

## **РОЛЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА ФІБРОНЕКТИНУ В РОЗВИТКУ ЛЕГЕНЕВОГО ФІБРОЗУ ПРИ СИЛІКОЗІ ЛИВАРНИКІВ**

І. Ф. Костюк, О. П. Нагорна

Харківський національний медичний університет

Хвороби органів дихання займають одне з провідних місць в структурі професійної захворюваності як в Україні, так і у всьому світі. [1]. Серед респіраторної патології особлива увага приділяється силікозу – професійному захворюванню легенів, обумовленому впливом пилу, що містить двоокис кремнію і характеризується розвитком дифузного пневмофіброзу. Високий ризик розвитку силікозу встановлений серед робітників ливарного виробництва, де концентрація кварцевого пилу нерідко в декілька разів перевищує нормативні значення [2]. Особливість даного захворювання полягає не тільки в його розповсюдженості (до 38 % випадків пилової патології, в залежності від параметрів пилу в повітрі робочої зони), але головним чином, в його абсолютній незворотності та безперервному прогресуванні легеневого фіброзу навіть після припинення дії етіологічного фактора [3].

Частий розвиток ускладнень, приєднання вторинної інфекції, численні позалегенові прояви та стопроцентна інвалідизація обумовлюють медичну й соціально-економічну значимість проблеми вивчення патогенетичних аспектів розвитку силікозу, пошуку шляхів ранньої діагностики та прогнозу захворювання [4].

Метою дослідження стало: вивчення клініко-патогенетичних особливостей силікозу у ливарників в залежності від типу фіброзу та визначення ендотеліну-1 та фібронектину, як маркерів прогресування силікозу та фіброзу у ливарників.

**Матеріали і методи дослідження.** В умовах стаціонару клініки НДІ гігієни праці і професійних захворювань ХНМУ було обстежено 101 хворого з силікозом ливарників. Усі – чоловіки. Середній вік досліджуваних складав

54,9±4,87 років. Згідно з класифікацією пневмоконіозів (2002 р.), у 97 осіб (96,0 %) встановлений силікоз I стадії, у 4 пацієнтів (4,0 %) - II стадії.

Легенева недостатність I-го ступеня визначалася у 55 пацієнтів (54,4 %), II-го ступеня – у 46 (45,6 %) (класифікація Асоціації фтизіатрів та пульмонологів України, 2003 р.). За тривалістю захворювання на силікоз пацієнти були розподілені на наступні групи: вперше виявлений силікоз (17 чоловіків), тривалість захворювання 1-5 років (69 осіб), від 6 до 10 років (8 хворих), від 11 до 15 років (4 пацієнти), понад 15 років (3 чоловіки). Середня тривалість захворювання складала 3,49±2,68 роки. За професією пацієнти розподілилися на 2 групи: 1-а група – обрубники (24 хворих) і 2-а група – формувальники та ін. (77 пацієнтів).

Аналізувалися скарги хворих, анамнез захворювання, дані об'єктивного обстеження, загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень. При вивченні рентгенограм оцінювали характер легеневого малюнку, наявність лінійних, сітчастих, тяжистих (інтерстиціальна форма фіброзу) та округлих затемнень (вузликова форма), їх величину (у мм), ступінь вираженості, площу розповсюдження, локалізацію (одно- чи двобічна).

Стан функції зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювався за допомогою комп'ютерної спірографії («Master-Screen», Erich Jaeger, Германия) з аналізом кривої «потік-об'єм».

Рівень концентрації ET-1 в плазмі крові досліджували імуноферментним методом за допомогою набору «Endothelin-1 ELIZA system» (Великобританія). Для визначення рівня ФН в плазмі крові застосовували імуноферментний метод з використанням тест-системи “Immunotech” (м. Москва). Усі дослідження здійснювали до початку лікування. Кров забирали вранці, натщесерце.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою регресійного, кореляційного, дисперсійного аналізів із використанням програми «Microsoft Excel»; якісні

ознаки визначалися за допомогою незалежних випробувань Бернуллі (з поправкою Йейтса на безперервність).

