



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010129152/15, 13.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.07.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.07.2010

(45) Опубликовано: 20.12.2011 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2293988 C2, 20.02.2007. RU 2338202 C1, 10.11.2008. US 5145773 A1, 08.09.1992. US 7838229 B2, 23.11.2010. КУРТАСОВА Л.М. и др. Особенности энзиматического статуса и функциональной активности иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных раком почки. - Вестник Российской академии медицинских наук, 2010, № 5, с.29-34, реф. САВЧЕНКО (см. прод.)

Адрес для переписки:

660022, г.Красноярск, ул. Партизана
Железняка, 3 Г, НИИ медицинских проблем
Севера, патентоведу

(72) Автор(ы):

**Савченко Андрей Анатольевич (RU),
Куртасова Людмила Михайловна (RU),
Хват Наталья Сергеевна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Учреждение Российской академии
медицинских наук Научно-
исследовательский институт медицинских
проблем Севера Сибирского отделения
РАМН (RU)**

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНТЕРФЕРОНУ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к иммунологии и онкологии, и касается способа прогноза чувствительности к интерферону у больных почечно-клеточным раком (ПКР). Сущность способа заключается в том, что до начала проведения интерферонотерапии с помощью биолюминесцентного метода определяют активности ферментов в лимфоцитах периферической крови больных: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ) и НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ).

Рассчитывают коэффициент соотношения пластического и энергетического обмена (СПЭО), представляющий собой отношение произведения активностей Г6ФДГ и НАДФГДГ к произведению активностей МДГ и НАДГДГ. При значении СПЭО, равном или более 0,12, прогнозируют чувствительность к интерферону, а при значении СПЭО менее 0,12 прогнозируют резистентность к интерферону. Использование способа позволяет достоверно прогнозировать клеточную чувствительность больных ПКР к интерферону до начала интерферонотерапии и может быть рекомендован для применения в клинической практике. 2 табл.

(56) (продолжение):

А.А. и др. Изменение ферментного профиля лимфоцитов крови у больных раком почки до лечения и после интерферонотерапии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2010, № 11, с.571-573., реф.

R U 2 4 3 7 1 0 1 C 1

R U 2 4 3 7 1 0 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/573 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010129152/15, 13.07.2010**

(24) Effective date for property rights:
13.07.2010

Priority:

(22) Date of filing: **13.07.2010**

(45) Date of publication: **20.12.2011 Bull. 35**

Mail address:

**660022, g.Krasnojarsk, ul. Partizana Zheleznjaka,
3 G, NII meditsinskikh problem Severa,
patentovedu**

(72) Inventor(s):

**Savchenko Andrej Anatol'evich (RU),
Kurtasova Ljudmila Mikhajlovna (RU),
Khvat Natal'ja Sergeevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii meditsinskikh
nauk Nauchno-issledovatel'skij institut
meditsinskikh problem Severa Sibirskogo
otdelenija RAMN (RU)**

(54) METHOD FOR PREDICTION OF INTERFERON SENSITIVITY IN PATIENTS SUFFERING RENAL CELL CARCINOMA

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: prior to the initiation of bioluminescent IF therapy, enzymatic activity in patient's peripheral blood lymphocytes is evaluated: including glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDG), malate dehydrogenase (MDG), NADP-dependent glutamate dehydrogenase (NADPGDG) and NAD-dependent glutamate dehydrogenase (NADGDG). A relation coefficient of a plastic and energy metabolism (RPEM) representing the relation

of a product of G6PDG and NADPGDG activities to a product of MDG and NADGDG activities. If the RPEM value is equal to or more than 0.12, interferon sensitivity is predicted, while the RPEM value less than 0.12 enables to predict interferon resistance.

EFFECT: use of the method allows predicting adequately cell interferon sensitivity of the patients with renal cell carcinoma prior to the initiation of the IF therapy and can be recommended for application in clinical practice.

2 tbl

Изобретение относится к медицине, а именно к иммунологии и онкологии, и может быть использовано при лечении больных раком почки.

