

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.36 + 612.017

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В.С. Рудаков¹, С.Э. Восканян¹, И.И. Еремин¹, Р.В. Деев^{2,3}

ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, г. Москва (1)

Институт стволовых клеток человека, г. Москва (2)

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань (3)

Острая печеночная недостаточность – симптомокомплекс (синдром), развивающийся вследствие острого поражения паренхимы печени, которое сопровождается резкой утратой функции печени, что часто проявляется печеночной энцефалопатией и может вызвать полиорганную недостаточность с высоким риском смертельного исхода. Лечение тяжелой острой печеночной недостаточности остается наиболее сложной проблемой в клинической практике. Для разработки новых препаратов и подходов к лечению пациентов с данной патологией необходимы воспроизводимые экспериментальные модели, максимально соответствующие реальным проявлениям болезни. В обзоре рассматриваются и критически оцениваются различные подходы к исследованию острой печеночной недостаточности в моделях у животных.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, модели на животных, хирургическая модель, химическая модель.

Острая печеночная недостаточность (ОПН) является жизнеугрожающим клиническим синдромом, причиной которого является, как правило, массивный некроз печени. Наиболее частым этиологическим фактором развития данного состояния являются вирусные гепатиты, разнообразные токсины, некоторые лекарственные вещества и наркотики. Нередко к ОПН приводят тяжелые травмы, обширные резекции печени, выполняемые по поводу образований печени (гемангиомы, рак печени, метастазы и др.). Несмотря на тот факт, что современные консервативные методы лечения ОПН в отделениях интенсивной терапии и в специализированных гепатологических отделениях позволяют достигать терапевтической эффективности и существенного снижения смертности, в тяжелых случаях консервативная терапия не эффективна и единственным эффективным методом лечения ОПН является ортотопическая трансплантация печени [17]. Вместе с этим для здра-

воохранения многих стран, включая Россию, сохраняет актуальность проблема нехватки донорских органов. Немаловажным недостатком аллогенной трансплантации является то, что пациенты после пересадки органа вынуждены пожизненно принимать иммуносупрессивные препараты, которые обладают выраженными побочными эффектами. Таким образом, необходимость в разработке новых препаратов и способов лечения ОПН остается актуальным, а для этого необходима адекватная экспериментальная модель.

За последние 30 лет было разработано несколько различных экспериментальных моделей ОПН у животных, но при этом каждая модель отражает лишь часть особенностей ОПН, не воспроизводя все аспекты патогенеза данного состояния. Следовательно, разработка новых моделей ОПН для тестирования новых и оптимизирования имеющихся способов лечения является актуальной. В данном обзоре

представлены различные модели, внедренные в практику экспериментальной хирургии на сегодняшний день.

Модели на животных

Неоднократно предпринимались попытки создать универсальную и легко воспроизводимую модель ОПН. Для этого использовали различные виды животных, разнообразие хирургических приемы и гепатотоксичные препараты. Однако, в настоящее время, унифицированной модели, которая бы полностью воспроизводила ОПН человека не существует [21].

Экспериментальные модели ОПН, согласно критериям J. Terblanch и R. Nickman 1991 г. должны отвечать следующим критериям: 1) быть обратимыми (т.е. лечение может привести к полному восстановлению печеночных функций и улучшить выживаемость); 2) быть воспроизводимыми; 3) в случае наступления гибели животного, должна иметься возможность клинического, биохимического и морфологического (гистологического) анализов; 4) модель должна давать возможность «терапевтического окна» – т.е. между наступлением массивного повреждения органа и смертью должно иметься время для осуществления лечебных манипуляций; 5) модель должна быть сформирована у животных адекватного размера (достаточного для получения образцов крови и тканей во время лечения); 6) нести минимальный риск для здоровья персонала, проводящего исследование [16].

Экспериментальные модели принято подразделять на: 1) хирургические; 2) химические; 3) другие.

