

П.В. Глыбочко,
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор,
директор НИИ уронефрологии и репродуктивного
здоровья человека, ректор Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Д.В. Бутнару,
к.м.н., врач-уролог кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Е.Г. Зезеров,
д.б.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры
биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.Г. Аляев,
д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, заслуженный
деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.Е. Северин,
д.х.н., член-корр. РАМН, профессор, заведующий
кафедрой биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Г.К. Барашков,
д.х.н., доцент, биолог отделения лабораторной
диагностики тяжелых металлов Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

В.А. Варшавский,
д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.З. Винаров,
д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Е.А. Безруков,
д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Е.В. Осипов,
к.б.н., доцент кафедры биохимии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Л.И. Зайцева,
зав. отделением лабораторной диагностики тяжелых
металлов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

P.V. Glybochko,
MD, corresp. member of RAMS,
prof., director of the Research centre of uronephrology
and reproductive health,
rector of the First MSMU named after I.M. Sechenov

D.V. Butnaru,
PhD, urologist of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

E.G. Zezerov,
Doctor of biological sciences, academician of RANS,
prof. of the chair of biochemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

Yu.G. Alyaev,
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored
scientist of RF, head of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

S.E. Severin,
Doctor of chemistry, corresp. member of RAMS, prof.,
head of the chair of biochemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

G.K. Barashkov,
Doctor of chemistry, lecturer, biologist of the department
of laboratory diagnostics of heavy metals
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

V.A. Varshavsky,
MD, prof. of the chair of pathological anatomy
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

A.Z. Vinarov,
MD, prof. of the chair of urology of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

E.A. Bezrukov,
MD, lecturer of the chair of urology of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

E.V. Osipov,
PhD, lecturer of the chair of biochemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

L.I. Zaitzeva,
head of the department of laboratory diagnostics of heavy
metals of the First MSMU named after I.M. Sechenov

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ ПРИ ОПУХОЛЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

MICROELEMENTS DURING THE SWELLING OF PROSTATE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Зиновьевич Винаров, профессор кафедры урологии

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)

Телефон: 8 (499) 248-72-66

Аннотация. Цель исследования — нами более детально представлены итоги анализа концентраций 21 микроэлемента в крови пациентов с разными формами патологии простаты (нам не удалось найти в доступной литературе подобных исследований, включающих изучение такого большого числа микроэлементов при раке и предраковом состоянии предстательной железы). Работа выполнена в клинике урологии и на кафедрах урологии и биохимии, а также в лаборатории диагностики тяжелых металлов клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Annotation. The aim of the research. We have a detailed representation of the results of our analysis of 21 microelement's concentration in blood of patients with different forms of pathology of the prostate. We haven't succeeded in finding similar works on great amount of microelements in prostate cancer and prostate precancer. This work is made in the clinics of urology, on the chairs of urology and biochemistry and in heavy metals diagnosis laboratory of nephrology, medical and professional diseases clinics (of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Ключевые слова. Рак предстательной железы, предрак, простатическая интраэпителиальная неоплазия, микроэлементы.

Key words. The prostate cancer, precancer, prostatic intraepithelial neoplasia, microelements.

ВВЕДЕНИЕ

Развивая и продолжая наши исследования, связанные с некоторыми молекулярными аспектами рака предстательной железы (РПЖ) и начатые около 10 лет тому назад [6], мы еще в 2005 г. проанализировали состояние вопроса о профилактическом антиканцерогенном эффекте ряда витаминов и микроэлементов в отношении онкопатологии простаты [7]. Соответствующие эпидемиологические, экспериментальные и клинические данные внушают определенный оптимизм и частично уже реализуются в мировой медицинской практике.

С 2005 г. [7] мы кратко публикуем свои экспериментальные и клинические результаты о связи между уровнем в крови пациентов витаминов, их производных и микроэлементов и риском развития и прогрессирования РПЖ, в том числе анализируя стадию предрака — простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ПИН ВС) [1, 3, 8, 9, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами произведен анализ концентраций 21 химического микроэлемента в крови у 94 мужчин — пациентов клиники урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с использованием метода атомно-эмиссионной спектроскопии. Пациенты были разделены на 4 группы: рак предстательной железы (26 больных); простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (ПИН ВС), или предрак (26 пациентов); смешанная группа условного контроля (22 пациента — ПИН низкой степени (ПИН НС), доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ), хронический простатит (ХП); контрольная группа из 20 более молодых здоровых мужчин без признаков патологии предстательной железы.

