



## Анатомо-физиологические аспекты патогенеза ВИЧ-инфекции у животных моделей

Нагорных А.М.<sup>✉</sup>, Тюменцева М.А., Тюменцев А.И., Акимкин В.Г.

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

### Аннотация

Понимание всего патогенеза ВИЧ-инфекции — от проникновения инфекции до индукции тяжёлого иммунодефицита — важно для разработки новых методов лечения. Неполные 40 лет исследований механизмов ВИЧ-инфекции, приводящих к развитию синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИДа), собрали колоссальное количество информации, однако собственная уникальная изменчивость ВИЧ выявляет все новые пробелы.

Несмотря на постоянное усовершенствование протоколов антиретровирусной терапии и успехи её применения, остановить распространение ВИЧ-инфекции пока не удаётся. Развитие новых протоколов и испытание новых групп антиретровирусных препаратов возможно, в первую очередь, благодаря совершенствованию животных моделей патогенеза ВИЧ-инфекции. Их релевантность, несомненно, повышается, но в то же время зависит от конкретных исследовательских задач, т.к. ни одна из моделей *in vivo* не может всесторонне имитировать механизм инфекционной патологии человека, приводящей к мультиорганному поражению.

**Цель работы** — представить актуальную информацию по известным животным моделям ВИЧ-инфекции, акцентируя внимание на способе их инфицирования и анатомо-физиологических и патологических особенностях.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, патогенез, животные модели ВИЧ-инфекции, обзор

**Источник финансирования.** Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках гранта в форме субсидии на создание и развитие «Центра геномных исследований мирового уровня по обеспечению биологической безопасности и технологической независимости в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий», соглашение № 075-15-2019-1666.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Нагорных А.М., Тюменцева М.А., Тюменцев А.И., Акимкин В.Г. Анатомо-физиологические аспекты патогенеза ВИЧ-инфекции у животных моделей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(5):587–604.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-307>

## Anatomical and physiological aspects of the HIV infection pathogenesis in animal models

Aleksey M. Nagornykh<sup>✉</sup>, Marina A. Tyumentseva, Alexandr I. Tyumentsev, Vasily G. Akimkin

Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia

### Abstract

Understanding the entire pathogenesis of HIV infection, from penetration at the gates of infection to the induction of severe immunodeficiency, is an essential tool for the development of new treatment methods. Less than 40 years of research into the mechanisms of HIV infection that lead to the development of acquired immunodeficiency syndrome have accumulated a huge amount of information, but HIV's own unique variability identifies new whitespaces.

Despite the constant improvement of the protocols of antiretroviral therapy and the success of its use, it has not yet been possible to stop the spread of HIV infection. The development of new protocols and the testing of new groups of antiretroviral drugs is possible, first of all, due to the improvement of animal models of the HIV infection pathogenesis. Their relevance, undoubtedly increases, but still depends on specific research tasks, since none of the *in vivo* models can comprehensively simulate the mechanism of the infection pathology in humans which leads to multi-organ damage.

**The aim** of the review was to provide up-to-date information on known animal models of HIV infection, focusing on the method of their infection and anatomical, physiological and pathological features.

**Keywords:** *HIV infection, pathogenesis, animal models of HIV infection, review*

**Funding source.** This work is supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of a grant in the form of a subsidy for the creation and development of the «World-class Genomic Research Center for Ensuring Biological Safety and Technological Independence under the Federal Scientific and Technical Program for the Development of Genetic Technologies», agreement No. 075-15-2019-1666.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Nagornykh A.M., Tyumentsev A.I., Tyumentseva M.A., Akimkin V.G. Anatomical and physiological aspects of the HIV infection pathogenesis in animal models. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(5):587–604.  
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-307>

## Введение

ВИЧ является специфичным патогеном человека, инфицирование которым сопровождается повреждением и гибелью зрелых CD4<sup>+</sup> Т-клеток (hCD4<sup>+</sup>) на периферии и незрелых гемопоэтических клеток-предшественников в продуцирующих их органах и тканях, включая костный мозг (КМ), тимус, головной мозг (ГМ) и лимфатические узлы (ЛУ) [1].

ВИЧ-1 передаётся перкутаным, перинатальным и половым путями, причём на последствия контакта поверхностями слизистых оболочек приходится 80% случаев инфицирования взрослых [2]. Недавние исследования продемонстрировали возможность ВИЧ инфицировать не только клетки иммунной системы, но и ткани многих органов, в том числе ГМ, кишечника, почек и предстательной железы [3, 4].

Использующие CCR5 (не образующие синцитий, CCR5-тропные, или R5-изоляты) штаммы ВИЧ-1 тропны к макрофагам [5, 6] и обнаруживаются в крови во время ранней или острой инфекции [7]. Они обладают высокой скоростью репликации, продуцируя большое количество вируса-потомства. Некоторые исследования дают основания предполагать, что первоначально инфицирующий вирус R5 часто эволюционирует в вирус R5/X4, обладающий двойной тропностью [8]. Последующее развитие СПИДа, сопровождаемое истощением Т-клеток памяти hCD4<sup>+</sup>, экспрессирующих CXCR4, в ЛУ, селезёнке, пейеровых бляшках, назально-ассоциированной лимфоидной ткани, аденоидах, миндалинах, бронхоассоциированной лимфоидной ткани, криптопатчах и изолированных лимфоидных фолликулах [6, 9–11], приводит к возникновению более цитопатичного вируса [8], использующего хемокиновый рецептор CXCR4 (образующий синцитий, CXCR4-тропный, или X4-изолят).

Незначительный уровень CCR5 экспрессируется в hCD4<sup>+</sup> и hCD8<sup>+</sup> тимоцитах, а также в подм-

ножестве циркулирующих клеток памяти или активированных CD4<sup>+</sup> Т-клетках. С учетом этого дифференцирующего свойства, X4-изоляты, в отличие от R5-изолятов, быстро инфицируют и уничтожают как незрелые, так и зрелые Т-клетки, вызывая коллапс иммунной системы [12]. Несмотря на это, примерно в 50% случаев СПИДа обнаруживаются R5-изоляты [13].

Содержание в слизистых оболочках больше, чем в крови, количества hCD4<sup>+</sup> Т-клеток [3, 4, 14] с изначально высокой степенью активации и экспрессии CCR5 делает их основным резервуаром клеток-мишеней ВИЧ-1 при контактном пути передачи [15]. Помимо этого, индукция хемокинов на ранних этапах заражения инициирует миграцию клеток-мишеней ВИЧ в область инфицирования и воспаления, скорее усиливая, чем предотвращая его распространение своей противовирусной активностью [16].

Независимо от пути передачи, основная локация репликации ВИЧ-1 и истощения hCD4<sup>+</sup> Т-клеток — желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [17]. Поэтому главным последствием острой ВИЧ-инфекции является масштабное разрушение hCD4<sup>+</sup> Т-клеток лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой ЖКТ [18]. Кроме того, нарушение целостности эпителия ЖКТ, позволяющее бактериям проникать в кровь, может стать причиной воспаления и активации, способствующих дальнейшей потере hCD4<sup>+</sup> клеток [19].

При отсутствии повреждений слизистой оболочки потенциальными способами проникновения ВИЧ являются транцитоз эпителия и транслокация вирусных частиц через эпителий [20, 21], а позже была продемонстрирована способность эндцитозной интернализации вирионов ВИЧ-1 клетками Лангерганса с последующей репликацией вирусных частиц в цитоплазме и предположительной инфекционностью для соседних hCD4<sup>+</sup> Т-клеток [14].

Кроме того, сам по себе эпителий слизистой оболочки женского репродуктивного тракта (ЖРТ) является эффективным барьером против инфекции, поэтому не все воздействия ВИЧ-1 приводят к продуктивной инфекции [20].

Хотя основными мишенями ВИЧ-1 являются  $hCD4^+$  Т-клетки, макрофаги и микроглия ГМ, лимфоидные ткани представляют собой главный резервуар для ВИЧ, компрометируя в основном латентно инфицированные покоящиеся  $hCD4^+$  Т-клетки, несущие интегрированную, способную к репликации форму ВИЧ даже у пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ). Присутствие биомаркеров активации макрофагов и повреждения нейронов в ликворе ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусной супрессией демонстрируют индукцию нейрокогнитивных расстройств посредством хронического воспаления тканей центральной нервной системы (ЦНС), представляя ткани ЦНС как скрытый резервуар вируса, способного к репликации [22]. Несмотря на то что покоящиеся  $hCD4^+$  лимфоциты обладают низкой продуктивностью вирусной инфекции за счёт ингибирования ранней обратной транскрипции поступающих вирусных геномов, приводящая к образованию полностью заразной частицы ВИЧ выработка вируса запускается сразу после активации латентно инфицированных покоящихся  $hCD4^+$  Т-клеток [23].

Хотя ВИЧ и размножается в организме шимпанзе (*Pan troglodytes*), вирус не способен инфицировать мышей, крыс, кроликов или макак [24, 25]. При этом видоспецифичность ВИЧ не ограничивается взаимодействием с CXCR4 или CCR5 на поверхности  $hCD4^+$  Т-клеток. Многочисленные барьеры для репликации ВИЧ, обнаруженные у млекопитающих, ограничивают доступность адекватных животных моделей для изучения фундаментальных аспектов биологии ВИЧ и его взаимодействия с хозяином [16]. Так, клетки крыс или мышей, сконструированные для поверхностной экспрессии  $hCD4$  и CCR5 либо CXCR4, не способны поддерживать репликацию ВИЧ, в том числе ввиду отсутствия дополнительных факторов вирусной рестрикции, таких как TRIM5 $\alpha$  и APOBEC3. Вирусный белок Vif взаимодействует непосредственно с APOBEC3 и предотвращает его активность, блокируя включение APOBEC3 в вирусные частицы [26, 27]. В свою очередь, TRIM5 $\alpha$  регулирует способность некоторых ретровирусов заражать клетки человека, а ВИЧ — клетки обезьян. Этот белок взаимодействует с вирусным капсидом и, блокируя процесс, предотвращает нарушение его целостности во время обратной транскрипции [28].

Важнейшей концепцией патогенеза ВИЧ является хроническая иммунная активация [29]. Гипериммунные реакции с выработкой провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухо-

ли- $\alpha$ , проявляющих цитотоксические свойства [30], и белки ВИЧ [23] могут усиливать степень репликации ВИЧ и апоптоз  $hCD4^+$  и  $hCD8^+$  Т-клеток [31]. Во многих случаях апоптоз является результатом прямой вирусной инфекции или косвенного эффекта иммунной активации. Прямое цитопатическое воздействие ВИЧ обуславливается нарушением метаболических процессов и целостности клеточных мембран  $hCD4^+$  Т-лимфоцитов и предшественников, приводящим к апоптозу. Аутофагия отмечается как возможная причина случайной гибели  $hCD4^+$  клеток [30, 32]. Другой причиной может быть активность цитотоксических  $hCD8^+$  Т-клеток, направленная против нормальных  $hCD4^+$  клеток [20, 33]. Снижение количества  $hCD4^+$  лимфоцитов периферической крови с течением времени является результатом разрушения КМ, лимфоидной ткани и блокирования процессов регенерации новых клеток, например, в тимусе [30, 34].

### Модельные организмы, сохраняющие естественные анатомо-физиологические свойства

#### Человекообразные приматы

Ранее генетические исследования показали, что группы М и N ВИЧ-1 произошли от вируса иммунодефицита обезьян (ВИО), поражающего шимпанзе (ВИО<sub>ш</sub>), а группы О и Р — от ВИО горилл (ВИО<sub>г</sub>), циркулирующего в популяции горилл (*Gorilla gorilla* spp.) [2, 35]. При этом ВИО<sub>г</sub> произошёл от ВИО<sub>ш</sub> в результате произошедшей 100–200 лет назад передачи [36]. Анализ высококонсервативных участков вирусного генома, изменяющихся при пересечении видового барьера человека обезьянными предшественниками ВИЧ-1, выявил в вирусном матричном белке Gag-30 один сайт, кодированный метионин и переключившийся на аргинин у предполагаемых предков групп М, N и О ВИЧ-1, что впоследствии привело к сохранению аргинина или лизина в большинстве штаммов ВИЧ-1 в качестве основной аминокислоты. При этом вирус с метионином в положении 30 реплицируется в  $CD4^+$  Т-клетках шимпанзе более эффективно, чем изогенный вирус с лизином в том же положении, тогда как в клетках человека всё наоборот [37]. Обратимость данного процесса подтверждена экспериментальным инфицированием шимпанзе ВИЧ-1 [38], в результате которого произошла реверсия основного остатка из Gag-30 обратно на метионин [39]. Развивающиеся со временем потеря  $CD4^+$  Т-клеток, тяжёлая тромбоцитопения и характерные для СПИДа признаки приводят инфицированных ВИО<sub>ш</sub> шимпанзе к летальному исходу [40].

