

**ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *FOXO1*, *FOXO3* И *BECN1* В ЛЕЙКОЦИТАХ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ
САРКОИДОЗА ЛЁГКИХ**

Мальшева И. Е. ¹,

Балан О. В. ¹,

Тихонович Э. Л. ²

¹ Институт биологии - обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра "Карельский научный центр Российской академии наук" (ИБ КарНЦ РАН), Петрозаводск, Россия.

² Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск, Россия.

EXPRESSION OF *FOXO1*, *FOXO3* AND *BECN1* GENES IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES IN CHRONIC COURSE OF PULMONARY SARCOIDOSIS

Malysheva I. E. ^a,

Balan O. V. ^a,

Tikhonovich E. L. ^b

^a Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia.

^b Republican Hospital named after. V. A. Baranov, Petrozavodsk, Russia.

Резюме

Среди семейства белков FOXO (Forkhead box O), которые наиболее исследованы и широко представлены в различных органах и тканях человека, выделяют транскрипционные факторы FOXO1 и FOXO3. Многочисленные исследования свидетельствуют о важной роли этих белков в поддержании метаболизма и гомеостаза клеток, а также в патогенезе различных патологических состояний. Вовлечение FOXO-сигнального пути в патогенез саркоидоза лёгких подтверждается и результатами секвенирования РНК. Активация FOXO связана с регуляцией процессов аутофагии, нарушение которых отмечается при саркоидозе лёгких. Это системное иммуновоспалительное заболевание неустановленной этиологии, характерным признаком которого является образование эпителиоидноклеточных гранулём в различных органах, преимущественно в лёгких. Цель настоящего исследования заключалась в изучении экспрессии генов *FOXO1*, *FOXO3* и *BECN1* в лейкоцитах периферической крови больных саркоидозом лёгких с хроническим течением заболевания в сравнении с условно здоровыми донорами (контроль). Показано, что экспрессия генов транскрипционных факторов *FOXO1* и *FOXO3* значимо выше в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) больных саркоидозом лёгких II-ой стадии, при хроническом течении заболевания (стабилизация состояния), в отсутствие терапии по сравнению с контролем ($p < 0,01$ и $p < 0,001$). Содержание мРНК гена *BECN1* в лейкоцитах периферической крови больных с хроническим течением саркоидоза лёгких также выше по сравнению с условно здоровыми донорами. По результатам корреляционного анализа выявлена тесная положительная связь между экспрессией генов *FOXO1*, *FOXO3* и *BECN1*. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена составили 0,69 (*FOXO1/BECN1*) и 0,61 (*FOXO3/BECN1*) ($p = 0,0002$ и $p = 0,0016$, соответственно). Таким образом, у больных саркоидозом лёгких II-ой стадии, без терапии, активация FOXO1/3 вероятно связана с усилением экспрессии гена *BECN1*, кодирующего белок аутофагии BECLIN1 (ATG6).

В настоящее время установлены многочисленные молекулярно-генетические маркеры, которые вносят вклад в риск развития саркоидоза лёгких. Изучение молекулярных механизмов этого системного воспалительного заболевания имеет важное значение для более полного понимания патогенеза болезни. Это не только позволяет понять клиническую симптоматику, но также прогнозировать исход заболевания. Кроме того, расширение знаний о патогенезе способствует разработке более целенаправленных, эффективных и безопасных методов лечения саркоидоза лёгких с учётом индивидуальных особенностей состояния здоровья каждого пациента.

Ключевые слова: саркоидоз лёгких, воспаление, транскрипционные факторы FOXO, аутофагия, экспрессия генов, *FOXO1*, *FOXO3*, *BECLN1*.

