

DOI 10.12737/article\_5a2536051fdc29.99266085

**В.Е. Зайчик, Г.А. Давыдов****РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба Минздрава РФ, Обнинск.

E-mail: vzaichick@gmail.com; gdavydov-mrrc@mail.ru

В.Е. Зайчик – в.н.с., проф., д.б.н., к.т.н., член Королевского химического общества (Великобритания);

Г.А. Давыдов – зав. отделением радионуклидной диагностики, к.м.н.

**Реферат**

**Цель:** Исследовать новые возможности дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) с помощью энергодисперсионного рентгенофлуоресцентного анализа (ЭДРФА).

**Материал и методы:** В образцах ткани щитовидной железы (ЩЖ), взятых у людей с интактной щитовидной железой (преимущественно погибшие от травм,  $n = 92$ ), а также у 79 больных с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы (ДУЩЖ) и 40 больных раком щитовидной железы (РЩЖ) было определено содержание брома (Br), меди (Cu), железа (Fe), йода (I), рубидия (Rb), стронция (Sr) и цинка (Zn). Для определения этих элементов были разработаны методики ЭДРФА с использованием для возбуждения флуоресценции капсулированных источников с радионуклидами  $^{109}\text{Cd}$  и  $^{241}\text{Am}$ .

**Результаты:** Точность разработанных методик и достоверность полученных результатов определения содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn была подтверждена измерениями международных сертифицированных материалов сравнения.

Обнаружено, что при узловых поражениях ЩЖ доброкачественной и злокачественной природы происходят подвижки в элементном составе ткани, характеризующиеся снижением содержания I и повышением содержания Br, Cu, Rb и Sr в разной степени. Так, среднее содержание I в РЩЖ почти в 23 раза ниже среднего уровня этого элемента в нормально функционирующей ЩЖ и более чем в 20 раз ниже по сравнению с ДУЩЖ. Столь существенное различие позволяет использовать I в качестве маркера РЩЖ. По нашим оценкам основные характеристики диагностической значимости этого маркера – чувствительность, специфичность и точность составляют 87, 96 и 94 % соответственно.

Разнонаправленные изменения I с одной стороны и Br, Cu, Rb и Sr, с другой указывали на перспективность использования отношения I с этими элементами в качестве опухолевых маркеров. Показано, что использование отношений I/Cu и I/Rb, а также произведения отношений (I/Cu)·(I/Rb) и (I/Br)·(I/Cu)·(I/Rb) в качестве маркеров заметно улучшает показатели основных характеристик диагностики РЩЖ по сравнению с I-тестом.

**Выводы:** Использование предложенных маркеров позволяет дифференцировать рак щитовидной железы от доброкачественных узлов и нормальной ткани с чувствительностью в диапазоне 86–100 %, специфичностью 89–99 % и точностью в пределах 90–99 %.

**Ключевые слова:** узловой зоб, рак щитовидной железы, химические элементы тиреоидной ткани, рентгенофлуоресцентный анализ

Поступила 05.09.2017. Принята к публикации: 09.11.017

**Введение**

Доброкачественные узловые образования щитовидной железы (ДУЩЖ) – одно из самых распространенных заболеваний организма человека, а рак щитовидной железы – самая часто встречаемая злокачественная опухоль органов эндокринной системы. Вероятность малигнизации доброкачественных узлов является одним из основных вопросов в онкотиреологии, поскольку он касается причинно-следственных отношений в канцерогенезе. По данным различных авторов, частота раннего рака щитовидной железы (РЩЖ) на фоне ДУЩЖ колеблется в пределах от 5 до 65 % [1]. Раннее обнаружение РЩЖ во многом определяет успех лечения этого заболевания. Поэтому целесообразность широкомасштабных программ по ранней диагностике РЩЖ с охватом всех пациентов, страдающих узловыми образованиями в щитовидной железе, является достаточно аргументированной. Однако при внедрении подобных программ в практику здравоохранения могут возникнуть определённые трудности, связанные со стоимостью, продолжительностью и трудоёмкостью существующих методов дифференциальной диагностики РЩЖ на фоне ДУЩЖ. Для преодоления этих трудностей необходимо развитие новых высокоэффективных, экспрессных и нетрудоёмких диагностических тестов, не требующих привлечения высококвалифицированных специалистов.

Ранее в исследованиях, проведенных в Медицинском радиологическом научном центре в Обнинске, было показано, что уровни и соотношения уровней

содержания некоторых химических элементов в зоне поражения органов и тканей являются высокоэффективными опухолевыми маркерами [2–10]. Настоящее исследование преследовало три цели:

1) разработать методики определения содержания микроэлементов брома (Br), меди (Cu), железа (Fe), йода (I), рубидия (Rb), стронция (Sr) и цинка (Zn) методом энергодисперсионного рентгенофлуоресцентного анализа с возбуждением рентгеновской флуоресценции фотонами радионуклидных источников излучения;

2) определить содержание Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в образцах здоровой ткани щитовидной железы (норма), а также в доброкачественных узлах и злокачественных опухолях этого органа;

3) найти микроэлементы, содержание или соотношение содержания которых подходят на роль опухолевых маркеров, а также оценить диагностическую значимость этих опухолевых маркеров.

