УДК 616.5:615.2 ISSN 1727-5741

Т.О. Литинська
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот у клінічній дерматології

Ключові слова
Хронічні дерматози, поліненасичені жирні кислоти, холестерин.

Досягнення медицини останніх років тісно пов'язані з появою принципово нових та виявленням раніше невідомих властивостей у добре відомих і тривалий час застосовуваних медичних препаратів з подальшим упровадженням у практику ефективних та безпечних методів лікування. Це повною мірою стосується препаратів, що містять омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), які було відкрито в 1923 році. Однак усвідомлення їхньої винятково важливої ролі в підтриманні нормального стану здоров'я людини та впливу на перебіг значної частини хронічних запальних і автоімунних захворювань прийшло лише наприкінці минулого століття [12]. Підставою для вивчення ролі омега-3 ПНЖК у патогенезі захворювань стали результати досліджень про те, що в жителів Гренландії реєструється надзвичайно низький рівень серцево-судинних захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, що корелює з низькими значеннями всіх атерогенних компонентів у сироватці крові (холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів) [13, 15, 19]. Подальші дослідження виявили, що в мешканців цього регіону реєструється також низький рівень онкологічних захворювань та хвороб з автоімунним механізмом розвитку, майже не зустрічаються псоріаз, системний червоний вовчак, бронхіальна астма, ревматоїдний артрит, цукровий діабет I типу, розсіяний склероз [12, 13, 20].

H.O. Bang та J. Dyerberg (1975) припустили, що високий вміст у щоденному раціоні жителів Гренландії тваринних жирів за дуже низького вмісту рослинної їжі та низький рівень захворюваності можуть бути пов'язані зі значним споживанням морської жирної холодноводої риби (лосось, тунець, скумбрія) і м'яса морських ссавців (тюлень, кит) [10, 16]. Цей ефект дістав пояснення завдяки відкриттю антиатерогенної ролі омега-3 ПНЖК. Ними багатий планктон, яким харчується риба, а вона є кормом морських тварин — головного продукту харчування ескімосів [5, 6]. Експериментальні та клінічні дослідження виявили в ескімосів вищий рівень омега-3 ПНЖК та нижчий — омега-6 ПНЖК порівняно з представниками інших популяцій. Потрібно також додати, що різниця у співвідношенні цих кислот у жителів Гренландії є не лише наслідком дієти, а й генетично зумовлена [12, 16].

Для точнішого уявлення про механізм дії омега-3 ПНЖК на організм людини доцільно пригадати деякі загальновідомі факти та результати сучасних досліджень стосовно жирних кислот.

На сьогодні виділяють кілька класів жирних кислот, які входять до харчових жирів: насичені (міристинова, пальмітинова, стеаринова та інші), мононенасичені (омега-9 — олеїнова), поліненасичені (омега-6 — арахідонова, лінолева, омега-3 — ейкозапентаєнова та докозагексаєнова) жирні кислоти [8, 9].

Незамінні (есенціальні) омега-6 та омега-3 ПНЖК майже не синтезуються в організмі людини, а потрапляють із продуктами харчування. Традиційно раціон мешканців окремих регіонів суттєво відрізняється за рівнем споживання омега-3 ПНЖК. Найбільш збалансованим вважається раціон мешканців Японії, Середземномор'я. В Україні спостерігається суттєвий дефіцит омега-3 ПНЖК за рахунок переваги споживання насичених жирних кислот (тваринні жи-

ри, маргарин) та омега-6 ПНЖК (олії, фосфоліпіди тварин) [12]. Останні частково потрапляють з продуктами харчування, а частково синтезуються організмом, що забезпечує їхній постійний вміст в організмі, тобто дефіциту омега-6 ПНЖК в організмі людини не спостерігається. Для нормальної життєдіяльності людини омега-3 ПНЖК мають надходити не лише в достатній кількості, а й у збалансованому співвідношенні з омега-6 ПНЖК (ідеальне співвідношення — омега-6 : 3—4 : 1) [5, 12, 18].