### **Результати дослідження та їх обговорення**

За характером легеневих змін, виявлених рентгенологічно, виділили хворих з вузликовим силікозом (56 осіб) та інтерстиціальним, дифузно-склеротичним (45 осіб). При інтерстиціальному фіброзі найбільш часто (29 пацієнтів – 64,4 %) виявлялися нерізко виражені малі затемнення неправильної форми з двох боків – лінійні та сітчасті, шириною до 1,5 мм (s/s, 1/1). Такі ж помірно виражені зміни, при яких легеневий малюнок ще добре диференціюється, визначалися у 11 осіб – 24,5 % (s/s, 2/2); у 5 хворих (11,1 %) – помірно виражені малі тяжисті затемнення неправильної форми шириною від 1,5 мм до 3,0 мм, при яких легеневий малюнок диференціювався частково (t/t, 2/2). При вузликовому фіброзі переважали малі округлі затемнення з чіткими контурами (вузлики) в невеликій кількості з обох боків на фоні інтерстиціальних змін, розміром до 1,5 мм – sp/sp, 1/1 (22 пацієнти – 39,3 %). Помірну кількість таких же затемнень було виявлено у 21 хворого – 37,5 % (sp/sp, 2/2). Вузлики розміром від 1,5 мм до 3,0 мм в помірній кількості визначалися у 9 пацієнтів – 16,1 % (pq/pq, 2/2). Численні вузлики розміром від 1,5 мм до 3,0 мм і від 3,0 мм до 10 мм виявлялися у 4 хворих – 8,0 % (pq/pq, 3/3 та qr/qr, 3/3).

При аналізі клінічних проявів силікозу в групах з різним типом фіброзу встановлено більш виражені клінічні ознаки у хворих з вузликовим фіброзом. Визначено позитивний помірний кореляційний зв'язок між вираженістю задишки та тривалістю силікозу у хворих з вузликовим фіброзом ( $r=+0,42$ ,  $p<0,05$ ) і слабкий у хворих з інтерстиціальним фіброзом ( $r=+0,29$ ,  $p<0,1$ ).

Хворі з вузликовим легеневим фіброзом частіше, ніж хворі з інтерстиціальним фіброзом, пред'являли скарги на біль в грудній клітці (85,7 % проти 77,7 %,  $p<0,01$ ). Плевральний характер болю підтвердила частота встановлених плевральних змін в групі хворих з вузликовим фіброзом (62,5 % проти 40,0 %,  $p<0,01$ ). При аналізі показників функції

зовнішнього дихання у хворих на силікоз встановлено зниження об'ємних та швидкісних показників: VC у 67,3 % обстежених осіб, FVC у 84,2 %, FEV1 у 85,1 %, FEV1/FVC у 32,7 %. Середні значення цих показників серед хворих на силікоз були істотно нижчими, ніж у осіб контрольної групи. Так, VC склав  $68,0 \pm 8,10$  %, FVC -  $65,40 \pm 10,40$  %, FEV1 -  $61,0 \pm 9,20$  %, FEV1/FVC -  $74,90 \pm 9,39$  % ( $p < 0,01$ ). Тобто встановлено зниження статичних та динамічних об'ємів легенів у порівнянні з контролем та погіршення прохідності повітряних шляхів ( $p < 0,01$ ). Порушення ФЗД спостерігалось за рестриктивним типом з приєднанням у частини хворих обструктивного компонента. Вочевидь, окрім зниження еластичності легеневої тканини, що традиційно вважається провідним механізмом вентиляційних змін при силікозі, свій внесок у формування легеневої недостатності робить також зниження бронхіальної прохідності. Роль порушення ФЗД у розвитку силікозу підтверджено наявністю негативного кореляційного зв'язку між спірографічними показниками та вираженістю задишки: VC -  $r = -0,23$  ( $p < 0,05$ ), FVC -  $r = -0,19$  ( $p < 0,1$ ), FEV1 -  $r = -0,21$  ( $p < 0,05$ ). Серед хворих з вузликівим фіброзом частіше визначалося зниження VC (82,2 % проти 48,8 %,  $p < 0,01$ ), FEV1 (96,4 % проти 71,1 %,  $p < 0,01$ ). Все це свідчить про більшу вираженість патологічного процесу при вузликівій формі силікозу.

