



Научная статья

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ, С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

Г.Ф. Мухаммадиева¹, Э.Р. Шайхлисламова^{1,2}, Ю.В. Рябова¹, Э.Ф. Репина¹,
Э.Р. Кудояров¹, Д.О. Каримов^{1,3}, Д.А. Смолянкин¹, Д.Д. Каримов¹

¹Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Российская Федерация, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

²Башкирский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

³Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Российская Федерация, 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1

Проведена оценка возможных ассоциаций между полиморфизмами генов IRX1, SMAD3, TEAD1 и риском развития вибрационной болезни (ВБ) – профессионального заболевания, возникающего при длительном воздействии производственной вибрации.

В исследовании приняли участие 80 пациентов с ВБ и 105 человек контрольной группы, проживающих в Республике Башкортостан. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени было проведено генотипирование полиморфных вариантов rs12653958 гена IRX1, rs7163797 гена SMAD3 и rs3993110 гена TEAD1. Статистическая обработка данных выполнялась с применением χ^2 -критерия и расчета отношения шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом.

Не выявлено значимых ассоциаций между полиморфными вариантами rs12653958 гена IRX1, rs7163797 гена SMAD3, rs3993110 гена TEAD1 и риском развития ВБ. Хотя в распределении частот генотипов и аллелей наблюдались определенные тенденции, статистически значимых различий между группой пациентов и контрольной группой обнаружено не было. Наиболее выраженная тенденция отмечена для полиморфного варианта rs3993110 гена TEAD1: частота генотипа A/A у пациентов составила 35,0 % против 24,5 % в контрольной группе ($p = 0,172$).

© Мухаммадиева Г.Ф., Шайхлисламова Э.Р., Рябова Ю.В., Репина Э.Ф., Кудояров Э.Р., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Каримов Д.Д., 2025

Мухаммадиева Гузель Фанисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ufnimt@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>).

Шайхлисламова Эльмира Радиковна – кандидат медицинских наук, директор; доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО (e-mail: fbun@unimtech.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6127-7703>).

Рябова Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ryabovaiuvl@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>).

Репина Эльвира Фаридовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: e.f.repina@bk.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>).

Кудояров Эльдар Ренатович – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ekudoyarov@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>).

Каримов Денис Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: karimovdo@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

Смолянкин Денис Анатольевич – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>).

Каримов Денис Дмитриевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: lich-tsar@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что изученные полиморфные варианты, вероятно, не являются значимыми факторами риска развития ВБ. Однако выявленные тенденции обосновывают необходимость дальнейшего изучения на более обширных и этнически разнородных выборках. Полученные данные расширяют понимание молекулярно-генетических основ ВБ и могут быть использованы при разработке персонализированных подходов к прогнозированию риска развития профессиональных заболеваний. Перспективным направлением представляется изучение дополнительных генетических маркеров и их патогенетической роли в развитии заболевания.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, профессиональные заболевания, генетические полиморфизмы, генетическая предрасположенность, *IRX1*, *SMAD3*, *TEAD1*, риск.

Среди профессиональных заболеваний одно из ведущих мест занимает вибрационная болезнь (ВБ), которая чаще всего регистрируется среди работников строительной отрасли, судо- и авиастроения, горнодобывающей и металлургической промышленности, сельского хозяйства и транспорта. ВБ представляет собой полисиндромное заболевание с неуклонно прогрессирующим течением, возникающее в связи с длительным воздействием производственной вибрации, превышающей установленные нормативы. Развитие ВБ сопровождается комплексом патологических изменений, включая нейрососудистые и нейромедиаторные нарушения, а также расстройства вестибулярной и координаторной функций. Патологический процесс при этом носит в целом характер ангиотрофоневроза, который при отсутствии терапии способен прогрессировать и распространяться на другие системы организма. В результате возможно развитие серьезных осложнений, вплоть до стойкой утраты работоспособности [1–3].

Наследственная предрасположенность играет существенную роль в определении степени восприимчивости человека к вредным производственным воздействиям, а также выступает значимым фактором, способствующим развитию и прогрессированию профессиональных патологий. Современные исследования все чаще подтверждают влияние генетических факторов на риск развития и прогрессирования заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью [4–6]. Интерес представляет ген ирокез-гомеобокс 1 (*IRX1*), который принадлежит к семейству генов ирокез-гомеобокс, принимающих участие в эмбриональном развитии и клеточной дифференцировке [7]. Данный ген кодирует транскрипционный фактор *IRX1*, который может регулировать способность кровеносных сосудов расширяться. Важную роль в передаче сигналов от рецепторов трансформирующего фактора роста бета ($TGF-\beta$) в ядро клетки и регуляции транскрипции генов-мишеней играет внутриклеточный сигнальный белок *SMAD3* [8]. Исследования показали, что ген *SMAD3*, кодирующий этот белок, участвует в восстановлении и поддержании хрящевой ткани, и подтвердили дифференциальную экспрессию *SMAD3* в неповрежденном и деградированном хряще колена и бедра [9]. Ключевым фактором транскрипции в сигнальном пути Нирро – высококонсервативном пути, регулирующем процессы нейроразвития и участвующем в патогенезе заболеваний нервной системы через модуляцию нейровоспале-