ПНЖК беруть участь у формуванні фосфоліпідних клітинних мембран та синтезі ейкозаноїдів (біологічно активних речовин — тканинних гормонів): простациклінів, лейкотриєнів, тромбоксанів, простагландинів, яким належить ключова роль у регуляції запальних процесів, імуногенезі, клітинного розподілу тощо [7, 8, 11]. Саме метаболіти визначають фізіологічні ефекти ПНЖК в організмі людини [11—13, 18]. Надходячи в достатній кількості, омега-3 заміщають омега-6 ПНЖК у мембранних фосфоліпідах та численних метаболічних реакціях. Ейкозаноїди, що утворюються з омега-6 та омега-3 ПНЖК, мають протилежні властивості [11—13]. Так, унаслідок включення омега-3 ПНЖК у продукцію ейкозаноїдів замість прозапального простагландину E_2 продукується простагландин E_3, який характеризується протизапальною дією.

Різні функціональні властивості виявлено у простациклінів (ПЦ) та тромбоксанів (ТК), які синтезуються з цих ПНЖК. Так, ПЦ і ТК, субстратом яких є омега-3, мають вазодилатувальний та антиагрегаційний ефекти на противагу метаболітам з омега-6 ПНЖК, що характеризуються здатністю викликати вазоконстрикцію та активують агрегацію тромбоцитів.

Лейкотрієни (ЛТ), субстратом яких є омега-6 ПНЖК, мають значний прозапальний ефект, викликають міграцію лейкоцитів у вогнище запалення й адгезію нейтрофілів, моноцитів та макрофагів, дегрануляцію нейтрофілів, підвищують проникність судин. Тоді як ЛТ з омега-3 ПНЖК характеризуються протизапальною дією.

Біологічні ефекти омега-3 ПНЖК не вичерпуються лише описаними механізмами. Збільшення потрапляння останніх в організм супроводжується зниженням синтезу мононуклеарними клітинами прозапальних і імунорегуляторних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин-α, інтерлейкінів 1 та 6. Надмірна кількість зазначених цитокінів асоціюється з багатьма хронічними дерматозами (ХД), насамперед із псоріазом. Дуже важливим є антидепресивні та нейропротекторні властивості омега-3 ПНЖК.

Вбудовування омега-3 ПНЖК у фосфоліпіди клітинних мембран призводить до зміни їхніх фізіологічних та біофізичних властивостей, що зумовлює низку ефектів: зниження в'язкості і проникності клітинних мембран, зміну активності рецепторів транспортних і сигнальних систем та, як наслідок, зміну функціонально-структурних властивостей іонних каналів. З цим, а також із пригніченням синтезу тригліцеридів (ТГ) та аполіпротеїну, ліпопротеїдів дуже низької (ХС ЛПДНЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ), покращенням кліренсу останніх, збільшенням екскреції жовчі пов'язують гіполіпідемічний ефект омега-3 ПНЖК [9, 10].

Отже, лікувальні ефекти омега-3 ПНЖК можна згрупувати таким чином: гіполіпідемічний (пригнічення синтезу ТГ, ХС ЛПНЩ у гепатоцитах, прискорення їх виведення та збільшення екскреції жовчі); антиагрегаційний; протизапальний (зниження синтезу медіаторів запалення, зменшення адгезії лейкоцитів до ендотеліальної стінки тощо), крім того омега-3 ПНЖК мають антиаритмічний, антидепресивний вплив [1].

Такий широкий спектр лікувальних ефектів, майже універсальність препаратів омега-3 ПНЖК пояснює їхню ефективність при різних захворюваннях та патологічних станах. Враховуючи, що в патогенезі значної кількості хронічних шкірних захворювань важливу роль відведено порушенням ліпідного обміну, посиленню перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), послабленню системи антиоксидантного захисту, порушенням синтезу ПГ, патогенетично обґрунтованим є включення омега-3 ПНЖК до терапії хворих на ХД. Це підтверджується позитивними результатами використання препаратів, що містять омега-3 ПНЖК у хворих на псоріаз, атопічний дерматит та червоний плескатий лишай [2—4, 17].