Abstract

Among the FOXO (Forkhead box O) family proteins, which are the most studied and widely represented in various human organs and tissues, transcription factors FOXO1 and FOXO3 are of special importance. Numerous studies evidence about their crucial role in maintaining cell metabolism and homeostasis, as well as in the pathogenesis of various pathological conditions. The involvement of the FOXO-signaling pathway in the pathogenesis of pulmonary sarcoidosis is also confirmed by RNA sequencing data. FOXO activation is related to the regulation of autophagy processes, the disruption of which is noted in pulmonary sarcoidosis, a systemic immunoinflammatory disease of unknown etiology, characterized by the formation of epithelioid cell granulomas in various organs, primarily in the lungs. The study was aimed at investigating expression of *FOXO1*, *FOXO3* and *BECN1* genes in peripheral blood leukocytes from patients with chronic pulmonary sarcoidosis compared with apparently healthy donors (control). It is shown that the expression of transcription factors *FOXO1* and *FOXO3* genes is significantly higher in peripheral blood leukocytes (PBL) from patients with pulmonary sarcoidosis stage II, with chronic course (stabilization of the condition), in the absence of therapy compared to the control ($p < 0,01$ and $p < 0,001$). The PBL *BECN1* gene mRNA level from patients with chronic pulmonary sarcoidosis is also higher compared to control group. Correlation analysis revealed a close positive relation between the expression of *FOXO1*, *FOXO3* and *BECN1* genes, with Spearman rank correlation coefficients comprising 0.69 (*FOXO1/BECN1*) and 0.61 (*FOXO3/BECN1*) ($p = 0.0002$ and $p = 0.0016$, respectively). Thus, in stage II pulmonary sarcoidosis patients without therapy, FOXO1/3 activation is likely associated with upregulated *BECN1* gene expression encoding the autophagy protein BECLIN1 (ATG6). Numerous molecular genetic markers that contribute to the risk of pulmonary sarcoidosis have been identified. Studying the underlying molecular mechanisms is essential to better understand the disease pathogenesis not only allowing to gain insight into the clinical symptomatology but also to predict the disease outcome. In addition, increased knowledge on pathogenesis contributes to

developing more targeted, effective and safe treatment methods for pulmonary sarcoidosis, taking into account individual characteristics of each patient's health status.

Keywords: Pulmonary sarcoidosis, inflammation, FOXO transcription factors, autophagy, *FOXO1*, *FOXO3*, *BECLN1*, gene expression.

1 **1 Введение**

2 Транскрипционные факторы семейства Forkhead box O (FOXO)
3 принимают участие в контроле широкого спектра клеточных процессов. Это
4 эволюционно-консервативные белки, являющиеся ключевыми компонентами
5 множества сигнальных путей в клетке. Они принимают участие в
6 активации/ингибировании транскрипции нижестоящих генов-мишеней, играя
7 важную роль в регуляции пролиферации, дифференцировки, апоптоза, роста и
8 старения клеток и других внутриклеточных процессов [3, 14]. Белки FOXO
9 локализуются в ядре клетки (активируют транскрипцию генов-мишеней) и
10 перемещаются в цитоплазму под действие регуляторных механизмов [9, 7]. Их
11 активность регулируется посттрансляционными модификациями, включая
12 фосфорилирование, ацетилирование и убиквитинирование [14]. Показано, что
13 белки FoxO участвуют в поддержании иммунного гомеостаза и регуляции
14 иммунных реакций. Они играют важную роль в развитии и функционировании
15 регуляторных Т-клеток, регуляции развития и созревания Т- и В-лимфоцитов,
16 а также других лейкоцитов [12]. Среди белков семейства FoxO, наиболее
17 изучены и широко экспрессируются в различных органах и тканях человека
18 белки FOXO1 и FOXO3 [14]. Показана их значимая роль в регуляции
19 воспалительного ответа. Указанные белки способствуют повышению
20 экспрессии генов провоспалительных цитокинов, Toll-подобных рецепторов
21 [14].

22 В настоящее время установлено, что транскрипционные факторы FOXO
23 вовлечены в патогенез многих заболеваний, в том числе саркоидоза (болезнь
24 Бенье-Бека-Шаумана). Это системное иммунновоспалительное заболевание
25 неустановленной этиологии, характеризующееся образованием
26 эпителиоидно-клеточных гранулём в различных органах, преимущественно в
27 лёгких. Результаты эпидемиологических исследований и использование
28 мышинных моделей гранулематозного заболевания свидетельствуют о
29 значимой роли инфекционных агентов (микобактерии, пропионобактерии) в
30 этиологии саркоидоза лёгких [1, 4]. В работе Чжао и соавт. отмечено, что

