбудителя норовирусной инфекции посредством полиморфизма гена FUT2. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):148-154. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154>

Formation of Genetically Determined Resistance against Human Norovirus Infection through Polymorphism of the FUT2 gene: a Review of the Literature

RO Bykov**, AV Semenov, PK Starikova, TM Itani

Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Relevance. Human Noroviruses (HuNoV) are highly contagious pathogens responsible of acute human norovirus infection. HuNoV is the cause of every fifth case of acute non-bacterial gastroenteritis, annually causing about 699 million cases of the disease and more than 200 thousand deaths worldwide. Controlled expression of the HBGA antigens by the FUT2 gene causes resistance to human norovirus. Polymorphisms of the FUT family genes contribute to partial or complete immunity to certain genogroups/genotypes of norovirus. **Aims.** To characterize the effect of FUT2 gene polymorphisms on susceptibility to HuNoV. **Results.** Nonsense-mutations of G428A in two homologous alleles contribute to the formation of a secretory-negative phenotype (se), which is a factor determining immunity to noroviruses. Some missense-mutations in the nucleotide positions se385,571 form partial resistance against certain genotypes. People with a secretory-negative phenotype are immune to infection by the GII.4 genotype and its genovariants. **Conclusions.** The expression of HLA antigens by the functionally inactive FUT2 gene plays a key role in the resistance

* Для переписки: Быков Роман Олегович, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций, ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, 6200308, Свердловская обл., г. Екатеринбург, Летняя улица, 23. +7 (982) 690 69 64, info@niivrom.ru. ©Быков Р. О. и др.

** For correspondence: Bykov Roman O., Postgraduate student, intern researcher at the Laboratory of Enteric Viral Infections of the FSRVI «Virome» Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia. +7 (982) 690 69 64, info@niivrom.ru. ©Bykov RO, et al.

of the human population to HuNoV. Susceptibility to HuNoV largely depends on the prevalence of HBGA phenotypic diversity among ethnic populations around the world. Targeted screening aimed at identifying polymorphisms of the FUT family will allow identifying risk groups more susceptible to HuNoV.

Keywords: norovirus, FUT2, HBGA, GII.4, gastroenteritis, polymorphism

No conflict of interest to declare.

For citation: Bykov RO, Semenov AV, Starikova PK, et al. Formation of genetically determined resistance against human norovirus infection through polymorphism of the FUT2 gene: a review of the literature. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):148-154 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154>

Введение

Норовирусы являются в мире причиной каждого пятого случая острого небактериального гастроэнтерита и, по оценкам, ежегодно поражают порядка 699 млн человек, приводя к более 200 тыс. случаев смерти [1,2]. Возбудитель норовирусной инфекции человека (НВИ) способен вызывать как спорадическую заболеваемость в организованных коллективах, так и масштабные эпидемии [3]. Норовирусная инфекция убиквитарная, в эпидемиологический процесс вовлекаются все возрастные группы населения, большая часть случаев болезни и смерти приходится на детей и людей пожилого возраста [4,5]. Существует две генетические группы, которые чаще всего вызывают норовирусный гастроэнтерит, – GI, GII. Более 50% вспышечной заболеваемости по всему миру вызывает геногруппа GII. Превалирующим генотипом в генотипической структуре НВИ является GII.4 [6,7]. Восприимчивость реактивного организма к двум геногруппам норовируса определяется экспрессией генетически детерминированных антигенов группы гистокрови человека (HBGA) [8–10]. Эти гликоконъюгаты являются исходными рецепторами и/или корецепторами, которые необходимы для адсорбции, пенетрации норовирусного вириона в клетку хозяина [11–13]. Функционально активный ген FUT2 регулирует экспрессию антигенов HBGA в различных жидкостях организма. Этот ген человека располагается на 19-й хромосоме в локусе 19q13.3 с размером 9980 п.н. и содержит два экзона (118 и 2995 п.н.), которые разделены интроном длиной 6865 п.н. Первый экзон является нетранслируемой кодирующей областью, а другой экзон кодирует 343 аминокислоты. FUT2 кодирует фермент галактозид-2- α -L-фукозилтрансфераза 2, отвечающий за секреторный статус (Se) антигенов HBGA [14]. В научных исследованиях были приведены примеры, где экспериментально продемонстрировано, что мутация в гене FUT2 обуславливает резистентность к некоторым генотипам возбудителя НВИ [3,15]. Около 20 процентов людей не способны экспрессировать HBGA на поверхности слизистой оболочки энтероцитов, слюне и в других жидкостях организма, что обуславливает их несекреторный фенотип (se) и, как следствие, возможную невосприимчивость к возбудителю НВИ [16]. В данной обзорной статье

проанализировано влияние полиморфизмов генов FUT, являющихся определяющим фактором, который способствует формированию генетически детерминированной резистентности к возбудителю НВИ.