ния, нейрональной дифференцировки и гибели клеток, является фактор транскрипции домена TEA 1 (*TEAD1*) [10]. Во время развития нервной системы ген *TEAD1* необходим для пролиферации нейральных стволовых клеток и выживания нейронных клеток-предшественников [11, 12]. Вышеуказанные гены участвуют в ключевых патогенетических процессах, характерных для ВБ: сосудистых нарушениях, фиброзно-дегенеративных изменениях соединительной ткани и неврологической дисфункции. Ген *IRX1*, регулирующий способность кровеносных сосудов к расширению, может быть связан с развитием ангиоспазмов и микроциркуляторных нарушений, наблюдаемых при ВБ. Ген *SMAD3*, опосредующий передачу сигналов $TGF-\beta$, играет важную роль в процессах фиброза и тканевого ремоделирования, что может объяснять дегенеративные изменения в хрящевой и суставной тканях при длительном воздействии вибрации. Ген *TEAD1*, выступающий ключевым транскрипционным фактором сигнального пути Нирро, регулирует процессы нейровоспаления, нейрональной дифференцировки и гибели клеток, что может обуславливать развитие периферической нейропатии – характерного проявления ВБ. Таким образом, полиморфные варианты этих генов представляют особый интерес в качестве потенциальных генетических маркеров ВБ, поскольку их функциональная значимость непосредственно связана с основными патогенетическими звеньями данного заболевания.

Современные диагностические подходы позволяют идентифицировать предикторы, свидетельствующие о повышенном риске развития профессиональных заболеваний. Эти достижения способствуют внедрению эффективных профилактических программ. Однако, несмотря на существенные успехи в этой сфере, многие аспекты молекулярно-генетических механизмов отдельных профессиональных патологий остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – оценка возможных ассоциаций между полиморфизмами генов *IRX1*, *SMAD3*, *TEAD1* и риском возникновения ВБ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 пациентов с диагностированной ВБ в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст – $59,9 \pm 1,6$ г.), проходивших лечение в неврологическом-профпатологическом отделении клиники ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Контрольную группу составили 105 человек в возрасте от 23 до 79 лет (средний воз-

раст – $53,5 \pm 1,1$ г.), не имевших профессионального контакта с вибрацией. Все обследованные лица постоянно проживали на территории Республики Башкортостан и дали письменное согласие на участие в научной работе после получения полной информации о целях и методах исследования.

В ходе экспериментальной работы использовали венозную кровь, стабилизированную K_3 ЭДТА. Экстракцию ДНК выполняли с помощью коммерческого набора «Магно-сорб», выпускаемого ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Анализ полиморфных вариантов rs12653958 гена *IRX1*, rs7163797 гена *SMAD3* и rs3993110 гена *TEAD1* осуществляли методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени, для чего применяли специально разработанные праймеры и ДНК-зонды, синтезированные московской фирмой «ДНК-Синтез».

Обработка данных выполнялась в программах IBM SPSS Statistics 21 и Microsoft Excel. Сравнение распределения аллелей и генотипов между группами осуществлялось посредством χ^2 -теста. Для количественной оценки взаимосвязи между генетическими полиморфизмами и риском развития патологического состояния вычисляли показатель отношения шансов (OR) с определением 95%-ного доверительного интервала (95 % CI). Значения $OR > 1$ указывали на повышение вероятности патологии, тогда как $OR < 1$ расценивались как протективный эффект. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В настоящем исследовании проведено изучение взаимосвязи полиморфных вариантов генов *IRX1*, *SMAD3* и *TEAD1* с риском развития ВБ. Полученное распределение генотипов для всех рассматриваемых полиморфных вариантов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. У пациентов с ВБ равновесие Харди – Вайнберга не соблюдалось. При анализе полиморфного варианта rs12653958 гена *IRX1* установлено, что в группе пациентов с ВБ генотип G/G встречался в 12,2 % случаев, тогда как среди здоровых лиц его частота составляла 8,6 %, однако статистическая значимость этих различий не подтвердилась ($p = 0,593$). Генотип A/A обнаружился у 63,5 % больных и 61,9 % участников контрольной группы, что также не показало значимой разницы

($p = 0,951$). При этом частота гетерозиготного генотипа A/G продемонстрировала некоторое снижение частоты среди пациентов (24,3 %) по сравнению с контрольной выборкой (29,5 %), но и в этом случае p -значение (0,550) не достигло порога статистической значимости. Частота аллеля G в группе больных (24,3 %) практически не отличалась от таковой в группе сравнения (23,3 %), что подтверждается p -значением 0,929, свидетельствующим об отсутствии значимых различий между группами (табл. 1).

