

ПРИЛОЖЕНИЯ

к статье В.А. Маркелова, Л.З. Ахмадишиной, Т.Р. Насибуллина, Ю.Г. Азнабаевой, О.В. Кочетовой, Н.Н. Хуснутдиновой, С.М. Измайловой, Н.Ш. Загидуллина, Г.Ф. Корытиной «Вклад генов транскрипционных факторов семейства FOXO (FOXO1, FOXO3) в развитие хронической обструктивной болезни легких»

Таблица S1. Характеристика групп больных ХОБЛ и контроля

Параметры	ХОБЛ (N = 710)	Контроль (N = 655)	p-value
Мужчины, n (%)	634 (89.29)	582 (88.85)	0.259
Женщины, n (%)	76 (10.71)	73 (11.15)	
Возраст (M ± SD)	63.04 ± 12.02	60.67 ± 11.31	0.191
ИМТ (M ± SD)	26.32 ± 4.75	25.12 ± 4.01	0.07
Курильщики, n (%) (N = 1125)	590 (83.09)	535 (81.67)	0.74
Некурящие, n (%) (N = 240)	120 (16.91)	120 (18.33)	
Индекс курения (M ± SD)	43.08 ± 25.75	39.75 ± 25.87	0.08
Показатели легочной функции (M ± SD):			
ОФВ1 (%)	41.99 ± 19.0	100.5 ± 21.32	0.0001
ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	62.29 ± 20.98	87.82 ± 12.47	
ФЖЕЛ (%)	56.65 ± 22.71	103.52 ± 9.14	
ЖЕЛ (%)	57.94 ± 15.4	92.9 ± 21.83	
Фенотип с учетом истории обострений:			
ХОБЛ с редкими обострениями	336 (47.32)	–	–
ХОБЛ с частыми обострениями	374 (52.68)		
Статус по GOLD:			
Стадия 2, n (%)	185 (26.06)	–	–
Стадия 3, n (%)	208 (29.30)		
Стадия 4, n (%)	317 (44.64)		

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; Mean ± SD – средние значения и стандартное отклонение. Индекс курения = число сигарет в день X на стаж курения в годах/20.

Таблица S2. Функциональный анализ отобранных для исследования полиморфных локусов

Ген RefSNP HGVS Names	Хромосомная позиция	Регуляторный		Промоторы гистоновых меток	Энхансеры гистоновых меток	ДНКза	Регуля- торные белки	Мотивы	ТФ	Expression QTLs (Haplo Reg, GTEEx portal)
		ранг	коэффи- циент							
<i>FOXO1</i> rs12585277 g.20922 G>A (Intron Variant)	13q14.11 (chr13:40650676)	1f	0.55436		12 тканей	Печень	–	Nr2e3, Pou3f4, Pou4f3	–	Мозг
<i>FOXO1</i> rs9549240 g.41186644 T>G (Intron Variant)	13q14.11 (chr13:40612507)	1f	0.22271	Кровь	15 тканей	Кровь, сосуды	–	7 мотивов (в том числе HIF1, Hmx_1, Mtf1_1)	–	6 тканей
<i>FOXO3A</i> rs3800231 g.108998266 A>G (Intron Variant)	6q21 (chr6:108677063)	1f	0.55436		17 тканей	–	–	NRSF	–	7 тканей
<i>FOXO3A</i> rs2253310 g.108567390 C>G (Intron Variant)	6q21 (chr6:108567390)	1f	0.55436	Кровь, мозг	19 тканей	–	–	LBP-9, TAL1	–	Кровь, поджелудочная железа, мозг, фибробласты (культура клеток)

Примечание. RefSNP согласно базе данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>); функциональная значимость SNP исследовалась по базам RegulomeDB Version 1.1 (<https://regulomedb.org>), SNPinfo Web Server (<https://snpinf.niehs.nih.gov>), HaploReg v3, GTEEx (<https://www.gtexportal.org>). ДНКза – чувствительный к ДНКазе регион; мотивы – измененные регуляторные мотивы для связывания с регуляторами транскрипции; ТФ – сайты связывания с транскрипционными факторами; регуляторные белки – участки связывания с регуляторными белками; Expression QTLs – expression Quantitative Trait Locus.

Таблица S3. Ассоциация гаплотипов полиморфных локусов генов *FOXO1* и *FOXO3A* с развитием ХОБЛ

Гаплотип	Частота ХОБЛ/контроль	OR (95 % CI)	P_{adj}
<i>FOXO1</i> rs12585277 G>A – <i>FOXO1</i> rs9549240 T>G (N = 1365)			
G-G	0.5084/0.5394	1.00	–
A-G	0.2426/0.1881	1.33 (1.07–1.67)	0.011
A-T	0.1887/0.2157	0.97 (0.78–1.19)	0.74
G-T	0.0603/0.0569	1.08 (0.74–1.57)	0.7
<i>P</i> -значение по распределению частот гаплотипов между группами			0.045
<i>FOXO3A</i> rs3800231 A>G – <i>FOXO3A</i> rs2253310 C>G (N = 1365)			
G-G	0.494/0.4962	1.00	–
A-G	0.4027/0.3256	1.25 (1.02–1.53)	0.03
A-C	0.0694/0.111	0.65 (0.48–0.89)	0.0076
G-C	0.034/0.0672	0.51 (0.31–0.83)	0.0072
<i>P</i> -значение по распределению частот гаплотипов между группами			0.00001

