

doi 10.18699/vjgb-25-90

Вклад генов транскрипционных факторов семейства FOXO (*FOXO1*, *FOXO3*) в развитие хронической обструктивной болезни легких

В.А. Маркелов ^{1, 2}, Л.З. Ахмадишина ^{1, 3}, Т.Р. Насибуллин ¹, Ю.Г. Азнабаева ², О.В. Кочетова ^{1, 2},
Н.Н. Хуснутдинова ¹, С.М. Измайлова ², Н.Ш. Загидуллин ², Г.Ф. Корытина ^{1, 2} 

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³ Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

 guly_kory@mail.ru

Аннотация. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – многофакторное заболевание дыхательной системы, является третьей (после ишемической болезни сердца и инсульта) ведущей причиной смерти в мире. В рамках наиболее актуальных концепций патогенеза ХОБЛ ключевое значение уделяется ускоренному клеточному старению. Транскрипционные факторы семейства FOXO – важные ключевые компоненты сигнальных путей клеточного старения. Цель исследования – выявление ассоциации полиморфных вариантов генов *FOXO1* (rs12585277, rs9549240) и *FOXO3A* (rs 2253310, rs3800231) с развитием ХОБЛ и фенотипами заболевания. В работе использованы образцы ДНК больных ХОБЛ ($N = 710$) и здоровых индивидов ($N = 655$). Полиморфные локусы анализировали методом ПЦР в реальном времени. Впервые показаны значимые ассоциации полиморфных локусов генов *FOXO1* (rs12585277) и *FOXO3A* (rs2253310) с ХОБЛ и фенотипами заболевания. Ассоциация с ХОБЛ установлена с локусами генов *FOXO1* (rs12585277) ($P_{\text{adj}} = 0.0018$, OR = 1.44 генотип AG) и *FOXO3A* (rs2253310) ($P_{\text{adj}} = 5.926 \times 10^{-7}$, OR = 1.99 генотип GG). Обнаружена вариабельность показателей индекса курения (в пачках/лет), жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких в зависимости от полиморфных вариантов локусов *FOXO1* (rs9549240 и rs12585277) и *FOXO3A* (rs2253310). Идентифицирована значимая многофакторная регрессионная модель формирования ХОБЛ, в которую вошли полиморфные варианты генов *FOXO1* (rs12585277) и *FOXO3A* (rs2253310), индекс курения и возраст обследуемых ($P = 5.25 \times 10^{-93}$, AUC = 0.864). Многофакторная регрессионная модель развития фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями включала генотип AG локуса *FOXO1* (rs12585277), индекс курения и возраст (AUC = 0.897, $P = 4.1 \times 10^{-86}$). Связанные с аутофагией, окислительным стрессом и клеточным гомеостазом транскрипционные факторы семейства FOXO как потенциальные биомаркеры и мишени для терапии могут стать основой для разработки новой стратегии диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); клеточное старение; аутофагия; окислительный стресс; транскрипционные факторы семейства FOXO; *FOXO1*; *FOXO3*

Для цитирования: Маркелов В.А., Ахмадишина Л.З., Насибуллин Т.Р., Азнабаева Ю.Г., Кочетова О.В., Хуснутдинова Н.Н., Измайлова С.М., Загидуллин Н.Ш., Корытина Г.Ф. Вклад генов транскрипционных факторов семейства FOXO (*FOXO1*, *FOXO3*) в развитие хронической обструктивной болезни легких. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(6):828-837. doi 10.18699/vjgb-25-90

Финансирование. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-25-00019.

The contribution of FOXO family transcription factor genes (*FOXO1*, *FOXO3*) to chronic obstructive pulmonary disease

V.A. Markelov ^{1, 2}, L.Z. Akhmadishina ^{1, 3}, T.R. Nasibullin ¹, Y.G. Aznabaeva ², O.V. Kochetova ^{1, 2},
N.N. Khusnutdinova ¹, S.M. Izmailova ², N.Sh. Zagidullin ², G.F. Korytina ^{1, 2} 

¹ Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

² Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia

³ Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, Russia

 guly_kory@mail.ru

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a multifactorial disease of the respiratory system and is the third leading cause of death worldwide. In the framework of the most relevant concepts of COPD pathogenesis, the key focus is on accelerated cellular senescence. FOXO family transcription factors are important hub components of

cellular senescence signaling pathways. The objective of the study is to identify the association of *FOXO1* (rs12585277, rs9549240), and *FOXO3A* (rs2253310, rs3800231) genes polymorphic variants with COPD and disease phenotypes. DNA samples from COPD patients ($N = 710$) and healthy individuals ($N = 655$) were used, polymorphic loci were analyzed by real-time PCR. For the first time, significant associations of *FOXO1* (rs12585277) and *FOXO3A* (rs2253310) gene polymorphic loci with COPD and disease phenotypes were shown. Association with COPD was established with *FOXO1* (rs12585277) ($P_{\text{adj}} = 0.0018$, OR = 1.44 for the AG genotype) and *FOXO3A* (rs2253310) ($P_{\text{adj}} = 5.926 \times 10^{-7}$, OR = 1.99 for the GG genotype). A significant genotype-dependent variation of smoking index (in pack/years), vital capacity and forced vital capacity was revealed for *FOXO1* (rs9549240, rs12585277) and *FOXO3A* (rs2253310) loci. Multiple regression and ROC analysis identified highly informative COPD risk model, which included polymorphic variants of the *FOXO1* (rs12585277) and *FOXO3A* (rs2253310) genes, smoking index and age ($P = 5.25 \times 10^{-93}$, AUC = 0.864). The multivariate regression model of the COPD "frequent exacerbator" phenotype included the AG genotype of *FOXO1* (rs12585277), smoking index and age (AUC = 0.897, $P = 4.1 \times 10^{-86}$). FOXO family transcription factors involved in autophagy, oxidative stress and cellular homeostasis may provide a platform for a new diagnostic and treatment strategy for COPD as potential biomarkers and targets for therapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; cellular senescence; autophagy; oxidative stress; FOX transcription factor family; *FOXO1*; *FOXO3*

For citation: Markelov V.A., Akhmadishina L.Z., Nasibullin T.R., Aznabaeva Y.G., Kochetova O.V., Khusnutdinova N.N., Izmailova S.M., Zagidullin N.Sh., Korytina G.F. The contribution of FOXO family transcription factor genes (*FOXO1*, *FOXO3*) to chronic obstructive pulmonary disease. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2025; 29(6):828-837. doi 10.18699/vjgb-25-90

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — многофакторное заболевание дыхательной системы, затрагивающее дистальные отделы респираторных путей и легочную паренхиму с развитием эмфиземы легких (Agustí et al., 2023). ХОБЛ — третья (после ишемической болезни сердца и инсульта) ведущая причина смерти в мире, что объясняет постоянный процесс поиска новых подходов к диагностике, лечению и предупреждению развития данной патологии (Agustí et al., 2023). Несмотря на интенсивные исследования как молекулярных основ, так и различных клинических аспектов ХОБЛ, механизмы, лежащие в основе патогенеза ХОБЛ и различных фенотипов заболевания, остаются до сих пор не полностью понятыми (Brandsma et al., 2020).