**Материал и методы**

Все обследованные пациенты ( $n = 119$ ) проходили лечение в отделении радиохирургического лечения опухолей головы и шеи Медицинского радиологического научного центра (Обнинск). Образцы поражённой ткани ЩЖ были получены интраоперационно. Все диагнозы были подтверждены данными клинического и морфологического исследования. Среди обследованных с диагнозом РЩЖ было 40 пациентов (папилляр-

ная аденокарцинома – 25, фолликулярная аденокарцинома – 8, анапластический рак – 7), а с диагнозом ДУЩЖ – 79 пациентов (узловой коллоидный зоб – 47, фолликулярная аденома – 18, зоб Хашимото – 10, зоб Риделя – 4). Возраст пациентов с ДУЩЖ находился в диапазоне от 22 до 64 лет (среднее арифметическое значение  $M$  составляло  $44 \pm 11$ , где  $\pm 11$  среднеквадратическое отклонение среднего  $SD$ ). В группе пациентов, страдающих РЩЖ, средний возраст был  $46 \pm 16$  лет (возрастной диапазон от 16 до 75 лет).

Образцы здоровой ткани ЩЖ были получены в отделении судмедэкспертизы городской больницы МСО-8 на аутопсиях 105 человек, погибших внезапно. Основная причина смерти – травмы, несовместимые с жизнью. Средний возраст погибших составлял  $44 \pm 21$  год (возрастной диапазон от 2 до 87 лет). Нормальное состояние ЩЖ было подтверждено патологоанатомическим исследованием.

Все полученные образцы делили на две части с помощью скальпеля из титана [11]. Одна часть предназначалась для морфологического исследования, а вторая – для определения содержания химических элементов. Образцы, предназначенные для определения микроэлементов, взвешивали, помещали в морозильную камеру с температурой  $-20$  °С, а затем высушивали в замороженном виде в специально изготовленных лиофилизаторах [12]. Сухие образцы измельчали до порошкообразного состояния.

Разработанные методики ЭДРФА позволяли определить содержание 7 микроэлементов Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в образцах ткани ЩЖ. Для возбуждения характеристического излучения I использовали 8 капсулированных источников с радионуклидом  $^{241}\text{Am}$  с суммарной активностью 7,4 ГБк, а для возбуждения характеристического излучения Br, Cu, Fe, Rb, Sr и Zn – кольцевой источник с радионуклидом  $^{109}\text{Cd}$  активностью 2,56 ГБк.

Спектрометрические измерения характеристического излучения проводили на спектрометре, включавшем Si(Li)-детектор и многоканальный анализатор амплитуды импульсов, соединённый on-line с персональным компьютером NUC 8100 (Венгрия). Спектрометр обеспечивал энергетическое разрешение 270 эВ на линии характеристического излучения 5,9 кэВ радионуклида  $^{55}\text{Fe}$ . Для определения Br, Cu, Fe, Rb, Sr и Zn с приемлемой величиной неопределённости

результата ( $\pm 10$  %) продолжительность спектрометрического измерения составляла 1 ч и более, в то время как для измерения содержания I в образцах здоровой ЩЖ и ДУЩЖ требовалось около 10 мин, а для образцов РЩЖ – 1 ч и более.

Интенсивность  $K_{\alpha}$ -линий на спектре оценивали по полной площади фотопика. Содержание элемента в образце определяли относительным методом, сопоставляя интенсивность соответствующей  $K_{\alpha}$ -линии в образце и эталоне. Для оценки правильности и точности результатов измерений использовали Международный сертифицированный материал сравнения (CRM) изготовленный в МАГАТЭ, – CRM IAEA H-4 «Мышцы животных». Более подробная информация об устройстве приборов для ЭДРФА, технологии приготовления проб для количественного измерения содержания химических элементов, обработки спектров и учёте интерференций, а также контроле качества измерений была опубликована ранее [13, 14].

Из каждого образца ткани ЩЖ было приготовлено по две пробы для измерения в них содержания химических элементов, и полученное среднее значение для каждого элемента использовалось в финальных расчётах.

Для статистической обработки результатов использовали Microsoft Office Excel. С помощью этого пакета программ были найдены основные статистические характеристики содержания микроэлементов, включая среднее арифметическое ( $M$ ), среднеквадратическое отклонение среднего ( $SD$ ), стандартную ошибку среднего ( $SEM$ ), минимальное значение (Мин), максимальное значение (Макс), медиану, а также перцентили с уровнями 0,025 ( $P$  0,025) и 0,975 ( $P$  0,975). Помимо этого была проведена оценка достоверности различия содержания микроэлементов в образцах здоровой ткани ЩЖ (норма), ДУЩЖ и РЩЖ. Поскольку ограниченное количество исследованных образцов не позволяло установить нормальность закономерности распределения индивидуальных значений, для оценки достоверности различий использовали параметрический ( $t$ -тест Стьюдента) и непараметрический ( $U$ -тест Вилкоксона–Манна–Уитни) критерии. Для оценки диагностической значимости найденных опухолевых маркёров использовали таблицы для кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований [15].

