

Результаты хирургического лечения больных раком желудка при регуляции перекисного окисления липидов антиоксидантным комплексом АК

ГУ “НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова”

Выполнено исследование по оценке степени изменения выраженности хронического пероксидного стресса у радикально оперированных больных раком желудка в динамике хирургического лечения и применения антиоксидантного комплекса АК. Установлено, что дисбаланс между системой антиоксидантной защиты организма и активностью процессов перекисного окисления липидов сохраняется у больных раком желудка на протяжении 2 лет после радикального хирургического вмешательства. Показано наличие обратной зависимости между показателями выраженности хронического пероксидного стресса и выживаемостью больных раком желудка, что служит обоснованием использования антиоксидантного комплекса АК для улучшения результатов хирургического лечения больных раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, перекисное окисление липидов, антиоксидантный комплекс АК.

Эффективность лечения больных раком желудка относится к весьма актуальным и сложным проблемам клинической онкологии. Из всего арсенала применяемых методов лечения в настоящее время основным остается хирургический [1,2,3,4,5]. Совершенствование хирургической техники при данной патологии приближается к пределу своих возможностей, а отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными [6,7,8,9].

Применение комбинированных методов лечения с использованием в качестве дополнительных факторов противоопухолевого воздействия лучевого и/или химиотерапевтического компонентов дает возможность достичь у большинства больных эффекта местного излечения без возникновения местных рецидивов. Однако, к сожалению, значительная часть пациентов с излеченным первичным опухолевым очагом в последующем погибает вследствие развития отдаленных метастазов опухоли, что делает результаты лечения неудовлетворительными [10,11,12,13,14,15,16].

Выполненные к настоящему времени экспериментальные и клинические исследования показали, что многие заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе развитие злокачественных опухолей, сопровождаются окислительным повреждением тканей вследствие образования в них активных форм кислорода, что ведет к стимуляции процессов перекисного окисления липидов [17,18,19,20,21,22,23,24]. Присоединение к этому функциональной недостаточности системы антиокислительной защиты организма ведет к развитию окислительного стресса. Повышение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) сопровождается накоплением в организме свободных радикалов и токсических продуктов перекисидации, приводит к ослаблению барьерной функции биомембран и нарушению нормальной жизнедеятельности клетки и всего организма в целом, в результате чего у больных раком желудка развивается хронический пероксидный стресс [20,25,26,27]. Свободнорадикальная деструкция тканей усугубляется при

проведении противоопухолевого лечения (лучевой и химиотерапии, операции) ?18,19,21?.

Регуляция интенсивности ПОЛ на определенном стационарном уровне осуществляется ферментативными и неферментативными антиоксидантами. Недостаточная обеспеченность организма больных раком желудка биоантиоксидантами во многом усугубляет состояние хронического пероксидного стресса ?28,29,30?. Это приводит к снижению противоопухолевой резистентности организма больного, что рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор ?19,30,31?. Поэтому состояние антиоксидантной обеспеченности организма является решающим фактором, препятствующим развитию неуправляемого свободнорадикального окисления ?18,19,21,32,33,34?.

С учетом изложенного, становится понятным, что основой для разработки патогенетических методов лечения должны быть антиоксиданты – соединения, которые связывают свободные радикалы, предотвращая таким образом повреждение клеточных структур организма ?18,19,20,21,32,33,34,35,36?.

Нами была изучена сравнительная эффективность двух методов лечения больных раком желудка с учетом состояния антиоксидантного статуса больных сравниваемых групп, в частности концентрация ?-токоферола и ретинола, показателей перекисного окисления липидов перед операцией и на протяжении двух лет после проведения радикального хирургического лечения.

Материал и методы

На базе отдела абдоминальной онкопатологии с проктологической группой ГУ “НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова” выполнено исследование, преследовавшее цель повысить эффективность хирургического лечения больных раком желудка путем коррекции состояния перекисного окисления липидов антиоксидантным комплексом витаминов АК.