Развитие ХОБЛ происходит в результате воздействия комплекса факторов риска в течение длительного времени, при этом основным считается табакокурение. Воздействие сигаретного дыма на дыхательные пути приводит к окислительному стрессу и активации воспалительных клеток и повреждению легочной ткани (Domej et al., 2014). В рамках наиболее актуальной концепции патогенеза ХОБЛ особое внимание уделяется ускоренному клеточному старению (Luo et al., 2024). Будучи фундаментальным механизмом поддержания гомеостаза тканей и органов, клеточное старение опосредовано множеством процессов. К наиболее значимым из них относятся повреждение ДНК, истощение теломер, дисфункция митохондрий, а также нарушения аутофагии и протеостаза (Li et al., 2024). Ранее нами был показан вклад генов семейства сиртуинов и PI3K/АКТ сигнального каскада в развитие ХОБЛ (Кoryтина и др., 2023). Транскрипционные факторы FOXO являются основными мишенями сигнального каскада PI3K/АКТ, осуществляя инсулин-зависимую регуляцию клеточного метаболизма (Farhan et al., 2020). Класс транскрипционных факторов FOXO млекопитающих на данный момент включает четыре белка: FOXO1 (FKHR), FOXO3a (FKHRL1), FOXO4 (AFX) и FOXO6 (Santos et al., 2023). Транскрипционные факторы FOXO регулируют экспрес-

сию ряда генов антиоксидантной защиты, клеточного цикла и апоптоза, пролиферации, метаболизма, а также участвуют в репрессии белков митохондриальной дыхательной цепи (Hagenbuchner, Ausserlechner, 2013).

Цель настоящего исследования — выявление ассоциации полиморфных вариантов генов транскрипционных факторов семейства FOXO (*FOXO1*, *FOXO3*) с развитием ХОБЛ и фенотипами заболевания.

Материалы и методы

Дизайн исследования — по принципу «случай-контроль». Использовали образцы ДНК неродственных индивидов, татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. Работа одобрена комитетом по этике Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (протокол № 19 от 01.11.2022). От всех участников получено информированное добровольное согласие на использование биологического материала. Критерии включения и исключения в исследование описаны нами ранее (Korytina et al., 2019). Диагноз ХОБЛ устанавливали с учетом рекомендаций рабочей группы по «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (<http://goldcopd.org>) на основании клинических и лабораторно-инструментальных исследований, включая компьютерную томографию высокого разрешения и спирометрию.

В контрольную группу вошли неродственные индивиды, не имевшие хронических заболеваний в анамнезе, в том числе болезней органов дыхания, а также острых респираторных заболеваний на момент сбора биоматериала, подобранные по полу, возрасту, статусу курения, воздействию факторов риска, региону проживания, этнической принадлежности. Критериями включения были нормальные показатели функции внешнего дыхания (ОФВ1/ФЖЕЛ > 70 %, ОФВ1 > 80 %) и возраст старше 45 лет. С целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с фенотипами ХОБЛ, проводили сравнение

группы контроля и пациентов, дифференцированных по фенотипу заболевания, как описано нами ранее (Корытина и др., 2020) (Приложение, табл. S1)¹. Было выделено два фенотипа: первая группа – тяжелая форма с частыми обострениями; вторая группа – больные с редкими обострениями и стабильным течением заболевания. В табл. S1 представлена характеристика групп.

Генотипирование. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Были выбраны полиморфные локусы генов *FOXO1* (rs12585277, rs9549240) и *FOXO3A* (rs2253310, rs3800231), функциональная значимость которых исследовалась по базам RegulomeDB Version 1.1 (<https://regulomedb.org>), SNPinfo Web Server (<https://snpinfo.niehs.nih.gov>) и HaploReg v3 (Ward, Kellis, 2016) (табл. S2). Биоинформатический анализ показал, что выбранные SNP оказывали влияние на функционирование гена в различных типах тканей или были сцеплены с функциональными локусами гена. Полиморфные локусы анализировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческими наборами с флуоресцентной детекцией (<https://www.oligos.ru>, ООО «ДНК-Синтез», Россия) на приборе BioRad CFX96™ (Bio-Rad Laboratories, Inc, США). Подробно методы анализа описаны в работе (Korytina et al., 2019).

Статистическая обработка результатов. Описание стандартных методов статистического анализа приведено нами ранее (Korytina et al., 2019). Анализ отклонения полученных частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга и анализ ассоциаций отдельных SNP с заболеванием в базовом аллельном тесте и регрессионных моделях (доминантной, рецессивной, аддитивной (на дозу редкого аллеля – увеличение дозы редкого аллеля в ряду: гомозигота по частому аллелю (0) – гетерозигота (1) – гомозигота по редкому аллелю (2)) и сверхдоминирования (для гетерозигот)) проводили с использованием пакета SNPAssoc v. 2.0–2 для R (González et al., 2007). Полиморфный маркер считали ассоциированным с признаком при $P < 0.05$. Поправку на множественное тестирование выполняли с применением метода оценки доли ложноположительных результатов FDR (false discovery rate) с помощью программы (<https://tools.carbocation.com/FDR>). Частоты гаплотипов, стандартные коэффициенты сцепления для LD (D' , r^2) рассчитаны в программе Haploview 4.2. Вклад полиморфных вариантов изучаемых генов в вариативность количественных признаков, характеризующих тяжесть обструкции дыхательных путей (показатели функции внешнего дыхания – жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)), и индекс курения определяли с помощью линейной регрессии. При построении многофакторных регрессионных моделей применяли метод логистической регрессии с пошаговым включением независимых переменных, в качестве которых выбирались отдельные генотипы/аллели исследуемых генов, а также клинические/демографические параметры (возраст, индекс курения, статус курения, пол).

Регрессионная модель – уравнение, в котором зависимая переменная представлена в виде функции от независимых переменных (предикторов). Уравнение лог-регрессии имеет вид:

$$Y = \logit(P) = \ln(P/(1-P)) = \beta_0 + \beta_1.X_1 + \beta_2.X_2 + \dots \beta_i.X_i,$$

где Y – зависимая переменная (статус: 0 – здоровый, 1 – больной), X – независимая переменная, β_0 – константа, β – коэффициент регрессии для независимой переменной, $X_1 \dots i$ – значение независимой переменной. Экспоненту отдельного коэффициента регрессии β интерпретировали как отношение шансов (OR). Проверку гипотезы о существовании построенной модели в целом с учетом всех независимых переменных проводили на основании теста отношения правдоподобия (likelihood ratio (LR) test). Для оценки эффективности регрессионных моделей рассчитывали показатель Нагелькерке R^2 (Nagelkerke R^2) и проводили анализ ROC-кривой. Способность регрессионной модели различать положительные и отрицательные случаи (статус больной–здоровый) оценивали площадью под ROC-кривой (AUC); значение AUC варьировало от 0.5 (дискриминационная способность модели отсутствует) до 1.0 (идеальная дискриминационная способность). Расчеты проводили с помощью программы SPSS v. 22.