Выявлены наиболее выраженные и статистически достоверные ($p < 0,01$) изменения концентрации в

крови двух микроэлементов: увеличение алюминия — прооксиданта и снижение германия — антиоксиданта при предраке (ПИН ВС) и раке предстательной железы. Можно констатировать, что при канцерогенезе эпителия простаты уровень некоторых химических элементов повышен (например, алюминия как прооксиданта) или понижен (германия, серы, селена как антиоксидантов). Данные изменения зафиксированы уже на стадии предрака без дальнейшего их усиления на стадии сформированного рака предстательной железы.

Обнаружена также тенденция к уменьшению содержания в крови железа, кремния, калия и к увеличению бария при всех видах патологии простаты по сравнению с практически здоровыми мужчинами.

Напомним, что анализ микроэлементов производили у 94 мужчин, которые были разбиты на 4 группы после их клинического и лабораторного обследования:

- 1-я группа (26 пациентов) — рак предстательной железы;
- 2-я группа (26 пациентов) — простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (ПИН ВС) — предрак или ПИН ВС в сочетании с ПИН низкой степени (ПИН НС);
- 3-я группа (22 пациента) — ПИН НС, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хронический простатит (ХП) или их сочетание. Эта группа может рассматриваться как условно контрольная относительно первых двух групп.
- Все мужчины (их возраст колебался от 35 до 81 года, средний — 64 года) были подвергнуты биопсии или трансуретральной резекции простаты (ТУР) с гистологическим исследованием тканевого материала.
- 4-я контрольная группа состояла из 20 здоровых, более молодых мужчин (возраст от 25 до 63 лет, средний — 43 года) без выявленной патологии простаты.

В эти группы не входили мужчины с опухолями других органов или те, кто принимал мультивитаминные препараты, ингибиторы 5 α -редуктазы, мужские половые гормоны или их аналоги, антиандрогены и

агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (гонадолиберина).

Все пациенты подвергались исследованию с использованием стандартного диагностического комплекса, включающего клинические и биохимические анализы крови, определение уровня общего и свободного простатспецифического антигена (ПСА), общий анализ мочи, 3-стаканную пробу, урофлоуметрию, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и трансректальное ультразвуковое исследование простаты (ТРУЗИ) с последующим расчетом плотности ПСА. Некоторым пациентам дополнительно выполнялась динамическая магнитно-резонансная простатовезикулография (ДМРПВГ).

На основании скрининга рака простаты (уровень ПСА, данные ПРИ и ТРУЗИ) пациентам выполняли трансректальную мультифокальную (от 8 до 12 вколов) пункционную биопсию простаты под ультразвуковым контролем. Для этого использовали ультразвуковой сканер «В&К 3535» фирмы ВК-Medical с биплановым секторным механическим ректальным датчиком 6558/T/S с рабочей частотой 7,5 мегагерца.

Свежевзятую цельную венозную кровь (1 мл) для анализа 21 химического элемента помещали в пластиковую пробирку с 200 ед. Na-гепарина и хранили

при -20°C . Уровень натрия гепарина учитывался при дальнейших расчетах. По мере получения достаточного количества образцов (не менее 10) материал подвергали анализу. Образцы переносили в тefлоновые тигли, содержащие смесь из 1 мл концентрированной азотной кислоты (квалификации ос. ч.) и 3 мл 37% перекиси водорода. После сжигания на мармите в течение 2 ч к остатку добавляли 5 мл 5% азотной кислоты и производили анализ методом атомно-эмиссионной спектроскопии в атомно-эмиссионном спектрометре Optima-3000.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщенные результаты анализа 21 микроэлемента в крови изученных пациентов представлены в *табл. 1*. Статистически достоверные отличия по *t*-критерию Стьюдента [2, 10] доказаны в отношении алюминия, германия, серы, селена и некоторых других элементов (*табл. 1 и 2*).

