

Роль генетического полиморфизма в риске развития злокачественных новообразований у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию

Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Аклеев А.В.

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики
Федерального медико-биологического агентства, Озерск, Россия

Целью настоящего исследования являлась оценка вклада генетического фактора в риск развития злокачественных новообразований у лиц, подвергшихся низкоинтенсивному хроническому облучению на реке Теча. Материалы и методы: Исследование связи полиморфных локусов генов регуляции клеточного цикла и апоптоза с рисками развития злокачественных новообразований проводилось у 922 человек из Уральской когорты аварийно-облученного населения. Генотипирование полиморфных локусов проводили методом полимеразной цепной реакции «в реальном времени». Результаты исследования и обсуждение: Установлена связь с повышенным риском развития злокачественных новообразований аллелей rs2279744*С гена MDM2 и rs2279115*С гена BCL-2 (отношения шансов – 1,75; 95 % доверительный интервал [1,15–2,65]; $p=0,008$ и отношения шансов – 1,63; 95 % доверительный интервал [1,21–2,21]; $p=0,001$ соответственно). Выявлен однонуклеотидный полиморфизм, ассоциированный со сниженным риском развития злокачественных новообразований: аллель rs1801270*А гена CDKN1A (отношение шансов = 0,62; 95 % доверительный интервал [0,44–0,88]; $p=0,007$). При анализе фактора межгенных взаимодействий и поглощённой дозы облучения красного костного мозга определена наиболее значимая модель, включающая дозу облучения красного костного мозга, NFkB1 rs28362491, ATM rs664677, BCL2 rs2279115, MDM2 rs2279744 (воспроизводимость 10 из 10, точность 62 %; $p=0,04$), при этом наибольший информационный вклад вносит полиморфизм rs2279744 гена MDM2 (2,43 %). Заключение: Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты клеточного цикла и клеточной гибели способны модифицировать риск развития рака.

Ключевые слова: полиморфизм, злокачественные новообразования, ионизирующее излучение, Теча, Южный Урал.

Введение

Ответ организма на генотоксическое действие ионизирующего излучения зависит как от внутренних, так и внешних факторов. К экзогенным средовым факторам относятся доза облучения, мощность дозы, тип радиационного воздействия, распределение дозы в критическом объекте, а к эндогенным – физиологические характеристики и генетические особенности [1].

Человеческая популяция генетически неоднородна, в основе ее разнообразия лежат полиморфизмы генов. Они определяют внутривидовые различия, которые могут проявляться не только в конкретном признаке, но и в эффективности функционирования защитных систем организма, например, регуляция клеточного цикла и клеточной гибели. Нарушения или несостоятельность процессов элиминации поврежденных клеток, обусловленные генетическим полиморфизмом, могут запускать каскад реакций, приводящий к нестабильности генома и онкогенной трансформации клетки.

Большой массив исследований генетических факторов, модифицирующих риск развития злокачественных новообразований (ЗНО), основан на изучении роли однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) [2, 3, 4]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что ОНП в генах, участвующих в ответе на радиационное воздействие, ассоциированы как

с повышенным риском развития рака, так и с клеточной реакцией на облучение. Например, полиморфные участки в генах, кодирующих ферменты системы репарации путем негомологичного соединения концов ДНК (rs2267437 XRCC5 и rs3835 XRCC6), ассоциированы с повышенным риском развития рака молочной железы и с хромосомной радиочувствительностью *in vitro*, оценённой по показателю микроядер [5]. Установлена корреляция между полиморфизмом TP53 Arg72Pro (rs1042522) и вероятностью развития радониндуцированного рака легкого (ОШ = 8,6; 95 % ДИ [2,6–28,59]) в казахской популяции людей, подвергшихся воздействию радона [6].

Ранее нами также было показано, что в популяции людей, подвергшихся низкоинтенсивному радиационному воздействию в широком диапазоне доз в результате многолетних сбросов жидких радиоактивных отходов в реку Течу и радиационной аварии 1957 года, полиморфизмы в генах репарации ассоциированы с повышенным риском развития ЗНО. В частности, rs1052133 гена эксцизионной репарации OGG1 (ОШ=1,38, 95 % ДИ [1,05–1,83], $p=0,02$), rs25487 гена репарации одноцепочечных разрывов ДНК XRCC1 (ОШ=1,79, 95 % ДИ [1,12–2,87], $p=0,01$) [7, 8]. Кроме того, у подвергшихся облучению лиц из тюркской этнической группы аллель rs2279744*С гена MDM2 ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО (ОШ = 2,29; 95 % ДИ [1,23–4,28]; $p=0,007$) [9].

Блинова Евгения Андреевна

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики

Адрес для переписки: 456783, Россия, Челябинская область, Озерск, Озерское шоссе, д. 19; E-mail: blinova@urcsm.ru

Стоит заметить, что генетический фактор имеет большое значение при низкоинтенсивном хроническом радиационном воздействии в малых дозах, в отличие от облучения в больших дозах, где на первый план выходят эффекты, связанные с массовой клеточной гибелью и на которые индивидуальные особенности мало влияют.

Цель исследования – установление роли генетического полиморфизма в генах регуляции клеточного цикла и клеточной гибели (rs1042522, rs2279744, rs664677, rs1801270, rs4645878, rs2279115, rs1045485, rs361525, rs1053023, rs28362491, rs874881) в риске развития ЗНО у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

Материалы и методы

Описание группы обследованных лиц

В ранее проведенных работах из обследованной группы облученных лиц исключались лица со значением поглощенной дозы облучения красного костного мозга (ККМ) менее 70 мГр за весь период жизни (интенсивность облучения не превышала 1 мГр/год, что соответствует фоновому уровню) [9]. В связи с тем, что наследование ОНП не зависит от средовых факторов, в настоящей работе для увеличения статистической мощности в исследуемую группу облученных лиц были включены люди, чья доза облучения не превышала 70 мГр.

Для всех обследованных лиц была рассчитана индивидуальная поглощенная доза облучения ККМ с использованием дозиметрической системы «Techa River Dosimetry System» (TRDS-2016). Численность группы облученных с ЗНО составила 300 человек: из них 201 человек имели дозу облучения в диапазоне от 70 мГр до 3507 мГр (средняя доза облучения ККМ составила 739 ± 41 мГр) и 99 человек с дозой облучения от 1 до 67 мГр (средняя доза облучения ККМ составила $17,4 \pm 1,8$ мГр). Годы рождения обследованных лиц – с 1915 по 1960. Группа сравнения состояла из 622 облученных лиц без ЗНО и соответствовала по половому, национальному составу и дозам облучения ККМ.

Распределение аллелей и (или) генотипов может отличаться в разных этнических группах [10], а молекулярно-генетические исследования связи полиморфизмов с заболеваниями, полученные на одной этнической группе, не всегда совпадают с данными, полученными на других этнических группах. В связи с этим, в настоящем исследовании оценивалась связь ОНП с риском развития ЗНО как в объединенной группе, так и отдельно в славянской этнической группе и группе тюркит.