Известен способ оценки чувствительности к интерферону у больных почечно-клеточным раком (ПКР), заключающийся в исследовании крови пациента *in vitro* с помощью хемилюминесцентного анализа по индексу чувствительности, который представляет собой отношение индекса активации нейтрофильных гранулоцитов при воздействии интерферона к индексу активации нейтрофильных гранулоцитов без интерферона [7]. Недостатком способа является невозможность прогноза клеточной чувствительности до начала интерферонотерапии.

Задачей изобретения является создание информативного способа прогноза клеточной чувствительности к интерферону у больных ПКР до начала интерферонотерапии.

Поставленную задачу решают за счет того, что до начала проведения интерферонотерапии с помощью биолюминесцентного метода определяют активности ферментов в лимфоцитах периферической крови больных ПКР: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ) и НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ). Затем рассчитывают коэффициент соотношения пластического и энергетического обмена (СПЭО), представляющий собой отношение произведения активностей Г6ФДГ и НАДФГДГ к произведению активностей МДГ и НАДГДГ, т.е. $СПЭО = (Г6ФДГ \times НАДФГДГ) / (МДГ \times НАДГДГ)$.

При значении СПЭО, равном или более 0,12, прогнозируют чувствительность больных ПКР к интерферону, а при значении СПЭО менее 0,12 прогнозируют резистентность к интерферону.

Значение 0,12 получено опытным путем на основании сопоставления значений рассчитываемого коэффициента (СПЭО) и эффективности интерферонотерапии больных ПКР. Эффективность интерферонотерапии определялась хемилюминесцентным методом по клеточной чувствительности к интерферону лейкоцитов крови больных ПКР [7] после проведения первого курса интерферонотерапии.

Коэффициент соотношения пластического и энергетического обмена характеризует уровень интенсивности пластических и энергетических процессов, а именно: при значении коэффициента, равном или более 0,12, наблюдается преобладание пластических процессов в лимфоцитах (увеличивается наработка НАДФН). Следовательно, клетки становятся более чувствительными к интерферону. При значении коэффициента менее 0,12 наблюдается преобладание энергетических процессов лимфоцитов, снижение реакций макромолекулярного синтеза (в том числе и синтеза клеточных рецепторов). В этом случае клетки менее чувствительны к интерферону.

Одной из актуальных проблем современной онкологии является высокий уровень заболеваемости почечно-клеточным раком, на долю которого приходится около 97% всех опухолей почек [4, 6]. Известно, что иммунная система играет центральную роль в механизмах противоопухолевой защиты организма [3]. На сегодняшний день наиболее целесообразным подходом в лечении ПКР является комбинация хирургического метода и адъювантной иммунотерапии препаратами интерферона, среди которых используется рекомбинантный интерферон- $\alpha 2a$ [6]. Важную роль в эффективности лечебных мероприятий и прогнозе интерферонотерапии играет состояние противоопухолевой реактивности организма, уровень которой связывают

главным образом с функциональной активностью клеток иммунной системы [1, 3, 4, 5].

В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе функциональных проявлений лимфоцитов лежат их метаболические реакции. При этом учитывая, что все модуляторы функциональной активности лимфоцитов прежде всего изменяют метаболизм клетки, переключая субстратный поток с одного метаболического пути на другой, влияя на энергетику клетки и синтетические процессы, нарушения иммунной системы не могут не иметь метаболической основы.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ, КФ 1.1.1.49) осуществляет дегидрирование глюкозо-6-фосфата и кофермента НАДФ. Образовавшийся в ходе данной реакции 6-фосфоглюконо-5-лактон является нестабильным и гидролизуется либо спонтанно, либо с помощью фермента 6-фосфоглюконолактоназы с образованием 6-фосфоглюконата. Г6ФДГ катализирует инициализирующую и ключевую реакцию пентозофосфатного цикла. В норме доля пентозофосфатного цикла в количественном превращении глюкозы обычно невелика и варьирует в зависимости от типа ткани и функционального состояния клеток. Пентозофосфатный цикл имеет важное значение для системы внутриклеточного метаболизма. Он поставляет НАДФН для реакций биосинтеза жирных кислот, холестерина и др. За счет пентозофосфатного цикла приблизительно на 50% покрывается потребность клеток в НАДФН. Кроме того, продуктами пентозофосфатного цикла являются различные пентозофосфаты, которые необходимы для реакций синтеза нуклеиновых кислот и ряда коферментов [2, 12, 14].

