

УДК 615.373.015

АУТОАНТИТЕЛА К РНК В В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ

Д.Г. Ишимухаметова, А.С. Зайнуллина, Б.К. Темесген

Аннотация

Ранее нами было показано, что РНК, выделяемая клетками асцитной опухоли Эрлиха, обладает иммуномодулирующей активностью и способствует прививаемости опухоли. Сходная по свойствам внеклеточная РНК была обнаружена и в сыворотке крови экспериментальных животных при развитии опухоли.

Предполагаем, что РНК, выделяемая опухолевыми клетками, попадая в кровотоки и связываясь с белками, может приобрести иммуногенные свойства и впоследствии индуцировать синтез и появление в сыворотке крови у опухоленосителей аутоантител к РНК. В данной работе представлены результаты исследования уровня содержания РНК и аутоантител к РНК в сыворотке крови здоровых людей и больных со злокачественными опухолями. Установлено, что содержание РНК и аутоантител к РНК в сыворотке крови онкологических больных достоверно превышает их содержание в сыворотке крови здоровых людей. В статье обсуждаются возможные механизмы участия РНК, секретлируемой опухолевыми клетками, в возникновении аутоиммунного состояния у онкологических больных.

Введение

Проблема взаимосвязи процесса развития опухоли и аутоиммунного состояния организма привлекает все большее внимание исследователей. В литературе имеются сведения о высокой частоте возникновения злокачественных опухолей у больных с аутоиммунными патологиями [1–3]. С другой стороны, имеются данные о появлении признаков аутоиммунного состояния и у пациентов, страдающих различными онкологическими заболеваниями [4]. Замечено, что у больных со злокачественными опухолями возникает дисбаланс иммунорегуляторных клеток Т-хелперов и Т-супрессоров [5]. В последние годы появились сообщения о выявлении в сыворотке крови больных со злокачественными опухолями аутоантител к РНК-связывающим белкам [6–9]. Показано, что потеря ими способности связывать РНК из-за блокирования аутоантителами сайтов связывания РНК может привести к серьезным нарушениям функций РНК-связывающих белков [4]. Аутоиммунное состояние у онкологических больных может быть вызвано деструктивными процессами, происходящими в организме опухоленосителей, или как ответ на выделяемые опухолями клетками факторы. Известно, что опухолевые клетки в интактном состоянии выделяют в окружающую среду множество различных биологически активных веществ, в том числе РНК [10], которая обладает иммуномодулирующей активностью [11], способствует прививаемости гомологичной опухоли [12]. Внекле-

точная РНК обнаруживается и в сыворотке крови опухоленосителей [13–16], причем уровень ее содержания, как правило, превышает содержание РНК в сыворотке крови в норме [17, 18].

Предполагаем, что РНК, выделяемая опухолевыми клетками, попадая в кровоток и связываясь с белками, может приобрести иммуногенные свойства и индуцировать синтез аутоантител к РНК у опухоленосителей, способствуя возникновению у них признаков аутоиммунного состояния. В данной работе представлены результаты исследования содержания РНК и аутоантител к РНК в сыворотке крови больных с онкологическими заболеваниями.

1. Условия эксперимента

Содержание РНК в сыворотке крови определяли флуоресцентным методом с использованием бромистого этидия. Интенсивность флуоресценции измеряли на флуоресцентном спектрофотометре МРЕ-4 (Hitachi, Япония).

Уровень содержания аутоантител к РНК определяли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве антигена использовали суммарную дрожжевую РНК (НИКТИ БАВ, г. Новосибирск). Препарат РНК предварительно очищали методом фенольной депротеинизации. Степень очистки оценивали по соотношению оптических плотностей раствора РНК при длинах волн 280 и 260 нм (E_{260}/E_{280}). В качестве вторичных антител использовали меченые пероксидазой антитела против иммуноглобулинов человека (ООО «Сорбент», г. Москва) Исследуемые образцы сыворотки крови перед проведением анализа инкубировали при 56° С в течение 40 мин. для инактивации белков системы комплемента. Уровень ответа цветной реакции ИФА измеряли на спектрофотометре “Multiskan” (“Flow”, Великобритания) при длине волны 492 нм (OP_{492}). Результаты выражали в относительных единицах (отн. ед.), представляющих собой отношение OP_{492} опыта / OP_{492} стандарта. Стандартом служила положительно реагирующая сыворотка крови с высоким содержанием аутоантител к РНК.

