1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Порядок сбора, упаковки, хранения, транспортирования и проведения лабораторного анализа биологического материала от больных (и умерших) пациентов с подозрением на тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС)

Методические указания
МУ 1.3.1877—04

gost.e-ecolog.ru

1. Разработаны: Департаментом госсанэпиднадзора Минздрава России (М. П. Шевырева, Ю. М. Федоров); Федеральным центром госсанэпиднадзора Минздрава России (Е. Н. Беляев, И. В. Брагина, Э. Ф. Опочинский, М. В. Зароченцев, Т. В. Воронцова); ЦНИИ эпидемиологии Минздрава России (В. В. Малеев, Н. А. Семина, Г. А. Шипулин); Центром специальной лабораторной диагностики и лечения особо опасных и экзотических инфекционных заболеваний (В. И. Марков, В. А. Меркулов).

2. Рекомендованы к утверждению Комиссией по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (протокол № 22 от 30.01.04).

3. Утверждены и введены в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации – Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Г. Г. Онищенко 4 марта 2004 г.

4. Введены впервые.

Содержание

1. Область применения 126
2. Общие требования 126
3. Координация деятельности учреждений, осуществляющих диагностику ТОРС 126
4. Правила сбора клинического (секционного) материала 127
5. Упаковка и транспортирование образцов 127
6. Порядок проведения лабораторных исследований 128
7. Библиографические данные 130

Приложение 1. Список референтных лабораторий для проведения лабораторной диагностики ТОРС 131

Приложение 2. Список стран, в которых были зарегистрированы случаи ТОРС 131

Приложение 3. Способы взятия, условия хранения и транспортирования клинического материала для лабораторной диагностики ТОРС 132

Приложение 4. Направление на лабораторное исследование с целью диагностики ТОРС 136

УТВЕРЖДАЮ
Главный государственный санитарный врач Российской Федерации,
Первый заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации
Г. Г. Онищенко
4 марта 2004 г.
Дата введения: 4 марта 2004 г.

1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Порядок сбора, упаковки, хранения, транспортирования и проведения лабораторного анализа биологического материала от больных (и умерших) пациентов с подозрением на тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС)

Методические указания
МУ 1.3.1877—04

1. Область применения

1.1. В настоящих методических указаниях определены порядок сбора, правила упаковки, хранения, транспортирования и лабораторной диагностики биологического материала от больных (и умерших) пациентов с подозрением на тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС).

1.2. Методические указания предназначены для специалистов органов и учреждений государственной санитарно-эпидемиологической службы и лечебно-профилактических организаций, независимо от организационно-правовых форм и форм собственности.

2. Общие требования

Все работы по сбору, транспортированию и подготовке проб клинического и секционного материала осуществляют в строгом соответствии с требованиями СП 1.3.1285—03 «Безопасность работы с микроорганизмами I—II групп патогенности (опасности)», СП 1.2.036—95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I—IV групп патогенности», МУ 1.3.1794—03 «Организация работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного микроорганизмами I—II групп патогенности».

3. Координация деятельности учреждений, осуществляющих диагностику ТОРС

3.1. Первичное исследование материала от пациентов (умерших) методом ОТ-ПЦР и ИФА проводят на базе учреждений госсанэпиднадзора в субъектах РФ в соответствии с порядком, указанным в п. 6.

3.2. При получении положительных результатов исследований материал направляют в референтные лаборатории (прилож. 1) для подтверждающего тестирования и депонирования. При этом:

• получение отрицательных результатов в подтверждающих тестах служит основанием для исключения диагноза ТОРС. При получении положительных результатов подтверждающих тестов диагноз ТОРС считают установленным. Результаты исследований в кратчайшие сроки передают в соответствующие учреждения госсанэпиднадзора;

• материал для изоляции вируса и сыворотку крови переболевших направляют в Центр специальной лабораторной диагностики и лечения особо опасных и экзотических инфекционных заболеваний (далее – *ЦСЛД*);

• полученную в ходе исследования комплементарную ДНК, образующуюся в результате реакции обратной транскрипции ДНК с участием фермента ревертазы, направляют в Центр молекулярной диагностики инфекционных заболеваний (Центральный НИИ эпидемиологии Минздрава России) для проведения секвенирования.