Всего обследовано 358 больных раком желудка ?В – ???В стадии. Исследование проводилось в двух группах: группе хирургического контроля (I группа, включавшая в себя 269 человек), больным проводилось радикальное хирургическое лечение; основной группе (II группа, включавшая в себя 89 человек), больным проводилось антиоксидантная терапия комплексом АК 1 раз в сутки внутрь в течение 7 суток с последующим выполнением радикальной операции и курсами адъювантной антиоксидантной терапии комплексом АК 2 раза в неделю с 7-х суток после операции в течение 2 лет.

Выживаемость больных раком желудка, включенных в исследование, частота развития местных рецидивов и отдаленных метастазов оценена актуариальным методом “интервальных” расчетов по А.М. Меркову [37].

Биохимические исследования в динамике наблюдения в течение 2 лет проведены у 99 больных, включенных в исследование (у 62 больных группы хирургического контроля, у 37 больных основной группы). Показатели перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, основания Шиффа), концентрация ретинола и ?-токоферола в плазме крови больных раком желудка определялись при их первичном поступлении в стационар, через 7 суток после поступления, а именно – перед операцией, далее каждые 6 месяцев в течение 2 лет после радикального хирургического вмешательства при контрольном обследовании больных.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась традиционными методами с использованием критерия Стьюдента на ЭВМ [38].

Результаты и обсуждение

Как видно из анализа данных концентрации α -токоферола (таблица 1), на протяжении двухлетнего срока наблюдения отмечается статистически достоверное снижение содержания α -токоферола в плазме крови больных контрольной группы по сравнению с исходным содержанием.

Таблица 1

Содержание α -токоферола (мкмоль/л) в плазме крови больных раком желудка в динамике лечения

Группы больных	Временной интервал					
	Исходные данные	Перед операцией	6 мес	1 год	1,5 года	2 г
Хирургич. контроль	19,32±1,09	20,13±1,81	14,83±1,74 *xx	16,08±1,04 *xx	13,53±1,14 ***** ххххх	14,42±1,14 ***
Основная	20,44±2,04	27,21±1,75 ** ++ хххх	20,48±1,15 ++	21,00±1,52 +	19,07±2,26	21,33±1,14 ++

Примечания:

1. *- $p < 0,05$; **- $p < 0,025$; ***- $p < 0,01$; ****- $p < 0,002$; *****- $p < 0,001$ – статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными.

2. +- $p < 0,05$; ++- $p < 0,025$; +++- $p < 0,01$; ++++- $p < 0,002$; +++++- $p < 0,001$ – статистически достоверные различия по сравнению с группой хирургического контроля.

3. х- $p < 0,05$; хх- $p < 0,025$; ххх- $p < 0,01$; хххх- $p < 0,002$; ххххх- $p < 0,001$ – статистически достоверные различия по сравнению с содержанием α -токоферола в плазме крови клинически здоровых лиц (20,0 + 1,4 мкмоль/л).

Так, в контрольной группе через полгода и 2 года после операции концентрация α -токоферола оказалась статистически достоверно ниже исходного содержания на 23,2% и на 25,4% соответственно. Следует отметить, что на протяжении всего послеоперационного периода концентрация α -токоферола у больных контрольной группы статистически достоверно ниже его содержания в плазме крови клинически здоровых людей [39]. Это свидетельствует о хроническом гиповитаминозном состоянии больных контрольной группы, что должно способствовать активации процессов перекисного окисления липидов.

У больных основной группы в результате приема антиоксидантного комплекса АК в течение 7 суток перед операцией отмечено статистически достоверное увеличение содержания α -токоферола на 33,1%, что в 1,4 раза превышало его концентрацию в плазме крови клинически здоровых людей. Увеличение содержания α -токоферола перед операцией и дальнейший прием АК в послеоперационном периоде способствовал стабилизации концентрации антиоксиданта на протяжении 2 лет после операции. На протяжении двухлетнего срока наблюдения содержание α -токоферола в плазме крови больных основной группы статистически достоверно не отличалось от нормы и исходного предоперационного уровня [39].

Исходная концентрация ретинола в обеих группах сравнения статистически достоверно ниже его содержания в плазме крови клинически здоровых лиц, что свидетельствует о недостаточности функциональной активности неферментативного звена антиоксидантной защиты организма больных раком желудка и способствует нарастанию интенсивности процессов перекисного окисления липидов (таблица 2).