Характеристика обследованных лиц с ЗНО и группы сравнения представлена в таблице 1.

Структура заболеваемости ЗНО по локализациям в исследуемой группе для анализа ОНП представлена на рисунке 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных лиц

[Table 1

Characteristics of the studied groups]

Характеристика группы [Characteristics of the group]	Облученные с ЗНО [Exposed with MNs] (N =300)	Облученные без ЗНО [Exposed without MNs] (N = 622)
Возраст на момент обследования, лет [Age at the time of the examination, years] ¹	74,8 ± 0,4 (52–95)	75,4±0,3 (53–98)
Пол, количество (%) [Sex, persons (%)]	Мужчины [Men]	214 (34,4 %)
	Женщины [Women]	119 (39,6 %)
Этническая принадлежность, количество (%) [Ethnicity, persons (%)]	Славяне [Slavs]	408 (65,6 %)
	Тюркиты [Turkic peoples]	141 (47 %)
Поглощенная доза облучения красного костного мозга (ККМ), мГр [Absorbed dose to red bone marrow (RBM), mGy] ²	243 (1–3507)	377 (1–3394)

¹ Среднее значение ± ошибка среднего (мин.–макс.) [Mean ± Standard Error (Min-Max)].

² Медиана (минимум-максимум) [Median (Min-Max)].

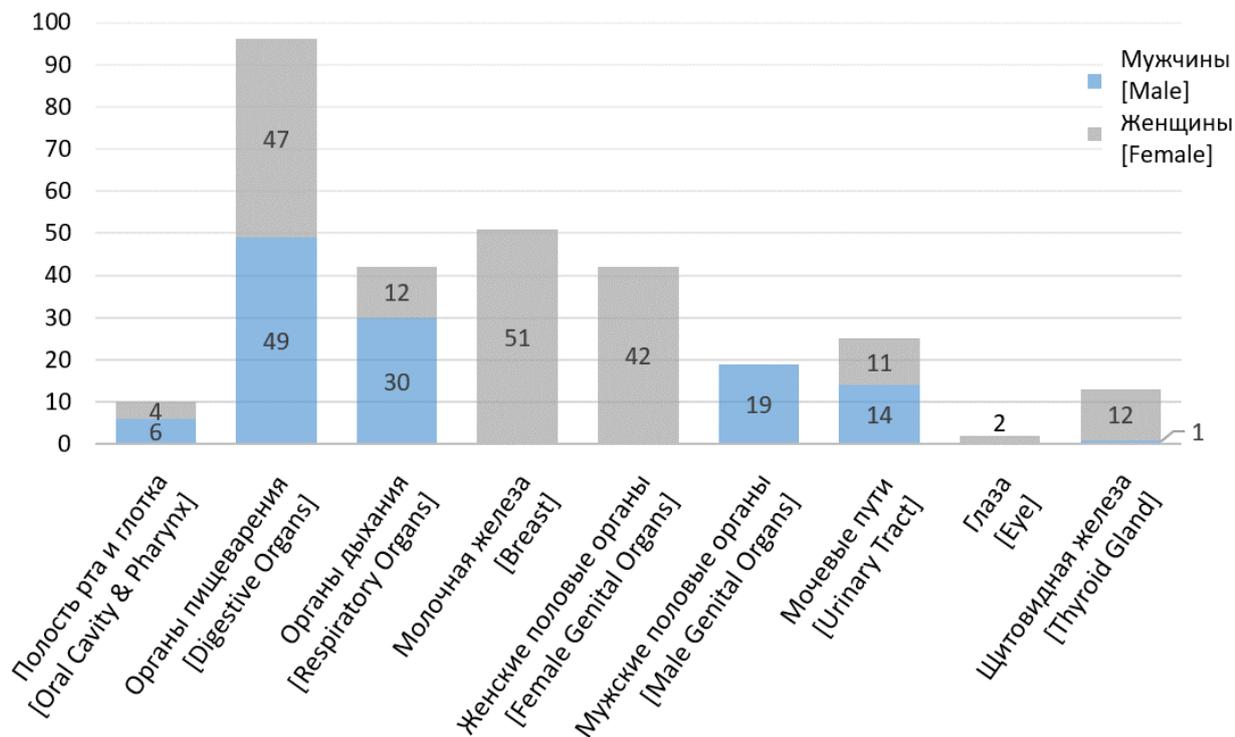


Рис. 1. Структура распределения ЗНО по локализациям у мужчин и женщин
[Fig. 1. Structure of cancer distribution by localization in men and women]

Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия на проведение исследования, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом ФГБУН ЮУрФНКЦ МБ ФМБА России (ранее - ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России) (протокол № 2 от 13 апреля 2023 г.).

Методы исследования

Генотипирование полиморфных локусов rs1042522, rs2279744, rs664677, rs1801270, rs4645878, rs2279115, rs1045485, rs361525, rs1053023, rs28362491, rs874881 проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе «Applied Biosystems StepOnePlus» (США) с использованием наборов реагентов, включающих праймеры и зонды для генотипирования («ТестГен», Россия). Подробная характеристика праймеров ранее была представлена в публикациях [9, 11]. Амплификацию проводили согласно инструкции производителя к конкретному набору. В качестве отрицательного контроля использовалась деионизованная вода. Данные генотипирования анализировались с помощью программы «Step One Software» (Applied Biosystems, США) и были представлены в виде графика аллельной дискриминации.

Для генотипирования использовалась ДНК, выделенная из замороженных при -80°C образцов крови. Экстракция

ДНК из цельной крови проводилась с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК «ExtraPhen» (АТГ-Биотех, Россия). Количественную и качественную оценку образцов ДНК после экстракции проводили с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистический анализ

Оценка связи ОНП с риском развития ЗНО проводилась методом расчета отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) с применением онлайн-ресурса SNPStats¹. Ассоциация ОНП с риском развития ЗНО считалась статистически значимой при уровне значимости менее 1 % ($p < 0,01$) и на уровне тенденции – при значении p от 0,02 до 0,05.

Межгенные взаимодействия и связь с дозой облучения оценивали с помощью метода снижения многофакторной размерности с использованием программного обеспечения MDR 3.0.2 [12]. Для установления роли межгенных взаимодействий и дозы облучения все обследованные люди были распределены на несколько дозовых подгрупп по значению поглощенной дозы облучения ККМ: до 70 мГр, 70–200 мГр, 200–500 мГр; 500–1000 мГр и более 1000 мГр.

Учитывая разный характер влияния ОНП на риск развития ЗНО (протективный эффект и повышенный риск), было протестировано две модели:

¹ Веб-инструмент для анализа генетико-эпидемиологических исследований ассоциаций с использованием ОНП. URL: <https://www.snpstats.net/start.htm>. (Дата обращения: 20.05.2025) [A web tool for the analysis of genetic epidemiological association studies using SNPs. Available from: <https://www.snpstats.net/start.htm>. (Accessed on May 20, 2025)].

