

Клиническое значение полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы у детей с острым лимфобластным лейкозом при проведении программной терапии

О.В.Петина, А.А.Зборовская, М.Л.Матевосян, Т.В.Савицкая, О.В.Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии
Минздрава Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

Изучена частота встречаемости полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) у 97 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), получавших лечение по протоколу ALL-MB 2002. Гомозиготное носительство мутантного аллеля гена *MTHFR* 677ТТ выявлено у 11 (11,3%) пациентов, мутантного аллеля гена *MTHFR* 1298СС – у 14 (14,4%) пациентов, что соответствует частоте встречаемости данного полиморфизма в европейской популяции детей с ОЛЛ. Установлено, что у гомозиготных носителей вариантного аллеля гена *MTHFR* 677ТТ чаще развивалась гепатотоксичность III–IV степени на этапах консолидации ремиссии.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, полиморфизм гена *MTHFR*, протокол ALL-MB 2002, токсичность

Clinical significance of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in children with acute lymphoblastic leukemia receiving protocol therapy

O.V.Petina, A.A.Zborovskaya, M.L.Matevosyan, T.V.Savitskaya, O.V.Aleinikova

Republican Center of Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

The incidence of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene polymorphism was studied in 97 Belorussian children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated by the ALL-MB 2002 protocol. It was found that 11 (11.3%) of these patients were homozygous carriers of *MTHFR* mutant allele 677TT and 14 (14.4%) carried the *MTHFR* mutant allele 1298CC, which was in line with the incidence of this polymorphism in the European population of children with ALL. Homozygous carriers of *MTHFR* variant allele 677TT more often developed grade III–IV hepatotoxicity during the consolidation therapy.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, *MTHFR* gene polymorphism, ALL-MB 2002 protocol, toxicity

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), являясь самой частой опухолью у детей, характеризуется высокими показателями долгосрочной выживаемости пациентов при проведении программной терапии [1]. Дальнейшие успехи в лечении ОЛЛ у детей невозможны без тщательного анализа неудач лечения и поиска новых решений по индивидуализации терапии [2–5]. Наиболее частыми негативными явлениями при лечении ОЛЛ являются токсические осложнения. В последние годы большое внимание уделяется изучению полиморфизма генов, участвующих в метаболизме антилейкемических лекарственных средств, как возможной предпо-

сылке к проявлению высокой токсичности проводимого лечения [6–16].

Нарушение процесса метилирования ДНК лежит в основе многих онкологических заболеваний. Экспериментально доказана прямая связь гипометилирования ДНК и нарушения метаболизма фолиевой кислоты при возникновении опухолей [17–19]. Метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*) является ключевым ферментом метаболизма фолиевой кислоты, катализирующим восстановление метилентетрагидрофолата в метилтетрагидрофолат в реакции метилирования гомоцистеина [17–19]. На сегодняшний день в гене *MTHFR* идентифицировано 2 полиморфных локуса с однонуклеотидными заменами в кодирующей области. Один из них находится в 4-м экзоне в 677 положении и заключается в замене нуклеотида цитозин на тимин (677С>Т). В белковом продукте этот локус соответствует домену, связывающему фолиевую кислоту. Замена цитозина на тимин приводит к изменению последовательности аминокислот в белке и уменьшает сродство фермента к субстрату – фолиевой кислоте. У лю-

Для корреспонденции:

Петина Ольга Владимировна, заведующая онкогематологическим отделением №5 Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: +375 17 265-4988
E-mail: o.vpetina@mail.ru

Статья поступила 20.03.2015 г., принята к печати 21.09.2015 г.

дей, гомозиготных по вариантному аллелю 677C>T, активность фермента составляет около 30% от нормы. Другой полиморфизм гена *MTHFR* находится в 7-м экзоне в 1298 положении и заключается в замене аденина на цитозин (1298A>C). У гомозигот по вариантному аллелю 1298A>C активность фермента составляет около 60% от гомозигот по дикому аллелю [20].

