

В.Е.Зайчик, Г.А. Давыдов

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ЗДОРОВОЙ ТКАНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ НЕЙТРОННО-АКТИВАЦИОННОГО АНАЛИЗА

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф.Цыба –  
филиал НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Обнинск

Контактное лицо: Владимир Ефимович Зайчик, e-mail: vzaichick@gmail.com

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Исследовать возможности определения содержания химических элементов (ХЭ) в образцах тканей молочной железы (МЖ) с помощью инструментального нейтронно-активационного анализа по короткоживущим радионуклидам (ИНАА-КЖР) и оценить содержание доступных определению ХЭ в тканях здоровой МЖ.

**Материал и методы:** Использовали образцы тканей здоровой МЖ, взятые на аутопсиях у женщин, преимущественно погибших от травм ( $n=38$ ). Для определения содержания ХЭ была разработана методика ИНАА-КЖР, в которой для активации радионуклидов в образцах МЖ использовали нейтроны ядерного реактора, а регистрацию гамма-излучения короткоживущих радионуклидов проводили с помощью гамма-спектрометрии высокого разрешения.

**Результаты:** Разработанная методика ИНАА-КЖР позволила определять в образцах МЖ содержание 8 ХЭ: Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr. Точность разработанной методики и достоверность полученных результатов определения содержания этих ХЭ была подтверждена измерениями международного сертифицированного материала сравнения. Были рассчитаны основные статистические характеристики содержания ХЭ в здоровой МЖ, включая среднее арифметическое ( $M$ ), среднеквадратическое отклонение среднего, стандартную ошибку среднего (SEM), минимальное значение, максимальное значение, медиану, а также перцентили с уровнями 0,025 и 0,975. Показано, например, что средние массовые фракции  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm SEM$ , мг/кг сухой ткани) в здоровой молочной железе женщин составляли: Ca  $128 \pm 14$ , Cl  $1014 \pm 146$ , I  $0,82 \pm 0,11$ , K  $196 \pm 20$ , Mg  $80,0 \pm 9,4$ , Mn  $0,27 \pm 0,04$ , Na  $665 \pm 71$  и Sr  $5,20 \pm 0,75$ . Сопоставление элементного состава МЖ с таковым для цельной крови, мышечной и жировой ткани выявило существенные различия, особенно в содержании I и Sr.

**Выводы:** Разработанная методика ИНАА-КЖР позволяет получать надёжные данные о содержании Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr в образцах ткани МЖ. Показано, что содержание некоторых микроэлементов (например, I и Sr) в ткани молочной железы может быть непосредственно связано с функцией этого органа.

**Ключевые слова:** молочная железа, содержание химических элементов, нейтронно-активационный анализ

**Для цитирования:** Зайчик В.Е., Давыдов Г.А. Определение содержания химических элементов в здоровой ткани молочной железы человека методом нейтронно-активационного анализа // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 64-68. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-64-68

## MEASUREMENT OF SOME CHEMICAL ELEMENTS IN NORMAL HUMAN BREAST TISSUE BY NEUTRON-ACTIVATION ANALYSIS

V. Zaichick, G.A. Davydov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: V. Zaichick, e-mail: vzaichick@gmail.com

### ABSTRACT

**Purpose:** To develop the method of chemical element (ChE) content measurement in samples of breast tissue (BT) using the activation by neutrons of nuclear reactor combined with the high-resolution spectrometry of gamma-radiation of short-lived radionuclides (INAA-SLR), and to investigate ChE contents in normal human mammary gland.

**Material and methods:** In the samples of BT taken from female with intact mammary glands (mostly died from trauma,  $n = 38$ ) the contents of calcium (Ca), chlorine (Cl), iodine (I), potassium (K), magnesium (Mg), manganese (Mn), sodium (Na), and strontium (Sr) were measured. To determine these element contents, the method of INAA-SLR was developed.

**Results:** The accuracy of the developed method 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. The main statistic parameters, including, arithmetic mean, standard deviation, standard error of mean, minimum and maximum values, median, percentiles with 0.025 and 0.975 levels was calculated for ChE contents in the normal BT. It was shown, for example, that means of mass fractions  $\pm$  standard errors of means ( $M \pm SEM$ , mg/kg dry tissue) in normal human mammary gland were: Ca  $128 \pm 14$ , Cl  $1014 \pm 146$ , I  $0,82 \pm 0,11$ , K  $196 \pm 20$ , Mg  $80,0 \pm 9,4$ , Mn  $0,27 \pm 0,04$ , Na  $665 \pm 71$  и Sr  $5,20 \pm 0,75$ . It was found that the Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr contents in human mammary gland very differ from the normal level of these elements in whole blood, muscle and adipose tissue, particularly in contents of I and Sr.