1) модель 1 включала дозу облучения ККМ и ОНП генов, *TNFA* rs361525, *STAT3* rs1053023, *NFKB* rs28362491, *ATM* rs664677, *BCL2* rs2279115, *TP53* rs1042522, *MDM2* rs2279744;

2) модель 2 включала дозу облучения ККМ и ОНП генов, *TNFA* rs361525, *STAT3* rs1053023, *NFKB* rs28362491, *ATM* rs664677, *TP53* rs1042522, *BAX* rs4645878, *CASP8* rs1045485, *PADI4* rs874881, *CDKN1A* rs1801270.

Наилучшая модель-кандидат для прогнозирования предрасположенности к развитию ЗНО среди моделей n-локусов определялась как модель с наименьшей ошибкой классификации. Критериями выбора окончательной модели-кандидата были максимальная согласованность перекрестной проверки и максимальная сбалансированная точность предсказания (значения от 0 до 1). Статистическая значимость лучшей модели-кандидата определялась с помощью теста 1000-кратной перестановки.

С использованием онлайн ресурса STRING v.2.0² был проведен биоинформатический анализ вовлеченности изученных генов и их белковых продуктов в реализацию сигнальных и метаболических путей в ответ на повреждения и клеточную гибель, на основе значений параметров: сигнала, характеризующего величину эффекта, позволяющего выделить наиболее важные биологические пути, в которые вовлечены гены; силы, показывающей отношение количества анализируемых генов в 1 метаболическом или сигнальном пути к общему количеству вовлеченных в него генов; коэффициента ложных открытий (FDR), характеризующего значимость обогащения с поправкой на множественные тестирования. Также был проведен анализ связи изученных генов с ЗНО на основе автоматического анализа текста биомедицинской литературы, аннотаций баз данных, доступных данных о мутациях и GWAS исследованиях (полногеномных исследований ассоциаций с заболеванием).

Результаты и обсуждение

Оценка ассоциации полиморфизмов в генах клеточного цикла и апоптоза с риском развития ЗНО различных локализаций

Ранее в группах облученных лиц с поглощённой дозой облучения ККМ более 70 мГр были получены результаты оценки связи исследуемых ОНП с риском развития ЗНО [9]. В настоящей работе проводилось исследование связи ОНП с риском развития ЗНО в расширенной группе обследованных лиц, включающих как обследованных лиц с поглощенной дозой облучения ККМ более 70 мГр, так и менее 70 мГр.

Согласно результатам исследования, представленным в таблице 2, в объединенной группе обследованных лиц в соответствии с доминантной моделью аллель rs2279744*С гена *MDM2* и аллель rs2279115*С гена *BCL-2* статистически значимо ассоциированы с повышенным риском развития ЗНО (ОШ = 1,75; ДИ 95 % 1,15–2,65; p=0,008 и ОШ = 1,63; ДИ 95 % 1,21–2,21; p=0,001 соответственно).

При анализе в разных этнических группах на уровне тенденции в группе тюркит наблюдается повышение риска развития ЗНО по полиморфному участку rs2279744 (*MDM2*)

(ОШ = 1,82; ДИ 95 % 0,99–3,36; p=0,05), а для rs2279115 (*BCL-2*) сохраняется статистически значимая связь (ОШ = 1,72; ДИ 95 % 1,13–2,61; p=0,01). На уровне тенденции установлена связь аллеля rs361525*А гена *TNFA* с повышенным риском развития ЗНО (ОШ = 1,80; ДИ 95 % 1,11–2,92; p=0,02).

У обследованных лиц славянской этнической принадлежности на уровне тенденции наблюдается связь с повышенным риском развития ЗНО только для аллели rs2279115*С гена *BCL-2* (ОШ = 1,54; ДИ 95 % 0,99–2,40; p=0,05).

Также выявлены протективные связи ОНП в отношении риска развития ЗНО. В объединенной группе в соответствии с доминантной моделью аллель rs1801270*А гена *CDKN1A* ассоциированы с пониженным риском развития ЗНО (ОШ = 0,62; ДИ 95 % 0,44–0,88; p=0,007 соответственно). На уровне тенденции аллель rs4645878*Т гена *BAX*, аллель rs1045485*С гена *CASP8* и аллель rs874881*G гена *PADI4* ассоциированы с пониженным риском развития ЗНО.

В этнической группе тюркит аллель rs1801270*А гена *CDKN1A* ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО (ОШ = 0,55; ДИ 95 % 0,35–0,86; p=0,008). В группе славян на уровне тенденции выявлена связь для rs1801270*А гена *CDKN1A* и rs1045485*С гена *CASP8*.

Роль межгенных взаимодействий и дозы облучения в развитии ЗНО

Ряд эпидемиологических и экспериментальных исследований свидетельствует о том, что развитие заболеваний, в том числе и ЗНО, обусловлено не только генетическими или экологическими факторами, но и взаимодействием генов с окружающей средой, а этиология многих заболеваний определяется совместным эффектом наследственности и окружающей среды [13, 14]. Кроме того, взаимодействие факторов окружающей среды с определенными аллельными вариантами может модулировать восприимчивость к заболеваниям. В качестве примера сочетанного влияния генов и окружающей среды на риск развития ЗНО можно привести связь между фолатом, витаминами группы В и полиморфизмом генов, участвующих в одноуглеродном метаболизме [13, 15]

В связи с этим, в настоящем исследовании был проведен анализ вклада межгенных взаимодействий и фактора дозы облучения в риск развития ЗНО. С этой целью рассматривались две модели в зависимости от того, какой наблюдался эффект при анализе отдельных ассоциативных связей полиморфизмов (протективный или рискованный эффект).

При анализе модели 1, включающей дозу облучения ККМ и ОНП генов *TNFA* rs361525, *STAT3* rs1053023, *NFKB* rs28362491, *ATM* rs664677, *BCL2* rs2279115, *TP53* rs1042522, *MDM2* rs2279744, показавшие в исследовании ОШ ассоциацию с повышенным риском развития ЗНО, статистически значимой была пятифакторная модель, включающая в себя дозу облучения ККМ, *NFKB* rs28362491, *ATM* rs664677, *BCL2* rs2279115, *MDM2* rs2279744 (воспроизводимость 10 из 10, точность 62 %; p=0,04). На рисунке 2 представлен граф взаимодействий. Согласно представленному графу, наибольший информационный вклад вносит полиморфизм rs2279744 гена *MDM2* (2,43 %), для остальных ОНП вклад был менее 1 %, включая и ранее выявленный *BCL2* (rs2279115).

