

УДК [57+61]:575.174.015.3:616.006.6:614.876:539.1.047

СВЯЗЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ КОНТРОЛЯ АПОПТОЗА И КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

© 2023 г. Е. А. Блинова^{1,2,*}, М. А. Янишевская¹, А. В. Кореченкова¹, А. В. Аклеев^{1,2}

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

*e-mail: blinova@urcrm.ru

Поступила в редакцию 13.05.2022 г.

После доработки 07.11.2022 г.

Принята к публикации 09.11.2022 г.

Целью настоящей работы было исследование связи однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в контроле клеточного цикла (*ATM* rs664677, *MDM2* rs2279744, *CDKN1A* rs1801270) и апоптоза (*BCL-2* rs2279115, *BAX* rs4645878, *TNFα* rs361525) с риском развития солидных злокачественных новообразований у лиц различных этнических групп, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. В исследование было включено 915 человек из двух этнических групп (славяне и тюрки), проживающих в прибрежных селах р. Теча и подвергшихся низкоинтенсивному хроническому радиационному воздействию в диапазоне малых и средних доз. Из них 310 человек имели солидные онкологические заболевания. Методом ПЦР в реальном времени проводилось генотипирование полиморфных участков генов, регулирующих клеточный цикл и апоптоз. В результате проведенного исследования было установлено, что у подвергшихся облучению лиц из тюркской этнической группы аллель rs2279744*С гена *MDM2* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО (ОШ = 2.29; 95%-ный ДИ 1.23–4.28; $p = 0.007$), а аллель rs1801270*А гена *CDKN1A* является протективным в отношении риска развития ЗНО (ОШ = 0.55; 95%-ный ДИ 0.35–0.85; $p = 0.01$). Совместное влияние выявленных полиморфизмов и дозы облучения мягких тканей статистически значимо модифицирует риск развития ЗНО у хронически облученных лиц из тюркской этнической группы, при этом наибольший вклад вносит носительство аллеля rs2279744*С гена *MDM2*.

Ключевые слова: канцерогенные эффекты, хроническое облучение, однонуклеотидные полиморфизмы, риск рака

DOI: 10.31857/S0869803123010046, **EDN:** JWGPFS

Рак является мультифакториальным заболеванием, которое достаточно широко распространено среди населения. Факторы, обуславливающие развитие рака разнообразны: от спонтанных мутаций, возникающих в процессе репликации ДНК, до воздействия профессиональных и канцерогенных факторов окружающей среды, образа жизни, диеты, потребления алкоголя, курения и т.д. Воздействие ионизирующего излучения (ИИ) является одним из факторов повышенного риска развития злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. По данным эпидемиологических исследований у населения, проживающего вблизи р. Теча и подвергнутого хроническому радиационному воздействию вследствие загрязнения реки жидкими радиоактивными отходами ПО «Маяк», регистрировались повышенные риски развития солидного рака. Так, среди 17435 человек было

выявлено 1933 случая солидных раков [2, 3], также в когорте регистрировались повышенные риски смертности от рака (среди 29730 человек 2303 человека умерли от солидных раков) [4].

К основным системам противоопухолевой защиты при радиационно-индуцированном канцерогенезе относятся: репарация повреждений ДНК, контроль клеточного цикла и апоптоза, антиоксидантная и иммунная системы. Данные системы формируют ключевые звенья в защите организма от клеток, имеющих повреждения ДНК. Вследствие этого результирующий эффект воздействия ИИ определяется балансом между повреждениями генетического материала и репаративными процессами. Известно, что человеческая популяция генетически неоднородна, поэтому эффективность работы систем поддержания целостности генома у разных лиц может

существенно варьировать, а значит, ответ на радиационное воздействие и индивидуальная радиочувствительность могут зависеть не только от пола, возраста и состояния здоровья, но также и от генетических особенностей организма.

По данным литературы роль генетического фактора в формировании индивидуальной радиочувствительности по критерию ответа на радиотерапию для лиц без генетических синдромов после учета всех известных факторов (пол, национальность, курение, индекс массы тела, употребление алкоголя), может достигать 60% [5–7]. В результате GWAS исследований было выявлено два варианта последовательностей на хромосоме 6q21, связанных с геном *PRDM1* и ассоциированных с риском развития вторичных раков у больных, перенесших лучевую терапию вследствие лечения ходжкинской лимфомы [8]. В течение последних нескольких десятилетий пристальное внимание исследователей было направлено на изучение роли однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в онкогенезе, для установления генетической предрасположенности к развитию ЗНО.

При проведении подобных исследований следует учитывать, что на представленность того или иного аллеля или генотипа, связанного с риском развития ЗНО, важную роль оказывает географическое положение и этническая принадлежность [9]. Как следствие, результаты молекулярно-генетических исследований, изучающих ассоциации полиморфизмов с заболеваниями, полученными на одной этнической группе, не всегда совпадают с данными, полученными на других этнических группах, так как каждая популяция имеет свой специфический набор генотипов и аллелей. В связи с этим для установления генетических маркеров риска развития заболевания целесообразно исследовать отдельно каждую популяцию с учетом их генетических особенностей.

Так, например, в ряде обобщенных ассоциативных исследований был продемонстрирован различный риск развития рака у представителей разных рас и этнических групп, исследуемых по однонуклеотидным полиморфизмам (ОНП) — генов *TP53* rs1042522, *MDM2* rs2279744, *CDKN1A* rs1801270, *BCL-2* rs2279115, *TNFα* rs361525 [10–13].

Целью настоящей работы было исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в контроле клеточного цикла (*ATM* rs664677, *MDM2* rs2279744, *CDKN1A* rs1801270) и апоптоза (*BCL-2* rs2279115, *BAX* rs4645878, *TNFα* rs361525) с риском развития ЗНО у лиц различных этнических групп, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Характеристика исследуемых групп

Исследование проводилось у 915 жителей Южного Урала, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию в результате регламентных и аварийных сбросов жидких радиоактивных отходов в р. Теча ПО «Маяк» в начале 1950-х годов. Для всех обследованных лиц сотрудниками биофизической лаборатории ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России были рассчитаны индивидуальные накопленные дозы облучения красного костного мозга (ККМ) и мягких тканей с использованием дозиметрической системы TRDS (2016) [14].