Вариантные аллели 677C>T и 1298A>C достаточно широко распространены в мире. Частота гомозигот по одному из аллелей в Европе составляет от 5 до 12% с широкими колебаниями в различных этнических группах [6, 20].

В настоящее время имеются многочисленные публикации, свидетельствующие о возможной ассоциации полиморфных вариантов гена *MTHFR* 677C>T и 1298A>C с гематологической и печеночной токсичностью при протокольном лечении детей и взрослых с ОЛЛ [7, 9–12, 21–24]. Однако единого мнения относительно необходимости исследования генетического полиморфизма при назначении антимабоцитов фолиевой кислоты нет.

С учетом того, что проведенные на сегодняшний день исследования не позволяют однозначно судить о клиническом значении полиморфизма гена *MTHFR*, мы решили изучить возможное влияние полиморфных вариантов гена *MTHFR* (677C>T и 1298A>C) на токсичность проводимой терапии у детей с ОЛЛ.

Пациенты и методы

Анализ частоты встречаемости полиморфизма гена *MTHFR* проведен у 97 детей с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-MB 2002 в 2005–2007 гг. в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) Минздрава Республики Беларусь (Минск). Подробное описание и схема протокола ALL-MB 2002 опубликованы ранее [2]. Медиана возраста пациентов составила 5 лет (1–18 лет), отношение мальчиков к девочкам – 1,37 : 1. У большинства пациентов (88, или 90,7%) был не-T-фенотип ОЛЛ; T-ОЛЛ был выявлен у 9 (9,3%) пациентов.

Из 97 детей с ОЛЛ, включенных в исследование, умерли 5 детей, их них два ребенка на этапе индукции ремиссии и 3 ребенка в состоянии ремиссии от осложнений лечения. Среди умерших детей двое детей относились к группе высокого риска (high risk group – HRG), двое детей – к группе стандартного риска (standard risk group – SRG) и 1 ребенок – к группе промежуточного риска (intermediate risk group – ImRG).

Полиморфизм генов определяли методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДФ-метод), принцип которого заключается в амплификации интересующего фрагмента ДНК с помощью полимеразной цепной реакции и его последующем расщеплении соответствующей рестриктазой [25, 26].

Токсичность проводимой полихимиотерапии в зависимости от полиморфизма гена *MTHFR* анализировали на этапах консолидации ремиссии, где используется антимабоцит фолиевой кислоты – метотрексат. В анализ токсичности включен 91 ребенок с ОЛЛ, относящийся к SRG и ImRG. Для оценки нежелательных явлений цитотоксической терапии

использовали шкалу оценки токсичности Common Toxicity Criteria (CTC), рекомендованную ВОЗ для применения в практической онкологии.

Учитывали пациентов с III и IV степенями токсичности, как наиболее значимыми и требующими принятия неотложных мер. Оценивали следующие показатели: костномозговая токсичность – концентрация гемоглобина (Hb), абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов; гепатотоксичность – концентрация билирубина, активность трансаминаз (аланинаминотрансферазы – АЛТ и аспартатаминотрансферазы – АСТ); поражение слизистых оболочек – проявления стоматита; тяжесть инфекционных эпизодов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 7.0, Stat Soft. Оценку статистической значимости различий (*p*) между сравниваемыми показателями проводили в группах по индивидуальным параметрам с помощью χ^2 -теста, различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05. Также рассчитывали отношение шансов (odds ratio) и доверительный интервал (ДИ) в программе MedCalc.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ частоты встречаемости аллельных вариантов гена *MTHFR* 677C>T и 1298A>C у детей с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-MB-2002 в 2005–2007 гг., показал, что частота встречаемости полиморфных вариантов гена *MTHFR* у детей с ОЛЛ, находившихся на лечении в РНПЦ ДОГИ Минздрава Республики Беларусь, сопоставима с данными аналогичного крупного исследования, выполненного R.de Jonge и соавт. [22] (табл. 1).