При силікозі створюються передумови для розвитку ендотеліальної дисфункції. Доведено, що легенева тканина бере участь у метаболізмі ET-1 і у нормальних фізіологічних умовах більша частина ET-1 підлягає утилізації в легенях. При розвитку патології бронхолегеневої системи ці процеси порушуються [5]. Крім того, персистуючий імунозапальний процес при силікозі може сприяти додатковому виробленню цього пептиду. Останній викликає підвищення тону судин, що має істотне значення в розвитку гемодинамічних зрушень і може сприяти розвитку АГ. Прогресування бронхолегеневого процесу призводить до зниження розтяжності тканини легенів, розвитку обструкції дихальних шляхів, наростанню гіпоксії, а остання є самостійним фактором, що впливає на ендотелій.

Нами було встановлено підвищення рівня ET-1 у 67,6 % обстежених хворих, середнє значення показника було достовірно підвищено у порівнянні з контрольною групою ( $8,48 \pm 0,55$  проти  $4,24 \pm 0,54$ ,  $p < 0,001$ ). Збільшення рівня ET-1 було виявлено в рівній мірі як серед обрубників (68,4 %), так і серед формувальників (у 67,3 %). І це закономірно, оскільки ливарники обох професійних груп працюють в умовах підвищеного вмісту пилу, що іще раз підтверджує роль професійного аспекту в патогенезі захворювання.

Встановлено, що число осіб з підвищеними концентраціями ET-1 збільшувалося по мірі наростання тривалості захворювання: від 69,2 % при первинній діагностиці захворювання до 100,0 % при тривалості 11-15 років ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз виявив позитивний взаємозв'язок між рівнем ET-1 та тривалістю силікозу ( $r = +0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Наведені дані свідчать про збільшення рівнів ET-1 в плазмі крові по мірі наростання тривалості захворювання, що можна пов'язати з прогресуванням силікотичного процесу.

Відомо, що серед різноманітних функцій ET-1 розглядається його роль як прозапального цитокіну, він відіграє важливу роль у розвитку фіброзних процесів у легенях [6]. Цей пептид сприяє первинній презентації нейтрофілів до дії антигену, вивільненню цими клітинами еластази, утворенню в моноцитах ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , ФНП- $\beta$ , колонієстимулюючого фактора. Крім того, вважають, що ET-1 є профіброгенним цитокіном, оскільки він, взаємодіючи з іншими профібротичними медіаторами, стимулює хемотаксис та проліферацію фібробластів, диференціювання їх у міофібробласти та продукцію проколагену. Він чинить мітогенний вплив на гладеньком'язові клітини та фібробласти, взаємодіє з різними факторами росту, в тому числі і з фактором росту фібробластів, інсуліном, що стимулює трансформацію та репродукцію клітин [7].

Враховуючи сказане, ми припустили участь ET-1 у хворих на силікоз у розвитку фіброзу легеневої тканини. Визначення ET-1 в плазмі крові показало підвищення рівня цього активного пептиду як при інтерстиціальному, так і при вузликовому силікозі. Серед осіб із вузликовим

пневмофіброзом переважали пацієнти (81,2 %) з підвищеним рівнем ET-1 в крові, при інтерстиціальних змінах в легенях його концентрація збільшувалася рідше (в 57,2 %,  $p < 0,05$ ).

