

*Екатерина Александровна Погодина¹,
Александра Михайловна Стрижевская², Анна Викторовна Шварова³,
Надежда Михайловна Иванова⁴, Валентина Николаевна Байкова⁵*

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ У ДЕТЕЙ С ОСТЕОСАРКОМОЙ

¹ Младший научный сотрудник, экспресс-лаборатория, централизованный клинико-лабораторный отдел, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² Младший научный сотрудник, экспресс-лаборатория, централизованный клинико-лабораторный отдел, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, хирургическое отделение №3 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁴ Профессор, д. м. н., заведующая, хирургическое отделение №3 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁵ Профессор, д. б. н., заведующая, экспресс-лаборатория, централизованный клинико-лабораторный отдел, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, централизованный клинико-лабораторный отдел,
Погодина Екатерина Александровна; e-mail: lisha_hoia@mail.ru

Вследствие выраженной токсичности терапия высокими дозами метотрексата дает большое количество побочных эффектов. Побочные эффекты могут привести к прерыванию лечения, что значительно снижает выживаемость пациентов с остеосаркомой. Поэтому при терапии высокими дозами метотрексата большое значение имеют защитные механизмы организма, в частности антиоксидантная система. Она обеспечивает резистентность организма к экстремальным воздействиям, особенно к окислительному стрессу. В данной работе проанализированы изменения активности антиоксидантных ферментов: глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы и гамма-глутамилтрансферазы, — а также изменение общего антиоксидантного статуса при терапии высокими дозами метотрексата у детей, страдающих остеосаркомой. Кроме того, на основании результатов исследования и данных литературы проведен сравнительный анализ состояния антиоксидантной системы при введении высоких и терапевтических доз метотрексата.

Ключевые слова: высокодозная терапия метотрексатом, глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза, гамма-глутамилтрансфераза, антиоксидантный статус.

Метотрексат (Mtx), антагонист фолиевой кислоты, широко используется в качестве цитостатического химиотерапевтического средства при лечении различных онкологических заболеваний. Эффективность этого препарата часто ограничивается его токсичностью [1—3].

Для преодоления резистентности опухоли к Mtx его стали применять в высоких дозах в комбинации с фолиатом кальция (Лейковорином), что позволило повысить общую выживаемость при остеосаркоме до 70%. Однако повышение дозы метотрексата приводит к развитию большого количества как острых, так и отдаленных побочных эффектов, к которым относятся гепато- и нефротоксичность, нарушения функций кроветворной, пищева-

рительной и репродуктивной систем, аллергические и дерматологические реакции. Побочные эффекты могут обуславливать прерывание лечения, что значительно снижает шансы пациентов на выздоровление.

Побочным эффектам Mtx в высоких дозах было посвящено немало исследований, но окончательных выводов пока нет. Поэтому основными направлениями развития данной темы являются предотвращение и дальнейшая корректировка побочных действий Mtx в высоких дозах [1; 2; 4—7].

Использование препаратов фолиевой кислоты при назначении Mtx в высоких дозах с одновременным фармакокинетическим контролем позволило выбрать оптимальные дозы Mtx, характеризующиеся максимальным терапевтическим эффектом и минимальной токсичностью [2].

При назначении Mtx в высоких дозах главную роль играют адаптационные и компенсаторные системы,

обеспечивающие мобилизацию защитных механизмов организма. Важным условием активизации защитных механизмов является состояние антиоксидантной системы (АОС), обеспечивающей резистентность организма к экстремальным воздействиям, особенно к окислительному стрессу [8—10].

В настоящей работе проанализированы различия в изменении некоторых показателей АОС при терапии Мtx в терапевтической дозе (по данным литературы) и при применении Мtx в высоких дозах на фоне коррекции его токсичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы (2008—2012 гг.) изучены данные о 95 детях с остеосаркомой, получавших лечение Мtx в высоких дозах (8 или 12 г/м²) по протоколу комплексной химиотерапии «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН. Возраст обследованных детей составил от 10 до 15 лет, в среднем — $12,2 \pm 1,8$ года. Все пациенты получали фолинат кальция и адеметионин для снятия токсических эффектов высоких доз Мtx. Исследование включало определение показателей функции АОС: активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионредуктазы (ГР) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и показателя общего антиоксидантного статуса (ОАОС) — на протяжении всего лечения (до начала лечения и в течение каждого из 8 курсов, включавших Мtx в высоких дозах, а также после окончания лечения).

