

УДК 616.006-07

**КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА
(НА ОСНОВЕ ОПЫТА МРНЦ РАМН)**

В.Е. Зайчик

ГУ – Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, ул. Королева 4,
249036 г., Калужская область, Российская Федерация

Адрес для переписки: Владимир Евгеньевич Зайчик vezai@mrrc.obninsk.ru

Ключевые слова: онкология, диагностика заболеваний

Введение

Исследованием содержания и метаболизма химических элементов (ХЭ) в органах, тканях и жидкостях тела человека начали заниматься еще алхимики, однако лишь во второй половине XX столетия это направление приобретает черты самостоятельной научной дисциплины и получает название «Медицинская элементология» (Зайчик В.Е., Агаджанян Н.А., 2004; Zaichick V.E. et al., 2005; Zaichick V.E., 2006). Четко обозначено, что предметом изучения медицинской элементологии является выявление взаимосвязей между содержанием химических элементов (в тканях и жидкостях тела человека, а также в пище, воде, воздухе и других объектах среды обитания) и состоянием организма человека, находящегося в непрерывной и тесной взаимосвязи с окружающей средой. Среди шести сформулированных постулатов (Зайчик В.Е., Агаджанян Н.А., 2004; Zaichick V.E., 2006) для поиска и развития новых способов диагностики наибольший интерес представляет постулат, согласно которому, во всех живых организмах, включая человека, осуществляется дифференцированный гомеостаз ХЭ, т.е. на всех уровнях организации (внутренняя среда, органы, ткани, клетки и т.д.) содержание ХЭ поддерживается на определенных уровнях. Эти уровни могут изменяться с возрастом и под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов, включая патологические состояния. С другой стороны, нарушение элементного гомеостаза под прессингом внешних воздействий может быть существенным фактором в этиологии различных заболеваний.

Поскольку в медицинской элементологии основной информационной единицей является количественно выраженное содержание ХЭ в исследуемом биологическом объекте, для развития этой научной дисциплины требуется наличие адекватного измерительного инструмента – количественных аналитических методов. Достигнутые к концу 60-х годов прошлого века успехи ядерной, полупроводниковой и вычислительной техники обеспечили широкие возможности для развития инструментальных ядерно-физических методов анализа химического состава различных веществ, которые обладают многими существенными преимуществами по сравнению с традиционными методами.

Работы в области развития и использования ядерно-физических аналитических методов были начаты в НИИ медицинской радиологии АМН СССР в конце 60-х годов и уже в 1972 г. была создана специальная группа активационного и рентгенофлуоресцентного анализа. В 70-80-х годах в Институте был разработан комплекс инструментальных методик активационного и рентгенофлуоресцентного анализа, который в варианте *in vitro* позволял определять в нативных концентрациях до 27 макро- и микроэлементов: N, F, Na, Mg, P, S, Cl, K, Ca, Sc, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Br, Rb, Sr, Ag, Sb, Cs, I, W, Hg. Для активации использовались тепловые и резонансные нейтроны ядерного реактора (ВВРЦ), быстрые нейтроны генератора (НГ-150И), тормозное излучение, получаемое на ускорителях электронов (ЛУЭ-25 и бетатрон). Спектрометрию γ -излучения от наведенных в биопробах радионуклидов осуществляли с помощью спектрометров высокого разрешения на базе Ge(Li)-полупроводниковых детекторов с объемом от 40 до 100 см³ (Зайчик В.Е., 1979; 1980; 1987; 1993).

Для возбуждения характеристического рентгеновского излучения в биопробах были созданы специальные приборы, которые позволяли в оптимальной геометрии облучать пробы фотонами от источников с радионуклидами ⁵⁵Fe, ¹⁰⁹Cd, ²⁴¹Am. Характеристическое рентгеновское излучение регистрировалось на спектрометрических установках, включающих Si(Li)-полупроводниковые детекторы с площадью кристаллов от 25 до 500 мм² (Зайчик В.Е., 1980; 1987).

Разработанный комплекс методик применим для анализа большого спектра проб, включая легкодоступные (волосы, ногти, слюна, моча, кровь и т.д.), а также сравнительно менее доступные и ограниченные в количестве ткани и жидкости (материалы пункционных тканевых биопсий, аспирационных биопсий, микролитровые объемы биожидкостей, мазки, соскобы и т. д.). Для отбора биообразцов и их подготовки к анализу был изготовлен специальный инструментарий из чистого титана, чтобы предотвратить возможное привнесение других химических элементов в исследуемые объекты во время этих процедур (Zaichick V.E., 1997).

В варианте *in vivo* анализа комплекс позволял определять: общее содержание водорода во всем теле; содержание кальция в кисти, стопе, трубчатых костях, позвоночнике в целом или грудном и поясничном его отделах; содержание и динамику обмена натрия и хлора в различных участках верхних и нижних конечностей; концентрации йода в щитовидной железе в целом или в зоне интереса; содержание кальция, стронция и цинка в тканях зуба.

Для реализации методик *in vivo* анализа в Институте еще в 1974 г. был создан медицинский узел, оборудованный облучающими и спектрометрическими установками,

парк которых непрерывно расширялся и совершенствовался вплоть до начала 90-х годов прошлого века. В качестве источников внешнего излучения использовались: при нейтронно-радиационном анализе содержания водорода – Pu-Be-источники нейтронов с общим выходом $2 \cdot 10^5$ нейтр. с^{-1} ; при нейтронно-активационном определении кальция, натрия, хлора – Pu-Be-источники нейтронов с общим выходом до $3 \cdot 10^8$ нейтр. с^{-1} ; при рентгенофлюоресцентном анализе йода – источники с радионуклидом ^{241}Am с общей радиоактивностью до $7,4 \cdot 10^{11}$ Бк, а при измерении кальция, стронция и цинка в тканях зубов – кольцевой источник с радионуклидом ^{109}Cd с радиоактивностью до $3,7 \cdot 10^9$ Бк (Зайчик В.Е., 1979; 1980; 1987; 1993).

Помимо этого, по техническому заданию НИИМР АМН СССР Всесоюзным НИИ радиационной техники был сконструирован и выполнен в металле датчик, позволяющий проводить рентгенофлюоресцентное сканирование щитовидной железы, т. е. визуализировать этот орган по содержащемуся в нем нативному йоду (Вайгачев А.А. и др., 1985).

Разработанный комплекс аналитических методик использовался в институте в трех направлениях исследований.

Первое – изучение нативных уровней и соотношений химических элементов в тканях и жидкостях организма в норме, при некоторых патологических состояниях, при экстремальных воздействиях, а также в процессе лечения; основная цель – разработка новых, более эффективных способов контроля состояния организма.

Второе – изучение возможностей замены вводимых в организм с диагностической целью радионуклидных препаратов стабильными индикаторами; цель – исключение недостатков, присущих радионуклидной диагностике, и, прежде всего, лучевых нагрузок.