Таблица 2

Содержание ретинола (мкмоль/л) в плазме крови больных раком желудка в динамике лечения

Группы больных	Временной интервал				
	Исходные данные	Перед операцией	6 мес	1 год	1,5 года
Хирургический контроль	1,32±0,06 xxxx	1,42±0,10 xxx	1,25±0,15 xxxxx	1,60±0,13 x	1,46±0,12 xxx
Основная	1,46±0,12 xxx	2,00±0,21 * ++	1,76±0,16 +	1,93±0,09 ***	2,27±0,15 ****+++

Примечания:

1. *-p<0,05; **-p<0,025; ***-p<0,01; ****-p<0,002; *****-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными.

2. +-p<0,05; ++-p<0,025; +++-p<0,01; ++++-p<0,002; +++++-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с группой хирургического контроля.

3. x-p<0,05; xx-p<0,025; xxx-p<0,01; xxxx-p<0,002; xxxxx-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с содержанием ретинола в плазме крови клинически здоровых лиц (2,10 + 0,20 мкмоль/л).

Применение комплекса АК до операции статистически достоверно увеличивает содержания ретинола на 36,9% перед хирургическим вмешательством по сравнению с его исходным уровнем. Содержание ретинола в этот срок наблюдения статистически достоверно не отличалось от его концентрации у клинически здоровых людей, то есть нормализовалось [39].

В результате приема антиоксидантного комплекса АК через год, полтора, два года после операции содержание ретинола статистически достоверно превышало исходный уровень на 32,2%, 55,5%, 52,7% соответственно и не отличалось от нормы в

данные сроки наблюдения [39]. Стабильная нормализация содержания ретинола через 6 месяцев после хирургического лечения не может не препятствовать нарастанию интенсивности процессов ПОЛ.

При анализе динамики изменения концентрации ретинола в плазме крови больных раком желудка контрольной группы не отмечено статистически достоверных различий его содержания во все сроки наблюдения относительно исходных данных. Во все сроки наблюдения содержание ретинола статистически достоверно ниже его концентрации в плазме крови клинически здоровых лиц. Так, через 6 месяцев, 1 год, 1,5 года, 2 года после радикального хирургического вмешательства концентрация ретинола в плазме крови больных контрольной группы была ниже содержания ретинола в плазме крови клинически здоровых людей на 40,5%, 23,8%, 30,5%, 27,6% соответственно [39].

В противоположность этому у больных основной группы во все сроки наблюдения до двух лет после операции включительно в плазме крови не выявлено статистически достоверных различий концентрации α -токоферола и ретинола относительно его содержания у клинически здоровых лиц [39]. Следовательно, в результате антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде нормализуется содержание α -токоферола и ретинола, что приводит к нормализации неферментативного звена антиоксидантной системы и должно стабилизировать процессы свободнорадикального окисления на низком уровне.

Исходная концентрация первичных продуктов ПОЛ у больных обеих групп 1,5 раза достоверно превышала содержание диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови практически здоровых людей (таблица 3).

Таблица 3

Содержание диеновых конъюгатов (усл.ед./мл) в плазме крови больных раком желудка в динамике лечения

Группы больных	Временной интервал					
	Исходные данные	Перед операцией	6 мес	1 год	1,5 года	2 г
Хирургический контроль	2,16±0,13 ххххх	2,11±0,18 ххххх	2,19±0,13 ххххх	2,53±0,40 хх	2,18±0,18 ххххх	2,05 х
Основная	2,18±0,23 ххххх	2,10±0,16 ххххх	1,59±0,13 * ++	1,75±0,17 х	1,34±0,25 ** +	1,31 **

Примечания:

1. *-p<0,05; **-p<0,025; ***-p<0,01; ****-p<0,002; *****-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными.
2. +-p<0,05; ++-p<0,025; +++-p<0,01; ++++-p<0,002; +++++-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с группой хирургического контроля.
3. х-p<0,05; хх-p<0,025; ххх-p<0,01; хххх-p<0,002; ххххх-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с содержанием ДК в плазме крови клинически здоровых лиц (1,40 + 0,03 усл.ед./мл).