Таблица 1

**Результаты ЭДРФА массовых фракций Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в международном сертифицированном материале сравнения CRM IAEA H-4 «Мышцы животных» (мг/кг сухой ткани)**

Элемент	Данные сертификата			Наши результаты $M \pm SD$ (10 образцов)
	$M$	95 % доверительный интервал	Тип значения	
Br	4,1	3,5–4,7	Сертифицированное	$5,0 \pm 1,2$
Cu	4,0	3,6–4,3	Сертифицированное	$3,9 \pm 1,1$
Fe	49	47–51	Сертифицированное	$48 \pm 9$
I	0,08	–	Информационное	$<10,0$
Rb	18	17–20	Сертифицированное	$22 \pm 4$
Sr	0,1	–	Информационное	$<1,0$
Zn	86	83–90	Сертифицированное	$90 \pm 5$

Примечание:  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – среднеквадратическое отклонение среднего

Таблица 2

**Основные статистические характеристики содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn (мг/кг сухой ткани) в нормальной, зобоизменённой и злокачественно трансформированной ткани щитовидной железы**

Ткань	Элемент	M	SD	SEM	Мин	Макс	Медиана	P 0,025	P 0,975
Норма n = 105	Br	13,9	12,0	1,3	1,40	54,4	10,0	2,23	50,8
	Cu	4,23	1,52	0,18	0,50	7,50	4,15	1,57	7,27
	Fe	222	102	11	47,1	512	204	65,7	458
	I	1618	1041	108	110	5150	1505	220	3939
	Rb	9,03	6,17	0,66	1,80	42,9	7,81	2,48	25,5
	Sr	4,55	3,22	0,37	0,10	13,7	3,70	0,48	12,3
	Zn	112,4	44,0	4,7	6,10	221	106	35,5	188
ДУЩЖ n = 79	Br	412	682	98	3,20	2628	64,5	8,35	2336
	Cu	28,2	68,3	12,1	2,90	362	6,70	3,06	208
	Fe	345	416	49	52,0	2563	185	54,3	1435
	I	1447	3313	373	47,0	28000	703	84,9	7175
	Rb	8,77	4,49	0,53	1,00	20,3	8,30	1,18	18,8
	Sr	4,48	6,84	0,88	0,42	32,0	1,90	0,769	27,5
	Zn	112,9	51,4	6,1	22,0	270	100	47,8	239
РЩЖ n = 40	Br	139	203	36	6,52	802	50,2	7,75	802
	Cu	39,4	93,3	24,9	4,00	362	11,0	4,23	255
	Fe	238	184	30	54	893	176	55,0	680
	I	71,6	72,5	11,6	2,00	341	64,0	2,19	237
	Rb	12,4	5,00	0,79	4,80	27,4	11,5	4,90	20,0
	Sr	6,25	7,83	1,63	0,93	30,8	3,00	0,985	25,0
	Zn	84,3	57,4	9,2	36,7	277	65,3	39,0	273

Примечание: M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение, SEM – стандартная ошибка среднего, Мин – минимальное значение, Макс – максимальное значение, P 0,025 – перцентиль с уровнем 0,025, P 0,975 – перцентиль с уровнем 0,975

**Результаты и обсуждение**

Десять образцов, приготовленных из материала CRM IAEA H-4, были проанализированы в тех же условиях, что и образцы ткани ЩЖ. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Приемлемое согласие полученных значений с данными сертификата CRM свидетельствует о достаточной точности результатов измерения содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в образцах ткани ЩЖ (табл. 2–5). В табл. 2 приведены основные статистические характеристики содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в образцах здоровой ткани ЩЖ, ДУЩЖ и РЩЖ. Статистические характеристики M, SD и SEM могут быть использованы при нормальном распределении индивидуальных

значений, а Медиана, Мин, Макс, P 0,025 и P 0,975 при любом законе распределения.

