

Комплексная оценка элементного статуса у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан

А.А. Серикбаева^{✉1,2}, e-mail: s.aygul@mail.ru
А.А. Турмухамбетова¹, e-mail: turmuhambetova@kgmu.kz
Р.С. Досмагамбетова¹, e-mail: dosmagambetova@kgmu.kz
Л.В. Щербаклова², e-mail: 9584792@mail.ru
О.Д. Рымар², e-mail: Orymar23@gmail.com

¹ Медицинский университет Караганды; 100000, Республика Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, д. 40

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Резюме

Статья посвящена изучению микроэлементов в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с впервые выявленным гипотиреозом (субклинический и манифестный), проживающих в неблагоприятных зонах Приаралья. Приведены результаты обследования 1154 женщин. Каждая четвертая женщина (25%) независимо от функционального состояния ЩЖ имеет дефицит эссенциальных микроэлементов: йода, селена, железа, цинка. Обнаружены отрицательные связи ТТГ с эссенциальными МЭ: марганцем, медью, селеном и положительные с йодом. Получены положительные связи АТ-ТПО с цинком и с йодом. Связь цинка с титрами АТ-ТПО и тиреоидный статус требуют дальнейших исследований, особенно в местностях с достаточными показателями йодурии у жителей, как возможная причина функциональных нарушений ЩЖ. Выявлены положительные связи св. Т₄ с эссенциальными МЭ: марганцем, железом, отрицательные с йодом. Связи с токсичным МЭ обнаружены только для св. Т₄: положительная связь с кадмием, никелем, свинцом и отрицательная с ртутью.

Ключевые слова: щитовидная железа, микроэлементы, женщины Приаралья, гипотиреоз, репродуктивный возраст

Для цитирования: Серикбаева А.А., Турмухамбетова А.А., Досмагамбетова Р.С., Щербаклова Л.В., Рымар О.Д. Комплексная оценка элементного статуса у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан. *Медицинский совет*. 2019;(21):260-266. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-260-266.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The integrated assessment of elemental status in women of reproductive age with hypothyroidism from the Aral Sea zone of the Republic of Kazakhstan

Aigul A. Serikbayeva^{✉1,2}, e-mail: s.aygul@mail.ru
Anar A. Turmukhambetova¹, e-mail: turmuhambetova@kgmu.kz
Raushan S. Dosmagambetova¹, e-mail: dosmagambetova@kgmu.kz
Lilia V. Shcherbakova², e-mail: 9584792@mail.ru
Oksana D. Ryamar², e-mail: Orymar23@gmail.com

¹ Karaganda Medical University; 40, Gogol St., Karaganda, 100000, Kazakhstan

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

The article dedicates to the study of microelements in the blood serum of women of reproductive age, with newly diagnosed hypothyroidism (subclinical and manifest), living in disadvantaged areas of the Aral Sea region. This article presents the study of 1154 women. Every fourth woman (25%) has an essential deficiency of such microelements like iodine, selenium, iron independently of thyroid function. Our study discovered negative associations of TSH concentration with essential microelements like manganese, copper, selenium, and positive association with iodine. We also obtain positive relationships between AT-TPO and zinc and iodine. The relationship of zinc with AT – TPO level and thyroid status, especially in the regions with sufficient ioduria among residents, require further research to study its possible effect on thyroid dysfunctions. We established positive associations of free T₄ with essential microelements like manganese, iron, and negative association with iodine. Estimation of thyroid status and toxic microelements revealed positive association of free T₄ with cadmium, nickel, and lead, and negative with mercury.

Keywords: thyroid gland, microelements, women of the Aral Sea region, hypothyroidism, reproductive age

For citing: Serikbayeva A.A., Turmukhambetova A.A., Dosmagambetova R.S., Shcherbakova L.V., Ryamar O.D. The integrated assessment of elemental status in women of reproductive age with hypothyroidism from the Aral Sea zone of the Republic of Kazakhstan. *Medical Council*. 2019;(21):260-266. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-260-266.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Изменение активности ЩЖ характеризуется уникальной особенностью, которая напрямую связана с потреблением йода в популяции [1]. Однако неблагоприятные факторы антропогенного воздействия, такие как избыточное поступление тяжелых металлов, дефицит жизненно важных химических элементов, неблагоприятные климатогеографические условия также оказывают влияние на показатели функции ЩЖ [2]. Одним из важнейших провоцирующих факторов в патогенезе заболеваний ЩЖ является высокий уровень техногенных экотопогенов. Избыток или дефицит некоторых эссенциальных микроэлементов (МЭ): селена (Se), кобальта (Co), меди (Cu), марганца (Mn), контролирующего синтез йодированных гормонов, может блокировать усвоение йода (I), нарушать синтез и обмен тиреоидных гормонов. Антагонистами I являются избыточные количества Co, Mn, Pb, Cd, хлора (Cl). Под влиянием дефицита жизненно важных микроэлементов, в том числе I, и действия техногенных факторов формируются функциональные и структурные изменения в ЩЖ, что может объяснять низкую эффективность йодной профилактики. Мало внимания уделяется тяжелым металлам¹. Свинец (Pb), ртуть (Hg) и кадмий (Cd) являются известными токсикантами окружающей среды, но лишь в нескольких исследованиях изучалась связь с общим и свободным T_4 (об. T_4 , св. T_4), общим и свободным T_3 (об. T_3 , св. T_3), тиреотропным гормоном (ТТГ) [4–9]. Экологические химикаты в окружающей среде могут изменять уровни тиреоидных гормонов через несколько механизмов, включая нарушение транспорта йода (I), тиреоидсвязывающих белков, изменение активности тиреоидной пероксидазы ЩЖ, дейодиназ, нарушения печеночного катаболизма и связывания с рецепторами [10]. Есть ряд исследований, которые изучали эффекты химических веществ, которые структурно сходны с T_4 , таких как полихлорированные дифенилы (ПХД), полибромированные дифениловые эфиры и бисфенол А (БФА). Во многих исследованиях связи МЭ с показателями функции ЩЖ изучались у беременных женщин, лиц старшего возраста или на группах населения с профессиональными воздействиями.