Причем через 6 месяцев, 1 год, 1,5 года, 2 года после радикального хирургического вмешательства концентрация диеновых конъюгатов в плазме крови больных контрольной группы статистически достоверно превышала норму в 1,6 раза, в 1,8 раза, в 1,6 раза и в 1,5 раза соответственно [39].

Несмотря на выполненное радикальное хирургическое вмешательство, на протяжении двухлетнего периода наблюдения в плазме крови больных контрольной группы сохраняется повышенное содержание молекул с двумя сопряженными связями

(диеновых конъюгатов), что является неблагоприятным прогностическим признаком, так как распад ДК приводит к образованию вторичных продуктов ПОЛ, тем самым, вызывая дальнейшую стимуляцию процессов свободно-радикального окисления.

В результате антиоксидантной коррекции комплексом АК через полгода после хирургического вмешательства в плазме крови больных основной группы отмечено статистически достоверное снижение уровня ДК на 27,1%, а через 1,5 и 2 года после операции – на 38,5% и 39,9% соответственно (по сравнению с исходным уровнем). В эти сроки наблюдения содержание первичных продуктов ПОЛ у больных основной группы не отличалось от нормы. Нормализация уровня ДК вследствие антиоксидантной терапии свидетельствует об ослаблении интенсивности процессов свободнорадикального окисления у больных основной группы уже через 6 месяцев после операции [39]. Такое влияние антиоксидантной терапии может привести к улучшению отдаленных результатов лечения больных раком желудка [21].

Об интенсивности процессов ПОЛ у больных раком желудка сравниваемых групп весьма информативно можно судить по изменению содержания малонового диальдегида (МДА) в плазме крови в динамике лечения (таблица 4).

Видно, что исходное содержание МДА у больных обеих групп статистически достоверно превышало средний показатель нормы в 2 раза [39]. Негативное влияние системного действия опухоли и операционного стресса на организм больного сохраняется в течение всего двухлетнего периода наблюдения. Так, у больных контрольной группы содержание МДА в плазме крови, несмотря на выполненное радикальное хирургическое вмешательство, статистически достоверно превышает исходный уровень: через 6 месяцев после операции – в 2 раза, через год – в 1,5 раза, а через 1,5 и 2 года – в 1,4 раза.

Таблица 4

Содержание малонового диальдегида (усл.ед./мл) в плазме крови больных раком желудка в динамике лечения

Группы больных	Временной интервал				
	Исходные данные	Перед операцией	6 мес	1 год	1,5 года
Хирургич. контроль	7,56±0,48 ххххх	7,66±0,61 ххххх	15,46±0,65 **** ххххх	11,36±1,25 *** ххххх	10,57±1,29 * хххх
Основная	7,93±0,59 ххххх	5,92±0,54 ** + ххххх	4,39±0,58 **** ++++	5,66±0,38 *** +++++ ххххх	5,79±0,36 *** +++ ххххх

Примечания:

1. *-p<0,05; **-p<0,025; ***-p<0,01; ****-p<0,002; *****-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными.

2. +-p<0,05; ++-p<0,025; +++-p<0,01; ++++-p<0,002; +++++-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с группой хирургического контроля.

3. х-p<0,05; хх-p<0,025; ххх-p<0,01; хххх-p<0,002; ххххх-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с содержанием МДА в плазме крови клинически здоровых лиц (3,57 + 0,08 усл.ед./мл).

Применение комплекса АК в течение 7 суток предоперационного периода у больных раком желудка вызывает статистически достоверное снижение содержания МДА на 25,3%. Выраженные антиоксидантные свойства комплекса АК являются достаточными для профилактики активации процессов ПОЛ вследствие операционной травмы. Дальнейшая антиоксидантная терапия комплексом АК, проводимая у оперированных больных раком желудка в течение 2 лет, способствует статистически достоверному снижению уровня МДА относительно исходных данных, а именно: к 6 месяцам наблюдения – в 1,8 раза, к 12 месяцам – в 1,4 раза, к 18 месяцам – в 1,4 раза, а по истечении двух лет после операции – в 1,9 раза. Это должно способствовать восстановлению структурно-функционального состояния мембран и других элементов

клеток тканей организма от свободнорадикальных повреждений, обусловленных системным действием опухоли на организм и операционной травмой.