Подчеркивается роль *IRX1* как возможного регулятора вазодилатации путем изменения чувствительности к простагландину и / или брадикинину [13]. Предполагаемая роль данного полиморфизма в вазодилатации / вазоконстрикции может объяснить его связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Повышенная экспрессия гена *IRX1* может приводить к активации генов, которые не позволяют суженным сосудам расслабляться, как это обычно происходит. Изучение полиморфного варианта rs12653958 гена *IRX1* показало его ассоциацию с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с инфарктом миокарда [14] и ишемической болезнью сердца [15], а также его влияние на возникновение феномена Рейно [13]. Тем не менее в нашем исследовании не удалось установить статистически значимой связи между указанным генетическим вариантом и риском развития ВБ.

Результаты анализа распределения генотипов полиморфного варианта rs7163797 гена *SMAD3* показали, что частота генотипа A/A в группе пациентов с ВБ составила 47,4 %, тогда как в контрольной группе это значение равнялось 45,0 %, однако статистическая значимость различий отсутствовала (табл. 2). Наблюдалась тенденция к уменьшению распространенности гетерозиготного генотипа C/A среди больных ВБ (30,8 %) по сравнению со здоровыми лицами (37,4 %), но и в этом случае p -значение (0,461) не достигло порога статистической значимости. Гомозиготный генотип C/C демонстрировал некоторое увеличение частоты в группе пациентов (21,8 %) относительно контрольной выборки (17,6 %), вместе с тем и данные различия не имели статистической значимости ($p = 0,621$). Анализ распределения аллелей также не выявил существенных различий между группами ($p = 0,952$).

Таблица 1

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта rs12653958 гена *IRX1* в исследуемых группах

Генотипы и аллели	ВБ		Контрольная группа		χ^2	p	OR (95 % CI)
	n	%	n	%			
A/A	47	63,5	65	61,9	0,001	0,951	1,07 (0,58–1,98)
A/G	18	24,3	31	29,5	0,36	0,550	0,77 (0,39–1,51)
G/G	9	12,2	9	8,6	0,29	0,593	1,48 (0,56–3,92)
A	112	75,7 %	161	76,7	0,01	0,929	0,95 (0,58–1,55)
G	36	24,3 %	49	23,3	0,01	0,929	1,06 (0,65–1,73)

Примечание: здесь и в табл. 2, 3: n – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, p – уровень значимости, OR – отношение шансов, 95 % CI – 95%-ный доверительный интервал.

Таблица 2

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта rs7163797 гена *SMAD3* в исследуемых группах

Генотипы и аллели	ВСПН		Контрольная группа		χ^2	<i>p</i>	OR (95 % CI)
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
A/A	37	47,4	41	45,0	0,02	0,878	1,10 (0,60–2,02)
C/A	24	30,8	34	37,4	0,54	0,461	0,75 (0,39–1,42)
C/C	17	21,8	16	17,6	0,24	0,621	1,31 (0,61–2,80)
A	98	62,8	116	63,7	0,001	0,952	0,96 (0,62–1,50)
C	58	37,2	66	36,3	0,001	0,952	1,04 (0,67–1,62)

Отмечается роль гена *SMAD3* в регулировании процессов воспаления во время развития и прогрессирования остеоартрита (ОА) [16]. Согласно полученным данным, ген *SMAD3* оказывает преобладающее регуляторное влияние на развитие локализованных вариантов ОА тазобедренного сустава [17]. В работе J.Y. Yao et al. подтвердили ассоциацию мутации гена *SMAD3* с ОА [18]. При этом метаанализ выявил, что полиморфный вариант rs12901499 гена *SMAD3* увеличивает риск ОА [19]. C.L. Miller et al. сообщили о связи между полиморфным вариантом rs17293632 гена *SMAD3* и повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС). Они также обнаружили ассоциацию этого полиморфизма с повышенной экспрессией гена *SMAD3* в гладкомышечных клетках артерий человека [20]. Кроме того, в полногеномном ассоциативном исследовании была выявлена связь полиморфного варианта rs17228212 гена *SMAD3* с развитием ИБС [21]. Однако в доступной литературе не было найдено работ, посвященных изучению влияния полиморфного варианта rs7163797 гена *SMAD3* на развитие рассматриваемых заболеваний. В проведенном нами исследовании также не было выявлено значимой корреляции между данным полиморфизмом и ВБ.