Этические аспекты существенно ограничивают исследования на человекообразных приматах.

Хотя кинетика репликации ВИО<sub>Ш</sub> *in vitro* в hCD4<sup>+</sup> Т-клетках сходна с таковой у ВИЧ<sub>1</sub>, клеточные культуры не отражают в полной мере всех условий репликации и передачи вируса *in vivo* [41].

#### Нечеловекообразные приматы

Выявлено, что группы А–Н ВИЧ-2 произошли от ВИО сажистых мангабеев (*Cercocebus atys*) после передачи его человеку [2, 35, 42]. При этом сами мангабеи, даже будучи заражёнными ВИО сажистых мангабеев, не имеют склонности к развитию СПИДа [43], демонстрируя свою релевантность в качестве естественной модели патогенеза ВИЧ у «естественных контроллёров», имеющих низкий уровень виремии в связи с отсутствием хронической иммунной активации [44, 45]. В свою очередь, инфицирующий человека ВИЧ-1 не реплицируется у большинства нечеловекообразных приматов (НЧП), поэтому для моделирования ВИЧ-инфекции используются родственные вирусы обезьян с присущими им ограничениями [46].

Ранние *in vivo* исследования патогенеза ВИЧ-инфекции макрофагов проводились посредством инфицирования ВИО зондских свиныхостых макак (*Macaca nemestrina*) [47]. Однако изучение репликации ВИЧ и ВИО в макрофагах на этих этапах исследований было затруднено, поэтому присутствие вирусных нуклеиновых кислот в этих клетках приписывалось фагоцитозу инфицированных Т-клеток и клеточного детрита [48].

Инфицирование ВИО запускает у зондских свиныхостых макак выработку вируса после активации только латентно инфицированных покоящихся CD4<sup>+</sup> Т-клеток тканей и периферической крови [23]. Несмотря на отсутствие ВИО в периферической крови у 85,7% проходивших АРТ животных, в базальных ганглиях и теменном отделе коры ГМ выявляются латентно инфицированные макрофаги, содержащие способный к репликации *ex vivo* вирус. Однако в этой модели используются вирусы, обладающие тропизмом как к CD4<sup>+</sup> лимфоцитам, так и к макрофагам, поэтому это исследование может быть напрямую не сопоставимо с исследованиями других фенотипически ограниченных моделей животных или ВИЧ-инфицированных пациентов [22]. Инфицирование химерным ВИЧ родственного вида — северных свиныхостых макак (*Macaca leonina*) — демонстрирует связь более высокой внутриклеточной экспрессии АРОВЕС3 с более низкой репликацией вируса во время острой фазы [49, 50].

*In vitro* инфицирование клеток макак резусов (*Macaca mulatta*) ВИЧ-1 невозможно отчасти из-за блокирования капсидов ВИЧ-1 клеточным фактором TRIM5α и неспособности Vif связывать и индуцировать деграцию АРОВЕС3. Для обхода этих ограничений в молекулярные клоны ВИЧ-1

включаются последовательности капсида и Vif ВИО макак (ВИО<sub>М</sub>). В результате последующего *in vitro* пассирования в клетках человека СЕМх174 химерный вирус приобретает 88% генома ВИЧ-1, в том числе способность к устойчивой репликации и индукции обильных цитопатических эффектов. Таким образом, возникший случайно или в процессе адаптации обход ограничений, связанных с капсидом и Vif, может гарантировать обеспечение межвидовой передачи лентивирусов приматов [46].

Преимущественный тропизм ВИЧ к hCCR5<sup>+</sup>/hCD4<sup>+</sup> лимфоцитам собственной пластинки слизистой оболочки (СПСО) кишечника [51, 52] положительно коррелирует с данными, полученными от заражённых ВИО<sub>М251</sub> [53–55], у которых во время острой фазы вирус поражает 30–60% всех CD4<sup>+</sup> Т-клеток. На 3-и сутки после внутривенного (в/в) инфицирования практически все животные демонстрируют увеличение количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток, достигая пика на 10-е сутки, после чего вначале их количество резко снижается в крови и ЛУ, а несколькими днями позже — в наиболее обогащённой CD4<sup>+</sup> лимфоцитами СПСО кишечника. Однако исчезнувшие из крови CCR5<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клетки продолжают обнаруживаться в других тканях [56].

Интравагинальная (и/в) инокуляция ВИО приводит к инфицированию шейки матки макак резусов в течение 2 дней. Дальнейшее распространение вируса происходит посредством миграции CD4<sup>+</sup> и дендритных клеток в регионарные ЛУ, а затем в кровотоки. При этом инфекция распространяется не только среди активированных и пролиферирующих Т-клеток, сходных с короткоживущей популяцией, продуцирующей основную массу вирионов ВИЧ-1 у человека, но и в покоящихся Т-клетках [57].

Для *in vivo* имитации развития нарушений ЦНС на фоне СПИДа макакам резусам, инфицированным ВИО<sub>М251</sub>, в/в инъецируются антитела против CD8, ускоряя миграцию и депонирование моноцитов и макрофагов в тканях ГМ, что приводит к развитию ВИО-индуцированной энцефалопатии [58]. В свою очередь, предварительное истощение CD4<sup>+</sup> лимфоцитов рекомбинантными антителами вызывает стойкое инфицирование макрофагов и появление у вируса CD4-независимой оболочки, способствующей проникновению в клетки, экспрессирующие CCR5 при отсутствии CD4 [59].

Этические аспекты, ограничивающие *in vivo* исследования с использованием гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) человека на приматах [60], определили направление дальнейших исследований ВИЧ-инфекции на моделях мелких животных, частично обладающих иммунной системой человека.

В табл. 1 обобщены данные о модельных организмах, сохраняющих естественные анатомо-физиологические свойства.

## Химерные модельные организмы

### Модель *hu-Thy/Liv*

Химерная модель *hu-Thy/Liv/SCID*, получаемая посредством трансплантации эмбриональных тканей тимуса и печени человека под почечную капсулу гомозиготным мышам с тяжёлым комбинированным иммунодефицитом (SCID) *S.V-17<sup>scid/scid</sup>* [61, 62], обладает редуцированной реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и способна поддерживать функциональность трансплантатов до 15

мес [63]. При этом трансплантированные ткани тимуса демонстрируют морфолого-функциональное подобие тканям нормального тимуса плода человека по составу субпопуляций тимоцитов и их экспрессии *hCXCR4* и *hCCR5* [12].

В отличие от равнозначной кинетики ВИЧ-инфекции в СПИД, наблюдаемой как у носителей R5-изолятов, так и у носителей X4-изолятов, в модели *hu-Thy/Liv/SCID* R5-изоляты проходят двухэтапный цикл заражения, сперва медленно раз-

**Таблица 1.** Модельные организмы, сохраняющие естественные анатомо-физиологические свойства  
**Table 1.** Models maintaining natural anatomical and physiological features

Модельный организм Model	Способ инфицирования; патоген Method of infection; pathogen	Патофизиологические свойства Pathophysiological features
Шимпанзе Chimpanzee	Естественный; ВИО <sub>ш</sub> Natural; SIV of chimpanzee	Истощение CD4 <sup>+</sup> Т-клеток, тяжёлая тромбоцитопения и характерные для СПИДа признаки, приводящие к летальному исходу [40] CD4 <sup>+</sup> T-cell depletion, severe thrombocytopenia, and signs of AIDS leading to death [40]
Сажистый мангабей Sooty mangabey	В/в; ВИЧ-1 Intravenously (i/v); HIV-1	Лёгкая степень тромбоцитопении и лейкопении [38] Mild thrombocytopenia and leukopenia [38]
Макак резус Rhesus macaque	В/в; инфицированная ВИО сажистых мангабеев гомологичная плазма I/v; SIV of sooty mangabey-infected homologous plasma	Отсутствие хронической иммунной активации, исключающее высокий уровень виремии [44] Absence of chronic immune activation that preclude high levels of viremia [44]
Макак резус Rhesus macaque	В/в; химерный ВИЧ-1 I/v; HIV-1 chimeric strain	Возможность межвидовой передачи между приматами [46] Possibility of interspecific transmission between primates [46]
Северный свиновострый макак Northern pig-tailed macaque	В/в; ВИО <sub>M251</sub> I/v; SIV <sub>mac251</sub>	Поражение 30–60% всех CD4 <sup>+</sup> Т-клеток. Практически полная потеря всех CCR5 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> Т-клеток в СПСО тощей кишки [53–56]. Распространение вируса посредством миграции дендритных и CD4 <sup>+</sup> Т-клеток, в том числе покоящихся, в регионарные ЛУ и кровотока [57]. Ускорение миграции и депонирования моноцитов и макрофагов в тканях ГМ стимулируют развитие ВИО-индуцированных нарушений в ЦНС на фоне СПИДа [58]. Стойкое инфицирование макрофагов и появление CD4-независимой оболочки у вируса после предшествующего инфицированию истощения CD4 <sup>+</sup> клеток [59] 30–60% of all CD4 <sup>+</sup> T cells are affected. Almost complete loss of all CCR5 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> T cells in the jejunum [53–56]. The spread of the virus through the migration of dendritic and CD4 <sup>+</sup> T cells, including dormant ones, into the regional LN and bloodstream [57]. Acceleration of migration and deposition of monocytes and macrophages in brain tissues stimulate the development of SIV-induced disorders in the central nervous system against the background of AIDS [58]. Persistent infection of macrophages and the appearance of CD4-independent envelope in the virus after the previous infection depletion of CD4 <sup>+</sup> cells [59]
Северный свиновострый макак Northern pig-tailed macaque	В/в; инфицированные трансгенным ВИЧ-1 аутологичные мононуклеары периферической крови I/v; HIV-1-infected peripheral blood autologous mononuclear cells	Устойчивая репликация ВИЧ-1 в нецелевом организме [50] Stable replication of HIV-1 in a non-target organism [50]
Зондский свиновострый макак Sundaland pig-tailed macaque	В/в; тропный к макрофагам ВИО I/v; macrophage-tropic SIV	Репликация вируса после активации только латентно инфицированных покоящихся CD4 <sup>+</sup> Т-клеток [23] Virus replication after activation of only latently infected resting CD4 <sup>+</sup> T cells [23]
Зондский свиновострый макак Sundaland pig-tailed macaque	В/в; иммуносупрессорный и нейровирулентный штаммы ВИО I/v; immunosuppressive and neurovirulent SIV	Стойкое инфицирование макрофагов [47] Persistent infection of macrophages [47]
Зондский свиновострый макак Sundaland pig-tailed macaque	В/в; ВИО I/v; SIV	Сохранение латентно инфицированных макрофагов в базальных ганглиях и теменном отделе коры ГМ при отсутствии ВИО после АРТ [22] Retention of latently infected macrophages in the basal ganglia and parietal cortex in the absence of SIV after antiretroviral therapy [22]

множаясь в медуллярных стромальных клетках, не вызывая явной патологии, а затем инфицируя кортикальные CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> тимоциты, впоследствии вызывая их умеренное истощение [6, 12]. Наблюдаемые после 17 дней инфицирования абсолютные уровни репликации Х4-изолятов в кортикальных тимоцитах [6, 12] снижаются после 20 дней инфицирования в результате опосредованного ВИЧ-1 истощения этих тимоцитов, приводя к их практически полному исчезновению в течение последующих 15–20 дней [61]. При этом уровни р24 у мышей, инфицированных Х4-изолятами, в 14 раз выше по сравнению с инфицированными R5-изолятами, что обусловлено влиянием Nef на репликацию и усиление цитопатической составляющей патогенеза Х4-изолятов при инфицировании *in vivo* [64]. В то же время Х4-изоляты способны приобретать R5-подобный фенотип и инфицировать слабо экспрессирующие CCR5 медуллярные стромальные тимоциты, медленно реплицируясь в них, иногда вызывая их истощение [1].

В модели hu-Thy/Liv/SCID инфицирование трансплантированных тимоцитов возможно только отличным от естественных путей передачи возбудителя способом. Отсутствие системной вирусемии препятствует анализу репликации вируса и его влияния на тимоциты, требуя хирургического удаления фрагмента ткани или эвтаназии животного [62]. Этим объясняется потребность в животной модели, способной инфицироваться тем же способом, что и человек, например, через контакт слизистых оболочек, т.к. инфицированные ВИЧ клетки могут передавать вирус как клеткам иммунной системы, так и клеткам слизистых оболочек [65, 66].