Результаты

В сформированных выборках пациентов с ХОБЛ и контрольной группе выполнен анализ полиморфных локусов генов *FOXO1* (rs12585277, rs9549240) и *FOXO3A* (rs 2253310, rs3800231). Частоты генотипов всех исследованных полиморфных локусов в группе контроля находились в соответствии равновесию Харди–Вайнберга: *FOXO1* (rs12585277) ($P_{Х-В} = 0.597$), *FOXO1* (rs9549240) ($P_{Х-В} = 0.341$) и *FOXO3A* (rs 2253310) ($P_{Х-В} = 0.3191$), (rs3800231) ($P_{Х-В} = 0.3831$). Далее проведена оценка статистической значимости различий между группами по распределению частот аллелей и генотипов и рассчитаны показатели отношения шансов для редкого аллеля каждого локуса (базовый аллельный тест) (см. табл. 1).

На следующем этапе методом логистической регрессии анализировали ассоциацию отдельных полиморфных локусов с учетом количественных и бинарных признаков (пол, возраст, статус и индекс курения), вводимых в уравнение регрессии в качестве независимых переменных (см. табл. 1).

Выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов между группами по локусу *FOXO1* (rs12585277) ($P = 0.002$). Ассоциация с развитием ХОБЛ была установлена в доминантной модели ($P_{adj} = 0.003$, OR = 1.42), частота гетерозиготного генотипа в группе больных ХОБЛ достигала 56.06 против 46.87 % в контроле ($P_{adj} = 0.0018$, OR = 1.44).

Значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей между группами больных и здоровых индивидов установлены для локуса *FOXO3A* (rs2253310) ($P = 9.733 \times 10^{-7}$ и $P = 1.54 \times 10^{-7}$ соответственно). Ассоциация с ХОБЛ выявлена в доминантной ($P_{adj} = 5.926 \times 10^{-7}$, OR = 0.52), рецессивной ($P_{adj} = 3.360 \times 10^{-3}$, OR = 0.32), лог-аддитивной моделях ($P_{adj} = 1.451 \times 10^{-7}$, OR = 0.54)

¹ Табл. S1–S5 Приложения см. по адресу:
<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2025-29/appx28.pdf>

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *FOXO1* и *FOXO3A* в группах больных ХОБЛ и здоровых индивидов, анализ ассоциации с развитием заболевания

Ген RefSNP	Редкий аллель	Генотипы, аллели, модель	ХОБЛ <i>n</i> (%) (<i>N</i> = 710)	Контроль <i>n</i> (%) (<i>N</i> = 655)	<i>P</i> _{adj}	<i>P</i> _{cor-FDR}	OR _{adj} (95 % CI)
FOXO1 rs12585277 G>A	A	GG/GA/AA	202/398/110 (28.45/56.06/15.49)	236/307/112 (36.03/46.87/17.10)	0.002	0.006	–
		G/A	802/618 (56.48/43.52)	779/531 (59.47/40.53)	0.123	0.208	0.88 (0.76–1.03)
		GG	202 (28.45)	236 (36.03)	0.003	0.008	1.00
		GA+AA	508 (71.55)	419 (63.97)			1.42 (1.11–1.82)
		Доминантная					
		GG+AA	312 (43.94)	348 (53.13)	0.0018	0.006	1.00
		GA	398 (56.06)	307 (46.87)			1.44 (1.14–1.81)
		GG+GA	600 (84.51)	543 (82.9)	0.5	0.54	1.00
AA	110 (15.49)	112 (17.10)			0.90 (0.66–1.23)		
Рецессивная							
Лог-аддитивная	–	–	0.12	0.208	1.15 (0.97–1.36)		
FOXO1 rs9549240 T>G	T	GG/GT/TT	414/244/52 (58.31/34.37/7.32)	356/240/59 (54.35/36.64/9.01)	0.32	0.416	–
		G/T	1072/348 (75.49/24.51)	952/358 (72.67/27.33)	0.101	0.202	1.15 (0.97–1.37)
		GG	414 (58.31)	356 (54.35)	0.17	0.209	1.00
		GT+TT	296 (41.69)	299 (45.65)			0.85 (0.67–1.07)
		Доминантная					
		GG+TT	466 (65.66)	415 (63.36)	0.43	0.516	1.00
		GT	244 (34.37)	240 (36.64)			0.79 (0.52–1.21)
		GG+GT	658 (92.68)	596 (90.99)	0.52	0.54	1.00
TT	52 (7.32)	59 (9.01)			0.85 (0.67–1.07)		
Рецессивная							
Лог-аддитивная	–	–	0.13	0.208	0.87 (0.73–1.04)		
FOXO3A rs3800231 A>G	A	GG/GA/AA	184/380/146 (25.92/53.52/20.56)	199/336/120 (30.38/51.30/18.32)	0.22	0.31	–
		G/A	748/672 (52.68/47.32)	734/576 (56.03/43.97)	0.86	0.86	0.87 (0.75–1.02)
		GG	184 (25.92)	199 (30.38)	0.096	0.202	1.00
		GA+AA	526 (74.08)	456 (69.62)			1.25 (0.96–1.63)
		Доминантная					
		GG+AA	330 (46.48)	319 (48.70)	0.47	0.537	1.00
		GA	380 (53.52)	336 (51.30)			1.09 (0.86–1.38)
		GG+GA	564 (79.44)	535 (81.68)	0.33	0.416	1.00
AA	146 (20.56)	120 (18.32)			1.16 (0.86–1.57)		
Рецессивная							
Лог-аддитивная	–	–	0.097	0.173	1.16 (0.97–1.38)		
FOXO3A rs2253310 C>G	C	GG/GC/CC	572/129/9 (80.56/18.17/1.27)	447/183/25 (68.24/27.94/3.82)	9.733 × 10 ^{−7}	5.8398 × 10 ^{−6}	–
		G/C	1273/147 (89.65/10.35)	1077/233 (82.21/17.79)	1.54 × 10 ^{−7}	1.848 × 10 ^{−6}	0.53 (0.43–0.67)
		GG	572 (80.56)	447 (68.24)	5.926 × 10 ^{−7}	4.7408 × 10 ^{−6}	1.00
		GC+CC	138 (19.44)	208 (31.76)			0.52 (0.40–0.67)
		Доминантная					
		GG+CC	581 (81.83)	472 (72.06)	4.111 × 10 ^{−5}	0.0001	1.00
		GC	129 (18.17)	183 (27.94)			0.57 (0.44–0.75)
		GG+GC	701 (98.73)	630 (96.18)	0.0003	0.0012	1.00
CC	9 (1.27)	25 (3.82)			0.32 (0.14–0.72)		
Рецессивная							
Лог-аддитивная	–	–	1.451 × 10 ^{−7}	1.848 × 10 ^{−6}	0.54 (0.43–0.68)		

и с гетерозиготным генотипом GC ($P_{\text{adj}} = 4.111 \times 10^{-5}$, OR = 0.57). При этом частый аллель G ($P = 1.54 \times 10^{-7}$, OR = 1.87 95 % CI 1.50–2.33) и генотип GG ($P_{\text{adj}} = 5.926 \times 10^{-7}$, OR = 1.99 95 % CI 1.57–2.47) чаще встречались в группе больных хронической обструктивной болезнью легких.

