

Вміст васкулоендотеліального фактора росту у сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями та артеріальною гіпертензією

Л.А. Могилинецька

Хмельницька обласна лікарня

Мета дослідження: вивчення вмісту васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) у сироватці крові як маркера ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, впливу артеріальної гіпертензії на рівень цього фактора, а також його зв'язку з іншими факторами ризику розвитку серцево-судинної патології.

Матеріали та методи. Обстежено 23 хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями та артеріальною гіпертензією, 10 хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями та нормальним артеріальним тиском і 28 осіб контрольної групи. Вміст VEGF визначали імуноферментним методом. Дані представлені як середнє±стандартне відхилення. Достовірність відмінності середніх величин визначали за U-критерієм Манна–Уїтні. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта Пірсона. Для визначення впливу чинників використовували багатофакторний регресійний аналіз.

Результати. Виявлено підвищення вмісту VEGF у сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями та артеріальною гіпертензією порівняно з контрольною групою ($50,13 \pm 7,31$ та $22,67 \pm 4,02$ нг/мл відповідно; $p < 0,05$), а також у хворих з цукровим діабетом 1-го типу з мікроангіопатіями та нормальним артеріальним тиском порівняно з контролем ($42,67 \pm 7,46$ та $22,67 \pm 4,02$ нг/мл відповідно; $p < 0,05$). Рівень VEGF був достовірно вищий у хворих з цукровим діабетом 1-го типу з мікроангіопатіями та артеріальною гіпертензією порівняно з групою без гіпертензії ($50,13 \pm 7,31$ та $42,67 \pm 7,46$ нг/мл відповідно; $p < 0,05$). Вміст VEGF корелював із систолічним артеріальним тиском, показниками вуглеводного та ліпідного обміну.

Заключення. Вміст VEGF підвищений у сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями та артеріальною гіпертензією, а також без гіпертензії. Це може

свідчити про розвиток ендотеліальної активації та дисфункції у цих пацієнтів. Артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, дисліпідемія впливають на розвиток зазначених порушень.

Ключові слова: васкулоендотеліальний фактор росту, ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія.

Цукровий діабет (ЦД) та артеріальна гіпертензія (АГ) – це захворювання, що мають велике соціальне значення, а поширеність їх в усьому світі невинно зростає [4]. Серцево-судинні захворювання – основна причина захворюваності та смертності за ЦД [1]. Крім того, ЦД підвищує ризик розвитку АГ, яка у свою чергу є основним фактором ризику розвитку серцево-судинної патології. З іншого боку, АГ супроводжується формуванням інсулінорезистентності, пов'язана з високим ризиком розвитку метаболічних ускладнень порівняно з особами з нормальним артеріальним тиском та може передувати розвитку ЦД [4]. Поєднання ЦД та АГ суттєво впливає на прогноз розвитку серцево-судинної патології, можливість досягнення цільових рівнів компенсації вуглеводного обміну та артеріального тиску, сприяє прискоренню ураження серця, судин та нирок, що призводить в подальшому до розвитку серцево-судинних катастроф [6].

Ендотеліальна дисфункція – ранній та важливий крок у розвитку діабетичної ангіопатії. Функціональний стан ендотелію характеризується, з одного боку, ендотелійзалежною дилатацією, а з іншого – рівнем ендотеліальних вазоактивних факторів. Васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF) – цитокін, що виділяється під впливом гіпоксії, справляє потужний мітогенний вплив на ендотеліальні клітини у процесі ангіогенезу [8].