Отмечено отсутствие статистически достоверных различий по содержанию МДА в плазме крови больных основной группы через 6 месяцев и через 2 года после операции по сравнению с нормой [39]. У больных раком желудка контрольной группы (только хирургическое лечение) даже после радикальной операции продолжает оставаться активированным процесс свободнорадикального окисления липидов. Так, по истечении полугода, года, через 1,5 и 2 года после операции содержание МДА в плазме крови пациентов этой группы статистически достоверно превышало соответствующий показатель у клинически здоровых лиц в 4,3 раза, 3,2 раза, в 3 и в 2,9 раза соответственно, что является неблагоприятным прогностическим фактором.

Анализ содержания конечных продуктов перекисного окисления липидов в зависимости от метода лечения больных раком желудка выявил статистически достоверное снижение содержания оснований Шиффа (ОШ) в плазме крови больных основной группы (таблица 5).

Таблица 5

Содержание оснований Шиффа (усл.ед./мл) в плазме крови больных раком желудка в динамике лечения

Группы больных	Временной интервал					
	Исходные данные	Перед операцией	6 мес	1 год	1,5 года	2 г
Хирургический контроль	7,42±0,42	7,28±0,57	9,59±0,77 ** х	9,65±0,94 * х	8,41±0,74	9,89 **
Основная	7,29±0,52	5,54±0,47 ** ++	5,62±0,43 ** +++++	5,09±0,69 ** +++	5,61±0,50 * ++	5,63 ** +

Примечания:

1. *-p<0,05; **-p<0,025; ***-p<0,01; ****-p<0,002; *****-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными.

2. +-p<0,05; ++-p<0,025; +++-p<0,01; ++++-p<0,002; +++++-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с группой хирургического контроля.

3. х-p<0,05; хх-p<0,025; ххх-p<0,01; хххх-p<0,002; ххххх-p<0,001 – статистически достоверные различия по сравнению с содержанием ОШ в плазме крови клинически здоровых лиц (7,00 + 0,8 усл.ед./мл).

Так, через 7 суток антиоксидантной терапии, перед операцией, у больных основной группы концентрация оснований Шиффа снизилась в 1,3 раза по сравнению с исходными данными, что уменьшает вероятность инициации процессов ПОЛ вследствие операционной травмы. Дальнейшее применение антиоксидантного комплекса после операции приводит к стабилизации содержания ОШ на стационарном низком уровне. Во все сроки послеоперационного наблюдения за больными содержание ОШ у больных основной группы соответствовало уровню ОШ в плазме крови клинически здоровых людей [39].

В плазме крови больных контрольной группы, несмотря на выполнение радикального хирургического вмешательства, в послеоперационном периоде отмечено нарастание выраженности процессов свободнорадикального окисления липидов. Выявлено статистически достоверное повышение уровня конечных продуктов ПОЛ через 6 месяцев, 1 год, и 2 года после операции в 1,3 раза

(относительно исходного уровня) и в 1,4 раза (относительно содержания ОШ в плазме крови клинически здоровых людей) [39].

Снижение содержания конечных продуктов ПОЛ в плазме крови радикально оперированных больных раком желудка на фоне применения антиоксидантной терапии свидетельствует об уменьшении выраженности процессов свободнорадикального окисления липидов и должно благоприятно отразиться на отдаленных результатах лечения.

Основным критерием оценки эффективности любого противоопухолевого воздействия служат отдаленные результаты лечения онкологических больных. В связи с этим нами проанализированы результаты лечения 269 больных раком желудка группы хирургического контроля и 89 больных основной группы.

Данные о выживаемости операбельных больных раком желудка IВ – IIIВ стадий в зависимости от примененного вида лечения представлены в таблице 6.

Таблица 6

3-х летняя выживаемость (%) операбельных больных раком желудка IВ – IIIВ стадий в зависимости от вида лечения

Срок наблюдения (годы)	Хирургический контроль	Основная группа
1	85,9 ± 2,5	81,5 ± 4,5
2	67,8 ± 4,0	75,5 ± 5,4
3	58,3 ± 5,1	75,5 ± 5,4 *

Примечание – * статистически достоверные различия по сравнению с группой хирургического контроля ($p < 0,025$).