² STRING v.2.0 - база данных для поиска информации об известных и прогнозируемых взаимодействиях белок-белок и анализа функционального обогащения. Свободный доступ. URL: <https://string-db.org/>. (Дата обращения: 20.06.2025) [STRING v.2.0 — a database for searching information on known and predicted protein-protein interactions and functional enrichment analysis. Free access. URL: <https://string-db.org/>. (Accessed June 20, 2025)].

Таблица 2
[Table 2]

Частотное распределение аллелей и генотипов по полиморфным локусам регуляции клеточного цикла и клеточной гибели в исследуемых группах

Frequency distribution of alleles and genotypes for polymorphic loci involved in cell cycle and cell death regulation in the studied groups

Ген Полимор- физм [Gene/SNP]	Модель [Model]	Генотип [Genotype]	Объединенная популяция [General population]				Славяне [Slavs]			Тюрки [Turkic peoples]		
			Количе- ство [MNs/with MNs]	ОШ 95% ДИ [OR 95% CI]	Значе- ние p [p- value]	Количе- ство [MNs/with MNs]	ОШ 95% ДИ [OR 95% CI]	Значе- ние p [p- value]	Количе- ство [MNs/with MNs]	ОШ 95% ДИ [OR 95% CI]	Значе- ние p [p- value]	
<i>TP53</i> rs1042522	Доминантная [Dominant]	ARG/ARG PRO/ARG- PRO/PRO	262/156 243/137	1,0 0,95 (0,71- 1,26)	0,71	128/76 122/62	1,0 0,86 (0,56-1,30)	0,5	134/80 121/75	1,0 1,04 (0,7-1,55)	0,9	
	Рецессивная [Recessive]	ARG/ARG- PRO/ARG PRO/PRO	465/273 40/20	1,0 0,85 (0,49- 1,49)	0,57	229/128 21/10	1,0 0,85 (0,39-1,86)	0,7	236/145 19/10	1,0 0,86 (0,39-1,89)	0,7	
<i>MDM2</i> rs2279744	Доминантная [Dominant]	A/A A/C-C/C	139/42 199/105	1,0 1,75 (1,15- 2,65)	0,008	79/23 102/49	1,0 1,65 (0,93-2,94)	0,08	60/19 97/56	1,0 1,82 (0,99-3,36)	0,05	
	Рецессивная [Recessive]	A/A-A/C C/C	272/110 66/37	1,0 1,39 (0,88- 2,19)	0,17	148/55 33/17	1,0 1,39 (0,72-2,69)	0,3	124/55 33/20	1,0 1,37 (0,72-2,59)	0,3	
<i>ATM</i> rs664677	Доминантная [Dominant]	T/T C/T-C/C	154/96 424/199	1,0 0,75 (0,55- 1,02)	0,07	79/47 199/90	1,0 0,76 (0,49-1,18)	0,2	75/49 225/109	1,0 0,74 (0,48-1,14)	0,2	
	Рецессивная [Recessive]	T/T-C/T C/C	434/225 144/70	1,0 0,94 (0,68- 1,03)	0,7	205/108 73/29	1,0 0,75 (0,46-1,23)	0,3	229/117 71/41	1,0 1,13 (0,72-1,76)	0,6	
<i>CDKN1A</i> rs1801270	Доминантная [Dominant]	C/C C/A-A/A	347/222 141/56	1,0 0,62 (0,44- 0,88)	0,007	199/114 44/17	1,0 0,67 (0,37-1,24)	0,2	148/108 97/39	1,0 0,55 (0,35-0,86)	0,008	
	Рецессивная [Recessive]	C/C-C/A A/A	467/272 21/6	1,0 0,49 (0,20- 1,23)	0,1	232/130 11/1	1,0 0,16 (0,02-1,27)	0,03	235/142 10/5	1,0 0,83 (0,28-2,47)	0,7	
<i>BAX</i> rs4645878	Доминантная [Dominant]	C/C T/T-C/T	485/257 72/36	1,0 0,94 (0,62- 1,45)	0,8	230/112 41/24	1,0 1,2 (0,69-2,09)	0,52	255/145 31/12	1,0 0,68 (0,34-1,37)	0,3	
	Рецессивная [Recessive]	C/C-C/T T/T	547/292 10/1	1,0 0,19 (0,02- 1,47)	0,05	-	-	-	281/156 5/1	1,0 0,36 (0,04-3,11)	0,3	

Ожидание таблицы 2

Ген [Gene/SNP]	Модель [Model]	Генотип [Genotype]	Объединенная популяция [General population]				Славяне [Slavs]			Турки [Turkic peoples]		
			Количе- ство [MNs/with MNs]	ОШ 95% ДИ [OR 95% CI]	Значе- ние p [p- value]	Количе- ство [MNs/with MNs]	ОШ 95% ДИ [OR 95% CI]	Значе- ние p [p- value]	Количе- ство [MNs/with MNs]	ОШ 95% ДИ [OR 95% CI]	Значе- ние p [p- value]	
<i>BCL-2</i> rs2279115 ¹	Доминант- ная [Dominant]	A/A A/C-C/C	229/87 324/201	1,0 1,63 (1,21- 2,21)	0,001	108/41 159/93	1,0 1,54 (0,99- 2,40)	0,05	121/46 165/108	1,0 1,72 (1,13-2,61)	0,01	
	Рецессивная [Recessive]	A/A-A/C C/C	454/237 99/51	1,0 0,99 (0,68- 1,43)	0,9	225/109 42/25	1,0 1,23 (0,71- 2,12)	0,5	229/128 57/26	1,0 0,82 (0,49-1,36)	0,4	
<i>CASP8</i> rs1045485 ¹	Доминант- ная [Dominant]	G/G G/C-C/C	237/220 70/42	1,0 0,65 (0,42- 0,99)	0,04	108/103 42/22	1,0 0,55 (0,31- 0,98)	0,04	129/117 28/20	1,0 0,79 (0,42-1,47)	0,5	
	Рецессивная [Recessive]	G/G-G/C C/C	303/254 4/8	1,0 2,39 (0,71- 8,02)	0,1	146/121 4/4	1,0 1,21 (0,30- 4,93)	0,8	-	-	-	
<i>TNFR</i> rs361525 ¹	Доминант- ная [Dominant]	G/G G/A-A/A	421/245 58/50	1,0 1,48 (0,98- 2,23)	0,06	-	-	-	224/116 43/40	1,0 1,80 (1,11-2,92)	0,02	
	Рецессивная [Recessive]	G/G-G/A A/A	478/293 1/2	1,0 3,26 (0,29- 36,14)	0,3	-	-	-	226/154 1/2	1,0 3,45 (0,31- 38,41)	0,3	
<i>STAT3</i> rs1053023	Доминант- ная [Dominant]	T/T T/C-C/C	262/94 118/41	1,0 0,97 (0,63- 1,48)	0,9	126/40 56/23	1,0 1,29 (0,71- 2,36)	0,4	136/54 62/18	1,0 0,73 (0,40-1,35)	0,3	
	Рецессивная [Recessive]	T/T-T/C C/C	361/129 19/6	1,0 0,88 (0,35- 2,26)	0,8	170/61 12/2	1,0 0,46 (0,1- 2,13)	0,3	191/68 7/4	1,0 1,61 (0,46-5,65)	0,5	
<i>MFRB1</i> rs28362491	Доминант- ная [Dominant]	ATTG/ATTG Del/Del	106/36 266/95	1,0 1,05 (0,67- 1,64)	0,8	47/23 131/39	1,0 0,61 (0,33- 1,12)	0,1	59/13 135/56	1,0 1,88 (0,96-3,7)	0,06	
	Рецессивная [Recessive]	ATTG/ATTG- Del/ATTG Del/Del	296/104 76/27	1,0 1,01 (0,62- 1,65)	0,9	136/54 42/8	1,0 0,48 (0,21- 1,09)	0,06	160/50 34/19	1,0 1,79 (0,94-3,41)	0,08	
<i>PADI4</i> rs874881	Доминант- ная [Dominant]	C/C G/C-G/G	118/48 269/93	1,0 0,85 (0,56- 1,28)	0,4	49/23 133/39	1,0 0,62 (0,34- 1,15)	0,1	69/25 136/54	1,0 1,10 (0,63-1,91)	0,8	
	Рецессивная [Recessive]	C/C-G/C G/G	306/123 81/18	1,0 0,55 (0,32- 0,96)	0,03	139/53 43/9	1,0 0,55 (0,25- 1,2)	0,1	167/70 38/9	1,0 0,57 (0,26-1,23)	0,1	