Мета дослідження: визначення вмісту VEGF як маркера ендотеліальної дисфункції у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з мікроангіопатіями, вивчення впливу АГ на рівень

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика обстежених осіб

Показник	Контрольна група	Група з ЦД 1-го типу з АГ	Група з ЦД 1-го типу без АГ
Кількість обстежених, n	28	23	10
Вік, років	19,96±2,06	20,34±2,05	20,3±2,21
Середня тривалість захворювання, років	-	11,56±3,18	10,87±3,72
ІМТ, кг/м ²	20,48±2,18	20,16±2,16	21,4±1,9
Глікозильований гемоглобін, %	5,33±0,45	10,74±1,52	9,88±1,76
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,6±0,57	11,26±2,1	10,08±2,68
Загальний холестерин, ммоль/л	4,14±0,51	5,61±0,7	5,15±1,41
Тригліцериди, ммоль/л	1,46±0,29	2,64±0,51	2,3±0,56
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,34±0,23	0,97±0,17	1,11±0,24
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,63±0,4	3,56±1,02	3,11±1

цього фактора, а також його взаємозв'язок з іншими факторами ризику розвитку серцево-судинної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 61 особу. З них 28 здорових осіб (контрольна група) та 33 хворих на ЦД 1-го типу з мікроангіопатіями: 23 пацієнта з АГ та 10 хворих з нормальним артеріальним тиском. Групи були зіставні за віком та статтю (табл. 1).

АГ діагностували у разі артеріального тиску вище 140/90 мм рт.ст. або при вживанні гіпотензивних препаратів [5]. У всіх пацієнтів з АГ хвороба була II стадії. За класифікацією АГ за рівнем артеріального тиску (мм рт.ст.) у 9 (39,13%) пацієнтів було захворювання 1-го ступеня, у 14 (60,86%) – 2-го ступеня. При цьому рівень систолічного артеріального тиску був $162,17 \pm 12,95$ мм рт.ст., діастолічного – $100,87 \pm 5,36$ мм рт.ст. У групі з АГ 12 (52,17%) пацієнтів отримували гіпотензивні препарати, 11 (47,82%) пацієнтів антигіпертензивної терапії не отримували. Ніхто з обстежуваних осіб не дотримувався гіполіпідемічної дієти та не отримував медикаментозних засобів для корекції дисліпідемії.

Вибірка хворих на ЦД 1-го типу з мікроангіопатіями була збагаченою. У групу включали пацієнтів з вираженими генералізованими мікросудинними ускладненнями, таким, як нефро- та ретинопатія. Під час обстеження очного дна у хворих з ЦД 1-го типу з АГ у 12 (52,17%) з них виявлена проліферативна ретинопатія, у 7 (30,43%) – препроліферативна ретинопатія, у 3 (13,04%) – непроліферативна ретинопатія і в 1 (4,34%) – діабетична ангіопатія сітківки за E. Kohner, M. Porta [9].

У групі хворих на ЦД 1-го типу з нормальним артеріальним тиском проліферативна ретинопатія виявлена у 3 (30%) пацієнтів, препроліферативна – в 1 (10%), непроліферативна – у 4 (40%) пацієнтів, діабетична ангіопатія сітківки – у 2 (20%) хворих.

Діабетична нефропатія IV, протеїнурична стадія виявлена у 23 (100%) хворих на ЦД 1-го типу з АГ, у групі без гіпертензії – у 5 (50%) пацієнтів. У 5 (50%) хворих без гіпертензії спостерігалась діабетична нефропатія III, мікроальбумінурія (за С.Е. Mogensen, 1983)[10].

Дані представлені як середнє±стандартне відхилення. Статистичне оброблення даних проводили методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандартного пакета програми Microsoft Excel. Достовірність відмінності середніх величин визначали за U-критерієм Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта Пірсона. Для встановлення впливу чинників використовували багатофакторний регресійний аналіз.