Исследование распределения генотипов полиморфного варианта rs3993110 гена *TEAD1* продемонстрировало определенные межгрупповые различия, не достигшие, однако, статистической значимости. Так, в группе пациентов с ВБ гомозиготный генотип A/A регистрировался в 35,0 % случаев против 24,5 % в контрольной группе ($p = 0,172$). Гетерозиготный генотип C/A показал обратную тенденцию – его распространенность среди пациентов

(37,5 %) была ниже, чем в контрольной выборке (52,0 %), но и это различие не достигло статистической значимости ($p = 0,074$). Частота генотипа C/C практически не отличалась между группами (27,5 % у больных и 23,5 % у здоровых) ($p = 0,658$). Анализ аллельных частот также не выявил существенных различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$).

Эксперименты по сверхэкспрессии и нокдауну показали, что ген *TEAD1* напрямую влияет на развитие нервной трубки, генерацию и судьбу нейронов, апоптоз и миграцию клеток [11, 12, 22]. При этом ген *TEAD1* демонстрирует наибольшую распространенность в сердце и играет особую роль в его развитии [23]. Мутация в гене *TEAD1* приводит к синдрому Айкарди, врожденному нарушению развития нервной системы с умственной отсталостью, расширенными желудочками мозга, агенезией мозолистого тела и нарушениями миграции нейронов [24]. Для полиморфного варианта rs3993110 гена *TEAD1* показана связь с изменениями в суставах, несущих весовую нагрузку при остеоартрите [25]. Однако наши результаты не подтверждают значимого вклада rs1800795 в риск формирования ВБ.

Выводы. В ходе проведенного исследования была выполнена оценка возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов *IRX1* (rs12653958), *SMAD3* (rs7163797) и *TEAD1* (rs3993110) с риском развития ВБ. Анализ распределения генотипов и аллелей не выявил статистически значимых различий между группой больных и контрольной выборкой. Это свидетельствует, что изученные полиморфизмы не оказывают значимого влияния на риск развития ВБ. Однако выявленные тенденции в распределении частот генотипов и аллелей обосновывают необходимость дальнейшего изучения на более

Таблица 3

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта rs3993110 гена *TEAD1* в исследуемых группах

Генотипы и аллели	ВБ		Контрольная группа		χ^2	<i>p</i>	OR (95 % CI)
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
A/A	28	35,0	24	24,5	1,87	0,172	1,66 (0,87–3,18)
C/A	30	37,5	51	52,0	3,19	0,074	0,55 (0,30–1,01)
C/C	22	27,5	23	23,5	0,20	0,658	1,24 (0,63–2,44)
A	86	53,8	99	50,5	0,25	0,616	1,14 (0,75–1,73)
C	74	46,2	97	49,5	0,25	0,616	0,88 (0,58–1,34)

обширных и этнически разнородных выборках. Полученные данные расширяют понимание молекулярно-генетических основ ВБ и могут быть использованы при разработке персонализированных подходов к прогнозированию риска развития профессиональных заболеваний. Перспективным направлением представляется изучение дополнительных генетических маркеров и их патогенетической роли в развитии заболевания.

