

Селен и сърдечно-съдовият риск

Д-р Борислав Георгиев,¹ доц. Даниела Попова²

¹Университетска национална кардиологична болница, ²Клиника по терапия, метаболитно-ендокринни заболявания и диететика, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Резюме

Селенът е есенциален елемент с тесни граници на сигурност. Селенът е необходим за правилното функциониране на глутатион-пероксидазите и други селено-протеини. Ефективността на суплементацията със селен по отношение на сърдечно-съдовите инциденти е изследвана в малко рандомизирани проучвания. Повечето проучвания, проведени при популации без недостиг на селен, не установяват доказателства за сърдечно-съдова протекция. Мета-анализ на данните от 13 проспективни кохортни проучвания установи умерено изразена обратнопропорционална зависимост между плазменото ниво на селена и коронарната болест на сърцето. Интерпретацията на тези данни обаче е усложнена поради наличието на допълнителни фактори. Обратно, нови данни от проучвания, изследващи суплементацията със селен, и епидемиологични проучвания показват, че продължителният прием на повишено над нормата количество селен при популация без недостиг на този елемент може да индуцира диабет, а вероятно и хиперхолестеролемия.

Ключови думи: сърдечно-съдови заболявания, диабет, хипертония, липиди, селен.

Selenium and cardiovascular risk

Dr Borislav Georgiev¹

Assoc. Prof. Dr Daniela Popova, Ph. D.²

¹University national heart hospital Sofia;

²Clinic of Therapeutics, Metabolic Diseases and Dietetics, University Hospital Queen Giovanna-ISUL, Sofia

Abstract

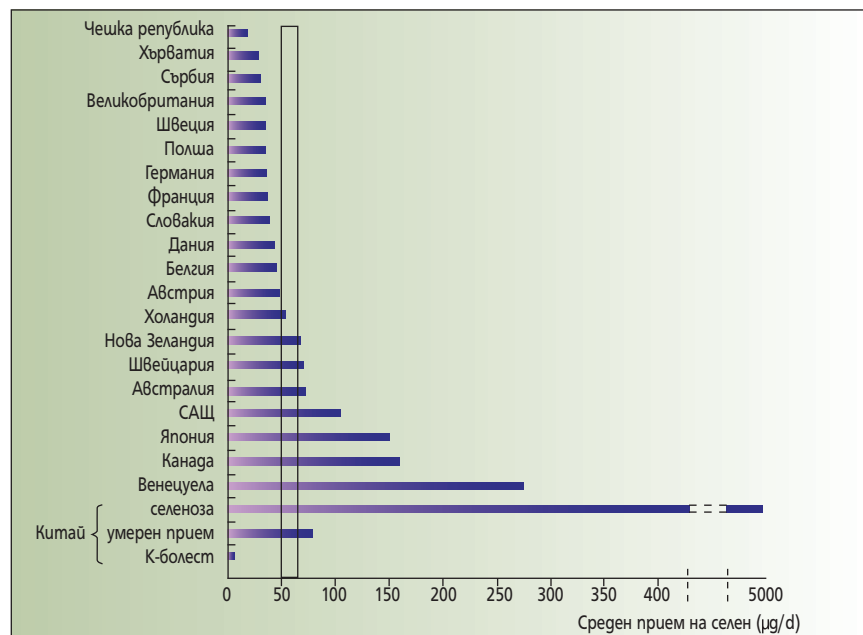
Selenium is an essential element with a narrow safety margin. Adequate selenium intake is needed to maximize the activity of glutathione peroxidases and other selenoproteins. Few randomized trials have evaluated the efficacy of selenium supplementation on cardiovascular endpoints. Most trials, conducted in populations without selenium deficiency, found no evidence of cardiovascular protection. A meta-analysis of 13 prospective cohort studies found a moderate inverse relationship between plasma/serum selenium and coronary heart disease. The interpretation of these data is complicated, however,

by potential residual confounding and publication bias. In contrast, recent data from trials of selenium-containing supplements and from epidemiologic studies suggest that chronically increased selenium intake in selenium-replete populations can induce diabetes and maybe also hypercholesterolemia.