В контрольную группу ($n = 30$) вошли практически здоровые дети. Распределение их по полу и возрасту соответствовало таковому в исследуемой группе. Возраст детей в контрольной группе был от 9 до 15 лет.

При назначении Мtx в высоких дозах фолинат кальция начинали вводить спустя 24 ч после начала введения Мtx. Дозу фолината кальция рассчитывали после определения содержания Мtx в сыворотке с помощью флюоресцентно-поляризационного иммунодиализа. Исследование проводили через 4, 24, 42 и 48 ч от начала введения Мtx, а затем каждые 6 ч, пока концентрация Мtx не достигала 0,02 мкмоль/л. Если концентрация Мtx через 48 ч от начала введения Мtx превышала 1 мкмоль/л, то дозу фолината кальция рассчитывали с учетом массы тела больного по эмпирической формуле:

$$m(\text{CaFol}) = C(\text{Mtx}) \times m \times k \times l,$$

где $m(\text{CaFol})$ — необходимая доза фолината кальция, мг; $C(\text{Mtx})$ — концентрация Мtx в сыворотке, мкмоль/л; m — масса больного, кг; k , мг/мкмоль, и l , л/кг, — коэффициенты, подобранные эмпирически.

Биохимическое исследование крови, определение показателя ОАОС и активности СОД, ГР и ГГТ проводили на биохимических анализаторах «Alcyon 300» («Abbott», США) и «Pentra 400» («ABX Horiba», Франция).

Для определения активности СОД применяли фотоэлектроколориметрический анализ; использовали реакцию конкурентного ингибирования СОД взаимодействия субстрата с хромофором, при этом каталитическая активность СОД опытного образца определяется по ингибированию реакции восстановления хромофора из окисленного состояния в восстановленное; норма — 820—1200 ед/л.

Методика определения показателя ОАОС в плазме состояла в смешивании образца с хромогеном и перокси-

дом водорода с последующим фотоэлектроколориметрическим определением интенсивности окраски раствора. Полученный раствор имеет относительно стабильный зелено-голубой цвет, который может быть измерен при 600 нм. Антиоксиданты, содержащиеся в исследуемой пробе, подавляют окрашивание раствора пропорционально их концентрации; норма — 1,30—1,77 ммоль/л.

Методика определения активности ГР в плазме основана на следующем принципе: ГР катализирует восстановление глутатиона в присутствии НАДФ×Н, который окисляется до НАДФ⁺. Активность ГР измеряется при 340 нм на автоматическом анализаторе «Alcyon 300» («Abbott», США) в сыворотке; норма — 33—73 ед/л.

Статистическую обработку данных и корреляционный анализ проводили с помощью программы «SPSS 4.0», программ пакета «Microsoft Office XP», «Microsoft Office 2000».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами изучено состояние АОС при назначении Мtx в высоких дозах (8 и 12 г/м², препарат вводили в течение 4 ч) детям с остеосаркомой. Данные об изменениях показателя ОАОС и активности ферментов ГР, СОД и ГГТ представлены на рис. 1—4.

На протяжении всех курсов лечения, включавших применение Мtx в высоких дозах, активность ГР в сыворотке снижалась к 4-му часу введения Мtx с $99,1 \pm 23$ до 68 ± 14 ед/л, но не достигала границ нормы, которая составляет $57,4 \pm 12,6$ ед/л (см. рис. 1). Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,001$). Это объясняется тем, что, согласно протоколу «ОС-2006», Мtx вводят внутривенно за 4 ч, т. е. именно к 4-му часу от начала введения концентрация Мtx в крови пациента достигает максимума. Резкое увеличение активности ГР с 4-го по 24-й час от начала введения Мtx в высоких дозах объясняется активацией компенсаторных систем организма, вызванной сильным окислительным стрессом вследствие введения Мtx в высоких дозах, т. к. ГР участвует в восстановлении глутатиона. Через 24 ч от начала введения Мtx в высоких дозах начинают вводить антидот Мtx фолинат кальция. Он обеспечивает защиту клеток организма от токсического действия Мtx и также оказывает антиоксидантное действие.