Частота токсичности III и IV степени при проведении консолидации ремиссии 1 представлена в табл. 2. У детей SRG, гомозиготных по аллельному варианту гена *MTHFR* 677TT, на этапе консолидации ремиссии 1 статистически значимо чаще регистрировался синдром цитолиза III–IV степени по сравнению с «диким» типом гена *MTHFR* 677CC (77,8 против 35,3%; *p* = 0,02). У детей ImRG среди гомозиготных носителей полиморфного варианта гена *MTHFR* 677TT статистически значимо чаще встречались стоматиты по сравнению

Таблица 1. Распределение генотипов гена *MTHFR* у детей с ОЛЛ, получавших лечение в РНПЦ ДОГИ Минздрава Республики Беларусь, в сравнении с данными литературы

Вариантный аллель	РНПЦ ДОГИ Минздрава Республики Беларусь (n = 97)		R.de Jonge и соавт. [22] (n = 245)		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
677C>T:					
CC (дикий тип)	45	46,4	130	53,1	0,27
CT (гетерозиготное носительство)	41	42,3	93	38	0,46
TT (гомозиготное носительство)	11	11,3	22	9	0,56
CT + TT	52	53,6	115	46,9	0,27
1298A>C:					
AA (дикий тип)	49	50,5	110	44,9	0,38
AC (гетерозиготное носительство)	34	35,1	100	40,8	0,33
CC (гомозиготное носительство)	14	14,4	35	14,3	0,97
AC + CC	48	49,5	135	55,1	0,35

Таблица 2. Частота токсичности у пациентов с ОЛЛ на этапе консолидации 1 протокола ALL-MB 2002 в зависимости от полиморфных вариантов гена *MTHFR*

Группа риска	Вариант генотипа	Нб		Лейкоциты		Нейтрофилы		Тромбоциты		Билирубин		АЛТ/АСТ		Инфекции		Стоматит	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
677C>T:																	
SRG (n = 70)	CC (n = 34)	2	5,9	12	35,3	25	73,5	3	8,8	1	2,9	12	35,3	4	11,8	0	0
	CT (n = 27)	1	3,7	3	11,1	23	85,2	1	3,7	0	0	14	51,9	0	0	0	0
	TT (n = 9)	1	11,1	3	33,3	5	55,6	2	22,2	0	0	7	77,8*	1	11,1	0	0
ImRG (n = 21)	CC (n = 8)	1	12,5	2	25	7	87,5	1	12,5	0	0	4	50	0	0	0	0
	CT (n = 11)	1	9	4	36,4	9	81,8	1	9	1	9	2	18,2	3	27,3	1	9
	TT (n = 2)	1	50	1	50	2	100	0	0	0	0	1	50	0	0	1	50*
1298A>C:																	
SRG (n = 70)	AA (n = 35)	4	11,4	7	20	25	71,4	4	11,4	1	2,9	17	48,6	3	8,6	0	0
	AC (n = 25)	0	0	7	28	20	80	1	4	0	0	11	44	1	4	0	0
	CC (n = 10)	0	0	4	40	8	80	1	10	0	0	5	50	1	10	0	0
ImRG (n = 21)	AA (n = 11)	2	18,2	4	36,4	9	81,8	1	9	1	9	4	36,4	3	27,3	2	18,2
	AC (n = 7)	0	0	2	28,6	6	85,7	0	0	0	0	1	14,3	0	0	0	0
	CC (n = 3)	1	33,3	1	33,3	3	100	1	33,3	0	0	2	66,6	0	0	0	0

**p* < 0,05 по сравнению с «диким» типом гена *MTHFR*.

с «диким» типом гена *MTHFR* 677CC (50 против 0%; *p* = 0,03). Мы не получили достоверных данных о преобладании тяжелой степени цитопенического синдрома (анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения) у детей с полиморфными вариантами гена *MTHFR* (677C>T и 1298A>C; см. табл. 2).