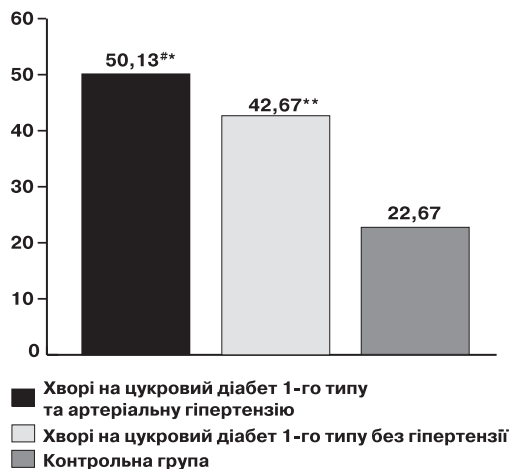
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час дослідження вмісту VEGF було виявлено, що рівень його у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ становив $50,13 \pm 7,31$ нг/мл; у хворих на ЦД 1-го типу без АГ – $42,67 \pm 7,46$ нг/мл, у контрольній групі – $22,67 \pm 4,02$ нг/мл (мал. 1). При цьому найвищий рівень VEGF був у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ.

Під час аналізу отриманих даних було виявлено статистично достовірне підвищення вмісту VEGF у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ порівняно з контрольною групою на 121,12% ($p < 0,01$).

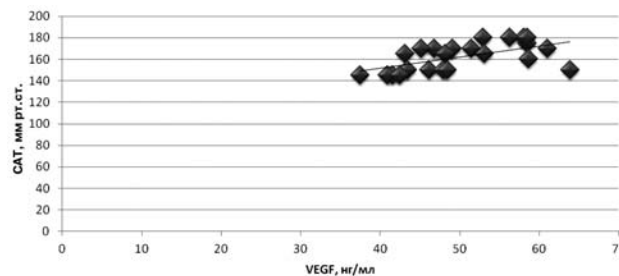
Спостерігалось також достовірне підвищення вмісту VEGF у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу без АГ порівняно з контрольною групою на 88,22% ($p < 0,01$).

Отже, зафіксовано підвищення рівня VEGF у сироватці пацієнтів з ЦД 1-го типу з мікроангіопатіями, як з АГ, так і з нормальним артеріальним тиском, що може бути проявом ендотеліальної активації та дисфункції за даних патологічних станів. У свою чергу, ендотеліальна дисфункція мо-



Примітки: * – Uемп=0 (Uкр198–234), $p < 0,01$ – статистично достовірна відмінність між хворими на ЦД 1-го типу з АГ і контрольною групою; ** – Uемп=1 (Uкр69–89), $p < 0,01$ – статистично достовірна відмінність між хворими на ЦД 1-го типу без АГ і контрольною групою; # – Uемп=61 (Uкр55–72), $p < 0,05$ – статистично достовірна відмінність між хворими на ЦД 1-го типу з АГ та хворими на ЦД 1-го типу без АГ.

Мал. 1. Вміст VEGF у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ, нг/мл



Мал. 2. Кореляційно-регресійний аналіз впливу підвищення систолічного артеріального тиску на вміст VEGF у сироватці крові у хворих на ЦД 1-го типу з АГ

же слугувати підґрунтям до розвитку атеросклерозу у цих пацієнтів незважаючи на їхній молодий вік. Збільшення вмісту VEGF у групі пацієнтів з ЦД 1-го типу з АГ порівняно з групою без АГ свідчить про вплив підвищеного артеріального тиску на розвиток виявлених змін.

Численні дослідження встановили, що при серцево-судинних захворюваннях, а саме – АГ, ішемічній хворобі серця, зміна концентрації циркулюючих ендотеліальних продуктів може свідчити про ендотеліальну активацію та дисфункцію на доклінічній стадії [7]. Це, у свою чергу, пов'язано з підвищенням ризику розвитку АГ [3].

Рівень досліджуваного цитокіну був достовірно вищий у групі хворих на ЦД 1-го типу з АГ порівняно з групою з нормальним артеріальним тиском на 17,48% ($p < 0,05$).

Отже, рівень VEGF достовірно вищий у групі хворих на ЦД 1-го типу з АГ, як порівняно з контролем, так і з групою без АГ, що може свідчити про роль АГ у розвитку зазначених порушень.