Для полиморфных локусов *FOXO1* (rs9549240) и *FOXO3A* (rs3800231) статистически значимых различий между группами больных и здоровых индивидов не обнаружено.

Анализ гаплотипов по полиморфным локусам генов *FOXO1* и *FOXO3A*

Выявлены неравновесие по сцеплению между локусами rs12585277 и rs9549240 гена *FOXO1* ($D' = 0.6183$, $r^2 = 0.429$) и статистически значимые различия в характере распределения частот гаплотипов гена *FOXO1* между группами больных ХОБЛ и контроля ($P = 0.045$) (табл. S3). Частота гаплотипа А-Г по локусам rs12585277 и rs9549240 была значимо выше в группе больных ХОБЛ (24.26 против 18.81 % в контроле, $P_{\text{adj}} = 0.011$, OR = 1.33).

Показано неравновесие по сцеплению между полиморфными локусами rs3800231 и rs2253310 гена *FOXO3A* ($D' = 0.3315$, $r^2 = 0.1452$) (см. табл. S3). Установлены статистически значимые различия в характере распределения частот гаплотипов между группами больных ХОБЛ и контроля ($P = 0.00001$). Частота гаплотипа А-Г по локусам rs3800231 и rs2253310 была значимо выше в группе ХОБЛ (40.27 против 32.56 % в контроле, $P_{\text{adj}} = 0.03$, OR = 1.25), тогда как гаплотипы А-С и С-С встречались чаще в группе здоровых индивидов ($P_{\text{adj}} = 0.0076$, OR = 0.65 и $P_{\text{adj}} = 0.0072$, OR = 0.51 соответственно).

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *FOXO1* и *FOXO3A* с различными фенотипами ХОБЛ

С целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с фенотипами ХОБЛ, проводили сравнение группы контроля и пациентов, дифференцированных по фенотипам заболевания по классификации (<http://goldcopd.org>), которая включала интегральную оценку фенотипа ХОБЛ с учетом количества обострений в год, результатов специализированных опросников: оценочный тест по ХОБЛ (COPD assessment test, CAT), шкалу оценки одышки медицинского исследовательского совета (medical research council dyspnea scale, MRC) и показателей исследования функции внешнего дыхания (табл. 2).

Статистически значимые ассоциации с развитием фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями получены для полиморфных локусов генов *FOXO1* (rs12585277) в доминантной модели ($P_{\text{adj}} = 0.001$, OR = 1.65) и для гетерозиготного генотипа ($P_{\text{adj}} = 0.0005$, OR = 1.653); *FOXO3A* (rs2253310) в доминантной ($P_{\text{adj}} = 0.0002$, OR = 0.55) и лог-аддитивной моделях ($P_{\text{adj}} = 0.0001$, OR = 0.58), при этом гомозиготный по частому аллелю генотип GG локуса *FOXO3A* (rs2253310) чаще встречался среди больных (OR = 1.81 95 % CI 1.32–2.49). Частота гаплотипа А-Г по локусам rs12585277 и rs9549240 гена *FOXO1* была выше в группе ХОБЛ (24.29 против 18.81 % в контроле, $P_{\text{adj}} = 0.022$, OR = 1.36 95 % CI 1.05–1.76) (табл. S4).

У больных ХОБЛ с редкими обострениями значимая ассоциация была подтверждена только для локуса *FOXO3A* (rs2253310) в доминантной ($P_{\text{adj}} = 0.00001$, OR = 0.48) и лог-аддитивной ($P_{\text{adj}} = 0.00001$, OR = 0.5) моделях. Генотип GG локуса rs2253310 (OR = 2.09 95 % CI 1.53–2.88) и гаплотип А-Г по локусам rs3800231 и rs2253310 гена *FOXO3A* ($P_{\text{adj}} = 0.032$, OR = 1.31 95 % CI 1.02–1.67) чаще встречались в группе больных.

Ассоциация полиморфных локусов генов *FOXO1* и *FOXO3A* с показателями функции внешнего дыхания и индексом курения

Курение – основной фактор риска развития ХОБЛ и пусковой механизм развития окислительного стресса, приводящего к повреждению ДНК и апоптозу клеток (Domej et al., 2014). Проведен анализ количественного показателя, отражающего интенсивность и стаж курения (индекс курения) в общей группе курильщиков, включающей как больных, так и здоровых индивидов, в зависимости от полиморфных вариантов изученных генов *FOXO1* и *FOXO3A* (табл. S5). Установлено, что генотип GT по локусу *FOXO1* (rs9549240) и генотип GG по локусу *FOXO3A* (rs2253310) ассоциированы с более высокими показателями индекса курения в общей группе курильщиков ($P = 0.0042$ и $P = 0.012$).

Показатели функции легочного дыхания, такие как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение объема форсированного выдоха в 1 с и жизненной емкости легких (ОФВ1/ЖЕЛ), – ключевые клинические показатели, отражающие степень обструкции дыхательных путей при ХОБЛ и прогрессирование заболевания. Более низкие значения ЖЕЛ имели индивиды с гомозиготным генотипом GG по локусу *FOXO1* (rs9549240) ($P = 0.0071$); низкие значения ФЖЕЛ были у носителей аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном состояниях (доминантная модель) по локусу *FOXO1* (rs12585277) ($P = 0.04$).

Множественный регрессионный анализ и ROC-анализ

На заключительном этапе с использованием метода множественного регрессионного анализа с пошаговым включением предикторов (независимых переменных) и последующего ROC-анализа проведен поиск комплексных клиничко-генетических моделей риска развития ХОБЛ. В качестве независимых переменных были отдельные генотипы или аллели исследованных генов, далее добавляли клиничко-демографические показатели (пол, возраст, статус и индекс курения) и выбирали наиболее значимые многофакторные регрессионные модели. Параметры функции легочного дыхания были исключены, так как они являются классическими и хорошо идентифицированными предикторами ХОБЛ и тяжести заболевания.

