

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«КАЛИНИНГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Н. В. Роменская, А. С. Баркова

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Учебно-методическое пособие по изучению раздела дисциплины
Инструментальные и лабораторные методы диагностики для студентов,
обучающихся по специальности
36.05.01 «Ветеринария»

Калининград
Издательство ФГБОУ ВО «КГТУ»
2025

УДК 636.025

Рецензент

кандидат технических наук, доцент, зам. директора института агроинженерии и пищевых систем ФГБОУ ВО «КГТУ» по основной образовательной деятельности, доцент кафедры технологии продуктов питания

М. Н. Альшевская

Роменская Н.В., Баркова, А.С.

Лабораторные методы диагностики: учеб.-метод. пособие по изучению раздела дисциплины «Инструментальные и лабораторные методы диагностики» для студентов по специальности 36.05.01 «Ветеринария» / Н.В. Роменская, А.С. Баркова. – Калининград: Изд-во ФГБОУ ВО «КГТУ», 2025. – 17 с.

В учебно-методическом пособии по изучению раздела «Лабораторные методы диагностики» представлены учебно-методические материалы по освоению тем лекционного курса, включающие подробный план лекции по каждой изучаемой теме, вопросы для самоконтроля по специальности 36.05.01 Ветеринария

Табл. 2, список лит. – 9 наименований

Учебно-методическое пособие рассмотрено и рекомендовано в качестве локального электронного методического материала кафедрой ветеринарной медицины и технологии животноводства 16 ноября 2025 г., протокол № 4

Учебно-методическое пособие по изучению дисциплины рекомендовано в качестве локального электронного методического материала для использования в учебном процессе методической комиссией института агроинженерии и пищевых систем ФГБОУ ВО «Калининградский государственный технический университет» 15 декабря 2025 г., протокол № 10

УДК 636.025

© Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Калининградский государственный технический университет», 2025 г.
© Роменская Н. В., Баркова А. С., 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ДИСЦИПЛИНЫ.....	7
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	12
ПРИЛОЖЕНИЯ	14

ВВЕДЕНИЕ

Раздел «Лабораторные методы диагностики» является частью дисциплины «Инструментальные и лабораторные методы диагностики».

Целью освоения раздела «Лабораторные методы диагностики» является изучение современных методов инструментальной и лабораторной диагностики для определения состояния здоровья животного с целью планирования и осуществления лечебно-профилактических мероприятий

Лабораторная диагностика – это методы исследования биологических материалов, позволяющие выявлять заболевания, контролировать состояние здоровья животных и оценивать эффективность лечения.

Основные направления лабораторной диагностики включают клинический анализ крови и мочи, биохимические и гистологические исследования, микроскопию мазков и соскобов, экспресс-тесты и другие методики, которые позволяют диагностировать инфекционные и паразитарные заболевания, нарушения обмена веществ и другие патологии.

В результате освоения дисциплины учащийся должен:

Знать: показания к использованию специальных (инструментальных) и лабораторных методов исследования животных, правила безопасной работы с инструментами и оборудованием, используемыми при проведении инструментальных и лабораторных исследований животных, методики интерпретации и анализа данных инструментальных и лабораторных методов исследования животных.

Уметь: производить исследование животных с использованием специальных (инструментальных) и лабораторных методов и осуществлять интерпретацию и анализ данных специальных (инструментальных) и лабораторных методов исследования животных для установления диагноза.

Владеть: способностью разработать программы исследований животных с использованием специальных (инструментальных) и лабораторных методов, навыками проведения клинического исследования с использованием инструментальных и лабораторных методов исследования.

Для успешного освоения раздела «Лабораторные методы диагностики», студент должен активно работать на лекционных и лабораторных занятиях, организовывать самостоятельную внеаудиторную деятельность.

Для оценивания поэтапного формирования результатов освоения раздела (текущий контроль) предусмотрены тестовые и практические задания. Тестирование и решение практических задач обучающихся проводится на лабораторных занятиях после изучения соответствующих тем.

Промежуточная аттестация по разделу проводится в форме зачёта с оценкой. К нему допускается студент, успешно выполнивший лабораторные

работы и имеющий положительные оценки. Контрольные вопросы по разделу приведены в приложении.

Для успешного освоения раздела «Лабораторные методы диагностики» в учебно-методическом пособии по изучению дисциплины приводится краткое содержание каждой темы занятия, перечень ключевых вопросов для подготовки и организации самостоятельной работы студентов.

Универсальная система оценивания результатов обучения приведена в таблице 1 и включает в себя системы оценок: 1) «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно»; 2) «зачтено», «не зачтено»; 3) 100-балльную (процентную) систему и правило перевода оценок в пятибалльную систему.