Третье – изучение кинетики распределения в организме и выведения из него диагностических и химиотерапевтических препаратов, содержащих удобные для анализа элементы-маркеры. К таким препаратам относятся, например, рентгеноконтрастные средства (йод, барий), ЯМР-контрастные вещества (хром, марганец, редкоземельные элементы), противоопухолевые цис-комплексы платины (платина) и др.

Поскольку все разрабатываемые диагностические методы были ориентированы на их широкое применение в медицинской практике, акцент был сделан на энергодисперсионный рентгенофлюоресцентный анализ (EDXRF) с использованием радионуклидов в качестве источников возбуждающего излучения. Привлекательность метода, прежде всего, обусловлена его автономностью, т.е. независимостью от сложных физических установок (ядерного реактора или ускорителя заряженных частиц), что позволяет реализовать метод в условиях любой клиники. При использовании в качестве

источников первичного (возбуждающего) излучения вместо рентгеновской трубки соответствующих радионуклидных источников, прибор для EDXRF может быть выполнен в портативном варианте. Использование радионуклидных источников позволяет также сделать датчик прибора достаточно миниатюрным для внутриполостных *in vivo* исследований. Кроме того, с помощью метода EDXRF в биологических материалах представляется возможным определять одновременно содержание нескольких химических элементов. Для проведения анализа достаточно миллиграммовых количеств вещества, что особенно важно в клинических исследованиях. При этом практически не требуется предварительная обработка анализируемого материала.

1. Содержание химических элементов в тканях как диагностический показатель

Нативные уровни содержания химических элементов определяли в цельной крови и лимфе, плазме крови и лимфы, слюне, моче, секрете предстательной железы, а также в тканях щитовидной и предстательной желез, костей конечностей, желудка, легких, прямой кишки, лимфатических узлов. При исследовании пораженных тканей элементный состав определяли как в очаге поражения, так и в прилежащих визуально незатронутых участках. Полученная информация не только уточняла и существенно дополняла имеющиеся данные, но и позволяла выявлять ранее неизвестные взаимосвязи элементного состава биотканей и жидкостей с возрастом, полом, временем суток, сезоном года, состоянием организма.

Обнаруженные зависимости позволили предложить ряд новых высокоэффективных диагностических тестов, многие из которых защищены авторскими свидетельствами. Некоторые из них могут быть использованы при диспансерном обследовании населения.

1.1. Щитовидная железа

1.1.1. *Оценка функционального состояния щитовидной железы.* Одной из основных функций щитовидной железы является обеспечение организма тиреоидными гормонами, в состав которых входит йод. Для этого щитовидная железа: аккумулирует йод, поступающий в нее с кровью; синтезирует тиреоидные гормоны; накапливает и хранит тиреоидные гормоны в просветах фолликул; выделяет в кровь адекватное количество тиреоидных гормонов. По разным оценкам в щитовидной железе содержится от 40% до 90% всего йода организма человека, при этом около 95% внутритиреоидного йода находится в органически связанном виде (тиреоидные гормоны и их предшественники). Из-за достаточно большого запаса тиреоидных гормонов в железе обмен внутритиреоидного йода происходит сравнительно медленно. Для взрослого здорового человека период полуобмена оценивается в 90-120 суток. Это эволюционно

приобретенное свойство щитовидной железы позволяет нивелировать неравномерное поступление йода в организм из внешней среды и даже без каких-либо негативных последствий для организма пережить довольно длительный период (несколько месяцев) недостаточного поступления этого элемента с пищей, связанного, например, со сменой времен года.

Используемые в клинике методы оценки функции щитовидной железы отражают либо способность железы накапливать йод (2-, 6- и 24-часовой тест накопления радиойода), либо уровень секреции тиреоидных гормонов в кровь (*in vitro* диагностика содержания тиреоидных гормонов в крови). При этом такая значимая характеристика состояния железы, как уровень в ней запасов тиреоидных гормонов остается вне поля зрения врача. Для определения уровня обеспеченности организма йодом (йодный статус организма) обычно определяется содержание йода в суточной моче, хотя совершенно очевидно, что этот тест отражает в основном лишь уровень поступления йода в день проведения обследования, и уж никак не характеризует общее содержание этого элемента в теле обследуемого. Таким образом, определение массовой фракции йода в ткани щитовидной железы, а также общего содержания в ней йода, представляется особенно важным как для определения функционального состояния щитовидной железы, так и для оценки обеспеченности организма йодом.

Нами было проведено исследование возрастной динамики содержания различных химических элементов в щитовидной железе, включая йод, с учетом пола и региона проживания (Zaichick V.E. et al., 1995). Наиболее диагностически значимой оказалась информация о содержании йода в щитовидной железе. В частности было показано, что для жителей Центральной Европейской части России массовая фракция йода в тиреоидной ткани заметно зависит от возраста (Zaichick V.E., 1997): до 20 лет она увеличивается, затем к 25-30 годам несколько снижается и остается на этом уровне вплоть до 60-65 лет, после чего вновь нарастает, практически удваиваясь к 70-80-летнему возрасту. В период стабильности от 26 до 65 лет массовая фракция йода в расчете на сырую ткань ($M \pm SD$) составляет в среднем 347 ± 21 мкг/г, а общее содержание йода в железе в среднем – $5,10 \pm 0,39$ мг. Эти параметры не зависят от пола и имеют относительно небольшую популяционную вариабельность. В этом возрастном диапазоне у больных сердечно-сосудистыми, а также различными хроническими и острыми заболеваниями не было обнаружено заметных отклонений от нормального уровня содержания йода в щитовидной железе. Исключение составили лишь онкологические больные (нетиреоидные опухоли), у которых содержание йода в среднем более чем в 2 раза превышало норму (Zaichick V.E., 1999).

Найденные значения содержания йода в щитовидной железе, характерные для жителей Центральной Европейской части России, хорошо согласуются с опубликованными данными об уровне тиреоидного йода у жителей Западной и Восточной Европы (Zaichick V.E., 1997). Они могут быть приняты за популяционную норму и использованы как референтные значения при оценке функционального состояния щитовидной железы и йодного статуса организма.

1.1.2. Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы. Узловые новообразования щитовидной железы чрезвычайно распространены. Во многих регионах только с помощью пальпаторного исследования щитовидной железы единичные или множественные узлы определяются у 4-10%, а привлечение ультразвукового метода позволяет обнаружить узловые образования у 30-50% населения. Относительный риск рака щитовидной железы при узловом зобе очень велик и, по оценкам различных исследователей, составляет от 5% до 62%. Прямые исследования, в которых на протяжении десятилетий прослеживалась судьба больных с узловым зобом, показали, что в среднем у 7,4% больных доброкачественный узел со временем трансформировался в злокачественную опухоль.