Все лица, включенные в исследование, проходили обследование в клиническом отделении УНПЦ РМ ФМБА России в период с 2001 по 2021 годы, в ходе которой проводился добровольный забор биологического материала в банк тканей с целью последующего исследования. Все обследованные пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования, согласованное с этическим комитетом УНПЦ РМ ФМБА России.

Обследованные пациенты были разделены на две группы: облученные лица с онкологическими заболеваниями (основная группа) и облученные лица без онкологических заболеваний (группа сравнения). В каждой группе были выделены две этнические подгруппы: славяне, представленные в основном русскими, и тюрки, представленные татарами и башкирами, проживающими на территории Южного Урала. Характеристики обследованных лиц представлены в табл. 1.

В основную группу вошли 310 человек (славяне — 150, тюрки — 160), у которых были диагностированы солидные злокачественные новообразования различных локализаций. Структура заболеваемости солидными раками среди этнических групп представлена на рис. 1. Кумулятивные дозы облучения ККМ славян в основной группе находились в диапазоне от 0.7 до 2238.2 мГр (средняя доза облучения ККМ 380.6 ± 38.9 мГр). Средняя доза облучения мягких тканей составила 70.5 ± 10.1 мГр (диапазон от 0.1 до 740.8 мГр). Кумулятивные дозы облучения ККМ тюрков в основной группе находились в диапазоне от 0.9 до 3507.1 мГр (средняя — 655.1 ± 50.3 мГр). Средняя доза облучения мягких тканей составила 104.5 ± 8.5 мГр (диапазон от 22.9 до 577.8 мГр).

Группа сравнения включала 605 человек (славяне — 293, тюрки — 321), не имеющих онкологических заболеваний и проживающих в сходных социально-экономических условиях. Кумулятивные дозы облучения ККМ славян в группе сравнения находились в диапазоне от 0.7 до 2477.3 мГр (средняя 452.3 ± 32.6 мГр). Средняя доза облучения мягких тканей составила 59.8 ± 6.6 мГр (диа-

Таблица 1. Характеристики обследованных лиц
Table 1. Characteristics of individuals included in the study

Показатель		Основная группа		Группа сравнения	
		славяне	тюрки	славяне	тюрки
Объем выборки, N		150	160	293	312
Пол, N	мужчины/женщины	58/92	71/89	100/193	112/200
Возраст, лет ¹		76 ± 8 (55–95)	76 ± 7 (55–95)	74 ± 9 (57–98)	77 ± 7 (57–97)
		76 ± 8 (55–95)		76 ± 8 (57–98)	
Доза облучения ККМ, мГр ²		380.6 ± 38.9 (0.7–2238.2)	655.1 ± 50.3 (0.9–3507.1)	452.3 ± 32.6 (0.7–2477.3)	772.1 ± 39.5 (2.4–3 393.5)
Доза облучения мягких тканей, мГр ²		70.5 ± 10.1 (0.1–740.8)	104.5 ± 8.5 (22.9–577.8)	59.8 ± 6.6 (0.02–644.6)	109.4 ± 5.8 (73.2–550.5)

Примечания. ¹Данные представлены как $M \pm SD$ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (min-max)).

²Данные представлены как $M \pm SE$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка (min-max)).

пазон от 0.02 до 644.6 мГр). Кумулятивные дозы облучения ККМ тюрков в группе сравнения находились в диапазоне от 2.4 до 3393.5 мГр (средняя 772.1 ± 39.5 мГр). Средняя доза облучения мягких тканей составила 109.4 ± 5.8 мГр (диапазон от 73.2–550.5 мГр).

По показателю среднего возраста все обследуемые группы были сопоставимы.

Данные о состоянии здоровья пациентов были получены из медико-биологической базы данных ФГБУН УНПЦ РМ и программного комплекса REGISTR [15].

Выделение ДНК и генотипирование

Для проведения генетического анализа использовали замороженные образцы крови пациентов из банка тканей ФГБУН УНПЦ РМ.

Геномную ДНК (гДНК) выделяли из цельной крови с использованием коммерческих наборов ExtractDNA Blood (Евроген, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию и чистоту гДНК измеряли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США). Чистота гДНК определялась по соотношению поглощения на длинах волн 260 и 280 нм ($A_{260/280}$).

Выбор однонуклеотидных полиморфных вариантов генов-кандидатов для ассоциативного исследования определяли с учетом расположения полиморфного локуса в гене, а также с учетом наличия связи со злокачественными новообразованиями, на основе анализа баз данных HapMap (URL: hapmap.ncbi.nlm.nih.gov), NCBI (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), SNPedia (URL: <https://snpedia.com/>).

Нуклеотидные последовательности праймеров для каждого исследуемого полиморфного ло-

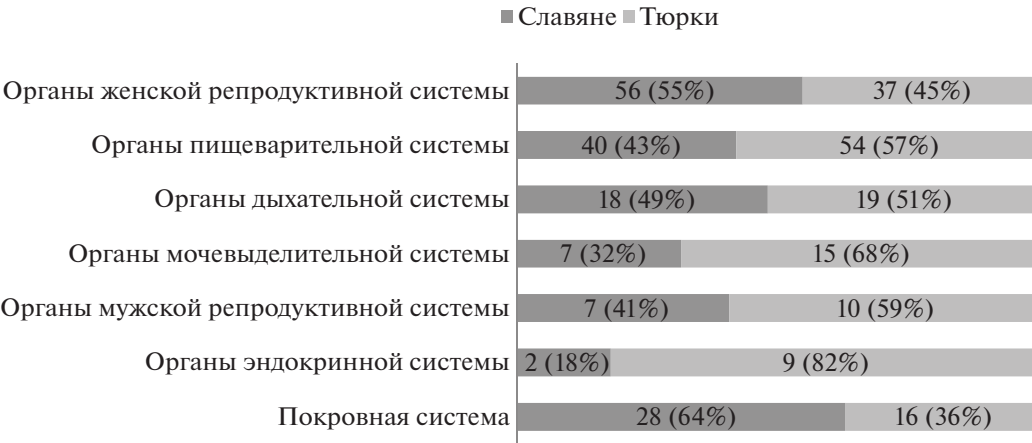


Рис. 1. Структура заболеваемости солидными раками у облученных лиц из различной этнической принадлежности.
Fig. 1. The structure of the incidence of solid cancers in exposed individuals from different ethnicity.