После введения фолината кальция при постепенном выведении из организма Мtx происходит коррелирующее с ним снижение активности ГР, и к 72-му часу она практически достигает нормы.

Активность СОД в течение всех курсов лечения, включавших Мtx в высоких дозах, была ниже нормы (см. рис. 2). Если в контрольной группе активность СОД составляла $963,5 \pm 45,8$ ед/л, то в исследуемой группе перед введением Мtx (0-й час) она была 337 ± 46 ед/л ($p < 0,001$). В течение всех курсов лечения, включавших Мtx в высоких дозах, активность СОД возрастала к 4-му часу от начала введения Мtx, а затем постепенно снижалась к 42-му часу, после чего, когда концентрация Мtx уменьшалась, активность фермента снова повышалась, но не приближалась к норме ($p < 0,001$). В среднем наблюдалось снижение активности СОД вследствие токсического действия Мtx.

Активность ГГТ находилась в пределах нормы до начала введения Мtx — 10 ± 3 ед/л против $11,8 \pm 1,3$ ед/л в контрольной группе (см. рис. 3), резко возрастала к 4-му

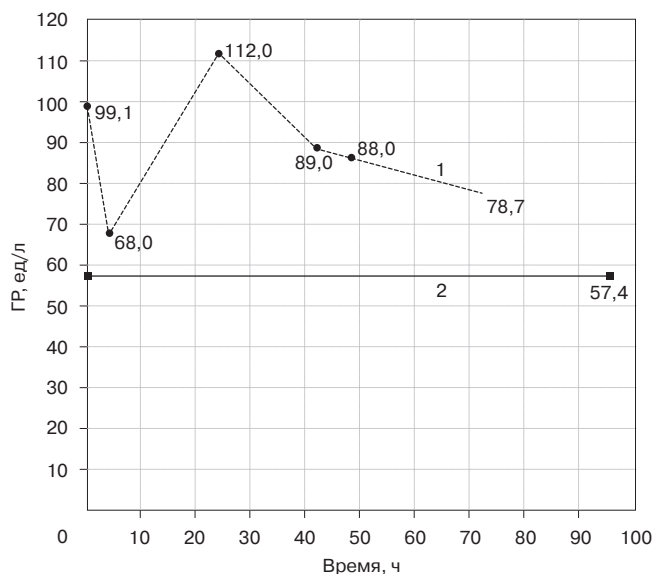


Рисунок 1. Изменение активности ГР при терапии Mtx в высоких дозах. 1 — ГР; 2 — норма.

часу от начала введения Mtx, а затем снижалась, постепенно достигая верхней границы нормы.

Согласно результатам измерения, показатель ОАОС до введения Mtx (0-й час) был значительно снижен и статистически значимо отличался от такового в контрольной группе — $0,72 \pm 0,2$ и $1,5 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$) (см. рис. 4). К началу 4-го и 24-го часов от начала введения Mtx показатель ОАОС немного увеличивался — до 0,95 и 0,97 ммоль/л соответственно. На 42-м и 48-м часах он имел тенденцию к снижению и к 72-му часу достигал значений, фактически соответствующих значениям ОАОС до введения Mtx, — $0,78 \pm 0,2$ ммоль/л. Таким