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» (п. 2.2.9).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Профессиональные заболевания от воздействия физических факторов в Республике Башкортостан / Э.Р. Шайхлисламова, Э.Т. Валеева, А.Д. Волгарева, Н.С. Кондрова, Р.Р. Галимова, Л.М. Масыгутова // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 4 (16). – С. 63–69.
2. Профессиональные полинейропатии: дифференциальный диагноз, экспертиза профессиональной пригодности, медицинская реабилитация и методы физиотерапевтического воздействия / С.А. Бабанов, Р.А. Бараева, Д.С. Будащ, Д.Г. Богуславский // Физиотерапевт. – 2018. – № 4. – С. 37–49.
3. Бабанов С.А. Синдром полинейропатии при вибрационной болезни от воздействия общей вибрации: оценка и прогнозирование (место электронейромиографии) // Охрана труда и техника безопасности на промышленных предприятиях. – 2020. – № 10. – С. 63–71. DOI: 10.33920/pro-4-2010-08
4. Жукова А.Г., Горохова Л.Г. Ретроспектива молекулярно-генетических исследований производственно обусловленной патологии // Медицина в Кузбассе. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 5–11. DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-5-11
5. Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36, № 4. – С. 14–28. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28
6. Исследование генов глутатион-S-трансфераз (*GST*) *T1* и *M1* у работников алюминиевой промышленности с коморбидной кардиоваскулярной патологией / Т.К. Ядыкина, О.Ю. Коротенко, Е.А. Семенова, М.С. Бугаева, А.Г. Жукова // Медицина труда и промышленная экология. – 2023. – Т. 63, № 8. – С. 519–527. DOI: 10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527
7. Epigenetic Inactivation of the Tumor Suppressor *IRX1* Occurs Frequently in Lung Adenocarcinoma and Its Silencing Is Associated with Impaired Prognosis / M.M. Küster, M.A. Schneider, A.M. Richter, S. Richtmann, H. Winter, M. Kriegsmann, S.S. Pullamsetti, T. Stiewe [et al.] // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3528. DOI: 10.3390/cancers12123528
8. A mutation update on the LDS-associated genes *TGFB2/3* and *SMAD2/3* / D. Schepers, G. Tortora, H. Morisaki, G. MacCarrick, M. Lindsay, D. Liang, S.G. Mehta, J. Hague [et al.] // Hum. Mutat. – 2018. – Vol. 39, № 5. – P. 621–634. DOI: 10.1002/humu.23407
9. Evaluation of shared genetic aetiology between osteoarthritis and bone mineral density identifies *SMAD3* as a novel osteoarthritis risk locus / S. Hackinger, K. Trajanoska, U. Styrkarsdottir, E. Zengini, J. Steinberg, G.R.S. Ritchie, K. Hatzikotoulas, A. Gilly [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2017. – Vol. 26, № 19. – P. 3850–3858. DOI: 10.1093/hmg/ddx285
10. The Role and Regulatory Mechanism of Hippo Signaling Components in the Neuronal System / J. Cheng, S. Wang, Y. Dong, Z. Yuan // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 281. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00281
11. Cao X., Pfaff S.L., Gage F.H. YAP regulates neural progenitor cell number via the TEA domain transcription factor // Genes Dev. – 2008. – Vol. 22, № 23. – P. 3320–3334. DOI: 10.1101/gad.1726608
12. Tead transcription factors differentially regulate cortical development / T. Mukhtar, J. Breda, A. Grison, Z. Karimadini, P. Grobbeck, D. Iber, C. Beisel, E. van Nimwegen, V. Taylor // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 4625. DOI: 10.1038/s41598-020-61490-5
13. ADRA2A and *IRX1* are putative risk genes for Raynaud's phenomenon / S. Hartmann, S. Yasmeen, B.M. Jacobs, S. Denaxas, M. Pirmohamed, E.R. Gamazon, M.J. Caulfield, Genes & Health Research Team [et al.] // Nat. Commun. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 6156. DOI: 10.1038/s41467-023-41876-5
14. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes / S. Sakaue, M. Kanai, Y. Tanigawa, J. Karjalainen, M. Kurki, S. Koshihara, A. Narita, T. Konuma [et al.] // Nat. Genet. – 2021. – Vol. 53, № 10. – P. 1415–1424. DOI: 10.1038/s41588-021-00931-x
15. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease / S. Koyama, K. Ito, C. Terao, M. Akiyama, M. Horikoshi, Y. Momozawa, H. Matsunaga, H. Ieki [et al.] // Nat. Genet. – 2020. – Vol. 52, № 11. – P. 1169–1177. DOI: 10.1038/s41588-020-0705-3
16. Knockdown *MIR-302b* Alleviates LPS-Induced Injury by Targeting *Smad3* in C28/I2 Chondrocytic Cells / Y. Wang, T. Yu, H. Jin, C. Zhao, Y. Wang // Cell. Physiol. Biochem. – 2018. – Vol. 45, № 2. – P. 733–743. DOI: 10.1159/000487165
17. Osteoporosis and osteoarthritis: a bi-directional Mendelian randomization study / Y. Qu, S. Chen, M. Han, Z. Gu, Y. Zhang, T. Fan, M. Zeng, G. Ruan [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2023. – Vol. 25, № 1. – P. 242. DOI: 10.1186/s13075-023-03213-5
18. Mutation analysis of the *Smad3* gene in human osteoarthritis / J.-Y. Yao, Y. Wang, J. An, C.-M. Mao, N. Hou, Y.-X. Lv, Y.-L. Wang, F. Cui [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2003. – Vol. 11, № 9. – P. 714–717. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201034
19. *SMAD3* gene rs12901499 polymorphism increased the risk of osteoarthritis / H.-Y. Yang, W.-H. Hu, T. Jiang, H. Zhao // Biosci. Rep. – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. BSR20180380. DOI: 10.1042/BSR20180380
20. Integrative functional genomics identifies regulatory mechanisms at coronary artery disease loci / C.L. Miller, M. Pjanic, T. Wang, T. Nguyen, A. Cohain, J.D. Lee, L. Perisic, U. Hedin [et al.] // Nat. Commun. – 2016. – Vol. 7. – P. 12092. DOI: 10.1038/ncomms12092