Key words: cardiovascular disease, diabetes, hypertension, lipids, selenium.

Селенът е есенциален елемент с тесни граници на сигурност. Селенът във физиологично количество е необходим за оптималната функция на ключови антиоксидантни ензими, като глутатион-пероксидазата и тиоредоксин-редуктазата.^{31, 33} Поради протективната му роля по отношение на сърдечно-съдовия стрес,

на селена се възлагат големи надежди за превенция на сърдечно-съдовата болест, рака и други хронични заболявания.^{29, 33} Приемът на селен варира широко в световен мащаб поради наличието на географски вариации в съдържанието на селен в почвата.^{9, 34} Приемът на селен в големи региони на света възлиза под 55 µg дневно (фиг. 1), препоръчителната дневна доза на прием с храната, по която много научни комитети са установили консенсус във връзка с оптималната функция на глутатион-пероксидазата.^{15, 17} Тъй като съдържанието на селен в почвата може да бъде повишено след приложение на селен-съдържащи торове, чрез обогатяване на храните и чрез суплементация,



Фиг. 1. Средни нива на прием на селен в различни страни. Хоризонтално са представени средните нива на прием на селен (µg дневно) в различните страни. Вертикално са представени препоръчителните стойности на приема на селен, които осигуряват оптимална активност на плазмените глутатион-пероксидази.³⁴

важно е да се установи ролята на селена в превенцията на хроничните заболявания и оптималното му ниво на прием.

През 1982 г. Salonen et al.³⁵ установяват силна обратна зависимост между серумното ниво на селена и коронарната заболеваемост в проспективно кохортно проучване, проведено във Финландия – страна с нисък прием на селен. Оттогава няколко кохортни проучвания са изследвали връзката между селеновите биомаркери и коронарния риск, като резултатите от тях са непоследователни.^{23, 37, 45} Наскоро станаха известни и резултатите от рандомизирани, контролирани проучвания, изследващи суплементацията със селен.^{20, 40}

Както и за останалите антиоксиданти, бе установено, че повишението на количеството селен с храната няма сигурен протективен сърдечно-съдов ефект. Въз основа на биологичния му механизъм на действие се смята, че рандомизираните, контролирани проучвания и обсервационните проучвания трябва да отделят повече внимание на наситеността на изследваната популация със селен, формата на зависимостта доза-отговор за ефектите на селена и потенциалния ефект на селена за хронична интоксикация, което обяснява непоследователните резултати от наличните клинични проучвания.

Биологична функция на селена

В организма селенът се натрупва в селен-съдържащи протеини, като селеноцистеин, с които се свързва чрез комплексна връзка, кодирана генетично чрез UGA кодон.³⁰ Селен-съдържащите протеини – глутатион-пероксидази, тиоредоксин-редуктази, йодтиронин-дейодинази и селенопротеин Р, имат важни ензимни функции. Чрез протеините, в чийто състав участва, селенът играе важна роля в много физиологични процеси – имунна функция, тиреоидна функция, протекция по отношение на оксидативния стрес.^{30, 33} Повишеният прием на селен с храната или чрез суплементация повишава плазменото му ниво.⁵ Концентрацията и активността на глутатион-пероксидазите обаче достига плато на максимална активност при плазмена концентрация на селена 70–90 µg/l.⁴⁶ Над тази концентрация селенът се натрупва неспецифично като селенометионин в албумина и други протеини и

повишеното му плазмено ниво не води до повишение на активността на глутатион-пероксидазите.^{6, 17} В страни с относително висок прием на селен, като САЩ,¹⁷ консумацията на обогатени на селен храни и суплементацията със селен следователно не могат да доведат до повишение на активността на глутатион-пероксидазите.

