



О. Я. Бабак, Е. А. Лапшина

Харьковский национальный медицинский университет

## Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови

**Цель** — изучить уровень цитокератина-18 (ЦК-18) в плазме крови у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), оценить его динамику под влиянием комплексного лечения урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) и адеметионином.

**Материалы и методы.** Обследованы 30 (16 (53%) мужчин и 14 (47%) женщин) больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Средний возраст пациентов составил  $(47,6 \pm 3,7)$  года. Всем пациентам установлен диагноз НАЖБП в стадии НАСГ. Проведены общепринятые клинико-лабораторные исследования, оценка трофологического статуса и липидного обмена. Определяли наличие моноклональных антител ЦК-18. Биохимические показатели и уровень ЦК-18 в плазме крови оценивали до начала лечения и через 30 дней. Все пациенты получали комбинированную терапию УДХК в сочетании с адеметионином длительностью до 1 мес.

**Результаты.** Установлено достоверное снижение уровня ЦК-18 в плазме крови на 8,6% ( $p < 0,05$ ), показателей синдрома цитолиза (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза) — в 2,0 и 2,4 раза соответственно ( $p < 0,04$ ), нормализация содержания общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности ( $p \leq 0,05$ ). Уровень триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и липопротеидов очень низкой плотности имел тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Комбинация УДХК и адеметионина способствовала снижению уровня ЦК-18 в плазме крови больных НАЖБП в стадии НАСГ, уменьшению показателей цитолиза и нормализации липидного профиля, что свидетельствует о замедлении прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, цитокератин-18, урсодезоксихолевая кислота, адеметионин.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одна из наиболее распространенных причин хронических заболеваний печени как в развитых, так и в развивающихся странах [9]. НАЖБП является проявлением чрезмерного накопления жира в клетках печени. Гистологические варианты данного заболевания имеют широкий спектр проявлений, включая НАЖБП или стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. НАЖБП рассматривают как возможное проявление инсулинорезистентности (ИР) и метаболического синдрома, так как она имеет связь с ожирением, гипертонической болезнью (ГБ) и дислипидемией [1, 7].

Биопсия печени — золотой стандарт диагностики и оценки НАЖБП. Недостатками этого метода исследования являются инвазивность, вероятность осложнений и ошибочной оценки полученного материала, а также его некачественный забор. Поэтому нельзя использовать биопсию печени как скрининговый метод обследования и мониторинга динамики заболеваний печени. Визуализирующие методы исследования, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография не позволяют в полной мере провести дифференциальную диагностику между стеатозом печени и НАСГ [5, 11]. Традиционные биомаркеры, которые используют для определения НАСГ, печеночные ферменты (аминотрансферазы) часто показыва-

ют недостоверные результаты относительно степени повреждения печени. В исследованиях К. Blaise и В. Kronenberger и соавт. 25–30 % пациентов, страдающих вирусным гепатитом С, с гистологически подтвержденным фиброзом печени имели нормальные уровни трансаминаз [3, 8]. С другой стороны, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) может быть вызвано рядом лекарственных препаратов, которые метаболизируются в печени.

Доступные в настоящее время тесты имеют существенные ограничения в дифференциальной диагностике стеатоза и НАСГ. На протяжении последних лет ведется поиск маркеров для неинвазивной диагностики НАЖБП, прогноза, прогрессирования заболевания, ответа на лечение [6].

Одним из наиболее перспективных маркеров для диагностики НАЖБП считают уровень цитокератина-18 (ЦК-18) в плазме крови — одного из основных протеинов печени. Считают, что апоптоз гепатоцитов играет решающую роль в прогрессировании НАЖБП, формировании фиброза и цирроза печени. При развитии апоптоза гепатоцитов, как правило, активируются каспазы, которые расщепляют разные субстраты, в том числе ЦК-18 [4]. Многочисленные исследования показали, что расщепленные каспазой фрагменты ЦК-18 генерируют неопитоп, который можно обнаружить с помощью моноклональных антител, что позволяет оценить наличие апоптоза гепатоцитов, прогнозировать уровень фиброза (промежуточные стадии) и переход стеатоза в стеатогепатит [14].