21. Genomewide association analysis of coronary artery disease / N.J. Samani, J. Erdmann, A.S. Hall, C. Hengstenberg, M. Mangino, B. Mayer, R.J. Dixon, T. Meitinger [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 5. – P. 443–453. DOI: 10.1056/NEJMoa072366
22. BMP2-SMAD signaling represses the proliferation of embryonic neural stem cells through YAP / M. Yao, Y. Wang, P. Zhang, H. Chen, Z. Xu, J. Jiao, Z. Yuan // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34, № 36. – P. 12039–12048. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0486-14.2014
23. Yoshida T. MCAT elements and the TEF-1 family of transcription factors in muscle development and disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 8–17. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.155788
24. A De Novo Mutation in TEAD1 Causes Non-X-Linked Aicardi Syndrome / I. Schrauwen, S. Szelinger, A.L. Siniard, J.J. Corneveaux, A. Kurdoglu, R. Richholt, M. De Both, I. Malenica [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol. 56, № 6. – P. 3896–3904. DOI: 10.1167/iov.14-16261
25. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations / C.G. Boer, K. Hatzikotoulas, L. Southam, L. Stefánsdóttir, Y. Zhang, R. Coutinho de Almeida, T.T. Wu, J. Zheng [et al.] // *Cell.* – 2021. – Vol. 184, № 18. – P. 4784–4818.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.038

Анализ ассоциаций полиморфных вариантов некоторых генов, кодирующих транскрипционные факторы, с риском развития вибрационной болезни / Г.Ф. Мухаммадиева, Э.Р. Шайхлисламова, Ю.В. Рябова, Э.Ф. Репина, Э.Р. Кудояров, Д.О. Каримов, Д.А. Смолянкин, Д.Д. Каримов // Анализ риска здоровью. – 2025. – № 3. – С. 114–121. DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.12

UDC 613.644:575.174.015.3

DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.12.eng



Research article

ANALYSIS OF ASSOCIATIONS BETWEEN POLYMORPHIC VARIANTS OF SOME GENES ENCODING TRANSCRIPTION FACTORS AND THE RISK OF DEVELOPING VIBRATION DISEASE

G.F. Mukhammadiyeva¹, E.R. Shaikhislamova^{1,2}, Yu.V. Ryabova, E.F. Repina¹, E.R. Kudoyarov¹, D.O. Karimov^{1,3}, D.A. Smolyankin¹, D.D. Karimov¹

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94 Stepana Kuvykina Str., Ufa, 450106, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12 Vorontsovo Pole Str., build. 1, Moscow, 105064, Russian Federation

This work assesses possible associations between polymorphisms of the IRX1, SMAD3, TEAD1 genes and the risk of developing vibration disease (VD), an occupational disease that occurs under prolonged exposure to industrial vibration.

The study involved 80 patients with VB and 105 people in the control group living in the Republic of Bashkortostan. Real-time polymerase chain reaction was used to genotype polymorphic variants of rs12653958 of the IRX1 gene, rs7163797 of the SMAD3 gene, and rs3993110 of the TEAD1 gene. Statistical data analysis was performed using the χ^2 criterion and calculation of the odds ratio (OR) with a 95 % confidence interval.

No significant associations were found between polymorphic variants rs12653958 of the IRX1 gene, rs7163797 of the SMAD3 gene, rs3993110 of the TEAD1 gene and the risk of developing VD. Although certain trends were observed in the distribution of genotype and allele frequencies, no statistically significant differences were found between the patient group and the control group. The most pronounced trend was noted for the polymorphic variant rs3993110 of the TEAD1 gene: the frequency of the A/A genotype in patients was 35.0 % versus 24.5 % in the control ($p = 0.172$).

The results of the study indicate that the studied polymorphic variants are probably not significant risk factors for the development of VD. However, the identified trends justify the need for further study on larger and ethnically heterogeneous samples. The obtained data expand the understanding of the molecular genetic basis of VD and can be used in developing personalized approaches to predicting the risk of developing occupational diseases. A promising direction is the study of additional genetic markers and their pathogenetic role in the development of the disease.

Keywords: vibration disease, occupational diseases, genetic polymorphisms, genetic predisposition, IRX1, SMAD3, TEAD1, risk.