Статистическую обработку данных проводили, вычисляя среднее из 4-х повторов, ошибку среднего (m) и коэффициент вариации (Cv , %) для каждого исследуемого образца. В работе использованы результаты экспериментов, в которых значение Cv не превышает 10%. Достоверность результатов определяли по t -критерию Стьюдента (вероятность – от 95 до 99%).

2. Результаты и их обсуждение

2.1. Содержание РНК в сыворотке крови онкологических больных.

Нами анализировано содержание РНК флуоресцентным методом в сыворотке крови 148 больных со злокачественными опухолями различной локализации, 26 пациентов с доброкачественными опухолями и 26 здоровых доноров. Результаты представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, достоверное различие от нормы в содержании РНК в сыворотке крови обнаружено у больных раком легких, раком молочной железы, раком шейки матки, раком легких, раком кожи и пищевода. У больных с другими злокачественными и доброкачественными опухолями содержание РНК в сыворотке крови не отличается достоверно от нормы.

Табл. 1

Содержание РНК в сыворотке крови доноров и онкологических больных

№	Диагноз	Кол-во человек	Содержание РНК, в мкг/мл (среднее ± станд. ошибка среднего)	
1	Рак молочной железы	35	8.98 ± 0.88*	
2	Рак шейки матки	20	9.46 ± 1.65*	
3	Рак легких	16	10.17 ± 0.47*	
4	Рак яичника	15	6.41 ± 0.47**	
5	Рак кожи	9	9.32 ± 1.20*	
6	Рак пищевода	7	13.19 ± 1.40*	
7	Рак щитовидной железы	4	8.38 ± 0.98 ^h	
8	Рак тела матки	4	8.09 ± 1.17 ^h	
9	Рак желудка	38	7.30 ± 0.47 ^h	
10	Злокачественные опухоли, стадии развития	I	21	8.84 ± 1.09 ^h
		II	33	11.33 ± 1.31*
		III	40	9.40 ± 1.27*
		IV	42	5.40 ± 1.17*
11	Доброкачественные опухоли	26	7.50 ± 0.87 ^h	
12	Здоровые доноры (норма)	26	7.45 ± 0.07	

Различие по сравнению с нормой достоверно: * – при $P < 0.01$; ** – при $P < 0.05$; h – различие недостоверно.

В табл. 1 представлены также результаты анализа сыворотки крови пациентов со злокачественными опухолями, объединенных в группы по стадиям развития опухоли, в тех случаях, когда удавалось наиболее определенно установить стадию развития опухоли. Наибольший уровень содержания РНК в сыворотке крови онкологических больных наблюдается на I–III стадиях, с тенденцией к снижению в III стадии. На последней IV клинической стадии содержание РНК в сыворотке крови резко уменьшается и становится почти в 2 раза ниже, чем в сыворотке крови здоровых людей.

Результаты анализа содержания РНК в плазме крови по стадиям развития опухоли у онкологических больных коррелируют с ранее полученными нами результатами исследования динамики уровня содержания РНК в плазме крови по стадиям развития опухоли у экспериментальных животных [11]. Это указывает на то, что появление РНК в сыворотке крови, по-видимому, связано с активной секрецией её опухолевыми клетками. Об этом свидетельствует также повышение уровня содержания РНК в плазме крови в период активного роста опухоли со снижением её содержания на IV клинической стадии развития опухоли, когда активируются некротические процессы.

Исходя из предположения о том, что секретируемая опухолевыми клетками РНК может индуцировать синтез аутоантител к РНК, мы исследовали содержание аутоантител к РНК в сыворотке крови у больных с различными типами опухоли. Известно, что в сыворотке крови в норме также присутствует небольшое количество аутоантител к РНК, поэтому для сравнения проанализировали содержание аутоантител к РНК в сыворотке крови здоровых людей.

Табл. 2

Вариация уровня содержания аутоантител к РНК у здоровых людей

Уровень содержания аутоантител к РНК (в отн. ед.)	Частота встречаемости (в процентах от общего числа обследованных)
0.1 – 0.2	8.25
0.2 – 0.4	50.52
0.4 – 0.6	29.90
0.6 – 0.7	6.18
0.7 – 0.8	5.15

2.2. Аутоантитела к РНК в сыворотке крови здоровых людей. Практически во всех исследованных сыворотках крови здоровых лиц (201 человек) обнаружены аутоантитела к РНК. Индивидуальный уровень их содержания в сыворотке крови здоровых лиц варьируется в широких пределах – от 0.10 до 0.80 отн. ед. Пороговый уровень в группе составляет 0.36 ± 0.01 отн. ед. В табл. 2 представлены результаты анализа частоты встречаемости индивидуальных уровней содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови в группе здоровых лиц.

