

28. Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Современная антиагрегантная терапия: патофизиологические и клинические аспекты // Вестник НГУ. Серия «Биология, клиническая медицина». 2015. Т. 13. Вып. 2. С. 67-76.
29. Rideg O., Komócsi A., Magyarlaci T. et al. Impact of genetic variants on post-clopidogrel platelet reactivity in patients after elective percutaneous coronary intervention // Pharmacogenomics. 2011. Vol. 12 (9). PP. 1269-1280.
30. Angiolillo D.J., Saucedo J.F., Deraad R. et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: Results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56 (13). P. 1017.
31. Kreutz R.P., Owens J., Lu D. et al. Platelet factor XIIIa release during platelet aggregation and plasma clot strength measured by thrombelastography in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel // Platelets. 2015. Vol. 26 (4). PP. 358-363.
32. Hayward C.P.M., Pai M., Liu Y. et al. Diagnostic utility of light transmission platelet aggregometry: Results from a prospective study of individuals referred for bleeding disorder assessments // J. Thromb. Haemost. 2009. Vol. 7 (4). PP. 676-684.
33. Lassila R. Platelet Function Tests in Bleeding Disorders // Semin. Thromb. Hemost. 2016. Vol. 42 (3). PP. 185-190.

Галина Израилевна Лифшиц,
д-р мед. наук, зав. лабораторией,
Анастасия Александровна Слепыхина,
научный сотрудник,
лаборатория персонализированной медицины,
Анна Игоревна Субботовская,
канд. мед. наук, зав. лабораторией,
лаборатория генной диагностики,
ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск,
Константин Анатольевич Апарцин,
д-р мед. наук, зав. лабораторией,
лаборатория клинических исследований,
Иркутский научный центр хирургии и травматологии,
руководитель отдела медико-биологических
исследований и технологий,
Иркутский научный центр СО РАН, г. Иркутск,
Сергей Анатольевич Долгушин,
канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,
кафедра биомедицинских систем,
Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,
г. Москва, г. Зеленоград,
e-mail: gl62@mail.ru

А.В. Губин, В.П. Кузнецов, Д.Ю. Борзунов, А.А. Корюков, А.В. Резник, А.Ю. Чевардин

Проблемы и перспективы применения аддитивных технологий при изготовлении кастомизированных имплантатов для травматологии и ортопедии

Аннотация

Развитие персонализированной медицины в мире связано с успехами в фундаментальных науках, таких как генетика и биохимия. Речь идет прежде всего о создании технологий для таргетного высокоэффективного лечения раковых заболеваний. Возможность быстрого и доступного индивидуального изготовления медицинских изделий, медикаментов и даже органов появилась с приходом в медицину 3D-принтеров. Смогут ли персонализированный подход к изготовлению остеointегрируемых имплантатов для травматологии и ортопедии содействовать развитию новых высокотехнологичных производств, основанных прежде всего на аддитивных технологиях? И смогут ли кастомизированные импланты способствовать улучшению помощи пациентам, требующим хирургического лечения? Для решения этих вопросов необходимо тесное взаимодействие хирургов, организаторов здравоохранения, материаловедов и технологов. И даже если понимание потребности будет определено, реализация таких проектов должна иметь юридические и экономические обоснования, сложность получения которых чаще всего является основным барьером внедрения.

Введение

Появление в начале 90-х годов XX века 3D-принтеров, основанных на аддитивных технологиях, позволило разработать новые решения в биоинженерии. Наиболее успешно данная технология применяется в создании биомоделей из пластика, используемых при хирургическом планировании, а также при изготовлении изделий для протезирования, таблетированных форм лекарственных средств и даже человеческих тканей [1]-[4].

На рынке существует большое количество стандартных протезов для конечностей по низкой цене, но некомфортность в использовании и их косметический вид не удовлетворяют пациентов-инвалидов. Индивидуальные изделия очень сложны в производстве и крайне дороги. Кастомизированные протезы, произведенные с применением аддитивных технологий, уже сейчас могут стать более дешевыми и качественными по сравнению с аналогами, выполненными по обычным методикам [5], [6]. Преодоление проблемы остеointеграции имплантов также имеет немаловажное значение для применения возможностей аддитивных технологий [7].