Хирургические модели

Первые документированные попытки создания хирургической модели ОПН, были осуществлены O. Minkowski et al. [5], который в 1886 г. выполнил гепатэктомию у гуся и описал появление судорог и комы после данной операции. F.C. Mann et al. в 1921 г. представил подробную клиническую картину ОПН у собак после удаления печени [4]. По мере совершенствования хирургических возможностей, были разработаны модели, для постановки которых применяется сосуди-

стая техника. Первый опыт создания портокавального анастомоза «бок в бок» для сброса крови минуя печень была произведена M. Hahn et al. В 1893 г. [5]. Однако, данная операция лишь ухудшала функцию органа, но не приводила к появлению признаков ОПН (выраженной энцефалопатии (прекома, кома), коагулопатии, значительного повышения уровня печеночных ферментов и т.д.). В дальнейшем предприняли лигирование воротной вены с формированием портокавального анастомоза по типу «конец в бок» в сочетании с лигированием печеночной артерии, что приводило к появлению комы у крыс, которая длилась в течение 1 часа, а смерть животного наступала в среднем через 10 часов [5].

Современные хирургические модели целесообразно подразделить на 3 группы: резекция печени и гепатэктомия, полная и частичная деваскуляризация печени и модели, сочетающие в себе резекцию и печени и деваскуляризацию.

Гепатэктомия – удаление всей печени. После данной операции животное живет в среднем 15-26 часов. ОПН проявляется выраженной энцефалопатией и комой [16]. В первых работах описывающих моделирование ОПН путем выполнения гепатэктомии описанную F. C. Mann et al. 1921 г. [4], гепатэктомия производилась у собак, техника выполнения данной операций была сложной, многоэтапной, что приводило к значительной хирургической травме, которая сама по себе может повлиять на проявления ОПН у животных. Поэтому в дальнейшем были созданы и описаны одноэтапные минимально травматичные модели. Так F. Filipponi et al. 1999 г. показали возможность выполнения гепатэктомии, сопровождающуюся минимальными изменениями в гемодинамике и гематологических параметрах без необходимости переливания крови [5]. Гепатэктомия, так же была выполнена у крыс, кроликов, собак и свиней [4].

Клиническим эквивалентом гепатэктомии является массивное механическое повреждение печени в результате травмы или при нарушении первичной функции

трансплантата. Ее преимуществами являются хорошая воспроизводимость и возможность *in vivo* исследовать аппараты «искусственной печени» в отсутствии токсических препаратов и токсинов, выделяемых поврежденной печенью [19]. Однако данная модель не лишена недостатков, поскольку является необратимой; кроме того, после удаления печени в крови отсутствуют токсические вещества и большое количество воспалительных факторов, которые играют важную роль в патогенезе ОПН. Показано, что после гепатэктомии биохимические изменения происходят только за 2-4 часа до смерти.

В современных моделях ОПН у свиней гепатэктомия выполняется единым блоком с формированием Y-образного анастомоза между портальной, кавальной и внутригрудным отделом полой вены. Данная модель позволяет выполнить гепатэктомию с минимальной кровопотерей без выполнения экстракорпорального шунтирования [4].

Резекция печени. Самой известной и широко распространенной моделью, которая используется сегодня, является модель, предложенная в 1931 году G.M. Higgins и R.M. Anderson. Ими выполнен и описан процесс резекции 70% печени и ее регенерации после этого. На протяжении более 80 лет эта модель остается основной и именно на ней в основном происходит изучение процессов регенерации и доклинические испытания лекарств для лечения ОПН и других заболеваний печени [23]. Модели с 70% резекцией печени были разработаны и у других животных, включая мышей, собак и свиней [4, 12, 13]. При правильном выполнении данной операции летальности не наблюдается [4].

Используются модели с другим объемом резекции. Пороговое количество тканей органа, удаление которого вызывает минимальную реакцию, составляет 2-10%. При резекции менее 30% печени регенерация протекает медленно. Удаление более 85% органа сопровождается высокой летальностью [1]. Так при резекции 90% печени у крыс, без лечения все крысы умирают в течение 48 часов [11].