Как видно из табл. 2, у большинства обследованных здоровых людей (80%) уровень содержания аутоантител к РНК находится в диапазоне 0.2–0.6 отн. ед., лишь у 8% людей обнаруживается значительно более низкое (0.1 отн. ед.), а у 11% – более высокое (0.8 отн. ед.) содержание аутоантител к РНК. Поскольку группа обследованных лиц была неоднородна по возрастному составу, мы отдельно анализировали уровень содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови здоровых лиц разных возрастных групп (табл. 3).

Табл. 3

Содержание аутоантител к РНК в сыворотке крови здоровых людей разных возрастных групп

№ п/п	Возрастные группы (года)	Количество человек	Аутоантитела к РНК, в отн. ед. (среднее \pm станд. ошибка среднего)
1	0 – 1	17	$0.47 \pm 0.02^*$
2	2 – 8	14	$0.44 \pm 0.03^*$
3	9 – 15	12	$0.27 \pm 0.04^*$
4	16 – 20	20	$0.26 \pm 0.02^*$
5	21 – 30	29	0.36 ± 0.02^h
6	31 – 40	38	$0.35 \pm 0.01^*$
7	41 – 50	39	$0.43 \pm 0.01^*$
8	51 – 60	15	$0.42 \pm 0.02^*$
9	61 – 75	11	$0.29 \pm 0.01^*$
10	0 – 75	195	$0.36 \pm 0.01^*$

Различие по сравнению со средним значением в общей группе здоровых лиц: * – достоверно при $P < 0.01$; h – различие недостоверно.

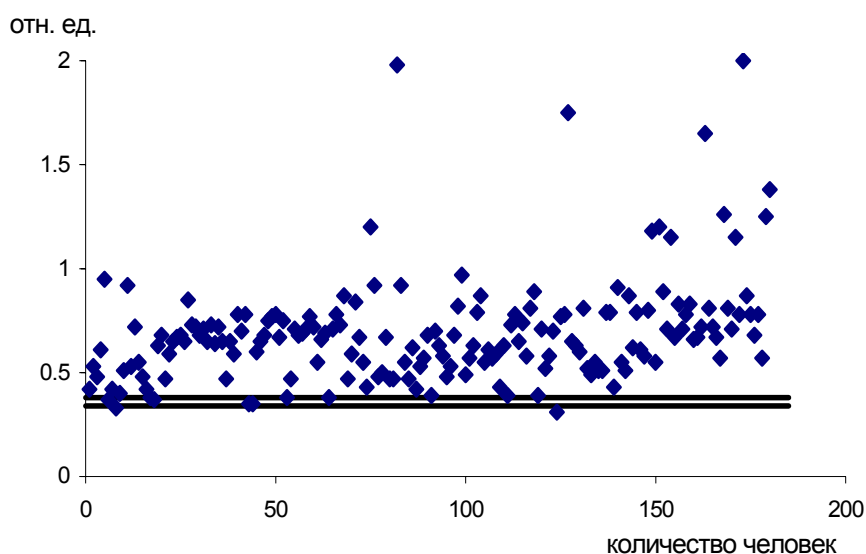


Рис. 1. Содержание аутоантител к РНК в сыворотке крови онкологических больных. По оси абсцисс – количество человек, по оси ординат – интенсивность реакции ИФА (в отн. ед.). Сплошной линией обозначены верхний и нижний пределы порогового значения для здоровых

Наиболее высокий уровень содержания аутоантител к РНК наблюдается в сыворотке крови детей до 8 лет и в группе лиц в возрасте от 40 до 60 лет. В группе лиц от 9 до 20 лет обнаруживается более низкий уровень содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови. У лиц в возрасте от 20 до 30 лет уровень содержания аутоантител к РНК совпадает со средним уровнем их содержания в сыворотке крови обследованной группы здоровых людей. У пожилых людей (старше 60 лет) также наблюдается снижение уровня содержания аутоантител к РНК (0.29 ± 0.01) по сравнению с пороговым значением данного показателя в группе здоровых лиц (0.36 ± 0.01).

2.3. Аутоантитела к РНК в сыворотке крови онкологических больных.