Широкая распространенность узловых новообразований щитовидной железы и высокий уровень риска их трансформации в злокачественную опухоль определяют актуальность методов дифференциальной диагностики, позволяющих своевременно поставить правильный диагноз и определить адекватный объем операционного вмешательства.

Наиболее широко для целей ранней диагностики рака щитовидной железы в настоящее время используется способ тонкоигольной аспирационной биопсии узла щитовидной железы с последующим цитологическим исследованием полученного материала. Однако, несмотря на энтузиазм отдельных исследователей, объективная оценка возможностей этого метода выявляет его существенные недостатки. Прежде всего, в 4-35% биопсий полученный материал оказывается непригодным для анализа. Количество ложноположительных диагнозов, по оценкам различных исследователей, варьирует от очень оптимистичных (4%) до весьма пессимистичных (71-76%), а количество ложноотрицательных диагнозов – от 5,5 до 34%. Такие основные характеристики метода, как точность, чувствительность и специфичность, в среднем не превышают рубеж в 77-80%, а для наиболее трудных для дифференцировки гистологических форм, например, фолликулярной карциномы или фолликулярной аденомы – 54-60%.

Имеющиеся трудности в дооперационной дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы побуждают, с одной стороны, к поиску новых методов, а с другой – к отстаиванию преимуществ известных, хорошо зарекомендовавших себя способов. Наиболее же точным методом остается гистологическое исследование кусочка ткани, полученного путем пункции узла толстой иглой. Этот метод привлек наше внимание, поскольку открывал возможность для *in vitro* оценки содержания йода в ткани узла путем РФА этого элемента в материале пункционной биопсии.

Ранее нами на основании исследования операционного материала было сделано предположение о возможности использования информации о содержании йода в ткани узла для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей (Зайчик В.Е. и др., 1979, 1982; Zaichick V.E. et al., 1995). Было показано, что средние величины ($M \pm SD$) содержания йода в очаге поражения при раке, аденоме и узловатом зобе составляют соответственно 32 ± 5 , 174 ± 38 и 344 ± 43 мкг элемента на 1 г сырой ткани (Зайчик В.Е. и др., 1978, 1979, 1982). Таким образом, если в ткани узловатого зоба содержание йода практически не отличалось от уровня характерного для здоровой железы, то в тканях злокачественных опухолей содержание этого элемента в среднем более чем в 10 раз ниже нормы. Выявленные различия были использованы нами для разработки нового способа дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы путем РФА содержания йода в материале пункционной биопсии очага поражения. Чувствительность способа диагностики злокачественных опухолей по содержанию йода – 82%, специфичность – 93%, точность – 89% (Зайчик В.Е. и др., 1979, 1982). Способ защищен авторским свидетельством на изобретение (Зайчик В.Е. и др., 1978).

При исследовании узловых новообразований щитовидной железы было обнаружено, что средние уровни содержания йода в прилежащих визуально неповрежденных участках тиреоидной паренхимы при раке, аденоме и узловатом зобе составляли соответственно 960 ± 91 , 527 ± 138 и 639 ± 66 мкг элемента на 1 г сырой ткани (Зайчик В.Е. и др., 1978; 1982; Zaichick V.E., et al., 1995). Отсюда следовало, что при узловых новообразованиях содержание йода в паранодулярной ткани увеличено в сравнении с уровнем, характерным для здоровой ткани. Особенно заметно такое увеличение при злокачественных новообразованиях. Это позволяло использовать в диагностических целях не абсолютный параметр «содержание йода», а относительный – отношение «йод в очаге поражения/йод в паранодулярной ткани». Переход к относительному параметру открывал возможность разработки на базе РФА *in vivo* способа

дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной железы, в котором в качестве «внутреннего эталона содержания йода» используется уровень этого элемента в паранодулярной ткани. Чувствительность способа диагностики злокачественных опухолей по отношению «йод в очаге поражения/йод в паранодулярной ткани» – 78%, специфичность – 93%, точность – 87% (Зайчик В.Е. и др., 1982).

1.1.3. Установки для *in vitro* и *in vivo* РФА йода в тканях щитовидной железы.

Для определения содержания йода в материале биопсий узла, полученном толстой иглой, была разработана методика и создано специальное устройство для ЭДРФА с использованием ^{241}Am -радионуклидных источников (Zaichick V.E. et al., 1999). Устройство включает восемь источников с радионуклидом ^{241}Am ($T_{1/2}=458$ лет, основная $E_{\gamma}=59,5$ кэВ) суммарной активностью 7,4 ГБк (0,2 Ки). Фотонами от ^{241}Am возбуждается характеристическое рентгеновское излучение (ХРИ) йода ($K_{\alpha}=28,5$ кэВ), которое регистрируется 25 мм^2 Si(Li)-детектором в сочетании с многоканальным анализатором амплитуды импульсов. Установка портативна и не предъявляет каких-либо специальных требований к помещению. Для определения содержания йода в пунктате массой в несколько миллиграмм с неопределенностью результата не более $\pm 10\%$ необходимо 20-30 мин. Установка может быть также использована и для исследования относительно больших кусочков (несколько грамм) операционного материала. В этом случае она может быть установлена непосредственно в операционной для проведения срочной диагностики. Продолжительность измерения образца операционного материала 3-5 мин.

В приборе для *in vivo* исследования йода в щитовидной железе имеется десять источников ИГИА-5-1 с радионуклидом ^{241}Am общей активностью 710 ГБк (~19,2 Ки). Источники в защите расположены вокруг 500 мм^2 Si(Li)-детектора. В защите для каждого детектора сделан канал диаметром 15 мм. Все облучающие каналы расположены так, чтобы излучение источников было сфокусировано в одну точку. Кристалл детектора через коллиматор (диаметр отверстия 16 мм) просматривает точку фокуса, где сходятся оси облучающих каналов. Через усилитель импульсов и дифференциальный дискриминатор детектор подключен к регистрирующему каналу серийного сканера MB-8200 (Венгрия) без переделки последнего. При этом РФА облучательно-детектирующий блок установлен на месте крепления детектора обычного сканера. При измерении точечного объекта РФА сканер обеспечивает разрешающую способность около 9 мм. При обычных временных затратах на сканирование в 20 мин поглощенная доза составляет 0,3 сЗв (0,3 бэр), при этом, что особенно важно, локальному облучению подвергается лишь ткань щитовидной железы, а также покровные и прилегающие к железе ткани, попавшие в зону сканирования.