Несмотря на то, что в Республике Казахстан (РК) особое внимание уделено мероприятиям по профилактике йододефицитных заболеваний, изучение функции ЩЖ и ассоциаций с показателями эссенциальных МЭ и тяжелых металлов в зонах экологического бедствия РК особенно актуально у женщин репродуктивного возраста.¹

Цель: изучить связь тиреотропного гормона, св. T_4 АТ-ТПО с показателями МЭ у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан.

¹ Закон Республики Казахстан от 14.10.2003 № 489-III «О профилактике йододефицитных заболеваний» (с изм. и доп. по состоянию на 28.12.2018). Режим доступа: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=1044558; Кодекс Республики Казахстан от 18.09.2009 № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения» (с изм. и доп. по состоянию на 19.04.2019). Режим доступа: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30479065#pos=4;-232.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось в рамках научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья», начало – I квартал 2014 г., окончание – IV квартал 2016 г. Проведение исследования было одобрено этической комиссией по клиническим и экспериментальным исследованиям при Национальном центре гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства здравоохранения РК 26.03.2014 г. (выписка из протокола №4). Исследование было одномоментное, обсервационное, многоцентровое, неконтролируемое с репрезентативной выборкой женщин репродуктивного возраста от 18 до 49 лет, проживающих в зонах Приаралья РК.

Критерии включения. Для выполнения данного исследования в анализ включены данные обследований 1154 женщин. Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 49 лет, проживающие в зоне Приаралья не менее 5 лет, занятость в профессиях с вредностями не выше 2 класса, подписанное информированное согласие на проведение обследования, ранее препараты L-тироксина они не получали. Всем проведены клинические обследования (сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр эндокринолога), определены показатели ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО и изучаемых МЭ в сыворотке крови.

Критерии невключения: наличие менопаузы.

Определение ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови проведено иммуноферментным методом с применением тест-систем «Тиреоид-ИФА-ТТГ, 0,23–3,4 мкМЕ/мл», «Тиреоид-ИФА св. T_4 , 10–23,2 пмоль/л», «ТиреоидИФА-атТПО, <30 ЕД/м» на роботизированной системе «Эволис». Референсные значения были взяты из инструкции использованных наборов производителя ГК АлкорБио (Россия). Диагноз «субклинический гипотиреоз» (СГ) устанавливали на основании повышения уровня ТТГ выше 3,4 мкМЕ/мл и уровня св. T_4 в пределах референсных значений. Диагностические критерии для оценки манифестной формы гипотиреоза (МГ): уровень ТТГ более 3,4 мкМЕ/мл и св. T_4 ниже 10,0 пмоль/л. Определение показателей изучаемых МЭ проведено в сыворотке крови. Методики включены в реестр РК.

Сформированы 4 группы: группа, в которую были включены лица без нарушения функции ЩЖ и АТ-ТПО были менее 30 ЕД/м, обозначен как эутиреоз (–)АТ-ТПО; группа, в которую были включены лица без нарушения функции ЩЖ и АТ-ТПО были более 30 ЕД/м, обозначен как эутиреоз (+)АТ-ТПО, группы женщин с СГ и с МГ.

Статистический анализ. В качестве программного обеспечения статистического анализа материалов использовался пакет программ SPSS версии 13. Статистический анализ включал создание базы данных, автоматическую проверку качества подготовки информации, проверку характера распределения показателей: нормальность распределений проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При наличии распределения, отличного от нормального, использовались непараметрические методы (тест Манна – Уитни для двух

независимых выборок, тест Краскела – Уоллиса для более чем двух независимых выборок). Данные представлены Me [Q₂₅; Q₇₅], где Me – медиана вариационных рядов, [Q₂₅; Q₇₅] – интерквартильный размах в виде 0,25 и 0,75 квартилей. С помощью регрессионного анализа построены регрессионные модели зависимости ТТГ, св. Т₄, АТ-ТПО и изучаемых МЭ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 1154 обследованных женщин, которые ранее не получали лечение по поводу гипотиреоза, МГ обнаружен у 159 (13,7%), СГ – у 233 (20,1%), (+)АТ-ТПО – у 198 женщин (17,3%), и 564 (48,9%) не имели отклонений в изучаемых показателях ЩЖ.

В таблице 1 приведены сравнительные клинические характеристики женщин репродуктивного возраста в изучаемых группах. Женщины с (+)АТ-ТПО были более старшего возраста ($p = 0,040$), имели больший ИМТ ($p = 0,045$) и меньшие значения ТТГ ($p = 0,027$), чем женщины с (-)АТ-ТПО. Женщины с СГ по клиническим характеристикам не отличались от женщин без нарушения функции ЩЖ. Женщины с МГ имели больший ИМТ ($p = 0,007$) и ОТ ($p = 0,057$) по сравнению с лицами без нарушения функции ЩЖ и большие значения ОТ по сравнению с лицами с СГ ($p = 0,042$).