References

1. Shaikhislamova E.R., Valeeva E.T., Volgareva A.D., Kondrova N.S., Galimova R.R., Masyagutova L.M. Occupational diseases caused by physical factors in the Republic of Bashkortostan. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2018, no. 4 (16), pp. 63–69 (in Russian).
2. Babanov S.A., Baraeva R.A., Budash D.S., Boguslavsky D.G. Professional polyneuropathies: differential diagnosis, expertise of professional suitability, medical rehabilitation and methods of physiotherapeutic exposure. *Fizioterapevt*, 2018, no. 4, pp. 37–49 (in Russian).
3. Babanov S.A. Polyneuropathy syndrome in vibration disease from exposure to general vibration: assessment and prediction (place of electroneuromyography). *Okhrana truda i tekhnika bezopasnosti na promyshlennykh predpriyatiyakh*, 2020, no. 10, pp. 63–71. DOI: 10.33920/pro-4-2010-08 (in Russian).
4. Zhukova A.G., Gorokhova L.G. A retrospective in molecular and genetic studies of production-related pathology. *Meditsina v Kuzbasse*, 2021, vol. 20, no. 3, pp. 5–11. DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-5-11 (in Russian).
5. Baranov V.S. Genomics and predictive medicine. *Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*, 2021, vol. 36, no. 4, pp. 14–28. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28 (in Russian).
6. Yadykina T.K., Korotenko O.Yu., Semenova E.A., Bugaeva M.S., Zhukova A.G. Study of glutathione-S-transferase (GST) T1 and M1 genes in aluminum industry workers with comorbid cardiovascular pathology. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2023, vol. 63, no. 8, pp. 519–527. DOI: 10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527 (in Russian).
7. Küster M.M., Schneider M.A., Richter A.M., Richtmann S., Winter H., Kriegsmann M., Pullamsetti S.S., Stiewe T. [et al.]. Epigenetic Inactivation of the Tumor Suppressor *IRX1* Occurs Frequently in Lung Adenocarcinoma and Its Silencing Is Associated with Impaired Prognosis. *Cancers (Basel)*, 2020, vol. 12, no. 12, pp. 3528. DOI: 10.3390/cancers12123528
8. Schepers D., Tortora G., Morisaki H., MacCarrick G., Lindsay M., Liang D., Mehta S.G., Hague J. [et al.]. A mutation update on the LDS-associated genes *TGFB2/3* and *SMAD2/3*. *Hum. Mutat.*, 2018, vol. 39, no. 5, pp. 621–634. DOI: 10.1002/humu.23407
9. Hackinger S., Trajanoska K., Stykarsdottir U., Zengini E., Steinberg J., Ritchie G.R.S., Hatzikotoulas K., Gilly A. [et al.]. Evaluation of shared genetic aetiology between osteoarthritis and bone mineral density identifies *SMAD3* as a novel osteoarthritis risk locus. *Hum. Mol. Genet.*, 2017, vol. 26, no. 19, pp. 3850–3858. DOI: 10.1093/hmg/ddx285
10. Cheng J., Wang S., Dong Y., Yuan Z. The Role and Regulatory Mechanism of Hippo Signaling Components in the Neuronal System. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 281. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00281
11. Cao X., Pfaff S.L., Gage F.H. YAP regulates neural progenitor cell number via the TEA domain transcription factor. *Genes Dev.*, 2008, vol. 22, no. 23, pp. 3320–3334. DOI: 10.1101/gad.1726608
12. Mukhtar T., Breda J., Grison A., Karimaddini Z., Grobecker P., Iber D., Beisel C., van Nimwegen E., Taylor V. Tead transcription factors differentially regulate cortical development. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 4625. DOI: 10.1038/s41598-020-61490-5
13. Hartmann S., Yasmeen S., Jacobs B.M., Denaxas S., Pirmohamed M., Gamazon E.R., Caulfield M.J., Genes & Health Research Team [et al.]. *ADRA2A* and *IRX1* are putative risk genes for Raynaud's phenomenon. *Nat. Commun.*, 2023, vol. 14, no. 1, pp. 6156. DOI: 10.1038/s41467-023-41876-5

© Mukhammadiyeva G.F., Shaikhislamova E.R., Ryabova Yu.V., Repina E.F., Kudoyarov E.R., Karimov D.O., Smolyankin D.A., Karimov D.D., 2025

Guzel F. Mukhammadiyeva – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Genetics of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: ufniimt@mail.ru; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>).