Гепатотоксичность, выявленная в ходе проведения консолидации ремиссии 1 у детей с ОЛЛ, отнесенных к SRG, сохранялась и в дальнейшем. Так, при проведении консолидации ремиссии 2 гепатотоксичность III–IV степени статистически значимо чаще наблюдалась у детей с гомозиготным носительством гена *MTHFR* 677TT (у 5, или 55,6%, из 9 детей), чем у детей с «диким» типом гена *MTHFR* 677CC (у 5, или 15,6%, из 32 детей; *p* = 0,01). На этапе консолидации ремиссии 3 вышеуказанная тенденция сохранялась, однако различия не были статистически значимыми (у 2, или 22,2%, из 9 детей против 4, или 12,5%, из 32 детей; *p* = 0,4; см. рисунок).

Отношение шансов развития синдрома цитолиза III–IV степени у пациентов, гомозиготных по вариантному аллелю гена *MTHFR* 677TT, оказалось в 6,4 раза больше (95% ДИ 1,1–35,9), чем у носителей «дикого» варианта гена *MTHFR* 677CC (*p* = 0,03).

Таким образом, в ходе исследования в Республике Беларусь впервые изучены частота встречаемости полиморфных вариантов гена *MTHFR* 677C>T и 1298A>C у детей с ОЛЛ и ее влияние на токсичность проводимой терапии.

У 11,3% пациентов выявлено гомозиготное носительство мутантного аллеля гена *MTHFR* 677TT и у 14,4% пациентов – мутантного аллеля гена *MTHFR* 1298CC, что соответствует частоте встречаемости данного полиморфизма в европейской популяции детей с ОЛЛ [22].

Доказано, что у пациентов с ОЛЛ, отнесенных к SRG, являющихся гомозиготными носителями мутантного аллеля гена *MTHFR* 677TT, статистически значимо чаще наблюдалась печеночная токсичность III–IV степени на этапах консолидации ремиссии 1 и 2 протокола ALL-MB 2002.

Шанс развития тяжелой печеночной токсичности при проведении консолидации ремиссии с включением антиметаболических препаратов (метотрексат) у пациентов с гомозиготным носительством гена *MTHFR* 677TT оказался в 6,4 раза выше, чем у пациентов с носительством гена *MTHFR* 677CC.

На наш взгляд, полученные данные следует учитывать при разработке новых протоколов лечения пациентов с ОЛЛ для снижения токсичности.

Литература

1. Савва НН, Зборовская АА, Алейникова ОВ. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь. 1-е изд. Минск: ГУ РНМБ; 2008.
2. Румянцева ЮВ, Карачунский АИ, Румянцев АГ. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. 2009;88(4):19-27.
3. Карачунский АИ, Румянцев АГ, Штакельберг А, Самочатова ЕВ, Байдун ЛВ, Хартманн Р. Сравнение протоколов ALL-BFM-90 и ALL-MB-91 для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей (предварительные результаты). Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. 1995;74(2):10-4.
4. Карачунский АИ, Мякова НВ, Румянцева ЮВ, Тимаков АМ, Махортых ТЖ, Фечина ЛГ и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-91/ALL-BFM-90m: анализ эффективности и токсичности. Терапевтический архив. 2007;79(7):19-26.
5. Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, Miakova N, Timakow A, Mahortih T, et al. Results of the first randomized multicentre trial in childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. Leukemia. 2008;22(6):1144-53.