В соответствии с современными принципами классификации элементного состава мы оценили содержание эссенциальных (жизненно необходимых) Fe, I, Cu, Zn, Se, Cr, Mn и токсичных Hg, Pb, Cd, As, Ni микроэлементов. В таблице 2 представлены показатели МЭ у обследованных женщин. Обращает внимание, что каждая четвертая женщина (25%) независимо от функционального состояния ЩЖ имеет дефицит I, Se, Cu, Zn. У женщин как с (+)АТ-ТПО, так и с СГ и МГ отмечено снижение Zn ($p = 0,006$), Se ($p = 0,035$), Fe ($p = 0,001$) и больше Pb ($p = 0,028$), чем у женщин без нарушения функции ЩЖ и (-)АТ-ТПО.

При проведении регрессионного анализа у женщин с эутиреозом и (-)

● **Таблица 1.** Сравнительная клиническая характеристика женщин репродуктивного возраста с разными функциями щитовидной железы (Me [Q₂₅; Q₇₅])

● **Table 1.** Comparative clinical characteristics of women of reproductive age with different thyroid functions (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель	Группы обследованных женщин			
	Эутиреоз (-)АТ-ТПО n = 564	Эутиреоз (+)АТ-ТПО n = 198	СГ n = 233	МГ n = 159
Возраст, лет	34,29 [26,83; 40,64]	35,83* [26,81; 42,66]	35,08 [27,54; 42,58]	36,52 [29,08; 41,50]
Длительность проживания, лет	30,0 [22,0; 39,0]	33,0 [23,0; 41,0]	32,0 [23,0; 41,0]	32,0 [20,0; 40,0]
ИМТ (кг/м ²)	22,91 [20,19; 27,63]	24,24* [21,48; 28,38]	23,61 [20,83; 27,84]	24,30* [21,46; 28,79]
ОТ (см)	77,0 [68,0; 80,0]	78,0 [68,0; 80,0]	77,0 [70,5; 79,0]	78,0* [73,0; 83,5]
САД	110,0 [100,0; 120,0]	110,0 [100,0; 120,0]	110,0 [100,0; 120,0]	110,0 [100,0; 120,0]
ДАД	70,0 [60,0; 80,0]	70,0 [60,0; 80,0]	70,0 [60,0; 80,0]	70,0 [60,0; 80,0]
Роды	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 3,0]
ТТГ, мкМЕ/мл	1,86 [1,33; 2,50]	1,73* [0,96; 2,46]	4,63* [3,92; 5,85]	5,89* [4,45; 9,54]
Св. Т ₄ , пмоль/л	14,64 [12,51; 17,49]	14,89 [12,16; 17,63]	11,94* [10,78; 13,94]	8,61* [7,59; 9,41]
АТ к ТПО, ЕД/мл	8,32 [3,24; 15,42]	56,57 [39,79; 160,27]	18,97 [6,4; 40,97]	34,44 [9,84; 98,30]

Примечание: р* – достоверность различия показателей (метод Краскела – Уоллиса), МГ – манифестный гипотиреоз, СГ – субклинический гипотиреоз

● **Таблица 2.** Показатели микроэлементов в сыворотке крови у обследованных женщин (Me [Q₂₅; Q₇₅])

● **Table 2.** Microelement values in serum in women surveyed (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Микроэлементы (мкг/л)	Группы обследованных женщин Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]			
	Эутиреоз (-)АТ-ТПО	Эутиреоз (+)АТ-ТПО	СГ	МГ
Эссенциальные микроэлементы				
Йод 5–12	5,60 [4,80; 7,10]	5,3 [4,10; 7,05]	5,40 [4,00; 7,00]	5,40 [4,10; 7,00]
Селен 58–234	65,00 [56,47; 87,00]	62,50* [49,85; 82,65]	63,00 [52,40; 87,50]	64,00 [51,80; 82,00]
Железо 309–521	345,10 [300,25; 402,50]	317,00* [266,00; 383,10]	328,55 [301,87; 402,57]	329,10 [295,20; 382,02]
Цинк 4000–8600	4560,00 [3817,30; 5620,00]	4194,00* [3712,20; 4202,20]	4195,50 [3669,00; 4300,00]	4216,60 [3686,75; 5405,75]
Медь 800–1300	1025,00 [891,00; 1212,00]	1023,75 [875,35; 1228,83]	1052,55 [890,00; 1288,35]	1044,50 [874,50; 1283,77]
Хром 0,7–2,8	1,55 [1,00; 2,10]	1,50 [1,15; 2,10]	1,50 [1,10; 2,10]	1,60 [1,00; 2,10]
Марганец 1,6–75	4,80 [2,90; 8,00]	5,10 [3,25; 9,45]	4,90 [3,00; 7,42]	4,50 [2,70; 7,20]
Токсические микроэлементы				
Ртуть 0,05–5,0	0,80 [0,50; 1,80]	0,70 [0,50; 1,10]	0,80 [0,50; 0,80]	0,80 [0,50; 1,70]
Свинец до 25	4,10 [2,30; 5,40]	4,40 [3,20; 5,35]*	4,10 [2,80; 5,40]	4,20 [3,00; 5,32]
Кадмий 0,3–0,9	0,50 [0,40; 0,70]	0,50 [0,30; 0,69]	0,50 [0,30; 0,70]	0,50 [0,40; 0,70]
Мышьяк 0,002–3	0,12 [0,06; 0,66]	0,08 [0,05; 0,21]	0,10 [0,05; 0,8]	0,12 [0,06; 1,02]
Никель 1–50	4,90 [3,00; 7,78]	4,80 [3,65; 8,60]	4,80 [2,87; 6,82]	4,30 [2,37; 6,47]