**Conclusion:** The method of INAA-SLR allow to obtain the representative data on Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr contents in human BT specimen. It was shown, that such trace elements as I and Sr may be directly involved in the mammary gland function.

**Keywords:** *mammary gland, chemical elements of breast tissue, neutron-activation analysis*

**For citation:** Zaichick V, Davydov GA. Measurement of some chemical elements in normal human breast tissue by neutron-activation analysis. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(2):64-68. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-64-68

## Введение

Исследования молочных желез (МЖ) – одна из актуальнейших проблем современной лучевой диагностики, поскольку в большинстве стран мира, включая Россию, рак МЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин [1, 2]. В то же время, в вопросах диагностики этой патологии существуют большие трудности и противоречия. В частности, широкое использование скрининга с привлечением высокотехнологичных диагностических методов для раннего выявления рака МЖ сопровождается «обвальным» увеличением случайно выявленных образований, требующих квалифицированной дифференциальной диагностики.

Ранее в МРНЦ было обнаружено, что отклонение от нормы содержания и соотношений некоторых химических элементов (ХЭ) в зоне очага поражения органов и тканей является высокоэффективным маркёром злокачественной трансформации. Высокая информативная значимость этих новых опухолевых маркёров была показана на примере диагностики злокачественных опухолей предстательной и щитовидной желез, а также новообразований костной ткани [3–7]. Наличие в ткани МЖ относительно высоких концентраций ХЭ, непосредственно связанных с функцией этого органа, например Са, даёт основание полагать, что определение уровней содержания ХЭ как опухолевых маркёров будет полезным и для диагностики злокачественных новообразований МЖ.

Проводимое в МРНЦ исследование направлено на решение крупной научной проблемы, а именно на разработку нового высокоэффективного способа ранней диагностики рака МЖ. Поиск новых высокоинформативных опухолевых маркёров является одним из основных направлений мировой онкологии [1]. Их востребованность носит планетарный характер. МРНЦ является мировым лидером в поиске маркёров, в качестве которых используются уровни содержания и соотношения ХЭ в области очага поражения. В частности, высокая информативность таких маркёров, обнаруженных и предложенных в МРНЦ для диагностики рака предстательной железы, подтверждена исследованиями, проведёнными в США, Великобритании и Израиле [8–11]. Использование уровней содержания и соотношения ХЭ в качестве опухолевых маркёров позволяет разработать новые высокоэффективные и малоинвазивные методы ранней диагностики онкологических заболеваний, а также открывает перспективы для разработки новых методов лучевой диагностики.

В основе поиска новых опухолевых маркёров лежит сформулированная профессором Зайчиком В.Е. ещё в середине 60-х годов прошлого века гипотеза о наличии тканевого элементного гомеостаза, который существенно деформируется при злокачественной трансформации органов и тканей [12]. Для решения поставленных задач планируется использовать самые современные аналитические технологии на базе ядерно-физических методов, таких как энерго-дисперсионный рентген-флуоресцентный анализ (ЕДФА), инструментальный нейтронно-активационный анализ (ИНАА), атомно-эмиссионный анализ с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрический анализ с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП).

Настоящее исследование преследовало три цели: (1) разработать методику определения содержания ХЭ

в ткани МЖ человека, используя активацию исследуемых образцов ткани нейтронами ядерного реактора с последующей спектрометрией высокого разрешения гамма-излучения образовавшихся короткоживущих радионуклидов (ИНАА-КЖР); (2) с помощью разработанной методики ИНАА-КЖР определить содержание доступных анализу ХЭ в образцах здоровой ткани МЖ; (3) сопоставить уровни содержания ХЭ в ткани МЖ с уровнями этих элементов в крови и некоторых органах человека.