Сопоставление содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в образцах здоровой ткани ЩЖ, и ДУЩЖ показало, что в доброкачественных узлах ЩЖ значительно увеличен уровень Br, Cu и Fe по сравнению с нормой, а уровни I, Rb, Sr и Zn остаются в пределах нормы (табл. 3). В злокачественно трансформированной ткани ЩЖ содержание Br и Rb статистически значимо выше, а I и Zn – ниже уровней, характерных для нормы. При этом содержание I при злокачественной трансформации ЩЖ снижается средним почти в 20 раз (табл. 3). Злокачественное поражение ЩЖ отличается от доброкачественного более низким содержанием Br, Zn и, особенно, I, а также повышенным содержанием Cu, Rb

Таблица 3

**Попарное сопоставление содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn (мг/кг сухой ткани) в нормальной, зобоизменённой и злокачественно трансформированной ткани щитовидной железы**

	ДУЩЖ и норма			РЩЖ и норма			РЩЖ и ДУЩЖ		
	Mз/Мн	t-тест p =	U-тест p	Mр/Мн	t-тест p =	U-тест p	Mр/Mз	t-тест p =	U-тест p
Br	29,6	0,0002*	≤0,01*	10,0	0,0015*	≤0,01*	0,34	0,012*	≤0,01*
Cu	6,67	0,056	≤0,05*	9,31	0,182	>0,05	1,40	0,693	>0,05
Fe	1,55	0,018*	≤0,01*	1,07	0,610	>0,05	0,69	0,069	>0,05
I	0,89	0,661	>0,05	0,044	<0,00001*	≤0,01*	0,049	0,0004*	≤0,01*
Rb	0,97	0,757	>0,05	1,37	0,0013*	≤0,01*	1,41	0,0002*	≤0,01*
Sr	0,98	0,948	>0,05	1,37	0,319	>0,05	1,40	0,348	>0,05
Zn	1,00	0,944	>0,05	0,75	0,0086*	≤0,01*	0,75	0,012*	≤0,01*

Примечание: Мн, Мз и Мр – средние арифметические значения содержания микроэлементов в нормальной, зобоизменённой и злокачественно трансформированной ткани щитовидной железы соответственно; t-тест – тест Стьюдента; U-тест – тест Вилкоксона-Манна-Уитни; \* – статистически значимые различия

Таблица 4

**Основные статистические характеристики отношений содержания I/Br, I/Cu и I/Rb в нормальной, злокачественно трансформированной ткани щитовидной железы**

Ткань	Элемент	M	SD	SEM	Мин	Макс	Медиана	P 0,025	P 0,975
Норма n = 105	I/Br	191	173	19	3,94	902	134	5,06	622
	I/Cu	454	472	59	18,6	2756	330	32,6	1716
	I/Rb	243	228	26,0	11,1	1036	171	25,4	816
ДУЩЖ n = 79	I/Br	28,7	66,3	9,6	0,103	374	5,82	0,303	243
	I/Cu	312	599	106	2,52	3146	93,5	5,75	1793
	I/Rb	246	402	48	3,51	2617	116	4,82	1287
РЩЖ n = 40	I/Br	2,48	4,47	0,79	0,0241	21,6	0,805	0,0379	15,5
	I/Cu	7,0	11,7	3,1	0,177	37,9	1,91	0,177	34,5
	I/Rb	8,0	9,5	1,5	0,112	30,8	3,81	0,139	29,3

Примечание: M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, SEM – стандартная ошибка среднего, Мин – минимальное значение, Макс – максимальное значение, P 0,025 – перцентиль с уровнем 0,025, P 0,975 – перцентиль с уровнем 0,975

Таблица 5

**Попарное сопоставление отношений I/Br, I/Cu и I/Rb в нормальной, доброкачественной и злокачественно трансформированной ткани щитовидной железы**

Отношения	ДУЩЖ и норма			РЩЖ и норма			РЩЖ и ДУЩЖ		
	Mз/Mн	t-тест p ≤	U-тест p	Mр/Mн	t-тест p ≤	U-тест p	Mр/Mз	t-тест p =	U-тест p
I/Br	0,150	<0,00001*	≤0,01*	0,013	<0,00001*	≤0,01*	0,086	0,0089*	≤0,01*
I/Cu	0,687	0,249	>0,05	0,015	<0,00001*	≤0,01*	0,022	0,0071*	≤0,01*
I/Rb	1,01	0,957	>0,05	0,033	<0,00001*	≤0,01*	0,033	<0,00001*	≤0,01*

Примечание: Mн, Mз и Mр – средние арифметические значения содержания микроэлементов в нормальной, злокачественно трансформированной ткани и доброкачественных узлах щитовидной железы; t-тест – тест Стьюдента; U-тест – тест Вилкоксона-Манна-Уитни; \* – статистически значимые различия

Таблица 6

**Параметры информативной значимости (чувствительность, специфичность и точность) содержания йода и его отношений с некоторыми другими химическими элементами для диагностики рака щитовидной железы (оценка сделана для сравнения диагнозов рака щитовидной железы или узлового зоба по сравнению со здоровой тканью)**

Маркёр	Верхний уровень для РЩЖ	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
I	145 мг/кг сухой ткани	87±5	96±2	94±2
I/Cu	15	86±10	97±2	95±2
I/Rb	30	97±3	89±3	90±3
(I/Cu)·(I/Rb)	400	100–8	97±2	97±2
(I/Br)·(I/Cu)·(I/Rb)	400	100–9	99±1	99±1

Примечание: (M±x) – 95 %-й доверительный интервал

и Sr. При этом, однако, следует отметить, что статистически достоверные изменения были показаны только для Br, I, Rb и Zn (табл. 3).