Резултатите от проучванията подкрепят тезата, че селенът във физиологична концентрация е необходим за поддържането на антиоксидантната протективна функция на съдовата стена.^{22, 43, 44} В експериментални модели активността на глутатион-пероксидазата при плъхове с дефицит на селен се понижава значително,²² а нивото на артериалното налягане сигнификантно се повишава в сравнение с плъхове на диета с достатъчна надбавка на селен.^{22, 44} Освен това е установено, че ендотелните клетки, изолирани от плъхове на диета с достатъчен прием на селен, са поустойчиви на окислителни въздействия от страна на окислителните продукти на холестерола в сравнение с плъхове на дефицитна на селен диета.⁴³ Освен глутатион-пероксидазите, съществуват и други протеини, съдържащи селен, които имат важна функция в протекцията срещу оксидативния стрес. Така например селенопротеин Р предотвратява окислителното увреждане чрез възстановяване на експресията и ензимната активност на глутатион-пероксидазите в човешки ендотелни клетки.⁴²

Резултатите от експериментални проучвания при хора от популации с нисък прием на селен показваха, че суплементацията със селен повишава активността на глутатион-пероксидазите в плазмата и еритроцитите^{14, 27, 46} и понижава липидната пероксидация^{4, 30} в сравнение с плацебо. В проспективно проучване от Швеция, включващо 615 мъже на средна възраст 50 години със средно плазмено ниво на селена 77 µg/l, е наблюдавано понижено ниво на 8-изо-простагландин F2a при участниците с изходно ниво на селен >85 µg/l в сравнение с участниците със селеново ниво ≤85 µg/l за 27-годишния период на проследяване на проучването.⁹ Пониженото ниво на 8-изо-простагландин, маркер на оксидативния стрес, най-често отразява понижена чувствителност

към окисление. В това проучване изходните нива на селена не са асоциирани с маркери на възпалението.

Експериментални проучвания при животни са изследвали ефекта на бедна на селен диета, а повечето проучвания на антиоксидантните ефекти на селеновата суплементация са проведени в популации с нисък прием на селен. Поради това данните са ограничени и не допринасят за разбирането на ефектите на повишението на селеновото ниво при хора без дефицит на селен. Имайки предвид физиологията на селена, ако селенът реализира кардиопротективния си ефект чрез глутатион-пероксидазите, може да се очаква този ефект да достигне плато при плазмена концентрация на селена 70–90 µg/l. В популация с достатъчен прием на селен (напр. 99% от възрастните в САЩ имат плазмено ниво на селена >95 µg/l³) повишението на нивото на селена не би трябвало да доведе до редукция на сърдечно-съдовия риск.

Проучвания със селенова суплементация и проследяване на сърдечно-съдовия изход

Малко клинични проучвания са изследвали ефективността на селеновата суплементация за превенция на сърдечно-съдовата болест. Най-голямото и най-продължително проучване – National Prevention of Cancer (NPC), сравнява единичната добавка на селен с плацебо. Това проучване е клинично, двойно-сляпо, рандомизирано, имащо за цел да установи ефективността на добавката на селен, 200 µg дневно, върху превенцията на кожния рак.⁷ В проучването са включени 1004 участници без сърдечно-съдова болест в началото. В края на 7.6-годишния период на проследяване честотното отношение (при интервал на доверителност CI 95%) за групата на селенова суплементация в сравнение с плацебо за сърдечно-съдовата болест е 1.03 (0.78–1.367), за миокардния инфаркт – 0.94 (0.61–1.44), за инсулта – 1.02 (0.63–1.65) и за сърдечно-съдовата смъртност – 1.22 (0.76–1.95).⁴⁰ Проучването е проведено в популация с достатъчен прием на селен (средно плазмено ниво на селена 113 µg/l, стандартно отклонение 22 µg/l). Дори при участниците в най-ниския терцил на изходното

плазмено ниво на селена ($\leq 105.2 \mu\text{g/l}$) селеновата суплементация не редуцира сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност (честотно отношение 1.15).