3.3. При установлении диагноза ТОРС абсолютной информативностью обладает метод прямого секвенирования кДНК по различным областям генома вируса. При возникновении дискордантных результатов исследований на этом этапе Центром молекулярной диагностики инфекционных заболеваний проводится дополнительное исследование кДНК и образцов клинического материала, полученных на различных этапах исследований.

4. Правила сбора клинического (секционного) материала

4.1. Сбор клинического материала и все последующие манипуляции с ним осуществляет медицинский работник лечебно-профилактического учреждения стерильными одноразовыми инструментами в стерильные одноразовые флаконы, пробирки, контейнеры. Все виды работ проводят в одноразовых медицинских перчатках.

4.2. Способы сбора, условия хранения и транспортирования материала для проведения лабораторной диагностики ТОРС должны соответствовать требованиям СП 1.2.036—95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I—IV групп патогенности» и настоящих методических указаний (прилож. 3).

4.3. В случаях, когда использование стабилизирующей (транспортной) среды является необходимым, сбор материала производят в пробирки со стабилизирующей средой, предоставляемой фирмой-производителем тест-систем. Недопустимо использование стабилизирующих сред других фирм.

4.4. Немедленно после сбора материала емкости с материалом необходимо плотно закрыть, не касаясь их внутренней поверхности и внутренней поверхности крышек.

5. Упаковка и транспортирование образцов

5.1. Все материалы, доставляемые в лабораторию, должны быть последовательно «дважды упакованы»:

• в транспортную емкость (плотно закрывающиеся пробирки или флаконы с завинчивающимися крышками). Плотно закрытый верхний конец транспортной емкости вместе с крышкой для надежности заклеивают, например, парафинизированным полиэтиленом (парафильмом);

• в пластиковый пакет подходящего размера вместе с небольшим количеством любого адсорбирующего материала, например, ваты. Пластиковый пакет следует заклеить или запаять.

5.2. Два или более образца от одного пациента могут быть упакованы в один пластиковый пакет. Не допускается упаковывать образцы материалов от разных людей в один и тот же пакет.

5.3. Заклеенные пакеты с образцами помещают внутрь дополнительного пластикового контейнера с завинчивающейся крышкой. Строго дважды упакованные образцы материалов от разных пациентов могут быть транспортированы в одном дополнительном контейнере. В дополнительный контейнер также следует положить некоторое количество адсорбирующего влагу материала.

5.4. Описание особенностей конкретного образца, полную информацию и добавочные сведения, касающиеся образцов, а также способ транспортирования и название лаборатории назначения приклеивают к наружной стенке дополнительного контейнера.

5.5. Плотно закрытые пластиковые контейнеры с заклеенными крышками помещают в термоизолирующий контейнер (термос), приспособленный для транспортирования биологических материалов.

5.6. Термоконтейнеры и термосы укомплектовывают охлаждающими элементами или льдом. Сроки и условия транспортирования упакованных проб клинического материала указаны в прилож. 3.

5.7. Каждую пробу материала сопровождают бланком направления по форме (прилож. 4), прикрепленным к наружной стенке контейнера.

5.8. Транспортирование проб клинического материала в референтную лабораторию (референс-центр) для дальнейшего исследования с целью подтверждения результатов осуществляется нарочным, информированным о правилах доставки материала.

6. Порядок проведения лабораторных исследований

6.1. Лабораторные исследования с целью диагностики ТОРС следует проводить у пациентов с респираторными заболеваниями тяжелого течения и неясной этиологии при наличии следующего комплекса симптомов:

- фебрильная лихорадка (температура тела выше 38 °С);
- кашель;
- затрудненное дыхание или дыхательная недостаточность;
- наличие характерных изменений на рентгенограмме грудной клетки;
- гиперферментемия;
- отсутствие эффекта от антибиотиков при их использовании по принятой схеме.