Таким образом, при узловых поражениях ЩЖ доброкачественной и злокачественной природы происходят изменения в элементном составе ткани, характеризующиеся снижением содержания I и повышением содержания Br, Cu, Rb и Sr в разной степени. Разнонаправленные изменения I, с одной стороны, и Br, Cu, Rb и Sr, с другой, указывали на перспективность использования отношения I с этими элементами в качестве опухолевых маркёров. Поскольку из-за низких уровней содержания Sr этот элемент определялся с помощью ЭДРФА не во всех образцах, только отношения I/Br, I/Cu и I/Rb были приняты к рассмотрению. В табл. 4 приведены основные статистические характеристики отношений содержания I/Br, I/Cu и I/Rb в образцах здоровой ткани ЩЖ, ДУЩЖ и РЩЖ, а в табл. 5 – попарное сопоставление значений отношений I/Br,

I/Cu и I/Rb в группах Норма – ДУЩЖ, Норма – РЩЖ и ДУЩЖ – РЩЖ с целью выявления достоверных различий.

Из данных в табл. 5 видно, что если в паре групп Норма – ДУЩЖ статистически достоверное различие наблюдается только для отношения I/Br, то ткань злокачественных опухолей ЩЖ отличается и от нормы и от ДУЩЖ по всем трём исследованным параметрам. Следует отметить, что в доступной нам литературе отсутствуют данные о соотношениях содержания микроэлементов в ЩЖ в норме и патологии.

Как правило, повышенные или пониженные уровни микроэлементов в опухолевых тканях обсуждаются в плане потенциальной роли этих изменений в канцерогенезе. На наш взгляд, изменения содержания некоторых микроэлементов, непосредственно вовлечённых в функцию органа, могут быть не причиной, а следствием злокачественной трансформации. Например, понижение более чем на математический порядок со-



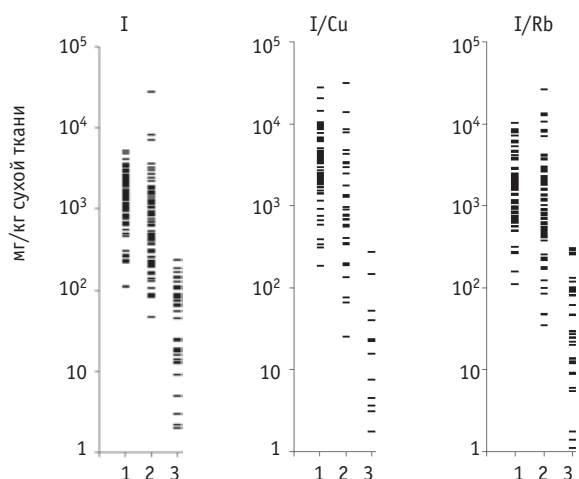


Рис. 1. Индивидуальные значения содержания йода (I), а также отношений содержания I/Cu и I/Rb в образцах ткани здоровой щитовидной железы (1), доброкачественных узлов (2) и злокачественных опухолей (3)

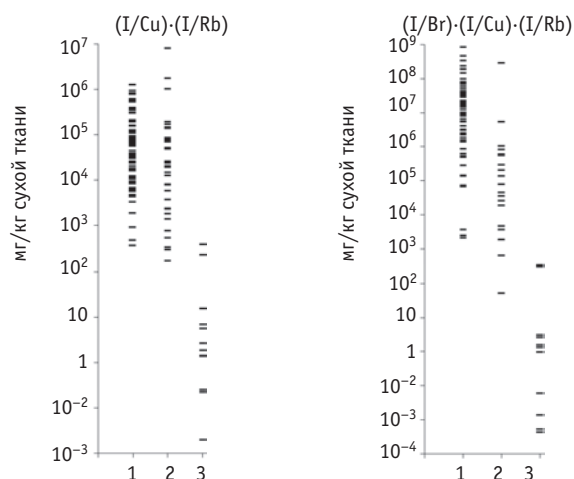


Рис. 2. Индивидуальные значения произведений отношений содержания (I/Cu)·(I/Rb) и (I/Br)·(I/Cu)·(I/Rb) в образцах ткани здоровой щитовидной железы (1), доброкачественных узлов (2) и злокачественных опухолей (3)

держания I в ткани РЩЖ по сравнению с нормой явно свидетельствует о функциональной деградации тиреоцитов при злокачественной трансформации ЩЖ.