## Материал и методы

Исследовали образцы тканей МЖ, полученные в отделении судмедэкспертизы Городской больницы МСО-8 на аутопсиях 38 женщин (средний возраст  $37 \pm 12$  лет, диапазон 16–55 лет). Большинство этих женщин погибло внезапно преимущественно в результате травмы. Никто из погибших не страдал какими-либо системными или хроническими заболеваниями и никому из них непосредственно перед смертью не проводилось никакого медикаментозного лечения. Период между смертью и временем взятия материала не превышал 24 ч, при этом трупы большую часть времени находились в холодильной камере при  $+5$  °С. Все умершие были жителями Обнинска. Образцы тканей МЖ взвешивали и помещали в полиэтиленовые емкости. После высушивания в замороженном виде до постоянной массы образцы тканей МЖ повторно взвешивали и гомогенизировали.

Для реализации методики ИНАА-КЖР полиэтиленовую ампулу с пробой ткани массой около 20 мг помещали в транспортный контейнер и облучали в горизонтальном канале ядерного реактора ВВР-ц в течение 180 с. Канал оборудован пневматической почтой для быстрой доставки образца в позицию облучения и имеет поток нейтронов на уровне  $1,7 \cdot 10^{13}$  нейтрон·см<sup>-2</sup>·с<sup>-1</sup>. После активации нейтронами пробу дважды подвергали спектрометрическому измерению – через 1 мин и 120 мин после конца облучения. Продолжительность измерений 10 мин и 20 мин соответственно. Измерения проводили на спектрометрической установке, включавшей коаксиальный Ge (Li)-детектор с чувствительным объемом 98 см<sup>3</sup> и спектрометр NUC 8100 с персональным компьютером. Спектрометрическая установка обеспечивала разрешение на уровне 2,9 кэВ на линии 1332 кэВ радионуклида <sup>60</sup>Со.

Измерения проводились относительно способом путём сопоставления результатов измерения исследуемого образца и калибровочных образцов с известным содержанием ХЭ. В качестве калибровочных образцов использовали образцы, приготовленные из смеси особо чистых химических соединений, а также синтетические биологические стандарты на основе фенолоформальдегидной смолы, изготовленные в Институте ядерной физики Грузинской академии наук. Уточнённые нами значения содержания ХЭ в этих стандартах были опубликованы нами ранее [13]. В качестве монитора потока нейтронов использовали диски из тонкой медной фольги.

Для оценки правильности и точности результатов измерений использовали Международный сертифицированный материал сравнения МАГАТЭ CRM IAEA H-4 «Мышцы животных». Десять образцов массой около

20–50 мг, приготовленных из материала этого CRM, были проанализированы в тех же условиях, что и образцы ткани МЖ.

Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерных программ Microsoft Excel. С помощью этого пакета программ были рассчитаны основные статистические характеристики содержания ХЭ, включая среднее арифметическое (М), среднее квадратическое отклонение (SD), стандартную ошибку среднего (SEM), минимальное значение (Мин), максимальное значение (Макс), медиану, а также перцентили с уровнями 0,025 и 0,975.

**Результаты и обсуждение**

Разработанная методика ИНАА-КЖР позволила определить содержание 8 ХЭ в тканях МЖ: Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr. Приемлемое согласие полученных значений с данными сертификата CRM IAEA Н-4 «Мышцы животных» свидетельствовало о достаточной точности результатов измерения массовых фракций Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr в образцах ткани МЖ с помощью разработанной методики ИНАА-КЖР (табл. 1).

Таблица 1

Результаты ИНАА-КЖР содержания Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr в международном сертифицированном материале сравнения CRM IAEA Н-4 «Мышцы животных» (мг/кг сухой ткани)

Table 1

INAA-SLR data of Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, and Sr content (mg/kg, dry mass basis) in certified reference material CRM IAEA Н-4 (animal muscle)

Элемент	Данные сертификата			Наши результаты M±SD
	М	95 % доверительный интервал	Тип значения	
Ca	188	163–213	Информационное	238±59
Cl	1890	1810–1970	Информационное	1950±230
I	0,08	–	Информационное	<1,0
K	15800	15300–16400	Сертифицированное	16200±3800
Mg	1050	990–1110	Сертифицированное	1100±190
Mn	0,52	0,48–0,55	Сертифицированное	0,55±0,11
Na	2060	1930–2180	Сертифицированное	2190±140
Sr	–	–	–	<0,1