В информативную регрессионную модель формирования ХОБЛ в целом, без дифференциации на фенотипы, вошли полиморфные варианты генов *FOXO1* (rs12585277) (генотип AG) и *FOXO3A* (rs2253310) (аллель С), индекс курения и возраст обследуемых ($P = 5.25 \times 10^{-93}$) (табл. 3). ROC-анализ полученной модели показал ее высокую спо-

Таблица 2. Результаты анализа ассоциации полиморфных локусов генов *FOXO1* и *FOXO3A* в группах, дифференцированных по фенотипам ХОБЛ

Ген, SNP	Редкий аллель	Генотип, модель	OR _{adj} (95 % CI)	P _{adj}	P _{cor-FDR}		
ХОБЛ с редкими обострениями (N = 991)							
FOXO1 rs12585277 G>A	A	GG	1.00	0.16	0.18		
		GA+AA	1.22 (0.93–1.60)				
		Доминантная					
		Лог-аддитивная	1.06 (0.89–1.28)			0.51	0.51
FOXO1 rs9549240 T>G	T	GG	1.00	0.099	0.148		
		GT+TT	0.80 (0.61–1.04)				
		Доминантная					
		Лог-аддитивная	0.84 (0.68–1.03)			0.094	0.148
FOXO3A rs3800231 A>G	A	GG	1.00	0.12	0.154		
		GA+AA	1.27 (0.94–1.72)				
		Доминантная					
		Лог-аддитивная	1.20 (0.99–1.46)			0.063	0.148
FOXO3A rs2253310 C>G	C	GG	1.00	4.961 × 10 ^{−7}	2.232 × 10 ^{−6}		
		GC+CC	0.48 (0.35–0.65)				
		Доминантная					
		Лог-аддитивная	0.50 (0.38-0.67)			1.373 × 10 ^{−7}	1.235 × 10 ^{−6}
ХОБЛ с частыми обострениями (N = 1029)							
FOXO1 rs12585277 G>A	A	GG	1.00	0.001	0.0022		
		GA+AA	1.65 (1.22–2.24)				
		Доминантная					
		GG+AA	1.00			0.0005	0.0015
GA	1.63 (1.24–2.15)						
FOXO1 rs9549240 T>G	T	Лог-аддитивная	1.32 (1.12–1.49)	0.045	0.081		
		GG	1.00			0.44	0.44
		GT+TT	0.90 (0.68–1.18)				
		Доминантная					
FOXO1 rs9549240 T>G	T	Лог-аддитивная	0	0.33	0.371		
			0.90 (0.73–1.11)				
		GG	1.00			0.19	0.28
		GA+AA	1.24 (0.90–1.71)				
FOXO3A rs3800231 A>G	A	Доминантная					
		Лог-аддитивная	0	0.31	0.371		
			1.12 (0.90–1.38)				
		GG	1.00	0.0002	0.0009		
GC+CC	0.55 (0.40–0.76)						
FOXO3A rs2253310 C>G	C	Доминантная					
		Лог-аддитивная	0.58 (0.44–0.77)	0.0001	0.0009		

Примечание. N – количество индивидов, включенных в регрессионный анализ; P_{adj} – значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом возраста, пола, статуса и индекса курения; OR_{adj} – отношение шансов с учетом всех факторов; 95 CI % – 95 % доверительный интервал для OR; P_{cor-FDR} – значимость теста после коррекции.

способность дискриминировать больных с ХОБЛ и здоровых индивидов (AUC = 0.864, чувствительность – 78.3 %, специфичность – 82.3 %) (см. рисунок, а).

Значимая многофакторная регрессионная модель развития фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями включала генотип AG локуса *FOXO1* (rs12585277), индекс курения и возраст, характеризовалась высокой способностью дискриминировать больных и здоровых индивидов (AUC = 0.897, P = 4.1 × 10⁻⁸⁶). Однако чувствительность – показатель, характеризующий способность модели верно классифицированных больных с данным фенотипом

ХОБЛ от здоровых индивидов, была всего 69.6 %; в то же время модель точно классифицировала здоровых индивидов, так как имела высокую специфичность (90.9 %) (см. рисунок, б).

Многофакторная регрессионная модель для фенотипа ХОБЛ с редкими обострениями включала аллель С локуса *FOXO3A* (rs2253310), индекс курения и возраст (P = 1.4 × 10⁻⁴⁸). ROC-анализ полученной модели показал ее умеренную дискриминационную способность (AUC = 0.823), низкую чувствительность (54.5 %), но высокую специфичность (91.7 %) (см. рисунок, в).

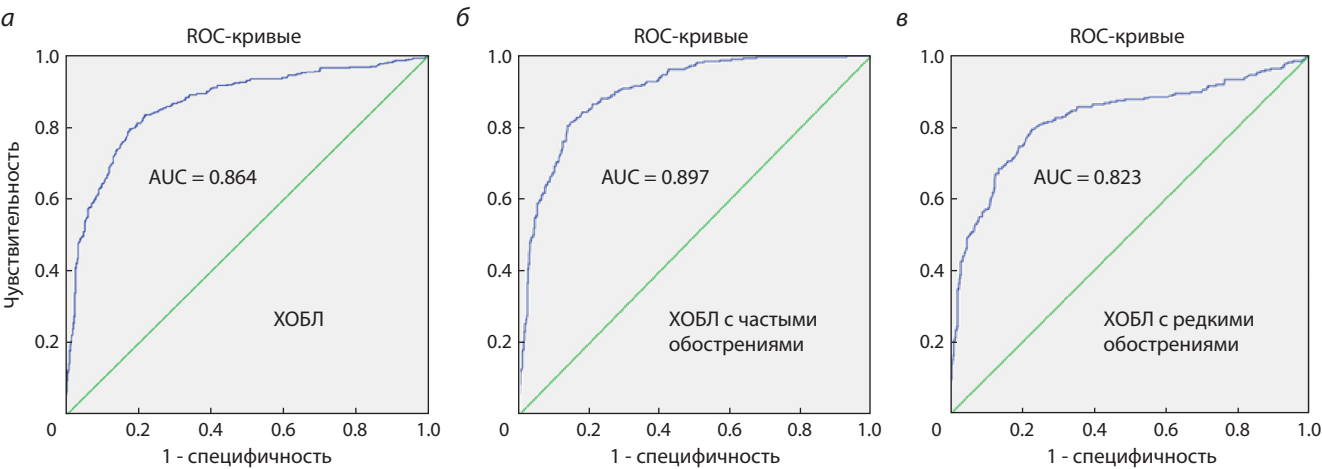


График площади под кривой (ROC-кривая) для оценки эффективности прогностических регрессионных моделей развития ХОБЛ (а), фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями (б), фенотипа ХОБЛ с редкими обострениями (в), включающих значимые клиничко-демографические и генетические предикторы.
AUC – площадь под кривой. Полные характеристики моделей представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты множественного регрессионного анализа