Примечание. N – количество индивидов, включенных в регрессионный анализ; P_{adj} – значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом возраста, статуса и индекса курения, индекса массы тела, пола. OR_{adj} – отношение шансов с учетом всех факторов, CI 95 % – 95 % доверительный интервал для OR; D' – коэффициент неравновесия по сцеплению между двумя локусами (коэффициент Левонтина); r^2 – коэффициент корреляции; rs12585277 и rs9549240 гена *FOXO1* ($D' = 0.6183$, $r^2 = 0.429$); rs3800231 и rs2253310 гена *FOXO3A* ($D' = 0.3315$, $r^2 = 0.1452$).

Таблица S4. Ассоциация гаплотипов полиморфных локусов генов *FOXO1* и *FOXO3A* с развитием фенотипов ХОБЛ

Гаплотип	Частота ХОБЛ/контроль	OR (95 % CI)	P_{adj}
<i>FOXO1</i> rs12585277 G>A – <i>FOXO1</i> rs9549240 T>G с ХОБЛ с редкими обострениями (N = 991)			
G-G	0.5164/0.5394	1.00	–
A-G	0.2419/0.1881	1.29 (0.99–1.68)	0.06
A-T	0.1751/0.2157	0.88 (0.68–1.15)	0.36
G-T	0.0666/0.0569	1.14 (0.73–1.77)	0.56
<i>P</i> -значение по распределению частот гаплотипов между группами			0.12
<i>FOXO1</i> rs12585277 G>A – <i>FOXO1</i> rs9549240 T>G ХОБЛ с частыми обострениями (N = 1029)			
G-G	0.5017/0.5394	1.00	–
A-G	0.2429/0.1881	1.36 (1.05–1.76)	0.022
A-T	0.2013/0.2157	1.04 (0.81–1.34)	0.76
G-T	0.0542/0.0569	1.00 (0.63–1.58)	1
<i>P</i> -значение по распределению частот гаплотипов между группами			0.12
<i>FOXO3A</i> rs3800231 A>G – <i>FOXO3A</i> rs2253310 C>G с ХОБЛ с редкими обострениями (N = 991)			
G-G	0.4835/0.4962	1.00	–
A-G	0.4204/0.3256	1.31 (1.02–1.67)	0.032
A-C	0.0615/0.111	0.61 (0.40–0.94)	0.024
G-C	0.0346/0.0672	0.50 (0.25–0.98)	0.045
<i>P</i> -значение по распределению частот гаплотипов между группами			0.0001
<i>FOXO3A</i> rs3800231 A>G – <i>FOXO3A</i> rs2253310 C>G ХОБЛ с частыми обострениями (N = 1029)			
G-G	0.5033/0.4962	1.00	–
A-G	0.3871/0.3256	1.18 (0.92–1.51)	0.19
A-C	0.0757/0.111	0.69 (0.48–1.01)	0.0076
G-C	0.0339/0.0672	0.50 (0.27–0.93)	0.0072
<i>P</i> -значение по распределению частот гаплотипов между группами			0.00033

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

Таблица S5. Ассоциация между изученными полиморфными локусами генов *FOXO1* и *FOXO3A* и количественными фенотипами (параметрами функции легочного дыхания и индексом курения)

Ген, полиморфный локус	Модель/генотип	M ± SE	P ^a	beta (CI 95 %)
Индекс курения (в пачках/лет) в общей группе курильщиков (N = 1125)				
<i>FOXO1</i> rs9549240 T>G	GG+GT	32.52 (0.83)	0.016	0.00
	TT	26.24 (1.81)		-6.27 (-11.39– -1.16)
	Рецессивная			
	GG+TT	30.37 (0.89)	0.0042	0.00
	GT	35.09 (1.49)		4.72 (1.49–7.95)
<i>FOXO3A</i> rs2253310 C>G	GG	33.21 (0.9)	0.012	0.00
	GC+CC	28.86 (1.48)		-4.35 (-7.75– -0.96)
	Доминантная			
	GG+CC	32.95 (0.88)	0.037	0.00
	GC	29.18 (1.57)		-3.77 (-7.29– -0.24)
	Лог-аддитивная		0.0098	-3.87 (-6.80– -0.94)
ЖЕЛ (жизненная емкость легких) в % от нормы				
<i>FOXO1</i> rs9549240 T>G	GG	57.19 (1.23)	0.0071	0.00
	GT+TT	62.46 (1.54)		5.27 (1.45–9.09)
	Доминантная			
	Лог-аддитивная		0.0044	4.41 (1.39–7.42)
ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) в % от нормы				
<i>FOXO1</i> rs12585277 G>A	GG	60.57 (2.00)	0.04	0.00
	GA+AA	55.48 (1.40)		-3.92 (-7.76– -0.08)
	Доминантная			

Примечание. M ± SE – средние значения и стандартная ошибка среднего; P^a – уровень значимости для уравнения регрессии; beta (CI 95 %) – коэффициент регрессии и 95 % доверительный интервал для коэффициента. Индекс курения = (число сигарет в день X на стаж курения в годах)/20 (число сигарет в пачке).