КМ мышей hu-Thy/Liv/NOD/SCID/γс<sup>-/-</sup> (NSG), имеющих только Т-клетки (также называемых «Т-cell only mice» или «ТО-мышь»), не продуцирует человеческие миелоидные и В-клетки [67, 68], а благодаря нокауту γс у данной модели на протяжении 14 мес не проявляются признаки РТПХ. После в/в или внутрибрюшинного инфицирования не реплицирующимся *in vivo* в тканевых макрофагах R5-изолятом, тропным исключительно к Т-клеткам человека, наличие вирусной РНК (вРНК) и клеток р24<sup>+</sup> отмечается по всему ГМ, включая мозжечок, продолговатый мозг и кору больших полушарий [67]. Поддерживаемые в периферической крови высокие уровни репликации вируса приводят к умеренному снижению популяции hCD4<sup>+</sup> лимфоцитов, однако ежедневное введение комбинированной АРТ значительно снижает вирусную нагрузку вплоть до неопределяемого в плазме уровня с сохранением латентно инфицированных покоящихся CD4<sup>+</sup> Т-клеток [68]. Таким образом, модель hu-Thy/Liv/NSG демонстрирует состоятельность Т-клеток в установлении и поддержании продуктивной ВИЧ-инфекции ГМ и отсутствие необходимости в миело-

идных клетках для транспортировки вируса с периферии в ГМ [67].

### Модель hu-BLT

Возможность ректального и и/в инфицирования ВИЧ химерных мышей определяется наличием человеческих клеток в ЖРТ и прямой кишке, однако степень восстановления этих клеток зависит непосредственно от линии мышей и протокола гуманизации. Пониженный уровень активности эндогенных естественных клеток-киллеров у мышей NOD/SCID и NSG по сравнению с мышами SCID обеспечивает более длительное и надёжное восстановление клеток врождённого и адаптивного иммунного ответа человека. Кроме того, Т-клетки этих мышей, как и у человека, демонстрируют весьма разнообразный репертуар Vβ Т-клеточных рецепторов [17]. Гуманизация этих мышей происходит схожим с моделью hu-Thy/Liv способом: после трансплантации под капсулу почки сэндвич-трансплантата тимус–печень–тимус из эмбриональных тканей человека и его приживления производится введение фетальных CD34<sup>+</sup> ГСК. Модель получила название «bone marrow–liver–thymus» (BLT). У мышей hu-BLT/NOD/SCID трансплантированная ткань тимуса развивается в схожий с тимусом человека тимический органоид, в котором клетки-предшественники человеческих Т-лимфоцитов, ограниченные лейкоцитарным антигеном человека (HLA), могут мигрировать и развиваться в полностью функциональные периферические Т-клетки в контексте аутологичного эпителия тимуса человека [69].

Анализ тканевого распределения популяций иммунных клеток человека у мышей hu-BLT/NOD/SCID выявил соответствующее распределение лимфоидных и миелоидных клеток человека в КМ, селезёнке, ЛУ, печени, лёгких и ЖКТ [17]. В слизистой оболочке влагалища, эктоцервикса, эндцервикса, матки и кишечника отмечается интенсивное восстановление hCD4<sup>+</sup> Т-клеток, моноцитов/макрофагов и дендритных клеток. Т-клетки располагаются непосредственно внутри эпителиального слоя в виде локализованной на границе эпителия и СПСО полосы вдоль базальной мембраны и по всей собственной пластинке, а макрофаги и дендритные клетки — в собственной пластинке на протяжении всего ЖРТ мышей [69]. Данные морфологические особенности чётко коррелируют с локализацией Т-клеток у человека, наделая модель hu-BLT/NOD/SCID восприимчивостью к эффективной вагинальной передаче R5-изолятов [69, 70] и ректальной передаче Х4- и R5-изолятов [71, 72].

Атравматическая и/в инокуляция однократной бесклеточной дозы первичного R5-изолята ВИЧ-1 мышам hu-BLT/NOD/SCID приводит к установлению системной инфекции у 88% мышей, выражающейся в появлении в плазме антигена р24 и/или

вРНК через 2 нед, а также в прогрессирующем снижении популяции  $hCD4^+$  Т-клеток в периферической крови, напоминая острую фазу инфекции ВИЧ-1 у человека. Диссеминированная инфекция отмечается на протяжении всего ЖКТ: инфицированные клетки обнаруживаются в СПСО и эпителии тонкой кишки, приводя к резкой потере тканевых  $hCD4^+$  лимфоцитов и эффекторных клеток памяти [69].

Большинство  $hCD4^+$  Т-клеток, присутствующих в ЖКТ мышей hu-BLT/NOD/SCID и hu-BLT/NSG, одновременно экспрессируют CCR7 и CCR5, являясь потенциальными клетками-мишенями ВИЧ, аналогично с тканью шейки матки человека. Поскольку стромальные клетки являются основным источником CCL19 и CCL21, мышинных лигандов CCR7, гуманизированные мыши экспрессируют их на более высоких уровнях, чем человеческие лиганды в цервик-вагинальном тракте и подвздошных ЛУ. Через 6–10 сут после инфицирования количество  $p24^+$  Т-клеток  $hCD4^+$  в цервик-вагинальном тракте становится больше, чем в цервикальных ЛУ, а через 14 сут инфицированные клетки и вРНК обнаруживаются в кишечнике, плазме и селезёнке, а в мезентериальных ЛУ — ещё и вДНК. Такая кинетика процессов демонстрирует отсутствие критического значения CCR7-зависимой миграции лейкоцитов для распространения ВИЧ [73].

Наличие у человека структур, подобных ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (АКЛТ), подняло вопрос о возможности мышинных криптопатчей иницировать генез АКЛТ человека. Передача сигналов IL-7R необходима для генеза АКЛТ, поэтому нормального развития АКЛТ не происходит у мышей с нарушенной передачей сигналов IL-7R, включая мышей NSG, у которых отсутствует общая  $\gamma$ -цепь. Поэтому исследования ректальной передачи ВИЧ-1 проводятся на обладающих криптопатчами мышах hu-BLT/NOD/SCID, точно воспроизводящих истощение  $hCD4^+$  Т-клеток в структурах АКЛТ. Восстановление  $hCD4^+$  и  $hCD8^+$  Т-клеток, миелоидных клеток и единичных наивных Т-клеток по всему эпителию и СПСО тонкого и толстого отделов кишечника делает модель hu-BLT/NOD/SCID восприимчивой к ректальной передаче ВИЧ-1 [17]. Помимо этого, у мышей hu-BLT/NOD/SCID плазматические клетки, секретирующие hIgA, преобладают над секретирующими hIgG, что положительно коррелирует с секрецией IgA СПСО кишечника у человека. В свою очередь, в кишечнике мышей hu-BLT/NSG присутствует небольшое количество плазматических клеток, обладающих высоким уровнем секреции hIgA и hIgG [74].

Ректальное инфицирование приводит к значительному увеличению количества перфорин-позитивных клеток в структурах АКЛТ мышей hu-BLT/NOD/SCID, появлению клеток  $p24^+$  и снижению количества  $hCD4^+$  лимфоцитов  $hCD4^+$  по всему

ЖКТ [17], что согласуется с истощением  $hCD4^+$  Т-клеток в СПСО кишечника и внутриэпителиальных отделах при ВИЧ-инфекции у человека. При этом различий в уровнях  $hCD8^+$  Т-клеток у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных животных не наблюдается [74]. Присутствующая у мышей hu-BLT/NOD/SCID строма тимуса человека позволяет образовывать тимоциты человека в полном контексте главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) человека, делая эту модель весьма актуальной для оценки специфических иммунных реакций на потенциальные вакцины против ВИЧ [75].

К сожалению, адаптивный перенос активированных  $V\delta 2$ -клеток, демонстрирующий относительную терапевтическую эффективность при лечении некоторых инфекционных заболеваний, не способствует контролю ВИЧ-инфекции у мышей hu-BLT/NSG, наоборот, усугубляя вирусемию, что свидетельствует о возможной роли  $V\delta 2$ -клеток в содействии распространению вируса в качестве ранних мишеней ВИЧ [76].

Экспрессирующие как hCCR5, так и hCXCR4 интерстициальные  $hCD4^+$  лимфоциты лёгких [77], в отличие от  $hCD4^+$  лимфоцитов альвеолярного пространства или циркулирующей крови, сильно истощаются на ранних стадиях инфекции ВИЧ-1 *ex vivo* в лёгочной ткани человека и *in vivo* у мышей hu-BLT/NOD/SCID и hu-BLT/NSG, демонстрируя наивысшие показатели их инфицирования [78]. Инфицированные и/в R5-изолятом мыши hu-BLT/NOD/SCID и hu-BLT/NSG предоставляют возможность наблюдать *in vivo* истощение  $hCD4^+$  Т-клеток интерстициальной лёгочной ткани [73] на стадиях, отражающих острую и раннюю хроническую инфекцию ВИЧ-1 [79, 80]. Вирусная нагрузка в общей лёгочной ткани и отсортированных  $hCD4^+$  Т-клетках лёгочной ткани, а также соотношение клеток  $p24^+/hCD4^+$  оказались выше по сравнению с тканями селезёнки, в то время как количество  $hCD4^+$  Т-клеток в интерстиции лёгких и бронхоальвеолярном лаваже снижались на протяжении 7 нед. Общее количество  $hCD4^+$  и  $hCD8^+$  Т-клеток коррелирует с таковым в бронхоальвеолярном лаваже, но не в интерстиции лёгких, предполагаемая рекрутирование Т-лимфоцитов в альвеолярное пространство. Таким образом, раннее и тяжёлое истощение  $hCD4^+$  Т-клеток лёгких у этих моделей аналогично наблюдаемому в кишечнике [78].

Происхождение микроглии из ранних клеточных-предшественников, образующихся в желточном мешке, вызывало сомнения в возможности воспроизведения микроглиальных клеток человека современными моделями гуманизированных мышей [67]. Однако мышинные модели hu-BLT/NSG и hu-BLT/IL34-Tg/NOG демонстрируют эффективное восстановление микроглии человека и способность поддержания репликации ВИЧ в ГМ [67, 81].

Мыши NSG, обладая гиперчувствительностью к ионизирующему излучению, демонстрируют более низкое общее количество ГСК, миелоидных и В-клеток человека в ГМ после прекондиционного облучения повышенными дозами. Помимо этого, в ГМ самок мышей hu-BLT/NSG восстанавливается большее количество человеческих В-клеток, чем у самцов, в то время как количество Т-клеток и соотношение  $hCD4^+/hCD8^+$  не зависит от пола или дозы облучения. Присутствие клеток-мишеней ВИЧ во всем ГМ мышей hu-BLT/NSG подтверждено миграцией ГСК  $hCD45^+$ ,  $hCD3^+$  Т-клеток и  $hCD68^+$  макрофагов из обонятельной луковицы через основание ствола мозга в продолговатый мозг. Подмножества  $hCD4^+$  и  $hCD8^+$  лимфоцитов присутствуют во всем ГМ, включая обонятельную луковицу, кору, хвостатое ядро, таламус, средний мозг, понс и мозжечок, при этом в последнем содержится значительно большее количество  $hCD68^+$  макрофагов, чем в остальных отделах ГМ. Инфицирование мышей hu-BLT/NSG R5- и X4-изолятами через слизистую оболочку и парентерально приводит к обнаружению ассоциированных с клетками вДНК и вРНК в 85,1 и 92,9% ГМ соответственно, независимо от способа инфицирования. По мере продолжительности инфекции увеличение количества вДНК в ГМ влечёт быстрое и устойчивое снижение как общего количества человеческих Т-клеток, так и  $hCD4^+$  Т-клеток, а также соотношения  $hCD4^+/hCD8^+$  в ГМ, напоминающее потерю  $hCD4^+$  Т-клеток в тканях слизистых оболочек ЖРТ и ЖКТ на ранних стадиях инфекции. Клетки  $p24^+$  обнаруживаются в коре ГМ, мозжечке, таламусе, продолговатом и среднем мозге. Отмечается прямая зависимость между уровнями клеточно-ассоциированной вРНК в ГМ и вирусной нагрузкой плазмы, а также между продолжительностью инфекции и количеством миелоидных клеток [67]. Кроме того, значимость атипичных подмножеств клеток в персистенции ВИЧ продемонстрирована реактивацией персистирующего вируса в периваскулярных макрофагах, астроцитах и микроглии ГМ инфицированных мышей [82].