Увеличение продолжительности жизни, а соответственно и времени нахождения изделия внутри человека приводят к большому количеству осложнений, связанных с расшатыванием и разобщением имплантата с костным ложем пациента. Разработчики костно-пластических материалов и протезов пытаются обеспечить кондуктивность поверхности имплантата [8]. Приближение механических свойств трансплантатов к свой-

ствам кости может обеспечить предотвращение перипротезных переломов. Изготовление аналогичных по архитектонике и механическим свойствам конкретной кости имплантатов с точно заданной трехмерной формой становится возможным с внедрением аддитивных технологий. При этом на данный момент фундаментальные биологические задачи по остеointеграции полностью не решены даже в условиях эксперимента. Это делает актуальным применение 3D-принтеров для быстрого изготовления прототипов и опытных образцов для экспериментальных животных [9], [10].

При разработке и внедрении медицинских методик, основанных на аддитивных технологиях, во всем мире возникают финансовые и организационные проблемы, обуславливающие применение данных технологий только для больных с редкими заболеваниями. Подобные работы поддерживаются грантами; примером является сетевой проект Евросоюза PHIDIAS по внедрению быстрого прототипирования в медицине.

Наиболее широко в клинической практике применяются кастомизированные импланты для восполнения дефектов черепа, где косметический аспект первостепенен, а сложность формы делает применение 3D-принтеров рентабельным [11]. Второй областью широкого применения аддитивных технологий в сложной ортопедической хирургии является создание 3D-моделей в качестве навигаторов и образцов для выполнения высокоточных манипуляций [12], [13]. Актуальным направлением является создание маленьких по размеру, но высоких по сложности элементов для наружных и погружных динамичес-

ких фиксаторов костей, например при изготовлении интрамедуллярных гвоздей для удлинения конечностей или саморастущих дистракторов для исправления сколиозов у детей с незаконченным ростом.

С точки зрения правовых и финансовых аспектов оказания медицинской помощи с использованием аддитивных технологий в ортопедии, большинство обозначенных проблем имеют выраженную отечественную специфику. Персонализированная медицина и кастомизированные медицинские изделия даже в богатых странах находятся пока на старте широкого массового применения.

Материал и методы

Мы проанализировали потребность в кастомизированных изделиях клиники, специализирующейся на хирургическом лечении пациентов с травматолого-ортопедическими заболеваниями всех локализаций, всех возрастов, с большим разнообразием патологических состояний. Анализ был проведен на базе РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова, где в год выполняется 11 тыс. операций 10 тыс. пациентов. Мы учитывали потенциальную возможность внедрения новых технологических решений для радикальной смены подходов к лечению за счет усовершенствования имеющихся технологий использования кастомизированных изделий. Также нами были проанализированы особенности организации закупок индивидуальных имплантов для государственной клиники.

Создание в Центре Илизарова в 2014 году лаборатории биомеханики и отделения, специализирующегося на помощи пациентам с культями конечностей, было обусловлено возрастающей потребностью в применении персонализированных имплантов, выполненных с применением аддитивных технологий, а также увеличением обращений пациентов с онкологическими заболеваниями, которым требуется индивидуальное протезирование.

В Центре Илизарова выполняется научное исследование по теме «Остеоинтеграция как разновидность ткане-инженерных технологий, направленная на частичное или полное восстановление утраченных частей тела человека или его дефектов», перспективой которого является создание и внедрение технологий частичного восстановления функций культей пальцев и улучшения косметического вида кисти.