Проведенные клинические испытания установки показали, что визуализация распределения нативного йода в щитовидной железе с помощью РФА не обеспечивает каких-либо существенных диагностических преимуществ, в сравнении с радионуклидным сканированием (Зайчик В.Е. и др., 1997). К такому заключению пришли и исследователи в других странах и производство установок для РФА сканирования было свернуто во всем мире. Из-за больших величин неопределенности результата, сильно зависящего от индивидуальных анатомических особенностей щитовидной железы (Зайчик В.Е. и др., 1981) не были оценены должным образом и возможности количественного определения содержания в ней йода. Однако сочетанное использование прецизионных приборов для УЗИ-исследования анатомических параметров щитовидной железы в сочетании с *in vivo* РФА позволяет существенно улучшить точность определения как локальных концентраций, так и общего содержания нативного йода в щитовидной железе. Такое сочетание может открыть новую страницу в развитии новых *in vivo* способов диагностики состояния щитовидной железы по нативному йоду (Зайчик В.Е. и др., 1997; Zaichick V.E., 1998, 2000).

1.2. Предстательная железа

1.2.1. Дифференциальная диагностика доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы с использованием пункционной биопсии. Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди мужчин – жителей Европы и Северной Америки. Россия не является исключением. Заболеваемость в России в последние годы постоянно возрастает, и по скорости прироста эта патология занимает второе место после меланомы кожи. Среди причин смерти мужчин от опухолей РПЖ также находится на втором месте после рака легких. Наиболее распространенными методами ранней диагностики РПЖ является пальцевое ректальное исследование в сочетании с ультразвуковым трансректальным обследованием железы и анализом в крови уровня простатического специфического антигена (ПСА). Однако из-за высокой частоты ложноположительных диагнозов эти методы явно недостаточны для надежного формирования групп риска при скрининговых профилактических обследованиях. Привлечение к этому комплексу трансректальной биопсии с последующим гистологическим исследованием биоптата весьма проблематично. Последнее обстоятельство объясняется как трудоемкостью гистологического исследования, так и необходимостью привлечения большого числа высококвалифицированных патоморфологов. Из-за отсутствия скрининговых и профилактических обследований в России при первичном обращении уже 60% больных имеют метастазы, а на первом году после установления диагноза погибает 30% мужчин.

Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику новых методов ранней диагностики РПЖ, приемлемых для проведения скрининговых профилактических обследований, остается актуальной проблемой.

Функциональной особенностью предстательной железы является накопление в ней цинка, который используется для синтеза простатического сока. Нами было проведено исследование возрастной динамики содержания различных химических элементов, включая цинк, в предстательной железе мужчин, проживающих в Центральной Европейской части России (Авцын А.П. и др., 1981, Zaichick V.E. et al., 1997; Zaichick, 2004). Наиболее четкие взаимосвязи были выявлены между функциональным состоянием предстательной железы и содержанием в ней цинка. В частности, было показано, что массовая фракция цинка существенно зависит от возраста. Для подростков до 13 лет она находится в диапазоне 100-150 мкг/г сухой ткани. Такой уровень цинка характерен для многих тканей и органов тела человека. После 14 лет уровень содержания цинка в простате начинает линейно увеличиваться, достигая максимума к 45-55 годам, а затем несколько снижается. Среднее значение массовой фракции цинка в предстательной железе в возрасте от 41 до 65 лет в 2 раза выше, чем в возрасте от 14 до 40 лет.

Было обнаружено также, что, если в зрелом возрасте массовая фракция цинка в тканях здоровой предстательной железы в среднем ($M \pm SD$) составляет 1018 ± 754 мкг/г сухой ткани, то в очагах доброкачественной гиперплазии она даже несколько выше – 1142 ± 543 мкг/г сухой ткани. В тканях злокачественных опухолей предстательной железы содержание цинка почти в 7-8 раз ниже этих уровней и в среднем ($M \pm SD$) составляет 146 ± 76 мкг/г сухой ткани. Это означает, что злокачественное перерождение тканей простаты сопровождается полной потерей функции специфического накопления цинка. Полученные результаты легли в основу способа дифференциальной диагностики ДГП и рака путем РФА содержания цинка в материале трансректальной пункционной биопсии очага поражения (Дунчик В.Н. и др., 1980; Zaichick V.E. et al., 1997, 1998). Проведенные клинические испытания и расчеты показали высокую чувствительность (98%), специфичность (98%) и точность метода (98%). Метод защищен авторским свидетельством на изобретение (Дунчик В.Н. и др., 1980).

1.2.2. Дифференциальная диагностика доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы с использованием секрета простаты. Секрет предстательной железы значительно более доступен для исследования, и его получение не связано с какой-либо травмой органа. При определении содержания химических элементов в секрете предстательной железы были выявлены необычайно высокие концентрации цинка, по сравнению с другими жидкостями тела человека. Уровень концентрации цинка

в секрете не зависит от возраста и для взрослого мужчины в среднем ($M \pm SD$) составляет 590 ± 210 мкг/мл, что в 600 раз выше концентрации этого элемента в сыворотке крови. При хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) не происходит каких-либо значимых отклонений концентрации цинка в секрете от нормы. При злокачественном перерождении ткани предстательной железы содержание цинка в секрете резко падает и в среднем ($M \pm SD$) составляет $34,7 \pm 34,6$ мкг/мл, что в 17 раз ниже уровня нормы. Ярко выраженное снижение концентрации цинка в секрете при раке предстательной железы было использовано при разработке способа дифференциальной диагностики рака предстательной железы путем РФА содержания цинка в пробе секрета, объем которой не превышает объем одной капли (Зайчик В.Е. и др., 1981; Zaichick V.E. et al., 1996). Проведенные клинические испытания и расчеты показали высокую чувствительность (92%), специфичность (95%) и точность метода (94%). Метод защищен авторским свидетельством (Зайчик В.Е. и др., 1981) и успешно зарекомендовал себя при диспансерном обследовании мужчин, жителей города Обнинска, с целью ранней диагностики рака предстательной железы (Свиридова Т.В., Зайчик В.Е., 1987).

1.2.3. Дифференциальная диагностика доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы с использованием *in vivo* определения цинка в тканях простаты. Исследование в операционном материале визуально неповрежденных участков предстательной железы при ДГПЖ и раке показало, что уровень цинка в ней близок к норме и составляет в среднем ($M \pm SD$) соответственно 830 ± 280 и 1060 ± 307 мкг/г сухой ткани (Дунчик В.Н. и др., 1980; Zaichick V.E. et al., 1997а, б). Сохранение способности накапливать цинк интактной тканью простаты при ДГП и раке на уровне нормы позволяло использовать в диагностических целях не абсолютный параметр «содержание цинка», а относительный – отношение «цинк в очаге поражения/цинк в интактной ткани». Переход к относительному параметру открывает возможность разработки *in vivo* способа дифференциальной диагностики ДГП и рака простаты, в котором в качестве «внутреннего эталона содержания цинка» используется уровень этого элемента в интактной неповрежденной ткани железы.