Примечание: р* – достоверность различия показателей (метод Краскела – Уоллиса), МГ – манифестный гипотиреоз, СГ – субклинический гипотиреоз

АТ-ТПО получена отрицательная связь ТТГ с Mn ($B = -0,014$, $p = 0,007$). На уровне тенденций положительная связь св. T_4 с Se ($B = 0,008$, $p = 0,079$) и отрицательная с Zn ($B = -0,001$, $p = 0,073$). Обнаружена отрицательная связь св. T_4 с Hg ($B = -0,269$, $p = 0,025$). Отрицательная ассоциация между показателями АТ-ТПО и Fe ($B = -0,015$, $p = 0,001$) и Zn ($B = -0,001$, $p = 0,001$).

У женщин с эутиреозом и (+)АТ-ТПО обнаружена отрицательная связь ТТГ с Mn ($B = -0,023$, $p = 0,029$). Обнаружена положительная связь св. T_4 с Fe ($B = -0,007$, $p = 0,027$). Положительная ассоциация между показателями АТ-ТПО и Zn ($B = 0,042$, $p = 0,007$).

У лиц с СГ обнаружена положительная ассоциация между показателями ТТГ и Mn ($B = 0,112$, $p = 0,001$). Определена положительная связь св. T_4 с Mn ($B = 0,117$, $p = 0,001$), Cd ($B = 2,329$, $p = 0,003$), Ni ($B = 0,111$, $p = 0,006$), Pb ($B = 0,130$, $p = 0,002$).

У обследованных с МГ обнаружена отрицательная связь ТТГ с Cu ($B = -0,005$, $p = 0,026$) и с Se ($B = -0,060$, $p = 0,038$) и положительная с I ($B = -0,760$, $p = 0,021$). Положительная ассоциация между показателями АТ-ТПО и I ($B = 31,718$, $p = 0,042$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ связей показателей йода и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. Каждая четвертая женщина (25%) независимо от функционального состояния ЩЖ имеет дефицит йода в сыворотке крови. У обследованных женщин с МГ обнаружена отрицательная связь ТТГ с I ($B = -0,760$, $p = 0,021$), положительная ассоциация между показателями АТ-ТПО и I ($B = 31,718$, $p = 0,042$). В рамках кросс-секционного исследования в Восточном Китае SPECT-China у женщин старше 60 лет не получено связи между показателями I в сыворотке крови и риском аутоиммунных заболеваний. Медиана I в сыворотке крови обследованных женщин была сопоставима с данными, полученными в нашей работе, – 60,9 $\mu\text{g/L}$ [11].

Анализ связей показателей селена и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. Каждая четвертая женщина (25%) независимо от функционального состояния ЩЖ имеет дефицит Se в сыворотке крови. Женщины с (+)АТ-ТПО имели меньшие показатели Se, чем женщины с (-)АТ-ТПО, $p = 0,035$. Наши данные согласуются с результатами исследования, проведенного в Алжире, где у 220 взрослых также выявили отрицательную связь между уровнем Se и показателями титра АТ-ТПО [12]. У обследованных нами женщин с (-)АТ-ТПО на уровне тенденций положительная связь св. T_4 с Se, $B = 0,008$, $p = 0,079$. В отличие от наших данных, в Великобритании при обследовании 368 пожилых лиц 60–74 лет, не имеющих заболеваний ЩЖ, выявили слабую отрицательную корреляцию св. T_4 с Se ($r = -0,19$, $p < 0,001$) и положительную между соотношением св. T_3 / св. T_4 и Se ($r = 0,12$, $p = 0,02$). Ни один из других измеренных маркеров не был достоверно связан с исходным уровнем Se [13]. Kawai M. с соавторами показал, что снижение уровня Se было связано с повышением св. T_4 у пациентов с тяже-

лым дефицитом Se. Механизм, посредством которого дефицит Se повышает уровни св. T_4 , наиболее вероятно включает подавление экспрессии DIO1 и DIO2, которые катализируют превращение T_4 в T_3 . По мнению Kawai M. с соавторами, возможно использование показателей св. T_4 в качестве возможного биомаркера при тяжелом дефиците Se [15]. В ряде исследований, в т.ч. и в нашем, не получено связи Se с ТТГ, что также может указывать на то, что дефицит Se не связан с гипотиреозом. Однако, как указывает Kawai M. с соавторами, следует проявлять осторожность при интерпретации связи между уровнями гормонов ЩЖ и ТТГ, поскольку содержание Se в тканях различается при дефиците Se. Вышеназванные авторы объясняют большее содержание Se в головном мозге и в гипофизе, где действует система отрицательной обратной связи, тем, что в этих тканях преобразование T_3 из T_4 поддерживается на необходимом уровне, в отличие от остальных тканей. Эти данные свидетельствуют о том, что концентрация сывороточного уровня ТТГ может не отражать статус периферических тиреоидных гормонов, и возможно, что уровни ТТГ неоправданно низкие, несмотря на наличие дефицита периферических тиреоидных гормонов [14].