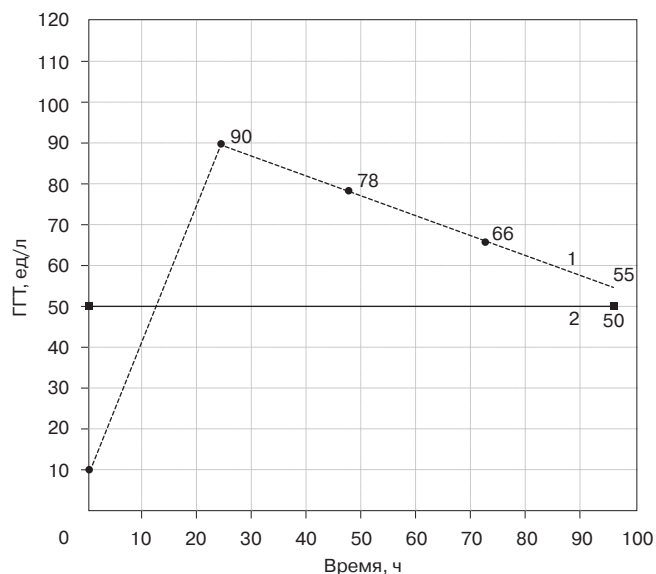


Рисунок 3. Изменение активности ГГТ при терапии Mtx в высоких дозах. 1 — ГГТ; 2 — норма.

образом, можно сделать вывод, что при применении Mtx в высоких дозах у больных остеосаркомой значительно снижен антиоксидантный потенциал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Mtx оказывает гепатонепротоксическое действие, которое отдельные авторы связывают с развитием окислительного стресса в органах, наиболее подверженных токсическому действию Mtx, сопряженного со снижением концентрации глутатиона в печени и почках [2; 5]. Результаты, полученные при исследовании влияния Mtx на динамику показателей системы глута-

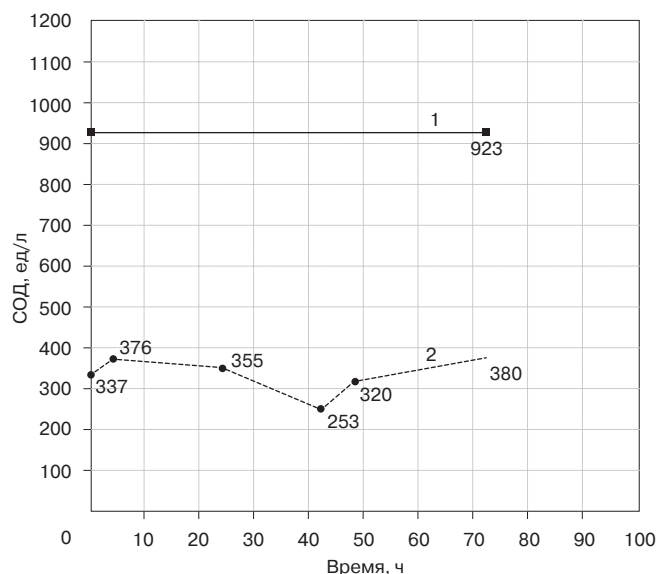


Рисунок 2. Изменение активности СОД при терапии Mtx в высоких дозах. 1 — норма; 2 — СОД.

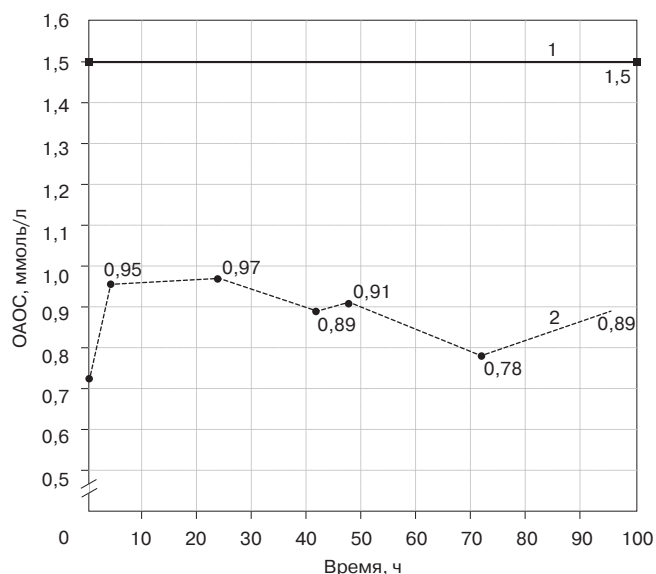


Рисунок 4. Изменение показателя ОАОС при терапии Mtx в высоких дозах. 1 — норма; 2 — показатель ОАОС.