1.2.4. Секрет простаты как биодозиметр. При изучении динамики содержания химических элементов в секрете простаты во время курса дистанционной гамма-терапии больных раком мочевого пузыря была выявлена довольно четкая функциональная зависимость между концентрацией цинка и поглощенной дозой в области железы. Результаты этих наблюдений легли в основу нового, защищенного авторским свидетельством, способа биодозиметрии с диапазоном от 0,1 до 40 Гр и более

чувствительного по сравнению с цитогенетическими методами. Высокая производительность метода (50-60 анализов в смену на одной установке) позволяет использовать его при массовом обследовании мужского населения, подвергнувшегося неконтролируемому радиационному воздействию (Зайчик В.Е. и др., 1981; Zaichick V.E., Sviridova T.V., 1998).

1.2.5. Установки для *in vitro* и *in vivo* РФА цинка в тканях и секрете предстательной железы. Разработанный и использованный прибор для энергодисперсионного рентгенофлуоресцентного анализа включал кольцевой источник с радионуклидом ^{109}Cd активностью около 2,5 ГБк (~70 мКи), Si(Li) полупроводниковый детектор площадью 25 мм² и многоканальный анализатор амплитуды импульсов. Его разрешение составляло 270 эВ на линии 6,4 кэВ. Принцип работы прибора заключался в следующем: фотоны с энергией 22,1 кэВ от ^{109}Cd -источника направляются на поверхность анализируемой пробы и возбуждают в ней K_{α} -характеристическое рентгеновское излучение цинка с энергией 8,6 кэВ. Это излучение через коллиматор попадает на детектор и регистрируется. По интенсивности K_{α} -характеристического излучения относительным способом определяется содержание цинка в анализируемой пробе. В качестве калибровочных образцов были использованы пробы, приготовленные из сертифицированного материала сравнения МАГАТЭ IAEA H-4 (мышцы животных) с паспортизированным содержанием цинка. Разработанный способ позволял при 20-минутной экспозиции определить содержание цинка, как в материале биопсии, так и в пробах, приготовленных из аутопсийного и операционного материала с уровнем неопределенности результата не более $\pm 10\%$. Для анализа пробы секрета достаточно 10-минутной экспозиции, при этом неопределенность результата – менее 5%.

Для *in vivo* определения цинка в тканях предстательной железы в 1978 году была предпринята попытка использования модифицированного РФА датчика, разработанного в Институте физики земли Ленинградского университета. Отличительной особенностью датчика являлось то, что корпус его криостата был выполнен в виде цилиндра диаметром 30 мм, внутри которого помимо Si(Li)-детектора располагался и ^{109}Cd -источник в защите, при этом окна коллиматора источника и кристалла детектора располагались на боковой поверхности цилиндра. Охлаждение датчика осуществлялось портативным электрическим холодильником, встроенным в корпус. Хотя модельные эксперименты дали положительные результаты, в натуральных измерениях разрешение прибора резко ухудшалось из-за быстрого перегрева датчика. Дальнейшие работы в этом направлении требовали уменьшения диаметра датчика как минимум до 20 мм и обеспечения

необходимого температурного режима детектора при его нахождении в прямой кишке обследуемого.

1.3. Костная ткань и зубы

1.3.1. РФА *in vitro* содержания кальция, цинка, стронция и свинца в образцах костной ткани и зубах. Как было показано, многие химические элементы костной ткани отражают состояние ее минеральной компоненты и могут быть использованы в диагностических целях (Прошин В.В. и др., 1978; Бизер В.А и др., 1979). Особую значимость имеет информация о содержании в ней кальция. Так, уровень кальция в образце ткани из очага поражения кости может быть использован как дополнительный тест для дифференциальной диагностики остеомиелита, доброкачественных и злокачественных новообразований (Бизер В.А и др., 1979). Сведения о содержании кальция в материале биопсии крыла подвздошной кости могут быть весьма полезны для диагностики и оценки эффективности лечения остеопороза, генетически обусловленных форм рахита и других системных заболеваний скелета (Бережной А.П. и др., 1994). Для определения содержания кальция в материале биопсий из очага поражения или крыла подвздошной кости были разработаны две методики РФА, сориентированные на количество анализируемого материала. При массе образца в несколько миллиграмм используется методика измерений в промежуточных слоях, а при массе в 100 мг и более – измерение в насыщенном слое (Зайчик В.Е., 1993). Способ дифференциальной диагностики остеомиелита, доброкачественных и злокачественных новообразований по уровню кальция в ткани очага поражения защищен авторским свидетельством (Бизер В.А и др., 1979).

РФА содержания кальция в материале биопсий крыла подвздошной кости был успешно использован для оценки эффективности лечения детей с генетически обусловленными формами рахита (Зайчик В.Е., Снетков А.И., 1993; Бережной А.П. и др., 1994).

1.3.2. РФА *in vivo* содержания кальция, цинка, стронция и свинца в фронтальных зубах. Скелет и зубы депонируют многие химические элементы в количествах много больших, чем другие ткани организма человека. Например, более 99% кальция и стронция, и до 95% свинца в теле взрослого человека содержатся в костной ткани и зубах. Поступление в организм в избыточных количествах стронция и свинца может явиться причиной патологических состояний и токсических реакций. Из крови эти элементы выводятся сравнительно быстро, поэтому ретроспективная оценка уровня интоксикации организма может быть проведена лишь по данным исследования костной ткани или зубов. Для РФА содержания Ca, Zn, Sr и Pb в зубах в варианте *in vitro*

(выпавшие молочные зубы у детей или удаленные по стоматологическим показаниям зубы) и *in vivo* измерений был разработан специальный прибор, конструкция которого защищена авторским свидетельством (Зайчик В.Е., 1986). При *in vivo* РФА исследованию доступны все фронтальные зубы верхней и нижней челюсти.

1.3.3. Установки для *in vitro* и *in vivo* РФА содержания Ca, Zn, Sr, Pb в костной ткани и зубах. Для определения содержания Ca, Zn, Sr, Pb в биоптатах костной ткани с массой в несколько миллиграмм можно использовать ту же установку, которая используется для исследования материала пункционных биопсий или образцов секрета предстательной железы. При 10-минутном измерении на такой установке неопределенность результата оценки уровня кальция не превышает 5%. При 30-минутном измерении неопределенность результата оценки уровня Zn и Sr не превышает 10%, при этом предел определения содержания Pb достигает уровня 3 мкг/г.

Исследование цельных образцов кости массой в 100 мг и более проводится на установке, предназначенной для РФА зубов. В ней используется Si(Li)-детектор и многоканальный анализатор импульсов, работающий в режиме on-line. Устройство, обеспечивающее защиту и коллимацию излучения кольцевого источника с радионуклидом ^{109}Cd активностью 1,85 Гбк (50 мКи), расположено на торце криостата детектора. Устройство обеспечивает защиту тканей лица и полости рта, а также кристалл детектора, от прямого попадания фотонов ^{109}Cd . Во время *in vivo* измерений только небольшая часть поверхности исследуемого зуба (диаметр отверстия коллиматора 7 мм) подвергается облучению. Во время измерения устройство выполняет также функцию расширителя губ и фиксации зуба в требуемой позиции. Площадь кристалла детектора 25 мм², разрешение 5,9 кэВ на линии 270 эВ. Материал защиты и коллиматоров устройства: тантал, титан и чистый алюминий. При *in vivo* исследовании зуба 2-минутной экспозиции достаточно для измерения в нем содержания Ca с неопределенностью результата не более 5%. При 5-минутной продолжительности измерению доступны также Zn, Sr и Pb. Поглощенная доза в исследуемом зубе при 5-минутной экспозиции не превышает 1 сГр. При *in vitro* исследованиях зубов и образцов костной ткани на этом приборе продолжительность измерения составляет 30 мин.