Анализ связей показателей железа и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. У женщин с (-)АТ-ТПО определена отрицательная ассоциация между показателями АТ-ТПО и Fe, $B = -0,015$, $p = 0,001$. У женщин с (+)АТ-ТПО обнаружена положительная связь св. T_4 с Fe, $B = 0,007$, $p = 0,027$. Метаболизм Fe очень сложно связан с метаболизмом гормонов ЩЖ. Дефицит Fe может значительно снизить циркулирующие T_4 и T_3 , а также может уменьшить преобразование T_4 в T_3 . Простетическая группа в каталитическом участке ТПО, содержащая гем, является производным ферропротопорфирина IX. В геме ТПО Fe находится в форме Fe III. ТПО катализирует две реакции: йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина и слияние йодотирозинов в процессе синтеза тироксина и трийодтиронина [15]. При СГ отмечалась тенденция к уменьшению Fe сыворотки крови ($p = 0,089$) [16].

Анализ связей показателей цинка и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. При проведении регрессионного анализа у женщин с (-)АТ-ТПО получена отрицательная ассоциация между показателями АТ-ТПО и цинком $B = -0,001$, $p = 0,001$. У женщин с (+)АТ-ТПО обнаружена положительная ассоциация между показателями АТ-ТПО и Zn, $B = 0,042$, $p = 0,007$. У лиц с СГ и МГ ассоциации отсутствуют. Zn в метаболизме ЩЖ участвует в связывании T_3 с его ядерным рецептором. Zn и другие МЭ, такие как Cu и Se, необходимы для синтеза гормонов, их недостаток может привести к гипотиреозу. И наоборот, гормоны ЩЖ необходимы для усвоения Zn, и, следовательно, гипотиреоз может привести к приобретенному дефициту Zn. По результатам NHANES за 2011–2012 гг. получены связи между уровнями Zn в сыворотке крови с пониженными уровнями св. T_4 и общего T_4 только у мужчин [17]. В Турции обследован 201 человек (62 мужчины, 139 женщин) (Me йодурии составила 219,63–110,61 мкг/л – достаточное йодообеспечение). У женщин установлена

положительная связь между уровнем Zn и ТТГ ($p = 0,042$). У лиц без патологии ЩЖ установлены положительные связи между уровнем Zn и св. T_3 ($p = 0,001$), корреляции между уровнем Zn и АТ-ТПО не получено. У лиц с АИТ уровни ТТГ положительно коррелировали с уровнем Zn ($p = 0,049$). Значения Zn в сыворотке коррелировали с уровнями АТ-ТГ ($p = 0,002$) [18].

Анализ связей показателей меди и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. У обследованных с МГ обнаружена отрицательная связь ТТГ с Cu, $B = -0,005$, $p = 0,026$. Cu играет важную роль в метаболизме аминокислоты тирозина, которая является предшественником T_4 . Ее дефицит приводит к снижению активности йодиназы, вследствие чего изменяется механизм присоединения I к тирозину. Перевод неорганического I в органические соединения осуществляется с участием данного микроэлемента. Гормоны ЩЖ стимулируют синтез и экспорт транспортного белка церулоплазмину в сыворотку крови [19]. Согласно результатам NHANES за 2011–2012 гг., положительные связи между уровнем св. T_4 и содержанием Cu в сыворотке выявлены только у мужчин [20]. В 2014 году эти же исследователи установили, что у мужчин уровни Cu были связаны с повышенными уровнями св. T_4 и общего T_4 , а у женщин – с повышенными уровнями общего T_3 и общего T_4 [20]. В выборке у 40 здоровых людей (исследование проведено в Индии) не выявлено связей между тиреоидными гормонами и уровнем Cu [21].

Анализ связей показателей марганца и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. При проведении регрессионного анализа у женщин с (-)АТ-ТПО и с (+)АТ-ТПО получена отрицательная связь ТТГ с Mn ($B = -0,014$, $p = 0,007$ и $B = -0,023$, $p = 0,029$ соответственно). У лиц с СГ обнаружена положительная ассоциация между показателями ТТГ и Mn ($B = 0,112$, $p = 0,001$) и св. T_4 с Mn ($B = 0,117$, $p = 0,001$). У лиц с МГ ассоциации отсутствуют. Mn входит в состав различных тканей организма, являясь кофактором гуанилциклазы, функции которой важны для клеточной пролиферации, а также является компонентом ферментов, в том числе супероксиддисмутаз, защищающих от перекисных радикалов. В исследовании, которое включало 220 взрослых алжирцев (30–50 лет), уровни Mn были положительно связаны с св. T_3 и ТТГ в группах СГ, МГ [22]. В другом исследовании у женщин с нарушениями функции ЩЖ при гипертиреозе выявлена отрицательная корреляция между Mn и ТТГ, у лиц с гипотиреозом обнаружен обратный паттерн [23].