Цель исследования – охарактеризовать влияние полиморфизмов генов FUT на восприимчивость людей к возбудителю норовирусной инфекции.

HBGA и антигены Льюиса

Научные исследования антигенных свойств групп крови человека привели к закономерным выводам, что концевые эпитопы, расположенные на поверхности макромолекулы эритроцита, служат специфическим местом связывания с вирусными патогенами. Также стало известно, что секреторно-положительный (Se) и/или секреторно-отрицательный (se) статусы антигенов группы крови определяют восприимчивость людей к множеству патогенных для человека агентов. Антигены групп крови H, A и B представляют собой α -1,2-связанную гликансодержащую фукозу, присутствующую в гликопротеидах эритроцитов и гликолипидах [17]. HBGA – это гликаны, которые включают в себя детерминанты секреторного статуса и группы крови человека [10]. Они синтезируются путем последовательного добавления моносахарида к концевому дисахариду-предшественнику посредством генетически контролируемой экспрессии определенных гликозилтрансфераз. В зависимости от состава дисахаридной основы и гликозидной связи они подразделяются на четыре типа: тип 1 (Gal β 1-3GlcNAc β), тип 2 (Gal β 1-4GlcNAc β), тип 3 (Gal β 1-3GalNAc α) и тип 4 (Gal β 1-3GalNAc β). Секреторно-положительный фенотип (Se) определяется экспрессией функционального гена FUT2, фукозилтрансферазы, который катализирует присоединение α -фукозы (SeFuc) к β -галактозе (β Gal) дисахаридного предшественника с образованием секреторного эпитопа или HBGA H-типа. HBGA H-тип может быть дополнительно модифицирован антигенами A или B путем добавления N-ацетилгалактозамина (GalNAc) к предшественнику β Gal с образованием HBGA A- или B-типа [10]. Льюис-положительный статус определяется активностью фермента фукозилтрансферазы 3 (FUT3), который добавляет α -фукозу (LeFuc) к N-ацетилглюкозамину (GlcNAc)

дисахарида-предшественника с образованием эпитопа Льюиса. Таким образом, последовательное добавление углеводных фрагментов FUT2 и FUT3 вместе с антигенами А и В приводит к образованию секреторных/несекреторных антигенов Льюиса, АВН в семействе HBGA [8,18].

Глобальная распространенность FUT2 (Se/se)

Наличие секреторных и несекреторных фенотипов сильно различается в разных этнических группах. Например, у жителей Восточной и Юго-Восточной Азии зарегистрировано лишь несколько секреторно-отрицательных фенотипов [19]. Научные исследования, проведенные в Латинской Америке, Африке и нескольких азиатских странах, показали доминирование лиц с секреторно-отрицательным статусом, в отличие от Европы и Северной Америки, где преобладают люди с секреторно-положительным статусом [19]. Например, в Буркина-Фасо ген FUT3 функционально неактивный, что способствует проявлению секреторно-отрицательного статуса антигенов Льюиса у большинства населения и частичной резистентности к НВИ [20,21].

Полиморфизм генов FUT

Мутации в активности ферментов $\alpha 2\text{FucT1}$ или $\alpha 2\text{FucT2}$, кодируемые генами FUT1 и FUT2, снижают или полностью останавливают выработку антигена-предшественника Н-типа. В основном нефункциональный статус гена FUT2 достигается посредством нонсенс-мутаций с образованием стоп-кодона в различных нуклеотидных позициях [17]. Нонсенс-мутация G⁴²⁸A (Trp; стоп-кодон в 143 аминокислотной позиции) является очень распространенным несекреторным аллелем у представителей европеоидной расы. Исследования, проведенные в отдельных когортных группах, в которых присутствовали турки, африканцы и иранцы, выявили наличие аллеля se⁴²⁸ [22]. Наиболее распространенной причиной несекреторного фенотипа у жителей Юго-Восточной и восточноазиатских стран является образование миссенс-мутации A³⁸⁵T, которая меняет аминокислотный состав в кодоне 129 (Ile-Phe) [23]. Существует тенденция к более ограниченному географическому распределению двух других несекреторных аллелей: se³⁰² и se⁵⁷¹, которые, как сообщается, встречаются в популяциях Таиланда, Бангладеш и Самоа [23]. Существует гипотеза, что FUT2 находится в процессе долгосрочного балансирующего эволюционного отбора, например, нонсенс-мутация G⁴²⁸A произошла более 1 млн лет назад. У жителей Восточной Азии несекреторный фенотип обусловлен миссенс-мутацией A³⁸⁵T и, возможно, по оценкам ученых, этот полиморфизм появился около 256 тыс. лет назад [24]. Исследования продемонстрировали, что частота полиморфизмов генов FUT2 и FUT3, контролирующих экспрессию антигенов Льюиса, HBGA и антигена-предшественника Н типа 1, сильно варьируется в зависимости от этнической

принадлежности, например, около 4–6% белого населения не экспрессируют антигенов Льюиса, в то время как в некоторых популяциях Африки и Латинской Америки частота секреторно-отрицательного фенотипа антигенов Льюиса составляет более 30% [25].