С помощью этой установки было проведено, в частности, исследование элементного состава зубов детей и взрослых – жителей Обнинска. Обнаружено, что эмаль кариес резистентных зубов содержит больше Sr, чем эмаль зубов, пораженных кариесом. Уровень Pb в зубах детей и взрослых не превышает 3 мкг/г, т.е., по меньшей мере, в 10 раз меньше уровня, характерного для жителей Западной Европы и Северной Америки (Zaichick V.E., 1994; Zaichick V.E. et al, 1996, 1999).

1.4. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

При эндоскопических исследованиях ЖКТ представляется возможным биопсия небольших по массе (несколько миллиграмм) кусочков слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, толстого кишечника и прямой кишки. Для определения в них содержания химических элементов использовали установку с источниками ^{109}Cd для исследования биоптатов или секрета предстательной железы. Установлено, что разработанная методика РФА позволяет определять в биоптатах слизистой содержание не менее 5 элементов: Fe, Cu, Zn, Br и Rb. Методика была использована при исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка здоровых людей, а также страдающих хронической атрофией, язвенной болезнью, полипами и раком желудка (Бродский А.Р., Зайчик В.Е., 1989; Зайчик В.Е. и др., 1989). Было показано, что получаемая информация может быть полезной как для уточнения диагноза, так и для более детального понимания этиологии и патогенеза заболеваний ЖКТ.

2. Клиническое использование стабильных индикаторов в сочетании с РФА

Радиоактивные индикаторы широко применяются в клинической практике. Среди многих недостатков их использования основными являются лучевые нагрузки, короткий период полураспада и специальные требования к помещениям, в которых хранятся и используются радионуклиды. Замена радионуклида ^{82}Br стабильным бромом в сочетании с разработанной методикой РФА определения индикатора позволила создать новый способ, полностью исключая лучевую нагрузку и обладающий рядом других преимуществ. Достоинства разработанного способа позволили рекомендовать его для самого широкого использования и, в первую очередь, в акушерстве, педиатрии и космических исследованиях. В клинике института с помощью этого способа проведена оценка объема и кинетики обмена внеклеточной жидкости до и в процессе лечения больных артериальной гипертонией (Кузьмина Н.С. и др., 1979), гипо- и гипертиреозом (Зайчик В.Е. и др., 1982), злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта (Вапняр В.В., Зайчик В.Е., 1986). Получены новые данные, позволившие скорректировать тактику лечения.

Способ разработан в трех вариантах (Zaichick V.E., 1998). С их помощью представляется возможным помимо образца крови, полученного из локтевой вены, использовать для РФА стабильной метки каплю крови, взятую из пальца и даже образец смешанной слюны. Два последних варианта защищены авторскими свидетельствами на изобретения. Эти варианты способа или предельно минимизируют травматичность процедуры забора крови (Жидков В.В. и др., 1985, 1988), или вообще исключают ее

(Зайчик В.Е., 1985). Определение содержания брома проводится на установке для РФА с источниками ^{109}Cd , при этом активность источников зависит от типа анализируемого образца: от минимальной – при исследовании образца крови из локтевой вены, до средней – для образцов крови из пальца или слюны.

3. Исследование фармакокинетики диагностических и лекарственных средств

Примером использования разработанных методик в изучении поведения вводимых в организм диагностических и лекарственных препаратов является исследование динамики распределения и выведения йодсодержащих ренгеноконтрастных средств – РКС (Ляско Л.И., Зайчик В.Е., 1983, 1987; Тремасов С.Ю., Зайчик В.Е., 1983; Амосов И.С. и др., 1987; Zaichick V.E. et al., 1983). Определение РКС можно проводить с помощью РФА йода в *in vitro* варианте (исследование уровня йода в образцах крови) и *in vivo*. В последнем варианте проводится измерение уровня йода в венах, близко расположенных к кожным покровам. При определении содержания РКС в образцах крови использовали РФА установки с ^{241}Am для измерения йода в пунктатах щитовидной железы. Для *in vivo* измерений уровня РКС средств может быть использована установка для *in vivo* РФА йода в щитовидной железе.

Заключение

МРНЦ РАМН развивал использование РФА в клинических исследованиях в сотрудничестве с другими институтами страны. Некоторые методические аспекты решались в контакте с Лабораторией ядерных реакций Объединенного института ядерных исследований (Дубна) и Всесоюзным НИИ радиационной техники (Москва). До 1991 года совместные исследования проводились с НИИ морфологии человека АМН СССР, Центральным НИИ стоматологии Минздрава СССР, Институтом медико-биологических проблем Минздрава СССР, Центральным институтом травматологии и ортопедии МЗ СССР. Ощутимые практические результаты принесло тесное творческое сотрудничество с Институтом медико-биологических проблем Минздрава СССР, поскольку внедренные РФА методы в немалой степени способствовали разработке эффективных мер профилактики и коррекции нарушений водно-электролитного и кальциевого обменов, происходящих у космонавтов в условиях невесомости. РФА метод со стабильным бромом и в настоящее время используется в космических исследованиях для ретроспективной оценки динамики объема внеклеточной жидкости при продолжительных полетах. Появившаяся после 1991 года возможность представления полученных результатов широкой международной научной общественности способствовала распространению нашего опыта и за пределами России. Так, например, в настоящее время РФА цинка в пунктатах и образцах секрета предстательной железы используется как дополнительный

диагностический тест в некоторых клиниках США и Израиля (Costello et al., 2001; Vartsky et al., 2003), а РФА экзогенного стабильного брома для измерения ОВЖ – в клинике Tufts университета в Бостоне (США), в комплексной *in vivo* оценке состава тела человека (Kehayias et al., 2003).

Использование РФА позволяет получать новую, ранее недоступную информацию об организме человека. Разработанные методы являются комфортными, экспрессными, могут быть полностью автоматизированы, что позволяет использовать их при массовых обследованиях. Можно надеяться, что со временем они не только займут должное место среди диагностических тестов, но и получат самое широкое распространение в практической медицине.