¹ Результаты по локусам для облученных лиц с поглощенной дозой облучения ККМ более 70 мГр представлены в работе [9] [The results for loci for exposed people with an absorbed dose to RBM of more than 70 mGy are presented in the paper [9]].

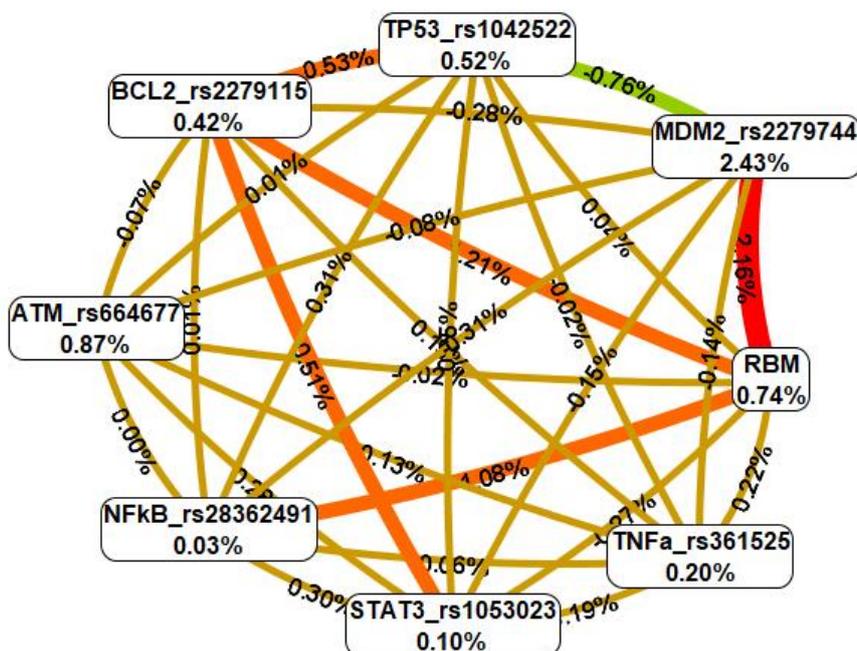


Рис. 2. Граф взаимодействий генов регуляции клеточного цикла, апоптоза и дозы облучения ККМ. RBM – поглощенная доза облучения ККМ. Цветовое обозначение показывает направленность межфакторных взаимодействий: красный и оранжевый – синергизм, желтый – независимое влияние; зеленый – антагонизм.

[Fig. 2.] Graph of cell cycle regulation and apoptosis genes interaction with bone marrow radiation dose. RBM – absorbed radiation dose of the red bone marrow. The color designation shows the direction of interfactorial interactions: red and orange – synergism, yellow – independent influence; green – antagonism]

Стоит заметить, что ЗНО являются многофакторными заболеваниями и зависят от факторов окружающей среды, факторов образа жизни, эндогенных факторов к которым относятся наследственность, эпигенетических модификации, различные молекулярные вариации, такие как, транскрипционная активность генов, уровень белков, метаболитов, а также стохастическая природа клеточной гибели в ответ на радиационное воздействие. В настоящей работе были изучены лишь фактор облучения и наследственности, что является ограничением и объясняет низкий процент информационного вклад в риск развития ЗНО.

При анализе модели, включающей дозу облучения ККМ, *TNFa* rs361525, *STAT3* rs1053023, *NFKB* rs28362491, *ATM* rs664677, *TP53* rs1042522, *BAX* rs4645878, *CASP8* rs1045485, *PADI4* rs874881 и *CDKN1A* rs1801270, статистически значимых связей установлено не было.

Далее был проведен биоинформатический анализ вовлеченности изученных генов и их белковых продуктов в реализацию сигнальных и метаболических путей в ответ на повреждение и клеточную гибель, результаты представлены в таблице 3. Уровень значения *p* обогащения группы отобранных генов и их белковых продуктов составил 0,0000002, что указывает на высокую вероятность биологической связи

в единой функциональной группе и высокую вероятность взаимодействий между собой.

В результате анализа изученных генов с ЗНО на основе автоматического анализа текста биомедицинской литературы, аннотаций баз данных, а также доступных данных о мутациях и GWAS исследованиях была установлена ассоциация изученных генов с онкологическими заболеваниями (рис. 3). С ЗНО органов дыхания ассоциированы гены *MDM2*, *ATM* (FDR = 0,000006); с ЗНО молочной железы ген *ATM* (FDR = 0,001); с солидными ЗНО гены *MDM2*, *ATM*, *BCL2*, *BAX* (FDR = 0,0001); с В-клеточной лимфомой гены *BCL2* и *BAX* (FDR = 0,0001) и синдром Неймегина *ATM* (FDR=0,0001).

Влияние полиморфных вариантов в генах, кодирующих ферменты регуляции клеточного цикла и апоптоза на риск развития ЗНО, может быть обусловлено снижением эффективности остановки клеточного цикла для последующей репарации поврежденных, нарушением процессов элиминации поврежденных клеток и, как следствие, накоплением мутантных клеток. В частности, в пан-раковом и кросс-популяционном мета-анализе для 13 видов рака были выявлены десять локусов в генах, имеющих общие молекулярные пути, включая апоптоз и их связь с полигенным риском развития рака [16].