В основе разрабатываемой методики лежит метод остеинтеграции, предложенный Н.Н. Branemark и апробированный в 1990 году в Швеции. Сущность его заключается во внедрении в кость культя пальца кисти титанового импланта, на выступающий из кожи конец которого крепится внешний протез. Наши оригинальные разработки основываются на законе Илизарова о стимуляции репаративной регенерации кости. В отличие от оригинального метода на первом этапе реконструкции культей пальцев мы формируем экзоскелет кисти, при помощи которого создаются компрессирующие усилия в области контакта имплантата с костной тканью, что уменьшает срок остеинтеграции. Кроме того, отличие нашего имплантата состоит в технически предусмотренной возможности подведения антисептических и других лекарственных средств непосредственно в зону контакта с костной тканью, в область остеинтеграции, внутрь костномозгового канала культей пальцев. В перспективе развития данной технологии будет учтено разнообразие размеров и форм культей, а также особенность прочностных характеристик коротких трубчатых костей в условиях атрофии.

Результаты

На основе опыта применения имплантов культей конечностей нами определены следующие наиболее актуальные научно-организационные направления внедрения в ортопедию кастомизированных изделий, изготовленных с применением аддитивных технологий:

- 1) оценка клинической потребности;
- 2) организация научных (экспериментальных) исследований;
- 3) создание новых имплантов;
- 4) создание вспомогательных изделий для улучшения качества хирургической помощи.

Оценка клинической потребности

Титановые имплантаты, изготовленные по аддитивным технологиям, однозначно востребованы при реконструкции больших дефектов плоских костей сложной формы. При этом они должны создавать погружной протез с прочной интеграцией с костным материнским ложем. Импланты используются при замещении дефектов черепа и восстановлении целостности тазового кольца. Возможно изготовление сложных индивидуальных имплантов для замещения тел позвонков, удаленных при опухолевых поражениях, особенно краниоцервикального перехода. Необходимо отметить, что такие операции осуществляются в нескольких специализированных центрах страны в небольшом количестве и сами по себе всегда являются высоко персонализированными как по выбору технологий, так и по подходам в целом.

По нашему мнению, 3D-принтеры для изготовления имплантов при замещении дефектов длинных трубчатых костей не будут востребованы. Это связано в первую очередь с отсутствием необходимости моделировать форму имплантата, учитывая достаточно простую и стандартную анатомическую семиотику дефекта длинной кости и отсутствие косметического дефекта в проекции дефекта костной ткани, связанное с наличием массива мягких тканей. Кроме того, существует широкий выбор на рынке костно-пластических материалов для замещения дефектов длинных трубчатых костей. В клинической практике хирурги ориентируются не только на результаты предоперационных обследований, но и на реальные клинические находки, полученные во время операции. При этом необходимость удалить большее, чем планировалось, количество костной ткани является обычной практикой. Поэтому для ортопедов более востребованы импланты, которые можно обрабатывать до получения нужного размера во время операции, или имеющие широкую линейку типоразмеров. Наиболее важным является не форма трансплантата, которая, как правило, проста, а остеопластические и остеиндуктивные свойства, обеспечивающие прочную интеграцию с материнским ложем, а также механические характеристики имплантата, приближенные к механическим свойствам кости. Крайне важным является свойство материала препятствовать распространению инфекции.

Организация научных экспериментальных исследований

Общеизвестны проблемы апробации новых технологий и имплантов на экспериментальных животных, связанные с этическими нормами, вопросами доказательности исследования и его экономической целесообразности. В результате экспериментаторы отдают предпочтение животным одной селекционной линии, имеющим небольшие анатомические размеры. К сожалению, моделирование клинической ситуации с созданием адекватного имплантата методом классической обработки материала становится технически затруднительным или невозможным. Для разработки новых технологий с исследованием их эффективности на экспериментальных животных необходим способ создания изделий сложной формы, часто небольших размеров. Именно дороговизна и техническая сложность производства имплантов маленькими сериями для мелких животных резко ограничивают создание опытных моделей с заданными свойствами. Аддитивные технологии позволяют преодолеть данную проблему и создавать небольшие партии изделий – прототипов с заданными индивидуальными свойствами в зависимости от размера экспериментального животного.

Создание кастомизированных имплантов для остеинтеграции

Несомненно, выход на производство кастомизированных имплантов потребует новых решений на основе моделирования биомеханики конечностей с утраченным фрагментом и инженерных разработок, учитывающих возможности аддитивного производства.