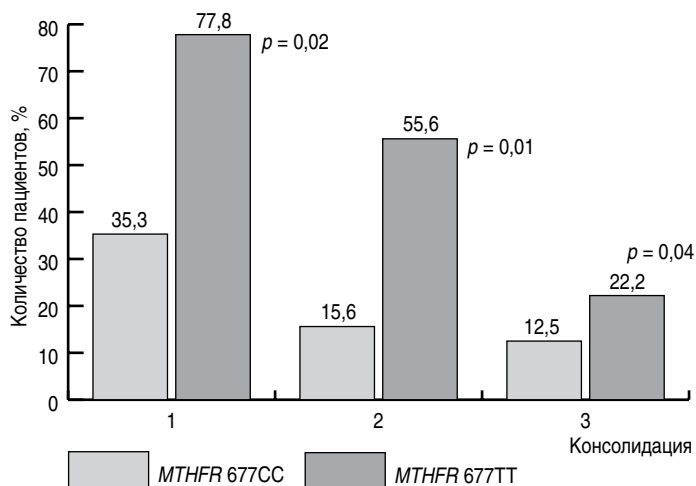


Рисунок. Частота печеночной токсичности III–IV степени у детей с ОЛЛ, отнесенных к SRG, на этапах консолидации ремиссии по протоколу ALL-MB 2002 в зависимости от полиморфного варианта гена *MTHFR* (677CC и 677TT).

6. de Jonge R, Hooijberg JH, van Zelst BD, Jansen G, van Zantwijk CH, Kaspers GJ, et al. Effect of polymorphisms in folate-related genes on in vitro methotrexate sensitivity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;106(2):717-20.
7. Imanishi H, Okamura N, Yagi M, Noro Y, Moriya Y, Nakamura T, et al. Genetic polymorphisms associated with adverse events and elimination of methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. *J Hum Genet*. 2007;52(2):166-71.
8. Aplenc R, Thompson J, Han P, La M, Zhao H, Lange B, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and therapy response in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2005;65(6):2482-7.
9. Kantar M, Kosova B, Cetingul N, Gumus S, Toroslu E, Zafer N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(6):912-7.
10. Pakakasama S, Kanchanakamhaeng K, Kajanachumpol S, Udomsubpayakul U, Sirachainan N, Thithapandha A, et al. Genetic polymorphisms of folate metabolic enzymes and toxicities of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2007;86(8):609-11.
11. Costea I, Moghrabi A, Laverdiere C, Graziani A, Krajcinovic M. Folate cycle gene variants and chemotherapy toxicity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2006;91(8):1113-6.
12. Chiusolo P, Reddiconto G, Farina G, Mannocci A, Fiorini A, Palladino M, et al. MTHFR polymorphism's influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients. *Leuk Res*. 2007;31(12):1669-74.
13. Chatzidakis K, Goulas A, Athanassiadou-Piperopoulou F, Fidani L, Kolioukas D, Mirtsou V. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism: association with risk for childhood acute lymphoblastic leukemia and response during the initial phase of chemotherapy in Greek patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(2):147-51.
14. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Huizinga TW, Haagsma CJ, Giesendorf BA, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2525-30.
15. te Winkel ML, de Muinck Keizer-Schrama SM, de Jonge R, van Beek RD, van der Sluis IM, Hop WC, et al. Germline variation in the MTHFR and MTRR genes determines the nadir of bone density in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Bone*. 2011;48(3):571-7.
16. Huang L, Tissing WJ, de Jonge R, van Zelst BD, Pieters R. Polymorphisms in folate-related genes: association with side effects of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(9):1798-800.
17. Блохина ЕБ. Роль полиморфизма ферментов цикла фолиевой кислоты (MTHFR, TS) в развитии острого лимфобластного лейкоза. *Педиатрия. Журнал им ГН Сперанского*. 2004;83(6):67-71.
18. Блохина ЕБ. Роль генетического полиморфизма в онкологии. *Качественная клиническая практика*. 2004;1:2-5.
19. Ulrich CM, Robien K, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics: polymorphisms, pathways and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(12):912-20.
20. Elangovan V, Sekar N, Govindasamy S. Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene-induced tumorigenesis. *Cancer Lett*. 1994;87(1):107-13.
21. Aggarwal P, Naik S, Mishra KP, Aggarwal A, Misra R. Correlation between methotrexate efficacy & toxicity with C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate gene in rheumatoid arthritis patients on folate supplementation. *Indian J Med Res*. 2006;124(5):521-6.
22. de Jonge R, Tissing WJ, Hooijberg JH, Jansen G, Kaspers GJ, Lindemans J, et al. Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009;113(10):2284-9.
23. Karathanasis NV, Stiakaki E, Goulielmos GN, Kalmanti M. The role of the methylenetetrahydrofolate reductase 677 and 1298 polymorphisms in children with acute lymphoblastic leukemia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011;15(1-2):5-10.
24. Karas-Kuzelicki N, Jazbec J, Milek M, Mlinaric-Rascan I. Heterozygosity at the TPMT gene locus, augmented by mutated MTHFR gene, predisposes to 6-MP related toxicities in childhood ALL patients. *Leukemia*. 2009;23(5):971-4.
25. Eloualid A, Abidi O, Charif M, El Houate B, Benrahma H, Louanjli N, et al. Association of the MTHFR A1298C variant with unexplained severe male infertility. *PLoS One*. 2012;7(3):e34111.
26. Matsuo K, Hamajima N, Hirai T, Kato T, Inoue M, Takezaki T, et al. Methionine synthase reductase gene A66G polymorphism is associated with risk of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2002;3(4):353-59.