Таблица 1 – Система оценок и критерии выставления оценки

Система оценок	0–40 %	41–60 %	61–80 %	81–100 %
	«неудовлетворительно»	«удовлетворительно»	«хорошо»	«отлично»
Критерий	«не зачтено»			
1. Системность и полнота знаний в отношении изучаемых объектов	Обладает частичными и разрозненными знаниями, которые не может научно-корректно связывать между собой (только некоторые из которых может связывать между собой)	Обладает минимальным набором знаний, необходимым для системного взгляда на изучаемый объект	Обладает набором знаний, достаточным для системного взгляда на изучаемый объект	Обладает полнотой знаний и системным взглядом на изучаемый объект
2. Работа с информацией	Не в состоянии находить необходимую информацию, либо в состоянии находить отдельные фрагменты информации в рамках поставленной задачи	Может найти необходимую информацию в рамках поставленной задачи	Может найти, интерпретировать и систематизировать необходимую информацию в рамках поставленной задачи	Может найти, систематизировать необходимую информацию, а также выявить новые, дополнительные источники информации в рамках поставленной задачи
3. Научное осмысление изучаемого явления, процесса, объекта	Не может делать научно-корректных выводов из имеющихся у	В состоянии осуществлять научно-корректный анализ	В состоянии осуществлять систематический и научно-корректный	В состоянии осуществлять систематический и научно-коррект-

Критерий	Система оценок	0–40 %	41–60 %	61–80 %	81–100 %
	«неудовлетворительно»	«удовлетворительно»	«хорошо»	«отлично»	
	«не зачтено»	«зачтено»			
	него сведений, в состоянии проанализировать только некоторые из имеющихся у него сведений	предоставленной информации	анализ предоставленной информации, вовлекает в исследование новые релевантные задачи	анализ предоставленной информации, вовлекает в исследование новые релевантные поставленные задачи	анализ предоставленной информации, вовлекает в исследование новые релевантные поставленные задачи, предлагает новые ракурсы поставленной задачи
4. Освоение стандартных алгоритмов решения профессиональных задач	В состоянии решать только фрагменты поставленной задачи в соответствии с заданным алгоритмом, не освоил предложенный алгоритм, допускает ошибки	В состоянии решать поставленные задачи в соответствии с заданным алгоритмом	В состоянии решать поставленные задачи в соответствии с заданным алгоритмом, понимает основы предложенного алгоритма	В состоянии решать поставленные задачи в соответствии с заданным алгоритмом, понимает основы предложенного алгоритма	Не только владеет алгоритмом и понимает его основы, но и предлагает новые решения в рамках поставленной задачи

При необходимости для обучающихся инвалидов или обучающихся с ОВЗ предоставляется дополнительное время для подготовки ответа с учетом его индивидуальных психофизических особенностей.

1. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ДИСЦИПЛИНЫ

Осваивая курс, студент должен научиться работать на лекциях, лабораторных занятиях и организовывать самостоятельную внеаудиторную деятельность.

Для успешного усвоения теоретического материала по разделу «Лабораторные методы диагностики» студенту необходимо регулярно посещать лекции, активно работать на лабораторных занятиях, перечитывать лекционный материал, значительное внимание уделять самостоятельному изучению дисциплины. Поэтому, важным условием успешного освоения дисциплины обучающимися является создание системы правильной организации труда, позволяющей распределить учебную нагрузку равномерно в соответствии с графиком образовательного процесса. Большую помочь в этом может оказать составление плана работы на семестр, месяц, неделю, день.

Все задания к лабораторным занятиям, а также задания, вынесенные на самостоятельную работу, рекомендуется выполнять непосредственно после соответствующей темы лекционного курса. Это способствует лучшему усвоению материала, позволяет своевременно выявить и устранить «пробелы» в знаниях, систематизировать ранее пройденный материал, на его основе приступить к овладению новыми знаниями и навыками.

Во время лекции студенту важно внимательно слушать лектора, конспектируя существенную информацию, анализировать полученный в ходе лекционного занятий материал с ранее прочитанным и усвоенным материалом в области содержания животных, укладывать новую информацию в собственную, уже имеющуюся, систему знаний. По ходу лекции необходимо подчеркивать новые термины, определения, устанавливать их взаимосвязь с изученными ранее понятиями. Перед проведением лабораторных занятий рекомендуется повторное изучение лекционного материала для повышения результативности занятий и лучшего усвоения материала.