Таблица 2. Характеристика полиморфных участков
Table 2. Characteristics of SNPs

Ген	ОНП	Аллели	Позиция	Расположение
<i>ATM</i>	rs664677	C/T	chr11:108272455	Интронный вариант
<i>TP53</i>	rs1042522	G/C	chr17:7676154	Кодирующая область
<i>MDM2</i>	rs2279744	T/G	chr12:68808800	Интронный вариант
<i>CDKN1A</i>	rs1801270	C/A	chr6:36684194	Кодирующая область
<i>BAX</i>	rs4645878	T/C	chr19:48954681	Регуляторная область
<i>BCL-2</i>	rs2279115	C/A	chr18: 63319604	Регуляторная область
<i>TNFα</i>	rs361525	G/A	chr6: 31575324	Регуляторная область
<i>CASP3</i>	rs1045485	G/C	chr2:201284866	Миссенс вариант

куса: *ATM* (F): 5'-TCCACATAATGACAAATAAG-3', (R): 5'-ATGCCTGAAATCAAGTAA-3', *TP53* (F): 5'-TGTCCCAGAAATGCAAGAA-3', (R): 5'-CCCAG-GTCCAGATGAAG-3', *MDM2* (F): 5'-GTTGGACT-GGGGCTAG-3', (R): 5'-CGATCATCCGGACCTC-3', *CDKN1A* (F): 5'-CGCCATGTCAGAACCG-3', *BAX* (F): 5'-GCACTTGCTAATTCCTTCTG-3', (R): 5'-ACGTGACTGTCCAATGAG-3', *BCL-2* (F): 5'-TCT-GCTATTCAAAGTCTGA-3', (R): 5'-CCTACAA-GCTCTGTATTTAC-3', *TNF α* (F): 5'-CCTACACA-CAAATCAGTCA-3', (R): 5'-CAAGCATCAAGGA-TACCC-3'. В табл. 2 представлена характеристика полиморфных участков исследуемых генов.

Амплификация и детекция результатов проводилась методом ПЦР “в реальном времени” на приборе StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием коммерческих наборов для генотипирования полиморфных маркеров (“Тест-ген”, Россия). Результаты генотипирования визуализировались в виде трехкластерного графика аллельной дискриминации в программном обеспечении StepOne Software (Applied Biosystems, США).

Статистический анализ

Оценка отклонения распределения частот генотипов исследованных полиморфизмов от ожидаемого равновесного распределения по закону Харди-Вайнберга проводилась с использованием критерия χ^2 в онлайн-калькуляторе Gene Calc (<https://gene-calc.pl/hardy-weinberg-page>). Анализ различий в частотах генотипов между группами проводили с использованием онлайн-калькулятора Medstatistic (<https://www.medstatistic.ru/calculators/calchit.html>). В качестве критериев межгруппового различия использовали χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Связь между факторным и результативным признаками считалась статистически значимой при $p < 0.05$. Расчет отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (95%-ный ДИ) приводили с применением онлайн-ресурса SNPStats

(<https://www.snptest.net/start.htm>). Ассоциация считалась статистически значимой при уровне значимости менее 1% ($p < 0.01$).

Анализ межгенных взаимодействий и дозы облучения проводили методом многофакторного снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR), реализованным в программном пакете MDR v 3.0.2. [16]. Оптимальной считали модель с согласованностью перекрестной проверки (Cross Validation Consistency) не менее девяти из 10 и точностью предсказания (Testing Balanced Accuracy) не менее 55%. Значение p было установлено с помощью теста 1000-кратной перестановки (Permutation testing). Статистически значимыми считались различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам генов, участвующих в контроле клеточного цикла (*ATM* rs664677, *TP53* rs1042522, *MDM2* rs2279744, *CDKN1A* rs1801270) и апоптоза (*BCL-2* rs2279115, *BAX* rs4645878, *TNF α* rs361525) в обследуемых группах, представлено в табл. 3.

Частоты генотипов по полиморфным локусам rs664677 гена *ATM*, rs1042522 гена *TP53*, rs361525 гена *TNF α* во всех обследуемых группах соответствовали ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга. При этом у славян в группе сравнения распределение генотипов по полиморфным участкам rs2279744 гена *MDM2*, rs1801270 гена *CDKN1A*, rs4645878 гена *BAX*, а также у тюрков из группы сравнения по полиморфным локусам rs4645878 гена *BAX*, rs2279115 гена *BCL-2* и rs1045485 гена *CASP3* у тюрков из основной группы не соответствовало ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга. Для оценки причины нарушения равновесия Харди-Вайнберга было рассчитано значение индекса Fis. Для всех выявленных случаев значение Fis было положительным, что может

Таблица 3. Частотное (%) распределение аллелей и генотипов по полиморфным локусам генов апоптоза и клеточного цикла в исследуемых группах**Table 3.** Frequency (%) distribution of alleles and genotypes by polymorphic loci of apoptosis and cell cycle genes in the studied groups