References

1. Savva NN, Zborovskaya AA, Aleynikova OV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya u detey Respubliki Belarus': zabolevaemost', vyzhivaemost', smertnost', palliativnaya pomoshch'. 1-e izd. Minsk: GU RNMB; 2008. (In Russian).
2. Rummyantseva YuV, Karachunskiy AI, Rummyantsev AG. Optimizatsiya terapii ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey v Rossii. *Pediatriya. Zhurnal im. GN Speranskogo*. 2009;88(4):19-27. (In Russian).
3. Karachunskiy AI, Rummyantsev AG, Shtakel'berg A, Samochatova EV, Baydun LV, Khartmann R. Sravnenie protokolov ALL-BFM-90 i ALL-MB-91 dlya lecheniya ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey (predvaritel'nye rezul'taty). *Pediatriya. Zhurnal im. GN Speranskogo*. 1995;74(2):10-4. (In Russian).
4. Karachunsky AI, Myakova NV, Rummyantseva YuV, Timakov AM, Makhortikh TZh, Fechina LG, et al. The results of a multicenter trial of acute lymphoblastic leukemia treatment on ALL-MB 91/ALL-BFM 90m in children: analysis of efficacy and toxicity. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007;79(7):19-26. (In Russian).
5. Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, Miakova N, Timakov A, Mahortih T, et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia*. 2008;22(6):1144-53.
6. de Jonge R, Hooijberg JH, van Zelst BD, Jansen G, van Zantwijk CH, Kaspers GJ, et al. Effect of polymorphisms in folate-related genes on in vitro methotrexate sensitivity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;106(2):717-20.
7. Imanishi H, Okamura N, Yagi M, Noro Y, Moriya Y, Nakamura T, et al. Genetic polymorphisms associated with adverse events and elimination of methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. *J Hum Genet*. 2007;52(2):166-71.
8. Aplenc R, Thompson J, Han P, La M, Zhao H, Lange B, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and therapy response in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2005;65(6):2482-7.
9. Kantar M, Kosova B, Cetingul N, Gumus S, Toroslu E, Zafer N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(6):912-7.
10. Pakakasama S, Kanchanakamhaeng K, Kajanachumpol S, Udomsubpayakul U, Sirachainan N, Thithapandha A, et al. Genetic polymorphisms of folate metabolic enzymes and toxicities of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2007;86(8):609-11.
11. Costea I, Moghrabi A, Laverdiere C, Graziani A, Krajcinovic M. Folate cycle gene variants and chemotherapy toxicity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2006;91(8):1113-6.
12. Chiusolo P, Reddiconto G, Farina G, Mannocci A, Fiorini A, Palladino M, et al. MTHFR polymorphism's influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients. *Leuk Res*. 2007;31(12):1669-74.
13. Chatzidakis K, Goulas A, Athanassiadou-Piperopoulou F, Fidani L, Kolioukas D, Mirtsou V. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism: association with risk for childhood acute lymphoblastic leukemia and response during the