Тематический план лекционных занятий (ЛЗ) представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Объем (трудоемкость освоения) и структура ЛЗ

Номер темы	Содержание лекционного занятия
1	Система крови
2	Лабораторная диагностика
3	Биохимические исследования
4	Исследования мочи
5	Биопсия, цитологические и гистологические исследования
6	Лабораторная иммунология
7	Молекулярно-биологические технологии
8	Технологии и средства экспресс анализа

Если лектор приглашает студентов к дискуссии, то необходимо принять в ней активное участие. Если на лекции студент не получил ответа на возникшие у него вопросы, он может в конце лекции задать эти вопросы лектору курса дисциплины.

Тема 1. Система крови

Методические рекомендации

Предмет и структура дисциплины, её задачи и значение. Система крови: кроветворные органы, состав крови. Функции крови. Зрелые клетки крови, их морфология, свойства и функции.

Вопросы для самоконтроля

1. Значение лабораторной диагностики.
2. Состав системы крови.
3. Кроветворные органы в постнатальный период.
4. Морфологические особенности клеток крови млекопитающих.
5. Морфологические особенности клеток крови птиц.
6. Основные функции крови.
7. Функции плазмы и клеток крови.

Тема 2. Лабораторная диагностика

Методические рекомендации

Объекты лабораторных исследований. Классификация биологического материала. Основные этапы лабораторного исследования. Ошибки лабораторной диагностики. Контроль качества лабораторных исследований. Правила установления референтных интервалов. Диагностическая значимость лабораторных тестов. Методы количественного анализа, используемые в лабораторных исследованиях.

Вопросы для самоконтроля

1. Определение лабораторной диагностики. Области её применения.
2. Какие виды биологических материалов Вы знаете (примеры).
3. Принципы клинической лабораторной диагностики.
4. Стандартизация лабораторных исследований.
5. Преаналитический этап, аналитический, постаналитический этап.
6. Возникновение и минимизация ошибок лабораторной диагностики.
7. Референтная величина. Методики расчета.
8. Международная система СИ в лабораторной диагностике.
9. Контроль качества и диагностическая значимость лабораторных исследований.

Тема 3. Биохимические исследования

Методические рекомендации

Изменение содержания белков и их фракций. Основные показатели углеводного обмена и клинико-диагностическое значение их изменения. Основные показатели липидного обмена и клинико-диагностическое значение их изменения. Определение ферментативной активности. Автоматизация биохимических исследований.

Вопросы для самоконтроля

1. Принципы классификации биохимических показателей.
2. Применение калибраторов и контрольной сыворотки.
3. Терминология изменений содержания субстратов и ионов в крови.
4. Клиническое значение повышения содержания общего белка, мочевины, креатинина в сыворотке крови.
5. Клиническое значение понижения содержания общего белка, мочевины, креатинина в сыворотке крови.
6. Диагностическое значение изменения соотношений фракций белка в крови.
7. Клиническое значение изменения содержания глюкозы, холестерола и триглицеридов в крови.
8. Клиническое значение изменения скорости активности ферментов в сыворотке крови.
9. Принцип работы на полуавтоматическом и автоматическом биохимическом анализаторе.

Тема 4. Исследования мочи

Методические рекомендации

Методы и правила сбора и транспортировки мочи. Патологии в отделении мочи из организма. Клинический анализ мочи. Органолептическая оценка мочи животных. Экспресс-диагностикумы полуколичественных методов биохимических показателей мочи. Интерпретация результатов исследований. Подготовка мочи к микроскопии осадка. Основные осадки мочи в норме и при патологиях.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику возможным методам сбора мочи, достоинства, недостатки.
2. Правила сбора и транспортировки проб мочи.
3. Терминология изменений мочеотделения.
4. Клиническое значение изменений цвета и прозрачности мочи.
5. Клиническое значение изменения консистенции и плотности мочи.

6. Диагностическое значение изменения рН и запаха мочи.
7. Достоинства и недостатки биохимического экспресс-исследования мочи.
8. Этапы подготовки мочи к микроскопированию.
9. Назовите причины появления мочевых осадков.

Тема 5. Биопсия, цитологические и гистологические исследования

Методические рекомендации

Показания и противопоказания к биопсии. Подготовка питомца к проведению процедуры. Взятие и отправка биоптата. Техники забора биопроб. Цитологические исследования в лабораторной диагностике. Виды гистологических исследований. Значение цитологических и гистологических исследований в клинической практике.

Вопросы для самоконтроля

1. Показания и противопоказания к биопсии.
2. Ограничения цитологического исследования.
3. Сопроводительная документация и транспортировка биоматериала.
4. Способы приготовления мазка для цитологического исследования.
5. Преимущества жидкостной цитологии.
6. Особенности видов техник проведения биопсии.
7. Тонкоигольная аспирационная биопсия, оборудование и техника проведения.
8. Классификация выпотов тела по этиологии.
9. Определение экссудат, транссудат как отличить.