Список литературы

1. Авцын А.П., Дунчик В.Н., Жаворонков А.А., Зайчик В.Е., Свиридова Т.В. Гистологическое строение предстательной железы и содержание в ней цинка в различные возрастные периоды //Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1981. Т. 18, № 11. С.76-83.
2. Амосов И.С., Тремасов С.Ю., Зайчик В.Е. Депонирование триомбраста в некоторых органах по данным рентгенофлуоресцентного анализа //Фармакология и токсикология. 1987. № 2. С. 87-88.
3. Бережной А.П., Снетков А.И., Зайчик В.Е. Оценка элементного состава костной ткани у детей с генетически обусловленными формами рахита в процессе лечения //Вестник травматологии и ортопедии. 1994. № 1. С. 38-41.
4. Бизер В.А., Жербин Е.А., Зайчик В.Е., Калашников В.М., Прошин В.В. Способ диагностики новообразований костей. Авторское свидетельство № 677748, 16.04.79 г. //Бюллетень “Открытия, изобретения, промышленные образцы, товарные знаки”. 1979. № 29.
5. Бродский А.Р., Зайчик В.Е. Прижизненное содержание Fe, Cu, Zn, Br и Rb в слизистой оболочке желудка у практически здоровых людей и у больных с различными заболеваниями желудка //Микроэлементы человека. М., 1989. С. 57-59.
6. Вайгачев А.А., Щекин К.И., Зайчик В.Е. Разработка датчика устройства для рентгенофлуоресцентного анализа тканей человека: Отчет о НИР: ВНИИРТ, 1985. 74 с.
7. Вапняр В.В., Зайчик В.Е. Инфузионно-трансфузионная терапия в коррекции водного обмена у больных раком желудка и прямой кишки при комбинированном лечении //Результаты и перспективы предоперационного облучения опухолей. Обнинск, 1986. С. 130-132.
8. Дунчик В.Н., Жербин Е.А., Зайчик В.Е., Леонов А.И., Свиридова Т.В. Способ дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей предстательной железы: Авторское свидетельство № 764660, 27.10.77 г. //Бюллетень “Открытия, изобретения, промышленные образцы, товарные знаки”. 1980. № 35. С. 13.
9. Жидков В.В., Зайчик В.Е., Лобачик В.И., Цыб А.Ф., Борисов Г.И. Способ определения объема внеклеточной жидкости: Авторское свидетельство № 1418615, 15.08.85 г.
10. Жидков В.В., Лобачик В.И., Борисов Г.И., Зайчик В.Е., Федоров Ю.В., Бирюков Е.Г. Микрометод определения объема внеклеточной жидкости //Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1988. № 4. С. 86-89.
11. Зайчик В.Е. Радиоизотопный рентгенофлуоресцентный метод элементного анализа в клинической медицине //Материалы III совещания по использованию ядерно-физических методов для решения научно-технических и народно-хозяйственных задач (Дубна, 12-15 сентября 1978). Дубна, 1979. С. 234-246.
12. Зайчик В.Е. Использование рентгеновской флуоресценции, возбуждаемой излучением радионуклидных источников в медицине //Ядерно-физические методы элементного анализа в биологии и медицине, Обнинск: НИИМР, 1980. С. 88-102.
13. Зайчик В.Е. Способ определения объема внеклеточной жидкости: Авторское свидетельство № 1377739, 28.11.1985 г.
14. Зайчик В.Е. Устройство для in vivo рентгенофлуоресцентного анализа химических элементов в тканях зуба: Авторское свидетельство № 1650093, 10.06.1986 г.
15. Зайчик В.Е. Развитие и использование активационных и рентгенофлуоресцентных методов анализа химических элементов в организме человека //Медицинская радиология. 1987. № 9. С. 47-50.
16. Зайчик В.Е. Инструментальный активационный и рентгенофлуоресцентный анализ костной ткани человека и животных в норме и при различных патологических

- состояниях //Активационный анализ в охране окружающей среды. Дубна: ОИЯИ, 1993. С. 428-434.
17. Зайчик В.Е., Агаджанян Н.А. Некоторые методологические вопросы медицинской элементологии //Вестник восстановительной медицины. 2004. 3 (9). С. 19-24.
 18. Зайчик В.Е., Бродский А.Р., Дроздовский В.Я. Рентгенофлуоресцентное определение Fe, Cu, Zn, Br и Rb в биоптатах слизистой оболочки желудка //Медицинская радиология. 1989. № 2. С. 39-43.
 19. Зайчик В.Е., Втюрин Б.М., Жербин Е.А., Матвеев Е.Г. Способ дифференциальной диагностики рака щитовидной железы: Авторское свидетельство № 619859, 06.12.76 г. //Изобретения в СССР и за рубежом. 1978. вып. 99, № 21. С. 22.
 20. Зайчик В.Е., Дустов А.Д., Матвеев Е.Г. Рентгенофлуоресцентный анализ экзогенного брома в исследовании внеклеточной жидкости при тиреотоксикозе и гипотиреозе //Медицинская радиология. 1982. Т. 27, № 3. С. 95-96.
 21. Зайчик В.Е., Матвеев Е.Г., Втюрин Б.М., Медведев В.С. Интратиреоидный йод в диагностике рака щитовидной железы //Вопросы онкологии. 1982. Т. 28, № 3. С. 18-24.
 22. Зайчик В.Е., Матвеев Е.Г., Медведев В.С. Новый способ дооперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узловых новообразований щитовидной железы. Лучевая диагностика заболеваний области "голова-шея". Обнинск, 1979. С. 32-36.
 23. Зайчик В.Е., Олейник Н.Д., Давыдов Г.А., Дроздовский В.Я. In vivo рентгеновская флуоресценция интратиреоидного йода в исследовании щитовидной железы: состояние и перспективы //Проблемы ядерной медицины. Дубна, 1997. С. 125.
 24. Зайчик В.Е., Снетков А.И. Количественная оценка элементного состава костной ткани при генетически обусловленных формах рахита у детей //Метаболические остеопатии. М., 1993. С. 62-64.
 25. Зайчик В.Е., Томашевский И.О., Матвеев Е.Г. Оценка точности рентгенофлуоресцентного измерения *in vivo* концентрации интратиреоидного йода //Материалы международной научной конференции по проблемам измерений в медицине и биологии (Суздаль, 15-17 сентября 1981 г.). Суздаль, 1981. С. 55-57.
 26. Зайчик В.Е., Цыб А.Ф., Дунчик В.Н., Свиридова Т.В. Способ диагностики заболеваний предстательной железы: Авторское свидетельство № 997281, 30.03.81 г.
 27. Зайчик В.Е., Цыб А.Ф., Свиридова Т.В., Дунчик В.Н. Способ биологической дозиметрии: Авторское свидетельство № 997536, 20.07.81 г.
 28. Кузьмина Н.С., Зайчик В.Е., Сызганцева Л.М., Поликарпов В.Н. Обмен внеклеточной жидкости при лечении больных артериальной гипертонией //Радионуклидные препараты для радиоизотопной диагностики. Обнинск: НИИМР, 1979. С. 57-61.
 29. Ляско Л.И., Зайчик В.Е. Влияние тромбоцитарного дезагреганта инстенона на распределение в организме верографина-76 //Материалы Всесоюзной конференции по рентгенологическим методам исследования различных органов и систем (Обнинск, 21-23 сентября 1983 г.). Обнинск, 1983. С. 195-196.
 30. Ляско Л.И., Зайчик В.Е. Изменение фармакокинетики рентгеноконтрастных препаратов под действием тромбоцитарного дезагреганта инстенона //Материалы 2-й Всесоюзной конференции по фармакокинетике (Каунас, 3-4 сентября 1987 г.). Каунас, 1987. Часть II. С. 425-427.
 31. Прошин В.В., Зайчик В.Е., Калашников В.М., Бизер В.А. Микроэлементы опухолей костей //Вопросы онкологии. 1978. Т. 24, № 10. С. 55-58.
 32. Свиридова Т.В., Зайчик В.Е. Диспансеризация мужчин в целях выявления рака предстательной железы с использованием рентгенофлуоресцентного анализа //Материалы V Всесоюзного совещания по активационному анализу и другим радиоаналитическим методам (Ташкент, 26-28 мая 1987 г.). Ташкент, 1987. Часть I, с. 352.