Наведене вище визначає необхідність розроблення нових та вдосконалення існуючих методів лікування за рахунок уведення омега-3 ПНЖК до комплексної терапії хворих на ХД, що дасть можливість підвищити ефективність лікування, а також зменшити частоту рецидивів.

Матеріали та методи

На кафедрі дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця було обстежено і проліковано 32 хворих на ХД. Вульгарний псоріаз діагностовано у 20 (62 %) обстежених, себорейний дерматит — у 6 (19 %), мікробну екзему — у 6 (19 %). Серед пацієнтів віком від 25 до 65 років було 20 (62,5 %) жінок та 12 (37,5 %) чоловіків, тривалість захворювання становила від 2 до 40 років. До групи контролю увійшли двадцять здорових донорів.

Таблиця. **Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на хронічні дерматози до та після лікування, M ± m**

Показник	Контрольна група	Хворі (основна група), n = 20		Хворі (група порівняння), n = 12	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Холестерин (загальний), ммоль/л	4,80 ± 032	6,5 ± 0,33*	5,55 ± 0,28*x	6,22 ± 0,41*	6,11 ± 0,31*
ТГ, ммоль/л	1,16 ± 0,08	2,15 ± 0,10*	1,74 ± 0,09*x	2,04 ± 0,10*	2,09 ± 0,10*xx
ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 ± 0,09	1,017 ± 0,05	1,33 ± 0,07*x	1,06 ± 0,05*	1,14 ± 0,06xx
ЛПНЩ, ммоль/л	3,0 ± 0,2	4,36 ± 0,22*	3,43 ± 0,17x	4,24 ± 0,21*	4,02 ± 0,20*xx
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52 ± 0,03	0,97 ± 0,06*	0,78 ± 0,04*	0,92 ± 0,05*	0,94 ± 0,05*xx
ІА	2,98 ± 0,2	5,24 ± 0,26*	3,20 ± 0,16x	5,41 ± 0,27*	4,55 ± 0,23*xx

Примітка. * Різниця показників осіб основної та порівняльної груп з показниками контрольної групи достовірна ($p < 0,05$); x різниця показників осіб основної та порівняльної груп до та після лікування достовірна ($p < 0,05$); xx різниця показників осіб основної та порівняльної груп після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Анамнестично уточнювалися дані стосовно тривалості захворювання, можливих причин та обставин, які передували його виникненню і розвитку, перенесених та супутніх захворювань, а також щодо наявності чи відсутності ремісій, приділялась увага побутовим умовам життя і праці хворих, режимові та характеру харчування.

Пацієнтам було проведено дворазове клініко-лабораторне обстеження — до лікування та після нього, яке включало консультації фахівців суміжних спеціальностей (гастроентеролога, невролога, стоматолога та інших), загальноклінічні аналізи, біохімічне дослідження крові, зокрема визначення рівня ліпідів у плазмі крові, УЗД.

У всіх хворих визначали показники ліпідного спектра крові, зокрема рівень загального ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ у сироватці крові, розраховували індекс атерогенності (ІА). Дослідження проводили з використанням стандартних тест-систем фірми «Хьюмен» (Німеччина). Концентрацію ХС ЛПНЩ визначали за формулою W.T. Friedewald:

ХС ЛПНЩ = ЗХ — (ХС ЛПВЩ +ТГ/2,22);

концентрацію ХС ЛПДНЩ — як ТГ/2,22; індекс атерогеності — за формулою А.Н. Климова:

ІА = ЗХ — ХС ЛПВЩ/ ХС ЛПВЩ.