Малатдегидрогеназа (МДГ, КФ 1.1.1.37) - фермент, катализирующий обратимое окисление малата в оксалоацетат. Фермент локализуется как в митохондриях (цикл трикарбоновых кислот), так и в цитоплазме. В митохондриях уровень соотношения НАДН/НАД относительно велик, в результате чего внутримитохондриальный оксалоацетат легко восстанавливается в малат, который легко выходит из митохондрий. В цитоплазме уровень отношения НАДН/НАД мал, что приводит к окислению малата при участии цитоплазматической НАД-зависимой МДГ. МДГ принимает участие в реакциях азотного обмена. Одним из ключевых интермедиатов азотного обмена является аспартат, который синтезируется в результате трех сопряженных реакций. В ходе первой реакции фумарат под действием фумаразы присоединяет воду и превращается в малат. Во второй реакции малат под действием МДГ окисляется до оксалоацетата, который в третьей реакции - трансаминирования с глутаматом - преобразуется в аспартат. МДГ принимает активное участие в работе малатаспартатного водородного шунта митохондрий. Данная система работает благодаря наличию МДГ и аспартатаминотрансферазы как в цитоплазме, так и в митохондриях. Водородный шунт работает следующим образом. Сначала водород от синтезированного в цитоплазме НАДН переносится на цитоплазматический оксалоацетат. В результате образуется малат, который с помощью системы, транспортирующей дикарбоновые кислоты, проходит через внутреннюю мембрану митохондрий в матрикс. В матриксе митохондрий с помощью МДГ малат окисляется в оксалоацетат, а матриксный НАД⁺ восстанавливается до НАДН, который может передавать свои электроны в дыхательную цепь, локализованную на внутренней мембране митохондрий. В свою очередь оксалоацетат в присутствии глутамата и аспартатаминотрансферазы вступает в реакцию трансаминирования. Образовавшиеся в результате данной реакции α -кетоглутарат и аспартат с помощью специальных транспортных систем способны проходить через мембрану митохондрий [2, 15].

Глутаматдегидрогеназа осуществляет окислительное дезаминирование L-

глутаминовой кислоты. В качестве кофермента глутаматдегидрогеназа использует НАД (НАДГДГ, КФ 1.4.1.2) или НАДФ (НАДФГДГ, КФ 1.4.1.4). Реакция включает анаэробную фазу дегидрирования глутаминовой кислоты с образованием промежуточного продукта - иминоглутаровой кислоты, после чего происходит спонтанный гидролиз с образованием аммиака и α -кетоглутаровой кислоты.

Ферментативные реакции глутаматдегидрогеназ обратимые, соответственно аммиак в присутствии НАД(Ф)Н и α -кетоглутаровой кислоты может участвовать в синтезе глутамата. Глутаматдегидрогеназа - один из наиболее изученных олигомерных ферментов азотистого метаболизма с молекулярной массой 312000, который состоит из 6 субъединиц. Фермент проявляет свою активность только в мультимерной форме. При диссоциации глутаматдегидрогеназы на субъединицы, которая происходит в присутствии НАДН, ГТФ и ряда стероидных гормонов, фермент теряет способность осуществлять окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты, но приобретает способность дезаминировать ряд других аминокислот. Подобная особенность характеризует аллостерический механизм регуляции глутаматдегидрогеназы и определяет данный фермент как регуляторный в системе аминокислотного обмена [2, 10, 13].

Способ выполняется следующим образом. У больных ПКР после операции радикальной нефрэктомии перед курсом интерферонотерапии забирают 2 мл венозной крови из локтевой вены свободным током в пробирки с гепарином. Выделяют лимфоциты. Центрифугируют на градиенте плотности фиколл-верографина по стандартной методике А. Воуп (1968) [11]. Подсчитывают концентрацию лимфоцитов, например, в камере Горяева. При контроле морфологического состава лейкоцитарных взвесей определяют чистоту выхода лимфоцитов, которая составляет не менее 97%. 1 млн выделенных клеток используют для определения уровней активности в лимфоцитах ферментов Г6ФДГ, МДГ, НАДФГДГ и НАДГДГ одним из известных способов, например, билюминесцентным [8, 9]. Для этого в 150 мкл инкубационной смеси, содержащей соответствующий субстрат и кофактор, вносят 50 мкл суспензии разрушенных лимфоцитов. Конкретные значения концентраций субстратов и кофакторов, а также рН среды для определяемых ферментов представлены в таблице 1.