**Примечание:** М – среднее арифметическое, SD – среднее квадратическое отклонение среднего, «–» – нет информации

Содержание Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr было определено во всех образцах, поэтому для этих элементов рассчитывали среднее значение массовой фракции (М), стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку среднего (SEM), минимум, максимум, медиану, а также проценти с уровнем 0,025 и 0,0975 (табл. 2). Значения М, SD, и SEM можно использовать для сопоставления данных для разных групп образцов только при условии нормального закона распределения результатов определения содержания ХЭ в исследуемых образцах. Статистически достоверное выявление закона распределения результатов требует больших объёмов выборок, как правило, в несколько сотен образцов, и, поэтому нечасто используется в медико-биологических исследованиях. В проведённом исследовании мы не могли доказать или опровергнуть «нормальность» распределения полученных результатов из-за недостаточного количества исследованных образцов. Поэтому, помимо значений М, SD, и SEM, были рассчитаны такие статистические характеристики, как медиана, диапазон (минимум–максимум) и проценти с уровнем 0,025 и 0,0975, которые право-

мерны при любом законе распределения результатов содержания ХЭ в МЖ.

Таблица 2

Основные статистические характеристики содержания Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr (мг/кг сухой ткани) в нормальной ткани молочной железы

Table 2

Basic statistical parameters of Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, and Sr content (mg/kg, dry mass basis) in the normal breast tissue of females

Элемент	М	SD	SEM	Мин	Макс	Медиана	P=0,025	P=0,975
Ca	128	87	14	18	350	110	31,0	350
Cl	1014	865	146	200	4047	737	203	3092
I	0,82	0,63	0,11	0,103	2,84	0,632	0,207	2,26
K	196	126	20	41,0	670	172	46,6	414
Mg	80,0	57,3	9,4	7,00	223	58,0	13,3	210
Mn	0,269	0,246	0,040	0,054	1,13	0,193	0,0567	1,10
Na	665	435	71	168	1754	563	177	1606
Sr	0,52	0,46	0,08	0,044	2,04	0,34	0,0467	1,53

**Примечание:** М – среднее арифметическое, SD – среднее квадратическое 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

Средние массовые фракции (M±SEM, мг/кг сухой ткани) в молочной железе женщин составляли: Ca 128±14, Cl 1014±146, I 0,82±0,11, K 196±20, Mg 80,0±9,4, Mn 0,27±0,04, Na 665±71 и Sr 5,20±0,75. Полученные результаты хорошо согласуются с медианами опубликованных ранее средних значений содержания этих элементов в ткани здоровой МЖ. При этом следует отметить, что разброс опубликованных средних значений для некоторых из исследованных элементов очень большой и составляет несколько математических порядков. По нашему мнению, плохая сопоставимость данных литературы обусловлена, прежде всего, отсутствием должного контроля точности получаемых результатов. Другой, не менее важной причиной, является то, что подавляющее большинство используемых аналитических методов требуют при подготовке к анализу предварительного разрушения образца с целью удаления органической матрицы. Обычно с этой целью используют или сжигание («озоление») образцов в муфельной печи при температуре около 350–600 °С, или их растворение (мокрое сжигание) в кислотах при высоких температурах. Этот этап подготовки проб является критическим для многих аналитических методов, поскольку не исключает трудно контролируемых потерь ХЭ или их привнесения с используемыми для деструкции образцов химических реагентами [14–17].

Разработанная методика ИНАА-КЖР позволяет получать надёжные результаты содержания ХЭ в образцах тканей МЖ, поскольку она является чисто инструментальной и не требует предварительного разрушения образца с целью удаления органической матрицы. Другим важным преимуществом разработанной методики является возможность определения содержания ХЭ в образцах массой всего несколько миллиграмм. Таким образом, представляется возможным использовать для анализа материалы пункционных тканевых биопсий.

Полученные данные для ткани здоровой МЖ были сопоставлены с данными литературы о содержании ХЭ в цельной крови, мышечной и жировой ткани человека [18, 19]. При этом для пересчёта результатов на сухую массу использовали данные о содержании воды в цельной крови, мышечной и жировой ткани, представлен-

ные в докладе № 23 Международной комиссии по радиационной защите [20]. Проведённое сопоставление (табл. 3) показало, что по содержанию Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr ткань МЖ существенно отличается от цельной крови, мышечной и жировой ткани. Особенно обращает внимание повышенное содержание I и Sr. Так, например, содержание I и Sr в ткани МЖ более чем в 3 раза превышает концентрацию этого элемента в цельной крови, а содержание Sr более чем на математический порядок выше уровня этого элемента в жировой ткани. Таким образом, вовлечённость, по меньшей мере, таких микроэлементов, как I и Sr, в функцию молочной железы представляется вполне реальной.