АЛЮМИНИЙ. Концентрация алюминия в 1-й группе (РПЖ) более чем в 10 раз превышала его концентрацию в контрольной 4-й группе. Данные различия являются достоверными ($p < 0,01$). Уровень

Таблица 1. Обобщенные результаты анализа 21 микроэлемента в крови изученных пациентов

Элемент	1. РПЖ		2. ПИН 2, ПИН 2+1		3. ДГПЖ, ПИН 1, ХП		4. Контроль	
	$\bar{X} \pm \sigma\bar{x}$	N	$\bar{X} \pm \sigma\bar{x}$	N	$\bar{X} \pm \sigma\bar{x}$	N	$\bar{X} \pm \sigma\bar{x}$	N
Se $\times 10^{-2}$	$1,20 \pm 0,09$	26	$1,20 \pm 0,05$	25	$1,70 \pm 0,05$	21	$1,11 \pm 0,08$	20
Ca	$48,1 \pm 1,84$	26	$49,7 \pm 2,65$	25	$52,8 \pm 3,29$	21	$52,9 \pm 3,67$	20
Pb $\times 10^{-2}$	$4,61 \pm 0,80$	26	$5,17 \pm 0,82$	25	$4,30 \pm 1,03$	21	$3,52 \pm 0,89$	20
S	$332 \pm 9,2$	26	316 ± 11	25	352 ± 30	21	357 ± 10	20
Cu $\times 10^{-1}$	$4,54 \pm 0,36$	26	$4,04 \pm 0,33$	25	$4,55 \pm 0,37$	21	$4,61 \pm 0,33$	20
Fe	264 ± 9	26	251 ± 6	25	265 ± 8	21	273 ± 9	20
Si $\times 10^{-1}$	$7,32 \pm 3,2$	26	$5,75 \pm 1,73$	25	$2,94 \pm 1,29$	21	$9,30 \pm 2,02$	20
Sr $\times 10^{-3}$	$6,97 \pm 2,39$	26	$7,08 \pm 5,8$	25	$6,55 \pm 1,60$	21	$4,70 \pm 1,38$	20
Co $\times 10^{-3}$	$1,99 \pm 0,95$	26	$1,02 \pm 0,16$	25	$1,16 \pm 0,14$	21	$1,14 \pm 0,20$	20
Al $\times 10^{-2}$	$1,16 \pm 0,32$	26	$1,65 \pm 0,39$	25	$0,56 \pm 0,29$	21	$0,11 \pm 0,02$	20
Mo $\times 10^{-4}$	$12,17 \pm 5,5$	26	$7,30 \pm 2,70$	25	$4,13 \pm 0,40$	21	$4,73 \pm 0,37$	20
Mn $\times 10^{-4}$	$3,75 \pm 0,76$	26	$12,25 \pm 6,76$	25	$1,92 \pm 0,62$	21	$2,88 \pm 1,37$	20
Ba $\times 10^{-4}$	$0,81 \pm 0,25$	26	$2,50 \pm 1,70$	25	$1,48 \pm 0,75$	21	$0,16 \pm 0,05$	20
Cr $\times 10^{-6}$	5 ± 2	26	5 ± 1	25	3 ± 1	21	3 ± 1	20
Ge $\times 10^{-3}$	$2,80 \pm 0,17$	26	$2,60 \pm 0,16$	25	$2,91 \pm 0,14$	21	$3,53 \pm 0,20$	20
K	833 ± 43	26	732 ± 26	25	798 ± 20	21	849 ± 31	20
Na	1421 ± 61	26	1345 ± 74	25	1402 ± 58	21	1395 ± 71	20
Li $\times 10^{-4}$	$5,61 \pm 1,45$	26	$4,94 \pm 0,76$	25	$7,38 \pm 2,93$	21	$3,88 \pm 1,27$	20
Ti $\times 10^{-2}$	$2,77 \pm 1,41$	26	$3,31 \pm 1,78$	21	$9,34 \pm 6,68$	21	$0,34 \pm 0,11$	20
P	113 ± 6	26	108 ± 6	25	111 ± 4	21	122 ± 4	20
Zn	$3,68 \pm 0,19$	26	$3,77 \pm 0,20$	25	$3,55 \pm 0,16$	21	$4,06 \pm 0,36$	20

Примечание. Концентрация химических элементов в крови (мкг/мл) при различных заболеваниях и состояниях эпителия предстательной железы. N — число пациентов в группе, $\bar{X}$ — средняя величина, $\sigma\bar{x}$ — стандартная ошибка средней величины (средняя ошибка).