Таблица 3

Вовлеченности отобранных генов в реализацию сигнальных и метаболических путей ответа на повреждения и клеточную гибель на основе анализа базы данных STRING v.2.0

[Table 3

Involvement of selected genes in signaling and metabolic pathways of damage response and cell death based on STRING v.2.0 database analysis]

GO-Обогащение [Gene Ontology enrichment]	Биологический процесс [Biological process]	Гены [Genes]	Сила [Strength]	Значение сигнала [Signal]	Коэффициент ложных открытий (p-значение) [False discovery rate (p-value)]
GO:0010332	Ответ на гамма-облучение [Response to gamma radiation]	<i>BCL2, MDM2, ATM, BAX</i>	2,25	2,58	0,000002
GO:0072331	Участие в p53 зависимом сигнальном пути [Participation in p53-dependent signaling pathway]	<i>MDM2, ATM, BAX,</i>	2,02	2,08	0,0002
GO:0030330	Ответ на повреждение ДНК и участие в программируемой клеточной смерти [DNA damage response and participation in programmed cell death]	<i>MDM2, ATM</i>	2,23	1,79	0,0008
GO:0046666	Программируемая клеточная смерть [programmed cell death]	<i>BCL2, BAX</i>	3,09	1,75	0,001
GO:0097193	Внутренний путь апоптоза [Intrinsic apoptotic signaling pathway]	<i>BCL2, BAX, ATM</i>	1,77	1,64	0,0006
GO:0006974	Клеточный ответ на повреждения [Cellular response to injury]	<i>BCL2, DM2, ATM, BAX</i>	1,36	1,66	0,000001
GO:1901990	Регуляция клеточного цикла и перехода в митозе [Regulation of the cell cycle and mitotic transition]	<i>BCL2, ATM, MDM2</i>	1,57	1,63	0,0002
GO:2001021	Отрицательная регуляция на повреждения ДНК [Negative regulation of DNA damage]	<i>BCL2, MDM2</i>	1,95	1,5	0,002
GO:0009314	Реакция на радиационное воздействие [Reaction to radiation exposure]	<i>BCL2, BAX, MDM2, ATM</i>	1,44	1,37	0,0006
GO:0080134	Регуляция ответа на стресс [Regulation of the stress response]	<i>BCL2, MDM2, ATM, NFkB1</i>	1,03	0,86	0,002

Сила – Log10, значение представляет собой соотношение между количеством белков в сети, которые аннотированы, и количеством белков, которые могут быть аннотированы в случайной сети того же размера. Мера описывает, насколько велик эффект обогащения [Strength – Log10; this measure describes how large the enrichment effect is. It's the ratio between the number of proteins in network that are annotated with a term and the number of proteins that we expect to be annotated with this term in a random network of the same size].

Сигнал – определяется как взвешенное среднее между наблюдаемым / ожидаемым отношением и -log(FDR) [Signal – The signal is defined as a weighted harmonic mean between the observed/expected ratio and -log(FDR)].

Коэффициент ложных открытий – мера, описывающая, насколько значимым является обогащение [False discovery rate – This measure describes how significant the enrichment is].

p-значения, скорректированные для множественного тестирования в каждой категории с использованием процедуры Бенджамини–Хохберга [p-values are corrected for multiple testing within each category using the Benjamini–Hochberg procedure].

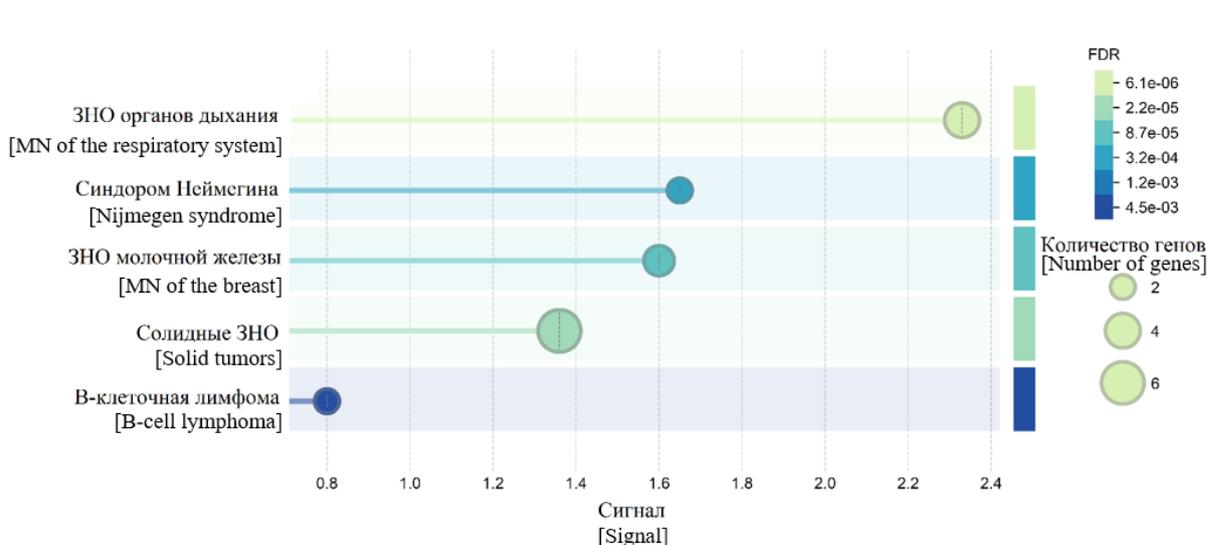


Рис. 3. Связь отобранных генов с ЗНО на основе анализа базы данных STRING v.2.0. FDR - коэффициент ложных открытий [Fig. 3. Relationship of the selected cancer-associated genes based on STRING database v.2.0 analysis. FDR – false discovery rate]

Заключение

При анализе связи ОНП с риском развития ЗНО у жителей прибрежных сел реки Теча были установлены как проективные генотипы, так и генотипы, ассоциированные с повышенным риском развития ЗНО. Так было выявлено, что полиморфные участки в генах регуляции клеточного цикла *MDM2* rs2279744 и антиапоптотического белка *BCL-2* rs2279115 ассоциированы с повышенным риском развития ЗНО, а полиморфные участки в гене регуляции клеточного цикла *CDKN1A* rs1801270 обладают протективным эффектом в отношении риска развития ЗНО.

Установлено, что пятифакторная модель, включающая в себя дозу облучения ККМ, *NFKB* rs28362491, *ATM* rs664677, *BCL2* rs2279115, *MDM2* rs2279744 (воспроизводимость 10 из 10, точность 62 %; $p=0,04$) наилучшим образом описывает сочетание полиморфных вариантов и дозы облучения в риске развития ЗНО. При этом выявленные проективные генотипы не подтвердили своего эффекта в модели межгенных взаимодействий.

Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Блинова Е.А. – разработка дизайна исследования; сбор, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста статьи.

Кореченкова А.В. – статистическая обработка полученных данных, редактирование текста статьи.