### Заключение

Разработанная методика ИНАА-КЖР позволяет получать надёжные данные о содержании Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr в образцах ткани МЖ. Содержание некоторых микроэлементов (например, I и Sr) в ткани молочной железы может быть связано с функцией этого органа. Этот феномен необходимо учитывать в исследованиях по этиологии патологий молочной железы, а также при разработке способов дифференциальной диагностики заболеваний этого органа, например доброкачественных и злокачественных опухолей железы, основанных на исследовании элементного состава очага поражения.

Таблица 3

Сопоставление содержания Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr в нормальной ткани молочной железы с содержанием этих элементов в крови, мышечной и жировой ткани (мг/кг сухой ткани)

Table 3

Contents of Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, and Sr in the normal breast tissue of females in comparison with levels of these element in human blood, muscle, and adipose tissue (mg/kg, dry mass basis)

Элемент	Наши результаты	Данные литературы*			Отношения		
	Молочная железа I	Кровь [18] II	Мышцы [18] III	Жировая ткань [19] IV	I/II	I/III	I/IV
Ca	128	300	182	35,6	0,43	0,70	3,6
Cl	1014	14430	3002	—	0,070	0,34	—
I	0,82	0,25	—	—	3,28	—	—
K	196	8110	11136	117	0,024	0,018	1,68
Mg	80,0	190	905	6,5	0,42	0,088	12,3
Mn	0,269	0,045	0,291	<0,005	5,98	0,92	>53,8
Na	665	9845	3745	337	0,068	0,178	1,97
Sr	0,52	0,15	0,20	0,044	3,47	2,60	11,8

**Примечание:** для крови и мышечной ткани представлены медианы опубликованных в работе [18] средних значений, а для жировой ткани приведены средние значения