алюминия во 2-й группе (ПИН ВС) выше, чем в 1-й, однако эти различия недостоверны ($p > 0,05$). Концентрация алюминия при ПИН ВС (2-я группа) достоверно повышена в сравнении с 3-й контрольной ($p < 0,05$) и с 4-й контрольной ($p < 0,01$) группами. Причем уровень алюминия при предраке (ПИН ВС) в 3 раза выше, чем при ДГПЖ (3-я группа), и в 15 раз выше, чем в контрольной 4-й группе, 3-я и 4-я контрольные группы не различаются достоверно между собой по концентрации алюминия (хотя его уровень все-таки выше в 3-й группе (рис. 1).

Таким образом, содержание алюминия в крови увеличено при ПИН ВС в 15 раз, а при РПЖ – в 10 раз. В этом плане известны данные о способности алюминия выступать в роли прооксиданта: он повреждает мембраны путем активации перекисного окисления фосфолипидов мембран (ПОЛ) [13], в том числе в нервной ткани [14], накапливается в эритроцитах крыс, также усиливает ПОЛ и вызывает гемолиз [16].

Полученные нами результаты являются одними из первых, которые могут указывать на вовлеченность алюминия в процессы канцерогенеза предстательной железы.

Таблица 2. Величины t -критерия Стьюдента при попарном сравнении концентраций каждого элемента между разными группами пациентов № 1–4

Элемент	Номера сравниваемых групп пациентов					
	1–2-я	1–3-я	1–4-я	2–3-я	2–4-я	3–4-я
Se	0	4,85	0,74	7,07	0,95	6,25
Ca	0,49	1,24	1,16	0,73	0,70	0,02
Pb	0,48	0,23	0,91	0,66	1,36	0,57
S	1,11	0,63	1,83	1,12	2,76	0,15
Cu	1,02	0,02	0,14	1,02	1,22	0,12
Fe	1,20	0,08	0,70	1,4	2,03	0,66
Si	0,43	1,26	0,52	1,30	1,33	2,65
Sr	0,02	0,14	0,82	0,08	0,39	0,87
Co	1,00	0,86	0,87	0,65	0,46	0,08
Al	0,97	1,38	3,27	2,24	3,94	1,54
Mo	0,79	1,45	1,34	1,16	0,94	1,10
Mn	1,24	1,86	0,55	1,52	1,35	0,63
Ba	0,98	0,84	2,54	0,54	1,37	1,75
Cr	0	0,89	0,89	1,41	1,41	0
Ge	0,85	0,49	2,78	1,45	3,63	2,54
K	2,00	0,73	0,30	2,01	2,89	1,38
Na	0,79	0,22	0,27	0,60	0,48	0,07
Li	0,40	0,54	0,89	0,80	0,71	1,09
Ti	0,23	0,96	1,71	0,87	1,66	1,34
P	0,58	0,27	1,24	0,41	1,94	1,94
Zn	0,32	0,52	0,93	0,85	0,70	1,29

Примечание. Достоверные отличия (выделены жирным шрифтом) при числе степеней свободы $N_a - 2 = 50$: $t > 2,01$ соответствуют $p < 0,05$; $t > 2,68$ соответствует $p < 0,01$ [10].

ГЕРМАНИЙ. Наибольшая концентрация германия отмечена в 4-й контрольной группе, наименьшая – в группе рака и предрака (1-я и 2-я группы). Содержание германия в 1-й группе достоверно меньше, чем в 4-й ($p < 0,01$). Также достоверно уменьшена концентрация германия во 2-й ($p < 0,01$) и 3-й ($p < 0,05$) группах по сравнению с 4-й. Уровень германия несколько ниже при предраке (ПИН ВС), чем при раке, но данные различия недостоверны ($p > 0,05$). Различия между 2-й и 3-й группами также статистически недостоверны.

На основании приведенных данных можно отметить следующую тенденцию: концентрация германия выше в 4-й и 3-й контрольных группах, а при раке и предраке простаты доказано достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня германия.

В отношении германия известно, что он может обладать антиоксидантными свойствами, блокируя в печени мышей индуцированное ПОЛ и активируя антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутазу и каталазу [18]. На других моделях показано противоопухолевое действие германия [12, 17]. Полученные нами результаты о снижении содержания германия в организме человека при канцерогенезе простаты соответствуют этим литературным данным.