31 сигнальный путь FOXO вовлечен в патогенез данного заболевания [15]. По
32 данным литературы, транскрипционные факторы FOXO участвуют в
33 регуляции и дисрегуляции аутофагии [15]. Этот процесс имеет важное
34 значение для поддержания клеточного гомеостаза, посредством удаления из
35 клеток поврежденных органелл, агрегированных белков, внутриклеточных
36 патогенов [2, 6]. Транскрипционные факторы FOXO (в частности, FOXO1 и
37 FOXO3) хорошо известны как важнейшие индукторы аутофагии. Активация
38 FOXO связана с повышением экспрессии генов аутофагии, что также
39 регулируется белком аутофагии BECLIN 1 (Atg6). BECLIN 1 связывается с
40 макромолекулярным комплексом, который активирует аутофагию. По данным
41 литературы, нарушение процесса аутофагии имеет место при саркоидозе [2].
42 Цель настоящего исследования заключалась в изучении экспрессии генов
43 *FOXO1*, *FOXO3* и *BECLN1* в ЛПК крови больных саркоидозом лёгких с
44 хроническим течением заболевания и у здоровых людей.

45 2 Материалы и методы

46 Обследовано 44 человека (20 больных с хроническим течением
47 саркоидоза лёгких, II-я стадия заболевания (ср. возраст - 42,11±2,21)) и 24
48 человека из группы контроля (условно здоровые доноры) (ср. возраст -
49 43,03±1,84). Диагноз саркоидоз лёгких установлен в соответствии с
50 критериями на основе клинико-рентгенологических и лабораторных
51 изменений. Саркоидоз у всех пациентов (100%) был верифицирован
52 гистологически на основании исследования биоптата. Больные саркоидозом
53 лёгких со стабильным течением, при отсутствии активности данного
54 заболевания находились без терапии и не получали других видов лечения на
55 момент проведения исследования. От всех пациентов было получено
56 информированное согласие до проведения исследований. Критерии
57 исключения из исследования: наличие сахарного диабета, выраженные
58 нарушения функции внутренних органов, а также перенесенные в последний
59 месяц инфекционные заболевания, курение табака, беременность и лактация,
60 алкогольная зависимость, индекс массы тела ≥ 30 кг/м. Работа была выполнена

61 с соблюдением этических норм согласно критериям Всемирной ассоциации
62 медицинских редакторов (The World Association of Medical Editors – WAME) и
63 одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская больница
64 им. В.А. Баранова» г. Петрозаводска, протокол №165 от 02.11.2023 г. Пробы
65 периферической крови использовали в качестве материала для исследования.

66 Из лейкоцитов крови выделяли тотальную РНК, с помощью реагента для
67 выделения РНК PureZol (Bio-Rad). Синтез кДНК осуществляли с помощью
68 набора «MMLV RT kit» («Евроген», Россия). Уровень транскриптов генов
69 *FOXO1*, *FOXO3*, *BECN1* в ЛПК оценивали с помощью полимеразной цепной
70 реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), используя наборы «qPCRmix-
71 HS SYBR» («Евроген», Россия). Гены *18sRNA* и *RPL19* были выбраны в
72 качестве референсных. Для каждого образца ПЦР-РВ проводили не менее трёх
73 раз. Конструирование праймеров осуществляли в программе Beacon Designer
74 5.0. Нуклеотидная последовательность праймеров представлена в таблице 1
75 (табл. 1).

76 Статистическая обработка данных проведена в программе StatGraphics
77 Centurion XVI версия 16.1.11. Достоверность различий уровня транскриптов
78 гена между группами оценивали с помощью непараметрического критерия U
79 Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$

80 Исследования выполнены на научном оборудовании Центра
81 коллективного пользования Федерального исследовательского центра
82 «Карельский научный центр Российской академии наук».

83 3 Результаты и обсуждение

84 Представителей семейства FOXO объединяет наличие в структуре
85 белков высококонсервативного ДНК-связывающего домена Forkhead (FKH).
86 В его составе есть уникальная вставка из пяти аминокислотных остатков, что
87 делает их более дивергентной группой белков семейства Fox [10]. FoxO
88 являются нижестоящими мишенями сигнального пути фосфоинозитид-3-
89 киназы (PI3K)/Akt и регулируют пролиферацию, рост, апоптоз, экспрессию
90 белков-антиоксидантов и белков аутофагии [5]. Согласно результатам

91 исследований, в ЛПК больных с хроническим течением саркоидоза лёгких, без
92 терапии, значимо повышена экспрессия мРНК генов транскрипционных
93 факторов *FOXO1* и *FOXO3* по сравнению с контролем ($p < 0,01$ и $p < 0,001$)
94 (рис.1).