Группа	Частота генотипов, <i>n</i> (%)			Частота аллелей, <i>n</i> (%)		pH–W
Славяне	ATM rs664677					
	C/C	C/T	T/T	C	T	
Группа сравнения (286)	76 (26.57)	129 (45.10)	81 (28.32)	281 (49.13)	291 (50.87)	0.26
Основная группа (147)	34 (23.13)	64 (43.54)	49 (33.33)	132 (44.90)	162 (55.10)	0.35
χ^2, p	$\chi^2 = 1.32, p = 0.52$			$\chi^2 = 1.23, p = 0.27$		
Тюрки	C/C	C/T	T/T	C	T	
Группа сравнения (296)	70 (23.65)	152 (51.35)	74 (25.00)	292 (49.32)	300 (50.68)	0.89
Основная группа (160)	36 (22.50)	69 (43.13)	55 (34.37)	141 (44.06)	179 (55.94)	0.28
χ^2, p	$\chi^2 = 4.74, p = 0.09$			$\chi^2 = 2.10, p = 0.15$		
Славяне	MDM2 rs2279744					
	A/A	A/C	C/C	A	C	
Группа сравнения (188)	83 (44.15)	71 (37.77)	34 (18.08)	237 (63.03)	139 (36.97)	0.03
Основная группа (78)	26 (33.33)	37 (47.44)	15 (19.23)	89 (57.05)	67 (42.95)	0.96
χ^2, p	$\chi^2 = 2.88, p = 0.24$			$\chi^2 = 1.42, p = 0.23$		
Тюрки	A/A	A/C	C/C	A	C	
Группа сравнения (157)	60 (38.22)	64 (40.76)	33 (21.02)	184 (58.60)	130 (41.40)	0.13
Основная группа (81)	17 (21.25)	41 (51.25)	22 (27.50)	75 (46.88)	85 (53.12)	0.97
χ^2, p	$\chi^2 = 6.97, p = 0.03$			$\chi^2 = 5.41, p = 0.02$		
Славяне	BCL-2 rs2279115					
	A/A	C/A	C/C	C	A	
Группа сравнения (277)	112 (40.43)	122 (44.04)	43 (15.53)	208 (37.55)	346 (62.45)	0.60
Основная группа (142)	46 (32.39)	68 (47.89)	28 (19.72)	124 (43.66)	160 (56.34)	0.95
χ^2, p	$\chi^2 = 2.89, p = 0.24$			$\chi^2 = 2.67, p = 0.10$		
Тюрки	A/A	C/A	C/C	C	A	
Группа сравнения (286)	121 (42.31)	108 (37.76)	57 (19.93)	222 (38.81)	350 (61.19)	0.002
Основная группа (155)	51 (32.90)	76 (49.03)	28 (18.07)	104 (36.88)	178 (63.12)	0.99
χ^2, p	$\chi^2 = 5.99, p = 0.06$			$\chi^2 = 0.22, p = 0.64$		
Славяне	TP53 rs1042522					
	Arg/Arg	Pro/Arg	Pro/Pro	Pro	Arg	
Группа сравнения (260)	131 (50.38)	108 (41.54)	21 (8.08)	150 (28.85)	370 (71.15)	0.98
Основная группа (147)	76 (51.70)	58 (39.46)	13 (8.84)	84 (28.57)	210 (71.43)	0.92
χ^2, p	$\chi^2 = 0.20, p = 0.91$			$\chi^2 = 0.07, p = 0.99$		
Тюрки	Arg/Arg	Pro/Arg	Pro/Pro	Pro	Arg	
Группа сравнения (255)	134 (52.55)	102 (40.00)	19 (7.45)	120 (24.49)	370 (75.51)	0.99
Основная группа (157)	80 (50.96)	68 (43.31)	9 (5.73)	86 (27.39)	228 (72.61)	0.53
χ^2, p	$\chi^2 = 0.73, p = 0.69$			$\chi^2 = 0.70, p = 0.40$		
Славяне	CDKN1A rs1801270					
	C/C	C/A	A/A	C	A	

Таблица 3. Окончание

Группа	Частота генотипов, <i>n</i> (%)			Частота аллелей, <i>n</i> (%)		pH–W
Группа сравнения (253)	206 (81.42)	36 (14.23)	11 (4.35)	448 (88.54)	58 (11.46)	0.00001
Основная группа (138)	117 (84.78)	20 (14.49)	1 (0.72)	254 (92.03)	22 (7.97)	0.98
χ^2, p	$\chi^2 = 3.95, p = 0.14$			$\chi^2 = 2.01, p = 0.16$		
Тюрки	C/C	C/A	A/A	C	A	
Группа сравнения (245)	148 (60.41)	87 (35.51)	10 (4.08)	383 (78.60)	107 (21.40)	0.82
Основная группа (148)	109 (73.65)	34 (22.97)	5 (3.38)	252 (85.14)	44 (14.86)	0.53
χ^2, p	$\chi^2 = 7.30, p = 0.03$			$\chi^2 = 5.34, p = 0.02$		
Славяне	<i>BAX</i> rs4645878					
	C/C	T/C	T/T	T	C	
Группа сравнения (281)	240 (85.41)	36 (12.81)	5 (1.78)	46 (8.19)	516 (91.81)	0.05
Основная группа (146)	122 (83.56)	24 (16.44)	0 (0)	24 (8.22)	268 (91.78)	0.56
χ^2, p	$\chi^2 = 3.54, p = 0.17$			$\chi^2 = 0.13, p = 0.91$		
Тюрки	C/C	T/C	T/T	T	C	
Группа сравнения (286)	255 (89.16)	26 (9.09)	5 (1.75)	36 (6.29)	536 (93.71)	0.0005
Основная группа (159)	148 (93.08)	10 (6.29)	1 (0.63)	12 (3.79)	305 (96.21)	0.24
χ^2, p	$\chi^2 = 2.11, p = 0.35$			$\chi^2 = 2.05, p = 0.15$		
Славяне	<i>TNFα</i> rs361525					
	G/G	G/A	A/A	G	A	
Группа сравнения (214)	199 (92.99)	15 (7.01)	0 (0)	413 (96.50)	15 (3.50)	0.87
Основная группа (146)	134 (91.78)	12 (8.22)	0 (0)	280 (95.89)	12 (4.11)	0.87
χ^2, p	$\chi^2 = 0.05, p = 0.82$			$\chi^2 = 0.05, p = 0.83$		
Тюрки	G/G	G/A	A/A	G	A	
Группа сравнения (262)	220 (83.97)	41 (15.65)	1 (0.38)	481 (91.79)	43 (8.21)	0.82
Основная группа (156)	117 (75.00)	37 (23.72)	2 (1.28)	271 (86.86)	41 (13.14)	0.88
χ^2, p	$\chi^2 = 5.49, p = 0.07$			$\chi^2 = 4.73, p = 0.03$		
Славяне	<i>CASP8</i> rs1045485					
	C/C	C/G	G/G	C	G	
Группа сравнения (153)	4 (2.61)	39 (25.49)	110 (71.90)	47 (15.36)	259 (84.64)	0.97
Основная группа (120)	2 (1.67)	18 (15.00)	100 (83.33)	22 (9.17)	218 (90.83)	0.55
χ^2, p	$\chi^2 = 4.96, p = 0.08$			$\chi^2 = 4.13, p = 0.04$		
Тюрки	C/C	C/G	G/G	C	G	
Группа сравнения (155)	0 (0)	27 (17.42)	128 (82.58)	27 (8.71)	283 (91.29)	0.49
Основная группа (134)	4 (2.99)	17 (12.69)	113 (84.33)	25 (9.33)	243 (90.67)	0.015
χ^2, p	$\chi^2 = 5.71, p = 0.06$			$\chi^2 = 0.01, p = 0.91$		

Примечание. *p* – уровень значимости при сравнении аллелей и генотипов основной группы и группы сравнения; pH–W – уровень значимости для равновесного распределения по закону Харди–Вайнберга.