Не смотря на это, модель с резекцией 90% печени у крыс считается относительно успешной, так как модель воспроизводима, сопровождается развитием ОПН, при адекватном лечении можно добиться 33% выживаемости [11]. В частности, именно данная модель применена в работах для оценки эффективности лечения ОПН различными клеточными продуктами [11].

Модели с полной или частичной деваскуляризацией печени и модели, сочетающие резекцию печени и деваскуляризацию. Практически все модели с деваскуляризацией печени являются трудоемкими. Использование крупных животных затруднительно по этическим и экономическим соображениям, а эксперименты на мелких животных требуют применения микрохирургической техники и специального оборудования.

Первые модели создавались с полной деваскуляризацией печени, выполнялся портокавальный анастомоз «конец в бок» в сочетании с лигированием печеночной артерии. Однако продолжительность жизни животных после такой операции не превышала 10 -19 ч (в зависимости от вида животного) [5]. В дальнейшем исследования были направлены на создание обратимой модели с временной ишемией. Так М.К. Misra et al. 1972 г. описали данную модель у собак, которым был сформирован портокавальный анастомоз по типу «конец в бок» с последующим временным пережатием печеночной артерии [5].

Описана модель, сочетающая в себе резекцию 75-80% печени с временной ишемией у свиней [4]. Также резекцию 70% печени выполняют в сочетании с лигированием общего желчного протока [3]. Однако следует отметить, что с усложнением модели она становится трудно воспроизводимой и требует наличия хирургических навыков.

Активное внедрение микроинструментов послужило толчком к созданию новых экспериментальных моделей и значительно облегчило технику операции при создании известных ранее моделей. Так, на крысах описано выполнение портокавального шунтирования, резекции

внепеченочных желчных протоков, частичной, субтотальной и тотальной гепатэктомии, гетеротопической и ортотопической трансплантации печени [22].

Химические модели

Большая часть токсических химических веществ приводит к мозаичному повреждению печени, при котором некротизируются центральные либо периферические зоны долек. Для моделирования ОПН может потребоваться их повторное введение. В большинстве случаев печень регенерирует до нормальной, не измененной структуры ткани с постоянным числом ее структурно-функциональных единиц (долек). В других случаях, обычно при более длительном воздействии веществ, после регенерации нарушается архитектоника ткани печени с образованием цирроза [25]. Основными химическими моделями являются введение: ацетаминофена [14]; D-галактозамина [10]; четыреххлористого углерода (ЧХУ, CCl_4) [25]; тиацетамида (ТАА) [16]; азоксиметана [6], конканавалина А [23].

Ацетоминофен (парацетамол). Ацетоминофен — широко распространенное лекарственное средство, которое в высоких дозах может вызвать повреждение печени. Передозировка ацетоминофена является основной причиной возникновения ОПН в США и ряде стран Европы [4, 14]. Описано использование данной модели для оценки эффективности клеточной терапии [5]. В зависимости от вида и возраста животного токсический эффект препарата проявляется по-разному, в связи с чем данная модель трудновоспроизводима. Описано усиление гепатотоксического эффекта препарата при его применении в сочетании с фенobarбиталом и 3-метилхолантроном [4]. Модель требует сложных схем введения и регулярного контроля уровней метгемоглобина и ацетаминофена в крови. У мелких животных подобный контроль существенно ограничен в связи с малым объемом циркулирующей крови. Модель сложно воспроизводима. Несмотря на вышеописанные недостатки, она остается актуальной, так как хорошо воспроизводит ОПН, вызванную отравлением парацетамолом у людей [14].

D-галактозамин. D-галактозамин — молекула, метаболизирующаяся через галактозный путь в печени, вызывая при этом различные биохимические изменения и некроз печени [5]. Введение D-галактозамина с целью повреждения печени применялось как у мелких, так и у крупных животных [10, 7]. Установлены межвидовые различия в чувствительности к данному препарату, кроме того, промежутки времени от начала применения до смерти животного различаются даже в пределах вида; препарат является дорогим для использования при масштабных экспериментах и несет риск для здоровья исследователей [16].

