

ПРИЛОЖЕНИЕ

**Таблица III.** Описание мышинных ксенотрансплантационных моделей ВГВ-инфекции.

Название модели, ссылка	Линия мышей	Способ гуманизации	Преимущества	Недостатки
«Trimerга» [1]	СВ6F1/BNX	фрагменты ткани печени человека, инфицированные ВГВ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• универсальность модели (линия мышей/сайт трансплантации);</li> <li>• использование иммунокомпетентных мышей;</li> <li>• применимость в доклинических испытаниях (ДКИ) препаратов для лечения ВГВ-инфекции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• необходимость сложной подготовки мышей;</li> <li>• относительно низкий уровень виремии;</li> <li>• непродолжительность виремии</li> </ul>
– [2]	Nu/nu	подкожное введение культуры гепатоцитов HepAD38	<ul style="list-style-type: none"> <li>• контроль производства вируса;</li> <li>• использование перевиваемой культуры клеток;</li> <li>• экономически эффективна;</li> <li>• применимость в ДКИ специфических терапий ВГВ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие функциональной иммунной системы;</li> <li>• непродолжительность виремии</li> </ul>
– [3]	Rag-2M	первичная культура гепатоцитов, иммортализованная путем трансдукции Т-антигена SV40, с последующей трансфекцией полноразмерным геномом ВГВ (клон INBV6.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• долгосрочное выживание трансплантированных клеток;</li> <li>• использование перевиваемой неопухолевой культуры клеток;</li> <li>• долгосрочная виремия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• трудоемкость производства и отбора секретирующих ВГВ перевиваемых гепатоцитов человека;</li> <li>• относительно низкая приживаемость трансплантированных клеток;</li> <li>• низкая пролиферация трансплантированных клеток (отсутствие репопуляции печени)</li> </ul>
uPA/RAG-2 [4]	uPA/RAG-2	гепатоциты, выделенные из тканей печени взрослого донора	<ul style="list-style-type: none"> <li>• репопуляция печени гепатоцитами из ксенотрансплантата;</li> <li>• высокий уровень виремии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сложность создания гомозиготной колонии мышей uPa;</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>низкая эффективность размножения мышей;</li> <li>необходимость проведения трансплантации новорожденным мышам</li> </ul>
SCID Alb-uPA [5–6]	SCID Alb-uPA	гепатоциты, выделенные из тканей печени взрослого донора	<ul style="list-style-type: none"> <li>высокий уровень виремии;</li> <li>долгосрочная виремия;</li> <li>эффективная репопуляция печени гепатоцитами из ксенотрансплантата;</li> <li>заражение генномодифицированными <i>in vitro</i> штаммами ВГВ;</li> <li>применимость в ДКИ препаратов для лечения ВГВ-инфекции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>отсутствие контроля над экспрессией uPA, связанной с риском кровоизлияний;</li> <li>необходимость проведения трансплантации новорожденным мышам;</li> <li>низкая эффективность размножения мышей;</li> <li>отсутствие функциональной иммунной системы</li> </ul>
– [7–8]	Fah <sup>-/-</sup> Rag-2 <sup>-/-</sup> Il2rg <sup>-/-</sup>	гепатоциты, выделенные из тканей печени взрослого донора	<ul style="list-style-type: none"> <li>относительная простота обращения с животными;</li> <li>эффективная репопуляция печени гепатоцитами из ксенотрансплантата;</li> <li>регулирование репопуляции печени;</li> <li>применимость в ДКИ специфических терапий ВГВ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>необходимость высокой начальной дозы первичных гепатоцитов;</li> <li>отсутствие функциональной иммунной системы</li> </ul>
A2/NSG-hu HSC/Hep [9]	A2/NSG	введение CD34 <sup>+</sup> гематопоэтических стволовых клеток и прогениторных клеток печени человека с последующим лечением антителами против Fas мышей	<ul style="list-style-type: none"> <li>развитие полного жизненного цикла ВГВ;</li> <li>моделирование ХГВ и фиброза печени;</li> <li>функциональная иммунная система человека;</li> <li>применимость в ДКИ специфических терапий ВГВ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>необходимость проведения трансплантации новорожденным мышам;</li> <li>более низкие уровни репопуляции человеческими гепатоцитами в сравнении с другими моделями</li> <li>относительно низкий уровень виремии</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• нехватка доступных сингенных человеческих гемопоэтических стволовых клеток</li> </ul>
HIS-HUHEP [10–11]	BALB/c Rag2 <sup>-/-</sup> Il2rg <sup>-/-</sup> SirpaNOD Alb-uPAtg/tg	введение человеческих гемопоэтических стволовых клеток в печень облученным новорожденным детенышам с последующей имплантацией человеческих гепатоцитов взрослого	<ul style="list-style-type: none"> <li>• развитие полного жизненного цикла ВГВ;</li> <li>• стабильный печеночный химеризм;</li> <li>• высокие уровни репликации ВГВ;</li> <li>• моделирование ХГВ;</li> <li>• применимость в ДКИ специфических терапий ВГВ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• необходимость проведения трансплантации новорожденным мышам;</li> <li>• относительно слабый иммунный ответ против ВГВ;</li> <li>• отсутствие терминальной стадии заболеваний печени;</li> <li>• нехватка доступных сингенных человеческих гемопоэтических стволовых клеток</li> </ul>
hBMSC-FRG [12]	Fah <sup>-/-</sup> Rag-2 <sup>-/-</sup> IL-2Rγc <sup>-/-</sup> SCID (FRG)	трансплантация стволовых клеток костного мозга (hBMSC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• простота изоляции и дифференцировки hBMSC в гепатоциты <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>;</li> <li>• высокая воспроизводимость и стабильность модельной системы;</li> <li>• развитие полного жизненного цикла ВГВ;</li> <li>• установление почти пожизненной (56 недель) ХГВ;</li> <li>• развитие устойчивой виремии и иммунного ответа против инфекции ВГВ;</li> <li>• развитие терминальной стадии заболеваний печени (цирроз);</li> <li>• генерация устойчивых иммунных и воспалительных реакций человека</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• неясный механизм, касающийся происхождения человеческих иммунных клеток;</li> <li>• более низкие уровни антител, специфичных к антигену ВГВ, в сравнении с человеком</li> </ul>