Независимая переменная	β	$P_{\text{вальд}}$	OR	95 % CI _{OR}
ХОБЛ				
Индекс курения	0.04	4×10^{-20}	1.04	1.03–1.05
Возраст	0.08	1.55×10^{-31}	1.08	1.07–1.1
<i>FOXO1</i> (rs12585277) AG	0.33	0.0415	1.39	1.01–1.91
<i>FOXO3A</i> (rs2253310) C	–0.46	0.0037	0.62	0.46–0.86
Константа	–5.66	9.4×10^{-41}	0.003	
$\chi^2 = 435.74, P = 5.25 \times 10^{-93}$ AUC = 0.864 (чувствительность – 78.3 %, специфичность – 82.3 %, $R^2 = 0.483$)				
ХОБЛ с частыми обострениями				
Индекс курения	0.050	1.96×10^{-18}	1.05	1.04–1.06
Возраст	0.115	2.46×10^{-30}	1.12	1.1–1.14
<i>FOXO1</i> (rs12585277) AG	0.530	0.0123	1.7	1.12–2.57
Константа	–8.756889	6.5×10^{-42}	0.0002	
$\chi^2 = 398.76, P = 4.1 \times 10^{-86}$ AUC = 0.897 (чувствительность – 69.6 %, специфичность – 90.9 %, $R^2 = 0.57$)				
ХОБЛ с редкими обострениями				
Индекс курения	0.035	8.4×10^{-14}	1.04	1.03–1.05
Возраст	0.064	5.7×10^{-15}	1.07	1.05–1.08
<i>FOXO3A</i> (rs2253310) C	–0.469	0.0168	0.63	0.43–0.92
Константа	–4.992	4.7×10^{-26}	0.01	
$\chi^2 = 225.29, P = 1.4 \times 10^{-48}$ AUC = 0.823 (чувствительность – 54.5 %, специфичность – 91.7 %, $R^2 = 0.384$)				

Примечание. β – бета коэффициент для независимой переменной в уравнении регрессии; $P_{\text{вальд}}$ – уровень значимости для статистики Вальда (статистика Вальда – это коэффициент регрессии, деленный на квадрат стандартной ошибки: β/SE^2), указывает на значимость независимой переменной; OR – отношение шансов, представляет экспоненту бета коэффициента ($\exp\beta$) для независимой переменной; 95 % CI – доверительный 95 % интервал для OR; χ^2 – значение для теста отношения правдоподобия (likelihood ratio (LR) test), необходим для проверки гипотезы о существенности построенной регрессионной модели в целом с учетом всех независимых переменных; P – значение для теста отношения правдоподобия; R^2 – Нагелькерке R^2 (Nagelkerke R^2) показатель качества модели – отражает долю вариабельности признака; константа – для уравнения регрессии, значение зависимой переменной, при котором независимая переменная равна нулю; AUC – площадь под ROC-кривой; чувствительность – доля верно классифицированных больных с данным диагнозом; специфичность – доля верно классифицированных здоровых. ROC-кривые представлены на рисунке.

Обсуждение

Установлена ассоциация локуса rs12585277 гена *FOXO1* с ХОБЛ и фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями; гаплотип А-Г по локусам rs12585277 и rs9549240 гена *FOXO1* с более высокой частотой встречался в общей группе больных ХОБЛ и среди больных с фенотипом с частыми обострениями. Генотип АГ локуса rs12585277 гена *FOXO1* является составной частью многофакторной регрессионной модели развития ХОБЛ и фенотипа с частыми обострениями, наряду с такими предикторами, как возраст и индекс курения. Обнаружено снижение показателей функции легочного дыхания, характеризующих степень обструкции дыхательных путей: ФЖЕЛ у носителей гомозиготного и гетерозиготного генотипа по редкому аллелю А локуса rs12585277 и ЖЕЛ у носителей генотипа GG локуса rs9549240 гена *FOXO1*. Установлена вариабельность показателя индекса курения в зависимости от генотипов локуса rs9549240 гена *FOXO1*.

Ген *FOXO1* локализован на хромосоме 13q14.11 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2308>). Ранее была показана ассоциация ряда полиморфных локусов гена *FOXO1* с развитием сахарного диабета 2-го типа и ожирения (Hussain et al., 2022; Santana et al., 2024). Исследований по ассоциации полиморфных вариантов гена *FOXO1* с ХОБЛ не проводилось. Т. Хуе с коллегами (2024) выявили повышение уровня мРНК и белка FOXO1 в легочной ткани мышей с моделью эмфиземы легких. С другой стороны, показано, что экспрессия FOXO1 снижена в крови пациентов с ХОБЛ (Zhu et al., 2020).

Наиболее значимые ассоциации с ХОБЛ получены с локусом rs2253310 гена *FOXO3A*; аллель G и генотип GG чаще встречались в группе больных. Данная ассоциация сохраняла свою значимость независимо от фенотипа заболевания. Генотип GG ассоциировал с увеличением количественного показателя, характеризующего стаж и интенсивность курения, – индексом курения, среди всех курильщиков. Увеличение индекса курения – значимый фактор риска развития ХОБЛ, полученные результаты могут быть связаны с большей долей индивидов с высоким индексом курения (более 40 пачек/лет) среди больных ХОБЛ, имеющих частый гомозиготный генотип GG по локусу rs2253310 гена *FOXO3A*. По результатам множественного регрессионного анализа, локус rs2253310 – один из значимых факторов развития ХОБЛ в целом наряду с такими показателями, как локус rs12585277 гена *FOXO1*, возраст и индекс курения.

Ген *FOXO3A* локализован на хромосоме 6q21 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2309>). Была показана ассоциация полиморфных вариантов гена *FOXO3A* с продолжительностью жизни (Soerensen et al., 2015) и рядом возраст-ассоциированных заболеваний (Klinpuatan et al., 2022; Cao et al., 2023). Исследований по ассоциации полиморфных локусов гена *FOXO3A* с ХОБЛ ранее не проводилось.

Для ХОБЛ свойственно развитие системных эффектов, обуславливающих развитие тяжелых осложнений, дополнительно отягчающих течение болезни у отдельных пациентов (Agustí et al., 2023). В связи с изменением стратегии по диагностике и профилактике ХОБЛ (<http://goldcopd.org>) большое внимание исследователей в настоящее время

уделяется идентификации маркеров различных фенотипов заболевания и эффективному выявлению пациентов с частыми обострениями, так как для данной категории больных ХОБЛ характерны резкое прогрессирование обструкции дыхательных путей и повышение смертности (Geerdink et al., 2016). Нами показано, что гетерозиготный генотип AG локуса *FOXO1* (rs12585277) и генотип GG локуса *FOXO3A* (rs2253310) встречались значимо чаще в группе больных ХОБЛ с частыми обострениями. Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что наиболее высокие оценки эффективности регрессионной модели, включающие показатели AUC и R^2 , по дискриминации больных ХОБЛ от здоровых индивидов имеет модель для ХОБЛ с частыми обострениями, что, вероятно, может быть объяснено большей гомогенностью этой группы. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что наиболее информативный генетический маркер развития фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями среди тех, что показали ассоциацию, – генотип AG локуса *FOXO1* (rs12585277).