свидетельствовать о дефиците гетерозигот в исследуемой популяции.

При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в обследованных группах облученных лиц с ЗНО и не имеющих ЗНО были выявлены

следующие различия: в группе тюрков распределения аллелей и генотипов отличалось по полиморфным локусам rs227944 гена *MDM2* (для аллелей $\chi^2 = 5.41, p = 0.02$; для генотипов $\chi^2 = 6.97, p = 0.03$), rs1801270 гена *CDKN1A* (для аллелей

Таблица 4. Связь ОНП генов контроля клеточного цикла с риском развития рака в исследуемых группах
Table 4. Association of SNPs of cell cycle control genes with the risk of developing cancer in the studied groups

Ген ОНП	Модель	Генотип	Группа сравнения	Основная группа	ОШ (95%-ный ДИ)	<i>p</i> -value
Славяне						
CASP8 rs1045485	Доминантная	G/G	124 (27.2%)	87 (34.5%)	1.00	0.024
		C/G–C/C	332 (72.8%)	165 (65.5%)	0.51 (0.28–0.93)	
	Рецессивная	G/G–C/G	149 (97.4%)	118 (98.3%)	1.00	0.59
		C/C	4 (2.6%)	2 (1.7%)	0.63 (0.11–3.51)	
Тюрки						
MDM2 rs2279744	Доминантная	A/A	60 (38.2%)	17 (21.2%)	1.00	0.007
		A/C–C/C	97 (61.8%)	63 (78.8%)	2.29 (1.23–4.28)	
	Рецессивная	A/A–A/C	124 (79%)	58 (72.5%)	1.00	0.27
		C/C	33 (21%)	22 (27.5%)	1.43 (0.76–2.66)	
CDKN1A rs1801270	Доминантная	C/C	148 (60.4%)	109 (73.7%)	1.00	0.011
		C/A–A/A	97 (39.6%)	39 (26.4%)	0.55 (0.35–0.85)	
	Рецессивная	C/C–C/A	235 (95.9%)	143 (96.6%)	1.00	0.72
		A/A	10 (4.1%)	5 (3.4%)	0.82 (0.28–2.45)	
TNFα rs361525	Доминантная	G/G	220 (84%)	117 (75%)	1.00	0.026
		G/A–A/A	42 (16%)	39 (25%)	1.75 (1.07–2.85)	
	Рецессивная	G/G–G/A	261 (99.6%)	154 (98.7%)	1.00	0.3
		A/A	1 (0.4%)	2 (1.3%)	3.39 (0.30–37.69)	

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал; *p*-value – уровень значимости.

$\chi^2 = 5.34$, $p = 0.02$; для генотипов $\chi^2 = 7.3$, $p = 0.03$), rs361525 гена *TNFα* (для аллелей $\chi^2 = 4.73$, $p = 0.04$); в группе славян различие в распределении аллелей было зарегистрировано только для полиморфизма rs1045485 гена *CASP8*. Для выявленных полиморфных участков было проведено исследование связи с риском развития рака на основе доминантной и рецессивной моделей. Результаты представлены в табл. 4.

В результате анализа связи выявленных полиморфизмов с риском развития ЗНО в группе облученных лиц славянской этнической принадлежности в соответствии с доминантой моделью аллель rs1045485*С гена *CASP8* ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО на уровне тенденции (ОШ = 0.51; 95%-ный ДИ 0.28–0.93; $p = 0.02$). В группе облученных лиц тюркской этнической принадлежности также в соответствии с доминантой моделью установлено, что аллель rs2279744*С гена *MDM2* статистически значимо ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО (ОШ = 2.29; 95%-ный ДИ 1.23–4.28; $p = 0.007$), а аллель rs1801270*А гена *CDKN1A* статистически значимо ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО (ОШ = 0.55; 95%-ный ДИ 0.35–0.85; $p = 0.01$), кроме того на уровне тенденции аллель rs361525*А гена *TNFα* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО (ОШ = 1.75; 95%-ный ДИ 1.07–2.85; $p = 0.03$).

С помощью метода MDR были выявлены оптимальные модели межгенных взаимодействий и дозы облучения для предсказания риска развития ЗНО. Для этого все обследованные люди были распределены на две дозовые подгруппы: до 100 мГр и более 100 мГр.

В табл. 5 представлены статистически значимые модели межгенных взаимодействий и факторов дозы облучения мягких тканей и ККМ у тюрков. В таблицу не включены результаты анализа выборки славян, так как для них не было получено статистически значимых результатов.

При анализе взаимодействия полиморфизмов и фактора дозы облучения мягких тканей статистически значимыми были три модели, демонстрирующие 10 из 10 непротиворечивых перекрестных проверок: однофакторная модель *MDM2* rs2279744 (с точностью 62%, $p = 0.001$), двухфакторная *CDKN1A* rs1801270, *MDM2* rs2279744 (с точностью 64%, $p = 0.005$) и трехфакторная *CDKN1A* rs1801270, *MDM2* rs2279744, доза облучения мягких тканей (с точностью 63%, $p = 0.009$). Для трехфакторной модели ОШ составил 4.4; 95%-ный ДИ – 2.36–8.21. Не было выявлено статистически значимой модели, в которой участвовала доза облучения ККМ.