**Таблица П2.** Описание клеточных моделей ВГВ-инфекции

Клеточная линия	Моделирование этапов инфекции ВГВ			Недостатки		
	Проникновение вируса	Образование ккзДНК	Репликация вируса			
Первичные гепатоциты человека	да	да	да	ограниченная доступность биоматериала; различия между культурами гепатоцитов взятых от разных доноров; быстро теряют восприимчивость к ВГВ; требуют модификации условий культивации для сохранения жизнеспособности более месяца		
Культуры гепатомы человека						
Huh-7	не происходит	да	через внесенные гены	отличаются от первичных гепатоцитов в физиологических функциях, что влияет на экстраполяцию результатов; онкогенное происхождение культур осложняет изучение механизмов канцерогенного действия ВГВ	невозможность изучать механизмы проникновения ВГВ	
HepG2 и ее производные	не происходит	да	через внесенные гены			
HepaRG	да	да	да	необходимость длительного культивирования в специализированных условиях для создания восприимчивых клеток	необходимость генной модификации для создания восприимчивых клеток	
Модифицированные NTCP клеточные культуры	Huh7-NTCP	да	да			да
	HepG2-NTCP	да	да			да
	HepG2-NTCP-sec+	да	да	да		

Клеточные линии животных

Клеточные линии животных					
Первичные гепатоциты тупайи		да	да	да	быстро теряют восприимчивость к ВГВ; сложность в сохранении длительной жизнеспособности клеток при культивировании
Гепатоциты обыкновенных игрунок	доставка генома ВГВ (Adv)	не происходит	да	через внесенные гены	необходимость в модификации клеток для сохранения жизнеспособности; ортолог NTCP не обеспечивает проникновение ВГВ
	для HBV/WMHBV pre-S1	да	да	да	
Первичные гепатоциты сурков (WHV)		да	да	да	экстраполяция полученных результатов затруднена геномными различиями между ВГВ и WHV
Первичные гепатоциты уток (DHBV)		да	да	да	экстраполяция полученных результатов затруднена геномными различиями между ВГВ и DHBV