При порівнянні середніх значень ET-1 у хворих на силікоз в залежності від характеру фіброзу встановлено, що при інтерстиціальному фіброзі рівень ET-1 склав  $6,92 \pm 0,60$  пмоль/л, при вузликовому був вищим -  $9,72 \pm 1,05$  пмоль/л ( $p < 0,05$ ). Крім того, у хворих із вузликовим фіброзом визначався більш виражений негативний кореляційний зв'язок між вентиляційними порушеннями та рівнями ET-1 (VC -  $r = -0,52$ ,  $p < 0,05$ ; FVC -  $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ; FEV1 -  $r = -0,37$ ,  $p < 0,1$ ) порівняно з особами з інтерстиціальним фіброзом (VC -  $r = -0,25$ ,  $p < 0,1$ ; FVC -  $r = -0,19$ ,  $p < 0,2$ ; FEV1 -  $r = -0,28$ ,  $p < 0,1$ ). Більш істотні кореляційні зв'язки при вузликовому фіброзі свідчать про роль ET-1 в формуванні фіброзного процесу і дозволяють використовувати ET-1, як маркер переходу інтерстиціальної форми силікозу у вузликову, тобто прогресування захворювання.

Встановлено, що число осіб з підвищеними концентраціями ET-1 збільшувалося по мірі наростання тривалості захворювання: від 69,2 % при первинній діагностиці захворювання до 100,0 % при тривалості 11-15 років ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз виявив позитивний взаємозв'язок між рівнем ET-1 та тривалістю силікозу ( $r = +0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Наведені дані свідчать про збільшення рівнів ET-1 в плазмі крові по мірі наростання тривалості захворювання, що можна пов'язати з прогресуванням силікотичного процесу.

Відомо, що фіброгенний кварцевий пил впливає на макрофаги і стимулює виділення ними ФН, який, в свою чергу, стимулює фагоцитарну активність макрофагів, бере участь у механізмі «дихального вибуху», підсилює продукцію фагоцитами активних форм кисню, проліферацію фібробластів, викликає агрегацію та формування клітинно-пилового вузлика [8]. Вищенаведене дозволило припустити участь ФН у розвитку силікозу.

В результаті проведеного дослідження було встановлено підвищення його рівня у хворих на силікоз ( $506,98 \pm 111,48$  мг/л проти  $286,0 \pm 20,0$  мг/л в

контролі,  $p < 0,05$ ). Між рівнями ФН плазми крові та віком пацієнтів визначався помірний позитивний кореляційний зв'язок ( $r = +0,40$ ,  $p < 0,05$ ). Зі збільшенням стажу роботи в пилових умовах збільшувалося число осіб з підвищеною концентрацією ФН крові (від 37,5 % до 54,6 %). Середні показники в групі осіб зі стажем роботи більше 15 років перевищували показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Серед обрубників визначалася більша кількість осіб з підвищеними рівнями ФН (75,0 %), ніж серед формувальників та ін. (44,5 %). Більш часте підвищення концентрації ФН плазми крові у обрубників можна пов'язати із розвитком в цій групі більш вираженої ендотеліальної дисфункції з підвищенням утворенням ET-1, який підсилює, в свою чергу, секрецію ФН. Має значення той факт, що серед обстежених нами обрубників у 83,3 % осіб визначалася АГ, а серед формувальників – у 66,2 % ( $p < 0,05$ ).

При вивченні впливу тривалості захворювання на вміст ФН встановлено, що при збільшенні тривалості захворювання до 11-15 років збільшувалася кількість осіб з підвищеним рівнем ФН в плазмі крові. Вплив тривалості захворювання на рівень ФН підтверджувався встановленим позитивним кореляційним зв'язком між цими показниками ( $r = +0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

Було виявлено кореляційні зв'язки між рівнями ФН та деякими клінічними показниками. Так, ФН був позитивно пов'язаний з вираженістю задишки у обстежених осіб ( $r = +0,46$ ,  $p < 0,05$ ). Кореляційний зв'язок між показниками ФН та вентиляційними порушеннями був негативним (VC -  $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ; FVC -  $r = -0,50$ ,  $p < 0,02$ ; FEV1 -  $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ).

Отримані результати дозволяють говорити про те, що ФН бере участь у розвитку вентиляційних порушень при силікозі.