Аддитивные технологии производства имплантов имеют следующие преимущества:

- обеспечивают оптимальную для интенсивного остеосинтеза и остеоинтеграции пористость поверхности, параметры которой рекомендованы в работе В.М. Isaakson, S. Jeyapalina [14];
- позволяют создавать имплантаты со сложной геометрией, обеспечивающие плотное прилегание и сохранение остеогенного содержимого интрамедуллярного канала кости;
- позволяют формировать внутри имплантата каналы произвольной формы для внутренней доставки лекарств и допускают формирование тонкостенных элементов;
- позволяют формировать резьбу с любым профилем, в том числе с переменным диаметром и шагом;
- обеспечивают создание присоединительных поверхностей для быстросменных абатментов, используемых при компрессионном остеосинтезе;
- позволяют формировать переходные поверхности с заданной геометрией и шероховатостью для создания условий, препятствующих проникновению инфекции в зоне контакта с мягкими тканями и кожей пациента.

Основными составляющими методологии создания кастомизированных имплантатов являются:

- трехмерная компьютерная томография;
- создание конечно-элементных моделей для прогнозирования нагрузок в костной ткани, возникающих при установке имплантата и в процессе остеоинтеграции;
- определение механических свойств атрофированной и живой кости;
- определение оптимальной (сплошной или сетчатой) структуры имплантата для ускоренной остеоинтеграции;
- определение параметров присоединительных элементов для абатментов.

Создание вспомогательных изделий для улучшения качества хирургической помощи

Под вспомогательными изделиями, позволяющими улучшить качество медицинской помощи, мы прежде всего понимаем 3D-модели скелета, сделанные по данным компьютерной томографии для более качественного предоперационного планирования и принятия правильных решений на операции. В сложных случаях многоплоскостных деформаций скелета объемные макеты с масштабом 1:1 являются важным инструментом для пространственной ориентировки хирурга. Негативные модели костных структур, например позвонков, могут быть использованы как ориентеры для введения винтов в строго заданном направлении, что предотвратит их неправильную или опасную установку. Это альтернативный подход, который может составить серьезную конкуренцию очень дорогим и основанным на рентгеновском излучении навигаторам и роботизированным системам. Дешевые механические лекала из пластика и макеты патологий, изготовленные на 3D-принтерах, могут в ближайшее время стать общедоступными для хирургов-вертебрологов.

Организационные проблемы

Существует ряд организационных проблем внедрения кастомизированных имплантатов, изготовленных с применением аддитивных технологий.

Правовые проблемы внедрения новых имплантатов в Российской Федерации

Существующие в Российской Федерации национальные требования по обращению медицинских изделий, в том числе имплантатов для травматологии и ортопедии, прописанные в Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и приказе Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий», определяют процедуру государственной регистрации и включают в себя технические испытания, токсикологические исследования, клинические испытания, экспертизу качества, эффективности и безопасности медицинских изделий. Подоб-

ная многоступенчатая процедура контроля обращения медицинских изделий направлена главным образом на обеспечение безопасности их применения у пациента.

К сожалению, этапы от разработки до реализации медицинского изделия занимают несколько лет и требуют колоссального объема ресурсов на проведение научного исследования, создание прототипа будущего продукта и его экспериментального обоснования. По этой причине российские производители фактически не вступают в конкуренцию с зарубежными компаниями, импортирующими данную продукцию, а организации здравоохранения предпочитают приобретать медицинские изделия, выпускаемые в других странах. Затраты предприятия-изготовителя на разработку, испытания и регистрацию серийно выпускаемой продукции компенсируются оборотом производства и реализацией медицинских изделий, но массовый выпуск стандартизованных и унифицированных имплантатов не может решить главную проблему персонализированной медицины – максимальную совместимость с пациентом.