Нами исследовано содержание аутоантител к РНК в сыворотке крови 156 больных из республиканского онкологического центра и 51 больного из гематологического отделения городской больницы № 5 г. Казани. Результаты представлены на рис. 1.

Индивидуальные уровни содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови отдельных лиц в группе больных колеблются от 0.3 до 2.0 отн. ед. Пороговое значение уровня содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови в группе онкологических больных составляет 0.69 ± 0.02 отн. ед., что почти в 2 раза превышает пороговое значение данного показателя в группе здоровых лиц (0.36 ± 0.01). В табл. 4 представлены данные анализа частоты встречаемости индивидуальных уровней содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови в группе онкологических больных.

Табл. 4

Вариация уровня содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови онкологических больных

Уровень содержания аутоантител к РНК (отн. ед)	Частота встречаемости (в процентах от общего числа обследованных больных)
0.1 – 0.3	–
0.3 – 0.5	18.90
0.5 – 0.7	42.10
0.7 – 0.9	29.50
0.9 и выше	9.50

Как видно из табл. 4, лишь у 10% пациентов содержание аутоантител к РНК в сыворотке крови намного превышает среднее значение группы 0.69 ± 0.02 отн. ед., у 19% содержание аутоантител не превышает пороговое значение их содержания в группе здоровых людей (0.36 ± 0.01 отн. ед.). У большинства обследованных пациентов содержание аутоантител к РНК в сыворотке крови находится в диапазоне 0.5–0.9 отн. ед., то есть значительно превышает средний уровень нормы. Для выяснения вопроса, существует ли зависимость уровня содержания аутоантител к РНК от типа опухоли, мы разделили выборку онкологических больных на 10 групп по типу злокачественных заболеваний. Данные представлены в табл. 5.

Табл. 5

Содержание аутоантител к РНК в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от типа злокачественной опухоли

№ п/п	Диагноз	Количество человек	Аутоантитела к РНК, в отн.ед. (среднее \pm станд. ошибка среднего)
1	Рак молочной железы	38	$0.67 \pm 0.01^*$
2	Рак легких	37	$0.69 \pm 0.03^*$
3	Рак щитовидной железы	10	$0.71 \pm 0.05^*$
4	Рак нижней губы	9	$0.71 \pm 0.03^*$
5	Рак желудочно-кишечного тракта	26	$0.70 \pm 0.05^*$
6	Лимфогранулематоз	14	0.41 ± 0.03^H
7	Хронический лимфолейкоз	15	0.36 ± 0.04^H
8	Острый лейкоз	6	0.38 ± 0.03^H
9	Хронический миелолейкоз	16	0.28 ± 0.04^H
10	Злокачественные опухоли (стадии развития)	II	$0.59 \pm 0.02^*$
		III	$0.74 \pm 0.05^*$
		IV	$0.66 \pm 0.04^*$
11	Другие онкозаболевания ¹	36	$0.60 \pm 0.04^*$
12	Здоровые доноры	201	0.36 ± 0.01

¹ В эту группу объединены пациенты с единичными случаями злокачественных заболеваний, таких, как рак кожи, рак кости, рак мягкой ткани бедра и т. п.

Различие по сравнению с нормой достоверно: * – при $P < 0.01$; H – различие недостоверно.

Табл. 6

Содержание аутоантител к РНК в сыворотке крови онкологических больных разных возрастных групп

Возрастные группы (годы)	Количество человек	Аутоантитела к РНК, в отн. ед. (среднее \pm станд. ошибка среднего)
20 – 30	17	0.66 \pm 0.01 ^н
31 – 40	21	0.67 \pm 0.01 ^н
41 – 50	32	0.70 \pm 0.01 ^н
51 – 60	25	0.72 \pm 0.01 [*]
61 – 70	33	0.66 \pm 0.03 ^н
71 – 86	28	0.65 \pm 0.00 [*]
норма	201	0.36 \pm 0.01 ^н

Различие по сравнению со средним значением в обследованной группе онкологических больных: * – достоверно при $P < 0.01$; н – различие недостоверно.

Повышенный уровень содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови больных наблюдается при большинстве форм злокачественных опухолей. Исключение составляют лимфопролиферативные заболевания, такие, как лимфогрануломатоз и различные формы лейкозов. У больных этих групп уровень содержания аутоантител к РНК не превышает значения нормы, а в случае хронического лимфолейкоза даже ниже этого значения. Это может быть связано с сужением репертуара синтезируемых антител, в том числе и аутоантител при злокачественных заболеваниях крови.