33. Тремасов С.Ю., Зайчик В.Е. Рентгенофлуоресцентный анализ в изучении депонирования триомбраста в некоторых органах //Материалы Всесоюзной конференции по рентгенологическим методам исследования различных органов и систем (Обнинск, 21-23 сентября 1983 г.). Обнинск, 1983. С. 205-206.
34. Costello L.C., Franklin R.B. The metabolism of prostate malignancy: Insights into the pathogenesis of prostate cancer and new approaches for its diagnosis and treatment //Oncology Spectrums. 2001. Vol. 2. P. 452-457.
35. Kehayias J.J., Stamatelatos I.E., Sheahan C., O'Neill M. A field method for assessing body composition by portable XRF bromine analysis: validation against instrumental neutron activation //Proceedings of International Conference on Isotopic and Nuclear Analytical Techniques for Health and Environment (10-13 June 2003, Vienna). Vienna: IAEA, 2003. IAEA-CN-103/020P. P. 47-50.
36. Vartsky D., Shilstein S., Bercovich A., Huszar M., Breskin A., Chechik R., Korotinsky S., Malnick S.D., Moriel E. Prostatic zinc and prostate specific antigen: an experimental evaluation of their combined diagnostic value //J. Urol. 2003. Vol.170. P. 2258-2262.
37. Zaichick V. Instrumental activation and X-ray fluorescent analysis of human bones in health and disease //J. Radioanal. Nucl. Chem., Articles. 1994. Vol.179, No 2. P. 295-303.
38. Zaichick V. Sampling, sample storage and preparation of biomaterials for INAA in clinical medicine, occupational and environmental health. Harmonization of Health-Related Environmental Measurements Using Nuclear and Isotopic Techniques. IAEA, 1997. P. 123-133.
39. Zaichick V. X-ray fluorescence analysis of bromine for the estimation of extracellular water //Appl. Radiat. Isot. 1998. Vol. 49, No 12. P. 1165-1169.
40. Zaichick V. *In vivo* and *in vitro* application of energy-dispersive XRF in clinical investigations: experience and the future //J. Trace Elements in Experimental Medicine. 1998. Vol. 11, No 4. P. 509-510.
41. Zaichick V. Human intrathyroidal iodine in health and non-thyroidal disease //New aspects of trace element research /Eds: M.Abdulla, M.Bost, S.Gamon, P.Arnaud, G.Chazot. Smith-Gordon (London) and Nishimura (Tokyo), 1999. P.114-119.
42. Zaichick V. Relevance of, and potentiality for *in vivo* intrathyroidal iodine determination. In *Vivo* Body Composition Studies //Annals of the New York Academy of Sciences. 2000. Vol. 904. P. 630-632.
43. Zaichick V. INAA and EDXRF applications in the age dynamics assessment of Zn content and distribution in the normal human prostate //J. Radioanal. Nucl. Chem. 2004. Vol. 262, No.1 P. 229-234.
44. Zaichick V. Medical elementology as a new scientific discipline //Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2006 (August), Vol. 269, No. 2. P. 303-309.
45. Zaichick V., Amosov I.S., Frolova E.I., Yakovlev V.Ya. Verteilung und Ausscheidung von Jodamid-380, ermittelt mit der Röntgenfluoreszenzanalyse //Rad.Diagnostica. 1983. Band 24, Heft 3. S. 429-434.
46. Zaichick V., Ermidou-Pollet S., Pollet S. Bio- and medical elementology as a new scientific discipline. I. Fundamental Postulates. Proceedings of 5th International Symposium on Trace Elements in Human: New Perspectives (13-15 October 2005, Athens, Greece). Athens, 2005. P. 24-30.
47. Zaichick V., Ovchjarenko N.N. *In vivo* X-ray fluorescent analysis of Ca, Zn, Sr, and Pb in frontal tooth enamel //J. Trace and Microprobe Techniques. 1996. Vol. 14, No 1. P.143-152.
48. Zaichick V., Ovchjarenko N., Zaichick S. *In vivo* energy dispersive x-ray fluorescence for measuring the content of essential and toxic trace elements in teeth //Appl. Radiat. Isot. 1999. Vol. 50, No 2. P. 283-293.
49. Zaichick V., Sviridova T. Zinc of prostate secretion as a biodosimeter //International Conference on Biodosimetry and 5-th International Symposium on ESR Dosimetry and

- Application (June 22-26, 1998, Obninsk-Moscow, Russia). Obninsk: MRRC RAMS, 1998. P.87.
50. Zaichick V., Sviridova T., Zaichick S. Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma, and cancer //Int. Urol. Nephrol. 1996 Vol. 28, No 5. P. 687-694.
 51. Zaichick V., Sviridova T., Zaichick S. Zinc in human prostate gland: normal, hyperplastic and cancerous //J. Radioanal. Nucl. Chem. 1997 (a). Vol. 217, No 2. P. 157-161.
 52. Zaichick V., Sviridova T., Zaichick S. Zinc in the human prostate gland: normal, hyperplastic and cancerous //Int. Urol. Nephrol. 1997(6). Vol. 29, No 5. P. 565-574.
 53. Zaichick V., Tsyb A., Vtyurin B. Trace elements and thyroid cancer //Analyst. 1995. Vol.120. P. 817-821.
 54. Zaichick V., Zaichick S. Energy-dispersive X-ray fluorescence of iodine in thyroid puncture biopsy specimens //J. Trace & Microprobe Techniques. 1999. Vol. 17, No 2. P. 9-16.
 55. Zaichick V., Zaichick S. Normal human intrathyroidal iodine //Sci. Total Environ. 1997. Vol. 206, No 1. P. 39-56.