Анализ связей показателей ртути и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. При проведении регрессионного анализа у женщин с (-)АТ-ТПО обнаружена отрицательная связь св. T_4 с Hg, $B = -0,269$, $p = 0,025$. По данным литературы, Hg оказывает неблагоприятные воздействия на различные системы, которые зависят от уровня, продолжительности воздействия и временного интервала. Тем не менее исследования на сегодняшний день не дают четкой причинно-следственной картины того, как Hg воздействует на тиреоидную систему. Возможно, Hg действует на стадии окисления и йодирования ТРО, ингибирует

активность дейодиназ, которые участвуют в преобразовании T_4 в T_3 или в реверсивный T_3 [24]. Проведенная в 2019 г. Khan R и соавторами экспериментальная работа на кроликах показала значительное статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня ТТГ в ответ на воздействие Hg [25]. Прямая связь между уровнями Hg в крови и ТТГ также подтверждена в исследовании Nascimento S. и соавторов у детей, проживающих в сельской местности, где используются пестициды, включающие Hg [26]. В литературе также имеются данные, где установлена ассоциация Hg со снижением уровня общего T_3 и T_4 [27]. По данным исследования NHANES 2007–2008 гг., у женщин старше 20 лет ($n = 2047$) получена положительная связь между содержанием Hg в сыворотке крови и АТ-ТГ ($p = 0,032$), в отношении АТ-ТПО она была не очевидна [28]. Chen и соавторы в вышеуказанном исследовании выявили у взрослых повышенные титры АТ-ТПО у 8,83% и АТ-ТГ у 5,77%, однако связи с уровнями Hg в крови и в моче не установлено [29].

Анализ связей показателей свинца и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. У лиц с СГ обнаружена положительная связь св. T_4 и Pb ($B = 0,130$, $p = 0,002$). Наши данные согласуются с результатам NHANES за 2007–2008 гг., а также новой публикацией NHANES III, где исследователи не установили связей между уровнем Pb и ТТГ и св. T_4 в сыворотке крови у лиц без заболеваний ЩЖ [30, 31]. Наши данные согласуются с результатами исследования SPECT-China 2014 г. (обследовано 5628 взрослых), где у женщин уровень логарифма свинца в крови положительно ассоциирован с уровнем АТ-ТПО ($B = 0,062$, $p < 0,05$). В этом же исследовании получена положительная связь между уровнем Pb и ТТГ в сыворотке крови ($B = 0,047$, $p < 0,01$) [32].

Анализ связей показателей кадмия и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. У лиц с СГ обнаружена положительная связь св. T_4 с Cd, $B = 2,329$, $p = 0,003$. Cd влияет на почечную, скелетную и дыхательную системы и классифицируется Международным агентством по исследованию рака как канцероген 1-й группы [33]. Воздействие Cd в исследованиях на животных было связано со снижением уровней общего T_4 в сыворотке, и в качестве возможного механизма было предложено вмешательство в процесс дейодирования [34]. По мнению некоторых авторов, Cd в моче является лучшим показателем длительного воздействия, а показатель Cd в крови является хорошим биомаркером для недавнего воздействия [35]. В исследовании, проведенном в Китае (обследовано 5628 взрослых), среди женщин выявлено повышение уровня АТ-ТПО и Cd, выявлены положительные корреляция Cd с более высоким уровнем ТТГ и гипотиреоидным статусом, что может быть обусловлено индукцией аутоиммунного процесса [36]. В другом исследовании корейской популяции у 1972 обследованных мужчин и женщин выявлена отрицательная корреляция между уровнем Cd и св. T_4 в сыворотке крови ($r = -0,067$, $p = 0,003$). У мужчин ($n = 1057$) уровни св. T_4 снижались с увеличением квартиля Cd ($p = 0,002$). После поправки на возраст, ИМТ, статус курения, U1/Cre и АТ-ТПО связь между Cd и

гипотиреозом была значительной у мужчин (ОШ = 1,813, $p = 0,032$), но не у женщин. Эти результаты свидетельствуют о том, что накопление Cd тесно связано с дисфункцией ЩЖ, и существует различие в метаболических воздействиях в зависимости от пола [37].

Анализ связей показателей никеля и ТТГ, св. Т_φ АТ-ТПО в сыворотке крови. У лиц с СГ обнаружена положительная связь св. Т₄ с Ni, $B = 0,111$, $p = 0,006$. В Китае у 915 беременных женщин не выявлены связи между уровнями Ni в крови и общим Т₃, св. Т₃, общим Т₄, св. Т₄ и ТТГ [38]. Из-за отсутствия других исследований проведено сравнение результатов с вышеуказанной работой. Экспериментальная работа показывает, что при токсическом воздействии Ni возможны глубокие структурные изменения в ЩЖ, ведущие к гипотиреозу.

Вполне вероятно, что воздействия МЭ из окружающей среды, с которыми сталкивается население Приаралья, не оказывают существенного влияния на отдельные профили ЩЖ. Тем не менее обнаруженные ассоциации ТТГ, св. Т₄, АТ-ТПО с МЭ свидетельствуют об участии МЭ в аутоиммунных процессах, приводящих к гипофункции ЩЖ.

ВЫВОДЫ

1. Каждая четвертая женщина (25%) независимо от функционального состояния ЩЖ имеет дефицит эссенциальных МЭ: йода, селена, железа, цинка.
2. Обнаружены отрицательные связи ТТГ с эссенциальными МЭ: марганцем, медью, селеном и положительными с йодом.
3. Получены положительные связи АТ-ТПО с цинком и с йодом. Связь цинка с титрами АТ-ТПО и тиреоидный статус требуют дальнейших исследований, особенно в местностях с достаточными показателями йодурии у жителей, как возможная причина функциональных нарушений ЩЖ.
4. Выявлены положительные связи св. Т₄ с эссенциальными МЭ: марганцем, железом, отрицательные с йодом. Связи с токсичным МЭ обнаружены только для св. Т₄: положительная связь с кадмием, никелем, свинцом и отрицательная с ртутью.