Взаимодействие норовируса с клеточным корецептором HBGA

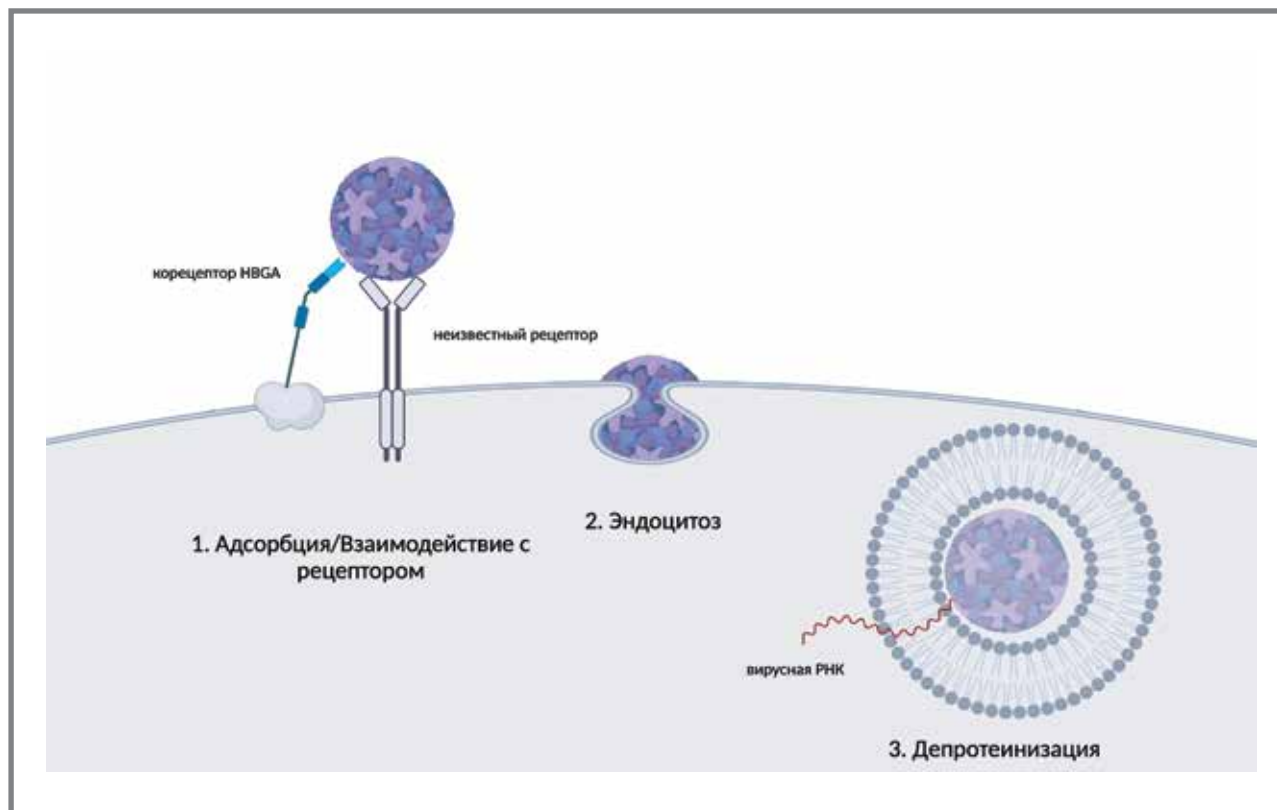
Структура гликанов HBGA важна для представления олигосахаридного антигена, который распознается норовирусным агентом [13]. Концевые остатки и внутренние структуры гликана могут способствовать взаимодействию норовируса с HBGA [26] (рис. 1). Потенциальное связывание HBGA с норовирусом происходит путем взаимодействия концевых участков гипервариабельного домена Р главного капсидного белка VP1 [23,27]. 6 formed viruslike particles (VLPsHBGA с концевой фукозой служат корецепторами прикрепления для человеческого норовируса в желудочно-кишечном тракте [11]. В исследовании *in vitro* с использованием норовирусных вирусоподобных частиц (VLP) было продемонстрировано, что прикрепление VLP к комплексу HBGA приводило к интернализации VLP в клетку [18]. Более того, несколько исследований с использованием рентгеновской кристаллографии продемонстрировали взаимодействие главного капсидного белка VP1 норовируса с HBGA, и что подобные взаимодействия влияют на восприимчивость хозяина (показано в исследованиях с участием добровольцев) и указывают на действие HBGA как корецептора прикрепления и/или интернализации, определяющее восприимчивость хозяина к возбудителю НВИ [28]. Различные генотипы норовирусов имеют различные паттерны взаимодействия с HBGA [27], что обусловлено полиморфной структурой HBGA и различным распознаванием корецепторов HBGA норовирусами [29]. Поскольку норовирус состоит из антигенно разнообразных генетических групп, идентификация консервативных структур взаимодействия норовирус–HBGA будет иметь решающее значение для понимания формирования генетически детерминированного иммунитета против норовирусного агента [30].