В то время как у мышей hu-BLT/NSG человеческие Т-клетки развиваются в эпителии тимуса человека и ограничены ГКГ человека [70, 83], у мышей hu-BLT/NOD-Rag2<sup>-/-</sup>γс<sup>-/-</sup> (NRG) человеческие Т-клетки образуются в тимусе в контексте ГКГ мыши [84–86]. Инфицирование ВИЧ-1 аналогично индуцирует у этой модели активацию и истощение Т-клеток [87–89].

Гуманизация в рамках модели BLT мышей ТКО, обладающих нокаутом генов *Rag2*, *Il2rg* и *CD47*, сопровождается устойчивым восстановлением в КМ, селезёнке и мезентериальных ЛУ всех основных подмножеств клеток, включая  $hCD4^+$  и  $hCD8^+$  Т-лимфоциты,  $hCD19^+$  В-клетки,  $hCD14^+$  моноциты, миелоидные и плазмоцитоидные дендрит-

ные клетки. Кроме того, организованные в фолликулы участки белой пульпы селезёнки восстанавливаются обладающими преимущественно зрелыми  $hCD3^+$  Т-клетками и  $hCD20^+$  В-клетками, а в АКЛТ толстого и тонкого отделов кишечника — подмножествами активированных  $hCD4^+$  и  $hCD8^+$  лимфоцитов, а также миелоидными и плазмоцитоидными дендритными клетками. Ректальное и внутрибрюшинное [90] инфицирование мышей hu-BLT/TKO R5-изолятом ВИЧ-1 индуцирует появление специфичных к gp120 антител, а также снижение количества  $hCD4^+$  Т-клеток при сопутствующем увеличении количества активированных  $hCD8^+$  Т-клеток. Таким образом, модель hu-BLT/TKO демонстрирует классические иммунологические признаки острой инфекции ВИЧ-1 человека [91].

В зависимости от используемой линии мышей модели hu-BLT способны восстанавливать функциональную иммунную систему человека [92, 93] и инфицироваться ВИЧ-1 схожими с человеком способами [94], возводя эту модель в ранг «золотого стандарта» для *in vivo* исследований ВИЧ-1 [95, 96].

#### Модель hu-HSC

Модели, основанные на лишённых фона NOD («non-obese diabetic», не страдающий ожирением диабетик) мышах Rag1<sup>-/-</sup>Il2rg<sup>-/-</sup> и Rag2<sup>-/-</sup>Il2rg<sup>-/-</sup> (обладающие нокаутом двух генов, DKO), которым трансплантируются ГСК человека  $hCD34^+$ , демонстрируют восприимчивость к заражению R5- и X4-изолятами ВИЧ-1 через слизистую оболочку, приводящему к хроническому инфицированию [97, 98].

Трансплантация клеток КМ или пуповинной крови  $hCD34^+$  мышам NSG приводит к успешной дифференцировке различных популяций клеток, включая человеческие Т- и В-клетки, а также естественные клетки-киллеры, моноциты/макрофаги, и дендритные клетки. Помимо этого,  $hCD4^+$  Т-клетки этой модели очень чувствительны к R5- и X4-изолятам, индуцирующим интенсивную вирусную нагрузку в плазме [99–101], продолжающуюся более 40 дней [101].

Для создания модели, обладающей последовательным восстановлением и развитием ЛУ, устраняющими недостатки формирования вторичной лимфоидной ткани, изменениям подверглись мыши с фоном BRG. Модель hu-HSC/BRGST, созданная на основе мышей Balb/c Rag2<sup>-/-</sup>Il2rg<sup>-/-</sup>Sirpa<sup>NOD</sup> (BRGS), экспрессирующая не зависящий от *IL2rg* сходный по структуре и функции с *IL7* трансгенный лимфопоэтин стромальных тимоцитов, обладает устойчивыми клеточными и гуморальными реакциями человека за счёт стимуляции В- и Т-клеточных реакций [102]. Таким образом, мыши hu-HSC/BRGST демонстрируют усиленное переключение классов изотипов иммуноглобулинов, развитие Т-клеток центральной и эффекторной памяти и

фолликулярных Т-хелперов во вторичных лимфоидных тканях с выраженными В-клеточными зонами [103].

Одной из вариаций модели hu-HSC являются полностью лишённые Т-клеток человека гуманизированные мыши («myeloid-only», Мо-мыши), характеризующиеся стабильным уровнем вирусемии, сопровождающейся увеличением количества макрофагов человека в ГМ. Репликация тропных к макрофагам R5-изолятов ВИЧ-1 и ВИЧ-2 происходит только в восстановленных макрофагах и миелоидных клетках в течение 15 нед. В свою очередь, репликации тропных к Т-клеткам R5-изолятов ВИЧ-1 или ВИЧ-2 не происходит вследствие отсутствия Т-клеток. У инфицированных мышей hu-Mo/NOD/SCID hCD68<sup>+</sup> макрофаги и клетки p24<sup>+</sup> обнаруживаются по всему ГМ, включая мозжечок, путамен, кору, вентральное полосатое тело и ствол ГМ [104]. В этой модели длительное поддержание инфекции тканевыми макрофагами в отсутствие Т-клеток подразумевает их уязвимость в качестве истинных мишеней и скрытых резервуаров ВИЧ-инфекции у человека. Кроме того, эти мыши способны к *de novo* передаче возбудителя, который также эффективно реплицируется в организме нового хозяина в присутствии или в отсутствие Т-клеток человека [104].

Результаты, полученные на модели hu-Thy/HSC/NRG, созданной путём трансплантации фрагмента фетального тимуса под капсулу почки и в/в введения ГСК человека сублетально облучённым мышам NRG, демонстрируют схожие с мышами hu-HSC/NRG результаты активации, потери функциональности и истощения Т-клеток после инфицирования ВИЧ-1, а также схожий уровень экспрессии CD38 и HLA на hCD8<sup>+</sup> лимфоцитах. При этом соотношение Т-клеток hCD4<sup>+</sup>/hCD8<sup>+</sup> у этих мышей незначительно выше, в то время как процентное содержание человеческих естественных клеток-киллеров, плазматоцитозидных дендритных клеток и моноцитов ниже, чем у мышей hu-HSC/NRG. Кроме того, мыши hu-Thy/HSC/NRG способны экспрессировать *PD-1* — маркер утраты функциональности Т-клеток [105].

Несмотря на отсутствие зрелых В-клеток с возможностью переключения изотипа [106], результативное инфицирование слизистой оболочки ЖКТ у мышей hu-HSC/NRG наилучшим образом моделирует контактный способ передачи ВИЧ-1 и позволяет изучать изменения микробиоты [107], местную предконтактную профилактику [108, 109] и вакцинацию [106].

#### Модель hu-PBMC

Модель hu-PBMC является наиболее простой с точки зрения технического исполнения, но разнообразность трансплантируемых клеточных популяций повышает риск раннего развития РТПХ и тре-

бует использования животных с высокой степенью иммунодефицита. Восстановленные hCD45<sup>+</sup> клетки обнаруживаются в периферической крови, ЛУ, селезёнке и печени мышей примерно через 4 нед после внутривенной инъекции мононуклеаров периферической крови человека мышам NSG, в то время как клетки hCD19<sup>+</sup> детектируются только в ЛУ и селезёнке. hCD3<sup>+</sup> Т-клетки наблюдаются в ЛУ, селезёнке и печени, в то время как субпопуляции hCD4<sup>+</sup> и hCD8<sup>+</sup> имеют обширную локализацию. Большинство hCD3<sup>+</sup> Т-клеток красной пульпы являются hCD8<sup>+</sup> Т-клетками, тогда как в белой пульпе обнаруживаются в основном hCD4<sup>+</sup> Т-клетки. hCD8<sup>+</sup> лимфоциты также детектируются вокруг перипортальных областей печени, в то время как hCD4<sup>+</sup> Т-клетки распределяются по тканям более диффузно. hCD4<sup>+</sup> и hCD8<sup>+</sup> Т-клетки активно восстанавливаются в ЛУ, содержащих единичные Т-клетки мыши. При этом нормальное соотношение hCD4<sup>+</sup>/hCD8<sup>+</sup>, отмечаемое у донора, у мышей-реципиентов оказалось повышено в 2 раза, сохраняясь на этом уровне в течение 10 нед. Внутривенное инфицирование обладающим двойной тропностью штаммом HIV-1<sub>DN12</sub> привело к истощению hCD4<sup>+</sup> Т-клеток в периферической крови спустя 3 нед после заражения, а ещё через 2 нед произошло их полное исчезновение. У мышей, инфицированных X4-изолятом, истощение hCD4<sup>+</sup> Т-клеток наблюдается через 4 нед после заражения, демонстрируя зависимость кинетики истощения hCD4<sup>+</sup> лимфоцитов от тропности инфицирующего агента [110].

Несмотря на то что мыши NSG не обладают зрелыми эндогенными Т- и В-клетками и естественными клетками-киллерами, у модели hu-PBMC/NSG в течение 4–16 нед после гуманизации проявляются признаки РТПХ [110, 111]. По этой же причине использование этой модели противоречит политике в области проведения исследований на животных многих исследовательских организаций [112].

Наиболее подходящими животными для создания модели hu-PBMC считаются мыши ТКО [112], т.к. нокаут *CD47* обеспечивает им толерантность к трансплантированным клеткам человека, отдаляя развитие РТПХ и потерю массы тела в среднем на 24 дня по сравнению с моделью hu-PBMC/NSG [112]. Мыши hu-PBMC/TKO демонстрируют способность к обширной репопуляции многих тканей и органов клетками hCD3<sup>+</sup>, hCD4<sup>+</sup> и hCD8<sup>+</sup>, включая селезёнку, мезентериальные ЛУ, КМ, печень, толстый отдел кишечника, прямую кишку и ГМ, в то время как hCD14<sup>+</sup>/hCD163<sup>+</sup> макрофаги и hCD20<sup>+</sup> В-клетки восстанавливаются в ЛУ и селезёнке. Внутривенное инфицирование R5-изолятом через 2 нед приводит к устойчивой вирусемии, сопровождаемой снижением количества hCD4<sup>+</sup> лимфоцитов, причём при увеличении вирусной нагрузки в плазме крови количество циркулирующих hCD4<sup>+</sup> Т-клеток

пропорционально снижается, достоверно моделируя инфекцию ВИЧ-1 у человека. Ректальный и и/в способы заражения демонстрируют аналогичные результаты, хотя и с некоторой отсрочкой развития признаков инфицирования. Антиген р24 обнаруживается в мезентериальных ЛУ, КМ, селезёнке и прямой кишке, однако, несмотря на способность этой модели восстанавливать hCD4<sup>+</sup> Т-клетки в ГМ, результаты индикации р24 в нем неубедительны [112]. Благодаря не требующей специальных навыков технике гуманизации и достаточно безопасным для оператора способам инфицирования животных эта новая модель имеет большие шансы завоевать признание научного сообщества.

### Трансгенные животные

Помимо того, что ресурсы тканевого материала человека для создания гуманизированных мышей достаточно ограничены, а сама процедура трансплантации для успешного приживания требует серьёзных технических навыков персонала, отсутствие возможности проведения оценки патогенеза СПИДа требует дополнительных животных моделей. Как оказалось, наблюдаемые при некоторых *in vitro* исследованиях активация клеточных сигнальных путей, подавление ГКГ мыши, повышение патогенности вирусных частиц и Nef-опосредованное усиление вирусной репликации и патогенеза путём подавления hCD4 не являются ведущими особенностями для фенотипа Nef *in vivo* [113]. Так, у мышей, экспрессирующих полный геном ВИЧ-1, содержащий модифицированный длинный терминальный повтор, и мышей, способных к экспрессии Nef, Gag или протеазы в волокнах хрусталика, развиваются истощение и поражения глаз. Экспрессия половины генома ВИЧ-1 3' вызывает у мышей тяжёлую нефропатию, а экспрессия Nef или Tat — гиперплазию эпидермиса. В свою очередь, мышам, Т-клетки которых экспрессируют CD4<sup>+</sup>, и мышам CD4C/HIV<sup>WT</sup> Tg, обладающим экспрессирующими полным геном ВИЧ-1 клетками, свойственна низкая жизнеспособность вследствие снижения моноцитарно-макрофагально-лимфоцитарных клеточных популяций при наличии сопутствующих поражений почек и лёгких, фенотипически близких к таковым при СПИДе у человека [114]. Сходство этой модели с проявлениями СПИДа у детей предполагает решающую роль Nef в прогрессировании СПИДа у человека, независимо от его роли в репликации вируса [115]. Экспрессия белка Tat в ЦНС мышей GT-tg позволяет оценивать поведенческие расстройства, связанные с действием Tat ВИЧ-1 [116].