Такое существенное снижение содержание I в ткани РЩЖ по сравнению с уровнем этого микроэлемента в здоровой ткани ЩЖ и ДУЩЖ может быть использовано в диагностических целях как опухолевый маркер. Например, если 145 мг/кг сухой ткани принять в качестве верхнего предела содержания I в ткани злокачественных опухолей ЩЖ, то из распределения индивидуальных значений содержания I в норме, а также при ДУЩЖ и РЩЖ (рис.1) можно оценить основные характеристики значимости этого теста в дифференциальной диагностике РЩЖ или ДУЩЖ вместе с нормой (табл. 6): чувствительность =  $87 \pm 5$  %, специфичность =  $94 \pm 2$  %. При расчётах доверительных интервалов учитывалось количество исследованных образцов ткани ЩЖ в норме и патологии согласно таблицам [15]. Другими словами, если содержание I в исследуемом образце не превышает 145 мг/кг сухой ткани, то диагноз РЩЖ может быть поставлен с точностью  $94 \pm 2$  %, а использование I-теста позволяет диагностировать РЩЖ в  $87 \pm 5$  % случаев этого заболевания (чувствительность).

Небольшое улучшение некоторых параметров диагностической значимости может быть достигнуто, если использовать не абсолютные значения содержания йода I в исследуемом образце ткани ЩЖ, а отношения содержания I к содержанию Cu или Rb (табл. 6 и рис. 1).

Следует отметить, что возможность использования отношения содержания I/Br нами не рассматривалась, поскольку Br входит в состав многих транквилизаторов, которые используются в свободном доступе в России. Бесконтрольное использование Br-содержащих транквилизаторов может приводить к непредсказуемым вариациям уровня Br в ЩЖ.

Информационная значимость тестов на основе содержания и отношения содержаний микроэлементов может быть заметно улучшена, если использовать более сложные комбинации рассмотренных выше опухолевых маркеров. Например, использование для диагностических целей произведения отношений содержания микроэлементов (I/Cu)·(I/Rb) или (I/Br)·(I/Cu)·(I/Rb) позволяет выявлять РЩЖ в не менее чем 91–92 % случаев этого заболевания, при специфичности и точности теста на уровне 97–99 % (табл. 6 и рис. 2).

Разработанные методики ЭДРФА позволяет получать надёжные результаты содержания микроэлементов в образцах щитовидной железы, поскольку они не требуют предварительного разрушения образца с целью удаления органической матрицы. Обычно с этой целью используют или сжигание (озоление) образцов в муфельной печи при температуре около 350–500 °С, или их растворение (мокрое сжигание) в кислотах. Этот этап пробоподготовки является критическим для многих аналитических методов, поскольку не исключает трудно контролируемых потерь микроэлементов или их привнесения с используемыми химическими реагентами. Помимо этого, разработанные методики позволяют определять содержание микроэлементов в образцах ткани массой всего несколько миллиграмм. Таким образом, представляется возможным использовать для анализа материалы пункционных тканевых биопсий. Более того, как было показано ранее, с помощью ЭДРФА содержание I в щитовидной железе или в её поражённых участках может быть количественно определено в варианте *in vivo* измерений [13, 14].

Следует отметить, что современные приборы для ЭДРФА позволяют одновременно определять содержание Br, Cu, Fe, I, Rb, и Sr в материале пункционной биопсии очага поражения щитовидной железы в те-

чение 1–2 мин. Таким образом, предложенный метод диагностики, обеспечивая высокие диагностические показатели, является экспрессным и высокопроизводительным. Более того, использование содержания химических элементов в качестве маркёров РЩЖ открывает новые возможности для разработки *in vivo* методов, пригодных для скрининга злокачественной трансформации щитовидной железы в эндемичных по зубу регионах.

### Выводы

1. При узловых образованиях ЩЖ доброкачественной и злокачественной природы происходят изменения в элементном составе ткани, характеризующиеся снижением содержания I и повышением содержания Br, Cu, Rb и Sr в разной степени. При этом различия в содержании I, в отношениях содержания I/Cu и I/Rb, а также в значениях произведений отношений содержания (I/Cu)·(I/Rb) и (I/Br)·(I/Cu)·(I/Rb) являются высокоэффективными маркерами РЩЖ.

2. Разработанные методики ЭДРФА с возбуждением рентгеновской флуоресценции фотонами радионуклидных источников излучения являются адекватным аналитическим инструментом для неинвазивного определения Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr, и Zn в образцах здоровой и пораженной ткани ЩЖ, включая материал пункционных тканевых биопсий.

3. Использование содержания химических элементов в качестве маркёров РЩЖ открывает новые возможности для разработки *in vivo* методов, пригодных для скрининга злокачественной трансформации щитовидной железы в эндемичных по зубу регионах.