Две други големи, рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания сравняват суплементацията със селен в комбинация с други витамини и минерали. В първото от тях, проведено във Франция – Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX),²⁰ 13 017 мъже и жени са рандомизирани към прием на селен (100 μg дневно), витамин С (120 mg дневно), витамин Е (30 mg дневно) и цинк (20 mg дневно) в сравнение с плацебо за среден период на проследяване 7.5 години. Ажустираното по отношение на пола и възрастта честотно отношение за коронарната болест на сърцето за групата на суплементация спрямо плацебо е 0.97 (95% CI 0.77–1.20). Средното плазмено ниво на селена в началото на проучването в изследваната популация е било 88 $\mu\text{g/l}$ (стандартно отклонение 15 $\mu\text{g/l}$). Второто проучване – Linq County, е проведено в област на Китай⁴⁷ с нисък прием на селен и други витамини и минерали. В него са изследвани 3411 участници, рандомизирани към суплементация със селен (75 μg), витамин С (500 mg), ви-

тамин Е (200 IU) и бета-каротен (15 mg) или към плацебо за среден период 3.3 години.⁴⁷ Броят на случаите на сърдечно-съдова смърт за периода на проследяване е малък, но подобен в двете групи (съответно 9 и 12, $P=0.51$).

Наскоро проведен анализ се базира на резултатите от проучванията NPC, SU.VI.MAX и Linq County, а така също и резултатите от три по-малки проучвания за вторична превенция.¹⁶ Комбинираният относителен риск за настъпване на коронарен инцидент при суплементация със селен спрямо плацебо възлиза на 0.89 (95% CI 0.68–1.17) (фиг. 2). Тъй като в повечето проучвания добавката на селен е в комбинация с други витамини и минерали, авторите заключават, че данните не са достатъчни, за да бъде потвърдена протективната роля на суплементацията със селен по отношение на коронарната болест на сърцето.

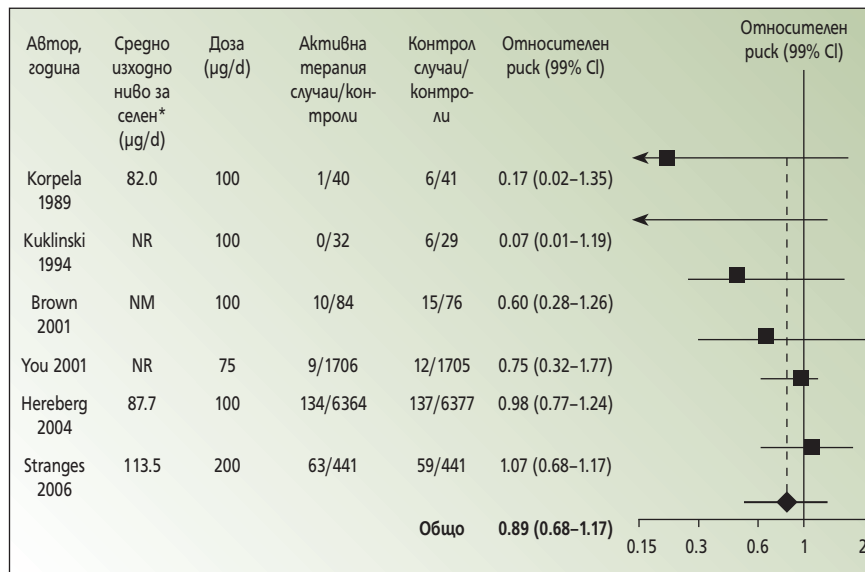
Друг наскоро извършен мета-анализ обобщава резултатите от рандомизирани, контролирани проучвания, изследващи суплементацията с витамини и минерали с антиоксидантно действие върху прогресията на атеросклерозата.¹ Само две от проучванията, разгледани в този мета-анализ, са използвали селен като компонент на комбинация от добав-

ки – SU.VI.MAX⁴⁸ и HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS)⁴. В нито едно от тях не са установени разлики по отношение на прогресията на атеросклерозата, оценена чрез дебелината интима-медия на каротидните артерии⁴⁸ и ангиографските изменения на минималния диаметър на лумена на коронарните артерии.⁴ Резултатите от тези две проучвания са недостатъчни за оценка на ефекта на селеновата суплементация върху прогресията на атеросклерозата.