95 По данным литературы, FOXO3 может действовать на свой собственный
96 промотор, промотор гена *FOXO1*, а также связываться с промоторами генов
97 аутофагии, индуцируя их экспрессию. При этом отмечается транслокация
98 FOXO3 из цитоплазмы в ядро клетки [5]. Согласно полученным нами данным,
99 в лейкоцитах периферической крови больных саркоидозом лёгких отмечено
100 достоверное повышение уровня транскриптов гена *BECN1* по сравнению с
101 контролем, $p = 0,0002$ (рис.1). По результатам корреляционного анализа
102 выявлена тесная положительная связь между экспрессией генов *FOXO1*,
103 *FOXO3* и *BECN1*. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена составили
104 0,69 (*FOXO1/BECN1*) и 0,61 (*FOXO3/BECN1*) ($p = 0,0002$ и $p = 0,0016$,
105 соответственно). Активация FOXO1/ FOXO3, вероятно связана с усилением
106 экспрессии гена *BECN1* (*ATG6*), который является важным регулятором
107 процессов аутофагии. BECN1 взаимодействует с ATG14L и
108 фосфатидилинозитол-3-фосфат-киназами Vps34 и Vps15, образуя белковый
109 комплекс, который индуцирует образование фосфатидилинозитол-3-фосфата
110 (PI3P), участвуя в мембране зарождающегося фагофора [8, 11].

111 Таким образом, по результатам исследований, у больных саркоидозом
112 лёгких II-ой стадии, при хроническом течении заболевания (стабилизация
113 состояния, без терапии), в лейкоцитах периферической крови значимо
114 повышена экспрессия генов транскрипционных факторов FOXO и аутофагии.

115 Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств
116 федерального бюджета на выполнение государственного задания Карельского
117 научного центра Российской академии наук (тема FMEN-2022-0009).

118 4 Заключение

119 В настоящее время установлены многочисленные молекулярно-
120 генетические маркеры, которые вносят вклад в риск развития саркоидоза

121 лёгких. Более полное понимание патогенеза данного заболевания, имеет
122 важное значение для разработки более эффективных и безопасных методов
123 лечения.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Нуклеотидная последовательность праймеров для ПЦР-РВ.

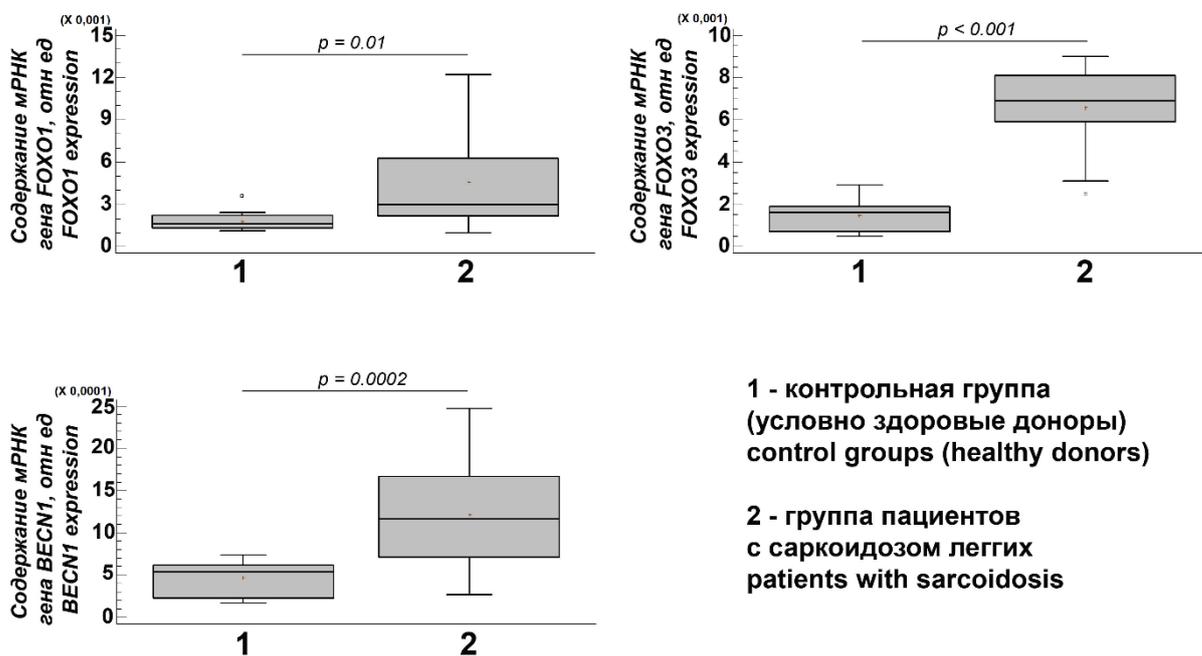
Table 1. Nucleotide sequence of primers for RT-PCR.