тиона в печени, указывают на дестабилизацию всей системы глутатиона.

В литературе имеется много информации о влиянии Mtx на АОС, однако она не систематизирована.

По данным ряда исследований [11—13], активность ГР при различных онкологических заболеваниях снижалась во время и после применения Mtx. Это связывалось с токсическим действием Mtx на организм в целом: изначально низкая концентрация ГР, обусловленная заболеванием и предыдущей химиотерапией, становилась еще ниже. Данные о динамических колебаниях ГР при терапии Mtx также крайне скудны и разрозненны. Наши результаты согласуются с результатами, полученными исследователями на животной модели [13]. Вводя Mtx мышам в терапевтической дозе 150 мг/кг, исследователи выявили, что изменение активности ГР при терапии Mtx носит сложный разнонаправленный характер и представляет собой двукратное чередование повышения активности фермента с ее понижением. При этом активность ГР в среднем ниже нормы и остается сниженной долгое время после завершения лечения.

Сложные изменения активности фермента могут быть обусловлены как непосредственными эффектами Mtx, так и развитием окислительного стресса и нарушением окислительно-восстановительного статуса. В целом изменение активности ГР подобно ее изменению при введении Mtx в высоких дозах (см. рис. 1), однако в нашем исследовании активность ГР всегда была выше нормы. Это обусловлено применением адеметионина — гепатопротекторного и антиоксидантного препарата. Он восстанавливает нарушенный редокс-статус гепатоцитов; являясь предшественником глутатиона, нормализует его синтез, нарушенный применением Mtx, и тем самым снижает токсичность химиотерапии.

В литературе имеются также сведения об изменении активности СОД во время терапии Mtx. По данным ряда авторов, активность СОД при назначении Mtx в терапевтической дозе снижалась [14—19].

Н. О. Sahin и соавт. исследовали активность СОД при введении Mtx в динамике [20]. Согласно полученным ими данным, к 24-му часу концентрация СОД существенно снижается после введения Mtx в дозе 22,7 мкг, однако полностью восстанавливается и даже компенсаторно незначительно увеличивается к 48-му часу.

Характер изменения активности СОД совпадает с таковым при введении Mtx в высоких дозах (см. рис. 2). Однако при применении высоких доз Mtx кривая активности СОД находилась значительно ниже нормы, что отражает сильный токсический эффект Mtx. Снижение активности СОД при повышенной активности ГР свидетельствует о том, что применяемый для коррекции окислительного стресса адеметионин восстанавливает в большей степени функционирование системы глутатиона и в меньшей степени продукцию СОД.

ГГТ катализирует перенос γ -глутамилового остатка с γ -глутамилового пептида на аминокислоту или другой пептид или на иную субстратную молекулу.

Полученные нами результаты (см. рис. 3) согласуются с данными литературы об изменении активности ГГТ при введении Mtx в низких [21; 22], а также в высоких [23] дозах.

Изменения активности ГГТ при применении Mtx в высоких дозах в комбинации с фолином кальция и адеметионином (см. рис. 3) в целом совпадают с таковыми при введении Mtx в терапевтической дозе (двукратное увеличение активности фермента), что свидетельствует об успешной коррекции токсического действия Mtx в высоких дозах.

При введении Mtx в терапевтических дозах (20 мг/кг) показатель АОС в целом также существенно снижается по сравнению с нормой [24; 25]. Сходная динамика показателя АОС отмечается при применении Mtx в высоких дозах в комбинации с фолином кальция и адеметионином (см. рис. 4), что свидетельствует об эффективности коррекции токсического действия Mtx в высоких дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы проанализировали состояние АОС при применении терапевтических доз и высоких доз Mtx. Полученные данные свидетельствуют о том, что цитостатик Mtx оказывает глубокое повреждающее действие на систему антиоксидантной защиты организма. Судя по всему, степень данного воздействия зависит от дозы Mtx, так как при введении низких доз степень повреждений была гораздо ниже, чем при терапии Mtx в высоких дозах.