В момента в САЩ се провеждат големи, рандомизирани, контролирани проучвания, изследващи селеновата суплементация,^{24, 26} първоначално предвидени за проучване на превенцията на рака; очаква се те да предоставят по-силни доказателства за ефектите на селеновата суплементация върху сърдечно-съдовия риск в популация с достатъчен прием на селен. Потенциалният благоприятен ефект от селеновата суплементация обаче може да бъде окончателно потвърден само от дългосрочни, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания при популации с ниско до умерено плазмено ниво на селен при съотнасяне на получените резултати спрямо стратифицираните изходни нива на селена.

Обсервационни проучвания на плазменото ниво на селена и сърдечно-съдовата болест

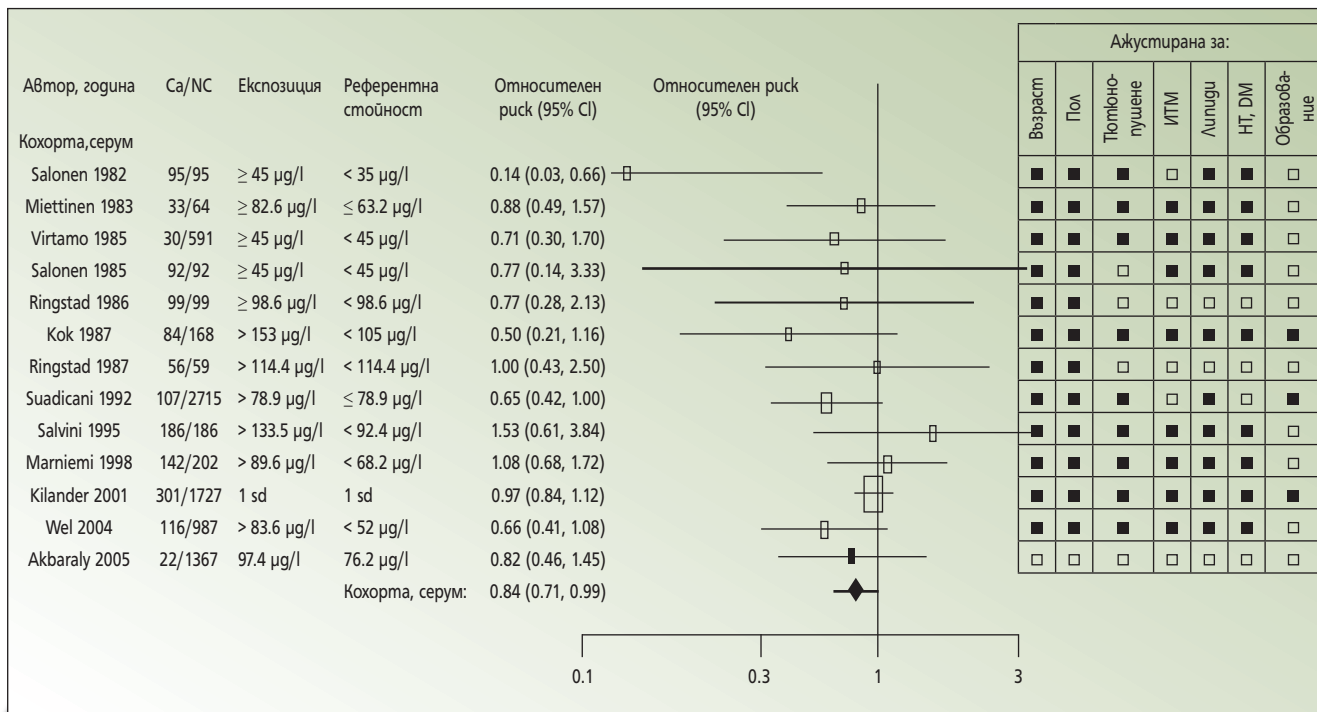
13 кохортни проучвания са изследвали проспективно асоциацията между изходните серумни нива на селена и коронарната болест на сърцето.¹⁶ 11 от тези проучвания са проведени в Европа и едно в Китай, в популации със сравнително нисък прием на селен. По-голямата част от проучванията показват обратна зависимост между нивото на селена и коронарната инцидентност, но повечето от тези проучвания са относително малки, възприетите интервали на доверителност – относително широки (фиг. 3). В единственото проучване, проведено в САЩ, популационната извадка има относително високо средно серумно ниво на селен (113 $\mu\text{g/l}$, стандартно отклонение 16 $\mu\text{g/l}$) и относителният риск за възникване на миокарден инфаркт при сравнение между най-високия ($\geq 134 \mu\text{g/l}$) и