СЕРА. В нашей работе отмечена более низкая концентрация серы в группах рака и предрака простаты, чем в группах контроля (рис. 2). Тем не менее достоверные различия получены только между группами предрака (ПИН ВС) и контрольной 4-й группой ($p < 0,01$).

Сера является важным звеном антиокислительной системы человека: это прежде всего цистеин и его производное – глутатион, кофермент A-SH и соответствующие ферменты. Например, глутатионпероксидаза, катализирующая распад перекиси водорода и гидроперекисей жирных кислот и блокирующая тем самым ПОЛ. Для этого фермента восстановленный глутатион является коферментом.

В соответствии с нашими данными можно предполагать, что дефицит серы является одним из факторов ракового перерождения эпителия простаты.

СЕЛЕН. Концентрация селена в крови практически не отличалась у пациентов 1, 2 и 4-й групп, т.е. на стадиях предрака и рака простаты нет отличий от здоровых более молодых мужчин по уровню селена крови (рис. 3).

Если учитывать общепринятый тезис о том, что селен в нормальных пищевых дозах является эффективным антиоксидантом, то интерпретация представленных наших данных является затруднительной. Можно, конечно, предполагать, что у обследованных пациентов пищевая обеспеченность селеном ниже оптимальной [5,15]: в среднем, по нашим данным, 11–17 мкг/л сыворотки крови при минимально допустимом уровне 60–80 мкг/л [4], если такое сравнение правомочно. Это обстоятельство может влиять на интерпретацию полученных данных. Однако следует подчеркнуть, что

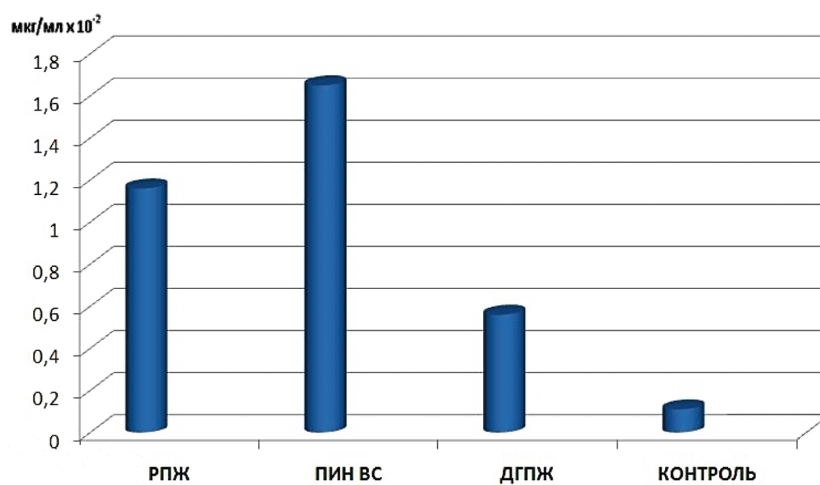
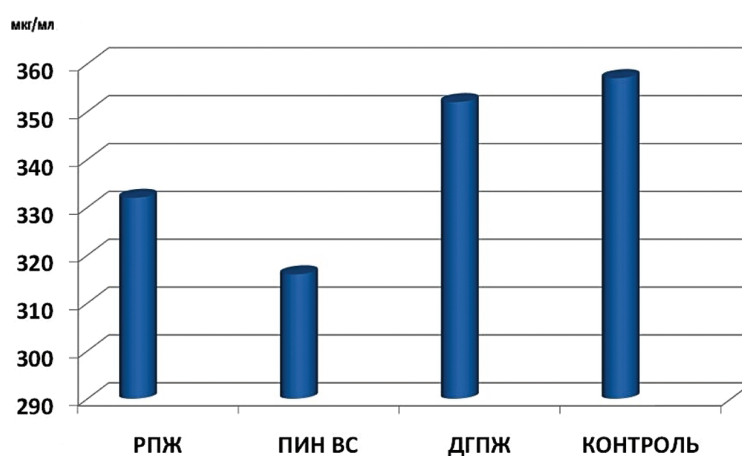
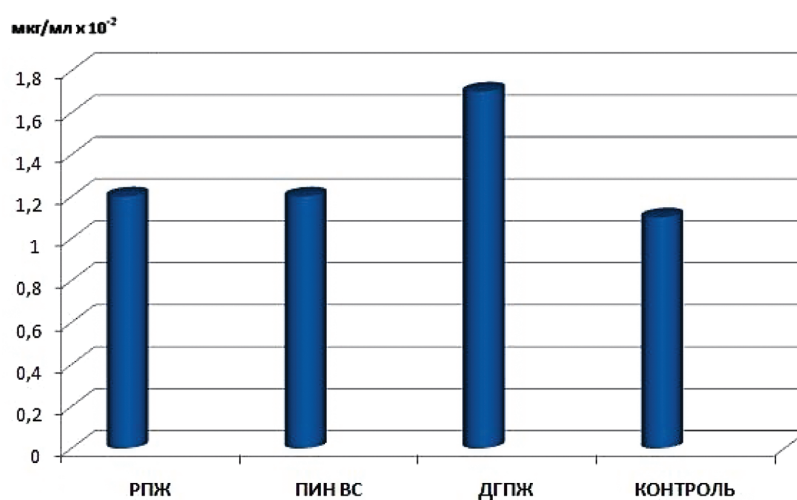
Рис. 1. Содержание алюминия в крови пациентов, мкг/мл x 10⁻²