Статистичну обробку даних проводили з використанням ліцензійного пакета програм Microsoft Excel 2007 та Statistica 6,0. Достовірність різниці між показниками всіх груп оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

За характером клінічного перебігу у хворих на вульгарний псоріаз діагностовано стадію прогресування процесу, осінньо-зимовий тип захворювання. Клінічний стан хворих на псоріаз оцінювали за індексом PASI (Psoriasis Area and Severity Index), який відображає площу ураження з урахуванням таких клінічних ознак, як еритема, інтенсивність лущення та інфільтрації.

У хворих з іншими ХД (себорейний дерматит, мікробна екзема) патологічний процес був поширеним, з характерними для цих захворювань об'єктивними та суб'єктивними клінічними ознаками.

На підставі даних клініко-лабораторних обстежень із залученням фахівців суміжних спеціальностей у всіх хворих діагностовано супутні хронічні захворювання, причому у 28 (88 %) випадках виявлено патологію органів травлення.

Більшість пацієнтів мали патологію гепатобіліарної системи (неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба). За даними УЗД органів черевної порожнини у 14 (44 %) хворих діагностовано ознаки стеатогепатозу (збільшення розмірів та дифузне підвищення ехогенності печінки, бідність судинного малюнка). Мікрохолелітіаз виявлено у 12 (38 %) хворих на підставі встановленого під час УЗД біліарного сладжу і мікролітів діаметром від 1 до 3 мм; у 6 (19 %) випадках діагностовано жовчнокам'яну хворобу. Ці хворі зазвичай скаржилися на загальне нездужання, погіршення апетиту, диспептичні явища, біль у правому підребер'ї.

Крім того, всі обстежені вказували на поганий психоемоційний стан, дратівливість, швидку втомлюваність, перепади настрою.

Оскільки одним із завдань дослідження було вивчення ролі ліпідного обміну в патогенезі хронічних шкірних захворювань, усім хворим визначали рівень ліпідів у плазмі крові.

Під час вивчення показників ліпідного спектра крові у пацієнтів з ХД до лікування виявлено певні зрушення у співвідношенні ліпідів різної щільності, зокрема збільшення рівня загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, зменшення рівня ХС ЛПВЩ порівняно з показниками групи контролю (таблиця). Збільшення вмісту за-

гального ХС було наслідком зростання рівня ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ одночасно зі зниженням ХС ЛПВЩ. Крім того, у хворих спостерігалося збільшення ІА, що є несприятливим прогностичним критерієм щодо розвитку атеросклерозу. Слід зазначити, що суттєвіші зміни в ліпідному обміні виявлялись у хворих з тривалим і тяжким перебігом захворювань.

У зв'язку з виявленням у хворих на ХД зрушень у ліпідному обміні та враховуючи, що в розвитку більшості ХД певна роль належить посиленню ПОЛ, послабленню системи антиоксидантного захисту, порушенням синтезу ПГ, патогенетично обґрунтованим було включення до комплексної терапії препаратів, що містять омега-3 ПНЖК.

«Рейтоіл», до складу якого входять омега-3 ПНЖК у комбінації з вітаміном Е, представлений на фармацевтичному ринку України компанією World Medicine. Гіполіпідемічний ефект зумовлений нормалізацією вмісту ЛПВЩ та ЛПНЩ, зміною рідинних властивостей мембран клітин і підвищенням функціональної активності мембранних рецепторів, що сприяє покращенню ліпідо-клітинної взаємодії ліпопротеїдів з ферментами, нормалізації метаболізму ліпопротеїдів. «Рейтоіл» сприяє нормалізації обміну речовин, зокрема і в мозку, зниженню рівня ХС, поліпшенню реологічних властивостей крові. Олія паростків пшениці, що є джерелом вітамину Е, визначає антиоксидантні властивості «Рейтоілу», бере участь у тканинному диханні та інших важливих процесах тканинного метаболізму, захищає клітини і тканини від пошкоджувальної дії надмірної кількості вільних радикалів і продуктів ПОЛ. Крім того, препарат має імуностимулювальну, антигіпертензивну, антиатеросклеротичну, протизапальну, нейропротекторну дії.