Для оценки вклада каждого отдельного фактора, а также взаимодействия пар факторов был построен граф взаимодействия выявленных поли-

Таблица 5. Модели межгенных взаимодействия и дозы облучения для предсказания риска развития ЗНО у лиц тюркской этнической принадлежности**Table 5.** Models of intergenic interactions and radiation doses for predicting the risk of developing malignant neoplasms in people of Turkic ethnicity

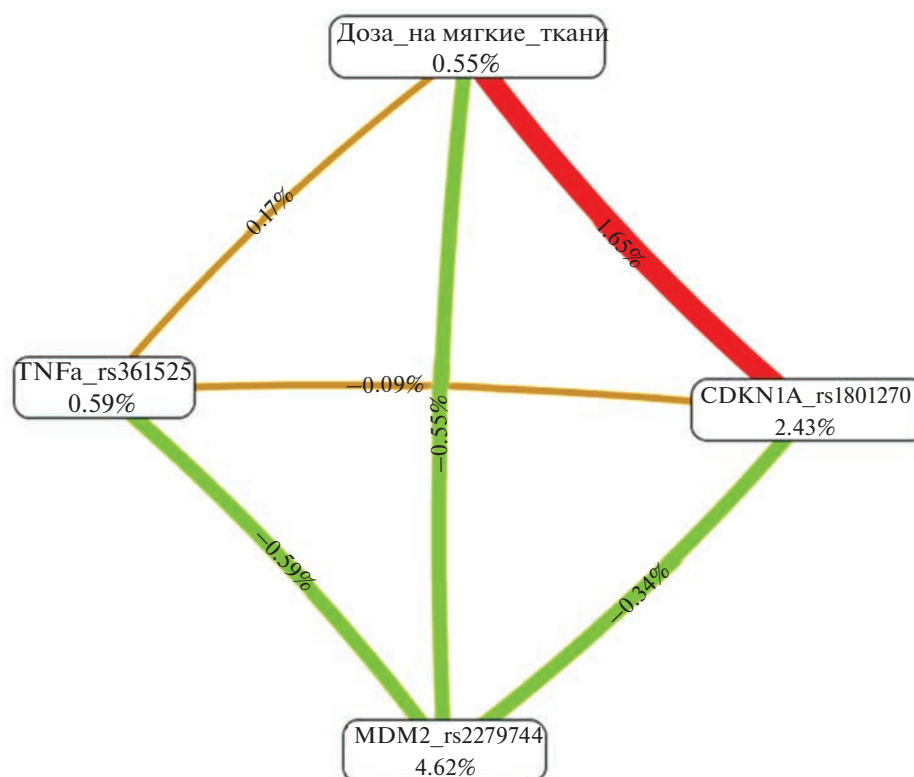
Модель	Точность предсказания	Согласованность перекрестной проверки	<i>p</i>	ОШ (95%-ный ДИ)
<i>MDM2</i> rs2279744	0.624	10/10	0.001	3.07 (1.60–5.89)
<i>CDKN1A</i> rs1801270, <i>MDM2</i> rs2279744	0.635	10/10	0.005	3.59 (1.96–6.58)
<i>CDKN1A</i> rs1801270, <i>MDM2</i> rs2279744, доза облучения МТ	0.626	10/10	0.009	4.40 (2.36–8.21)
<i>TNFA</i> rs361525, <i>CDKN1A</i> rs1801270, <i>MDM2</i> rs2279744, доза облучения МТ	0.581	10/10	0.066	4.93 (2.65–9.18)
<i>TNFA</i> rs361525, <i>CDKN1A</i> rs1801270, <i>MDM2</i> rs2279744, доза облучения ККМ	0.563	10/10	0.13	4.74 (2.55–8.83)

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал; *p* – уровень значимости.

морфизмов с дозой облучения мягких тканей (рис. 2).

Согласно графу, из четырех анализируемых факторов наибольшей предсказательной способностью обладает полиморфизм rs2279744 гена

MDM2 – 4.62%, который включен во все статистически значимые модели (рис. 2). Информационный вклад двухфакторной модели *CDKN1A* rs1801270 и *MDM2* rs2279744 составляет 6.71%. Наибольшим информационным вкладом облада-

**Рис. 2.** Граф взаимодействия полиморфизмов с дозой облучения мягких тканей. Цветовое обозначение показывает на- правленность межфакторных взаимодействий: красный – синергизм, желтый – независимое влияние; зеленый – ан- тагонизм.**Fig. 2.** Graph of the interaction of polymorphisms with soft tissue radiation dose. The color designation shows the direction of interfactorial interactions: red – synergism, yellow – independent influence; green – antagonism.

ет трехфакторная модель *CDKN1A* rs1801270, *MDM2* rs2279744, доза на мягкие ткани — 8.36%, при этом наблюдается выраженный синергический эффект между полиморфизмом rs1801270 гена *CDKN1A* и дозой облучения мягких тканей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что аллель rs2279744*С гена *MDM2* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО у облученных лиц тюркской этнической принадлежности.

Согласно данным ClinVar, полиморфизм rs2279744 гена *MDM2* ассоциирован с образованием как наследственного, так и спорадического рака [17], также показано, что аллель rs2279744*G (rs2279744*С) влияет на возраст возникновения опухоли у лиц, имеющих мутации в гене *Trp53* зародышевой линии, при этом эффект может усиливаться аллелем 72Arg по полиморфному участку rs1042522 гена *Trp53* [18]. Кроме того, данный полиморфизм встречается с частотой, зависящей от демографического анамнеза и оказывает важное дифференциальное влияние на активность белков mdm2 и p53, изменяет риск развития нескольких видов рака, таких как саркома мягких тканей, инвазивная протоковая карцинома молочной железы, колоректальный рак [19, 20], рак желудка и рак печени [21, 22], а также рак легкого среди азиатских популяций [23].

Полиморфный участок rs2279744 гена *MDM2* находится в интронной области. Из литературных данных известно, что наибольшее количество полиморфных локусов, связанных с заболеваниями, располагаются именно в некодирующих участках генома — интронах, 5'-UTR и 3'-UTR регионах, межгенных областях. Это связано с тем, что данные регионы выполняют регуляторные функции и могут влиять на транскрипционную активность генов [24, 25].