Исследований по ассоциации полиморфных локусов генов *FOXO1* и *FOXO3A* с ХОБЛ или фенотипами заболевания ранее не проводилось, нами впервые изучен вклад генов, кодирующих транскрипционные факторы FOXO, в развитие заболевания. Интерес к ним обусловлен тем, что FOXO регулируют экспрессию белков, связанных с аутофагией, окислительным стрессом и клеточным метаболизмом (Hagenbuchner, Ausserlechner, 2013; Gui, Burgering, 2022).

Показано, что активация FOXO1 подавляет индуцированный окислительным стрессом апоптоз эпителиальных клеток в модели бронхолегочной дисплазии (Zang et al., 2023). FOXO1 стимулирует экспрессию кислород-регулируемого белка с молекулярной массой 150 кДа (oxygen-regulated protein, ORP150) и таким образом обеспечивает защиту эпителиальных клеток дыхательных путей от стресса эндоплазматического ретикулума, опосредованного воздействием сигаретного дыма (Liu et al., 2018). Ингибирование FOXO1 стимулирует сопряженные процессы аутофагии и стресса эндоплазматического ретикулума (Guo et al., 2022) и индуцирует фенотипическую конверсию легочных макрофагов, что способствует воспалению и ремоделированию дыхательных путей (Chung et al., 2019).

Выявлено, что активность FOXO3 подавляет клеточное старение и патологическое ремоделирование дыхательных путей, вызванные воздействием сигаретного дыма (Yao et al., 2012), с другой стороны, ингибирование экспрессии FOXO3 способствует накоплению NF-κB в ядре и стимулирует его провоспалительную транскрипционную активность (Di Vincenzo et al., 2018). Все эти процессы – важные патогенетические механизмы, приводящие к развитию ХОБЛ. Окислительный стресс, вызванный сигаретным дымом, стимулирует транскрипционную активность FOXO3, который активирует экспрессию FOXO1 и стимулирует его связывание с промоторами генов белков аутофагии (*ATG5*, *ATG12*, *ATG16*), белка беклина 1 (*BECLIN1*) и гена легкой цепи 3 альфа белка 1, ассоциированного с микротрубочками (*LC3*) (Bagam et al., 2021). Антиоксидантная функция FOXO3 обусловлена увеличением экс-

прессии генов *SOD2*, *CAT* и *GPX1*, играющих ключевую роль в регуляции гомеостаза АФК в клетках легких в ответ на окислительный стресс (Mahlooji et al., 2022).

Н. Jiang с коллегами (2023) установили, что активация FOXO3A при воздействии стрессовых факторов приводит к адаптации клеток и уменьшению уровня клеточного старения, в то время как подавление активности FOXO3A связано с большим повреждением митохондрий в клетках легочного эпителия. Недостаточный уровень FOXO3, который в том числе может быть связан с функциональными полиморфными вариантами, приводит к подавлению экспрессии генов антиоксидантов, в результате чего развивается окислительный стресс в ответ на воздействие сигаретного дыма (Hwang et al., 2011).

Таким образом, транскрипционные факторы FOXO играют ключевую роль в нормальном функционировании митохондрий, предотвращают развитие окислительного стресса и тем самым препятствуют развитию клеточного старения эпителия легких (Chen et al., 2021) – процесса, являющегося важным патогенетическим механизмом развития хронической обструктивной болезни легких.

Закключение

Впервые показаны значимые ассоциации полиморфных локусов генов *FOXO1* (rs12585277) и *FOXO3A* (rs2253310) с ХОБЛ и фенотипами заболевания. Связанные с аутофагией, окислительным стрессом и клеточным гомеостазом транскрипционные факторы семейства FOXO как потенциальные биомаркеры и мишени для терапии могут стать основой для разработки новой стратегии диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких.