Резистентность к возбудителю НВИ

Наличие антигенов HBGA на поверхности эпителия кишечника имеет важное значение для восприимчивости ко многим генотипам норовируса [31]. Секреторный статус также влияет на состав кишечной микробиоты, включая бактерии, экспрессирующие HBGA, и бактерии, индуцирующие фукозилирование в кишечнике. Это могут быть промежуточные факторы, определяющие восприимчивость к норовирусу [32,33]. В исследовании изучалась восприимчивость волонтеров путем их инфицирования тремя различными генотипами норовируса: прототипом штамма Norwalk (генотип GI.1), штаммом вируса Snow Mountain/SMV

Рисунок 1. Рецепторно-опосредованный эндоцитоз норовируса с антигенами HBGA (иллюстрация произведена при помощи BioRender software)

Figure 1. Receptor-mediated endocytosis of norovirus with HBGA antigens (the illustration was produced using BioRender software)



(генотип GII.2) и штаммом Farmington Hills (генотип GII.4) [3,34–38]. Все контрольные исследования с использованием штамма Norwalk показали, что секреторно-отрицательные добровольцы были защищены как от симптоматических, так и инappарантных форм течения инфекции, причем люди с группой крови В демонстрировали неполную защиту. Напротив, экспериментальное исследование с использованием штамма SMV не выявило прямой зависимости секреторно-положительного статуса или экспрессии антигенов группы HBGA с восприимчивостью к норовирусу [39]. Ограничением для использования в клинических исследованиях штаммов Norwalk и SMV является то, что эти генотипы редко регистрируются при естественном инфицировании, таким образом, результаты этих исследований не представляется возможным объективно интерпретировать.

Достаточно много информации о генетической восприимчивости к норовирусной инфекции было получено в результате исследований вспышек, вызванных отдельными генотипами норовируса. Вторая генетическая группа GII вызывает более 50% процентов случаев вспышечной заболеваемости по всему миру, а преобладающим генотипом в структуре заболеваемости НВИ является GII.4 [6,40]. Подобные исследования проводились в Дании, Швеции, Нидерландах, Испании. По результатам изучений стало известно, что люди

с секреторно-отрицательным статусом защищены от заражения норовирусами генотипа GII.4 [15,41]. Кроме того, исследования нескольких вспышек, где был обнаружен генотип GII.3, который также является одним из наиболее распространенных генотипов норовирусов, дали противоречивые результаты. В одном случае результаты исследования показали, что люди с отрицательно-секреторным статусом (несекреты) менее восприимчивы к инфекции, в то время как в другом – не было выявлено прямой зависимости между секреторным статусом и восприимчивостью к норовирусу [41–43].

Проведенные в Нидерландах и Швеции исследования групповой заболеваемости, вызванной генотипом GI.3, показали, что секреторный статус не влиял на восприимчивость к норовирусу. Однако у лиц с группой крови В риск заражения норовирусным гастроэнтеритом был значительно ниже. Полиморфная природа HBGA позволяет предположить, что врожденная невосприимчивость специфична по отношению к конкретным генотипам/геновариантам вируса [44,45]. В обсервационных исследованиях в педиатрической популяции было подтверждено, что дети с несекреторным статусом почти полностью устойчивы к генотипу GII.4. В этих исследованиях также показано, что различные варианты GII.4 проявляют одинаковую секреторную специфичность [21,46–48]. Исследования, проведенные во Вьетнаме, демонстрируют, что генотипы

GII.3, GII.6 и новый GII.23 инфицируют детей с положительно-секреторным статусом (секреторы) [46,47]. Следует отметить, что широкий спектр генотипов норовирусов способен инфицировать не-секреторов. Было обнаружено, что генотипы, такие как GI.3, GI.6, GII.1, GII.2 и GII.7, инфицируют лиц с несекреторным статусом в той же степени, что и секреторно-положительных [21,46,47,49]. Таким образом, обсервационные исследования продемонстрировали, что преобладающий генотип GII.4, а также некоторые другие, менее распространенные генотипы обладают четкой секреторной специфичностью. К тому же стало известно, что широкий спектр различных генотипов норовирусов способен заражать секреторно-отрицательных детей.

В работе Kindberg E, et al. продемонстрировано, что восприимчивость к возбудителю НВИ имеет корреляционную связь с экспрессией антигенов HBGA и функционально активным геном FUT2 [50].