### Благодарность

Авторы выражают глубокую признательность С. Моисееву (патологоанатому лаборатории судебно-медицинской экспертизы Городской больницы МСО-8, г. Обнинск) за помощь в сборе образцов молочной железы.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Губанов Р.А., Сафин К.Р., Сафина С.З., Байкеев Р.Ф. Оценка информативности определения онкомаркеров при раке молочной железы // Креативная хирургия и онкология. 2011. № 1. С. 59-67.
- White A.J., O'Brien K.M., Niehoff N.M., Carroll R., Sandler D.P. Metallic Air Pollutants and Breast Cancer Risk in a Nationwide Cohort Study. *Epidemiology*. 2019. V.30, No. 1. P. 20-28.
- Зайчик В.Е., Втюрин Б.М., Жербин Е.А., Матвеев Е.Г. Способ дифференциальной диагностики рака щитовидной железы: А. с. № 619859 СССР: МПК5 G01N33/16. НИИ медицинской радиологии АМН СССР // Бюлл. 30. № 2429566. Оpubл. 15.08.1978.
- Бизер В.А., Жербин Е.А., Зайчик В.Е., Калашников В.М., Прошин В.В. Способ диагностики новообразований костей: А. с. № 677748 СССР: МПК5 A61B10/00. НИИ медицинской радиологии АМН СССР // Бюлл. 29. № 2445679. Оpubл. 16.04.1979.
- Дунчик В.Н., Жербин Е.А., Зайчик В.Е., Леонов А.И., Свиридова Т.В. Способ дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей предстательной железы: А. с. № 764660 СССР: МПК5 A61B10/00. НИИ медицинской радиологии АМН СССР // Бюлл. № 35. № 2537192. Оpubл. 23.09.1980.
- Зайчик В.Е., Цыб А.Ф., Дунчик В.Н., Свиридова Т.В. Способ диагностики заболеваний предстательной железы: А. с. № 997281 СССР: МПК5 A61B10/00. НИИ медицинской радиологии АМН СССР // Не подлежит опубликованию в открытой печати. № 3267411. Зарегистр. 14.10.1982.
- Зайчик В.Е., Цыб А.Ф., Втюрин Б.М., Медведев В.С. Способ диагностики скрытого рака щитовидной железы: А. с. № 1096776 СССР: МПК5 A61B10/00, G01N33/48. НИИ институт медицинской радиологии АМН СССР // Бюлл. № 44. № 3407081. Оpubл. 30.11.1985.
- Shilstein S.Sh., Cortesi M., Breskin A., Chechik R., Vartsky D., Raviv G., Kleinman N., Ramon J., Kogan G., Gladyshev V., Moriel E., Huszar M., Volkov A., Fridman E. Prostatic Zn Determination for Prostate Cancer Diagnosis // *Talanta*. 2006. No. 70. P. 914-921.
- Costello L.C., Franklin R.B., Feng P., Tan M., Bagasra O. Zinc and Prostate Cancer: a Critical Scientific, Medical and Public Interest Issue (United States) // *Cancer Causes Control*. 2005. No. 16. P. 901-915.
- Cortesi M., Fridman E., Volkov A., Shilstein S.Sh., Chechik R., Breskin A., Vartsky D., Kleiman N., Kogan G., Moriel E., Gladyshev V., Huszar M., Ramon J., Raviv G. Clinical Assessment of the Cancer Diagnostic Value of Prostate Zn: A Comprehensive Needle-Biopsy Study // *The Prostate*. 2008. No. 68. P. 994-1006.
- Costello L.C., Franklin R.B. Prostatic Fluid Electrolyte Composition for the Screening of Prostate Cancer: a Potential Solution to a Major Problem // *Prostate Cancer Prostate Dis*. 2009. V.12, No. 1. P. 17-24.
- Zaichick V. Medical Elementology as a New Scientific Discipline // *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 2006. V.269, № 2. P. 303-309.
- Zaichick V. Applications of Synthetic Reference Materials in the Medical Radiological Research Centre // *Fresenius J. Anal. Chem*. 1995. No. 352. P. 219-223.
- Zaichick V., Zaichick S. Instrumental Effect on the Contamination of Biomedical Samples in the Course of Sampling // *Journal of Analytical Chemistry*. 1996. V.51, No. 12. P. 1200-1205.
- 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*. Vienna: IAEA, 1997. P. 123-133.
- Zaichick V., Zaichick S. INAA Applied to Halogen (Br and I) Stability in Long-Term Storage of Lyophilized Biological Materials // *J. Radioanal Nucl. Chem*. 2000. V.244, No. 2. P. 279-281.
- Zaichick V. Losses of Chemical Elements in Biological Samples under the Dry Ashing Process // *Trace Elements in Medicine*. 2004. No. 5. P. 17-22.

18. Iyengar G.V., Kollmer W.E., Bowen H.G.M. The Elemental Composition of Human Tissues and Body Fluids. A Compilation of Values for Adults. Weinheim-New York: Verlag Chemie, 1978. 151 p.
19. Kizalaite A., Brimiene V., Brimas G., Kiuberis J., Tautkus S., Zarkov A., Kareiva A. Determination of Trace Elements in Adi-

- pose Tissue of Obese People by Microwave-Assisted Digestion and Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry // Biol. Trace Elem. Res. 2019. V.189, No. 1. P. 10-17.
20. Человек. Медико-биологические данные. М.: Медицина, 1977. 496 с.