При этом показано, что применение препаратов адеметионина положительно сказывается на состоянии АОС, а значит, эти препараты могут корректировать выраженность токсических проявлений терапии Mtx в высоких дозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антиоксидантные препараты, их место и роль в детской онкологии / Байкова В. Н., Байков К. Э., Иванов А. В., Кошечкин К. А., Калинин А. В., Паршина Н. А., Арзамасцев А. П., Дурнов А. А. // Практикующий врач сегодня. — М., 2005 г. — № 1. — С. 29—32.
2. Кошечкин К. А. Биофармацевтический анализ антидотных свойств кальция фолината при высокодозной химиотерапии Mtx остеосаркомы у детей: Дис... канд. биол. наук. — М., 2008. — 156 с.
3. Bacci G., Briccoli A., Rocca M. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14. — P. 1126—1134.
4. Guillon M. A. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases // BMC Cancer. — 2011. — Vol. 24, N 11. — P. 407.
5. Nevozhaj N. Modern ideas about the mechanism of antineoplastic action of methotrexate and resistance to it // Pacific Med. J. — 2006. — Vol. 4. — P. 12—16.
6. Sterba J. Pretreatment Plasma Folate Modulates the Pharmacodynamic Effect of High-Dose Methotrexate in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma: «Folate Overrescue» Concept Revisited // Clin. Chem. — 2006. — Vol. 52, N 4. — P. 692—700.
7. Zelcer S., Kellick M., Wexler L. H. Methotrexate levels and outcome in osteosarcoma // Pediatr. Blood Cancer. — 2005. — Vol. 44, N. 7. — P. 638—642.
8. Байкова В. Н. Нарушение метаболизма тирозина и процессов свободно-радикального перекисного окисления липидов при злокачественных опухолях у детей: Дис... д-ра биол. наук. — М., 1999. — 219 с.
9. Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M. Disulfide relays and phosphorylation cascades: partners in redox-mediated signaling pathways // Cell Death and Differentiation. — 2005. — Vol. 12, N 5. — P. 210—215.
10. Kidd P. M. Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage // Alternative Med. Rev. — 1997. — Vol. 2. — P. 155—176.
11. Effects of methotrexate on antioxidant enzyme status in a rodent model / Coleshowers C. L., Oguntibeju O. O., Ukpogong M., Truter E. J. // Med. Technol. SA. — 2010. — Vol. 24, N 1. — P. 3—9.

12. Methotrexate: Pentose Cycle and Oxidative Stress / Babiak R. M. V., Campello A., Carnieri E. G. S., Oliveira B. M. // *Cell Biochem. Funct.* — 1998. — Vol. 16. — P. 283—293.

13. Лалетин В. С. Влияние противоопухолевых препаратов различных групп на систему глутатиона и возможные методы ее коррекции: Дис... канд. мед. наук. — Иркутск, 2011. — 149 с.

14. Effect of methotrexate administration on status of some essential trace elements and antioxidant enzymes in pregnant rats in late gestation / Al-Saleh E., Al-Harmi J., Nandakumaran M., Al-Shammari M., Al-Jassar W. // *Gynecol. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 25, N. 12. — P. 816—822.

15. Association between intestinal and antioxidant barriers in children with cancer / Stachowicz-Stencel T., Synakiewicz A., Owczarzak A., Sliwinska A., Lysiak-Szydłowska W., Balcerska A. // *ABP.* — 2012. — Vol. 59, N 2. — P. 237—242.

16. Oxidative Stress in Patients With Nongenital Warts / Sasmaz S., Arican O., Kurutas E. B. // *Mediators of Inflammation.* — 2005. — Vol. 4. — P. 233—236.

17. Клинико-диагностическое значение определения антиоксидантных характеристик биологических жидкостей при диспластических изменениях слизистой оболочки и раке желудка / Бочкарева Н. В., Коломиец Л. А., Кондакова И. В., Стуканов С. Л., Вусик М. В. // *Клин. лаб. диагн.* — 2000. — №3. — С. 13—16.