Чтобы изучить связь между восприимчивостью к норовирусной инфекции и полиморфизмом в FUT2, были подвергнуты пиросеквенированию несколько горячих точек мутационных замен, которые соответствовали нуклеотидным позициям $se^{428,571}$ [15]. Молекулярно-генетическое исследование биологических образцов в различных человеческих группах, направленное на идентификацию мутационных замен в гене FUT2, продемонстрировало, что в человеческой выборке ($n = 61$) ни один из 61 обследованного не нес мутации в положении se^{571} , в то время как 15% (9 из 61) были гомозиготными секреторами, несущими аллель, мутировавший в нуклеотидной позиции se^{428} ($sese^{428}$), 44% (27 из 61) были гомозиготными секреторами (SeSe), и 41% (25 из 61) были гетерозиготными секреторами с одним мутировавшим аллелем ($Sese^{428}$) [15]. В исследовании показано, что у носителей хотя бы одного секреторного аллеля дикого типа манифестирует классическая клиническая картина норовирусного гастроэнтерита, что свидетельствует о восприимчивости к возбудителю НВИ. Напротив, гомозиготные люди с двумя мутировавшими аллелями в нуклеотидной позиции se^{428} обладают резистентностью к норовирусу [15].

Генетическое или фенотипическое разнообразие HBGA человека в значительной степени зависит от этнической принадлежности. Дифференциальная экспрессия HBGA потенциально может стать мощным эволюционным фактором высокого уровня генетического разнообразия между различными группами населения. Приблизительно 75–80% населения Кавказа, Центральной Азии и некоторых африканских стран являются секреторами [15], в то время как в мезоамериканских популяциях распространенность секреторов может достигать 95% [46–48]. Кроме того, отрицательный фенотип Льюиса значительно более распространен в нескольких африканских странах (20–33%), чем в европейских и некоторых азиатских популяциях

(6–11%) [21,31,51]. Поскольку разные генотипы норовируса инфицируют индивидуумов с разными фенотипами HBGA, такое разнообразие HBGA, вероятно, способно повлиять на эпидемиологию норовируса и показатели инфицирования на популяционном уровне. Эти факторы предполагают, что популяции с более высокой распространенностью секреторов будут иметь более тяжелое течение инфекции, особенно с учетом того, что некоторые исследования показали, что GII.4 вызывает более клинически тяжелую форму заболевания [7,31,52].

Аналогичным образом, популяции с высоким разнообразием фенотипов HBGA, вероятно, будут восприимчивы к большему разнообразию различных генотипов норовируса. Разнообразие HBGA выше в популяциях Африки к югу от Сахары, по сравнению с большинством других регионов [21,31], и, аналогичным образом, распределение генотипов норовируса у детей в целом более разнообразно в Африке [31]. Более того, важно учитывать наличие нескольких миссенс-мутаций в гене FUT2, которые приводят к снижению фукозилтрансферазной активности, и другие факторы, такие как микробиота, которые также влияют на гликозилирование в кишечнике [53]. Например, во многих популяциях Восточной Азии полный несекреторный фенотип встречается редко или вообще отсутствует. Вместо этого гомозиготный генотип со слабой секрецией $SeSe^{385}$, который приводит к снижению экспрессии секреторных HBGA, имеет распространенность примерно в 15–20% [54]. Индивидуумы со слабым секреторным фенотипом могут быть восприимчивы к нескольким различным генотипам норовируса, как секреторно-зависимые, так и несекреторно-зависимые, поскольку они экспрессируют как секреторные, так и несекреторные гликаны. В соответствии с этим было обнаружено, что люди со слабым секреторным фенотипом обладают частичной, но не полной защитой от вирусов GII.4, вероятно, из-за более низкой экспрессии секреторных гликанов.

Заключение

Представлен обзор научных публикаций, описывающих результаты современного изучения полиморфной природы семейства генов FUT и восприимчивости к возбудителю норовирусной инфекции человека. В обзоре показано, что экспрессия антигенов HBGA играет ключевую роль в формировании генетической восприимчивости против норовируса. Нонсенс-мутация в 428 нуклеотидной позиции обуславливает формирование секреторно-отрицательного статуса через образование стоп-кодона в одном из функциональных аллелей гена FUT2, что, в свою очередь, приводит к полной резистентности к конкретным секреторно-зависимым генотипам норовируса. Миссенс-мутации и сайлент-мутации в нуклеотидных позициях 129, 302, 571, 385 способствуют развитию частичной восприимчивости за счет неполного угнетения

процесса гликозилирования, что, в свою очередь, защищает от инфицирования только некоторыми генотипами норовируса.

Таким образом, перечисленные мутационные замены определяют полную или частичную резистентность к определенным секреторно-зависимым генотипам норовирусов.