Некоторые модели, экспрессирующие миелинные цитокины hSCF, hGM-CSF и hIL-3 (мыши NSGS) [117, 118], а также модели MITRG и MISTR [119] оказались нежизнеспособными, демон-

стрируя короткую продолжительность жизни — 10–20 нед после гуманизации.

Наконец, сообщается о создании трансгенных кроликов, несущих входной рецепторный комплекс ВИЧ-1 hCD4/hCCR5, путём совместной микроинъекции обеих конструкций. Разработчики этой модели планируют использовать первичные клеточные культуры, полученные от этих животных, для адаптации ВИЧ, что, несомненно, повлечёт изменение самого вируса [23].

В табл. 2 обобщены данные о химерных модельных организмах.

### Заключение

ВИО только на 50% схож с ВИЧ, и существуют значительные различия в составе подмножества γδ-лимфоцитов в фенотипе у обезьян и людей [76], однако модели ВИО-инфицированных НЧП служат основной животной моделью для *in vivo* оценки эффективности потенциальных вакцин и микробицидов [120, 121]. Несмотря на то что эпитопы в вакцинах должны быть сопоставлены с вирусом-индуктором инфекции, ВИО макак резусов длительное время оставался объектом, наиболее часто используемым для доклинической оценки вакцин против ВИЧ [75].

Использование гуманизированных мышей в исследованиях АРТ обязывает к подготовке и представлению вирусных эпитопов в контексте ГКГ человека, а не мыши. В частности, иммунодоминантные эпитопы, отображаемые на ГКГ мыши к Т-клеточным рецепторам человека, могут не иметь прямого отношения к отображаемым на ГКГ иммунодоминантным эпитопам, и тем более Т-клеточным рецепторам человека, поэтому особенно важно полностью исследовать процесс образования Т-клеток у гуманизированных мышей в отсутствие строения человека [75].

По сравнению с мышами hu-HSC/NSG, hu-/Thy/Liv/NSG и hu-HSC/NRG мыши hu-BLT/NSG обладают лучшим восстановлением функциональной иммунной системы человека, включая локализованную в слизистых оболочках [92, 93], и способны к инфицированию ВИЧ-1 интравагинальным, ректальным и оральным путями [94]. По этой причине hu-BLT по настоящее время считаются «золотым стандартом» для исследований ВИЧ-1 на мышинных моделях [95, 96].

Переход тропных к Т-клеткам ЦНС вирусов к фенотипу, тропному к макрофагам, в организме человека обычно происходит в результате интенсивного размножения и продолжительного инфицирования, приводящим к эволюции вируса. Однако продолжительность жизни мышей коротка относительно продолжительности жизни людей, поэтому возможность наблюдения за животными моделями в течение нескольких лет после заражения исклю-

**Таблица 2.** Химерные модельные организмы

**Table 2.** Chimeric models

Мышиная модель Mouse model	Способ инфицирования; патоген Method of infection; pathogen	Анатомо-физиологические свойства Anatomical and physiological features	Патофизиологические свойства Pathophysiological features
hu-Thy/Liv/SCID	Инокуляция ВИЧ-1 в ткань трансплантата HIV-1 inoculation into graft tissue	Состав субпопуляций тимоцитов трансплантата и экспрессия hCXCR4 и hCCR5 подобны тканям нормального тимуса плода человека, их функциональность сохраняется в течение 6–15 мес [6, 12, 61–63] Grafts' thymocytes subpopulations composition and hCXCR4 and hCCR5 expression are similar to the normal human fetal thymus tissues, the functionality is kept for 6 to 15 months [6, 12, 61–63]	ГКГ-ограниченное инфицирование и истощение Т-клеток, вплоть до их полного исчезновения [6, 12, 61–63] MHC-limited T cells infection and depletion, up to their complete disappearance [6, 12, 61–63]
hu-Thy/Liv/NSG	В/в и внутрибрюшинно; тропный к Т-клеткам R5-изолят ВИЧ-1 I/v and intraperitoneally; T-cell-tropic R5 HIV-1 isolate	Системное восстановление Т-клеток человека [68] System reconstitution of human T-cells [68]	Продуктивное инфицирование всех отделов ГМ. Миелоидные клетки не требуются для транспортировки ВИЧ с периферии в ГМ [67]. Поддержание высоких уровней репликации вируса в периферической крови, приводящее к умеренному снижению популяции hCD4 <sup>+</sup> Т-клеток. Введение комбинированной АРТ приводит к значительному подавлению репликации вируса вплоть до неопределяемого в плазме с сохранением латентно инфицированных покоящихся hCD4 <sup>+</sup> Т-клеток [68] Productive infection of all brain divisions. Myeloid cells are not required to transport HIV from the periphery to the brain [67]. Maintaining high levels of virus replication in peripheral blood, leading to a moderate decrease in the hCD4 <sup>+</sup> T cell population. Administration of combined antiretroviral therapy leads to a significant suppression of virus replication up to undetectable in plasma with the preservation of latently infected resting hCD4 <sup>+</sup> T cells [68]
hu-BLT/NOD/SCID	И/в [17, 69] или ректально [70, 71, 74]; ВИЧ-1 Intravaginally (i/vag) [17, 69] or rectally [70, 71, 74]; HIV-1	Ограниченные HLA интенсивное восстановление, соответствующие распределение и функциональность лимфоидных и миелоидных клеток человека в тканях тимического органа [69], КМ, селезёнки, ЛУ, печени, лёгких, ЖРТ [17, 69], ЖКТ [17, 70, 71, 74] в полном контексте ГКГ человека [65]. Т-клетки демонстрируют разнообразный репертуар рецепторов Vβ Т-клеточных рецепторов [17, 69]. Преобладание секретирующих hlgA плазматических клеток над секретирующими hlgG [74] HLA-limited intensive reconstitution, corresponding distribution and functionality of human lymphoid and myeloid cells in the tissues of the thymic organoid [69], BM, spleen, LN, liver, lungs, FRT [17, 69], gastrointestinal tract [17, 70, 71, 74] and thymic organoid [69] in the context of human MHC [65]. T cells demonstrate a diverse repertoire of Vβ TCR receptors [17, 69]. The predominance of hlgA-secreting plasma cells over hlgM-secreting cells [74]	Системное инфицирование и прогрессирующее истощение hCD4 <sup>+</sup> Т-клеток [17, 71], в том числе в интерстициальной лёгочной ткани [74]. Значительно увеличено количество перфорин-позитивных клеток человека [74] System infection and progressive depletion of hCD4 <sup>+</sup> T cells [17, 71] including interstitial lung tissue [74]. The number of human perforin-positive cells was significantly increased [74]
hu-BLT/NSG	В/в [76, 88, 89, 104], и/в, ректально или орально [94]; ВИЧ-1	Невозможен генез АКЛТ [74]. ГСК hCD34 <sup>+</sup> дифференцируются до зрелых форм, способных к инфицированию ВИЧ [76].	Активация и истощение hCD4 <sup>+</sup> Т-клеток [74, 88, 89]. Поддержание репликации ВИЧ в макрофагах hCD68 <sup>+</sup> ГМ [67, 104], независимо от способа инфицирования [67].

## Продолжение табл. 2 | Continuation of the Table 2

Мышиная модель Mouse model	Способ инфицирования; патоген Method of infection; pathogen	Анатомо-физиологические свойства Anatomical and physiological features	Патофизиологические свойства Pathophysiological features
	i/v [76, 88, 89, 104], i/vag, rectally or orally [94]; HIV-1	<p>Эффективное восстановление микроглии человека за счёт миграции hCD45<sup>+</sup> клеток, hCD3<sup>+</sup> Т-клеток и hCD68<sup>+</sup> макрофагов из обонятельной луковицы через основание ствола мозга в продолговатый мозг [67].</p> <p>В ГМ самок присутствует большее количество человеческих В-клеток, чем у самцов [67].</p> <p>Присутствие hCD4<sup>+</sup> и hCD8<sup>+</sup> Т-клеток во всём ГМ, при этом в мозжечке содержится значительно большее количество hCD68<sup>+</sup> клеток, чем в самом ГМ. Небольшое количество обладающих высоким уровнем секреции hlgA и hlgG плазмочитов [74].</p> <p>The genesis of GALT is impossible [74]. hCD34<sup>+</sup> HSCs differentiate to mature forms capable of HIV infection [76].</p> <p>Effective reconstitution of human microglia due to migration of hCD45<sup>+</sup> cells, hCD3<sup>+</sup> T cells and hCD68<sup>+</sup> macrophages from the olfactory bulb through the base of the brainstem to the medulla oblongata [67].</p> <p>There are a large number of human B cells in the brain of females than in males [67].</p> <p>The presence of hCD4<sup>+</sup> and hCD8<sup>+</sup> T cells in the entire brain, while the cerebellum contains a significantly larger number of hCD68<sup>+</sup> cells than in the brain. A small number of plasmocytes with a high level of hlgA and hlgG secretion [74]</p>	<p>Прямая зависимость между вирусной нагрузкой в плазме и уровнями клеточно-ассоциированной вРНК в ГМ и между количеством миелоидных клеток и продолжительностью инфекции [67].</p> <p>Адоптивно перенесённые активированные клетки Vδ2 содействуют распространению вируса в качестве ранних мишеней ВИЧ [76].</p> <p>Activation and depletion of hCD4<sup>+</sup> T cells [74, 88, 89].</p> <p>Maintenance of HIV replication in bone marrow hCD68<sup>+</sup> macrophages [67, 104], regardless of the method of infection [67].</p> <p>There is a direct relationship between the viral load in plasma and the levels of cell-associated RNA in the brain, and between the number of myeloid cells and the duration of infection [67].</p> <p>Adoptively transferred activated Vδ2 cells promote the spread of the virus as early HIV targets [76]</p>
hu-BLT/NRG	В/в; ВИЧ-1 I/v; HIV-1	<p>Восстановление всех основных подгрупп hCD45<sup>+</sup> лейкоцитов, в том числе в тимусе, в контексте ГКГ мыши [84–86, 105].</p> <p>Reconstitution of all major leukocyte subgroups hCD45<sup>+</sup>, including in the thymus in the context of mouse MHC [84–86, 105]</p>	<p>Активация и истощение Т-клеток [87–89].</p> <p>Персистирующая инфекция ВИЧ-1 приводит к устойчивой и системной индукции IFN-I [87].</p> <p>Activation and depletion of T cells [87–89].</p> <p>Persistent HIV-1 infection leads to stable and systemic induction of IFN-I [87]</p>
hu-HSC/DKO	И/в; ВИЧ-1 I/vag; HIV-1	<p>Восстановление Т-, В-, миелоидных клеток и естественных клеток-киллеров в центральных и периферических лимфоидных органах [97, 98].</p> <p>Reconstitution of T-, B-, myeloid cells and natural killers in central and peripheral lymphoid organs [97, 98]</p>	<p>Восприимчивость к передаче вируса через слизистую оболочку. Истощение hCD4<sup>+</sup> Т-клеток [97, 98].</p> <p>Susceptibility to mucosal viral transmission. hCD4<sup>+</sup> T-cells depletion [97, 98]</p>
hu-HSC/NRG	В/в; ВИЧ-1 I/v; HIV-1	<p>Восстановление гемопоэза человека, включая Т-, В-, миелоидные и плазмочитоидные дендритные клетки, естественные клетки-киллеры и ГСК [84, 86]. Процент приживления hCD45<sup>+</sup> клеток в КМ в 6 раз выше, чем у мышей NOD/SCID [86].</p> <p>Human hemopoiesis reconstitution, including T-, B-, myeloid and plasmocytoid dendritic cells, natural killers and HSCs [84, 86]. The percentage of hCD45<sup>+</sup> cells engraftment in the bone marrow is 6-fold higher than in NOD/SCID mice [86]</p>	<p>Истощение, активация и изнурение Т-клеток [87–89]. Экспрессия маркера истощения Т-клеток PD-1 [105].</p> <p>Depletion, activation and exhaustion of T cells [87–89]. Expression of the PD-1 T-cell depletion marker [105]</p>
hu-HSC/NRG	И/в; ВИЧ-1 I/vag; HIV-1	<p>Human hemopoiesis reconstitution, including T-, B-, myeloid and plasmocytoid dendritic cells, natural killers and HSCs [84, 86]. The percentage of hCD45<sup>+</sup> cells engraftment in the bone marrow is 6-fold higher than in NOD/SCID mice [86]</p>	<p>Системное инфицирование и прогрессирующее истощение hCD4<sup>+</sup> Т-клеток в ЖКТ и ЖРТ [107].</p> <p>System infection and progressive depletion of hCD4<sup>+</sup> T-cells in the gastrointestinal tract and FRT [107]</p>
hu-Thy/HSC/NRG	В/в; ВИЧ-1 I/v; HIV-1	<p>Соотношение hCD4<sup>+</sup>/hCD8<sup>+</sup> Т-клеток, незначительно выше, а процентное содержание естественных клеток-киллеров, плазмочитоидных дендритных клеток и моноцитов — ниже по сравнению с hu-HSC/NRG [86, 105].</p>	<p>Истощение, активация и изнурение Т-клеток, экспрессия CD38 и HLA на Т-клетках hCD8, экспрессия маркера истощения Т-клеток PD-1 [105].</p> <p>Depletion, activation and exhaustion of T cells, CD38 and HLA expression on hCD8 T cells,</p>