18. Oxidative stress and antioxidant status in primary bone and soft tissue sarcoma / Nathan F., Singh V. A., Dhanoa A., Palanisamy U. D. // *BMC Cancer.* — 2011. — Vol. 11. — P. 382.

19. Protective role of lipoic acid on methotrexate induced intestinal damage in rabbit model / Somi M. H., Hajipour B., Abad G. D. A., Hem-

mati M. R., Ghabili K., Khodadadi A., Vatankhah A. M. // *Indian J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 30, N 1. — P. 38—40.

20. Cytotoxic and antioxidant effects of grape seed oil on the treatment of leukemia with methotrexate / Sahin N. O., Berköz M., Eker E. D., Pomier B., Przeiczowska K. // *Eur. J. Chem.* — 2012. — Vol. 3, N 2. — P. 147—151.

21. Issabeagloo E. Hepatoprotective Effect of Taurine Against Oxidative Stress Due to Methotrexate in Rat // *Am. J. Animal and Veterinary Sci.* — 2011. — Vol. 6, N 4. — P. 187—192.

22. Combined methotrexate and coenzyme Q10 therapy in adjuvant-induced arthritis evaluated using parameters of inflammation and oxidative stress / Bauerova K., Paulovicova E., Mihalova D., Drafi F., Strosova M., Mascia C., Biasi F., Rovinsky J., Kucharska J., Gvozdzakova A., Ponist S. // *ABP.* — 2010. — Vol. 57, N 3. — P. 347—354.

23. Issabeagloo E., Taghizadeh M., Kermanizadeh P. Hepatoprotective Effect of Taurine Against Oxidative Stress Due to Methotrexate in Rat // *Am. J. Animal and Veterinary Sci.* — 2011. — Vol. 6, N 4. — P. 187—192.

24. Oguntibeju O. O., Coleshowers C. L. Modulation of brain antioxidant enzymes by methotrexate administration in animal model // *J. Food, Agriculture & Environment.* — 2010. — Vol. 10, N 1. — P. 223—226.

25. Resveratrol Protects Against Methotrexate-Induced Hepatic Rats / Tunali-Akbay T., Sehirli O., Ercan F., Sener G. // *J. Pharm. Pharm. Sci.* — 2010. — Vol. 13, N 2. — P. 303—310.

Поступила 20.11.2012

*Ekaterina Alexandrovna Pogodina¹,
Alexandra Mikhailovna Strizhevskaya², Anna Victorovna Shvarova³,
Nadezhda Mikhailovna Ivanova⁴, Valentina Nikolayevna Baikova⁵*

CHANGES IN ANTIOXYDANT DEFENCE IN CHILDREN WITH OSTEOSARCOMA ON HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH METHOTREXATE

¹ MD, Junior Researcher, Express-Laboratory, Centralized Clinicolaboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, Junior Researcher, Express-Laboratory, Centralized Clinicolaboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Department No. 3, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Surgical Department No. 3, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MSc, PhD, DSc, Professor, Head, Express-Laboratory, Centralized Clinicolaboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Pogodina Ekaterina Alexandrovna, Centralized Clinicolaboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: lisha_hoia@mail.ru

High-toxicity high-dose methotrexate chemotherapy has multiple side effects. These side-effects may lead to treatment discontinuation resulting in decreased survival of osteosarcoma patients. Body defense mechanisms in particular antioxidant system are therefore of much importance for patients undergoing methotrexate therapy. This system is responsible for body resistance under extreme treatment especially under oxidative stress. This paper analyzes changes in activity of the following antioxidant enzymes: glutathione reductase, superoxide dismutase, gamma-glutamyl transferase, and in the total antioxidant status in children with osteosarcoma on methotrexate therapy. Basing on study results and literature data we compared antioxidant system status under high vs. therapeutic doses of methotrexate.

Key words: high-dose methotrexate therapy, glutathione reductase, superoxide dismutase, gamma-glutamyl transferase, antioxidant status.