Антиоксидантная терапия, проводимая в течение 2 лет, позволила статистически достоверно улучшить результаты 3-летней выживаемости на 17,2%

Основным фактором, оказывающим влияние на выживаемость больных, по-прежнему остается частота прогрессирования опухолевого процесса. Большинство авторов указывают на то, что генерализация опухолевого процесса является основной причиной летального исхода у больных раком желудка после радикально проведенного хирургического лечения [1,2,3,40].

У большинства больных раком желудка, которым проведено хирургическое или комбинированное лечение, генерализация опухолевого процесса проявляется развитием отдаленных метастазов, затем следуют местные рецидивы рака желудка (таблица 7).

Применение антиоксидантного комплекса АК способствует снижению риска развития местных рецидивов у операбельных больных раком желудка по сравнению с традиционным хирургическим лечением с 11,52% до 2,25% ($p < 0,001$).

Таблица 7

Характер прогрессирования опухолевого процесса у больных раком желудка после хирургического и комбинированного лечения

Характер прогрессирования	Хирургический контроль	Основная группа
Местные рецидивы	31/11,52 ± 1,95%	2/2,25 ±
Отдаленные метастазы	155/57,62 ± 3,01%	21/23,61 ±

Примечание – * статистически достоверные различия по сравнению с группой хирургического контроля ($p < 0,001$).

Основной причиной в структуре летальных исходов после проведенного хирургического или комбинированного лечения у больных раком желудка является системный характер рецидивирования, проявляющийся развитием отдаленных метастазов. Антиоксидантная терапия комплексом АК приводит к снижению риска развития отдаленных метастазов у операбельных больных раком желудка по сравнению с традиционным хирургическим лечением с 57,62% до 23,60% ($p < 0,001$) [41].

Заключение

Таким образом, у больных раком желудка, несмотря на радикальное хирургическое вмешательство, отмечается длительное, в течение двух лет после операции, статистически достоверное увеличение в 1,4 – 2 раза содержания вторичных (МДА) и в 1,3 раза – конечных (ОШ) продуктов перекисного окисления липидов на фоне 1,3-кратного снижения уровня α -токоферола в плазме крови относительно его исходного содержания, 1,4-кратного снижения уровня α -токоферола и 1,5-кратного снижения уровня ретинола в плазме крови относительно содержания у клинических здоровых людей, что указывает на наличие у оперированных больных состояния хронического пероксидного стресса.

Длительная адьювантная антиоксидантная терапия комплексом АК на протяжении 2 лет после радикальной операции нормализует показатели хронического пероксидного стресса в плазме крови больных раком желудка в течение 6 месяцев после хирургического лечения, что проявляется статистически достоверным снижением содержания продуктов перекисного окисления липидов по сравнению с исходными данными, увеличением содержания ретинола в 1,4 раза относительно исходного содержания и стабилизацией концентрации α -токоферола относительно его исходного уровня.

Снижение показателей хронического пероксидного стресса у больных раком желудка в результате адьювантной антиоксидантной терапии комплексом АК на протяжении 2 лет после радикальной операции сопровождается улучшением трехлетней выживаемости больных с 58,3% до 75,5% ($p < 0,025$) за счет снижения риска развития местных рецидивов и отдаленных метастазов.