Фенотипическое разнообразие гена FUT2 неразрывно связано с этнической принадлежностью. Реализация рутинного скрининга в различных этнических группах позволит с большей точностью определять людей с секреторно-отрицательным/секреторно-положительным фенотипом, а также своевременно определять группы риска, которые

больше всего подвержены инфицированию. Эта проблема актуальна для населения Российской Федерации, так как отсутствуют объективные данные о статусе секреторов/несекреторов. Внедрение в лабораторную практику анализа генетических полиморфизмов у населения России будет способствовать совершенствованию знаний в сфере профилактической медицины, а также позволит разработать эффективные методы по управлению глобальным бременем инфекционной патологии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора (рег. № НИР 123051100045-0).

Литература/References

- Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, et al. Systematic Literature Review of Role of Noroviruses in Sporadic Gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(8):1224–1231. doi:https://doi.org/10.3201/eid1408.071114
- Graziano VR, Wei J, Wilen CB. Norovirus Attachment and Entry. *Viruses*. 2019;11(6):495. doi:https://doi.org/10.3390/v11060495
- Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nature Medicine*. 2003;9(5):548–553. doi:https://doi.org/10.1038/nm860
- Bartsch SM, Lopman BA, Ozawa S, et al. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis. Olson DR, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(4):e0151219. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151219
- Lopman BA, Steele D, Kirkwood CD, et al. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control. *PLOS Medicine*. 2016;13(4):e1001999. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001999
- Chen SY, Chiu CH. Worldwide molecular epidemiology of norovirus infection. *Paediatrics and International Child Health*. 2012;32(3):128–131. doi:https://doi.org/10.1179/2046905512Y.0000000003
- Huhti L, Szakal ED, Puustinen L, et al. Norovirus GII-4 Causes a More Severe Gastroenteritis Than Other Noroviruses in Young Children. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(10):1442–1444. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jir039
- Imbert-Marcille BM, Barbé L, Dupé M, et al. A FUT2 Gene Common Polymorphism Determines Resistance to Rotavirus A of the P[8] Genotype. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;209(8):1227–1230. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jit655
- Ramani S, Atmar RL, Estes MK. Epidemiology of human noroviruses and updates on vaccine development. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014;30(1):25–33. doi:https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000022
- Ruvöen-Clouet N, Belliot G, Le Pendu J. Noroviruses and histo-blood groups: the impact of common host genetic polymorphisms on virus transmission and evolution. *Reviews in Medical Virology*. 2013;23(6):355–366. doi:https://doi.org/10.1002/rmv.1757
- Marionneau S, Ruvöen N, Le Moullac-Vaidye B, et al. Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1967–1977. doi:https://doi.org/10.1053/gast.2002.33661
- Hutson AM, Atmar RL, Estes MK. Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends in Microbiology*. 2004;12(6):279–287. doi:https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.04.005
- Tan M, Jiang X. Norovirus and its histo-blood group antigen receptors: an answer to a historical puzzle. *Trends in Microbiology*. 2005;13(6):285–293. doi:https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.04.004
- Campi C, Escovich L, Moreno A, et al. Expression of the gene encoding secretor type galactoside 2 a fucosyltransferase (FUT2) and ABH antigens in patients with oral lesions. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2012;17(1):e63–e68. doi:https://doi.org/10.4317/medoral.17239
- Thorven M, Grahm A, Hedlund KO, et al. A Homozygous Nonsense Mutation (428G→A) in the Human Secretor (FUT2) Gene Provides Resistance to Symptomatic Norovirus (GGII) Infections. *Journal of Virology*. 2005;79(24):15351–15355. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.79.24.15351-15355.2005