Тема 6. Лабораторная иммунология

Методические рекомендации

Задачи лабораторной иммунологии. Организация работы иммунологической лаборатории. Виды иммунологических исследований. Преаналитический этап при иммунологическом исследовании.

Вопросы для самоконтроля

1. Оценка функции иммунной системы первого уровня.
2. Оценка функции иммунной системы второго уровня.
3. Принцип работы проточного флуориметра.
4. Т- и В-лимфоциты.
5. Фагоцитарная активность нейтрофилов.
6. Функциональная активность нейтрофилов (НСТ-тест).
7. ЦИК.

Тема 7. Молекулярно-биологические технологии

Методические рекомендации

Основные положения и принципы молекулярно-биологических методов. Полимеразная цепная реакция и другие молекулярно-биологические технологии. Компоненты, этапы, ошибки, преимущества, недостатки ПЦР.

Вопросы для самоконтроля

1. Ферменты, которые могут использоваться в молекулярно-биологических методах исследования.
2. ПЦР. Стадии.
3. ПЦР преимущества.
4. ПЦР недостатки.
5. Разновидности ПЦР.
6. Способы пробоподготовки образцов для ПЦР.
7. Контаминация при ПЦР. Виды.

Тема 8. Технологии и средства экспресс-анализа

Методические рекомендации

Общие принципы методик. Области применения технологий и средств для анализа по месту лечения в ветеринарной медицине. Экспресс-методы исследования мочи, крови, инфекционных заболеваний. Автоматические биохимические экспресс-анализаторы.

Вопросы для самоконтроля

1. Экспресс-анализ определение.
2. Преимущества экспресс-анализа.
3. Недостатки экспресс-методов.
4. Плюсы и минусы методов «сухой химии»

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барышников, П. И. Лабораторная диагностика вирусных болезней животных: учеб. пособие / П. И. Барышников, В. В. Разумовская. – 2-е изд., испр. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 672 с. – ISBN 978-5-8114-1882-4. – Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/211994> – Режим доступа: для авториз. пользователей.
2. Госманов, Р. Г. Лабораторная диагностика инфекционных болезней: учеб. пособие для вузов / Р. Г. Госманов, Р. Х. Равилов. – 4-е изд., стер. Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 196 с. – ISBN 978-5-507-44151-8. – Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/215735> – Режим доступа: для авториз. пользователей.
3. Иванов, А. А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие для вузов / А. А. Иванов. – 4-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2025. – 432 с. – ISBN 978-5-507-51078-8. – Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/503609> – Режим доступа: для авториз. пользователей.
4. Калмыкова, М. С. Основы полимеразной цепной реакции с разными форматами детекции: учеб. пособие для вузов / М. С. Калмыкова, М. В. Калмыков, Р. В. Белоусова. – 4-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2025. – 80 с. – ISBN 978-5-507-52896-7. – Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/462281> – Режим доступа: для авториз. пользователей.
5. Лелевич, С. В. Клиническая лабораторная диагностика: учеб. пособие для вузов / С. В. Лелевич, В. В. Воробьев, Т. Н. Гриневич. – 3-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2024. – 168 с. – ISBN 978-5-507-47573-5. – Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/392396> – Режим доступа: для авториз. пользователей.
6. Метод иммуноферментного анализа и его использование в ветеринарии: метод. указания / сост. Е. Н. Закрепин. – Вологда: ВГМХА им. Н. В. Верещагина, 2018. – 19 с. – Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/130892> – Режим доступа: для авториз. пользователей.
7. Методы диагностики болезней сельскохозяйственных животных / А. П. Курдеко, С. П. Ковалев, В. Н. Алешкевич [и др.]; под ред. А. П. Курдеко, С. П. Ковалев. – 4-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2023. – 208 с. – ISBN 978-5-507-47968-9. – Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/335189> – Режим доступа: для авториз. пользователей.
8. Фомина, Л. Л. Общий клинический анализ крови у животных. Морфология и функция клеток. Патологические изменения морфологии клеток крови: учеб. пособие / Л. Л. Фомина, Ю. Л. Ошуркова. – Вологда: ВГМХА им. Н. В. Верещагина, 2017. – 123 с. – ISBN 978-5-98076-221-6. – Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/130912> – Режим доступа: для авториз. пользователей.