Продолжение табл. 2 | Continuation of the Table 2

Мышиная модель Mouse model	Способ инфицирования; патоген Method of infection; pathogen	Анатомо-физиологические свойства Anatomical and physiological features	Патофизиологические свойства Pathophysiological features
hu-Mo/NOD/SCID	В/в; тропные к макрофагам R5-изоляты ВИЧ-1 и ВИЧ-2 [104] I/v; macrophage-tropic R5 HIV-1 and HIV-2 isolates [104]	The ratio of hCD4 <sup>+</sup> /hCD8 <sup>+</sup> T cells is slightly higher, and the percentage of natural killer cells, plasmacytoid dendritic cells and monocytes is lower compared to hu-HSC/NRG mice [86, 105]  Восстановление hCD68 <sup>+</sup> макрофагов по всему ГМ [104] Reconstitution of hCD68 <sup>+</sup> macrophages throughout the brain [104]	expression of PD-1 T cell depletion marker [105]  Репликация ВИЧ происходит только в миелоидных клетках и hCD68 <sup>+</sup> макрофагах, увеличивая количество последних. Отсутствие существенного снижения уровня вiremии после достижения пика. Возможность передачи инфекции <i>de novo</i> и эффективная репликация в организме нового хозяина в присутствии или при полном отсутствии Т-клеток человека [104] HIV replication occurs only in myeloid cells and hCD68 <sup>+</sup> macrophages, increasing the number of the latter. The absence of a significant decrease in the level of viremia after reaching the peak. The possibility of <i>de novo</i> transmission of infection and effective replication in the new host in the presence or complete absence of human T-cells [104]
hu-PBMC/NSG	В/в; ВИЧ-1 <sub>DH 12</sub> I/v; HIV-1 <sub>DH 12</sub>	Восстановление hCD45 <sup>+</sup> клеток в периферической крови, ЛУ, селезёнке и печени. Клетки hCD19 <sup>+</sup> детектируются только в ЛУ и селезёнке. Т-клетки активно восстанавливаются в ЛУ, содержащих единичные Т-клетки мыши [110] Recovery of hCD45 <sup>+</sup> cells in peripheral blood, lymph nodes, spleen and liver. hCD19 <sup>+</sup> cells are detected only in the lymph nodes and spleen. T cells are actively regenerated in lymph nodes containing single mouse T cells [110]	Истощение и полное исчезновение hCD4 <sup>+</sup> Т-клеток в периферической крови [110] Depletion and complete disappearance of hCD4 <sup>+</sup> T-cells in peripheral blood [110]
hu-BLT/IL34-Tg/NOG		Эффективное восстановление микроглии человека [81] Effective reconstitution of human microglia [81]	Поддержание репликации ВИЧ в ГМ [81] Maintenance of HIV replication in the brain [81]
hu-BRGST		Восстановление Т-клеток центральной и эффекторной памяти и фолликулярных Т-хелперов, обеспечивающих устойчивые клеточные и гуморальные реакции человека [102], во вторичных лимфоидных тканях с выраженными В-клеточными зонами [103]. Наличие трансгенов HLA класса I и II улучшает развитие и функциональность Т- и В-клеток, включая переключение классов изотипов Ig и антигенспецифические ответы [103] Reconstitution of central and effector memory T cells and follicular T helper cells providing stable human cellular and humoral reactions [102] in secondary lymphoid tissues with pronounced B-cell zones [103]. The presence of HLA class I and II transgenes improve the development and functionality of T and B cells, including switching of Ig isotype classes and antigen-specific responses [103]	—
CD4C/HIV <sup>WT</sup> Tg		Экспрессия ВИЧ-1 в клетках мышей, соответствующих клеткам ВИЧ-позитивных людей [114] HIV-1 expression in mouse cells corresponding to cells of HIV-positive humans [114]	Низкая жизнеспособность мышей, существенное снижение моноцитарно-макрофагально-лимфоцитарных клеточных популяций при наличии сопутствующих поражений лёгких и почек [114]

Окончание табл. 2 | End of the Table 2

Мышиная модель Mouse model	Способ инфицирования; патоген Method of infection; pathogen	Анатомо-физиологические свойства Anatomical and physiological features	Патофизиологические свойства Pathophysiological features
GT-tg		Экспрессия белка Tat в ЦНС [116] Tat protein expression in the central nervous system [116]	Low viability of mice, a significant decrease in monocyte-macrophage-lymphocyte cell populations in the presence of concomitant lung and kidney lesions [114]

чена [67], оставляя вопрос о релевантной животной модели ВИЧ-инфекции открытым.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Berkowitz R., Alexander S., McCune J. Short communication: causal relationships between HIV-1 coreceptor utilization, tropism, and pathogenesis in human thymus. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2000; 16(11): 1039–45. <https://doi.org/10.1089/08892220050075291>
- Sharp P., Hahn B. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2011; 1(1): a006841. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>
- Wong J., Yukl S. Tissue reservoirs of HIV. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2016; 11(4): 362–70. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000293>
- Heyns C., Groeneveld A., Sigarrao N. Urologic complications of HIV and AIDS. *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2009; 6(1): 32–43. <https://doi.org/10.1038/ncpuro1273>
- Berger E., Murphy P., Farber J. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: Roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol.* 1999; 17(1): 657–700. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.17.1.657>
- Meissner E., Duus K., Loomis R., D'Agostin R., Su L. HIV-1 replication and pathogenesis in the human thymus. *Curr. HIV Res.* 2003; 1(3): 275–85. <https://doi.org/10.2174/1570162033485258>
- Moore J., Kitchen S., Pugach P., Zack J. The CCR5 and CXCR4 coreceptors — central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2004; 20(1): 111–26. <https://doi.org/10.1089/088922204322749567>
- Singh A., Collman R. Heterogeneous spectrum of coreceptor usage among variants within a dualtropic human immunodeficiency virus type 1 primary-isolate quasispecies. *J. Virol.* 2000; 74(21): 10229–35. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.21.10229-10235.2000>
- Doitsh G., Galloway N., Geng X., Yang Z., Monroe K.M., Zepeda O., et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*. 2014; 505(7484): 509–14. <https://doi.org/10.1038/nature12940>
- Ruddle N.H., Akirav E.M. Secondary lymphoid organs: responding to genetic and environmental cues in ontogeny and the immune response. *J. Immunol.* 2009; 183(4): 2205–12. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804324>
- Buettner M., Lochner M. Development and function of secondary and tertiary lymphoid organs in the small intestine and the colon. *Front. Immunol.* 2016; 7: 342. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00342>
- Berkowitz R., van't Wout A., Kootstra N., Moreno M.E., Linquist-Stepps V.D., Bare C., et al. R5 strains of human immunodeficiency virus type 1 from rapid progressors lacking X4 strains do not possess X4-type pathogenicity in human thymus. *J. Virol.* 1999; 73(9): 7817–22. <https://doi.org/10.1128/jvi.73.9.7817-7822.1999>
- Kwa D., Vingerhoed J., Boeser B., Schuitemaker H. Increased in vitro cytopathicity of CC chemokine receptor 5-restricted human immunodeficiency virus type 1 primary isolates correlates with a progressive clinical course of infection. *J. Infect. Dis.* 2003; 187(9): 1397–403. <https://doi.org/10.1086/374650>
- Hladik F., Sakchalathorn P., Ballweber L., Lentz G., Fialkow M., Eschenbach D., et al. Initial events in establishing vaginal entry and infection by human immunodeficiency virus type-1. *Immunity*. 2007; 26(2): 257–70. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.01.007>
- Ma T., Luo X., George A., Mukherjee G., Sen N., Spitzer T.L., et al. HIV efficiently infects T cells from the endometrium and remodels them to promote systemic viral spread. *Elife*. 2020; 9: e55487. <https://doi.org/10.7554/elife.55487>
- Greco G., Fujimura S., Mourich D., Levy J. Differential effects of human immunodeficiency virus isolates on  $\beta$ -chemokine and gamma interferon production and on cell proliferation. *J. Virol.* 1999; 73(2): 1528–34. <https://doi.org/10.1128/jvi.73.2.1528-1534.1999>
- Olesen R., Wahl A., Denton P., Victor Garcia J. Immune reconstitution of the female reproductive tract of humanized BLT mice and their susceptibility to human immunodeficiency virus infection. *J. Reprod. Immunol.* 2011; 88(2): 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.11.005>
- Guadalupe M., Reay E., Sankaran S., Prindiville T., Flamm J., McNeil A., et al. Severe CD4<sup>+</sup> T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J. Virol.* 2003; 77(21): 11708–17. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.21.11708-11717.2003>
- Brenchley J., Price D., Schacker T., Asher T.E., Silvestri G., Rao S., et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat. Med.* 2006; 12(12): 1365–71. <https://doi.org/10.1038/nm1511>
- Bobardt M., Chatterji U., Selvarajah S., Van der Schueren B., David G., Kahn B., et al. Cell-free human immunodeficiency virus type 1 transcytosis through primary genital epithelial cells. *J. Virol.* 2007; 81(1): 395–405. <https://doi.org/10.1128/jvi.01303-06>
- Nazli A., Chan O., Dobson-Belaire W., Ouellet M., Tremblay M.J., Gray-Owen S.D., et al. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog.* 2010; 6(4): e1000852. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000852>
- Avalos C., Abreu C., Queen S., Li M., Price S., Shirk E.N., et al. Brain macrophages in simian immunodeficiency virus-infected, antiretroviral-suppressed macaques: a functional latent reservoir. *mBio*. 2017; 8(4): e01186-17. <https://doi.org/10.1128/mbio.01186-17>