Ген Gene (№ в NCBI)	Праймер Primer	Последовательность праймера 5'-3' Primer sequence 5'-3'	Источник Source
<i>18sRNA</i> (NR_145819.1)	Прямой Forward	agaaacggctaccacatcca	Pinto et al., 2010
	Обратный Reverse	caccagacttgcctcca	
<i>RPL19</i> (NM_000981.4)	Прямой Forward	aatcgccaatgccaactc	Собственный дизайн Own design
	Обратный Reverse	cctccgcttacctatgc	
<i>FOXO1</i> (NM_002015.4)	Прямой Forward	aacagccaccactctatcatc	Собственный дизайн Own design
	Обратный Reverse	gcaccaagttcagttacatacc	
<i>FOXO3</i> (NM_001455.4)	Прямой Forward	tgagtgagaggcaatagcatac	Собственный дизайн Own design
	Обратный Reverse	agcacctatacagcaccataac	
<i>BECN1</i> (NM_004849.4)	Прямой Forward	gctgccgttatactgttctgg	Собственный дизайн Own design
	Обратный Reverse	cctcctgtgtcttcaatcttgc	

РИСУНКИ

Рисунок 1. Уровень транскриптов генов *FOXO1*, *FOXO3* и *BECN1* в лейкоцитах периферической крови пациентов с хроническим течением саркоидоза лёгких и в контрольной группе.

Figure 1. *FOXO1*, *FOXO3* and *BECN1* gene expression in peripheral blood leukocytes of patients with chronic pulmonary sarcoidosis and in controls.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Малышева Ирина Евгеньевна (автор для переписки) – к.б.н, старший научный сотрудник лаборатории генетики; Институт биологии - обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра "Карельский научный центр Российской академии наук" (ИБ КарНЦ РАН);

адрес: 185910, Россия, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11;

факс: (8142)769810;

телефон: (8142)573107 (р.);

e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Malysheva Irina Evgenyevna (Address for correspondence) - Cand. (PhD) of Biology, Senior Research Associate, laboratory of genetics; Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences;

address: 185910, Russian Federation, Petrozavodsk, Pushkinskaya str., 11.;

fax: (8142)769810;

telephone: (8142)573107 (p.);

e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Балан Ольга Викторовна – к.б.н, старший научный сотрудник лаборатории генетики; Институт биологии - обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра "Карельский научный центр Российской академии наук";

Balan Olga Viktorovna - Cand. (PhD) of Biology, Senior Research Associate, laboratory of genetics, Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia;

Тихонович Элла Леонидовна – к.м.н., зав. отделением респираторной терапии; Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск;

Tikhonovich Ella Leonidovna - Cand. (PhD) of Medicine, head of Department of respiratory therapy, Republican Hospital named after. V. A. Baranov, Petrozavodsk, Russia.

Блок 3. Метаданные статьи

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *FOXO1*, *FOXO3* И *BECN1* В ЛЕЙКОЦИТАХ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ
САРКОИДОЗА ЛЁГКИХ

EXPRESSION OF *FOXO1*, *FOXO3* AND *BECN1* GENES IN PERIPHERAL
BLOOD LEUKOCYTES IN CHRONIC COURSE OF PULMONARY
SARCOIDOSIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *FOXO* И *BECN1*

EXPRESSION OF FOXO AND BECN1 GENES

Ключевые слова: саркоидоз лёгких, воспаление, транскрипционные факторы
FOXO, аутофагия, экспрессия генов, *FOXO1*, *FOXO3*, *BECLN1*.