Рис. 2. Содержание серы в крови пациентов, мкг/мл

Рис. 3. Содержание селена в крови пациентов, мкг/мл x 10⁻²

у пациентов 1-й и 2-й групп (РПЖ и ПИН ВС) уровень селена достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у пациентов 3-й группы — группы условного контроля (ДГПЖ, ПИН НС, ХП) без признаков канцерогенеза простаты. В этой контрольной 3-й группе возраст пациентов со-

ответствует возрасту в сравниваемых 1-й и 2-й группах, в отличие от контрольной 4-й группы более молодых мужчин без признаков уропатологии.

Итак, если учитывать эти обстоятельства, то дефицит селена, как антиоксиданта при РПЖ и ПИН ВС

(1-я и 2-я группы), представляется логичным. Неадекватность контрольной 4-й группы, как группы сравнения, в данном случае подчеркивается и тем, что в 3-й группе относительного контроля (ДГПЖ и др.) содержание селена в крови статистически достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в 4-й контрольной группе более молодых мужчин.

В этом же плане отмечены некоторые различия по другим элементам между двумя контрольными группами: уровень кремния (Si) и германия (Ge) в 3-й группе достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в 4-й группе.

Некоторые отличия между разными группами пациентов наблюдаются и для других 4 элементов. Так, у всех урологических пациентов (1, 2 и 3-я группы) зарегистрированы более низкие концентрации в крови железа, кремния, калия и более высокая концентрация бария по сравнению с практически здоровыми мужчинами (4-я группа). При этом статистически достоверные изменения доказаны для железа ($p < 0,05$) и калия ($p < 0,01$) во 2-й группе (ПИН ВС), для кремния ($p < 0,05$) в 3-й (ДГПЖ и др.) и для бария ($p < 0,05$) в 1-й группе (РПЖ). Указанные данные мы представляем пока как факты без их обсуждения и интерпретации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Следовательно, можно констатировать, что в соответствии с представленными выше данными при канцерогенезе эпителия простаты уровень некоторых химических элементов крови повышается (алюминия как прооксиданта) или понижается (германия, серы, селена как антиоксидантов). Что касается динамики: норма — предрак (ПИН ВС) — рак, то зафиксировано резкое возрастание концентрации алюминия крови при ПИН ВС по сравнению с обоими контролями и отсутствие дальнейшего возрастания его уровня при переходе к РПЖ. Аналогично понижение уровня всех 3 антиоксидантов (германия, серы, селена) происходит уже на стадии предрака — ПИН ВС и дальнейшего достоверного уменьшения их уровня на стадии РПЖ не наблюдается.

Таким образом, по нашим данным, существенное изменение уровня 4 химических элементов (алюминия, германия, серы и селена) в крови больных отмечено уже в процессе предраковых изменений в простате. Конечно, для большей убедительности подобных заключений необходим анализ элементов непосредственно в ткани железы или даже в ее эпителиальных клетках.

Представленные данные о содержании других 17 элементов (см. табл. 1) у 4 групп пациентов могут представлять интерес как справочный материал и как материал для дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Доказан достоверно повышенный уровень ($p < 0,01$) алюминия — прооксиданта в крови больных раком предстательной железы (в 10 раз) и у пациентов при предраке — ПИН ВС (в 15 раз) по сравнению с пациентами со здоровой предстательной железой без признаком ее канцерогенеза.