Литература

- 1 Результаты хирургического лечения рака дистального отдела желудка / А.М. Исмаилов [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2004.-№ 1. – С. 44 – 47.
- 2 Harrison, L.E. Proximal gastric cancer resected via a transabdominal – only approach. Results and comparisons to distal adenocarcinoma of the stomach / L.E. Harrison, M.S. Karpeh, M.F. Brennan // Ann. Surg. – 1997. – Vol. 225, № 6. – P. 678 – 685.
- 3 Liu, J.F. Surgical treatment for cancer of the oesophagus and gastric cardia in Hebei, China / J.F. Liu, Q.Z. Wang, J. Hou // Br. J. Surg. – 2004. – Vol. 91, № 1. – P. 90 – 98.
- 4 Mann, G.B. Gastric cancer / G.B. Mann // ANZ J. Surg. – 2004. – Vol. 74, № 10. – P. 827 – 828.
- 5 Master, S.S. Gastric carcinoma / S.S. Master // Dis. Mon. – 2004. – Vol. 50, № 10. – P. 532 – 539.
- 6 Столяров, В.И. Значение комбинированных операций в хирургии рака кардиального отдела желудка / В.И. Столяров, Е.В. Демин, О.Н. Волков // Вестн. хирургии. – 1980. – № 11. – С. 21 – 24.
- 7 Чиссов, В.И. Отдаленные результаты комбинированных операций с резекцией поджелудочной железы при раке желудка / В.И. Чиссов, А.П. Фролов // Хирургия. – 1981. – № 10. – С. 56 – 60.
- 8 Papachristou, D. Management by en bloc multiple organ resection of carcinoma of the stomach invading adjacent organs / D. Papachristou // Surg. Obstet. – 1981. – Vol. 152, № 4. – P. 483 – 487.
- 9 Surgical treatment of gastric cancer with invasion into the contiguous organs / T. Hirano [et. al.] // Acta Med. Nagasaki. – 1987. – Vol. 32, № 1-4. – P. 143 – 150.
- 10 Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer using epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil (ECF) and alternative regimens before and after chemoradiation / T. Leong [et al.] // Br. J. Cancer. – 2003. – Vol. 89, № 8. – P. 1433 – 1438.
- 11 Ducreux, M. Docetaxel and gastric cancer / M. Ducreux, V. Boige, A. Roth // Bull. Cancer. – 2004. – Vol. 91, № 3. – P. 257 – 261.
- 12 Guzel, Z. Postoperative radiotherapy in gastric cancer / Z. Guzel, D. Gajl, J. Grzegorzewski // J. Surg. Oncol. – 1995. – Vol. 58, № 1. – P. 35 – 39.
- 13 Hartgrink, H.H. Cooperating Investigators of The Dutch Gastric Cancer Group. Neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomized FAMTX trial / H.H. Hartgrink, C.J. van de Velde, H. Putter // Eur. J. Surg. Oncol. – 2004. – Vol. 30, № 6. – P. 643 – 659.

14 Leong, T. Evolving role of chemoradiation in the adjuvant treatment of gastric cancer / T. Leong // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 585 – 594.

15 Rationale for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment or prevention of peritoneal carcinomatosis / B. Detroz [et. al.] // *Acta Chir. Belg.* – 2004. – Vol. 104, № 4. – P. 377 – 383.

16 Resected gastric adenocarcinoma: randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5FU – cisplatin / M. Ducreux [et. al.] // *American Society of Oncology 36th Annual Meeting, New Orleans, May 20 – 23, 2000.* – Louisiana, 2000. – Abst. 932.

17 Биохимические и биофизические характеристики крови в прогнозировании течения послеоперационного периода у больных раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны / Е.А. Машевская [и др.] // *Онкология 2000: Тез. II съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23-26 мая 2000 г.* – Киев, 2000. – № 148.

18 Бурлакова, Е.Б. Антиоксиданты в химиотерапии опухолей / Е.Б. Бурлакова, Н.П. Пальмина // *Вопр. онкологии.* – 1990. – № 10. – С. 1155 – 1161.

19 Вайнштейн, С.Г. Состояние перекисного окисления липидов у больных язвой и раком желудка / С.Г. Вайнштейн, Ф.А. Звершаковский // *Вопр. онкологии.* – 1984. – № 10. – С. 39 – 41.

20 Иванків, О.Л. Особенності порушення перекисного окислення ліпідів і антиоксидно активності в онкологічних хворих: Автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.03.04 / О.Л. Иванків; Льв. гос. мед. ун-т. – Львів, 1998. – 17 с.

21 Суколинский, В.Н. Перспективы применения антиоксидантов в комбинированном лечении злокачественных опухолей / В.Н. Суколинский // *Вопр. онкологии.* – 1990. – № 2. – С. 138 – 144.

22 Характеристика пероксидного стресса детей при пигментных заболеваниях / В.Н.Байкова, К.О.Думбрайе, Ю.А.Леонидова и др. // *Тез. II съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23-26 мая 2000 г.* – Киев, 2000. – С. 1197 – 1198.