CCl_4 . Токсичность данного вещества была подробно изучена на различных животных и при различных путях введения [4]. При использовании CCl_4 в зависимости от дозы и продолжительности воздействия можно моделировать как острую, так и хроническую печеночную недостаточность [25, 2, 8]. CCl_4 вызывает некроз гепатоцитов центральной и частично промежуточной зон долек всего органа, что составляет приблизительно 40-50% объема печени. Показано, что восстановление структуры и функции происходит за счет оставшихся неповрежденных гепатоцитов средних и периферических зон, которые делятся и мигрируют на место погибших клеток. Через несколько дней тканевые дефекты полностью замещаются. Для усиления токсического эффекта некоторые исследователи сочетают CCl_4 с фенobarбиталом [4]. При моделировании хронической печеночной недостаточности описано формирование выраженных соединительнотканых перегородок между дольками, формирование ложных долек, такая модель может рассматриваться как эквивалент цирроза печени; впрочем, в данном случае характерно самостоятельное восстановление ангиоархитектоники и структурно-функциональных единиц органа.

CCl_4 является токсичным для легких, почек и других органов [16].

ТАА. Описано, что ТАА в низких дозировках приводит к апоптозу гепатоцитов, а при увеличении дозы, освобождая

ются свободные радикалы приводя к перекисному окислению липидов и центролобулярным некрозам [16]. ТАА широко используется для моделирования ОПН у мышей и крыс, при его применении у других животных клиническая и гистологическая картина весьма вариабельны. У крыс клиническая картина проявляется энцефалопатией, метаболическим ацидозом, повышением уровня трансаминаз, коагулопатией, а гистологически – центролобулярными некрозами. Показана возможность моделирования хронической печеночной недостаточности при длительном введении данного препарата [14].

Азоксиметан. Применение азоксиметана у мышей вызывает ОПН сходную, по клиническим проявлениям, с человеческим. Было показано, что у мышей уменьшается двигательная активность, отмечается потеря выпрямительного и роговичного рефлексов, появляется гипераммониемическая энцефалопатия, развивается спонтанная гипотермия, характерная для ОПН других видов животных и человека. Эти результаты показывают, что применение азоксиметана позволяет создать модели для изучения церебральных осложнений ОПН [6].

Конканавалин А. Одна инъекция конканавалина А (в дозе 15 мг/кг при внутривенном введении) может вызвать повреждение печени и воспроизвести проявления ОПН, воздействуя на иммунные клетки, включающие в себя макрофаги, активированные CD4⁺ Т-клетки [19]. Использование данной модели показало, что супрессор цитокинового сигнала-1 (SOCS1) играет важную роль в возникновении фульминантного гепатита, а индукция экспрессии SOCS1 может являться средством для лечения данного заболевания [19].

В целом данная модель предназначена для оценки эффективности лечения ОПН иммунной этиологии [23].

Другие модели

Вирусные модели. Несмотря на то, что вирусные гепатиты являются основной причиной ОПН во многих странах, использование инфекционных агентов в разработке моделей ОПН потерпело неудачу [4]. Только использование транс-

генных мышей с гиперэкспрессией белков вируса гепатита В (HBV) или BALB/cj мышей инфицированных MHV-3 позволили создать вирус-индуцированную ОПН [4]. В связи с небольшим размером экспериментальных животных их использование для оценки эффективности аппарата искусственной печени затруднительно [16]. Несмотря на это, модель является актуальной для создания экспериментальной ОПН вирусной этиологии и применяется в настоящее время [17].