6.2. Исследование секционного материала от умерших на наличие вируса ТОРС проводят:

- при наличии данных, указывающих на сходство клинической картины заболевания, приведшего к летальному исходу, с описанной в п. 6.1;
- при невозможности исключения такой клинической картины в анамнезе и наличии указаний о предшествовавшем посещении регионов, в которых регистрировались случаи ТОРС. Список регионов, в которых регистрировались случаи ТОРС, приведен в прилож. 2.

6.3. Первоочередному обследованию при наличии указанной клинической симптоматики подвергаются лица, недавно посещавшие регионы, в которых регистрировались случаи ТОРС.

6.4. Лабораторные исследования с целью диагностики ТОРС следует проводить также у лиц без клинических проявлений заболевания при наличии тесного контакта с подозреваемым на ТОРС больным.

6.5. Исследования проводят с использованием диагностических тест-систем, разрешенных к применению в установленном порядке.

6.6. При обследовании пациента до 10 дня от начала заболевания используют метод ОТ-ПЦР двукратно с интервалом 5 дней. Для повышения результативности анализа методом ОТ-ПЦР необходимо исследовать как минимум три вида клинического материала: мазок из носоглотки (или смыв из носоглотки), мокроту и фекалии. Дополнительно также может быть исследована плазма крови. Каждую пробу клинического материала тестируют трехкратно.

При получении хотя бы одного положительного результата пробу считают первично положительной. Дополнительное тестирование проб методом ИФА в этом случае не проводят. Пробы материала и полученную кДНК отправляют в референтную лабораторию.

При получении отрицательных результатов ОТ-ПЦР проводят исследование методом ИФА с тестированием сывороток, взятых на 10, 20 и 30 дни заболевания. Результат считают положительным при выявлении сероконверсии или увеличении титра антител в фазе реконвалесценции не менее чем в 4 раза по сравнению с острой фазой. При получении положительного результата ИФА пробы клинического материала отправляют в референтную лабораторию.

6.7. При начале обследования пациента после 10 дня заболевания проводят параллельное исследование материала методом ОТ-ПЦР двукратно с интервалом 5 дней и тестирование парных сывороток, взятых на 10, 20 и 30 дни заболевания методом ИФА.

При получении положительного результата при любом методе исследования пробы клинического материала и полученную кДНК отправляют в референтную лабораторию.

При получении двукратных отрицательных результатов ОТ-ПЦР с интервалом в 5 дней и отрицательных результатах ИФА на 10, 20 и 30 дни заболевания диагноз ТОРС может быть исключен.

6.8. Лабораторное обследование контактных лиц проводят на всем протяжении инкубационного периода предполагаемого заболевания.

6.9. Секционный материал (ткани легкого, сегментарные бронхи, кровь, образцы фекалий), собранный в кратчайшие сроки после наступления смерти, тестируют методом ПЦР. Каждый вид секционного материала гестируют трехкратно. В случае получения хотя бы одного положительного результата, пробу считают первично положительной и в кратчайшие сроки направляют в референтную лабораторию с целью подтверждения (верификации).

6.10. В референтной лаборатории пробу клинического (секционного) материала, давшую положительный результат при первичном тестировании методом ОТ-ПЦР, дополнительно трехкратно анализируют методом ОТ-ПЦР с использованием тест-системы, использовавшейся при первичном скрининге.

Дополнительно желательно использование других тест-систем, разрешенных к применению в установленном порядке (при их последующей разработке), выявляющих фрагмент РНК коронавируса SARS CoV, отличный от фрагмента РНК, выявляемого в первичном исследовании. При этом аналитическая чувствительность дополнительно используемой тест-системы должна быть не ниже чувствительности тест-системы, используемой для первичного скрининга.