23 Halliwell, B. Antioxidants in human health and disease / B. Halliwell // *Ann. Rev. Nutr.* – 1996. – Vol. 16. – P.33 – 50.

24 Simone, Ch.B. Oncology care can be augmented with nutritional and lifestyle modification / Ch.B. Simone, N.L. Simone, Ch.B. Simone II // *Cancer and Nutrition / Ed. K.N. Prasad, W.C. Cole.* – Amsterdam, 1998. – P. 213 – 221.

25 Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2-х т. / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 496 с.

26 Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2-х т. / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – 463 с.

27 Камышников, В.С. Карманный справочник врача по лабораторной диагностике / В.С. Камышников – Минск: Бел. навука, 2002. – 464 с.

28 Давыдова, Т. Некоторые особенности распределения основных биоантиоксидантов в нормальных тканях и злокачественных опухолях / Т. Давыдова, В. Ларионова, Э. Горожанская // *Тез. II съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23-26 мая 2000 г.* – Киев, 2000. – № 128.

29 Давыдова, Т.В. Некоторые особенности распределения основных биоантиоксидантов в нормальных тканях: Автореф. дис.... канд. биол. наук: 14.00.14 / Т.В. Давыдова; НИИ клинич. онкологии Онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина. – М., 1998. – 25 с.

30 Интенсивность процессов перекисного окисления липидов, содержание витаминов-антиоксидантов в динамике адьювантной антиоксидантной терапии

комплексом АК у операбельных больных раком желудка / А.И. Шмак [и др.] // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии: Сб. науч. работ. – Минск: НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова, 1999. – С. 209 – 215.

31 Oxidative-stress-related proteome changes in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa / Н.У. Ваек [et. al.] // *Biochem. J.* – 2004. – Vol. 379, № 2. – P. 291 – 299.

32 Антиоксиданты – место и роль в онкологии / Е.Р.Немцова [и др.] // *Рос. онкол. журн.* – 2003. – № 5. – С. 48 – 53.

33 Бобырев, В.Н. Антиоксиданты в клинической практике / В.Н. Бобырев, О.Н. Воскресенский // *Терапевт. арх.* – 1989. – № 3. – С. 122 – 125.

34 Бунин, О.В. Молекулярно-биологические основы и перспективы витаминпрофилактики рака / О.В. Бунин // *Вопр. онкологии.* – 1986. – № 11. – С. 35 – 49.

35 Диагностическое значение антиоксидантного статуса при диспластических изменениях слизистой оболочки и раке желудка / Н.В. Бочкарева [и др.] // *Клинич. лаб. диагностика.* – 2000. – № 3. – С. 13 – 16.

36 Журавлев, Ю.И. Влияние антиоксидантов на перекисное окисление липидов у больных хроническими неспецифическими заболеваниями и раком легкого: Автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.14 / Ю.И. Журавлев; Астрахан. гос. мед. акад. – Астрахань, 1995. – 14 с.

37 Актуариальные расчеты выживаемости. (Определение продолжительности жизни «с учетом дожития») // *Анналы; Редкол.: С.М. Волков [и др.]; НИИ клинич. онкологии Онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина.* – М., 1998. – № 1(2). – 143 с.

38 Рокицкий, П.Ф. Биологическая статистика / П.Ф. Рокицкий. – Минск: Выш. шк., 1973. – 320 с.

39 Машевская, Е.А. Биохимические и биофизические характеристики крови в прогнозировании течения послеоперационного периода у больных раком пищевода и кардиоэзофагальной зоны: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. / Е.А. Машевская; НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова. – Минск, 2002. – 109 с.

40 Комбинированное лечение рака желудка / В.И. Чиссов [и др.] // *Хирургия.* – 1997. – № 6. – С. 4 – 9.

41 Суколинский, В.Н. Профилактика развития метастазов у радикально оперированных больных раком желудка: Инструкция по применению № 67-0704 МЗ РБ / В.Н. Суколинский, А.И. Шмак, А.В. Камышников. – Минск: НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2005. – 6с.