Elmira R. Shaikhislamova – Candidate of Medical Sciences, Director; Associate Professor of the Department of Therapy and Occupational Diseases with the course of Institute of Additional Professional Education (e-mail: fbun@uniimtech.ru; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6127-7703>).

Yuliya V. Ryabova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Toxicology of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: ryabovaiuvl@gmail.com; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>).

Elvira F. Repina – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Toxicology of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: e.f.repina@bk.ru; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>).

Eldar R. Kudoyarov – Junior Researcher at the Laboratory of Genetics of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: ekudoyarov@gmail.com; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>).

Denis O. Karimov – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: karimovdo@gmail.com; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

Denis A. Smolyankin – Junior Researcher at the Laboratory of Toxicology of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>).

Denis D. Karimov – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Genetics of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: lich-tsar@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>).

14. Sakaue S., Kanai M., Tanigawa Y., Karjalainen J., Kurki M., Koshiha S., Narita A., Konuma T. [et al.]. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat. Genet.*, 2021, vol. 53, no. 10, pp. 1415–1424. DOI: 10.1038/s41588-021-00931-x
15. Koyama S., Ito K., Terao C., Akiyama M., Horikoshi M., Momozawa Y., Matsunaga H., Ieki H. [et al.]. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat. Genet.*, 2020, vol. 52, no. 11, pp. 1169–1177. DOI: 10.1038/s41588-020-0705-3
16. Wang Y., Yu T., Jin H., Zhao C., Wang Y. Knockdown MiR-302b Alleviates LPS-Induced Injury by Targeting Smad3 in C28/I2 Chondrocytic Cells. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2018, vol. 45, no. 2, pp. 733–743. DOI: 10.1159/000487165
17. Qu Y., Chen S., Han M., Gu Z., Zhang Y., Fan T., Zeng M., Ruan G. [et al.]. Osteoporosis and osteoarthritis: a bi-directional Mendelian randomization study. *Arthritis Res. Ther.*, 2023, vol. 25, no. 1, pp. 242. DOI: 10.1186/s13075-023-03213-5
18. Yao J.Y., Wang Y., An J., Mao C.-M., Hou N., Lv Y.-X., Wang Y.-L., Cui F. [et al.]. Mutation analysis of the Smad3 gene in human osteoarthritis. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2003, vol. 11, no. 9, pp. 714–717. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201034
19. Yang H.-Y., Hu W.-H., Jiang T., Zhao H. SMAD3 gene rs12901499 polymorphism increased the risk of osteoarthritis. *Biosci. Rep.*, 2018, vol. 38, no. 3, pp. BSR20180380. DOI: 10.1042/BSR20180380
20. Miller C.L., Pjanic M., Wang T., Nguyen T., Cohain A., Lee J.D., Perisic L., Hedin U. [et al.]. Integrative functional genomics identifies regulatory mechanisms at coronary artery disease loci. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7, pp. 12092. DOI: 10.1038/ncomms12092
21. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., Hengstenberg C., Mangino M., Mayer B., Dixon R.J., Meitinger T. [et al.]. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol. 357, no. 5, pp. 443–453. DOI: 10.1056/NEJMoa072366
22. Yao M., Wang Y., Zhang P., Chen H., Xu Z., Jiao J., Yuan Z. BMP2-SMAD signaling represses the proliferation of embryonic neural stem cells through YAP. *J. Neurosci.*, 2014, vol. 34, no. 36, pp. 12039–12048. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0486-14.2014
23. Yoshida T. MCAT elements and the TEF-1 family of transcription factors in muscle development and disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, vol. 28, no. 1, pp. 8–17. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.155788
24. Schrauwen I., Szelinger S., Siniard A.L., Corneveaux J.J., Kurdoglu A., Richholt R., De Both M., Malenica I. [et al.]. A De Novo Mutation in TEAD1 Causes Non-X-Linked Aicardi Syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2015, vol. 56, no. 6, pp. 3896–3904. DOI: 10.1167/iovs.14-16261
25. Boer C.G., Hatzikotoulas K., Southam L., Stefánsdóttir L., Zhang Y., Coutinho de Almeida R., Wu T.T., Zheng J. [et al.]. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*, 2021, vol. 184, no. 18, pp. 4784–4818.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.038

Mukhammadiyeva G.F., Shaikhislamova E.R., Ryabova Yu.V., Repina E.F., Kudoyarov E.R., Karimov D.O., Smolyankin D.A., Karimov D.D. Analysis of associations between polymorphic variants of some genes encoding transcription factors and the risk of developing vibration disease. *Health Risk Analysis*, 2025, no. 3, pp. 114–121. DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.12.eng

Получена: 03.06.2025

Одобрена: 23.07.2025

Принята к публикации: 24.09.2025