Современные возможности фармакологического лечения НАСГ ограничены, потому что патогенетические механизмы, которые вызывают воспаление печени и развитие стеатогепатита, не до конца изучены. Воспаление — главный фактор прогрессирования стеатоза в стеатогепатит. Имеющиеся клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о повышении процессов апоптоза гепатоцитов у больных НАСГ. Хотя апоптоз является жизненно важным компонентом нормального клеточного цикла, чрезмерная активация апоптоза может возникать в ответ на негативные факторы и способствует воспалению. Апоптоз приводит к воспалению либо непосредственно путем активации ядерного фактора κВ (NF-κВ), либо косвенно, вызывая адгезию молекул, активацию хемокинов и воспалительных клеток. Кроме того, утилизация апоптотических тел вызывает воспалительную реакцию, которая приводит к дальнейшему повреждению тканей и прогрессированию фиброза [15].

Единые протоколы для лечения НАЖБП не разработаны. Терапевтические подходы заключаются в коррекции сопутствующих метаболических нарушений, в том числе в модификации образа жизни с целью снижения вероятности развития у больных метаболического синдрома.

Как правило, для стеатоза характерно доброкачественное непрогрессивное клиническое течение. В лечении НАЖБП на стадии стеатоза первоочередными и патогенетически обоснованными являются мероприятия, направленные на модификацию образа жизни (рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки) [1].

Наличие у пациента стеатогепатита требует от врача назначение лекарственных средств для предотвращения прогрессирования заболевания. Стратегия лечения направлена на устранение факторов риска, фармакологическую коррекцию инсулинорезистентности и гиперлипидемии, а также применение лекарственных средств с потенциальным гепатопротективным эффектом. В настоящее время наиболее широко применяемыми гепатопротекторами являются урсодезоксихолевая кислота (УДХК), адеметионин и эссенциальные фосфолипиды.

Урсодезоксихолевая кислота — природная гидрофильная желчная кислота, на долю которой, как правило, приходится приблизительно 3 % от общего желчного пула человека [11]. Клинические свойства УДХК включают иммуномодулирующий и антиапоптотический эффекты. УДХК снижает проницаемость митохондриальной мембраны и высвобождение гидролитических ферментов, уменьшает показатели стресса эндоплазматического ретикулума, предотвращает активацию каспаз и, соответственно, апоптоз холангиоцитов. Кроме того, УДХК снижает выработку провоспалительного фактора некроза опухоли α у пациентов с первичным билиарным циррозом печени [10, 14], уменьшает сывороточные показатели трансформирующего фактора роста α, возобновляет нарушенную деятельность естественных клеток-киллеров и может замедлять прогрессирование фиброза у пациентов с НАСГ [2]. При анализе 12 рандомизированных клинических исследований применения УДХК при НАЖБП установлена эффективность такой терапии, особенно в сочетании с другими лекарственными средствами [17].

Адеметионин (S-AdoMet) воздействует на ряд патогенетических звеньев при развитии НАЖБП. При возникновении жировой инфильтрации и последующего воспаления нарушаются S-AdoMet-зависимые реакции трансметилирования,

транссульфирования, аминопропилирования, которые обеспечивают такие клеточные процессы, как метилирование нуклеиновых кислот, протеинов и фосфолипидов, восстановление проницаемости клеточных мембран, увеличение энергетического потенциала клеток, устойчивость гепатоцита к действию свободных радикалов, восстановление цитоскелета, стабилизация структуры рибосом, стимуляция процессов пролиферации гепатоцитов и регенерация печени [12, 16].

Увеличивается количество данных об участии SAMe в патогенезе НАЖБП, в том числе в развитии стеатоза и НАСГ. Большинство исследований проведены на животных моделях, ряд исследований — с участием пациентов.

Цель исследования — изучить уровень цитофератина-18 в плазме крови у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, оценить его динамику под влиянием комплексного лечения урсодезоксихолевой кислотой и адеметионином.

### Материалы и методы

Работа выполнена на базе Национального института терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины и является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета «Оптимизация лечения неалкогольной жировой болезни печени на фоне гипертонической болезни с учетом метаболических, сосудистых аспектов и полиморфизма гена AGTR1» (номер гос. регистрации 015U000236).

Обследованы 30 больных (16 (53%) мужчин и 14 (47%) женщин) НАЖБП в стадии НАСГ. Средний возраст пациентов составил  $(47,6 \pm 3,7)$  года. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по соотношению полов и возрасту.