При выявлении хотя бы одного положительного результата анализа на этапе верификации пробу клинического (секционного) материала, депонированную в референтной лаборатории, передают в ЦСДЛ для проведения вирусологического исследования. Полученную в ходе исследования кДНК отправляют в Центр молекулярной ди-

агностики инфекционных заболеваний для подтверждения результатов анализа методом ОТ-ПЦР и секвенированием ДНК. Образцы кДНК следует хранить в замороженном виде при –20 °С и транспортировать в термоконтейнерах с охлаждающими элементами или термосе со льдом при температуре 2—8 °С.

При получении положительных результатов в ОТ-ПЦР целесообразно проведение подтверждающего тестирования методом ИФА парных сывороток, взятых на 10, 20 и 30 дни заболевания. Исследования проводят с использованием диагностических тест-систем, разрешенных к применению в установленном порядке. При получении положительного результата ИФА пробы сывороток передают в ЦСДЛ.

6.11. Центр специальной лабораторной диагностики и лечения особо опасных и экзотических инфекционных заболеваний и Центр молекулярной диагностики инфекционных заболеваний докладывают о результатах проводимых на их базе исследований в Минздрав России.

7. Библиографические данные

1. СП 1.3.1285—03 «Безопасность работы с микроорганизмами I—II групп патогенности (опасности)».

2. СП 1.2.036—95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I—IV групп патогенности».

3. Временные методические рекомендации «Лабораторная диагностика «атипичной пневмонии» (SARS) методом ПЦР», утвержденные Минздравом России 03.05.03.

4. МУ 1.3.1794—03 «Организация работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного микроорганизмами I—II групп патогенности».

5. МУ 3.5.5.1034—01 «Обеззараживание исследуемого материала, инфицированного бактериями I—IV групп патогенности, при работе методом ПЦР».

Приложение 1

Список референтных лабораторий для проведения лабораторной диагностики ТОРС

1. Центральный НИИ эпидемиологии Минздрава России (Москва) – материалы направляют из центров госсанэпиднадзора Центрального федерального округа, Северо-Западного федерального округа, Дальневосточного федерального округа.

2. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Кольцово Новосибирской области) – центры госсанэпиднадзора Сибирского федерального округа и Уральского федерального округа.

3. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» (Саратов) – центры госсанэпиднадзора Южного федерального округа и Приволжского федерального округа.

Приложение 2

Список стран, в которых были зарегистрированы случаи ТОРС
(за период с ноября 2002 г. по август 2003 г.)

1. Китай (КНР)
2. Сингапур
3. Канада
4. Вьетнам
5. Филиппины
6. Монголия
7. Соединенные Штаты Америки (США)
8. Таиланд*
9. Австралия*
10. Германия* (ФРГ)
11. Франция*
12. Малайзия*
13. Корея (КНДР и Республика Корея*)
14. Швеция*
15. Бразилия*
16. Колумбия*
17. Финляндия*
18. Индия*
19. Индонезия*
20. Италия*
21. Кувейт*
22. Новая Зеландия*
23. Ирландия*
24. Румыния*
25. Южная Африка* (ЮАР)
26. Испания*
27. Швейцария*
28. Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии

* Страны, в которых были зарегистрированы только завозные случаи ТОРС.

Приложение 3

Способы взятия, условия хранения и транспортирования клинического материала для лабораторной диагностики ТОРС