- Ferrer-Admetlla A, Sikora M, Laayouni H, et al. A Natural History of FUT2 Polymorphism in Humans. *Molecular Biology and Evolution*. 2009;26(9):1993–2003. doi:https://doi.org/10.1093/molbev/msp108
- Wacklin P, Mäkituokko H, Alakulppi N, et al. Secretor Genotype (FUT2 gene) Is Strongly Associated with the Composition of Bifidobacteria in the Human Intestine. *PLoS ONE*. 2011;6(5). doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020113
- Marionneau S, Aïraud F, Bovin Nicolai V, et al. Influence of the Combined ABO, FUT2, and FUT3 Polymorphism on Susceptibility to Norwalk Virus Attachment. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;192(6):1071–1077. doi:https://doi.org/10.1086/432546
- Yang TA, Hou JY, Huang YC, Chen CJ. Genetic Susceptibility to Rotavirus Gastroenteritis and Vaccine Effectiveness in Taiwanese Children. *Scientific Reports*. 2017;7(1). doi:https://doi.org/10.1038/s41598-017-06686-y
- Nordgren J, Sharma S, Bucardo F, et al. Both Lewis and Secretor Status Mediate Susceptibility to Rotavirus Infections in a Rotavirus Genotype-Dependent Manner. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(11):1567–1573. doi:https://doi.org/10.1093/cid/ciu633
- Nordgren J, Nitiema LW, Quermi D, et al. Host Genetic Factors Affect Susceptibility to Norovirus Infections in Burkina Faso. Kapoor A, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e69557. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069557
- Soejima M, Nakajima T, Fujihara J, et al. Genetic variation of FUT2 in Ovambos, Turks, and Mongolians. *Transfusion*. 2008;48(7):1423–1431. doi:https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01710.x
- Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*. 2007;447(7146):799–816. doi:https://doi.org/10.1038/nature05874
- Silva LM, Ana Sofia Carvalho, Guillon P, et al. Infection-associated FUT2 (Fucosyltransferase 2) genetic variation and impact on functionality assessed by in vivo studies. *Glycoconjugate Journal*. 2009;27(1):61–68. doi:https://doi.org/10.1007/s10719-009-9255-8
- Kaur P, Gupta M, Sagar V. FUT2 gene as a genetic susceptible marker of infectious diseases: A Review. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*. 2022;13(1):1–14. Accessed September 18, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301175/
- Harrington PR, Vinje J, Moe CL, Baric RS. Norovirus Capture with Histo-Blood Group Antigens Reveals Novel Virus-Ligand Interactions. *Journal of Virology*. 2004;78(6):3035–3045. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.78.6.3035-3045.2004
- Huang P, Farkas T, Marionneau S, et al. Noroviruses Bind to Human ABO, Lewis, and Secretor Histo-Blood Group Antigens: Identification of 4 Distinct Strain-Specific Patterns. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;188(1):19–31. doi:https://doi.org/10.1086/375742
- Hutson AM, Atmar RL, Marcus DM, Estes MK. Norwalk Virus-Like Particle Hemagglutination by Binding to H Histo-Blood Group Antigens. *Journal of Virology*. 2003;77(1):405–415. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.77.1.405-415.2003
- Tan M, Jiang X. Norovirus Gastroenteritis, Carbohydrate Receptors, and Animal Models. Madhani HD, ed. *PLoS Pathogens*. 2010;6(8):e1000983. doi:https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000983
- Ali ES, Rajapaksha H, Carr JM, Petrovsky N. Norovirus drug candidates that inhibit viral capsid attachment to human histo-blood group antigens. *Antiviral Research*. 2016;133(1):14–22. doi:https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.07.006
- Nordgren J, Sharma S, Kambhampati A, et al. Innate Resistance and Susceptibility to Norovirus Infection. Dutch RE, ed. *PLOS Pathogens*. 2016;12(4):e1005385. doi:https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005385
- Miura T, Sano D, Suenaga A, et al. Histo-Blood Group Antigen-Like Substances of Human Enteric Bacteria as Specific Adsorbents for Human Noroviruses. *Journal of Virology*. 2013;87(17):9441–9451. doi:https://doi.org/10.1128/JVI.01060-13