Враховуючи, що одним із завдань дослідження було вивчення впливу омега-3 ПНЖК на перебіг ХД, усіх пацієнтів перед лікуванням було розподілено на дві рівноцінні клінічні групи. За статтю, віком, клінічною картиною, тривалістю дерматозу та супутніми захворюваннями склад основної і порівняльної груп суттєво не відрізнявся.

До першої (основної) групи включено 20 (62,5 %) пацієнтів. Хворим було призначено комплексне лікування, яке включало базову терапію (антигістамінні, седативні препарати, зовнішні засоби) та «Рейтоіл» по 1 капсулі 1—2 рази на добу під час їди на тлі та по закінченні базової терапії. Хворі дотримувалися рекомендацій щодо дієтичного харчування, зокрема зменшили вживання жирів тваринного походження, калорійність раціону. Також усім пацієнтам було рекомендовано щоденні динамічні фізичні навантаження середньої інтенсивності тривалістю 30—40 хв.

До другої (порівняльної) клінічної групи увійшли 12 (37,5 %) пацієнтів, які отримували лише базову терапію.

Ефективність лікування оцінювали на підставі загальновизнаних критеріїв — визначали динаміку об'єктивних та суб'єктивних ознак захворювання. Враховували ступінь усунення клінічних виявів дерматозу, тривалість ремісії, частоту рецидивів, а також нормалізацію рівня ліпідів у плазмі крові та стабілізацію цих показників.

У процесі комплексного лікування в основній групі скоріше і в більшому обсязі відбувався регрес клінічних ознак дерматозу, зокрема у хворих на псоріаз індекс PASI знизився на 65 %. У порівняльній групі клінічні ознаки захворювань регресували значно повільніше і в меншому обсязі, зокрема у пацієнтів із псоріазом зниження індексу PASI було незначним.

Крім того, в більшості хворих основної групи покращився загальний стан, зникли або зменшилися вияви астеновегетативного синдрому — пацієнти перестали скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену втомлюваність, психоемоційну лабільність. У порівняльній групі такі зрушення не спостерігалися.

Дослідження впливу комплексного лікування на рівень ліпідів у плазмі крові (повторне дослідження проводили через 8 тижнів лікування) виявило різноспрямовані зміни, в результаті яких спостерігалося вірогідне зниження рівня загального ХС на 14,62 %, ТГ — на 19,1 %, ХС ЛПНЩ — на 21,38 %, ХС ЛПДНЩ — на 19,6 % та ІА — на 38,9 %, у хворих основної групи. Рівень ХС ЛПВЩ збільшився у них на 30,8 %. Динаміка цих показників у групі порівняння не простежувалася. Крім того, після лікування рівень ЗХ, ТГ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ був вірогідно нижчим, а рівень ЛПВЩ — вищим в осіб основної групи порівняно з групою порівняння. Таким чином, можна говорити про антиатерогенну дію «Рейтоілу». За даними літератури та результатами власних досліджень, для нормалізації цих показників має бути тривалішим курс лікування, а також термін спостереження. Отримані дані корелюють з результатами масштабних досліджень омега-3 ПНЖК.

Після закінчення лікування хворі перебували на диспансерному обліку. Рецидиви спостерігалися у 3 (15 %) випадках в основній групі та у 5 (41 %) — у порівняльній. Небажаними реакціями чи ускладненнями комплексна терапія з використанням «Рейтоілу» при ХД не супроводжувалася.

Висновки

Таким чином, запропонований комплексний метод дає змогу оптимізувати традиційні схеми терапії хворих на ХД, зокрема підвищити ефективність лікування та зменшити частоту рецидивів. Крім достатньо високої ефективності, додатковими перевагами запропонованого методу лікування є нормалізація ліпідного профілю хворих, що запобігає серцево-судинним захворюванням, усунення або зменшення виявів астеновегетативного синдрому та відсутність ускладнень.