## REFERENCES

1. Gubanov R.A., Safm K.R., Safina S.Z., Baykeev R.F. Evaluation of the Information Content of the Definition of Cancer Markers in Breast Cancer. *Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya = Creative Surgery and Oncology*. 2011;1:59-67 (In Russ.).
2. White A.J., O'Brien K.M., Niehoff N.M., Carroll R., Sandler D.P. Metallic Air Pollutants and Breast Cancer Risk in a Nationwide Cohort Study. *Epidemiol.* 2019;30;1:20-28. DOI:10.1097/EDE.0000000000000917.
3. Zaichick V.Ye., Vtyurin B.M., Zherbin Ye.A., Matveyenko Y.G. *Sposob Differentsialnoy Diagnostiki Raka Shchitovidnoy Zhelezy = The Certificate on the Method of Differential Diagnosis of Thyroid Cancer*. № 619859 of the USSR. 1978 (In Russ.).
4. Bizer V.A., Zherbin Ye.A., Zaichick V.Ye., Kalashnikov V.M., Proshin V.V. *Sposob Diagnostiki Novoobrazovaniy Kostey = The Certificate on the Method of Diagnosis of Bone Tumors*. № 677748 of the USSR. 1979 (In Russ.).
5. Dunchik V.N., Zherbin Ye.A., Zaichick V.Ye., Leonov A.I., Sviridova T.V. *Sposob Differentsialnoy Diagnostiki Zlokachestvennykh i Dobrokachestvennykh Opukholey Predstatelnoy Zhelezy = The Certificate for the Method of Differential Diagnosis of Malignant and Benign Prostate Tumors*. № 764660 of the USSR. 1980 (In Russ.).
6. Zaichick V.Ye., Tsyb A.F., Dunchik V.N., Sviridova T.V. *Sposob Diagnostiki Zabolevaniy Predstatelnoy Zhelezy = The Certificate for the Method of Diagnosis of Prostate Diseases*. № 997281 of the USSR. Not Subject to Publication in the Open Press. 1982. (In Russ.).
7. Zaichick V.Ye., Tsyb A.F., Vtyurin B.M., Medvedev V.S. *Sposob Diagnostiki Skrytogo Raka Shchitovidnoy Zhelezy = The Certificate for the Method of Diagnosis of Latent Thyroid Cancer*. № 1096776 of the USSR. 1985 (In Russ.).
8. Shilstein S.Sh., Cortesi M., Breskin A., Chechik R., Vartsky D., Raviv G., Kleinman N., Ramon J., Kogan G., Gladyshev V., Moriel E., Huszar M., Volkov A., Fridman E. Prostatic Zn Determination for Prostate Cancer Diagnosis. *Talanta*. 2006;70:914-921. DOI:10.1016/j.talanta.2006.05.053.
9. Costello L.C., Franklin R.B., Feng P., Tan M., Bagasra O. Zinc and Prostate Cancer: a Critical Scientific, Medical and Public Interest Issue (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16:901-915. DOI: 10.1007/s10552-005-2367-y.
10. Cortesi M., Fridman E., Volkov A., Shilstein S.Sh., Chechik R., Breskin A., Vartsky D., Kleiman N., Kogan G., Moriel E., Gladyshev V., Huszar M., Ramon J., Raviv G. Clinical Assessment of the Cancer Diagnostic Value of Prostate Zn: A Comprehensive Needle-Biopsy Study. *The Prostate*. 2008;68:994-1006.
11. Costello L.C., Franklin R.B. Prostatic Fluid Electrolyte Composition for the Screening of Prostate Cancer: a Potential Solution to a Major Problem. *Prostate Cancer Prostate Dis.* 2009;12;1:17-24. DOI: 10.1038/pcan.2008.19.
12. Zaichick V. Medical Elementology as a New Scientific Discipline. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2006;269;2:303-309. https://doi.org/10.1007/s10967-006-0383-3.
13. Zaichick V. Applications of Synthetic Reference Materials in the Medical Radiological Research Centre. *Fresenius J. Anal. Chem.* 1995;352:219-223. https://doi.org/10.1007/BF00322330.
14. Zaichick V., Zaichick S. Instrumental Effect on the Contamination of Biomedical Samples in the Course of Sampling. *Journal of Analytical Chemistry*. 1996;51;12:1200-1205. DOI: 10.4236/jct.2017.82011.
15. 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*. Vienna, IAEA, P. 123-133.
16. Zaichick V., Zaichick S. INAA Applied to Halogen (Br and I) Stability in Long-Term Storage of Lyophilized Biological Materials. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2000;244;2:279-281. https://doi.org/10.1023/A:1006734114204.
17. Zaichick V. Losses of Chemical Elements in Biological Samples under the Dry Ashing Process. *Trace Elements in Medicine*. 2004;5:17-22.
18. Iyengar G.V., Kollmer W.E., Bowen H.G.M. The Elemental Composition of Human Tissues and Body Fluids. A Compilation of Values for Adults. Weinheim-New York, Verlag Chemie, 1978. 151 p.
19. Kizalaite A., Brimiene V., Brimas G., Kiuberis J., Tautkus S., Zarkov A., Kareiva A. Determination of Trace Elements in Adipose Tissue of Obese People by Microwave-Assisted Digestion and Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019;189;1:10-17. DOI: 10.1007/s12011-018-1450-7.
20. *Chelovek. Mediko-Biologicheskiye Dannyye = Person. Medical and Biological Data*. Moscow, Meditsine Publ., 1977. 496 p. (In Russ.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.