Фиг. 2. Мета-анализ на рандомизирани проучвания, изследващи зависимостта между селена и коронарната болест на сърцето

Повърхността на квадратчетата е обратнопропорционална на разликата от логаритъма на относителния риск. Горизонталните линии представляват 95% интервали на доверителност. Относителният риск и 95% интервал на доверителност за коронарния риск са изчислени за всяко проучване като сравнение между участниците на селенова суплементация и контроли. Ромбът представлява общата оценка на обратнопропорционален рандомизационен модел. Изходните концентрации на селена са измерени в серума (Korpela et al. 1989; Hereberg et al. 2004) и плазмата (Stranges et al. 2006).

CI, интервал на доверителност; NM, липса на измерване; NR, липса на данни; RR, относителен риск.¹⁶



Фиг. 3. Мета-анализ на проспективни кохортни проучвания, изследващи зависимостта между селена и коронарната болест на сърцето. Относителният риск отговаря на отношението на най-високата към най-ниската експозиция за всяко проучване. Повърхността на квадратчетата е обратнопропорционална на разликата от логаритъма на относителния риск. Горизонталните линии представляват 95% интервали на доверителност. Ромбът представлява общата оценка на обратнопропорционален рандомизационен модел. Защрихованият квадрат отбелязва ажестиране за съответната категория, а белият квадрат – липса на ажестиране. CI, интервал на доверителност; DM, захарен диабет; HT, хипертония.

най-ниския квинтил ($\leq 92 \mu\text{g/l}$) възлиза на 1.53 (95% CI 0.61–3.84).³⁷ Мета-анализ на тези проспективни проучвания установи обобщен относителен риск за развитие на коронарна болест на сърцето при сравнение между най-високите и най-ниските нива на селена в плазмата 0.84 (95% CI 0.71–0.99).¹⁶ В този мета-анализ не се установяват статистически сигнификантни разлики в асоциацията между нивото на селена и коронарната болест на сърцето в проучванията, в които граничната стойност за нивото на селена е $70 \mu\text{g/l}$. Ограниченият брой проучвания обаче затрудняват идентифицирането на разликите в зависимостите спрямо изходното ниво на селена.

Наличните данни от висококачествени проспективни проучвания подкрепят наличието на умерена обратна асоциация между нивото на селена и риска за развитие на коронарна болест на сърцето. Интерпретацията на резултатите от наблюдационните проучвания, изследващи ефектите на антиоксидантите и клиничния изход, трябва да бъде комплексна. Съществуват и някои методологични проблеми, включително социално-икономически статус, образование и други фактори, определящи висок

прием на селен или прием на добавки, съдържащи селен, а така също и наличие на генетични фактори и фактори на околната среда, които влияят върху серумната концентрация на селена независимо от приема му с храната. Освен това все още не е ясно дали ефектът на селена зависи от изходното му серумно ниво. За да изясним тези въпроси, се нуждаем от големи, висококачествени проспективни кохортни проучвания и рандомизирани клинични проучвания на суплементацията със селен в страни с различно ниво на прием на селен.