Нами выявлена определенная зависимость уровня содержания аутоантител к РНК от стадии развития опухоли. Как видно из табл. 4, достоверное повышение уровня содержания аутоантител к РНК наблюдается в III стадии, в период активного роста опухоли, с тенденцией к понижению в IV стадии, когда преобладают некротические процессы.

Существует мнение, что повышение уровня содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови может быть связано с возрастом пациентов. Оно основано на широко распространенном представлении об увеличении синтеза аутоантител при старении [19]. Однако как показали исследования последних лет, причинно-следственные отношения между старением и иммунитетом непрямойны и зависят как от возраста, так и от сопутствующих заболеваний [20].

Если сравнить данные по содержанию аутоантител к РНК в сыворотке крови онкологических больных и здоровых лиц, видно, что у онкологических больных всех возрастных групп (табл. 6) уровень содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови значительно превышает пороговое значение данного показателя в группе здоровых лиц, и эта разница не укладывается в рамки возрастных изменений уровня антител у здоровых лиц (табл. 3). Это говорит о том, что повышение уровня содержания аутоантител к РНК в сыворотке крови онкологических больных связано именно с ростом опухоли и возникновение у них симптомов аутоиммунного состояния действительно связано с факторами, выделяемыми растущей опухолью.

Одним из полипотентных биологически активных факторов, выделяемых опухолевыми клетками, является РНК, которая, как нами показано ранее [11],

обладает иммуномодулирующей активностью. Она активирует пролиферацию лимфоцитов, ингибирует супрессорную активность макрофагов, следовательно, способна индуцировать активацию деления клонов аутореактивных лимфоцитов. Ещё одним из возможных механизмов действия РНК, выделяемой опухолевыми клетками, на иммунную систему опухоленосителей является её конкурентное взаимодействие с РНК-содержащими медиаторами иммунной системы, в частности с медиаторами Т-супрессоров [21].

На рис. 2 представлена гипотетическая система возможных механизмов индукции аутоиммунного состояния под воздействием РНК, выделяемой опухолевыми клетками.



Рис. 2. Развитие аутоиммунного состояния у опухоленосителей под воздействием РНК, выделяемой опухолевыми клетками

Приведенная схема демонстрирует механизмы участия РНК, секретируемой опухолевыми клетками, в развитии симптомов аутоиммунного состояния у экспериментальных животных-опухоленосителей и онкологических больных.

Summary

D.G. Ismuchametova, A.C. Zainullina, B.K. Temesgen. Autoantibodies to RNA in the serum of healthy persons and cancer patients.

We have shown earlier that RNA, secreted by Ehrlich ascitic tumor cells, has immunomodulating activity and stimulates tumor development. Extracellular RNA with similar properties was identified also in the serum of tumor-bearing experimental animals.

We suppose that tumor cell secreted RNA, by entering the blood and binding protein can acquire immunogenic properties and later on induce synthesis of anti-RNA autoantibodies and their appearance in the serum of cancer patients. In the present work, we demonstrated results of our findings on the level of RNA and anti-RNA autoantibodies in the serum of normal subjects and patients with malignant tumors. It was revealed that the level of RNA and anti-RNA autoantibodies in oncological patients significantly exceeds their level in healthy persons. In this article, we have also discussed possible mechanisms of how extracellular RNA can be involved in the development of autoimmune process in cancer patients.