Организационно-финансовые проблемы в условиях работы по стандартам системы обязательного медицинского страхования

Подавляющее большинство травматологических и ортопедических операций в стране производятся за счет средств, выделяемых государством в виде фиксированных по сумме объемов в рамках обязательного медицинского страхования, или федеральных программ высокотехнологического лечения. В основном это стандартные вмешательства, предусматривающие достаточно жесткую формулу описания модели пациента и типов манипуляций. Финансовое обеспечение данной помощи находится на невысоком уровне и в основном возможно за счет низкой стоимости рабочей силы. По данным Г.Э. Улумбековой, стоимость медицинских услуг внутри российской экономики по отношению к средней стоимости всех товаров и услуг занижена в 2,3 раза [15]. При этом стоимость по наиболее распространенному виду ортопедической имплантации – эндопротезированию тазобедренного сустава в плановом порядке, оцененному по паритету покупательской способности евро/рубль, в РФ в 20,6 раз меньше по сравнению с Германией.

Так как стоимость имплантов, в отличие от оплаты труда, является рыночной и более низкая цена импланта дает возможность выделения большей суммы на зарплату, а также увеличивает количество пролеченных пациентов, использование более сложных и дорогих изделий делает работу клиники нерентабельной. В связи с этим необходимо изначально принимать во внимание возможность применения кастомизированных имплантатов только в рамках отдельного государственного проекта по персонализированной медицине.

Проблема закупки персонализированных имплантов государственными клиниками в рамках действующего законодательства

Сложная система проведения закупочных процедур муниципальными и федеральными учреждениями здравоохранения на основании ФЗ № 44 «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» далеко не всегда позволяет своевременно получать качественные товары, работы, услуги, необходимые для обеспечения лечебных процессов. В случаях приобретения кастомизированных имплантатов необходимость планирования закупок накладывает временные и технологические ограничения, что нарушает доступность медицинской помощи.

Конфликт интересов с фирмами-производителями имплантатов и навигационного оборудования

Существуют традиционные ментальные проблемы, связанные с неприятием нового подхода к лечению, требующего творческого участия врача в реабилитации больного. У хирургов формируется привычка пользоваться хорошо проверенными, знакомыми брендами с широкой линейкой всех необходимых

товаров. Также не вызывает сомнений сопротивление конкурентов при появлении нового игрока на рынке имплантов, имеющего ряд бесспорных преимуществ. Таким образом, кастомизированные изделия на данный момент могут быть востребованы небольшой группой энтузиастов, специализирующихся на редкой ортопедической патологии, работающих преимущественно в федеральных медицинских центрах и научно-исследовательских институтах.

Заключение

Разработка методик использования в ортопедии изделий, полученных с помощью аддитивных технологий, является перспективным научным направлением медицины в мире. Специалистам-ортопедам, производителям и организаторам здравоохранения необходима согласованная позиция по приоритетам развития аддитивных технологий в медицине. Наиболее перспективным является применение кастомизированных изделий при создании нестандартных индивидуальных имплантов и протезов у ампутантов. Уникальные элементы имплантов могут быть изготовлены на 3D-принтерах. Фундаментальные, экспериментальные и прикладные работы по остеointegrации должны перейти на принципиально новый качественный уровень за счет применения аддитивных технологий. Использование 3D-принтеров в качестве биомоделей для навигации при сложной реконструктивной хирургии недооценено и может стать серьезной альтернативой применению дорогостоящего роботизированного навигационного оборудования.

Разработка и внедрение кастомизированных имплантов, изготовленных по аддитивным технологиям, возможны только при поддержке специальных государственных проектов. Применение данных имплантов в рамках действующих системы государственных гарантий оказания медицинской помощи и системы закупок связано с высокими рисками для клиник.