Список литературы / References

- Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Кочетова О.В., Азнабаева Ю.Г., Измаилова С.М., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов С-реактивного белка (*CRP*), рецептора *CD14*, провоспалительных цитокинов и их рецепторов (*TNFA*, *LTA*, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL1B*, *IL6*) с развитием хронической обструктивной болезни легких. *Генетика*. 2020;56(8):953-963. doi 10.31857/S0016675820080081 [Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Kochetova O.V., Aznabaeva Y.G., Izmailova S.M., Zagidullin S.Z., Victorova T.V. Association of *CRP*, *CD14*, pro-inflammatory cytokines and their receptors (*TNFA*, *LTA*, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL1B*, and *IL6*) genes with chronic obstructive pulmonary disease development. *Russ J Genet*. 2020;56:972-981. doi 10.1134/S1022795420080086]
- Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Маркелов В.А., Азнабаева Ю.Г., Кочетова О.В., Насибуллин Т.Р., Ларкина А.П., Хуснутдинова Н.Н., Загидуллин Н.Ш., Т.В. Роль генов PI3K/AKT/mTOR-сигнального каскада и сиртуинов в развитии хронической обструктивной болезни легких. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(5):512-521. doi 10.18699/VJGB-23-62 [Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Markelov V.A., Aznabaeva Y.G., Kochetova O.V., Nasibullin T.R., Larkina A.P., Khusnutdinova N.N., Zagidullin N.S., Victorova T.V. Role of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and sirtuin genes in chronic obstructive pulmonary disease development. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov J Genet Breed*. 2023;27(5):512-521. doi 10.18699/VJGB-23-62].
- Agustí A., Celli B.R., Criner G.J., Halpin D., Anzueto A., Barnes P., Bourbeau J. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4): 230-239. doi 10.1183/13993003.00239-2023
- Bagam P., Kaur G., Singh D.P., Batra S. In vitro study of the role of FOXO transcription factors in regulating cigarette smoke extract-induced autophagy. *Cell Biol Toxicol*. 2021;37(4):531-553. doi 10.1007/s10565-020-09556-y
- Brandsma C.A., Van den Berge M., Hackett T.L., Brusselle G., Timmens W. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *J Pathol*. 2020;250(5):624-635. doi 10.1002/path.5364
- Cao G., Lin M., Gu W., Su Z., Duan Y., Song W., Liu H., Zhang F. The rules and regulatory mechanisms of FOXO3 on inflammation, metabolism, cell death and aging in hosts. *Life Sci*. 2023;328:121877. doi 10.1016/j.lfs.2023.121877
- Chen J.X., Yang L., Sun L., Chen W., Wu J., Zhang C.F., Liu K.Y., Bai L., Lu H.G., Gao T., Tian H., Jiang S.L. Sirtuin 3 ameliorates lung senescence and improves type II alveolar epithelial cell function by enhancing the FoxO3a-dependent antioxidant defense mechanism. *Stem Cells Dev*. 2021;30(17):843-855. doi 10.1089/scd.2021.0099
- Chung S., Kim J.Y., Song M.A., Park G.Y., Lee Y.G., Karpurapu M., Englert J.A., Ballinger M.N., Pabla N., Chung H.Y., Christman J.W. FoxO1 is a critical regulator of M2-like macrophage activation in allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(3):535-548. doi 10.1111/all.13626
- Di Vincenzo S., Heijink I.H., Noordhoek J.A., Cipollina C., Siena L., Bruno A., Ferraro M., Postma D.S., Gjomarkaj M., Pace E. SIRT1/FoxO3 axis alteration leads to aberrant immune responses in bronchial epithelial cells. *J Cell Mol Med*. 2018;22(4):2272-2282. doi 10.1111/jcmm.13509
- Domej W., Oetli K., Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD – implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1207-1224. doi 10.2147/COPD.S51226
- Farhan M., Silva M., Xingan X., Huang Y., Zheng W. Role of FOXO transcription factors in cancer metabolism and angiogenesis. *Cells*. 2020;9(7):1586. doi 10.3390/cells9071586
- Geerdink J.X., Simons S.O., Pike R., Stauss H.J., Heijdra Y.F., Hurst J.R. Differences in systemic adaptive immunity contribute to the 'frequent exacerbator' COPD phenotype. *Respir Res*. 2016;17(1):140. doi 10.1186/s12931-016-0456-y
- González J.R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J.M., Estivill X., Moreno V. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007;23(5):644-645. doi 10.1093/bioinformatics/btm025
- Gui T., Burgering B.M.T. FOXOs: masters of the equilibrium. *FEBS J*. 2022;289(24):7918-7939. doi 10.1111/febs.16221
- Guo J., Nie J., Chen Z., Wang X., Hu H., Xu J., Lu J., Ma L., Ji H., Yuan J., Xu B. Cold exposure-induced endoplasmic reticulum stress regulates autophagy through the SIRT2/FoxO1 signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2022;237(10):3960-3970. doi 10.1002/jcp.30856
- Hagenbuchner J., Ausserlechner M.J. Mitochondria and FOXO3: breath or die. *Front Physiol*. 2013;4:147. doi 10.3389/fphys.2013.00147
- Hussain S., Yadav S.S., Dwivedi P., Banerjee M., Usman K., Nath R., Khattri S. SNPs of *FOXO1* and their interactions contributes to the enhanced risk of diabetes among elderly individuals. *DNA Cell Biol*. 2022;41(4):381-389. doi 10.1089/dna.2021.1139
- Hwang J.W., Rajendrasozhan S., Yao H., Chung S., Sundar I.K., Huyck H.L., Pryhuber G.S., Kinnula V.L., Rahman I. FOXO3 deficiency leads to increased susceptibility to cigarette smoke-induced inflammation, airspace enlargement, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 2011;187(2):987-998. doi 10.4049/jimmunol.1001861
- Jiang H., Xu Y., Jiang Y., Li Y. FOXO3 activation prevents cellular senescence in emphysema induced by cigarette smoke. *COPD*. 2023; 20(1):80-91. doi 10.1080/15412555.2022.2164262
- Klinpudtan N., Allsopp R.C., Kabayama M., Godai K., Gondo Y., Masui Y., Akagi Y. The association between longevity-associated FOXO3 allele and heart disease in septuagenarians and octogenarians: the SONIC study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(8): 1542-1548. doi 10.1093/gerona/glab204
- Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Aznabaeva Y.G., Kochetova O.V., Zagidullin N.S., Kzhyshkowska J.G., Zagidullin S.Z., Viktorova T.V. Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant

- defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Gene*. 2019;692:102-112. doi 10.1016/j.gene.2018.12.061
- Li Y., Tian X., Luo J., Bao T., Wang S., Wu X. Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1): 285. doi 10.1186/s12964-024-01663-1
- Liu J.Q., Zhang .L., Yao J., Yao S., Yuan T. AMPK alleviates endoplasmic reticulum stress by inducing the ER-chaperone ORP150 via FOXO1 to protect human bronchial cells from apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;497(2):564-570. doi 10.1016/j.bbrc.2018.02.095
- Luo X., Zeng W., Tang J., Liu W., Yang J., Chen H., Jiang L., Zhou X., Huang J., Zhang S., Du L., Shen X., Chi H., Wang H. Multi-modal transcriptomic analysis reveals metabolic dysregulation and immune responses in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep*. 2024; 14(1):22699. doi 10.1038/s41598-024-71773-w
- Mahlooji M.A., Heshmati A., Kheiripour N., Ghasemi H., Asl S.S., Solgi G., Ranjbar A., Hosseini A. Evaluation of protective effects of curcumin and nanocurcumin on aluminium phosphide-induced subacute lung injury in rats: modulation of oxidative stress through SIRT1/FOXO3 signalling pathway. *Drug Res (Stuttg)*. 2022;72(2): 100-108. doi 10.1055/a-1647-2418
- Santana C.V.N., Magno L.A.V., Ramos A.V., Rios M.A., Sandrim V.C., De Marco L.A., de Miranda D.M., Romano-Silva M.A. Genetic variations in *AMPK*, *FOXO3A*, and *POMC* increase the risk of extreme obesity. *J Obes*. 2024;2024:3813621. doi 10.1155/2024/3813621
- Santos B.F., Grenho I., Martel P.J., Ferreira B.I., Link W. FOXO family isoforms. *Cell Death Dis*. 2023;14(10):702. doi 10.1038/s41419-023-06177-1. Erratum in: *Cell Death Dis*. 2023;14(12):797. doi 10.1038/s41419-023-06328-4
- Soerensen M., Nygaard M., Dato S., Stevnsner T., Bohr V.A., Christensen K., Christiansen L. Association study of FOXO3A SNPs and aging phenotypes in Danish oldest-old individuals. *Aging Cell*. 2015;14(1):60-66. doi 10.1111/accel.12295
- Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D877-D881. doi 10.1093/nar/gkv1340
- Xue T., Dong F., Gao J., Zhong X. Identification of related-genes of T cells in lung tissue of chronic obstructive pulmonary disease based on bioinformatics and experimental validation. *Sci Rep*. 2024;14(1): 12042. doi 10.1038/s41598-024-62758-w
- Yao H., Chung S., Hwang J.W., Rajendrasozhan S., Sundar I.K., Dean D.A., McBurney M.W., Guarente L., Gu W., Rönty M., Kinnula V.L., Rahman I. SIRT1 protects against emphysema via FOXO3-mediated reduction of premature senescence in mice. *J Clin Invest*. 2012;122(6):2032-2045. doi 10.1172/JCI60132
- Zang L., Chi J., Bi S., Tao Y., Wang R., Li L. SIRT3 improves alveolar epithelial cell damage caused by bronchopulmonary dysplasia through deacetylation of FOXO1. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2023;51(2):191-204. doi 10.15586/aei.v51i2.710
- Zhu M., Ye M., Wang J., Ye L., Jin M. Construction of potential miRNA-mRNA regulatory network in COPD plasma by bioinformatics analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2135-2145. doi 10.2147/COPD.S255262

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 09.02.2025. После доработки 24.03.2025. Принята к публикации 18.04.2025.