Селен и сърдечно-съдови рискови фактори

Към рисковите фактори се отнасят хипертонията, захарният диабет и дислипидемията.

Хипертония

Докато за антиоксидантите се смята, че имат профилактичен ефект по отношение на хипертонията,¹² няколко рандомизирани проучвания са изследвали ефекта на селена върху артериалното налягане.^{4, 25} В проучването HATS селен-съдържащите добавки не оказват ефект върху артериалното налягане в сравнение с плацебо.⁴ В проучването Linxian, проведено в Китай,

добавката на $50 \mu\text{g}$ селен, 60 mg алфа-токоферол и 15 mg бета-каротен се асоциира с повишение на честотата на изолираната диастолна хипертония, но не повлиява нивото на систолното артериално налягане в сравнение с плацебо.²⁵ Няколко наблюдационни проучвания са изследвали асоциацията между нивото на селена и артериалното налягане, но резултатите от тях са непоследователни. В проучването Flemish Study on Environment Genes and Health Outcomes (FLEMENGHO) по-високите нива на селена се асоциират с понижено систолното и диастолното артериално налягане и с понижено на риска за развитие на хипертония за периода на проследяване (5.2 години) при мъже, но не и при жени.²⁸ Кръстосано проучване, проведено във Финландия, показва, че серумното ниво на селена е в обратна асоциация и с нивото на систолното артериално налягане в популация от 772 мъже.³⁶ Проучването Etude du Vieillessement Artériel (EVA) обаче не потвърди зависимост между серумното ниво на селена и изходното ниво на систолното налягане. Още повече, установи, че мъжете с хипертония имат по-високи серумни нива на селена в сравнение с мъжете без сърдечно-съдови рискови фактори.¹⁰

Захарен диабет

Наскоро проучването NPC демонстрира повишение на риска за развитие на диабет при участниците със суплементация със селен, 200 µg дневно, за период от 7.7 години в сравнение с плацебо (честотно отношение 1.50, 95% CI 1.03–2.33).⁴¹ Повишението на риска е ограничено предимно до участници в горния терцил на разпределението на серумното ниво на селена (>121.6 ng/ml), при които честотното отношение е 2.70 (95% CI 1.30–5.61). Две големи обсервационни проучвания потвърждават тези данни. Проучването Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) изследва репрезентативна извадка от американската популация; в него се наблюдава повишение на риска за развитие на диабет в най-високия квинтил на разпределението според серумното ниво на селена (≥ 137.66 ng/ml) в сравнение с най-ниския квинтил (<111.62 ng/ml).² Обсервационен анализ на данните от проучването SU.VI.MAX показва позитивна зависимост между изходното ниво на селена в плазмата и плазменото ниво на глюкозата в началото на проучването и в края на проследяването (след 7.7 години).¹¹ В проучването EVA е наблюдавана позитивна, макар и несигнификантна, зависимост между серумното ниво на селена и изходното ниво на глюкозата при жени и с наличието на диабет при мъжете.¹⁰ Две други кръстосани проучвания обаче съобщиха за обратна зависимост³² и липса на такава по отношение на диабета.

Дислипидемия

Ефектите на селена върху липидния профил са неизвестни, но две проучвания съобщават за потенциален негативен ефект на селеновата суплементация върху липидните нива.^{10,21} В проучването SU.VI.MAX нивото на селена е в позитивна асоциация с нивото на общия холестерол в началото на проучването.²¹ При жените се установява тенденция за повишение на нивото на общия холестерол в края на проучването, а при мъжете – тенденция за повишение на липидопонижаващата медикация. Селеновата суплементация е асоциирана и с повишение на нивото на триглицеридите при мъже и жени, а така също и с понижаване на нивото на HDL-холестерола при мъже.²¹ В проучването EVA плазменото ниво на селена е в позитивна зависи-

мост с нивата на общия холестерол и LDL-холестерола при мъже и с нивата на HDL-холестерола и аполипопротеин А-1 при жени.¹⁰