Диагноз НАЖБП устанавливали на основании клинико-биохимических и инструментальных данных. Диагностику стеатоза печени проводили с помощью ультразвукового исследования. Диагноз стеатогепатита устанавливали при наличии ультразвуковых данных и повышенном уровне печеночных трансаминаз. Длительность анамнеза НАЖБП в среднем составила 7,13 года.

Оценку трофологического статуса проводили на основании индекса массы тела (ИМТ), вычисленного по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Значения в интервале 18,5–24,99 кг/м<sup>2</sup> рассматривали как норму, 25–30 кг/м<sup>2</sup> — как избыточную массу тела (предожирение).

Среднее значение ИМТ у обследованных пациентов составило 25,95 кг/м<sup>2</sup>, в группе контроля — 23,07 кг/м<sup>2</sup>.

Липидный обмен оценивали по уровню общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП), очень низкой (ХС ЛПОНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности.

Определение моноклональных антител ЦК-18 (M65) проводили в плазме крови иммуноферментным методом.

Все пациенты получали УДХК («Урсолин») в дозе 10 мг/кг в сутки в сочетании с адеметионином («Гептрал») в дозе 800 мг внутривенно струйно первые 10 дней с последующим приемом в таблетированной форме 400 мг дважды в сутки длительностью до 1 мес.

Биохимические показатели и уровень ЦК-18 в плазме крови определяли до начала лечения и через 30 дней.

Критерии исключения из исследования: возраст более 60 лет; перенесенные ранее вирусные гепатиты, токсические (алкогольные), лекарственные, врожденные метаболические заболевания печени; быстрое похудение, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением функции всасывания (синдром мальабсорбции); описторхозная инвазия.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7.0 с использованием стандартных методов вариационной статистики.

### Результаты и обсуждение

Анализ клинических проявлений, характерных для заболеваний желудочно-кишечного тракта, у больных НАСГ показал, что около трети больных в обеих группах предъявляли жалобы на метеоризм. Ощущение дискомфорта в животе отмечали 14 (47%) больных, склонность к запорам и боли в верхнем правом квадранте — 9 (30%), слабость — 5 (17%), характерный для патологии печени субъективный симптом — горечь во рту — 7 (23%), повышенный аппетит — 2 (7%), тошноту — 3 (10%), чередование запоров с диареей — 3 (10%).

У больных НАСГ при первом обследовании выявили повышенный уровень ЦК-18 в плазме крови: в группе больных он был в 3,3 раза выше по сравнению с группой контроля. До начала лечения содержание АСТ и АЛТ было повышено в 2,5 и 3,6 раза соответственно по сравнению с группой контроля, что свидетельствовало о наличии синдрома цитолиза. Также значительные

Таблиця. Динаміка біохімічних показателів у больних неалкогольної жирової хворобою печінки в стадії неалкогольного стеатогепатиту під впливом комплексного лікування урсодезоксихолевої кислотою і адеметионіном

Показатель	Група контролю (n = 20)	До лікування	Після лікування
ЦК-18, ед./л	92,91 ± 3,64	306,40 ± 10,43*	279,85 ± 10,44*
АСТ, ЕД/л	25,6 ± 1,74	64,96 ± 3,37*	32,92 ± 3,06*
АЛТ, ЕД/л	22,7 ± 1,7	83,76 ± 5,34*	35,38 ± 3,12*
ОХС, ммоль/л	4,25 ± 0,6	5,84 ± 0,14*	4,48 ± 0,21*
ТГ, ммоль/л	0,89 ± 0,09	1,41 ± 0,10*	1,14 ± 0,12*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,48 ± 0,07	0,83 ± 0,12	0,51 ± 0,09
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,08	1,26 ± 0,05	1,35 ± 0,11
Коефіцієнт атерогенності	1,96	3,18*	2,67*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,27 ± 0,16	3,31 ± 0,16*	2,87 ± 0,08*

Примечание. \* Различия относительно показателей группы контроля статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ).

отличия между группами выявлены по показателям липидного профиля: повышенный уровень ОХС — у 80 % больных НАСГ, дислипидемия — у всех пациентов.

Под влиянием комплексного лечения у больных НАЖБП исчезли такие симптомы как горечь во рту, тошнота, чередование запоров с диареей. Метеоризм и дискомфорт в животе через 30 дней отмечали 4 (13 %) пациента, склонность к запорам — 2 (7 %), боли в верхнем правом квадранте живота — 3 (10 %).