Относительно недавно появились новые модели ОПН, создаваемые при помощи экспериментально индуцированной вирусной геморрагической болезни кролика (ВГБК). Вирус ВГБК является членом семейства Caliciviridae, который вызывает острое смертельное заболевание у диких и домашних кроликов. ВГБК – вирусный гепатит, который клинически и путем передачи сходен с фульминантными вирусными гепатитами В, С и Е у человека. Указанный вирус не размножается в клетках любых других позвоночных и на сегодняшний день данных о том, что он может передаваться человеку нет. ВГБК характеризуется высокой контагиозностью и смертностью, достигающей 90% [4]. Данная модель имеет достаточное терапевтическое окно. Кроме того, использование кроликов позволяет осуществлять неоднократное получение образцов крови во время эксперимента [4]. Таким образом, данная модель является наиболее предпочтительной для оценки ОПН вирусной этиологии.

Смешанные модели. Описаны различные модели, сочетающие применение различных препаратов с хирургической техникой. Так описана 70% резекция печени и применение эндотоксина у крыс, а также перевязка печеночной артерии в сочетании с внутрипортальным введением CCl₄ [4].

Заключение

В настоящее время существует большое количество моделей острой печеночной недостаточности, однако ни одна из них не является идеальной и универсальной. Каждая из них имеет свои недостатки и преимущества. Так, хирургические

модели не всегда являются обратимыми и хорошо воспроизводимыми, они во многом зависят от хирургических навыков исследователя. Кроме того, такие модели как гепатэктомия, характеризуются бедным спектром медиаторов воспаления, не соответствующем типичной острой печеночной недостаточности, что ограничивает применение данной модели в изучении патофизиологии печеночной недостаточности. В тоже время данная модель вполне может быть использована с целью изучения аппаратов «искусственной печени». Недостатков, связанных с медиаторами воспаления, лишены модели с ишемией печени и модели, сочетающие в себе резекцию печени и деваскуляризацию, однако при усложнении модели снижается ее воспроизводимость. Химические модели лишены вышеописанных недостатков, однако при воспроизведении данных моделей особую сложность представляет подбор и корректировка дозы гепатотоксического химического агента, и кроме того – их влияние весьма вариабельно; многие из препаратов являются ядами и потенциально опасны для исследователя.

Несомненно выбор модели должен определяться задачами конкретного эксперимента. Представляется обоснованным, что для оценки аппаратов «искусственной печени» более предпочтительны модели на основе гепатэктомии. Для изучения острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени более актуальными являются модели с резекцией печени, а для оценки эффективности терапии при острой печеночной недостаточности вирусной этиологии – модели с использованием различных вирусов, при острой печеночной недостаточности токсической этиологии – химические модели. Таким образом, при планировании исследования для оценки эффективности терапии необходимо, использовать модель (или несколько моделей) наиболее полно соответствующую замыслу исследования.

Литература

1. A rat model for acute hepatic failure / Y. He [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2003. – Vol. 2. – P. 423-425.
2. Adipose derived mesenchymal stem cells efficiently rescue carbon tetrachloride-induced acute liver failure in mouse / L. Deng [et al.] // *Scientific World Journal.* – 2014. – Vol. 103. – P. 643.
3. Allogenic hepatocyte transplantation in immunomodulated Lewis rats with acute liver insufficiency following hepatectomy / M.N. Moharib [et al.] // *J Egypt Soc Parasitol.* – 2014. – Vol. 44. – P. 221-228.
4. An overview of animal models for investigating the pathogenesis and therapeutic strategies in acute hepatic failure / M. J. Tunon [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 3086-3098.
5. Animal models of fulminant hepatic failure: a critical evaluation / P.N. Newsome [et al.] // *Liver Transpl.* – 2000. – №6. – P. 21-31.
6. Bélanger M. Neurobiological characterization of an azoxymethane mouse model of acute liver failure / M. Bélanger, J. Côté, R. F. Butterworth // *Neurochem. Int.* – 2006. – Vol. 48. – P. 434-440.
7. C/EBP homologous protein (CHOP) contributes to hepatocyte death via the promotion of ERO1 α signalling in acute liver failure / J. Rao [et al.] // *Biochem. J.* – 2015. – Vol. 1. – P. 369-378.
8. Enhanced sedative efficacy and delayed recovery in propofol anesthesia in a rat model of hepatic cirrhosis / X. Chen [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8. – P. 5723-5730.
9. Hybrid bioartificial liver support in cynomolgus monkeys with D-galactosamine-induced acute liver failure / Z. Zhang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 399-406.
10. Isolation of a Bone Marrow-Derived Stem Cell Line with High Proliferation Potential and Its Application for Preventing Acute Fatal Liver Failure / M. Masahiro [et al.] // *STEM. CELLS.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2855-2863.
11. Liver regeneration after major hepatectomy. Evaluation of dogs hepatectomy / B.A. Mohamed [et al.] // *Tunis Med.* – 2005. – Vol. 83. – P. 556.
12. Martins P. N. Rodent models of partial hepatectomies / P.N. Martins, T.P.