Список литературы:

1. *Derby B.* Printing and prototyping of tissues and scaffolds // *Science*. 2012. Vol. 338 (6109). PP. 921-926.
2. *Bose S., Vahabzadeh S., Bandyopadhyay A.* Bone tissue engineering using 3D printing // *Materials Today*. 2013. Vol. 16 (12). PP. 497-504.
3. *Cui X., Gao G., Yonezawa T., Dai G.* Human cartilage tissue fabrication using three-dimensional inkjet printing technology // *J. Vis. Exp.* 2014. Vol. (88). P. e51294.
4. *Weisman J.A., Nicholson J.C., Tappa K., Jammalamadaka U., Wilson C.G., Mills D.K.* Antibiotic and chemotherapeutic enhanced three-dimensional printer filaments and constructs for biomedical applications // *Int. J. Nanomedicine*. 2015. Vol. 10. PP. 357-370.
5. *Kung T.A., Bueno R.A., Alkhalefah G.K., Langhals N.B., Urbanek M.G., Cederna P.S.* Innovations in prosthetic interfaces for the upper extremity // *Plast. Reconstr. Surg.* 2013. Vol. 132 (6). PP. 1515-1523.
6. *Herbert N., Simpson D., Spence W.D., Ion W.* A preliminary investigation into the development of 3-D printing of prosthetic sockets // *J. Rehabil. Res. Dev.* 2005. Vol. 42 (2). PP. 141-146.
7. *Wang X., Xu S., Zhou S., Xu W., Leary M., Choong P. et al.* Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review // *Biomaterials*. 2016. Vol. 83. PP. 127-141.
8. *Karageorgiou V., Kaplan D.* Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis // *Biomaterials*. 2005. Vol. 26 (27). PP. 5474-5491.
9. *Lewandrowski K.U., Gresser J.D., Bondre S., Silva A.E., Wise D.L., Trantolo D.J.* Developing porosity of poly (propylene glycol-co-fumaric acid) bone graft substitutes and the effect on osteointegration: A preliminary histology study in rats // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2000. Vol. 11 (8). PP. 879-889.

10. *Taniguchi N., Fujibayashi S., Takemoto M., Sasaki K., Otsuki B., Nakamura T., Matsushita T., Kokubo T., Matsuda S.* Effect of pore size on bone ingrowth into porous titanium implants fabricated by additive manufacturing: An in vivo experiment // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2016. Vol. 59. PP. 690-701.
11. *Wagner J.D., Baack B., Brown G.A., Kelly J.* Rapid 3-dimensional prototyping for surgical repair of maxillofacial fractures: A technical note // *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004. Vol. 62 (7). PP. 898-901.
12. *Sarment D.P., Sukovic P., Clinthorne N.* Accuracy of implant placement with a stereolithographic surgical guide // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2003. Vol. 18 (4). PP. 571-577.
13. *D'Urso P.S., Williamson O.D., Thompson R.G.* Biomodeling as an aid to spinal instrumentation // *Spine*. 2005. Vol. 30 (24). PP. 2841-2845.
14. *Isaacson B.M., Jeyapalina S.* Osseointegration: A review of the fundamentals for assuring cementless skeletal fixation // *Orthopedic Research and Reviews*. 2014. Vol. 6. PP. 55-65.
15. *Улумбекова Г.Э.* Здравоохранение России. Что надо делать / Краткая версия 2-го изд. – ГЭОТАР, 2016. 138 с.

Александр Вадимович Губин,

д-р мед. наук, директор,

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова»

Минздрава РФ,

г. Курган,

Виктор Павлович Кузнецов,

д-р мед. наук, профессор,

зав. лабораторией научных исследований

биомеханики и инжиниринга,

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова»

Минздрава РФ,

г. Курган,

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет

имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,

г. Екатеринбург,

Дмитрий Юрьевич Борзунов,

д-р мед. наук, зам. директора по научной работе,

Александр Анатольевич Корюков,

д-р мед. наук, ст. научный сотрудник

клинико-экспериментальной лаборатории

реконструктивно-восстановительной

микрохирургии и хирургии кисти,

Артем Владимирович Резник,

мл. научный сотрудник

клинико-экспериментальной лаборатории

реконструктивно-восстановительной

микрохирургии и хирургии кисти,

Александр Юрьевич Чевардин,

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник

лаборатории гнойной остеологии и замещения

дефектов конечностей,

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова»

Минздрава РФ,

г. Курган,

e-mail: Alexander@gubin.spb.ru