Белок mdm2 представляет собой убиквитинлигазу и играет критическую роль в регуляции активности белка p53, который в свою очередь является центральным супрессором опухолей и принимает активное участие в запуске защитных механизмов клетки при радиационно-индуцированных повреждениях. Белок p53 в ответ на повреждения ДНК инициирует транскрипцию генов, ответственных за остановку клеточного цикла и апоптоз, при этом сам регулируется белком mdm2, который связывается с ним и блокирует его функцию активации транскрипции, путем запуска деградации p53 в протеосомах [26]. Между геном *MDM2* и белком p53 создается ауторегуляторная петля, поддерживающая оба белка на определенном уровне. Стрессовые реакции нарушают эту петлю обратной связи, что приводит к

инициации p53-зависимого апоптоза. Одним из вероятных механизмов влияния полиморфизма rs2279744 на риск возникновения рака является то, что, находясь в интронной области промотора — энхансоре гена *MDM2* он увеличивает аффинность активатора транскрипции Sp1, что приводит к более высоким уровням РНК и соответственно белка mdm2 и последующему ослаблению пути p53 [27].

Также в нашем исследовании было установлено, что аллель rs1801270*А гена *CDKN1A* ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО у облученных лиц тюркской этнической принадлежности.

Литературные данные о связи ОНП rs1801270 гена *CDKN1A* достаточно противоречивы. Однако результаты, полученные в нашей работе, согласуются с рядом исследований, в которых аллель rs1801270*А оказывал протективный эффект в азиатских и европейских популяциях в отношении риска развития рака пищевода, а также рака шейки матки [28–30]. В этих исследованиях было установлено, что генотип АА и аллель А чаще встречаются у контрольной группы без рака и, по-видимому, обладают значительным защитным эффектом. В настоящей работе мы также наблюдали более низкую распространенность аллеля rs1801270*А в группе облученных лиц с онкологическими заболеваниями по сравнению с группой облученных без ЗНО, что может указывать на потенциальный защитный эффект полиморфизма rs1801270 гена *CDKN1A*.

Ген *CDKN1A*, активируемый белком p53, является еще одним важным звеном в защите клеток от повреждений. Продукт гена белок p21 связывается с комплексами циклин-CDK, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G₁. Транскрипция p21 частично регулируется p53, который связывается с промотором p21 и индуцирует его экспрессию [21]. Полиморфизм rs1801270 располагается в высококонсервативной области гена *CDKN1A* и приводит к замене аминокислоты серина на аргенин, что может влиять на функциональность данного белка, однако молекулярный механизм, лежащий в основе возможного защитного действия полиморфного аллеля rs1801270*А гена *CDKN1A* при раке, на данный момент неясен [32].

Несомненно, наличие рискованных генотипов в сочетании с действием такого канцерогенного фактора как хроническое радиационное воздействие может модифицировать риск развития ЗНО, о чем свидетельствуют результаты анализа межгенных взаимодействий и дозы облучения. Нами было установлено, что трехфакторная модель, включающая полиморфизмы rs1801270 гена *CDKN1A*, rs2279744 гена *MDM2* и дозу облучения мягких тканей демонстрирует высокую точность

и согласованность перекрестных проверок, что указывает на роль данных факторов в риске развития ЗНО у тюрков (OR — 4.40; 95%-ный ДИ 2.36–8.21), при этом наибольший вклад вносит полиморфизм rs2279744 гена *MDM2*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования связь однонуклеотидных полиморфизмов генов контроля апоптоза и клеточного цикла с риском развития злокачественных новообразований у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию было установлено, что аллель rs2279744*С гена *MDM2* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО, а аллель rs1801270*А гена *CDKN1A* является протективным в отношении риска развития ЗНО у облученных лиц из тюркской этнической группы. При этом совместное влияние данных полиморфизмов и дозы облучения мягких тканей статистически значимо модифицирует риск развития ЗНО у хронически облученных лиц из тюркской этнической группы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа проведена при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России (Государственный контракт № 27.501.21.2 от 11 июня 2021 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2012. 100 с.
2. Davis F.G., Yu K.L., Preston D. et al. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956–2007 // Radiat. Res. 2015. V. 184. № 1. P. 56–65. <https://doi.org/10.1667/RR14023>
3. Krestinina L.Y., Kharyuzov Y.E., Epifanova S.B. et al. Cancer Incidence after In Utero Exposure to Ionizing Radiation in Techa River Residents // Radiat. Res. 2017. V. 188. № 3. P. 314–324. <https://doi.org/10.1667/RR14695.1>
4. Schonfeld S.J., Krestinina L.Y., Epifanova S., Degteva M.O., Akleyev A.V., Preston D.L. Solid cancer mortality in the Techa river cohort (1950–2007) // Radiat. Res. 2013. V. 179. № 2. P. 183–189. <https://doi.org/10.1667/RR2932.1>
5. Bouffler S.D. Evidence for variation in human radiosensitivity and its potential impact on radiological protection // Ann. ICRP. 2016. V. 45. № 1. P. 280–289. <https://doi.org/10.1177/0146645315623158>
6. Barnett G.C., West C.M., Coles C.E. et al. Standardized total average toxicity score: a scale- and grade-independent measure of late radiotherapy toxicity to facilitate pooling from different studies // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. V. 82. № 3. P. 1065–1074. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.015>
7. HPA. Human Radiosensitivity. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE–21. London: Health Protection Agency, 2013.
8. Best T., Li D., Skol A.D. et al. Variants at 6q21 implicate PRDM1 in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkin's lymphoma // Nat. Med. 2011. V. 17. № 8. P. 941–943. <https://doi.org/10.1038/nm.2407>
9. 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 // Br. J. Cancer. 2002. V. 87. P. 1013–1018. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600595>
10. Chen R., Liu S., Ye H. et al. Association of p53 rs1042522, MDM2 rs2279744 and p21 rs1801270 polymorphisms with retinoblastoma risk and invasion in a Chinese population // Sci. Rep. 2015. V. 5. P. 13300. <https://doi.org/10.1038/srep13300>
11. Gao J., Kang A.J., Lin S. et al. Association between MDM2 rs 2279744 polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis based on 9,788 cases and 11,195 controls // Ther. Clin. Risk. Manag. 2014. V. 10. P. 269–277. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S60680>
12. Yao Z., Yang B., Liu Z. et al. Genetic polymorphisms of Bcl-2 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis // Oncotarget. 2017. V. 8. № 15. P. 25270–25278.
13. Xu T., Kong Z., Zhao H. Relationship Between Tumor Necrosis Factor- α rs361525 Polymorphism and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 469. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00469>
14. Деетева М.О., Ханье Б.А., Толстых Е.И. и др. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 46–53. [Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I. et al. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River // Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. V. 64. № 3. P. 46–53. (In Russ.)]
15. Старцев Н.В., Шишкина Е.А., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Справочно-информационный комплекс REGISTR Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 46–53. [Starcev N.V., Shishkina E.A., Blinova E.A., Akleev A.V. Spravochno-informacionnyj kompleks REGISTR Ural'skogo nauchno-prakticheskogo centra radiacionnoj mediciny FMBA Rossii // Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. 2022. V. 67. № 1. P. 46–53. (In Russ.)]
16. Hahn L.W., Ritchie M.D., Moore J.H. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions // Bioinformatics. 2003. V. 19. № 3. P. 376–382. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btf869>
17. Bond G.L., Hu W., Bond E.E. et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans // Cell. 2004. V. 119. № 5. P. 591–602. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.022>