- Theruvath, P. Neuhaus // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 28. – P. 3-11.
13. Metformin Ameliorates Acetaminophen Hepatotoxicity via Gadd45 β -Dependent Regulation of JNK Signaling in Mice / Y. H. Kim [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 63. – P. 11.
14. Models of Drug-induced Liver Injury for Evaluation of Phytotherapeutics and Other Natural Products / H. Jaeschke [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 55. – P. 279-289.
15. Rahman T. M. Animal models of acute hepatic failure / T. M. Rahman, H. J. Hodgson // *Int. J. ExpPathol.* – 2000. – Vol. 81. – P. 145-157.
16. Recent advances in management of acute liver failure / C. Panackel [et al.] // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 19. – P. 27-33.
17. SOCS3 expression correlates with severity of inflammation in mouse hepatitis virus strain 3-induced acute liver failure and HBV-ACLF / Y. Li [et al.] // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 3. – P. 348-353.
18. Sosef M. N. Total hepatectomy model in pigs: revised method for vascular reconstruction using a rigid vascular prosthesis / M. N. Sosef, T. M. van Gulik // *EurSurg Res.* – 2004. – Vol. 36. – P. 8-12.
19. Suppressor of cytokine signaling 1 protects mice against concanavalin A-induced hepatitis by inhibiting apoptosis / T. Torisu [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1644-1654.
20. The liver protective effect of methylprednisolone on a new experimental acute-on-chronic liver failure model in rats / C. Hu [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 46. – P. 928-935.
21. The value of microsurgery in liver research / M. A. Aller [et al.] // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1132-1140.
22. Therapeutic effect of transplanting magnetically labeled bone marrow stromal stem cells in a liver injury rat model with 70%-hepatectomy / Xiao-Wu Chen [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2012. – Vol. 18. – P. 275-382.
23. Tonsil-derived mesenchymal stem cells alleviate concanavalin A-induced acute liver injury / K.H. Ryu [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2014. – Vol. 1. – P. 143-154.
24. Weber L.W. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model / L.W. Weber, M. Boll, A. Stampfl // *Grit. Rev. Toxicol.* – 2003. – Vol. 33. – P. 5-36.

EXPERIMENTAL MODELS OF ACUTE LIVER FAILURE

V.S. Rudakov, S.E. Voskanyan, I.I. Eremin, R.V. Deev

Acute liver failure is a result of massive hepatic necrosis, accompanied by development of hepatic encephalopathy and can cause multiple organ failure with a high risk of death. Treatment of severe acute liver failure remains the most difficult clinical problem. Reproducible experimental model is required to develop new drugs and strategies of treatment of this pathology. Animal model must be close to clinical practice. This review critically examines many of the models described in the literature and discusses the surrounding issues.

Keywords: *acute liver failure, animal models, surgical model, chemical model.*

Рудаков В.С. – врач-хирург хирургического отделения органного донорства ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
E-mail: Rudakov_VC@list.ru

Восканян С.Э. – д.м.н., рук. центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Еремин И.И. – к.м.н., рук. центра биомедицинских технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Деев Р.В. – к.м.н., директор по науке ПАО «Институт стволовых клеток человека», г. Москва; ассист. кафедры общей морфологии и патологии Института фундаментальной биологии и медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань.