

## Светооптический и ультраструктурный анализ слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите

В.Г.ВИСКУНОВ, С.И.ПРОЦЕНКО

### The light and ultrastructural analysis duodenal mucosa in chronic pancreatitis

V.G.VISKUNOV, S.I.PROTSENKO

Новосибирский государственный медицинский университет

НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, г. Новосибирск

Методами световой и электронной микроскопии исследовали слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки у больных с хроническим панкреатитом. При светооптическом исследовании образцов двенадцатиперстной кишки выявлена значительная стереотипность структурных перестроек слизистой оболочки, включающих: диффузную дистрофию кишечного эпителия, нарушение структуры и функции бруннеровых желез, склероз и лимфоплазматическую инфильтрацию собственной пластинки. Ультраструктура эпителия двенадцатиперстной кишки включала расширение межклеточных пространств, деформацию микроворсинок, деструкцию цитоплазматических органелл, появление крупных лизосом и миелоподобных образований, что отражало нарушение транспортных и метаболических процессов в энтероцитах.

*Ключевые слова:* двенадцатиперстная кишка, энтероциты, хронический панкреатит (паренхиматозный и дуктальный)

By light and electron microscopy, investigated the mucosa of the duodenum in patients with chronic pancreatitis. It was found in light-optical investigation of samples of the duodenum a significant stereotype of structural rearrangements of the mucous membrane. These included the general characteristics of pathological changes: diffuse dystrophy of the intestinal epithelium, disturbance of the structure and function of Brunner's gland, multiple sclerosis, and lymphoplasmacytic infiltration of the lamina propria. Ultrastructure of the epithelium of the duodenum included the expansion of intercellular spaces, the deformation of microvilli, degradation of cytoplasmic organelles, the appearance of large lysosomes and mielopodobnyh formation, which reflects the violation of transport and metabolic processes in the enterocytes.

*Key words:* duodenum, enterocytes, chronic pancreatitis (parenchymal and duktalny)

Хронический панкреатит в настоящее время относится к численно возрастающим видам патологии, что объективно связывают с распространением злоупотребления алкоголем, увеличением заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей, ростом вирусных инфекций и, отчасти, с улучшением диагностики заболеваний поджелудочной железы на основе усовершенствования методов инструментального исследования. В экономически развитых странах число больных хроническим панкреатитом за последние десятилетия увеличилось в 1,5-2 раза и составило 6,5% от числа всех заболеваний органов пищеварения. Ежегодно регистрируются 8,5-10 новых случаев заболевания на 100 000 населения [2-8].

Одной из важнейших клинических характеристик как острого, так и хронического панкреатита является то, что он протекает не только с характерными поражениями поджелудочной железы (ПЖ), но и с комплексом местных и системных поражений [5]. Наименее изученными в проблеме хронического панкреатита остаются вопросы сопряженной патологии органов панкреатодуоденальной зоны. Тесная анатомо-физиологическая взаимосвязь и совместное участие в «пищеварительном конвейере» поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки (ДПК) указыва-

ют на вовлечение последней в патологический процесс у больных хроническим панкреатитом [2-8]. Имеются лишь единичные сообщения, анализирующие морфофункциональные нарушения ДПК при панкреатитах. Несмотря на расширение клинических исследований по сочетанной панкреатодуоденальной патологии, структурно-функциональные маркеры этих заболеваний описаны лишь в виде отдельных наблюдений.

Цель данной работы – изучить патоморфологические особенности слизистой оболочки ДПК при хроническом панкреатите на основе светооптического и ультраструктурного исследования.

#### Материалы и методы

Исследования проведены на клинических базах кафедры хирургических болезней Новосибирского государственного медицинского университета в период 1998-2007 гг. (ГУ ДКБ на ст. Новосибирск, МГКБ №25, МУЗ ГКБ №34). Морфологические исследования проведены в лаборатории патологической анатомии НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН.

Проведено 138 клинических наблюдений хронического панкреатита (паренхиматозного и дуктального), анализированы 92 образца ткани больных при хроническом паренхиматозном панкреатите и 17 образцов

при дуктальном панкреатите, 35 ультраструктурных исследований у 78 мужчин и 60 женщин в возрасте от 21 года до 80 лет. По классификации Б.М.Даченко и А.П.Мартыненко (1984) [1] все пациенты были разделены на две группы: 1 группа - паренхиматозная форма – 68 больных; 2 группа – дуктальная (протоковая) – 70 пациентов.

Длительность заболевания у больных исследуемых групп составляла от 5 до 10 лет.

Группу с хроническим панкреатитом паренхиматозной формы составили 43 мужчины и 25 женщин в возрасте от 26 до 76 лет. Хронический панкреатит являлся основным заболеванием у преобладающего числа пациентов. Наиболее часто панкреатит сочетался с заболеваниями органов пищеварения. Так, в анализируемой группе больных у 24 человек имелась патология желчного пузыря, в 25 случаях был отмечен хронический гастрит, 2 пациента страдали язвенной болезнью.

Группу с хроническим панкреатитом дуктальной формы вошли 70 больных, 35 мужчин и 35 женщин в возрасте от 21 года до 80 лет. Хронический панкреатит явился основным заболеванием у большинства пациентов. В то же время у 45 человек имелась патологии желчевыводящей системы, у 14 пациентов – язвенная болезнь ДПК, 7 пациентов страдали циррозом печени, у 52 больных диагностировали хронический панкреатит.

Терапевтическая коррекция хронического панкреатита исследуемых групп проводилась одинаково и была направлена на купирование болевого синдрома, воспалительных изменений в гепатопанкреатодуоденальной зоне, предотвращение их прогрессирования, ликвидацию субъективных проявлений патологического процесса.

Патоморфологическое исследование биоптатов ДПК у больных с хроническим панкреатитом, в зависимости от степени выраженности структурных изменений, можно было охарактеризовать следующим образом: хроническое катаральное, катарально-склерозирующее и склерозирующее.

Забор материала ДПК производился во время эндоскопического исследования по мере поступления больных в стационар с диагностической целью в 1-2 сутки до проводимого нами лечения.

Микроскопическое исследование слизистой оболочки ДПК включало изучение биопсийного материала, полученного из луковицы и нисходящего отдела ДПК.

Образцы ДПК фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином с постановкой реакции Перлса. Для получения ультратонких срезов образцы ткани фиксировали в 4% параформальдегиде, постфиксировали в четырехокиси осмия, заливали в смесь эпона и аралдита. По-

лутонкие срезы окрашивали азуром II. Исследования парафиновых и полутонких срезов проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B. Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 и компьютерной программы Leica Qwin V3.0.

Результаты измерений выражали в виде средних значений и сравнивали по критерию Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Патоморфологическое исследование биоптатов ДПК у больных с хроническим панкреатитом показало, что у пациентов 1-й группы признаки хронического катарального изменения слизистой оболочки ДПК найдены в 36% случаев, во 2-й группе они встречались несколько реже, в 29,4% наблюдений. Следует сказать, что независимо от формы хронического панкреатита такие изменения чаще находили в биоптатах больных с алкогольной этиологией заболевания.

Микроскопически слизистая оболочка ДПК сохраняла общий план строения, характеризуясь высокими ворсинками и значительной глубиной крипт. Обращала на себя внимание дистрофия кишечного эпителия в сочетании с гиперплазией и гиперсекрецией бокаловидных клеток, бруннеровых желез, реже клеток Панета. Энтероциты эпителиального пласта сохраняли цилиндрическую форму, местами располагались псевдомногорядно. В строме нерезко выраженный отек и гиперемия сопровождалась лимфоплазмочитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, что более характерно для дуктальной формы панкреатита. Прогрессирование патологического процесса в слизистой оболочке ДПК приводило к развитию катарально-склерозирующих изменений, которые были преобладающими в обеих группах и определялись у 56% больных с хроническим паренхиматозным панкреатитом и у 47,1% пациентов с дуктальной формой. Светооптически в дуоденобиоптатах кишечные ворсинки варьировали по высоте, часто были деформированы, крипты укорочены и частично редуцированы. Нарастала степень дистрофии эпителия и желез,

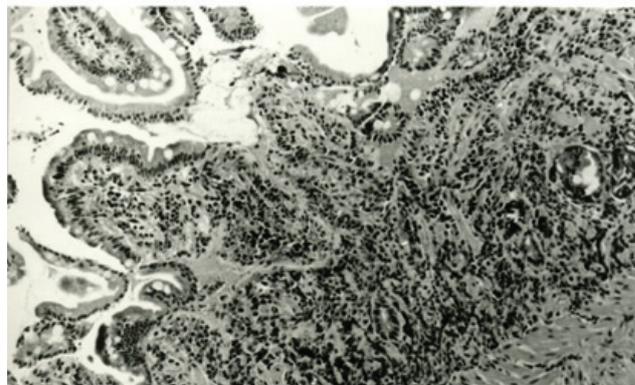


Рис. 1. Биоптат ДПК. Укорочение кишечных ворсин, редукция крипт, клеточная инфильтрация и склероз стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40.

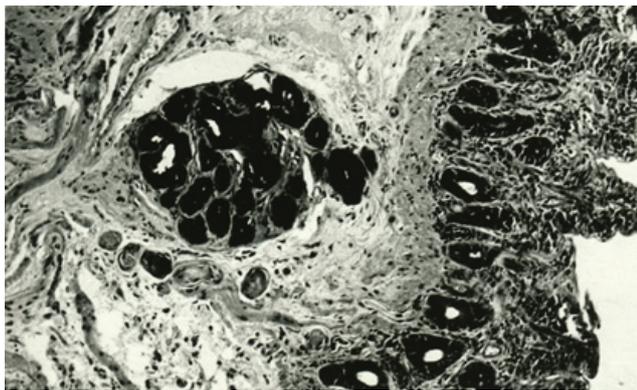


Рис. 2. Биоптат ДПК. Паренхиматозная форма хронического панкреатита. Атрофия бруннеровых желез, склероз собственной пластинки. ШИК - реакция. Ув. 40.

в эпителиальном слое сокращалось число секретообразующих клеток. В собственной пластинке наблюдали разрастание утолщенных пучков коллагеновых волокон, начинающееся с глубоких отделов стромы. Наиболее значительной перестройке слизистая оболочка ДПК подвергалась в случае склерозирующего повреждения. Такие изменения редко обнаруживали в биоптатах 1-й группы (8% наблюдений), тогда как во 2-й группе частота встречаемости составила 23,5% случаев. Характерным для микроскопической картины дуоденобиоптатов было выраженное истончение слизистой оболочки, сглаживание поверхностного рельефа за счет резкого укорочения кишечных ворсин, неглубокие и редуцированные в количестве крипты (рис. 1).

Эпителий подвергался частичной десквамации вследствие несостоятельности клеточных контактов с подлежащей базальной мембраной. Высота эпителиального пласта несколько снижалась, при этом отмечали гипоплазию бокаловидных экзокриноцитов, клеток Панета, нечеткость щеточной каймы и нарушение полярности каемчатых энтероцитов. Бруннеровы железы в состоянии атрофии чаще были представлены одиночными мелкими ацинусами (рис. 2). В собственной пластинке сохранялись очаги нерезко выраженного полнокровия интенсивность лимфоплазмозитарной инфильтрации варьировала от слабой до умеренной. Повсеместно выражено разрастание пучков коллагеновых волокон, наиболее значительное в глубоких отделах стромы.

В целом результаты исследования показали, что при хроническом панкреатите происходит постоянное вовлечение в патологический процесс ДПК. Изменения ее слизистой оболочки регистрируются на всех уровнях структурной организации, сопровождаясь нарушением моторной и секреторной функций.

Электронно-микроскопическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выполняли в 26 наблюдениях хронического паренхиматозного панкреатита и в 9 случаях дуктального панкреатита. Изучали субмикроскопическое строение

основных структурных компонентов ткани, особое внимание уделяя состоянию эпителиальных образований, имеющих наиболее важное функциональное значение. Анализ структурных изменений проводили в сопоставлении с данными световой микроскопии.

Результаты электронно-микроскопического анализа показали, что ультраструктура слизистой оболочки ДПК при различных формах хронического панкреатита характеризовалась однотипными изменениями, что в значительной степени определялось интенсивностью и распространением патологического процесса. Так, при развитии хронического катарального повреждения слизистой оболочки эпителий ДПК характеризовался минимальными нарушениями ультраструктурной организации в сочетании с усилением функциональной активности энтероцитов. Электронно-микроскопическая базальная мембрана эпителия дифференцировалась в виде четко оформленной полоски тонкофибрилярного строения, непрерывной практически на всех участках. Основная часть клеток эпителиального пласта имели высокую цилиндрическую форму и были соединены по латеральной поверхности посредством десмосом и сложной системы интердигитаций. Межклеточные промежутки выглядели достаточно узкими, реже наблюдали очаги нерезко выраженного расширения межклеточных пространств в базальной части эпителия. Апоикальную поверхность всасывающих энтероцитов формировали многочисленные высокие микроворсинки, покрытые слоем гликаликса, отдельные из них были слегка изогнутыми, имели волнистые контуры. Базальную часть клеток занимало крупное ядро овальной формы с преимущественно диспергированным хроматином, идентифицирующиеся ядрышки с хорошо выраженным гранулярным и фибриллярным компонентами.

В умеренно прозрачной цитоплазме энтероцитов в большом количестве представлены митохондрии с умеренно-плотным матриксом и регулярными криптами, вблизи которых располагались узкие профили гранулярной цитоплазматической сети (рис. 3). В надъядерной зоне определялись хорошо развитые эле-

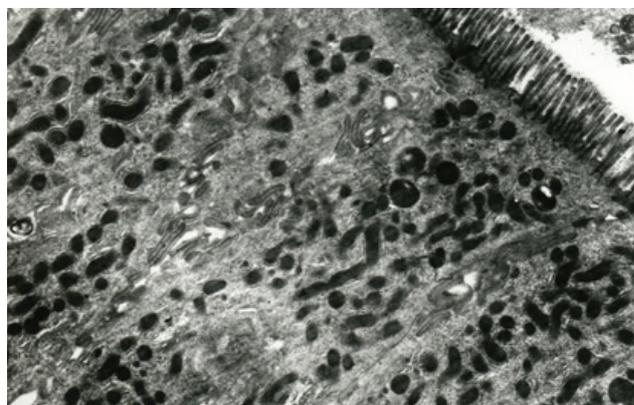


Рис. 3. Фрагмент каемчатого энтероцита ДПК. В надъядерной зоне многочисленные митохондрии и узкие профили цитоплазматической сети. Ув. 5000.

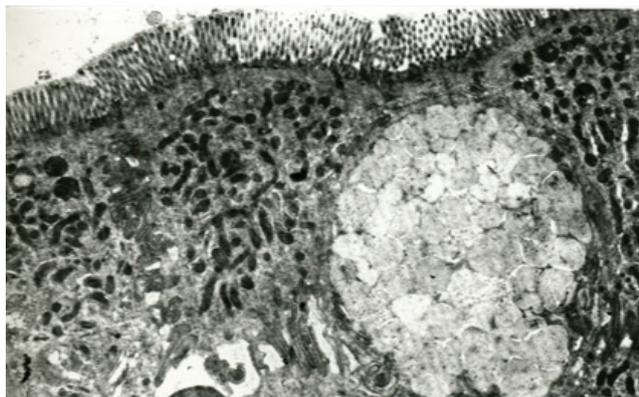


Рис. 4. Бокаловидная клетка в эпителии ДПК. Обилие слизистых глобул в цитоплазме. Ув. 3300.

менты пластинчатого комплекса. Повсеместно определялись свободные рибосомы и полисомы, встречались везикулярные частицы.

Бокаловидные экзокриноциты были представлены в большом количестве и имели довольно крупные размеры. Цитоплазма переполнена тесно расположенными секреторными гранулами, ядра резко уплощены и оттеснены в базальные отделы клетки (рис. 4). Клетки Панета отличались наличием множества крупных электронно-плотных секреторных гранул и обилием хорошо развитых цистерн гранулярной цитоплазматической сети. В эпителиальном слое изредка выявляли энтероэндокринные клетки, в расширенной субнуклеарной части которых находились многочисленные мелкие секреторные гранулы высокой электронной плотности.

Грандулоциты бруннеровых желез чаще характеризовались признаками гиперсекреции и содержали обилие секреторных пузырьков, что могло приводить к деформации апикальной плазмалеммы с утратой микроворсинок. В некоторых эпителиоцитах профили цитоплазматической сети были слегка расширены.

В строме слизистой оболочки ДПК при хроническом катаральном повреждении определялась клеточная инфильтрация, основу которой составляли лимфоидные и плазматические клетки. В плазматиках ядра с характерным расположением гетерохроматина локализовались эксцентрично, в достаточно широкой цитоплазме представлено обилие цистерн гранулярной цитоплазматической сети. В цитоплазме лимфоцитов клеточные органеллы немногочисленны, обнаруживались отдельные элементы цитоплазматической сети, единичные митохондрии, полисомы. Из других клеточных элементов соединительной ткани выявляли макрофаги с разнообразными лизосомами и фагосомами в цитоплазме, периваскулярно располагались тучные клетки с множеством гранул, часть из которых были опустошены. Изредка встречались лейкоциты, отличающиеся наличием сегментированного ядра с большим содержанием гетерохроматина и наличием в цитоплазме секреторных гранул и лизосом.

Микроциркуляторное русло слизистой оболочки было представлено большим числом капилляров, часть из которых были заполнены эритроцитами или содержали мелкозернистую субстанцию. В эндотелиоцитах ядра с преимущественным содержанием эухроматина иногда имели глубокие инвагинации нуклеолеммы. В перинуклеарной зоне цитоплазмы определялись многочисленные каналцы цитоплазматической сети, единичные мелкие митохондрии, отдельные элементы пластинчатого комплекса. Периферические отростки цитоплазмы, формирующие капиллярную стенку, в большом количестве содержали пиноцитозные везикулы.

Прогрессирование патологического процесса в слизистой оболочке, чему соответствовала микроскопическая картина катарально-склерозирующего повреждения, сопровождалось более значительными изменениями ультраструктурной организации различных компонентов ткани. Важно отметить, что у больных хроническим панкреатитом, независимо от формы заболевания, такое состояние ультраструктур слизистой оболочки было наиболее характерным и отмечалось в большинстве исследованных дуоденобиоптатов. Базальная мембрана эпителия чаще сохраняла свое тонкофибрилярное строение, вместе с тем, местами она выглядела набухшей, имела разряженную структуру и была слегка утолщена. Иногда отмечали усиление извилистости базальной мембраны, но непрерывность ее в основном не нарушена. В эпителиальном слое обнаруживали очаги значительного межклеточного отека, что выражалось в резком расширении межклеточных пространств. При этом апикальные комплексы клеточных контактов чаще не претерпевали существенных изменений, тогда как нарушалась взаимосвязь латеральных поверхностей соседних энтероцитов в средней и нижней частях клеток. Плазмолеммальные отростки при этом располагались свободно, иногда формировались узкие выступы в виде межклеточных мостиков. В расширенных межклеточных пространствах выявлялись лимфоидные клетки (рис. 5), изредка лейкоциты и эритроциты. Микроворсинки всасывающих энтероцитов располагались несколько хаотично и были деформированы, толщина слоя гликокаликса над ними варьировала. Клеточные ядра овальной формы иногда приобретали выраженную изрезанность контуров, наблюдалась повышенная конденсация хроматина вдоль внутренней нуклеолеммы, расширение перинуклеарных пространств. В цитоплазме клеток сохранялось большое число полиморфных митохондрий, отдельные из них с очагами просветления матрикса и частичной деструкцией крист. Цистерны гранулярной цитоплазматической сети часто были расширены, иногда значительно, наблюдалось также резкое расширение элементов пластинчатого комплекса, которые приобретали вид вакуолей. В супрануклеарных отделах энтероцитов нередко встречались довольно

крупные лизосомы, остаточные тельца с миелоноподобными структурами. Экзокриноциты эпителия двенадцатиперстной кишки характеризовались секретобразованием. В одних клетках цитоплазма была перерастянута обильным секреторным материалом, в других – число секреторных гранул уменьшено, они выглядели несколько полиморфными, различались по размеру и электронной плотности содержимого. Кроме того, в очагах желудочной метаплазии эпителиоциты были лишены микроворсинок и содержали характерные гранулы мукоида электронной плотности. В свободной от них цитоплазме дифференцировались небольшие округлые митохондрии с редкими кристами, отдельные профили цитоплазматической сети и фрагменты пластинчатого комплекса. В эпителиальном слое достаточно регулярно обнаруживали энтероциты с признаками дегенерации, отличающиеся повышенной прозрачностью ядра и цитоплазмы (рис. 6). Митохондрии в них были с уплотненным матриксом или выглядели набухшими, с дефрагментированными кристами. Цитоплазматическая сеть подвергалась фрагментации с дегрануляцией мембран. Реже в эпителии встречались клетки с электронно-плотной

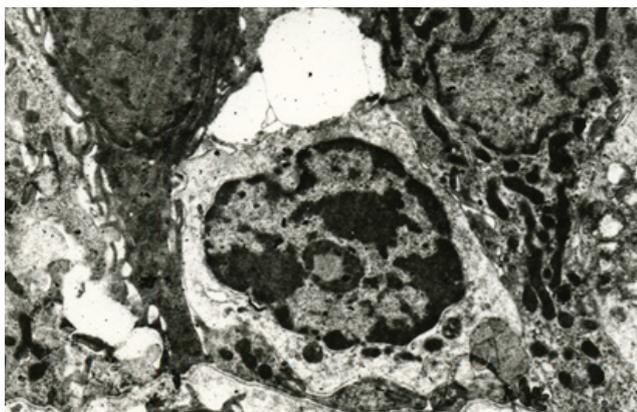


Рис. 5. Фрагмент эпителия ДПК. Расширение межклеточных пространств, внутриэпителиальный лимфоцит. Ув. 5000.

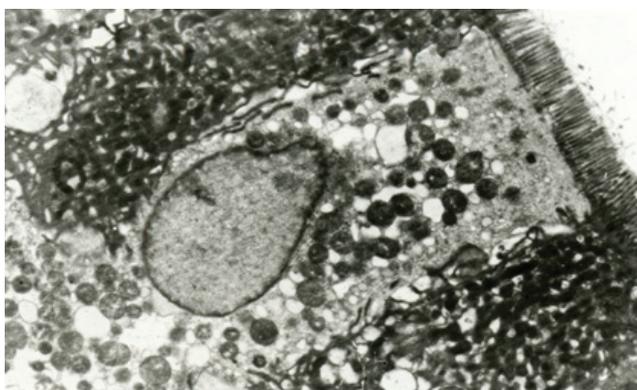


Рис. 6. Энтероцит ДПК в состоянии значительной дистрофии. Ув. 3300.

цитоплазмой, внутриклеточная организация которых практически не идентифицировалась.

В стадию склерозирующих изменений слизистой оболочки ДПК нарастала гетерогенность клеток эпителия ворсин и крипт. На протяжении всего эпителиального пласта выявлялись энтероциты как с относительно сохраненной ультраструктурой, так и клетки с дистрофическими изменениями разной степени выраженности, вплоть до полной деструкции.

Значительная часть популяции всасывающих клеток характеризовалась уменьшением объема надъядерной цитоплазмы, вследствие чего они приобретали низкую кубическую форму. Цилиарный аппарат клеток чаще сохранен, но микроворсинки деформированы и расположены менее регулярно. Количество митохондрий в цитоплазме энтероцитов имело тенденцию к снижению, цистерны цитоплазматической сети и элементы пластинчатого комплекса частично редуцированы, везикулярные частицы единичны.

Бокаловидные клетки и экзокриноциты с ацидофильной зернистостью обнаруживали достаточно редко. Число секреторных гранул в них, как правило, снижено и они были несколько полиморфными, что указывало на нарушение процесса секретобразования. Гландулоциты бруннеровых желез также характеризовались уменьшением числа гранул секрета и признаками дегенерации в виде фрагментации мембранных органелл, появлении крупных вакуолей, лизосом и остаточных телец.

В собственной пластинке слизистой оболочки при склерозирующем повреждении, наряду с элементами полиморфноклеточного инфильтрата, часто встречались фибробласты. Последние имели крупные ядра с неровными контурами нуклеолеммы и, преимущественно, диспергированным хроматином. В обильной цитоплазме много узких или слегка расширенных профилей гранулярной цитоплазматической сети, хорошо развит пластинчатый комплекс, также просматривались митохондрии, микровезикулы, много свободных рибосом и полисом. Количество волокнистых компонентов стромы было увеличено. Коллагеновые фибриллы с характерной поперечной исчерченностью часто сформированы в утолщенные пучки, выявляемые в различных участках ткани.

Эндотелиальная выстилка кровеносных капилляров характеризовалась определенными различиями ультраструктурной организации. Эндотелиоциты одних микрососудов имели признаки высокой функциональной активности. Свободная поверхность клеток формировала множество коротких выступов и инвагинаций. Большинство клеточных органелл сосредоточены в перинуклеарном пространстве, где дифференцировались структуры цитоплазматической сети, небольшой пластинчатый комплекс, округлые митохондрии, иногда с локально просветленным матриксом. В цитоплазматических отростках клеток, образующих капиллярную стенку, определялись мно-

гочисленные пиноцитозные везикулы. В других микрососудах пиноцитозная активность эндотелиоцитов была заметно снижена. Микровезикулярные частицы в электронно-плотной цитоплазме обнаруживали на много реже, апикальная плазмалемма клеток имела сглаженный рельеф с редкими выступами и неглубокими инвагинациями.

Кишечный эпителий отличался высокой скоростью обновления, динамически тесно связанной с функциональным состоянием органов пищеварения. Одним из механизмов компенсаторных изменений эпителия, оказывающих стимулирующее действие на клеточную пролиферацию, является панкреатобилиарная секреция. Можно полагать, что нарушение поступления панкреатического секрета в ДПК в условиях хронического панкреатита приводит к атрофии эпителия и реактивному склерозу стромы, которые лежат в основе склерозирующего поражения слизистой оболочки.

Таким образом, спектр структурных изменений ДПК при хроническом панкреатите, имеющий фенотип хронического дуоденита различной степени выраженности, включает патологические и вместе с тем компенсаторные реакции, что патогенетически связа-

но с развитием хронического патологического процесса и нарушением экзокринной функции поджелудочной железы.

### Заключение

В дуоденобиоптатах при хроническом паренхиматозном и дуктальном панкреатитах доминируют катарально-склерозирующая и склерозирующая формы изменений слизистой оболочки, характеризующиеся диффузной дистрофией кишечного эпителия, нарушением структуры и функции бруннеровых желез, умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и склерозом собственной пластинки. Интенсивность структурных перестроек более значительна при хроническом дуктальном панкреатите, чаще сопровождающемся атрофией желез, фиброзом стромы и присоединением воспалительной реакции.

В целом результаты исследования показали, что при хроническом панкреатите происходит постоянное вовлечение в патологический процесс двенадцатиперстной кишки. Изменения ее слизистой оболочки регистрируются на всех уровнях структурной организации (катаральной, катарально-склерозирующей и склерозирующей).

### Список литературы

1. Даценко Б.М., Мартыненко Ф.П. Классификация хронического панкреатита. Хирургия 1984; 2: 101-103.
2. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит. Новый медицинский журнал 1997; 2: 7-11.
3. Луцевич Э.В., Чепленко Г.В. Поджелудочная железа как одна из мишеней «аутоферментного взрыва» при панкреатите. Хирургия 2001; 9: 57-60.
4. Хазанов А.И., Васильев А.П., Спасивцев В.Н., Логинов А.Ф. Хронический панкреатит, его течение и исходы. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол 1999; 4: 24-25.
5. Шалимов А.А., Грубник В.В., Горовиц Дж. и др. Хронический панкреатит. Киев, Изд-во Здоровье 2000; 255.
6. Beger H.G., Buchler H.W., Distshuneit H. Chronic pancreatitis. Berlin 1990; 148.
7. Spiro H.M. Clinicalgastroenterogy. M. Graw. Hill Inc. 1994; 1297.
8. Steer M.L., Waxman I., Freedman S. Chronic pancreatitis. Eng. J. Med.1995; 332: 1482-1490.

Поступила 23.02.2011 г.

### Информация об авторах

1. Проценко Светлана Ивановна – к.м.н., врач-хирург городской поликлиники №18 г. Новосибирска; e-mail: svetlana-procenko@mail.ru
2. Вискунов Владимир Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета; e-mail: Vladimir.Viskunov@yadex.ru