Литература

1. *Гогичадзе Г.К.* Возможная роль аутоиммунных процессов в формировании злокачественных новообразований // Иммунология. – 1992. – № 2. – С. 58–59.
2. *Flippo P.M., Deprez X., Fardellone P. et al.* Polyarthrierhumatoide et myelome. A propos devingt-deux observations. Results d'une enquete nationale multiuntrque // Rev. Rheum. et malad. osteo-artic. – 1993. – V. 60, No 4. – P. 269–273.
3. *Falcini F., Taccetti G., Trapani S.* A lymphocytic leukemia with dermatomyositis like onset in childhood // J. Rheum. – 1993. – V. 20, No 7. – P. 1260–1262.
4. *Kumagai T., Kitagawa Y., Hirose G. Sakai K.* Antibody recognition and RNA binding of a neuronal nuclear autoantigen associated with paraneoplastic neurological syndromes and small cell lung carcinoma // J. of Neuroimmunology. – 1999. – V. 93. – P. 37–44.
5. *Peller S., Kanfman S.* Decreased CD45RA T-cells in B-cell chronic lymphatic leukemia patients correction with disease stage // Blood. – 1991. – V. 78, No 6. – P. 1569–1573.
6. *Jianying Z., Edward K.L.* Autoantibodies to IGF-II mRNA binding protein p62 and over expression of p62 in human hepatocellular carcinoma // Autoimmunity Reviews. – 2002. – V. 1. – P. 146–153.
7. *Kim Y.-M., Choi K.H., Jang Y.-J., Yu J., Jeong S.* Specific modulation of the anti-DNA autoantibody- nucleic acids interaction by the high affinity RNA aptamer // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2003. – V. 300. – P. 516–523.
8. *Hwang B., Lee S.-W.* Improvement of RNA Aptamer Activity against Myasthenic Autoantibodies by Extended Sequence Selection // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2002. – V. 290. – P. 656–662.
9. *Hwang B., Han K., Lee S.-W.* Prevention of passively transferred experimental autoimmune myasthenia gravis by an in vitro selected RNA aptamer // FEEBS Letter. – 2002. – V. 548. – P. 85–89.
10. *Винтер В.Г.* Выход рибонуклеиновой кислоты из клеток карциномы Эрлиха // Бюлл. Экспер. биол. и мед. – 1968. – № 10. – С. 68–71.
11. *Попова Т.И., Аглиуллина Д.Г., Лапина Л.А., Винтер В.Г.* Иммуномодулирующее действие низкомолекулярной РНК, выделяемой клетками асцитного рака Эрлиха // Эксперим. онкология. – 1991. – Т. 10, № 3. – С. 43–47.
12. *Винтер В.Г., Аглиуллина Д.Г., Андреева И.Н.* Специфичность действия РНК, выделяемой клетками карциномы Эрлиха на прививаемость и рост гомологичной опухоли // Вопросы онкологии. – 1978. – Т. 24, № 10. – С. 38–41.
13. *Аглиуллина Д.Г., Лапина Л.А., Винтер В.Г.* Изменение содержания РНК в плазме крови крыс с асцитным раком Эрлиха // Эксперим. онкология. – 1988. – Т. 10, № 4. – С. 49–51.
14. *El-Hefnawy T., Raja S., Kelly L., Bigbee W.L., Kirkwood J.M., Luketich J.D., Godfrey T.E.* Characterization of amplifiable, circulating RNA in plasma and its potential as a tool for cancer diagnostics // Clin. Chem. – 2004. – V. 50. – P. 564–573.

15. Ng E.K., Tsui N.B., Lam N.Y., Chiu R.W., Yu S.C., Wong S.C. et al. Presence of filterable and non filterable mRNA in the plasma of cancer patients and healthy individuals // Clin. Chem. – 2002. – V. 48. – P. 1212–1217.
16. Tsui N.B., Ng E.K., Lo Y.M.D. Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma // Clin. Chem. – 2002. – V. 48. – P. 1647–1653.
17. Chen X.Q., Bonnefoi H., Pelte M.F., Lyautey J., Lederrey C., Movarekhi S. et al. Telomerase, RNA as a detection marker in the serum of breast cancer patients // Clin. Cancer Res. – 2000. – V. 6. – P. 3823–3826.
18. Hasselmann D.O., Rappl G., Rossler M., Ugurel S., Tilgen W., Reinhold U. Detection of tumor-associated circulating mRNA in serum, plasma and blood cells from patients with disseminated malignant melanoma // Oncol. Rep. – 2001. – V. 8. – P. 115–118.
19. Huminer D., Tomer Y., Pitlick S., Shoefeld Y. Autoantibodies in cancer patients: Are they tumor related or age related ? // Autoimmunity. – 1990. – V. 5. – P. 232–233.
20. Бутенко Г.М. Проблема оценки иммунного статуса человека и возрастные изменения иммунитета // Иммунология. – 1993. – Т. 24, № 4. – С. 4–6.
21. Ситиков А.С., Мунишкин А.В. Специфические супрессорные Т-клетки секретируют РНК // Докл. АН СССР. – 1991. – Т. 318, № 6. – С. 1486–1488.

Поступила в редакцию
05.02.06

Ишмухаметова Диляра Галимовна – доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: dilgal@yandex.ru

Зайнуллина Альфия Салиховна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ТатНИИСХ РАСХН.

Темесген Белайхун Кибрет – аспирант кафедры биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: kibretbelayhun@mail.ru