9. Шишкин, А. В. Методы иммунного анализа: учеб. пособие для вузов / А. В. Шишкин, Н. Г. Овчинина. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 112 с. – ISBN 978-5-8114-8535-2. – Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/197516> – Режим доступа: для авториз. пользователей.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

ВОПРОСЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ (ЗАЧЁТ С ОЦЕНКОЙ)

1. Определение лабораторной диагностики. Области применения лабораторной диагностики.
2. Виды клинико-диагностических лабораторий.
3. Какие виды биологических материалов Вы знаете (объекты лабораторных исследований). Основные требования к их сбору.
4. Подготовка животного к проведению отбора проб крови.
5. Маркировка вакуумных пробирок для лабораторного анализа.
6. Методы отбора проб для гематологического и биохимического анализа.
7. Плазма и сыворотка определение. Плюсы и минусы для биохимического анализа.
8. Критерии для отказа в принятии лабораторией биоматериала на исследования.
9. Стандартизация лабораторных исследований. Диагностическая значимость лабораторных тестов.
10. Критерии контроля качества лабораторных исследований.
11. Международная система СИ в лабораторной диагностике. Референсные значения.
12. Внутрилабораторный контроль качества.
13. Внешний контроль качества лабораторных исследований.
14. Преаналитический, аналитический, постаналитический этапы и ошибки на этапах лабораторной диагностики.
15. Применение калибраторов и контрольного материала.
16. Цели применения антикоагулянтов. Влияние антикоагулянта на выбор методов исследования крови.
17. Изготовление и окраска мазков крови.
18. Способы отбора проб мочи для исследования. Показания и противопоказания.
19. Диагностическое значение изменений органолептических показателей мочи.
20. Этапы подготовки мочи к микроскопированию.
21. Требования к хранению и транспортировке проб биологического материала.
22. Иммунохимические реакции. Разновидности. Цель исследования.
23. Ферменты, которые могут использоваться в молекулярно-биологических методах исследования.
24. ПЦР. Разновидности. Стадии.
25. ПЦР преимущества и недостатки.
26. Способы пробоподготовки образцов для ПЦР.

27. Контаминация при ПЦР. Виды.
28. Ошибки при ПЦР-диагностике.
29. Экспресс-анализ: принципы методик, преимущества и недостатки.
30. Принцип работы иммунохроматографических методов.
31. ИФА в ветеринарной практике, область применения, преимущества перед другими методами.
32. Цитология определение, задачи. Ограничения цитологического исследования.
33. Способы получения цитологического материала.
34. Подготовка животного к проведению забора биоптата.
35. Показания к биопсии. Возможные осложнения и противопоказания.
36. Особенности видов техник проведения биопсии.
37. Жидкостная цитология. Преимущества и недостатки метода.
38. Методика проведения биопсии мягких тканей, внутренних органов.
39. Тонкоигольная аспирационная биопсия. Оборудование. Техника проведения.
40. Способы приготовления мазка для цитологического исследования.
41. Определение экссудат, транссудат, как отличить. Биохимический анализ выпотов.
42. Функциональная активность нейтрофилов (НСТ-тест)

Примерные темы рефератов

1. Гематологические методы исследования и их значение в диагностическом процессе.
2. Виды гематологических анализаторов. Принципы работы полуавтоматического и автоматического анализатора.
3. Тканевая гипоксия. Антигипоксанты.
4. Основные правила взятия, транспортировки и хранения проб крови.
5. Взятие проб крови у различных видов животных, в т.ч. птицы.
6. Цитологические отличия артериальной, венозной и капиллярной крови.
7. Обустройство и оснащение гематологического отдела лаборатории.
8. Информативность и достоверность гематологических тестов.
9. Гематология как биологическая наука.
10. Достоинства и недостатки различных антикоагулянтов.
11. Факторы, влияющие на результаты лабораторного исследования крови млекопитающих и птицы.
12. Основные понятия и термины гематологии.
13. Т-лимфоциты и В-лимфоциты, их строение и функциональные особенности.
14. Особенности влияния биологических, диагностических и лечебных мероприятий на результаты лабораторных исследований.
15. Межиндивидуальные колебания показателей крови.
16. Клеточный и химический состав крови.
17. Точность гематологического измерительного инструмента.
18. Лабораторный анализ цельной крови.
19. Трансмиссивные инфекционные болезни.
20. Кровепаразиты.
21. Особенности гемотрансфузии у животных

Локальный электронный методический материал

Наталья Васильевна Роменская
Анна Сергеевна Баркова

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Редактор С. Кондрашова
Корректор Т. Звада

Уч.-изд. л. 1,2. Печ. л. 1,1.

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Калининградский государственный технический университет»,
236022, Калининград, Советский проспект, 1