Данные о влиянии комплексного лечения УДХК и адеметионина на динамику биохимических показателей у больных НАСГ представлены в таблице.

Через месяц лечения установлено достоверное снижение уровня биомаркера — на 8,6 % ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать об уменьшении процессов апоптоза в печени. Также существенно снизились показатели цитолиза ( $p < 0,04$ ). В липидном профиле произошла нормализация содержания ОХС и ХС ЛПНП, коэффициента атерогенности, тогда как уровень ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП имел тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, использование комбинации УДХК и адеметионина в лечении больных НАСГ сопровождалось снижением уровня ЦК-18 в плазме крови, нормализацией липидного про-

филя и снижением показателей уровня активности цитолиза.

### Выводы

У больных неалкогольной жировой хворобою печінки в стадії неалкогольного стеатогепатиту встановлено підвищений рівень цитокератина-18 в плазмі крові.

Комплексна терапія урсодезоксихолевої кислотою і адеметионіном сприяє зменшенню клінічних проявлень неалкогольної жирової хвороби печінки і поліпшенню клініко-лабораторних показателів печінки.

Комбінація урсодезоксихолевої кислоти і адеметионіну сприяє зниженню рівня цитокератина-18 в плазмі крові больних неалкогольним стеатогепатитом, зменшенню показателів цитолиза і нормалізації липідного профіля, що свідчить про сповільнення прогресування захворювання.

На сучасному етапі розвитку медицини залишаються недостатньо вивченими питання диференціальної діагностики стадій неалкогольної жирової хвороби печінки. Актуальним і перспективним є вивчення можливості використання цитокинів, в тому числі цитокератина-18, для діагностики і профілактики розвитку стеатоза і прогнозування його трансформації в неалкогольний стеатогепатит.



## Список літератури

1. Aida Y., Abe H., Tomita Y. et al. Serum cytokeratin 18 fragment level as a noninvasive biomarker for non-alcoholic fatty liver disease // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2014. — Vol. 7, N 11. — P. 4191—4198.
2. Alam S., Alam M., Alam S. M. N. E. et al. Prevalence and Predictor of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) // *J. Bangladesh College of Physicians and Surgeons.* — 2015. — Vol. 32, N 2. — C. 71—77.
3. Gaggini M., Morelli M., Buzzigoli E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease // *Nutrients.* — 2013. — Vol. 5, N 5. — P. 1544—1560.
4. Haima P. Non-invasive Detection of Liver Injury and Fatty Liver Disease. — TECO medical Clinical & Technical Review, 2014. — 16 p.
5. Joka D., Wahl K., Moeller S. et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2012. — Vol. 55, N 2. — P. 455—464.
6. K-Kutala B., Bedossa P., Guedj J. et al. Patients with chronic hepatitis C without advanced fibrosis and hepatocellular carcinoma: A retrospective clinical-pathological study // *Dig. Liver Dis.* — 2015. — Vol. 47, N 4. — P. 296—302.
7. Kim Y.S., Jung E.S., Hur W. et al. Noninvasive predictors of nonalcoholic steatohepatitis in Korean patients with histologically proven nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Mol. Hepatology.* — 2013. — Vol. 19, N 2. — P. 120—130.
8. Kronenberger B., Wagner M., Herrmann E. et al. Apoptotic cytokeratin 18 neoepitopes in serum of patients with chronic hepatitis C // *J. Viral. Hepat.* — 2005. — Vol. 12 (3). — P. 307—314.
9. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal // *J. Hepatology.* — 2013. — Vol. 58, N 5. — P. 1007—1019.
10. Neuman M., Angulo P., Malkiewicz I. et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and transforming growth factor  $\beta$  reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatology.* — 2002. — Vol. 17, N 2. — P. 196—202.
11. Nishigaki Y., Ohnishi H., Moriwaki H., Muto Y. Ursodeoxycholic acid corrects defective natural killer activity by inhibiting prostaglandin E2 production in primary biliary cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 1487—1493.
12. Noureddin M., Mato J.M., Lu S.C. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine // *Exp. Biol. Med.* — 2015. — Vol. 240 (6). — P. 809—820.
13. Pearce S.G., Thosani N.C., Pan J.J. Noninvasive biomarkers for the diagnosis of steatohepatitis and advanced fibrosis in NAFLD // *Biomark. Res.* — 2013. — Vol. 1, N 1. — P. 1—7.
14. Perez M.J., Briz O. Bile acid-induced cell injury and protection // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1677—1689.
15. Rinella M.E., Loomba R., Caldwell S.H. et al. Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH // *Gastroenterol. Hepatology.* — 2014. — Vol. 10, N 4. — P. 219—227.
16. Torres D.M., Harrison S.A. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 134. — P. 1682—1698.
17. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 13, N 1. — P. 140.