Рискове, свързани със селеновата суплементация

Повишеният риск за развитие на диабет и хиперхолестеролемиа в рандомизирани проучвания със селенова суплементация свидетелства, че прием на селен под максималната поносима доза, приета понастоящем – 400 µg дневно, може да има неблагоприятен здравословен ефект. Тесният терапевтичен обхват на селена и неговата токсичност за животни и хора са добре проучени.^{13, 38, 39} Burk et al.⁵ не установяват симптоми на загуба на коса и увреждания на ноктите – симптоми на селенова токсикоза, в малка извадка от здрави лица, приемащи селен в доза 600 µg дневно под формата на натриев селенит, селенова мая или селенометионин за период от 16 седмици. И по-леки форми на хронична токсичност, включващи потенциалните ефекти на селена върху биохимичните параметри, не са проследявани системно в големи проучвания. Механизмите на повишения риск за развитие на диабет и хиперхолестеролемиа, асоциирани с приема на селен, все още не са известни. Селенът обаче, парадоксално, може да повиши нивото на оксидативния стрес. Така например, при наличие на редуциран глутатион, селенитът и метилселенолът (междинен метаболит в пътя на елиминиране на селена от организма^{8, 34}) продуцират супероксидни радикали по дозо-зависим начин.³⁹ При плъхове, приемащи различни дози селен за 15-дневен период, нивата и активността на глутатионпероксидазите и тиоредоксин-редуктазите в черния дроб се повишават при прием на 20 µg/kg дневно селен, но се понижават драматично при прием на селен в доза 40 и 80 µg/kg,¹⁸ въпреки дозо-зависимото повишение на нивото на селена в тъканите. В малко експериментално проучване с хора от популация с достатъчен прием на селен (средно плазмено ниво на селен в началото на проучването 122 µg/l, стандартно отклонение 13 µg/l) селеновата суплементация в доза 200, 400 или 600 µg дневно в продължение на 16 седмици не оказва ефект върху плазмените нива на глутатион-пероксидазите и селенопротеин Р в сравнение с плацебо.⁵

Заключение

Наличните експериментални и епидемиологични проучвания предоставят недостатъчно доказателства за благоприятния ефект на повишения прием на селена върху сърдечно-съдовата болест и сърдечно-съдовите рискови фактори в популациите с адекватен прием на селен. Резултатите от новите проучвания, изследващи селеновата суплементация, насочват вниманието към евентуална асоциация на високите нива на селена в плазмата с риск за развитие на диабет и хиперхолестеролемиа. Дългосрочните последици за здравето от хронично повишените нива на селена са неизвестни. Понастоящем се провеждат проучвания, които проследяват сърдечно-съдовия изход и сърдечно-съдовите рискови фактори и изследват асоциацията им с изходните нива на селена в плазмата. Потенциално благоприятен ефект на селена върху сърдечно-съдовия статус може да се наблюдава евентуално в популации с нисък прием на селен, но до момента няма големи, рандомизирани, контролирани проучвания, които да изследват само ефекта на суплементацията на селен върху сърдечно-съдовата заболяемост в тези популации.

От гледна точка на общественото здравеопазване приоритет на изследванията в тази област е оценката на ефектите на селеновата суплементация върху сърдечно-съдовото здраве в популации с дефицит на селен и установяването на благоприятните и токсичните ефекти на селена в популациите с достатъчен прием на селен. Необходимо е провеждането на обсервационни проучвания с добър дизайн в популации с различни нива на прием на селен. От клинична гледна точка селеновата суплементация понастоящем не може да бъде препоръчана за целите на сърдечно-съдовата протекция. Хората, живеещи в региони с висок прием на селен, трябва да бъдат предупредени, че селеновата суплементация може да повиши риска за развитие на диабет и хиперхолестеролемиа.

Книгопис

1. Bley J, Miller ER III, Pastor-Barriuso R, et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:880–887.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.