Keywords: Pulmonary sarcoidosis, inflammation, FOXO transcription factors,
autophagy, *FOXO1*, *FOXO3*, *BECLN1*, gene expression.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 5,

количество таблиц – 1,

количество рисунков – 1.

28.01.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском языке	Полный интернет адрес (URL) цитируемой статьи
1	Визель А.А., Гурылёва М.Э. Потенциальные инфекционные триггеры при саркоидозе // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4, № 4. С. 313-324.	A.A. Vizel., M.E. Gurileva. Potential Infectious Triggers in Sarcoidosis. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 2002, vol. 4, no. 4, pp. 313-324. (In Russ.)	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24109925
2	Adouli J., Fried A., Swier R., Ghio A., Petrache I., Tilley S. Cellular Recycling Gone Wrong: The Role of		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37382074/ [doi: 10.36141/svdlld.v40i2.13498]

	Dysregulated Autophagy and Hyperactive mTORC1 in the Pathogenesis of Sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis., 2023, vol. 40, no. 2, pp. e2023016.		
3	Carter ME, Brunet A. FOXO transcription factors. Curr. Biol., 2007, vol. 17, no. 4:R113-4.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17307039/ [doi: 10.1016/j.cub.2007.01.008]
4	Chen E., Moller D. Etiologies of Sarcoidosis. Clin. Rev. Allergy Immunol., 2015, vol. 49, no. 1, pp. 6-18.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771769/ [doi: 10.1007/s12016-015-8481-z]
5	Cheng Z. The FoxO-Autophagy Axis in Health and Disease. Trends		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443842/

	Endocrinol Metab., 2019, vol. 30, no. 9, pp. 658-671.		[doi: 10.1016/j.tem.2019.07.009]
6	Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism. Immunity., 2021, vol. 54, no. 3, pp. 437-453.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33691134/ [doi: 10.1016/j.immuni.2021.01.018]
7	Guo X., Peng K., He Y., Xue L. Mechanistic regulation of FOXO transcription factors in the nucleus. Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer., 2024, vol. 1879, no. 2, pp. 189083.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38309444/ [doi: 10.1016/j.bbcan.2024.189083]
8	Kang R., Zeh H.J., Lotze M.T., Tang D. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. Death Differ.,		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21311563/ [doi: 10.1038/cdd.2010.191]

	2011, vol. 18, no. 4, pp. 571-580.		
9	Lasick K.A., Jose E., Samayoa A.M., Shanks L., Pond K.W., Thorne C.A., Paek A.L. FOXO nuclear shuttling dynamics are stimulus-dependent and correspond with cell fate. Mol. Biol. Cell., 2023, vol. 34, no. 3:ar21.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36735481/ [doi: 10.1091/mbc.E22-05-0193]
10	Obsil T., Obsilova V. Structure/function relationships underlying regulation of FOXO transcription factors. Oncogene., 2008, vol. 27, no. 16, pp. 2263-75.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18391969/ [doi: 10.1038/onc.2008.20]

11	Ohashi Y. Activation Mechanisms of the VPS34 Complexes. Cells., 2021, vol. 10, no. 11, pp. 3124.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34831348/ [doi: 10.3390/cells10113124]
12	Peng S.L. Forkhead transcription factors in chronic inflammation. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2010, vol. 42, no. 4, pp. 482-5.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850149/ [doi: 10.1016/j.biocel.2009.10.013]
13	Pinto J., Dias V., Zoller H., Porto G., Carmo H., Carvalho F., de Sousa M. Hecidin messenger RNA expression in human lymphocytes. Immunology., 2010, vol. 130, no. 2, pp. 217-30.		[doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03226.x]

14	Wang Y., Zhou Y., Graves D.T. FOXO transcription factors: their clinical significance and regulation. Biomed Res. Int., 2014;2014:925350.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102409/ [doi: 10.1155/2014/925350]
15	Zhao M., Tian C., Di X., Cong S., Cao Y., Zhou X., Wang K. Systematic and Comprehensive Analysis of tRNA-Derived Small RNAs Reveals Their Potential Regulatory Roles and Clinical Relevance in Sarcoidosis. J. Inflamm. Res., 2023, vol. 1, no. 16, pp. 2357-2374.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37284703/ [doi: 10.2147/JIR.S406484]