О. Я. Бабак, К. А. Лапшина

Харківський національний медичний університет

## Лікувальна тактика у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з урахуванням рівня цитокератину-18 у плазмі крові

**Мета** — вивчити рівень цитокератину-18 (ЦК-18) у плазмі крові пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), оцінити його динаміку під впливом комплексного лікування урсодезоксихолевою кислотою (УДХК) та адеметіоніном.

**Матеріали та методи.** Обстежено 30 (16 (53%) чоловіків  $\geq$  14 (47%) жінок) хворих на НАЖХП у стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Середній вік пацієнтів становив  $(47,6 \pm 3,7)$  року. Всім пацієнтам встановлено діагноз НАЖХП у стадії НАСГ. Проведено загальноприйнятті клініко-лабораторні дослідження, оцінку трофологічного статусу, ліпідного обміну. Визначали наявність моноклональних антитіл ЦК-18. Біохімічні показники і рівень ЦК-18 у плазмі крові оцінювали до початку лікування і через 30 днів. Усі пацієнти отримували комбіновану терапію УДХК у поєднанні з адеметіоніном тривалістю до 1 міс.

**Результати.** Встановлено достовірне зниження рівня ЦК-18 у плазмі крові на 8,6% ( $p < 0,05$ ), показників синдрому цитолізу (аспартатамінотрансфераза та аланінамінотрансфераза) — у 2,0 і 2,4 рази відповідно ( $p < 0,04$ ), нормалізацію рівня загального холестерину та ліпопротеїнів низької густини, коефіцієнта атерогенності ( $p \leq 0,05$ ). Рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів високої густини та ліпопротеїнів дуже низької густини мав тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Комбінація УДХК та адеметіоніну сприяє зниженню рівня ЦК-18 у плазмі крові хворих на НАЖХП у стадії НАСГ, зменшенню показників цитолізу та нормалізації ліпідного профілю, що свідчить про уповільнення прогресування захворювання.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цитокератин-18, урсодезоксихолева кислота, адеметіонін.

О. Ya. Babak, K. A. Lapshyna  
Kharkiv National Medical University

## Therapeutic strategy in patients with non-alcoholic fatty liver disease, considering cytokeratin-18 level determination in blood plasma

**Objective** — to evaluate CK-18 level in the blood plasma in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and its dynamics by combined treatment of UDCA and ademetonine.

**Materials and methods.** The study involved 30 patients with NAFLD in NASH stage. The mean age of the patients was  $47.6 \pm 3.7$  years, from them 16 (53%) men and 14 (47%) women. All patients were diagnosed with NAFLD in NASH stage. The investigations included routine clinical and laboratory methods, assessments of topological status and lipid metabolism. Ther determination of CK-18 monoclonal antibody in blood plasma was performed. Analysis of the dynamics of biochemical parameters and the level of CK-18 was evaluated before and 30 days after the treatment. All patients received a combined therapy of ursodeoxycholic acid and ademetonine during one month.

**Results.** Evaluation of CK-18 level in the blood plasma of NAFLD patients in NASH stage before and after a month of treatment showed a significant decrease in the levels of CK-18 by 8.6% ( $p < 0.05$ ), cytolysis syndrome indicators: AST and ALT levels decreased in 2 and 2.4 times, respectively ( $p < 0.04$ ). The lipid profile were normalized with total cholesterol, LDL and atherogenic ratio ( $p \leq 0.05$ ), TG, HDL and VLDL tended to decrease ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** The combined therapy of UDCA and ademetonine resulted in the decrease of CK-18 levels in blood plasma of NASH patients, reduction of cytolysis rates and normalization of the lipid profile, indicating the slowdown of disease progression.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, cytokeratin-18, ursodeoxycholic acid, ademetonine.

---

### Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а  
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: info@therapy.gov.ua

*Стаття надійшла до редакції 23 березня 2016 р.*