Кровь	
Сбор материала	Для исследования методом ОТ-ПЦР может быть дополнительно использована плазма крови. Для проведения ИФА с тест-системой «ИФА-АНТИ-SARS-CoV» возможно использование сыворотки или плазмы крови. Кровь берут натощак из локтевой вены одноразовой иглой (диаметр 0,8—1,1 мм) в одноразовый шприц объемом 5 мл или специальную вакуумную систему типа «Venoject» (с ЭДТА), «Vacuett®» (с ЭДТА). При взятии шприцем кровь переносят аккуратно, без образования пены для получения: • *плазмы* – в одноразовую пластиковую пробирку с антикоагулянтом (6 % раствор ЭДТА в соотношении 1 : 20 или 3,8 % раствор цитрата натрия в соотношении 1 : 9). *Гепарин в качестве антикоагулянта использовать нельзя!* Пробирку закрывают крышкой и аккуратно переворачивают несколько раз для перемешивания с антикоагулянтом; • *сыворотки* – в стеклянную пробирку типа Vacuette® или другую одноразовую стеклянную пробирку без антикоагулянта
Предобработка и исследование проб	Проводится в учреждениях госсанэпидслужбы
Условия хранения материала и предварительно обработанных проб	*Образцы цельной крови:* • при температуре 2—8 °С – не более 12 часов – для максимально возможного сохранения нуклеиновых кислот в пробах. Недопустимо замораживание образцов цельной крови!
Условия транспортирования материала и предварительно обработанных проб	В специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термосе со льдом. *Образцы крови:* • при температуре 2—8 °С – не более 12 часов. *Образцы плазмы и сыворотки:* • при температуре 2—8 °С – не более 3 суток
Фекалии	
Сбор материала	Используют пробы фекалий массой (объемом) 1—3 г (1—3 мл). Исследование ректальных мазков неинформативно из-за низкого содержания в них возбудителя ТОРС. Фекалии забирают из предварительно продезинфицированного горшка или подкладного судна. Пробу в количестве около 1 г отдельным наконечником с аэрозольным барьером или одноразовыми лопатками переносят в специальный стерильный флакон
Предобработка и исследование проб	Проводится в учреждениях госсанэпидслужбы

Продолжение прилож. 3

Условия хранения материала и предварительно обработанных проб	*Образцы нативных фекалий:* • при температуре 2—8 °С – не более 1 суток. *Фекальная суспензия с глицерином:* • при температуре минус 20 °С – не более 1 недели; • при температуре минус 70 °С – длительно. Допускается только однократное замораживание-оттаивание материала
Условия транспортирования материала и предварительно обработанных проб	В специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термосе со льдом. *Образцы нативных фекалий:* • при температуре 2—8 °С – не более 6 часов. *Предобработанные пробы:* • в замороженном виде – не более 1 суток
Мазки из полости носа	
Сбор материала	Мазки (слизь) берут сухими стерильными ватными тампонами. Тампон вводят легким движением по наружной стенке носа на глубину 2—3 см до нижней раковины. Затем тампон слегка опускают книзу, вводят в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину, делают вращательное движение и удаляют вдоль наружной стенки носа. После взятия материала тампон (рабочую часть зонда с ватным тампоном) помещают в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой. Погрузив рабочую часть зонда в транспортную среду, вращают зонд не более 10—15 с, избегая разбрызгивания раствора. Вынимают зонд из раствора, прижимая его к стенке пробирки; отжав избыток жидкости, удаляют зонд и закрывают пробирку
Предобработка проб	Не требуется
Условия хранения материала	• При комнатной температуре – не более 6 часов; • при температуре 2—8 °С – не более 1 недели; • при температуре минус 20 °С – не более 1 месяца; • при температуре минус 70 °С – длительно. Допускается только однократное замораживание-оттаивание материала
Условия транспортирования материала	В специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термосе со льдом: • при температуре 2—8 °С – не более 1 суток; • в замороженном виде – не более 1 суток
Мазки из ротоглотки	
Сбор материала	Мазки берут сухими стерильными ватными тампонами вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки. После взятия материала тампон (рабочую часть зонда с ватным тампоном) помещают в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой. Погрузив рабочую часть зонда в транспортную среду, вращают зонд не более 10—15 с, избегая разбрызгивания раствора. Вынимают зонд из раствора, прижимая его к стенке пробирки; отжав избыток жидкости, удаляют зонд и закрывают пробирку