18. Bougeard G., Baert-Desurmont S., Tournier I. et al. Impact of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome // *J. Med. Genet.* 2006. V. 43. № 6. P. 531–533. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.037952>
19. Bond G.L., Hirshfield K.M., Kirchhoff T. et al. MDM2 SNP309 accelerates tumor formation in a gender-specific and hormone-dependent manner // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 10. P. 5104–5110. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0180>
20. Bond G.L., Menin C., Bertorelle R. et al. MDM2 SNP309 accelerates colorectal tumour formation in women // *J. Med. Genet.* 2006. V. 43. № 12. P. 950–952. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.043539>
21. Ma Y., Bian J., Cao H. MDM2 SNP309 rs2279744 polymorphism and gastric cancer risk: a meta-analysis // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 2. P. e56918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056918>
22. Ma H.B., Huang T., Han F., Chen W.Y. Association between MDM2 promoter SNP309 T/G polymorphism and liver cancer risk – a meta-analysis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. V. 13. № 6. P. 2841–2846. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.6.2841>
23. He W., Long J., Xian L., et al. MDM2 SNP309 polymorphism is associated with lung cancer risk in women: A meta-analysis using METAGEN // *Exp. Ther. Med.* 2012. V. 4. № 4. P. 569–576. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.640>
24. Игнатьева Е.В., Матросова Е.А. Геномная изменчивость в регуляторных районах генов, ассоциированная с заболеваниями человека: механизмы влияния на транскрипцию генов и полногеномные информационные ресурсы, обеспечивающие исследование этих механизмов // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2021. 25. № 1. С. 18–29. [Ignatieva E.V., Matrosova E.A. Disease-associated genetic variants in the regulatory regions of human genes: mechanisms of action on transcription and genomic resources for dissecting these mechanisms // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2021. V. 25. № 1. P. 18–29. (In Russ.)]
25. Maurano M.T., Humbert R., Rynes E. et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA // *Science.* 2012. V. 337. № 6099. P. 1190–1195. <https://doi.org/10.1126/science.1222794>
26. Bond G.L., Hu W., Levine A.J. MDM2 is a central node in the p53 pathway: 12 years and counting // *Curr. Cancer Drug. Targets.* 2005. V. 5. № 1. P. 3–8. <https://doi.org/10.2174/1568009053332627>
27. Atwal G. S., Bond G. L., Metsuyanin S. et al. Haplotype structure and selection of the MDM2 oncogene in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 11. P. 4524–4529. <https://doi.org/10.1073/pnas.061099810>
28. Zheng L., Tang W., Shi Y. et al. p21 rs3176352 G > C and p73 rs1801173 C > T polymorphisms are associated with an increased risk of esophageal cancer in a Chinese population // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 5. P. e96958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096958>
29. Wang N., Wang S., Zhang Q. et al. Association of p21 SNPs and risk of cervical cancer among Chinese women // *BMC Cancer.* 2012. V. 12. P. 589. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-589>
30. Vargas-Torres S.L., Portari E.A., Silva A.L. et al. Roles of CDKN1A gene polymorphisms (rs1801270 and rs1059234) in the development of cervical neoplasia // *Tumour Biol.* 2016. V. 37. № 8. P. 10469–10478. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4850-3>
31. Morgan D. The Cell Cycle: Principles of Control. London: New Science Press, 2007. V. 80. № 3. P. 141–142.
32. Barbieri R.B., Bufalo N.E., Secolin R. et al. Polymorphisms of cell cycle control genes influence the development of sporadic medullary thyroid carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. V. 171. № 6. P. 761–767. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0461>

Association Between Single Nucleotide Polymorphisms of Apoptosis and Cell Cycle Control Genes and the Risk of Cancer Development in Chronically Exposed Persons

E. A. Blinova^{a,b,#}, M. A. Yanishevskaya^a, A. V. Korechenkova^a, and A.V. Akleyev^{a,b}

^aUrals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

^bChelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

[#]e-mail: blinova@urcrm.ru

The objective of the paper was to study the association between single nucleotide polymorphisms of genes involved in the cell cycle control (*ATM* rs664677, *MDM2* rs2279744, *CDKN1A* rs1801270) and apoptosis (*BCL-2* rs2279115, *BAX* rs4645878, *TNFA* rs361525) and the risk of solid cancer development in persons of different ethnicity exposed to chronic radiation. The study included 915 residents of the Techa riverside settlements belonging to two ethnic groups (Slavs and Turks) who were affected by chronic low dose rate exposure in the low to and medium dose range. 310 persons out of them had solid cancers. Genotyping of polymorphic regions of genes regulating cell cycle and apoptosis was performed by real-time PCR method. The study showed that the rs2279744*C allele of the MDM2 gene was associated with an increased risk of cancer development (OR = 2.29; 95% CI 1.23–4.28; $p = 0.007$), while the rs1801270*A allele of the CDKN1A gene showed a protective effect against cancer development (OR = 0.55; 95% CI 0.35–0.85; $p = 0.01$) in exposed individuals of the Turkic ethnic group. The combined effect of the identified polymorphisms and soft tissue exposure dose statistically significantly modifies the risk of cancer development in chronically exposed persons of the Turkic ethnic group, with the greatest contribution being made by the carriage of the rs2279744*C allele of the MDM2 gene.

Keywords: carcinogenic effects, chronic exposure, single nucleotide polymorphisms, cancer risk