Вивчення вмісту ФН в плазмі крові в залежності від характеру фіброзу показало, що у хворих з інтерстиціальним фіброзом рівні ФН підвищувалися у 74,1 % випадків, а у хворих із вузликовим – навпаки, частіше знижувалися (у 72,0 %,  $p < 0,001$ ), що можливо пов'язати з використанням ФН при формуванні вуликів. Середні показники цього глікопротеїду в плазмі крові

хворих з інтерстиціальним силікозом перевищували в 2,1 рази показники здорових осіб і були вищі у 1,7 рази порівняно з показниками у пацієнтів з вузликовим силікозом. Отже, підвищені рівні ФН в плазмі крові наших пацієнтів найбільш часто асоціюються з інтерстиціальним характером фіброзу, що узгоджується з літературними даними [9,10]. Зниження цього глікопротеїду у осіб із вузликовим фіброзом може свідчити про збільшення споживання ФН у зв'язку з підсиленням утворенням сполучної тканини в легенях при переході інтерстиціальної форми силікозу у вузликову. Тобто, більш ранні прояви захворювання супроводжуються підсиленням виділення ФН альвеолярними макрофагами і наростанням його в крові, а прогресування – інтенсивним колагеноутворенням, розвитком вузликових змін і зниженням ФН.

### **Висновки.**

1. Прогресування силікозу, асоціюється з переходом інтерстиціального фіброзу у вузликовий і супроводжується більш вираженими клінічними ознаками захворювання. При вузликовому фіброзі частіше, ніж при інтерстиціальному спостерігаються скарги на вологий кашель (73,2 %,  $p < 0,01$ ) та біль в грудній клітці (85,7 %,  $p < 0,01$ ), зниження VC (у 82,2 %,  $p < 0,01$ ) та FEV1 (у 96,4 %,  $p < 0,01$ ).

2. Розвиток вузликового фіброзу при силікозі характеризується змінами функції ендотелію з підвищенням рівня ET-1 в 2,3 рази ( $p < 0,01$ ), і зниженням ФН в плазмі крові, пов'язане з підвищеними втратами його плазмової фракції при формуванні сполучнотканинних силікотичних вузликів.

**Перспективою подальших досліджень** є оцінка особливостей рівнів ендотеліну-1 та фібронектину у робітників окремих професійних груп.

### **Список літератури**

1. Кундієв Ю.І. Порівняльна характеристика стану професійної захворюваності в Україні і світі / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна, Л. О.



Добровольський // Український журнал з проблем медицини праці. — 2009. — № 2. — С. 3—11.

2. Goldyn S. R. The burden of exposure-related diffuse lung disease / S. R. Goldyn, R. Condos, W. N. Rom // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — № 6. — P. 591—602.

3. Sherson D. Silicosis in the twenty first century / D. Sherson // *Occup. Environ. Med.* — 2002. — № 11. — P. 721—722.

4. Kuschner W. G. Occupational lung disease. Part 2. Discovering the cause of diffuse parenchymal lung disease / W. G. Kuschner, P. Stark // *Postgrad. Med.* — 2003. — № 4. — P. 81—88.

5. Henno P. Pulmonary vascular dysfunction in end-stage cystic fibrosis: role of NF-kappaB and endothelin-1 / P. Henno, C. Maurey, C. Danel // *Eur. Respir. J.* — 2009. — № 6. — P. 1329—1337.

6. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia / B. D. LaMarca, M. J. Ryan, J. S. Gilbert [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2007. — № 6. — P. 480—485.

7. Garnarczyk A. Characteristic of the endogenous peptides--endothelins and their role in the connective tissue fibrosis / A. Garnarczyk, M. Jurzak, K. Gojniczek // *Wiad Lek.* — 2008. — № 61. — P. 126—134.

8. Басанець А. В. Вплив пилового фактора на розвиток пневмоконіозу у шахтарів України / А. В. Басанець // *Довкілля та здоров'я.* — 2007. — № 2. — С. 55—58.

9. Жестков А. В. Иммунодиагностика пылевых заболеваний легких / А. В. Жестков // *Иммунопатология. Аллергология. Инфектология.* — 2000. — № 1. — С. 66—70.

10. Любченко П.Н. Значение новых диагностических технологий для оценки прогноза профессиональных заболеваний / П. Н. Любченко // *Медицина труда и промышленная экология.* — 2001. — № 12. — С. 7—12.