Продолжение приложж. 3

Предобработка проб	Не требуется
Условия хранения материала	• При комнатной температуре – не более 6 часов; • при температуре 2—8 °С – не более 1 недели; • при температуре минус 20 °С – не более 1 месяца; • при температуре минус 70 °С – длительно. Допускается только однократное замораживание-оттаивание материала
Условия транспортирования материала	Транспортирование клинического материала осуществляют в специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термосе со льдом: • при температуре 2—8 °С – не более 1 суток; • в замороженном виде – не более 1 суток
Смывы из полости носа	
Сбор материала	Сбор материала производят в положении больного сидя с отклоненной назад головой. Для получения смыва из полости носа в оба носовых хода поочередно с помощью зонда или одноразового шприца вводят по 3—5 мл теплого стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Промывную жидкость из обоих носовых ходов собирают через воронку в одну стерильную пробирку. Не допускается повторное использование воронки без предварительного обеззараживания паром под давлением
Предобработка проб	Не требуется
Условия хранения материала	• При температуре 2—8 °С – не более 6 часов; • при температуре минус 20 °С – не более 1 недели; • при температуре минус 70 °С – длительно. Допускается только однократное замораживание-оттаивание материала
Условия транспортирования материала	В специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термосе со льдом: • при температуре 2—8 °С – не более 6 часов; • в замороженном виде – не более 1 суток
Смывы из ротоглотки	
Сбор материала	Перед сбором смывов из ротоглотки проводят предварительное полоскание полости рта водой. После этого проводят тщательное полоскание ротоглотки (не более 10—15 с) 8—10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Жидкость собирают через воронку в стерильную пробирку. Не допускается повторное использование воронки без предварительного обеззараживания паром под давлением
Предобработка проб	Не требуется
Условия хранения материала	• При температуре 2—8 °С – не более 6 часов; • при температуре минус 20 °С – не более 1 недели; • при температуре минус 70 °С – длительно. Допускается только однократное замораживание-оттаивание материала

Продолжение прилож. 3

Условия транспортирования материала	Транспортирование клинического материала осуществляют в специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термосе со льдом: • при температуре 2—8 °С – не более 6 часов; • в замороженном виде – не более 1 суток
Мокрота	
Взятие материала	Взятие материала осуществляют в количестве не менее 0,5 мл в одноразовые градуированные стерильные флаконы (пробирки) с широким горлом и завинчивающимися крышками объемом не менее 50 мл
Предобработка проб	Проводится в учреждениях госсанэпидслужбы
Условия хранения материала и предварительно обработанных проб	• При температуре 2—8 °С – не более 1 суток; • при температуре минус 20 °С – не более 1 недели; • при температуре минус 70 °С – длительно. Допускается только однократное замораживание-оттаивание материала
Условия транспортирования материала	В специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термосе со льдом: • при температуре 2—8 °С – не более 6 часов; • в замороженном виде – не более 1 суток
Секционный материал	
Взятие материала	В качестве секционного материала используются ткани легких, сегментарные бронхи, кровь, образцы фекалий. Секционный материал тканей легких и бронхов собирают в одноразовые полипропиленовые пробирки с завинчивающимися крышками объемом 50 мл. Манипуляции с образцами крови и фекалий указаны в соответствующих пунктах данного документа
Предобработка и исследование проб	Проводится в учреждениях госсанэпидслужбы
Условия хранения материала и предварительно обработанных проб	• При температуре 2—8 °С – не более 1 суток; • при температуре минус 20 °С – не более 1 недели; • при температуре минус 70 °С – длительно. Допускается только однократное замораживание-оттаивание материала
Условия транспортирования материала	В специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термосе со льдом: • при температуре 2—8 °С – не более 6 часов; • в замороженном виде – не более 1 суток

Приложение 4

Наименование направляющего учреждения

_____

адрес_____

телефон_____

Направление
на лабораторное исследованиес целью диагностики ТОРС

№ _____ от _____

Фамилия, имя, отчество		
Дата, месяц и год рождения		
Домашний адрес		
Предварительный диагноз		
Материал		
Дата и час взятия материала		
Дата и час отправки материала в лабораторию		
Необходимый температурный режим транспортирования		
Дата и час доставки материала в лабораторию		
Дата заболевания		
Результат предварительного исследования (в случае отправки материала на подтверждение)	ПЦР фекалии	
	ПЦР мазки/смывы	
	ПЦР мокрота	
	ПЦР плазма	
	ИФА	

Ф., И., О. ответственного лица Подпись

gost.e-ecolog.ru