Аклеев А.В. – научное руководство, редактирование текста статьи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Благодарности

Авторы выражают благодарность анонимным рецензентам за проделанную работу.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об источнике финансирования

Финансирование работы осуществлялось в рамках федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016-2020 годы и на период до 2030 года».

Литература

- Bourguignon M., Blanchardon E., De Vathaire F. Bouffler S. Individual radiosensitivity: a key issue in radiation protection // *International Journal of Low Radiation*. 2013. Vol. 9, No. 1. P. 52–58. DOI: 10.1504/IJLR.2013.054186.
- Yin J., Vogel U., Ma Y. et al. The DNA repair gene XRCC1 and genetic susceptibility of lung cancer in a northeastern Chinese population // *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2007. Vol. 56. P. 153–160. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.12.012.
- Yen C.Y., Liu S.Y., Chen C.H. et al. Combinational polymorphisms of four DNA repair genes XRCC1, XRCC2, XRCC3, and XRCC4 and their association with oral cancer in Taiwan // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2008. Vol. 37. P. 271–277. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00608.x.
- Xue X., Yin Z., Lu Y. et al. The joint effect of hOGG1, APE1, and ADPRT polymorphisms and cooking oil fumes on the risk of lung adenocarcinoma in Chinese non-smoking females // *PLoS One* 2013. Vol. 8. P. e71157. DOI: 10.1371/journal.pone.0071157.

- Willems P., Claes K., Baeyens A. et al. Polymorphisms in nonhomologous end-joining genes associated with breast cancer risk and chromosomal radiosensitivity // *Genes Chromosomes Cancer*. 2008. Vol. 47, No. 2. P. 137–148. DOI: 10.1002/gcc.20515.
- Bulgakova O., Kussainova A., Kakabayev A. et al. Association of polymorphism TP53 Arg72Pro with radon-induced lung cancer in the Kazakh population // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019. Vol. 23, No. 5. P. 594–599. DOI: 10.18699/VJ19.530.
- Янишевская М.А., Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Аклеев А.В. Анализ связи полиморфного локуса rs1052133 гена *OGG1* с риском развития злокачественных новообразований у людей, подвергшихся радиационному воздействию // *Бюллетень Радиация и риск*. 2023. Т. 32, № 3. С. 97–108. DOI: 10.21870/0131-3878-2023-32-3-97-108.
- Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Янишевская М.А., Аклеев А.В. Влияние полиморфизма генов репарации на риск развития злокачественных новообразований после хронического радиационного воздействия // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2024. Т. 69, № 5. С. 53–58. DOI: 10.33266/1024-6177-2024-69-5-53-58.
- Блинова Е.А., Янишевская М.А., Кореченкова А.В., Аклеев А.В. Связь однонуклеотидных полиморфизмов генов контроля апоптоза и клеточного цикла с риском развития злокачественных новообразований у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2023. Т. 63, № 1. С. 60–70. DOI: 10.31857/S0869803123010046.
- Papadakis E., Soultzis N., Spandidos D. Association of p53 codon 72 polymorphism with advanced lung cancer: the Arg allele is preferentially retained in tumours arising in Arg/Pro germline heterozygotes // *British Journal of Cancer*. 2002. Vol. 87. P. 1013–1018. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600595.
- Блинова Е.А., Никифоров В.С., Янишевская М.А., Аклеев А.А. Полиморфизм и экспрессия генов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток у лиц, подвергшихся радиационному воздействию // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020. Т. 24, № 4. С. 399–406. DOI: 10.18699/VJ20.632.
- Ritchie M.D., Hahn L.W., Moore J.H. Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity // *Genetic Epidemiology*. 2003. Vol. 24, No. 2. P. 150–157. DOI: 10.1002/gepi.10218.
- Mbemi A., Khanna S., Njiki S. et al. Impact of gene-environment interactions on cancer development // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. Vol. 17, No. 21. Article 8089. DOI: 10.3390/ijerph17218089.
- Hutter C.M., Mechanic L.E., Chatterjee N. et al. NCI Gene-Environment Think Tank. Gene-environment interactions in cancer epidemiology: a National Cancer Institute Think Tank report // *Genetic Epidemiology*. 2013. Vol. 37, No. 7. P. 643–657. DOI: 10.1002/gepi.21756.
- Davey-Smith G., Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies // *Human Molecular Genetics*. 2014. Vol. 23, Suppl. 1. P. R89–R98. DOI: 10.1093/hmg/ddu328.
- Sato G., Shirai Y., Namba S. et al. Pan-cancer and cross-population genome-wide association studies dissect shared genetic backgrounds underlying carcinogenesis // *Nature communications*. 2023. No. 14. P. 3671 (2023). DOI: 10.1038/s41467-023-39136-7.

Поступила: 26.06.2025

Блинова Евгения Андреевна – кандидат биологических наук, директор-главный научный сотрудник научно-исследовательского института радиационной биологии и радиационной медицины Южно-Уральского федерального научно-клинического центра медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства. **Адрес для переписки:** 456783, Россия, Челябинская область, Озерск, Озерское шоссе, д. 19; E-mail: blinova@urcrm.ru

ORCID: 0000-0002-2567-7945

Кореченкова Анастасия Витальевна – научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии Южно-Уральского федерального научно-клинического центра медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства, Озерск, Россия

ORCID: 0009-0008-6588-3517

Аклеев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, и.о. генерального директора Южно-Уральского федерального научно-клинического центра медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства, Озерск, Россия

ORCID: 0000-0003-2583-5808

Для цитирования: Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Аклеев А.В. Роль генетического полиморфизма в риске развития злокачественных новообразований у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // *Радиационная гигиена*. 2025. Т. 18, № 3. С. 7–17. DOI: 10.21514/1998-426X-2025-18-3-7-17

Contribution of the genetic polymorphisms to cancer risk in chronically exposed individuals

Evgenia A. Blinova, Anastasiya V. Korechenkova, Alexander V. Akleyev

Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia

*The objective of the current research is to evaluate the contribution of the genetic factor to the risk of cancer development in the individuals affected by chronic low dose-rate exposure on the Techa River. Materials and Methods: The study of the relationship between the polymorphic loci of the genes regulating cell cycle and apoptosis with the risk of cancer development involved 922 members of the Southern Urals Population Exposed to Radiation cohort. Real-time PCR was used to perform the genotyping of polymorphic loci. Results and Discussion: A statistically significant relationship of the alleles rs2279744*C of the gene MDM2 and rs2279115*C of the gene BCL-2 with the increased risk of cancer development has been established (odds ratio = 1.75; confidence interval 95 % [1.15-2.65]; p=0.008 and odds ratio = 1.63; confidence interval 95 % [1.21-2.21]; p=0.001 respectively). Single nucleotide polymorphism that is associated with a decreased risk of cancer development has also been revealed: the allele rs1801270*A of the gene CDKN1A (odds ratio = 0.62; confidence interval 95 % [0.44-0.88]; p=0.007). The analysis of gene interaction factor and absorbed dose to the red bone marrow determined the most statistically significant model that includes the dose to the red bone marrow, NFkB rs28362491, ATM rs664677, BCL2 rs2279115, MDM2 rs2279744 (repeatability is 10 out of 10, accuracy 62 %; p=0.04). Polymorphism rs2279744 of the gene MDM2 is the greatest information contributor (2.43 %). Conclusion: Single nucleotide polymorphisms of the genes encoding cell cycle and cell death enzymes are capable of modifying cancer development risk.*

Key words: polymorphisms, cancers, ionizing radiation, Techa, the Southern Urals.