Ці припущення підтверджуються результатами багатофакторного регресійного аналізу, у результаті якого виявлено, що підвищений систолічний артеріальний тиск достовірно впливав на вміст VEGF у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ ($r = 0,11$; $p = 0,004$ та $r = -0,13$; $p = 0,03$ відповідно; мал. 2).

Той факт, що вміст VEGF був вищий в обох групах хворих на ЦД 1-го типу може свідчити про роль гіперглікемії у розвитку виявлених порушень. Це припущення підтверджують результа-

Коефициенты корреляции VEGF с другими показателями ($p < 0,05$)

Показник	Хворі на ЦД 1-го типу з АГ	Хворі на ЦД 1-го типу без АГ
Глікозильований гемоглобін	0,65	0,63
Глюкоза у крові	0,57	0,62
Загальний холестерин	0,33	0,42
Ліпопротеїди високої щільності	-0,52	-0,74
Ліпопротеїди низької щільності	0,48	0,41
Тригліцериди	0,61	0,8

ти проведеного кореляційного аналізу, що виявив у пацієнтів з ЦД 1-го типу обох груп статистично достовірний помітний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та глікозильованим гемоглобіном, глюкозою у сироватці крові (табл. 2).

Такі припущення підтверджуються результатами регресійного аналізу, що виявив вплив глікозильованого гемоглобіну на вміст VEGF у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ ($r=4,62$; $p=0,0007$).

Порушення ліпідного обміну відіграє важливу роль в ініціюванні та прогресуванні атеросклерозу, а також розвитку ендотеліальної дисфункції [2].

Оскільки в обстежених пацієнтів спостерігалась дисліпідемія, то метою даного дослідження також було встановлення взаємозв'язку між показниками ліпідного обміну та вмістом VEGF у сироватці крові.

В обох група хворих на ЦД 1-го типу, як з АГ, так і без неї, виявлено статистично достовірний помітний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та рівнем загального

холестерину, ліпопротеїдів низької щільності. Також виявлено помітний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та рівнем тригліцеридів у сироватці крові у групі хворих на ЦД 1-го типу з АГ. У групі хворих на ЦД 1-го типу без АГ цей зв'язок був високий (див. табл. 2).

Виявлено також достовірний помітний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та рівнем ліпопротеїдів високої щільності у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ. У групі хворих на ЦД 1-го типу без гіпертензії цей зв'язок був високий (див. табл. 2).

ВИСНОВКИ

За результатами даного дослідження було виявлено підвищення вмісту VEGF у сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями та артеріальною гіпертензією (АГ), а також без АГ. Це може свідчити про розвиток ендотеліальної активації та дисфункції у цих пацієнтів. АГ, гіперглікемія, дисліпідемія впливають на розвиток зазначених порушень.

Содержание васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями и артериальной гипертензией Л.А. Могильницкая

Цель исследования: изучение содержания VEGF в сыворотке крови как маркера эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями, влияния артериальной гипертензии на уровень этого фактора, а также его связь с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Обследовано 23 больных с сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями и артериальной гипертензией, 10 больных с сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями с нормальным артериальным давлением и 28 лиц контрольной группы. Содержание VEGF определяли иммуноферментным методом. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Достоверность отличий средних величин определяли по U-критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Пирсона. Для установления влияния факторов использовали многофакторный регрессионный анализ.

Результаты. Выявлено повышение содержания VEGF в сыворотке крови больных с сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями и артериальной гипертензией по сравнению с контрольной группой ($50,13 \pm 7,31$ и $22,67 \pm 4,02$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$), а также у больных с сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями и нормальным артериальным давлением по сравнению с контролем ($42,67 \pm 7,46$ и $22,67 \pm 4,02$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$). Уровень VEGF был достоверно выше у больных с сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями и артериальной гипертензией по сравнению с группой без гипертензии ($50,13 \pm 7,31$ и $42,67 \pm 7,46$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$). Содержание VEGF коррелировало с систолическим артериальным давлением, показателями углеводного и липидного обмена.