Поступила / Received 03.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 24.10.2019

Принята в печать / Accepted 30.11.2019

Список литературы / References

1. Никитин Ю.П., Рымар О.Д., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Малютина С.К., Рябиков А.Н. и др. Обеспеченность йодом взрослого населения Новосибирска. *Вопросы питания*. 2008;2(77):64–66.
2. Nikitin Yu.P., Rymar O.D., Mustafina S.V., Simonova G.I., Maljutina S.K., Ryabikov A.N., et al. Providing of adult population of Novosibirsk with iodine. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2008;2(77):64–66. (In Russ.)
3. Агаджанян А., Скальный А. В., Детков В. Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации. *Экология человека*. 2013;(11):3–12.
4. Agadzhanyan N.A., Skalny A.V., Detkov V.Yu. Human elemental portrait: morbidity, demography and problem of human health management. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2013;(11):3–12. (In Russ.)
5. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Skakkebaek N.E., Main K.M. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):599–611. doi: 10.1530/eje.1.02128.
6. Pearce E.N., Braverman L.E. Environmental pollutants and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):801–813. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.003.
7. Dundar B., Oktem F., Arslan M.K., Delibas N., Baykal B., Arslan C., et al. The effect of long-term low-dose lead exposure on thyroid function in adolescents. *Environ Res*. 2006;101(1):140–145. doi: 10.1016/j.envres.2005.10.002.
8. Jin Y., Liao Y., Lu C., Li G., Yu F., Zhi X., et al. Health effects in children aged 3–6 years induced by environmental lead exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2006;63(2):313–317. doi: 10.1016/j.ecoenv.2005.05.011.
9. Lamb M.R., Janevic T., Liu X., Cooper T., Kline J., Factor-Litvak P. Environmental lead exposure, maternal thyroid function, and childhood growth. *Environ Res*. 2008;106(2):195–202. doi: 10.1016/j.envres.2007.09.012.
10. Robins J.M., Cullen M.R., Connors B.B., Kayne R.D. Depressed thyroid indexes associated with occupational exposure to inorganic lead. *Arch Intern Med*. 1983;143(2):220–224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6600605>.
11. Schell L.M., Gallo M.V., Denham M., Ravenscroft J., De Caprio A.P., Carpenter D.O. Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'-DDE, and other toxicants in Akwesasne Mohawk youth. *Environ Health Perspect*. 2008;116:806–813. doi: 10.1289/ehp.10490.
12. Miller M.D., Crofton K.M., Rice D.C., Zoeller R.T. Thyroid-disrupting chemicals: interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. *Environ Health Perspect*. 2009;117(7):1033–1041. doi: 10.1289/ehp.0800247.
13. Chen C., Xu H., Chen Y., Chen Y., Li Q., Hu J., et al. Iodized Salt Intake and Its Association with Urinary Iodine, Thyroid Peroxidase Antibodies, and Thyroglobulin Antibodies Among Urban Chinese. *Thyroid*. 2017;27(12):1566–1573. doi: 10.1089/thy.2017.0385.
14. Maouche N., Meskine D., Alamir B., Koceir E.A. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;32:112–121. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.002.
15. Rayman M.P., Thompson A.J., Bekaert B., Catterick J., Galassini R., Hall E., et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):370–378. doi: 10.1093/ajcn/87.2.370.
16. Kawai M., Shoji Y., Onuma S., Etani Y., Ida S. Thyroid hormone status in patients with severe selenium deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018;27(2):67–74. doi: 10.1297/cpe.27.67.
17. Hu S., Rayman M.P. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2017;27(5):597–610. doi: 10.1089/thy.2016.0635.
18. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотиреозе и их динамика в процессе заместительной терапии. *Клиническая медицина*. 2013;91(9):29–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20295989>.
19. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V. Hematological disturbances in subclinical hypothyroidism and their dynamics during substitution therapy. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2013;91(9):29–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20295989>.
20. Jain R.B. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol Trace Elem Res*. 2014;159(1-3):87–98. doi: 10.1007/s12011-014-9992-9.
21. Ertek S., Cicero A.F., Caglar O., Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)*. 2010;9(3):263–268. doi: 10.14310/horm.2002.1276.
22. Mittag J., Behrends T., Nordström K., Anselmo J., Vennström B., Schomburg L. Serum copper as a novel biomarker for resistance to thyroïd hormone. *Biochem J*. 2012;443(1):103–109. doi: 10.1042/BJ20111817.
23. Jain R.B., Choi Y.S. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *Int J Environ Health Res*. 2016;26(1):75–91. doi: 10.1080/09603123.2015.1020416.
24. Manisha A., Roshan K.M., Sudeep K., Imran M., Sumesh P.S. Study of Trace Elements in Patients of Hypothyroidism with Special Reference to Zinc and Copper. *Biomed J Sci & Tech Res*. 2018;6(2). doi: 10.26717/BJSTR.2018.06.001336.
25. Maouche N., Meskine D., Alamir B., Koceir E.A. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism. *J Trace Elem Med Biol*.