### Благодарность

Авторы выражают глубокую признательность проф. Б.М. Втюрину и проф. В.С. Медведеву (руководителям отделения радиохирургического лечения опухолей головы и шеи Медицинского радиологического научного центра, г. Обнинск), а также доктору Ю. Чопорову (руководителю лаборатории судебно-медицинской экспертизы городской больницы МСО-8, г. Обнинск) за помощь в сборе образцов щитовидной железы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко С.П., Карпинская Е.В., Сидоров С.В. и соавт. Фоновая патология щитовидной железы как прогностический фактор заболеваемости раком щитовидной железы // Бюлл. СО РАМН. 2011. Т. 31. № 6. С. 103–107.
2. Зайчик В.Е., Матвеев Е.Г., Втюрин Б.М., Медведев В.С. Интраитреодный йод в диагностике рака щитовидной железы // Вопр. онкол. 1982. Т. 28. № 3. С. 18–24.
3. Зайчик В.Е., Агаджанян Н.А. Некоторые методологические вопросы медицинской элементологии // Вестн. восстанов. мед. 2004. Т. 3. № 9. С. 19–24.
4. Zaichick V. Medical elementology as a new scientific discipline // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2006. Vol. 269. № 2. P. 303–309.
5. Zaichick S., Zaichick V. Neutron activation analysis of Ca, Cl, Mg, Na, and P content in human bone affected by osteomyelitis or osteogenic sarcoma // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2012. Vol. 293. № 1. P. 241–246.
6. Zaichick V., Zaichick S. The distinction between chondroma and chondrosarcoma using chemical element mass fractions in tumors determined by neutron activation analysis as diagnostic markers // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2016. Vol. 309. № 1. P. 285–293.
7. Zaichick V., Zaichick S. The silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium and zinc contents in human bone affected by Ewing's sarcoma // J. Cancer Tumor Int. 2015. Vol. 2. № 1. P. 21–31.
8. Zaichick S., Zaichick V. The content of silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium, and zinc in osteogenic sarcoma // J. Cancer Ther. 2015. Vol. 6. № 6. P. 493–503.
9. Zaichick V., Zaichick S. The silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium, and zinc contents in human bone affected by chondrosarcoma // J. Hematol. Oncol. Res. 2015. Vol. 1. № 4. P. 25–36.
10. Zaichick S., Zaichick V. Trace elements of normal, benign hypertrophic and cancerous tissues of the human prostate gland investigated by neutron activation analysis // Appl. Radiat. Isot. 2012. Vol. 70. № 1. P. 81–87.
11. Zaichick V., Zaichick S. Instrumental effect on the contamination of biomedical samples in the course of sampling // J. Anal. Chem. 1996. Vol. 51. № 12. P. 1200–1205.
12. Зайчик В.Е., Цисляк Ю.В. Усовершенствованный адсорбционно-криогенный лиофилизатор для консервации биопрепаратов // Лаб. дело. 1981. № 2. С. 100–101.
13. Зайчик В.Е. Использование рентгеновской флуоресценции, возбуждаемой излучением радионуклидных источников в медицине // В сб.: «Ядерно-физические методы элементного анализа в биологии и медицине». Под. ред. А.Ф. Цыба. – Обнинск: НИИМР. 1980. С. 88–102.
14. Зайчик В.Е. Развитие и использование активационных и рентгенофлуоресцентных методов анализа химических элементов в организме человека // Мед. радиол. 1987. Т. 32. № 9. С. 47–50.
15. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. – М.: Наука. 1967. 208 с.

DOI 10.12737/article\_5a2536051fdc29.99266085

**X-Ray Fluorescence Analysis in the Diagnosis of Thyroid Cancer****V.E. Zaichik, G.A. Davydov**

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: vzaichick@gmail.com; gdavydov-mrrc@mail.ru

V.E. Zaichick – Leading Researcher, Prof., Dr. Sc. Biol., PhD Tech., Fellow of the Royal Society of Chemistry;  
G.A. Davydov – Head of the Nuclear Medicine Department, PhD Med.**Abstract**

**Purpose:** Wide distribution of thyroid nodules and high risk of their transformation into malignant tumours specify the urgency of the methods for differential diagnostics used to make true diagnoses in time and to determine the adequate volume of surgical intervention. The aim of the study was to investigate new possibilities of differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules using energy dispersive X-ray fluorescence analysis (EDXRF) of trace element contents in tissue of thyroid lesions.

**Material and methods:** In the samples of thyroid tissue taken from people with intact thyroid gland (mostly died from trauma,  $n = 92$ , mean of age 44 years), as well as in patients with nodular goiter ( $n = 79$ , mean of age 44 years) and thyroid cancer ( $n = 40$ , mean of age 46 years) the contents of bromine (Br), copper (Cu), iron (Fe), iodine (I), rubidium (Rb), strontium (Sr), and zinc (Zn) were measured. To determine these element contents, the methods of EDXRF was developed using encapsulated sources with  $^{109}\text{Cd}$  and  $^{241}\text{Am}$  radionuclides to excite the fluorescence in the samples of thyroid tissue.