33. Wacklin P, Tuimala J, Nikkilä J, et al. Faecal Microbiota Composition in Adults Is Associated with the FUT2 Gene Determining the Secretor Status. Quince C, ed. PLoS ONE. 2014;9(4):e94863. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094863
34. Lindesmith LC, Moe CL, LePendu J, et al. Cellular and Humoral Immunity following Snow Mountain Virus Challenge. *Journal of Virology*. 2005;79(5):2900–2909. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.79.5.2900-2909.2005
35. Hutson Anne M, Atmar Robert L, Graham David Y, Estes Mary K. Norwalk Virus Infection and Disease Is Associated with ABO Histo–Blood Group Type. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(9):1335–1337. doi:https://doi.org/10.1086/339883
36. Graham DY, Jiang X, Tanaka T, et al. Norwalk Virus Infection of Volunteers: New Insights Based on Improved Assays. *The Journal of Infectious Diseases*. 1994;170(1):34–43. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/170.1.34
37. Frenck R, Bernstein DI, Xia M, et al. Predicting Susceptibility to Norovirus GII.4 by Use of a Challenge Model Involving Humans. *Journal of Infectious Diseases*. 2012;206(9):1386–1393. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jis514
38. Hutson AM, Aitard F, LePendu J, et al. Norwalk virus infection associates with secretor status genotyped from sera. *Journal of Medical Virology*. 2005;77(1):116–120. doi:https://doi.org/10.1002/jmv.20423
39. Huang P, Farkas T, Zhong W, et al. Norovirus and Histo–Blood Group Antigens: Demonstration of a Wide Spectrum of Strain Specificities and Classification of Two Major Binding Groups among Multiple Binding Patterns. *Journal of Virology*. 2005;79(11):6714–6722. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.79.11.6714-6722.2005
40. de Graaf M, van Beek J, Koopmans MPG. Human norovirus transmission and evolution in a changing world. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(7):421–433. doi:https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.48
41. Tan M, Jin M, Xie H, et al. Outbreak studies of a GII-3 and a GII-4 norovirus revealed an association between HBGA phenotypes and viral infection. *Journal of Medical Virology*. 2008;80(7):1296–1301. doi:https://doi.org/10.1002/jmv.21200
42. Trang NV, Vu HT, Le NT, et al. Association between Norovirus and Rotavirus Infection and Histo–Blood Group Antigen Types in Vietnamese Children. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(5):1366–1374. doi:https://doi.org/10.1128/jcm.02927-13
43. Jin M, He Y, Li H, et al. Two Gastroenteritis Outbreaks Caused by GII Noroviruses: Host Susceptibility and HBGA Phenotypes. Kirk M, ed. PLoS ONE. 2013;8(3):e58605. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058605
44. Rockx Barry HG, Vennema H, Hoebe Christian JPA, et al. Association of Histo–Blood Group Antigens and Susceptibility to Norovirus Infections. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(5):749–754. doi:https://doi.org/10.1086/427779
45. Nordgren J, Svensson L. Genetic Susceptibility to Human Norovirus Infection: An Update. *Viruses*. 2019;11(3):226. doi:https://doi.org/10.3390/v11030226
46. Currier RL, Payne DC, Staat MA, et al. Innate Susceptibility to Norovirus Infections Influenced by FUT2 Genotype in a United States Pediatric Population. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(11):1631–1638. doi:https://doi.org/10.1093/cid/civ165
47. Lopman BA, Trivedi T, Vicuña Y, et al. Norovirus Infection and Disease in an Ecuadorian Birth Cohort: Association of Certain Norovirus Genotypes With Host FUT2 Secretor Status. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015;211(11):1813–1821. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jiu672
48. Bucardo F, Kindberg E, Paniagua M, et al. Genetic susceptibility to symptomatic norovirus infection in Nicaragua. *Journal of Medical Virology*. 2009;81(4):728–735. doi:https://doi.org/10.1002/jmv.21426
49. Prystajeky N, Fiona, Auk B, et al. Personalized Genetic Testing and Norovirus Susceptibility. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2014;25(4):222–224. doi:https://doi.org/10.1155/2014/708579
50. Kindberg E, Akerlind B, Johnsen C, et al. Host Genetic Resistance to Symptomatic Norovirus (GGII.4) Infections in Denmark. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007;45(8):2720–2722. doi:https://doi.org/10.1128/jcm.00162-07
51. King J, Jezabel V, Lennart H. Fucosyltransferase Gene Polymorphisms and Lewisb-Negative Status Are Frequent in Swedish Newborns, With Implications for Infectious Disease Susceptibility and Personalized Medicine. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018;8(6):507–518. doi:https://doi.org/10.1093/jpids/piy085
52. Bucardo F, Reyes Y, Becker-Dreps S, et al. Pediatric norovirus GII.4 infections in Nicaragua, 1999–2015. *Infection, Genetics and Evolution*. 2017;55(1):305–312. doi:https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.10.001
53. Monedero V, Buesa J, Rodríguez-Díaz J. The Interactions between Host Glycobiology, Bacterial Microbiota, and Viruses in the Gut. *Viruses*. 2018;10(2):96. doi:https://doi.org/10.3390/v10020096
54. Chang JG, Yang TY, Liu TC, et al. Molecular analysis of secretor type alpha (1,2)-fucosyltransferase gene mutations in the Chinese and Thai populations. *Transfusion*. 1999;39(9):1013–1017. doi:https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39091013.x

Об авторах

- **Роман Олегович Быков** – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия. bykov_ro@eniivi.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3868-3225>.
- **Александр Владимирович Семенов** – д. б. н., директор ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия. semenov_av@eniivi.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>.
- **Полина Константиновна Старикова** – врач-эпидемиолог лаборатории энтеральных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-7664-3059>.
- **Тарек Мохамедович Итани** – к. б. н., зав. лабораторией энтеральных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-2113-6543>.

Поступила: 19.09.2023. Принята к печати: 18.10.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Roman O. Bykov** – Postgraduate student, intern researcher at the Laboratory of Enteric Viral Infections of the FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia. bykov_ro@eniivi.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3868-3225>.
- **Alexander V. Semenov** – Dr. Sci. (Biol.), Director of the FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia. semenov_av@eniivi.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>.
- **Polina K. Starikova** – Epidemiologist of the Laboratory of Enteric Viral Infections of the FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7664-3059>.
- **Tarek M. Itani** – Cand. Sci. (Biol.), Head. Laboratories of Enteric Viral Infections of the FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2113-6543>.

Received: 19.09.2023. Accepted: 18.10.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.