- 2015;32:112–121. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.002.
23. Memon N.S., Kazi T.G., Afridi H.I., Baig J.A., Sahito O.M., Baloch S., Waris M. Correlation of manganese with thyroid function in females having hypo- and hyperthyroid disorders. *Biol Trace Elem Res.* 2015;167(2):165–171. doi: 10.1007/s12011-015-0277-8.
 24. Tan S.W., Meiller J.C., Mahaffey K.R. The endocrine effects of mercury in humans and wild-life. *Crit Rev Toxicol.* 2009;39(3):228–269. doi: 10.1080/10408440802233259.
 25. Khan R., Ali S., Mumtaz S., Andleeb S., Ulhaq M., Tahir H.M., et al. Toxicological effects of toxic metals (cadmium and mercury) on blood and the thyroid gland and pharmacological intervention by vitamin C in rabbits. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(16):16727–16741. doi: 10.1007/s11356-019-04886-9.
 26. Nascimento S., Goethel G., Gauer B., Sauer E., Nardi J., Cestonaro L., et al. Exposure to environment chemicals and its possible role in endocrine disruption of children from a rural area. *Environ Res.* 2018;167:488–498. doi: 10.1016/j.envres.2018.07.039.
 27. Christensen Y. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007–2008. *Int J Hyg Environ Health.* 2013;216(6):624–632. doi: 10.1016/j.ijheh.2012.08.005.
 28. Gallagher C.M., Meliker J.R. Mercury and thyroid autoantibodies in U.S. women, NHANES 2007–2008. *Environ Int.* 2012;40:39–43. doi: 10.1016/j.envint.2011.11.014.
 29. Chen A., Kim S.S., Ching E., Deitrich K.N. Thyroid Hormones in Relation to Lead, Mercury, and Cadmium Exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2008. *Environ Health Perspect.* 2013;121(2):181–186. doi: 10.1289/ehp.1205239.
 30. Krieg E.F. Jr. The relationships between blood lead levels and serum thyroid stimulating hormone and total thyroxine in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;51:130–137. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.10.010.
 31. Mendy A., Gasana J., Vieira E.R. Low blood lead concentrations and thyroid function of American adults. *Int J Environ Health Res.* 2013;23(6):461–473. doi: 10.1080/09603123.2012.755155.
 32. Nie X., Chen Y., Chen Y., Chen C., Han B., Li Q., et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environ Pollut.* 2017;230:320–328. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.052/
 33. Järup L., Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238(3):201–208. doi: 10.1016/j.taap.2009.04.020.
 34. Hammouda F., Messaoudi I., El Hani J., Baati T., Said K., Kerkeni A. Reversal of cadmium-induced thyroid dysfunction by selenium, zinc, or their combination in rat. *Biol Trace Elem Res.* 2008;126(1–3):194–203. doi: 10.1007/s12011-008-8194-8.
 35. Mori K., Yoshida K., Hoshikawa S., Ito S., Yoshida M., Satoh M., Watanabe S. Effects of perinatal exposure to low doses of cadmium or methylmercury on thyroid hormone metabolism in metallothionein-deficient mouse neonates. *Toxicology.* 2006;228(1):77–84. doi: 10.1016/j.tox.2006.08.017.
 36. Nie X., Chen Y., Chen Y., Chen C., Han B., Li Q., et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environ Pollut.* 2017;230:320–328. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.052.
 37. Chung S.M., Moon J.S., Yoon J.S., Won K.C., Lee H.W. Sex-specific effects of blood cadmium on thyroid hormones and thyroid function status: Korean nationwide cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;53:55–61. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.02.003.
 38. Guo J., Lv N., Tang J., Zhang X., Peng L., Du X., et al. Associations of blood metal exposure with thyroid hormones in Chinese pregnant women: A cross-sectional study. *Environ Int.* 2018;121(Pt 2):1185–1192. doi: 10.1016/j.envint.2018.10.038.

Информация об авторах:

Серикбаева Айгуль Аманбековна, ассистент кафедры внутренних болезней № 2, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»; 100000, Республика Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, д. 40; аспирантка, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Турмухамбетова Анар Акылбековна, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»; 100000, Республика Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, д. 40

Досмагамбетова Раушан Султановна, д.м.н., профессор, председатель правления – ректор, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»; 100000, Республика Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, д. 40

Щербакова Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Information about the authors:

Aigul A. Serikbayeva, assistant of professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Karaganda Medical University non-commercial joint stock community; 40, Gogol St., Karaganda, 100000, Kazakhstan; graduate student, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; e-mail: s.aigul@mail.ru

Anar A. Turmukhambetova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Strategic development and Science, Karaganda Medical University non-commercial joint stock community; 40, Gogol St., Karaganda, 100000, Kazakhstan; e-mail: turmukhambetova@kgmu.kz

Raushan S. Dosmagambetova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chairman of the Board – Rector, Karaganda Medical University non-commercial joint stock community; 40, Gogol St., Karaganda, 100000, Kazakhstan; e-mail: dosmagambetova@kgmu.kz

Lilia V. Shcherbakova, Senior Researcher, Laboratory of Clinical-Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; e-mail: 9584792@mail.ru

Oksana D. Ryamar, Doctor of Science (Med.), Head of the Laboratory of Clinical-Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; e-mail: Orymar23@gmail.com