## **РОЛЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА ФІБРОНЕКТИНУ В РОЗВИТКУ ЛЕГЕНЕВОГО ФІБРОЗУ ПРИ СИЛІКОЗІ ЛИВАРНИКІВ**

Костюк І.Ф., Нагорна О.П.

В результаті обстеження 101 хворого на силікоз встановлено, що прогресування силікозу асоціюється з переходом інтерстиціального фіброзу у вузликовий і супроводжується більш вираженими клінічними ознаками захворювання. При вузликовому фіброзі частіше, ніж при інтерстиціальному, спостерігаються скарги на вологий кашель (у 73,2 %,  $p < 0,01$ ) та біль в грудній клітці (у 85,7 %,  $p < 0,01$ ), зниження життєвої ємності легенів (у 82,2 %,  $p < 0,01$ ) та об'єму форсованого видиху за першу секунду (у 96,4 %,  $p < 0,01$ ). Розвиток вузликового фіброзу при силікозі характеризується змінами функції ендотелію з підвищенням рівня ендотеліну-1 в 2,3 рази ( $p < 0,01$ ), і зниженням фібронектину в плазмі крові, пов'язане з підвищеними втратами його плазмової фракції при формуванні сполучнотканинних силікотичних вузликів.

Ключові слова: силікоз, машинобудування, фібронектин, ендотелін-1

## **РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 И ФИБРОНЕКТИНА В РАЗВИТИИ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА ПРИ СИЛИКОЗЕ ЛИТЕЙЩИКОВ**

Костюк И.Ф., Нагорная Е.П.

В результате обследования 101 больного силикозом установлено, что прогрессирование силикоза ассоциируется с переходом интерстициального фиброза в узелковый и сопровождается более выраженными клиническими признаками заболевания. При узелковом фиброзе чаще, чем при интерстициальном, наблюдаются жалобы на влажный кашель (у 73,2 %,  $p < 0,01$ ) и боль в грудной клетке (у 85,7 %,  $p < 0,01$ ), снижение жизненной емкости легких (у 82,2 %,  $p < 0,01$ ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (у 96,4 %,  $p < 0,01$ ). Развитие узелкового фиброза при силикозе характеризуется изменениями функции эндотелия с повышением уровня эндотелина-1 в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ), и снижением фибронектина в плазме

крови, связанное с повышенными потерями его плазменной фракции при формировании соединительнотканых силикотических узелков.

Ключевые слова: силикоз, машиностроение, фибронектин, эндотелин-1

**ROLE OF ENDOTHELIN-1 AND FIBRONECTIN IN THE  
DEVELOPMENT OF PULMONARY FIBROSIS IN SILICOSIS OF  
FOUNDRY WORKERS**

Kostyuk I.F., Nagornaya E.P.

As a result of examination of 101 patients with silicosis it was stated that progression of silicosis is associated with transformation of interstitial fibrosis into nodular and it is accompanied by more expressed clinical signs of the disease. In case of nodular fibrosis more often than in case of interstitial type there are complaints on cough (in 73,2 %,  $p<0,01$ ) and pain in chest (85,7 %,  $p<0,01$ ), decrease of vital capacity (in 82,2 %,  $p<0,01$ ) and forced expiratory volume for 1<sup>st</sup> second (in 96,4 %,  $p<0,01$ ). Development of nodular fibrosis in silicosis is characterized by changes of endothelial function with elevation of endothelin-1 in 2,3 times ( $p<0,01$ ), decrease of fibronectin in blood plasma connected with loss of its plasma fraction during formation of fibrous silicotic nodules.

Key words: silicosis, machine-building industry, fibronectin, endothelin-1

## **Сведения об авторах**

- Костюк Инна Федоровна, кафедра внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета, профессор, д.мед.н., профессор, Харьков-61022, ул. Тринклера, 6, тел. 705 07 68

- Нагорная Елена Петровна, клиника НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний Харьковского национального медицинского университета, врач-терапевт, Харьков-61022, ул. Тринклера, 6, тел. 705 07 68

Рукопис статті направлено до журналу «Медицина сьогодні і завтра»  
20 травня 2012 року.