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ilan, E., Burakova, T., Dagan, S., Nussbaum, O., Lubin, I., Eren, R., Ben-Moshe, O., Arazi, J., Berr, S., Neville, L., Yuen, L., Mansour, T. S., Gillard, J., Eid, A., Jurim, O., Shouval, D., Reisner, Y., and Galun, E. (1999) The hepatitis B virus-trimera mouse: a model for human Hbv infection and evaluation of anti-Hbv therapeutic agents, *Hepatology*, **29**, 553-562, doi: 10.1002/hep.510290228.
2. Feitelson, M. A., Clayton, M. M., Sun, B., and Schinazi, R. F. (2007) Development of a novel mouse model to evaluate drug candidates against hepatitis B virus, *Antiviral Chem. Chemother.*, **18**, 213-223, doi: 10.1177/095632020701800405.
3. Brown, J. J., Parashar, B., Moshage, H., Tanaka, K. E., Engelhardt, D., Rabbani, E., Roy-Chowdhury, N., and Roy-Chowdhury, J. (2000) A long-term hepatitis B viremia model generated by transplanting nontumorigenic immortalized human hepatocytes in Rag-2-deficient mice, *Hepatology*, **31**, 173-181, doi: 10.1002/hep.510310126.
4. Dandri, M., Burda, M. R., Török, E., Pollok, J. M., Iwanska, A., Sommer, G., Rogiers, X., Rogler, C. E., Gupta, S., Will, H., Greten, H., and Petersen, J. (2001) Repopulation of mouse liver with human hepatocytes and *in vivo* infection with hepatitis B virus, *Hepatology*, **33**, 981-988, doi: 10.1053/jhep.2001.23314.
5. Meuleman, P., Libbrecht, L., De Vos, R., De Hemptinne, B., Gevaert, K., Vandekerckhove, J., Roskams, T., and Leroux-Roels, G. (2005) Morphological and biochemical characterization of a human liver in a uPA-SCID mouse chimera, *Hepatology*, **41**, 847-856, doi: 10.1002/hep.20657.
6. Tsuge, M., Hiraga, N., Takaishi, H., Noguchi, C., Oga, H., Imamura, M., Takahashi, S., Iwao, E., Fujimoto, Y., Ochi, H., Chayama, K., Tateno, C., and Yoshizato, K. (2005) Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus, *Hepatology*, **42**, 1046-1054, doi: 10.1002/hep.20892.
7. Bissig, K.-D., Le, T. T., Woods, N.-B., and Verma, I. M. (2007) Repopulation of adult and neonatal mice with human hepatocytes: A chimeric animal model, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 20507-20511, doi: 10.1073/pnas.0710528105.
8. Bissig, K.-D., Wieland, S. F., Tran, P., Isogawa, M., Le, T. T., Chisari, F. V., and Verma, I. M. (2010) Human liver chimeric mice provide a model for hepatitis B and C virus infection and treatment, *J. Clin. Invest.*, **120**, 924-930, doi: 10.1172/JCI40094.
9. Bility, M. T., Cheng, L., Zhang, Z., Luan, Y., Li, F., Chi, L., Zhang, L., Tu, Z., Gao, Y., Fu, Y., Niu, J., Wang, F., and Su, L. (2014) Hepatitis B virus infection and

immunopathogenesis in a humanized mouse model: induction of human-specific liver fibrosis and M2-like macrophages, *PLoS Pathog.*, **10**, e1004032, doi: 10.1371/journal.ppat.1004032.

10. Strick-Marchand, H., Dusséaux, M., Darche, S., Huntington, N. D., Legrand, N., Masse-Ranson, G., Corcuff, E., Ahodantin, J., Weijer, K., Spits, H., Kremsdorf, D., and Di Santo, J. P. (2015) A novel mouse model for stable engraftment of a human immune system and human hepatocytes, *PLOS ONE*, **10**, e0119820, doi: 10.1371/journal.pone.0119820.
11. Dusséaux, M., Masse-Ranson, G., Darche, S., Ahodantin, J., Li, Y., Fiquet, O., Beaumont, E., Moreau, P., Rivière, L., Neuveut, C., Soussan, P., Roingeard, P., Kremsdorf, D., Di Santo, J. P., and Strick-Marchand, H. (2017) Viral load affects the immune response to HBV in mice with humanized immune system and liver, *Gastroenterology*, **153**, 1647-1661.e1649, doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.034.
12. Yuan, L., Jiang, J., Liu, X., Zhang, Y., Zhang, L., Xin, J., Wu, K., Li, X., Cao, J., Guo, X., Shi, D., Li, J., Jiang, L., Sun, S., Wang, T., Hou, W., Zhang, T., Zhu, H., Zhang, J., Yuan, Q., et al. (2019) HBV infection-induced liver cirrhosis development in dual-humanised mice with human bone mesenchymal stem cell transplantation, *Gut*, **68**, 2044-2056, doi: 10.1136/gutjnl-2018-316091.