Заключение. Содержание VEGF повышено в сыворотке крови больных с сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями и артериальной гипертензией, а также без гипертензии. Это может свидетельствовать о развитии эндотелиальной активации и дисфункции у данных пациентов. Артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия влияют на развитие указанных нарушений.

Ключевые слова: васкулоэндотелиальный фактор роста, эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

Serum levels of VEGF in blood serum in type 1 diabetes patients with microangiopathy and arterial hypertension L.A. Mogylnytska

The objective: to determine the serum level of VEGF as a marker of endothelial dysfunction in type 1 diabetic patients with microangiopathy, to study of the association of arterial hypertension and the level of this factor, its relationship with the other risk factors for cardiovascular disease.

Materials and methods. We examined 23 type 1 diabetic patient with microangiopathy and arterial hypertension, 10 type 1 diabetic patient with microangiopathy without hypertension and 28 healthy control subjects. Serum levels of VEGF were determined by immunoenzyme assay. The data were presented as means \pm SD. Statistical analysis was performed using the Mann – Whitney U-test, Person rank correlation coefficient, multiple regression analysis.

Results. We found an increased serum level of VEGF in type 1 diabetic patients with microangiopathy and arterial hypertension compared to control group ($50,13 \pm 7,31$ and $22,67 \pm 4,02$ ng/ml respectively; $p < 0,05$), and in type 1 diabetic patients with microangiopathy without hypertension compared to control ($42,67 \pm 7,46$ and $22,67 \pm 4,02$ ng/ml respectively; $p < 0,05$). Serum level of was elevated in type 1 diabetic patients and arterial hypertension compared to group of diabetic patients without hypertension ($50,13 \pm 7,31$ and $42,67 \pm 7,46$ ng/ml respectively; $p < 0,05$). Also, the level of fibronectin correlated with key markers of carbohydrate and lipid metabolism ($p < 0,05$).

Conclusion. The revealed changes of VEGF serum levels could reflect an endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes with microangiopathy and arterial hypertension. Arterial hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia appear to be significant contributing factor to the elevation of VEGF.

Key words: VEGF, endothelial dysfunction, type 1 diabetes, arterial hypertension.

Сведения об авторе

Могильницкая Лилия Анатольевна – Хмельницкая областная больница, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1; тел.: (067) 256-57-08; (050) 376-14-79

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014//Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37(1). – P. 14–80.
2. Burns S.F., Lee S., Bacha F. et al. Pre-diabetes in overweight youth and early atherogenic risk//Metabolism. – 2014. – Vol. 63(12). – P. 1528–1535.
3. Cockcroft J., Mancia G. Vascular aging: shifting the paradigm of risk assessment and reduction in hypertension// J Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 1–2.
4. Danaei G., Finucane M.M., Lin J.K., et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants// Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 568–77.
5. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension// J Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (10). – P. 1925–1938.
6. European Stroke Organisation, Tendera M., Aboyans V., et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)//Eur Heart J – 2011. – Vol. 32. – P. 2851–906.
7. Giannini C., Mohn A., Chiarelli F., Kelnar C.J. Macrovascular angiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes// Diabetes Metab Res Rev. – 2011. – Vol. 27(5). – P. 436–60.
8. Kubisz P, Chudý P, Stasko J, Galajda P, Hollý P, Vysehradský R, Mokán M. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus// Acta Diabetol. – 2010. – Vol. 47 (2). – P. 119–124.
9. Kohner E.M., Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe// Eur J Ophthalmol. – 1991. – Vol. 1 (1). – P. 45–54.
10. Mogensen C.E. Diabetes mellitus and the kidney// Kidney Int. – 1982. – 21 (5). – P. 673–5.

Статья поступила в редакцию 20.11.17

ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID - це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їхньої дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

У реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password2 (Пароль)», «Confirm password».

У перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Не можна створювати нового профілю з тією самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong», приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до

персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.