**Results:** The accuracy of the developed methods and the reliability of the results obtained in the study were confirmed by the measurements of international certified reference material IAEA H-4 Animal Muscles and the good agreement with data of its certificate. It was found that the Br, Cu, I, Rb, Sr, and Zn contents in malignant and benign thyroid nodules differ from the normal level of these elements in thyroid tissue. The cancer tissue differs for considerably lower content of iodine in comparison with the normal thyroid (almost 23 times on an average) and with the benign thyroid nodules (20 times), and also somewhat lower content of zinc (25 %). At the same time the higher levels of Cu, Rb, and Sr are a more typical composition of thyroid cancer tissue. Finally, it was shown that the level of I content, the ratios I/Cu and I/Rb, as well as the multiplication of the ratios  $(\text{I/Cu}) \cdot (\text{I/Rb})$  and  $(\text{I/Br}) \cdot (\text{I/Cu}) \cdot (\text{I/Rb})$  are highly informative markers of thyroid cancer.

**Conclusion:** The method of EDXRF analysis allow to determine the Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr, and Zn contents in the tissue specimen, obtained by the large-needle biopsy of thyroid nodes, for a few minutes. It provides *in vitro* estimation of these element contents in the biopsy specimens prior to histologic study. The use of the proposed markers such as the level of I content, the ratios I/Cu and I/Rb, as well as the multiplication of the ratios  $(\text{I/Cu}) \cdot (\text{I/Rb})$  and  $(\text{I/Br}) \cdot (\text{I/Cu}) \cdot (\text{I/Rb})$  allow the differentiation of thyroid cancer from benign nodules and normal tissue with sensitivity in the range of 86–100 %, specificity of 89–99 %, and accuracy within 90–99 %.

**Key words:** thyroid goiter, thyroid cancer, chemical elements of thyroid tissue, X-ray fluorescence analysis

**REFERENCES**

1. Shevchenko S.P., Karpinskaya E.V., Sidorov S.V. i soavt. Fonovaya patologiya schitovidnoy zhelezy kak prognosticheskiy faktor zabolevaemosti rakom schitovidnoy zhelezy // Byul. SO RAMN. 2011. T. 31. № 6. P. 103–107.
2. Zaychik V.E., Matveenko E.G., Vtyurin B.M., Medvedev V.S. Intratireoidny yod v diagnostike raka schitovidnoy zhelezy // Vopr. onkol. 1982. T. 28. № 3. P. 18–24.
3. Zaychik V.E., Agadzhanyan N.A. Nekotorye metodologicheskie voprosy meditsinskoy elementologii // Vestn. vosstanov. med. 2004. T. 3. № 9. P. 19–24.
4. Zaichik V. Medical elementology as a new scientific discipline // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2006. Vol. 269. № 2. P. 303–309.
5. Zaichik S., Zaichik V. Neutron activation analysis of Ca, Cl, Mg, Na, and P content in human bone affected by osteomyelitis or osteogenic sarcoma // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2012. Vol. 293. № 1. P. 241–246.
6. Zaichik V., Zaichik S. The distinction between chondroma and chondrosarcoma using chemical element mass fractions in tumors determined by neutron activation analysis as diagnostic markers // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2016. Vol. 309. № 1. P. 285–293.
7. Zaichik V., Zaichik S. The silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium and zinc contents in human bone affected by Ewing's sarcoma // J. Cancer Tumor Int. 2015. Vol. 2. № 1. P. 21–31.
8. Zaichik S., Zaichik V. The content of silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium, and zinc in osteogenic sarcoma // J. Cancer Ther. 2015. Vol. 6. № 6. P. 493–503.
9. Zaichik V., Zaichik S. The silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium, and zinc contents in human bone affected by chondrosarcoma // J. Hematol. Oncol. Res. 2015. Vol. 1. № 4. P. 25–36.
10. Zaichik S., Zaichik V. Trace elements of normal, benign hypertrophic and cancerous tissues of the human prostate gland investigated by neutron activation analysis // Appl. Radiat. Isot. 2012. Vol. 70. № 1. P. 81–87.
11. Zaichik V., Zaichik S. Instrumental effect on the contamination of biomedical samples in the course of sampling // J. Anal. Chem. 1996. Vol. 51. № 12. P. 1200–1205.
12. Zaichik V.E., Tsislyak Yu.V. Uovershenstvovanny adsorbtsionno-kriogeny liofilizator dlya konservatsii biopreparatov // Lab. delo. 1981. № 2. P. 100–101.
13. Zaichik V.E. Ispolzovanie rentgenovskoy fluorestsentsii, vzbuzhdaemoy izlucheniem radionuklidnyh istochnikov v meditsine // V sb.: Yaderno-fizicheskie metody elementnogo analiza v biologii i meditsine. Pod. red. A.F. Tsyba. – Obninsk: NIIMR. 1980. P. 88–102.
14. Zaichik V.E. Razvitie i ispolzovanie aktivatsionnyh i rentgenofluorestsentnyh metodov analiza himicheskikh elementov v organizme cheloveka // Med. radiol. 1987. T. 32. № 9. P. 47–50.
15. Genes V.S. Nekotorye proste metody kiberneticheskoy obrabotki dannyh diagnosticheskikh i fiziologicheskikh issledovaniy. – M.: Nauka. 1967. 208 pp.