2. Установлено достоверное ($p < 0,01$) снижение концентрации германия — антиоксиданта в крови в случае рака и предрака по сравнению с пациентами со здоровой простатой. Аналогичные изменения отмечены и для двух других антиоксидантов — серы и селена.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Северин Е.С., Спиричев В.Б. и др. Сывороточные уровни витаминов, каротиноидов, макро- и микроэлементов, продуктов перекисного окисления липидов при заболеваниях простаты: Мат-лы XI съезда урологов России. М., 2007. С. 99–100.
2. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Гос. изд.-во мед. лит.-ры, 1962. 180 с.
3. Бутнару Д., Безруков Е., Спиричев В. и др. Роль антиоксидантов и продуктов перекисного окисления липидов при заболеваниях предстательной железы // Врач. 2006. № 6. С. 24–26.
4. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палея-М, 2001. 549 с.
5. Голубкина Н.А., Соколов Я.А. Роль селена в возникновении и развитии рака простаты // Микроэлементы в медицине. 2001. № 2. С. 17–22.
6. Зезеров Е.Г., Северин Е.С. Молекулярные механизмы рака предстательной железы — перспективы лабораторной диагностики и лечения: Сборник науч. тр. РАЕН к 10-летию РАЕН. М.: Изд-во РАЕН, 2000. С. 92–103.
7. Зезеров Е.Г., Коваленко Н.А., Забежнская О.М. и др. Изучение клинической ценности определения активности теломеразы, ДНК-плоидности, содержания в крови витаминов, микроэлементов и мРНК ПСА-продуцирующих клеток для диагностики простатической интраэпителиальной неоплазии, рака предстательной железы и его микрометастазов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2005. № 3. С. 44–54.
8. Зезеров Е.Г. Рак предстательной железы (молекулярно-биологические аспекты и диагностика) // Биомедицина XXI века: Сборник науч. тр. РАЕН. М.: Изд-во РАЕН, 2008. С. 149–156.
9. Зезеров Е.Г., Поляковский К.А., Забежнская О.М. и др. Молекулярно-биологические маркеры простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН), рака предстательной железы (РПЖ) и его микрометастазов: Сборник мат-лов VI междунар. конф. «Молекулярная медицина и биобезопасность». М., 2009. С. 99–101.

10. Урбах В.Ю. Биометрические методы. М.: Наука, 1964. 415 с.
11. Alyaev Y., Severin E., Spirichev V. et al. Differences in serum concentrations of vitamins E, C, A, lycopene, carotenoids, macro- and microelements, products of lipid peroxidation in various prostate lesions // Eur. Urol. Suppl. 2006. № 5 (2). P. 167, abst. 580.
12. Brutkiewicz R.R., Suzuki F. Biological activities and antitumor mechanism of an immunopotentiating organogermanium compound, Ge-132 // In vivo. 1987. Vol. 1. № 4. P. 189–203.
13. Corvis Y., Korchowiec B., Brezesinski G. et al. Impact of aluminum on the oxidation of lipids and enzymatic lipolysis in monomolecular films at the air/water interface // Langmuir. 2007. Vol. 23. № 6. P. 3338–3348.
14. Esparza J.L., Gomez M., Romeu M. et al. Aluminum-induced prooxidant effects in rats: protective role of exogenous melatonin // J. of pineal research. 2003. Vol. 35. № 1. P. 32–39.
15. Golubkina N.A., Alfthan G.V. The human selenium status in 27 regions of Russia // J. of trace elements in medicine and biology. 1999. Vol. 13. P. 15–20.
16. Guo C.H., Hsu G.S., Lin L.Y. et al. Distribution patterns of trace metals and of lipid peroxidation in plasma and erythrocytes of rat exposed to aluminum // Biological trace element research. 2001. Vol. 101. № 1. P. 61–71.
17. Ming X., Yin H., Zhu Z. Effect of dietary selenium and germanium on the precancerous lesion in rat glandular stomach induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine // Zhonghua wai ke za zhi (Chinese journal of surgery). 1996. Vol. 34. № 4. P. 221–223.
18. Yang M.K., Kim Y.G. Protective role of germanium-132 against paraquat-induced oxidative stress in the livers of senescence-accelerated mice // J. of toxicology and environmental health. 1999. Vol. 58. № 5. P. 289–297.