23. Electronic Theses of LMU Munich. Baldauf H. Rabbits as a model to study HIV-1 infection and the search for new innate immunity players in resting CD4 T cells. Available at: <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/24163/>
24. Baumann J., Unutmaz D., Miller M., Breun S.K., Grill S.M., Mirro J., et al. Murine T cells potently restrict human immunodeficiency virus infection. *J. Virol.* 2004; 78(22): 12537–47. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.22.12537-12547.2004>
25. Tervo H., Keppler O. High natural permissivity of primary rabbit cells for HIV-1, with a virion infectivity defect in macrophages as the final replication barrier. *J. Virol.* 2010; 84(23): 12300–14. <https://doi.org/10.1128/jvi.01607-10>
26. Sheehy A., Gaddis N., Choi J., Malim M. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature.* 2002; 418(6898): 646–50. <https://doi.org/10.1038/nature00939>
27. Sheehy A., Gaddis N., Malim M. The antiretroviral enzyme APOBEC3G is degraded by the proteasome in response to HIV-1 Vif. *Nat. Med.* 2003; 9(11): 1404–7. <https://doi.org/10.1038/nm945>
28. Stremlau M., Owens C., Perron M., Kiessling M., Autissier P., Sodroski J. The cytoplasmic body component TRIM5α restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature.* 2004; 427(6977): 848–53. <https://doi.org/10.1038/nature02343>
29. Grossman Z., Meier-Schellersheim M., Paul W., Picker L. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat. Med.* 2006; 12(3): 289–95. <https://doi.org/10.1038/nm1380>
30. Levy J. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS.* 2009; 23(2): 147–60. <https://doi.org/10.1097/qad.0b013e3283217f9f>
31. Ameisen J. Programmed cell death (apoptosis) and cell survival regulation: relevance to AIDS and cancer. *AIDS.* 1994; 8(9): 1197–213. <https://doi.org/10.1097/00002030-199409000-00001>
32. Espert L., Denizot M., Grimaldi M., Robert-Hebmann V., Gay B., Varbanov M., et al. Autophagy is involved in T cell death after binding of HIV-1 envelope proteins to CXCR4. *J. Clin. Invest.* 2006; 116(8): 2161–72. <https://doi.org/10.1172/jci26185>
33. Zinkernagel R., Hengartner H. T-cell-mediated immunopathology versus direct cytolysis by virus: implications for HIV and AIDS. *Immunol. Today.* 1994; 15(6): 262–8. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90005-1)
34. McCune J. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature.* 2001; 410(6831): 974–9. <https://doi.org/10.1038/35073648>
35. Veazey R., Lackner A. Nonhuman primate models and understanding the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *ILAR J.* 2017; 58(2): 160–71. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilx032>
36. Takehisa J., Kraus M., Ayouba A., Bailes E., Van Heuverswyn F., Decker J.M., et al. Origin and biology of simian immunodeficiency virus in wild-living western gorillas. *J. Virol.* 2009; 83(4): 1635–48. <https://doi.org/10.1128/jvi.02311-08>
37. Wain L., Bailes E., Bibollet-Ruche F., Decker J.M., Keele B.F., Van Heuverswyn F., et al. Adaptation of HIV-1 to its human host. *Mol. Biol. Evol.* 2007; 24(8): 1853–60. <https://doi.org/10.1093/molbev/msm110>
38. Novembre F., Saucier M., Anderson D., Klumpp S.A., O'Neil S.P., Brown C.R. 2<sup>nd</sup>, et al. Development of AIDS in a chimpanzee infected with human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 1997; 71(5): 4086–91. <https://doi.org/10.1128/jvi.71.5.4086-4091.1997>
39. Mwaengo D., Novembre F. Molecular cloning and characterization of viruses isolated from chimpanzees with pathogenic human immunodeficiency virus type 1 infections. *J. Virol.* 1998; 72(11): 8976–87. <https://doi.org/10.1128/jvi.72.11.8976-8987.1998>
40. Etienne L., Nerrienet E., LeBreton M., Bibila G.T., Foupou-pouognigni Y., Rousset D., et al. Characterization of a new simian immunodeficiency virus strain in a naturally infected Pan troglodytes troglodytes chimpanzee with AIDS related symptoms. *Retrovirology.* 2011; 8: 4. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-8-4>
41. Takehisa J., Kraus M., Decker J., Li Y., Keele B.F., Bibollet-Ruche F., et al. Generation of infectious molecular clones of simian immunodeficiency virus from fecal consensus sequences of wild chimpanzees. *J. Virol.* 2007; 81(14): 7463–75. <https://doi.org/10.1128/jvi.00551-07>
42. Wall J. Great ape genomics. *ILAR J.* 2013; 54(2): 82–90. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilt048>
43. Palesch D., Bosinger S., Tharp G., Vanderford T.H., Paiardini M., Chahroudi A., et al. Sooty mangabey genome sequence provides insight into AIDS resistance in a natural SIV host. *Nature.* 2018; 553(7686): 77–81. <https://doi.org/10.1038/nature25140>
44. Estes J., Gordon S., Zeng M., Chahroudi A.M., Dunham R.M., Staprans S.I., et al. Early resolution of acute immune activation and induction of PD-1 in SIV-infected sooty mangabeys distinguishes nonpathogenic from pathogenic infection in rhesus macaques. *J. Immunol.* 2008; 180(10): 6798–807. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.10.6798>
45. Silvestri G., Paiardini M., Pandrea I., Lederman M., Sodora D. Understanding the benign nature of SIV infection in natural hosts. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(11): 3148–54. <https://doi.org/10.1172/jci33034>
46. Hatzioannou T., Princiotta M., Piatak M. Jr., Yuan F., Zhang F., Lifson J.D., et al. Generation of simian-tropic HIV-1 by restriction factor evasion. *Science.* 2006; 314(5796): 95. <https://doi.org/10.1126/science.1130994>
47. Zaritsky L., Dery A., Leong W., Gama L., Clements J. Tissue-specific interferon alpha subtype response to SIV infection in brain, spleen, and lung. *J. Interferon Cytokine Res.* 2013; 33(1): 24–33. <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0018>
48. Calantone N., Wu F., Klase Z., Deleage C., Perkins M., Matsuda K., et al. Tissue myeloid cells in SIV-infected primates acquire viral DNA through phagocytosis of infected T cells. *Immunity.* 2014; 41(3): 493–502. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.08.014>
49. Ulenga N., Sarr A., Thakore-Meloni S., Sankalé J., Eisen G., Kanki P. Relationship between human immunodeficiency type 1 infection and expression of human APOBEC3G and APOBEC3F. *J. Infect. Dis.* 2008; 198(4): 486–92. <https://doi.org/10.1086/590212>
50. Pang W., Song J., Lu Y., Zhang X.L., Zheng H.Y., Jiang J., et al. Host restriction factors APOBEC3G/3F and other interferon-related gene expressions affect early HIV-1 infection in northern pig-tailed macaque (*Macaca leonina*). *Front Immunol.* 2018; 9: 1965. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01965>
51. Brenchley J., Schacker T., Ruff L., Price D.A., Taylor J.H., Beilman G.J., et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.* 2004; 200(6): 749–59. <https://doi.org/10.1084/jem.20040874>
52. Mehndru S., Poles M., Tenner-Racz K., Horowitz A., Hurlay A., Hogan C., et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.* 2004; 200(6): 761–70. <https://doi.org/10.1084/jem.20041196>
53. Veazey R., DeMaria M., Chalifoux L., Shvets D.E., Pauley D.R., Knight H.L., et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T Cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science.* 1998; 280(5362): 427–31. <https://doi.org/10.1126/science.280.5362.427>
54. Veazey R., Mansfield K., Tham I., Carville A.C., Shvets D.E., Forand A.E., et al. Dynamics of CCR5 expression by CD4+ T cells in lymphoid tissues during simian immunodeficiency

- virus infection. *J. Virol.* 2000; 74(23): 11001–7. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.23.11001-11007.2000>
55. Picker L., Hagen S., Lum R., Reed-Inderbitzin E.F., Dally L.M., Sylwester A.W., et al. Insufficient production and tissue delivery of CD4<sup>+</sup> memory T cells in rapidly progressive simian immunodeficiency virus infection. *J. Exp. Med.* 2004; 200(10): 1299–314. <https://doi.org/10.1084/jem.20041049>
  56. Mattapallil J., Douek D., Hill B., Nishimura Y., Martin M., Rooder M. Massive infection and loss of memory CD4<sup>+</sup> T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature.* 2005; 434(7037): 1093–7. <https://doi.org/10.1038/nature03501>
  57. Zhang Z., Schuler T., Zupancic M., Wietgreffe S., Staskus K.A., Reimann K.A., et al. Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4<sup>+</sup> T cells. *Science.* 1999; 286(5443): 1353–7. <https://doi.org/10.1126/science.286.5443.1353>
  58. Nowlin B., Burdo T., Midkiff C., Salemi M., Alvarez X., Williams K. SIV encephalitis lesions are composed of CD163<sup>+</sup> macrophages present in the central nervous system during early SIV infection and SIV-positive macrophages recruited terminally with AIDS. *Am. J. Pathol.* 2015; 185(6): 1649–65. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.01.033>
  59. Micci L., Alvarez X., Irielle R., Ortiz A.M., Ryan E.S., McGary C.S., et al. CD4 depletion in SIV-infected macaques results in macrophage and microglia infection with rapid turnover of infected cells. *PLoS Pathog.* 2014; 10(10): e1004467. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004467>
  60. Carvalho C., Gaspar A., Knight A., Vicente L. Ethical and scientific pitfalls concerning laboratory research with non-human primates, and possible solutions. *Animals (Basel).* 2018; 9(1): 12. <https://doi.org/10.3390/ani9010012>
  61. Rabin L., Hincenbergs M., Moreno M., Warren S., Linquist V., Datema R., et al. Use of standardized SCID-hu Thy/Liv mouse model for preclinical efficacy testing of anti-human immunodeficiency virus type 1 compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40(3): 755–62. <https://doi.org/10.1128/aac.40.3.755>
  62. Camerini D., Su H., Gamez-Torre G., Johnson M., Zack J., Chen I. Human immunodeficiency virus type 1 pathogenesis in SCID-hu mice correlates with syncytium-inducing phenotype and viral replication. *J. Virol.* 2000; 74(7): 3196–204. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.7.3196-3204.2000>
  63. Namikawa R., Weilbaecher K., Kaneshima H., Yee E., McCune J. Long-term human hematopoiesis in the SCID-hu mouse. *J. Exp. Med.* 1990; 172(4): 1055–63. <https://doi.org/10.1084/jem.172.4.1055>
  64. Stoddart C., Geleziunas R., Ferrell S., Linquist-Stepps V., Moreno M.E., Bare C., et al. Human immunodeficiency virus type 1 Nef-mediated downregulation of CD4 correlates with Nef enhancement of viral pathogenesis. *J. Virol.* 2003; 77(3): 2124–33. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.3.2124-2133.2003>
  65. Phillips D., Bourinbaiar A. Mechanism of HIV spread from lymphocytes to epithelia. *Virology.* 1992; 186(1): 261–73. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(92\)90080-9](https://doi.org/10.1016/0042-6822(92)90080-9)
  66. Kaizu M., Weiler A., Weisgrau K., Vielhuber K.A., May G., Piaskowski S.M., et al. Repeated intravaginal inoculation with cell-associated simian immunodeficiency virus results in persistent infection of nonhuman primates. *J. Infect. Dis.* 2006; 194(7): 912–6. <https://doi.org/10.1086/507308>
  67. Honeycutt J., Liao B., Nixon C., Cleary R.A., Thayer W.O., Birath S.L., et al. T cells establish and maintain CNS viral infection in HIV-infected humanized mice. *J. Clin. Invest.* 2018; 128(7): 2862–76. <https://doi.org/10.1172/jci98968>
  68. Honeycutt J., Wahl A., Archin N., Choudhary S., Margolis D., Garcia J. HIV-1 infection, response to treatment and establishment of viral latency in a novel humanized T cell-only mouse (TOM) model. *Retrovirology.* 2013; 10: 121. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-10-121>
  69. Denton P., Estes J., Sun Z., Othieno F.A., Wei B.L., Wege A.K., et al. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis prevents vaginal transmission of HIV-1 in humanized BLT mice. *PLoS Med.* 2008; 5(1): e16. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050016>
  70. Wege A., Melkus M., Denton P., Estes J., Garcia J. Functional and phenotypic characterization of the humanized BLT mouse model. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008; 324: 149–65. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-75647-7\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-540-75647-7_10)
  71. Sun Z., Denton P., Estes J., Othieno F.A., Wei B.L., Wege A.K., et al. Intrarectal transmission, systemic infection, and CD4<sup>+</sup> T cell depletion in humanized mice infected with HIV-1. *J. Exp. Med.* 2007; 204(4): 705–14. <https://doi.org/10.1084/jem.20062411>
  72. Denton P., Krisko J., Powell D., Mathias M., Kwak Y.T., Martinez-Torres F., et al. Systemic administration of antiretrovirals prior to exposure prevents rectal and intravenous HIV-1 transmission in humanized BLT mice. *PLoS One.* 2010; 5(1): e8829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008829>
  73. Deruaz M., Murooka T., Ji S., Gavin M.A., Vrbanc V.D., Lieberman J., et al. Chemoattractant-mediated leukocyte trafficking enables HIV dissemination from the genital mucosa. *JCI Insight.* 2017; 2(7): e88533. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.88533>
  74. Nochi T., Denton P., Wahl A., Garcia J. Cryptopatches are essential for the development of human GALT. *Cell Rep.* 2013; 3(6): 1874–84. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.05.037>
  75. Denton P., Garcia J. Novel humanized murine models for HIV research. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2009; 6(1): 13–9. <https://doi.org/10.1007/s11904-009-0003-2>
  76. Biradar S., Agarwal Y., Lotze M., Rinaldo C., Bility M., Mailiard R. Adoptive transfer of allogeneic gamma delta T cells promotes HIV replication in a humanized mouse model. *bioRxiv.* 2021. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2021.02.08.430263>
  77. Purwar R., Campbell J., Murphy G., Richards W., Clark R., Kupper T. Resident memory T cells (TRM) are abundant in human lung: diversity, function, and antigen specificity. *PLoS One.* 2011; 6(1): e16245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016245>
  78. Corleis B., Bucsan A., Deruaz M., Vrbanc V.D., Lisanti-Park A.C., Gates S.J., et al. HIV-1 and SIV infection are associated with early loss of lung interstitial CD4<sup>+</sup> T cells and dissemination of pulmonary tuberculosis. *Cell Rep.* 2019; 26(6): 1409–18.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.021>
  79. Dudek T., Allen T. HIV-specific CD8<sup>+</sup> T-cell immunity in humanized bone marrow–liver–thymus mice. *J. Infect. Dis.* 2013; 208(Suppl. 2): S150–4. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit320>
  80. Dudek T., No D., Seung E., Vrbanc V.D., Fadda L., Bhoomik P., et al. Rapid evolution of HIV-1 to functional CD8<sup>+</sup> T cell responses in humanized BLT mice. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4(143): 143ra98. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003984>
  81. Zhang J., Lohani S., Cheng Y., Wang T., Guo L., Kim W.K., et al. Human microglia extensively reconstitute in humanized-BLT mice with human interleukin-34 transgene and support HIV-1 brain infection. *Front. Immunol.* 2021; 12: 672415. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672415>
  82. Llewellyn G., Alvarez-Carbonell D., Chateau M., Karn J., Cannon P. HIV-1 infection of microglial cells in a reconstituted humanized mouse model and identification of compounds that selectively reverse HIV latency. *J. Neurovirol.* 2017; 24(2): 192–203. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0604-2>
  83. Lan P., Tonomura N., Shimizu A., Wang S., Yang Y. Reconstitution of a functional human immune system in immunodeficient mice through combined human fetal thymus/liver and CD34<sup>+</sup> cell transplantation. *Blood.* 2006; 108(2): 487–92. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-4388>