Список літератури

1. Голусенко И.Ю. Фоновое лечение атопического дерматита незаменимыми жирными кислотами Омега-3 и Омега-6 // Вестн. дерматол. и венерол.— 2004.— № 3.— С. 58—59.
2. Горелова Ж.Ю. и др. Роль полиненасыщенных жирных кислот в лечебном питании детей с аллергическими заболеваниями // Вопр. питания.— 1999.— № 1.— С. 31—35.
3. Карякин Л.А., Павлова Р.Н. Использование биологически активных добавок в терапии псориаза // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2005.— № 1.— С. 33—35.
4. Мартынов А.И., Чельцов В.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологической практике: методические рекомендации.— М., 2007.— 22 с.
5. Оганов Р.Г., Перова Н.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеротромбозом // Русск. мед. журнал.— 2005.— Т. 13, № 19.— С. 1309—1313.
6. Перова Н.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии // Кардиоваск. терап. и профил.— 2005.— № 4 (4).— С. 101—107.
7. Прохорович Е.А. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 в профилактике и лечении артериальной гипертонии и ее осложнений // Практикующий врач.— 2006.— № 1.— С. 2—5.
8. Серов В.Н., Сидельникова В.М. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в практике врача акушера-гинеколога: методические рекомендации.— М., 2008.— 24 с.
9. Сиренко Ю.Н., Кушнир С.Н. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на функциональные свойства сосудов у больных артериальной гипертензией // Укр. мед. часопис.— 2012.— № 4 (90).— С. 117—120.
10. Яковлева О.А., Марченко К.Г., Косован А.И. Омега-3 жирные кислоты: от физиологического значения к доказательной медицине // Рациональная фармакотерапия.— 2008.— № 2.— С. 42—46.
11. Яременко О.Б. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в ревматологии: теоретические основы // Укр. ревм. журнал.— 2001.— № 2 (4).— С. 23—30.
12. Bjorneboe A., Soyland E., Bjorneboe G.E. Effect of dietary supplementation licosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis // Br. J. Dermatol.— 1987.— Vol. 117.— P. 463—469.
13. Dyerberg J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: A paradox. Implication for Western diet patterns // Artie. Med. Res.— 1989.— Vol. 48.— P. 47—54.
14. Dyerberg J., Bang H.O., Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos // Am. J. Clin.— Nutr.— 1975.— Vol. 28.— P. 958—966.
15. Gupta A.K., Ellis C.N., Tellnes D.C. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis // Br. J. Dermatol.— 1989.— Vol. 120.— P. 801—807.

Т.А. Литинская

Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в клинической дерматологии

В статье представлены результаты исследования показателей липидного обмена больных с хроническими дерматозами (псориазом, микробной экземой и др.). Выявлены нарушения соотношения липидов разной плотности, в частности увеличение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижение уровня липопротеинов высокой плотности.

Разработанный комплексный метод лечения, включающий «Рейтоил», в состав которого входят омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и витамин Е, на фоне традиционной терапии позволяет повысить эффективность терапии и снизить количество рецидивов, а также способствует нормализации показателей липидного обмена больных с хроническими дерматозами. Следует отметить также антидепрессивный эффект и хорошую переносимость предложенного метода терапии.

T.O. Lytynska

Use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in clinical dermatology

The paper presents the results of research in lipid metabolism of patients with chronic dermatoses (psoriasis, microbial eczema, etc.). Derangements of lipid ratios of different density was revealed, including the increased level of total cholesterol, triglycerides, lipoproteins of low and very low density, as well as the decreased level of lipoproteins of high density.

The complex method of treatment includes «Reytoil» containing omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E in combination with the traditional treatment allows increasing its efficiency and decreasing the number of relapses and helps normalize lipid metabolism in patients with chronic dermatoses. Antidepressant effect and tolerability of this method of therapy should be noted. ❐