Authors' personal contribution

Blinova E.A. – development of research design, article editing.

Korechenkova A.V. – statistical processing of the data obtained, editing the text of the article.

Akleyev A.V. – scientific supervision, article editing, interpretation of the results obtained, final approval of the published version of the research.

Acknowledgments

The authors are grateful to anonymous reviewers for their work.

Conflict of interests

The authors state that there is no potential conflict of interest.

Evgenia A. Blinova

Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics

Address for correspondence: 19, Ozyorskoe Shosse, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456783, Russia; E-mail:

blinova@urcrm.ru

Sources of funding

The work was carried out with the financial support of the Federal Medical and Biological Agency, within the framework of the Federal target program “Ensuring nuclear and radiation safety for 2016-2020 and for the period up to 2030”.

References

- Bourguignon M, Blanchardon E, De Vathaire F, Bouffler S. Individual radiosensitivity: a key issue in radiation protection. *International Journal of Low Radiation*. 2013;9(1): 52–58. DOI: 10.1504/IJLR.2013.054186.
- Yin J, Vogel U, Ma Y, Qi R, Sun Z, Wang H. The DNA repair gene XRCC1 and genetic susceptibility of lung cancer in a northeastern Chinese population. *Lung Cancer*. 2007;56(2): 153–160. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.12.012.
- Yen CY, Liu SY, Chen CH, Tseng HF, Chuang LY, Yang CH, et al. Combinational polymorphisms of four DNA repair genes XRCC1, XRCC2, XRCC3, and XRCC4 and their association with oral cancer in Taiwan. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2008;37(5): 271–277. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00608.x.
- Xue X, Yin Z, Lu Y, Zhou B, Duan X, Zhang Z, et al. The joint effect of hOGG1, APE1, and ADPRT polymorphisms and cooking oil fumes on the risk of lung adenocarcinoma in Chinese non-smoking females. *PLoS One*. 2013;8(8): e71157. DOI: 10.1371/journal.pone.0071157.
- Willems P, Claes K, Baeyens A, Vandersickel V, Werbruck J, De Ruyck K, et al. Polymorphisms in nonhomologous end-joining genes associated with breast cancer risk and chromosomal radiosensitivity. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(2): 137–148. DOI: 10.1002/gcc.20515.
- Bulgakova O, Kussainova A, Kakabayev A, Kausbekova A, Bersimbaev R. Association of polymorphism TP53 Arg72Pro with radon-induced lung cancer in the Kazakh population. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(5): 594–599. DOI: 10.18699/VJ19.530. (In Russian).
- Yanisevskaya MA, Blinova EA, Korechenkova AV, Akleyev AV. Association between the rs1052133 polymorphism of the OGG1 gene and the risk of malignant neoplasms development in people chronically exposed to radiation. *Byulleten Radiatsiya i Risk = Bulletin Radiation and Risk*. 2023;32(3): 97–108. DOI: 10.21870/0131-3878-2023-32-3-97-108. (In Russian).
- Blinova EA, Korechenkova AV, Yanisevskaya MA, Akleyev AV. Effect of Repair Gene Polymorphism on the Risk of Malignant Neoplasm Development after Chronic Radiation Exposure. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(5): 53–58. DOI: 10.33266/1024-6177-2024-69-5-53-58. (In Russian).
- Blinova EA, Yanisevskaya MA, Korechenkova AV, Akleyev AV. Association Between Single Nucleotide Polymorphisms of Apoptosis and Cell Cycle Control Genes and the Risk of Cancer Development in Chronically Exposed Persons. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*. 2023;63(1): 60–70. DOI: 10.31857/S0869803123010046. (In Russian).
- Papadakis E, Soultzis N, Spandidos D. Association of p53 codon 72 polymorphism with advanced lung cancer: the Arg allele is preferentially retained in tumours arising in Arg/Pro germline heterozygotes. *British Journal of Cancer*. 2002;87: 1013–1018. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600595.
- Blinova EA, Nikiforov VS, Yanisevskaya MA, Akleyev AA. Single nucleotide polymorphisms and expression of genes for immune competent cell proliferation and differentiation in radiation-exposed individuals. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(4): 399–406. DOI: 10.18699/VJ20.632. (In Russian).
- Ritchie MD, Hahn LW, Moore JH. Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity. *Genetic Epidemiology*. 2003;24(2): 150–157. DOI: 10.1002/gepi.10218.
- Mbemi A, Khanna S, Njiki S, Yedjou CG, Tchounwou PB. Impact of gene-environment interactions on cancer development. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(21): 8089. DOI: 10.3390/ijerph17218089.
- Hutter CM, Mechanic LE, Chatterjee N, Kraft P, Gillanders EM; NCI Gene-Environment Think Tank. Gene-environment interactions in cancer epidemiology: a National Cancer Institute Think Tank report. *Genetic Epidemiology*. 2013;37(7): 643–657. DOI: 10.1002/gepi.21756.
- Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(R1): R89–R98. DOI: 10.1093/hmg/ddu328.
- Sato G, Shirai Y, Namba S, Edahiro R, Sonehara K, Hata T, et al. Pan-cancer and cross-population genome-wide association studies dissect shared genetic backgrounds underlying carcinogenesis. *Nature communications*. 2023;14: 3671. DOI: 10.1038/s41467-023-39136-7.

Received: June 26, 2025

For correspondence: Evgenia A. Blinova – Candidate of Science in Biology, Director - Chief Researcher of the Research Institute of Radiation Biology and Radiation Medicine, Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency (19 Ozyorskoe Shosse, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456783, Russia; E-mail: blinova@urcrm.ru)

ORCID: 0000-0002-2567-7945

Anastasiya V. Korechenkova – Researcher of the Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology, Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia

ORCID: 0009-0008-6588-3517

Alexander V. Akleyev – Doctor of Sciences in Medical Sciences, Professor, Honoured Worker of Science of the Russian Federation, Acting Director General, Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia

ORCID: 0000-0003-2583-5808

For citation: Blinova E.A., Korechenkova A.V., Akleyev A.V. Contribution of the genetic polymorphisms to cancer risk in chronically exposed individuals. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2025. Vol. 18, No. 3. P. 7–17. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2025-18-3-7-17