ОБЗОРЫ

84. Ishikawa F., Yasukawa M., Lyons B., Yoshida S., Miyamoto T., Yoshimoto G., et al. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor  $\gamma$  chain<sup>null</sup> mice. *Blood*. 2005; 106(5): 1565–73. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0516>
85. Zhang L., Kovalev G., Su L. HIV-1 infection and pathogenesis in a novel humanized mouse model. *Blood*. 2006; 109(7): 2978–81. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-033159>
86. Shultz L., Lyons B., Burzinski L., Gott B., Chen X., Chaleff S., et al. Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-scid IL2R $\gamma$ <sup>null</sup> mice engrafted with mobilized human hematopoietic stem cells. *J. Immunol.* 2005; 174(10): 6477–89. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.10.6477>
87. Cheng L., Ma J., Li J., Li D., Li G., Li F., et al. Blocking type I interferon signaling enhances T cell recovery and reduces HIV-1 reservoirs. *J. Clin. Invest.* 2016; 127(1): 269–79. <https://doi.org/10.1172/jci90745>
88. Cheng L., Yu H., Li G., Li F., Ma J., Li J., et al. Type I interferons suppress viral replication but contribute to T cell depletion and dysfunction during chronic HIV-1 infection. *JCI Insight*. 2017; 2(12): e94366. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94366>
89. Zhen A., Rezek V., Youn C., Lam B., Chang N., Rick J., et al. Targeting type I interferon-mediated activation restores immune function in chronic HIV infection. *J. Clin. Invest.* 2016; 127(1): 260–8. <https://doi.org/10.1172/jci89488>
90. Sutter K., Lavender K.J., Messer R.J., Widera M., Williams K., Race B., et al. Concurrent administration of IFN $\alpha$ 14 and CART in TKO-BLT mice enhances suppression of HIV-1 viremia but does not eliminate the Latent Reservoir. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 18089. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54650-9>
91. Lavender K.J., Pang W.W., Messer R.J., Duley A.K., Race B., Phillips K., et al. BLT-humanized C57BL/6 RAG2<sup>-/-</sup> $\gamma$ c<sup>-/-</sup> CD47<sup>-/-</sup> mice are resistant to GVHD and develop B- and T-cell immunity to HIV infection. *Blood*. 2013; 122(25): 4013–20. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-506949>
92. Latinovic O.S., Medina Moreno S., Hippler L.M., Zapata J.C., Redfield R.R. Humanized NSG mouse models of HIV-1 infection and pathogenesis. *Hum. Virol. Retrovirol.* 2016; 3(2). <https://doi.org/10.15406/jhvr.2016.03.00088>
93. Skelton J., Ortega-Prieto A., Dorner M. A Hitchhiker's guide to humanized mice: new pathways to studying viral infections. *Immunology*. 2018; 154(1): 50–61. <https://doi.org/10.1111/imm.12906>
94. Weichseldorfer M., Heredia A., Reitz M., Bryant J., Latinovic O. Use of humanized mouse models for studying HIV-1 infection, pathogenesis and persistence. *J. AIDS HIV Treat.* 2020; 2(1): 23–9. <https://doi.org/10.33696/aids.2.003>
95. Victor Garcia J. Humanized mice for HIV and AIDS research. *Curr. Opin. Virol.* 2016; 19: 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.06.010>
96. Karpel M., Boutwell C., Allen T. BLT humanized mice as a small animal model of HIV infection. *Curr. Opin. Virol.* 2015; 13: 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2015.05.002>
97. Choudhary S., Rezk N., Ince W., Cheema M., Zhang L., Su L., et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) viremia with reverse transcriptase and integrase inhibitors, CD4<sup>+</sup> T-cell recovery, and viral rebound upon interruption of therapy in a new model for HIV treatment in the humanized Rag2<sup>-/-</sup> $\gamma$ c<sup>-/-</sup> mouse. *J. Virol.* 2009; 83(16): 8254–8. <https://doi.org/10.1128/jvi.00580-09>
98. Neff C., Ndolo T., Tandon A., Habu Y., Akkina R. Oral pre-exposure prophylaxis by anti-retrovirals raltegravir and maraviroc protects against HIV-1 vaginal transmission in a humanized mouse model. *PLoS One*. 2010; 5(12): e15257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015257>
99. Ito M., Hiramatsu H., Kobayashi K., Suzue K., Kawahata M., Hioki K., et al. Nod/SCID/ $\gamma$ cnul mouse: An excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood*. 2002; 100(9): 3175–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2001-12-0207>
100. Hiramatsu H., Nishikomori R., Heike T., Ito M., Kobayashi K., Katamura K., et al. Complete reconstitution of human lymphocytes from cord blood CD34<sup>+</sup> cells using the nod/SCID/ $\gamma$ cnul mice model. *Blood*. 2003; 102(3): 873–80. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-09-2755>
101. Watanabe S., Terashima K., Ohta S., Horibata S., Yajima M., Shiozawa Y., et al. Hematopoietic stem cell-engrafted nod/SCID/IL2R $\gamma$ NULL mice develop human lymphoid systems and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral immune responses. *Blood*. 2006; 109(1): 212–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-017681>
102. Gillgrass A., Wessels J., Yang J., Kaushic C. Advances in humanized mouse models to improve understanding of HIV-1 pathogenesis and immune responses. *Front. Immunol.* 2021; 11: 617516. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617516>
103. Li Y., Masse-Ranson G., Garcia Z., Bruel T., Kök A., Strick-Marchand H., et al. A human immune system mouse model with robust lymph node development. *Nat. Methods*. 2018; 15(8): 623–30. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0071-6>
104. Honeycutt J., Wahl A., Baker C., Spagnuolo R.A., Foster J., Zakharova O., et al. Macrophages sustain HIV replication in vivo independently of T cells. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(4): 1353–66. <https://doi.org/10.1172/jci84456>
105. Cheng L., Ma J., Li G., Su L. Humanized mice engrafted with human HSC only or HSC and thymus support comparable HIV-1 replication, immunopathology, and responses to ART and immune therapy. *Front. Immunol.* 2018; 9: 817. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00817>
106. Godot V., Tcherakian C., Gil L., Cervera-Marzal I., Li G., Cheng L., et al. TLR-9 agonist and CD40-targeting vaccination induces HIV-1 envelope-specific B cells with a diversified immunoglobulin repertoire in humanized mice. *PLoS Pathog.* 2020; 16(11): e1009025. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009025>
107. Wessels J., Lajoie J., Cooper M., Omollo K., Felker A.M., Vitali D., et al. Medroxyprogesterone acetate alters the vaginal microbiota and microenvironment in a Kenyan sex worker cohort and is also associated with increased susceptibility to HIV-1 in humanized mice. *Dis. Model. Mech.* 2019; 12(10): dmm039669. <https://doi.org/10.1242/dmm.039669>
108. Veselinovic M., Preston Neff C., Mulder L., Akkina R. Topical gel formulation of broadly neutralizing anti-HIV-1 monoclonal antibody VRC01 confers protection against HIV-1 vaginal challenge in a humanized mouse model. *Virology*. 2012; 432(2): 505–10. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2012.06.025>
109. Veselinovic M., Yang K., LeCureux J., Sykes C., Remling-Mulder L., Kashuba A.D.M., et al. HIV pre-exposure prophylaxis: Mucosal tissue drug distribution of RT inhibitor Tenofovir and entry inhibitor Maraviroc in a humanized mouse model. *Virology*. 2014; 464–465: 253–63. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.07.008>
110. Kim K.C., Choi B.S., Kim K.C., Park K.H., Lee H.J., Cho Y.K., et al. A simple mouse model for the Study of Human Immunodeficiency virus. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2016; 32(2): 194–202. <https://doi.org/10.1089/aid.2015.0211>
111. Walsh N.C., Kenney L.L., Jangalwe S., Aryee K.E., Greiner D.L., Brehm M.A., et al. Humanized mouse models of clinical disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2017; 12: 187–215. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100332>
112. Holguin L., Echavarria L., Burnett J.C. Novel humanized peripheral blood mononuclear cell mouse model with delayed onset of graft-versus-host disease for preclinical HIV research. *J. Virol.* 2022; 96(3): e0139421. <https://doi.org/10.1128/jvi.01394-21>

113. Foster J., Garcia J. Role of Nef in HIV-1 replication and pathogenesis. *Adv. Pharmacol.* 2007; 55: 389–409. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(07\)55011-8](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(07)55011-8)
114. Hanna Z., Kay D., Cool M., Jothy S., Rebai N., Jolicœur P. Transgenic mice expressing human immunodeficiency virus type 1 in immune cells develop a severe AIDS-like disease. *J. Virol.* 1998; 72(1): 121–32. <https://doi.org/10.1128/jvi.72.1.121-132.1998>
115. Hanna Z., Kay D., Rebai N., Guimond A., Jothy S., Jolicœur P. Nef harbors a major determinant of pathogenicity for an AIDS-like disease induced by HIV-1 in transgenic mice. *Cell.* 1998; 95(2): 163–75. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81748-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81748-1)
116. Paris J., Singh H., Carey A., McLaughlin J. Exposure to HIV-1 Tat in brain impairs sensorimotor gating and activates microglia in limbic and extralimbic brain regions of male mice. *Behav. Brain Res.* 2015; 291: 209–18. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.05.021>
117. Wunderlich M., Chou F., Sexton C., Presicce P., Choungnet C.A., Aliberti J., et al. Improved multilineage human hematopoietic reconstitution and function in NSGS mice. *PLoS One.* 2018; 13(12): e0209034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209034>
118. Yoshihara S., Li Y., Xia J., Danzl N., Sykes M., Yang Y. Post-transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis driven by myeloid cytokines and vicious cycles of T-Cell and macrophage activation in humanized mice. *Front. Immunol.* 2019; 10: 186. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00186>
119. Ivic S., Rochat M., Li D., Audigé A., Schlaepfer E., Münz C., et al. Differential dynamics of HIV infection in humanized MISTRG versus MITRG mice. *ImmunoHorizons.* 2017; 1(8): 162–75. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1700042>
120. Van Rompay K. Evaluation of antiretrovirals in animal models of HIV infection. *Antiviral. Res.* 2010; 85(1): 159–75. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.07.008>
121. Veazey R.S. Microbicide safety/efficacy studies in animals: macaques and small animal models. *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2008; 3(5): 567–73. <https://doi.org/10.1097/coh.0b013e32830891bb>

### Информация об авторах

**Нагорных Алексей Михайлович**<sup>✉</sup> — к.вет.н., с.н.с. научной группы разработки экспериментальных моделей лаб. экспериментальной фармакологии отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, [nagornih@cmd.su](mailto:nagornih@cmd.su), <https://orcid.org/0000-0002-8320-2999>

**Тюменцева Марина Алексеевна** — к.б.н., зав. лаб. геномного редактирования отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3145-3702>

**Тюменцев Александр Игоревич** — к.б.н., зав. лаб. экспериментальной фармакологии отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0537-2586>

**Акимкин Василий Геннадиевич** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 05.07.2022;  
принята к публикации 04.10.2022;  
опубликована 30.10.2022

### Information about the authors

**Aleksey M. Nagornykh**<sup>✉</sup> — Cand. Sci. (Vet.), senior researcher, Scientific group of experimental models' development, Laboratory of experimental pharmacology, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, [nagornih@cmd.su](mailto:nagornih@cmd.su), <https://orcid.org/0000-0002-8320-2999>

**Marina A. Tyumentseva** — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of genome editing, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3145-3702>

**Aleksandr I. Tyumentsev** — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of experimental pharmacology, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0537-2586>

**Vasily G. Akimkin** — D. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 05.07.2022;  
accepted for publication 04.10.2022;  
published 30.10.2022