- initial phase of chemotherapy in Greek patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(2):147-51.
14. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Huizinga TW, Haagsma CJ, Giesendorf BA, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2525-30.
15. te Winkel ML, de Muinck Keizer-Schrama SM, de Jonge R, van Beek RD, van der Sluis IM, Hop WC, et al. Germline variation in the MTHFR and MTRR genes determines the nadir of bone density in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Bone*. 2011;48(3):571-7.
16. Huang L, Tissing WJ, de Jonge R, van Zelst BD, Pieters R. Polymorphisms in folate-related genes: association with side effects of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(9):1798-800.
17. Blokhina EB. Rol' polimorfizma fermentov tsikla folievoy kisloty (MTHFR, TS) v razvitii ostrogo limfoblastnogo leykoza. *Pediatriya. Zhurnal im GN Speranskogo*. 2004;83(6):67-71. (In Russian).
18. Blokhina EB. Rol' geneticheskogo polimorfizma v onkologii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2004;1:2-5. (In Russian).
19. Ulrich CM, Robien K, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics: polymorphisms, pathways and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(12):912-20.
20. Elangovan V, Sekar N, Govindasamy S. Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene-induced tumorigenesis. *Cancer Lett*. 1994;87(1):107-13.
21. Aggarwal P, Naik S, Mishra KP, Aggarwal A, Misra R. Correlation between methotrexate efficacy & toxicity with C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate gene in rheumatoid arthritis patients on folate supplementation. *Indian J Med Res*. 2006;124(5):521-6.
22. de Jonge R, Tissing WJ, Hooijberg JH, Jansen G, Kaspers GJ, Lindemans J, et al. Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009;113(10):2284-9.
23. Karathanasis NV, Stiakaki E, Goulielmos GN, Kalmanti M. The role of the methylenetetrahydrofolate reductase 677 and 1298 polymorphisms in Gretan children with acute lymphoblastic leukemia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011;15(1-2):5-10.
24. Karas-Kuzelicki N, Jazbec J, Milek M, Mlinaric-Rascan I. Heterozygosity at the TPMT gene locus, augmented by mutated MTHFR gene, predisposes to 6-MP related toxicities in childhood ALL patients. *Leukemia*. 2009;23(5):971-4.
25. Eloualid A, Abidi O, Charif M, El Houate B, Benrahma H, Louanjli N, et al. Association of the MTHFR A1298C variant with unexplained severe male infertility. *PLoS One*. 2012;7(3):e34111.
26. Matsuo K, Hamajima N, Hirai T, Kato T, Inoue M, Takezaki T, et al. Methionine synthase reductase gene A66G polymorphism is associated with risk of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2002;3(4):353-59.

Информация о соавторах:

Зборовская Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по организационно-методической работе Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: +375 17 265-4048
E-mail: zborovskaa@mail.ru

Матевосян Мариам Леоновна, младший научный сотрудник лаборатории клинических исследований научного отдела Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: +375 17 265-4003
E-mail: mariam@algimed.by

Савицкая Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, врач лабораторной диагностики группы молекулярной биологии клинко-диагностической лаборатории Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: +375 17 265-4003
E-mail: tat_savitskaya@tut.by

Алейникова Ольга Витальевна, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: +375 17 265-4988
E-mail: aleinikova2004@mail.ru