Таблица 1			
Фермент	Субстрат, мМ	Кофактор, мМ	рН буфера
Г6ФДГ	Глюкоза-6-фосфат - 1,5	НАДФ - 0,025	9,8
МДГ	Малат - 2,0	НАД - 2,50	9,8
НАДФГДГ	Глутамат - 0,5	НАДФ - 1,65	9,8
НАДГДГ	Глутамат - 8,7	НАД - 8,10	9,8

Примечание: среду с рН 9,8 готовят на Трис-НСI буфере (ICN Biomedicals Inc., США).

После инкубации исследуемых проб при 37°C в течение 30 минут к 200 мкл инкубационной смеси добавляют 50 мкл флавиномононуклеотида (ФМН) в концентрации $1,5 \times 10^{-5}$ М, 50 мкл 0,0005% миристинового альдегида и 10 мкл ферментативной системы НАДН: ФМНоксидоредуктаза-люцифераза (все реактивы билюминесцентной системы разводят в 0,1 М K^+ , Na^+ -фосфатном буфере с рН 7,0). После смешивания билюминесцентных реактивов и инкубационной пробы с помощью биохемиллюминетра, например марки "БЛМ-8803", измеряют свечение. Учитывая, что в клетках имеется определенное количество субстратов для течения

различных метаболических реакций, в том числе и катализируемых исследуемыми ферментами, определяют показатели, условно названные "субстратный фон ферментов". Определение производят в тех же условиях, что и для вышеперечисленных дегидрогеназ, но в инкубационную смесь вместо соответствующего субстрата вносят буфер. В результате измерения свечения на биолуминометре получают относительные значения активности исследуемых ферментов. Чтобы получить абсолютные значения активности строят графики зависимости интенсивности биолуминесценции от концентрации НАДФН и НАДН (калибровочный график). Для этого 200 мкл стандартного раствора НАДФН или НАДН в диапазоне 10^{-9} - 10^{-4} М вносят в кюветы биолуминометра, содержащие ФМН, миристиновый альдегид и НАДФН:ФМНОксидоредуктазу-люциферазу в концентрациях, указанных выше, после чего производят измерение интенсивности биолуминесценции. В связи с широким диапазоном рН буферов, используемых для определения дегидрогеназной активности, а также рН-зависимостью биолуминесценции ферментативной системы из светящихся бактерий, калибровочные графики строят на основе соответствующего буфера. Активность дегидрогеназ рассчитывают по формуле: $A = \Delta[C] \times V / T$,

где А - активность дегидрогеназы, Е на 1×10^4 лимфоцитов ($1E = 1$ мкмоль/мин [2]); $\Delta[C]$ - разница концентраций НАД(Ф)Н в пробах "фермент" и "фон фермента", мкмоль;

V - объем пробы, мл;

T - время инкубации, мин.

Затем рассчитывают коэффициент СПЭО. Значение СПЭО, равное или выше 0,12 свидетельствует о чувствительности больного ПКР к интерферону: интерферонотерапия показана. Значение СПЭО ниже 0,12 свидетельствует об отсутствии чувствительности к интерферону и неэффективности интерферонотерапии: интерферонотерапию не рекомендуют.

Данный способ апробирован на 19 больных ПКР. Исследования были проведены через 4 недели после радикальной нефрэктомии перед началом интерферонотерапии. Все наблюдаемые больные получали реаферон (интерферон-а2а) парантерально 3 раза в неделю. Интерферонотерапия включала: количество инъекций на цикл - 12, интервал между циклами - 3 недели, количество циклов до 4-х. Клеточную чувствительность оценивали с помощью хемилуминесцентного анализа [7]. Результаты представлены в табл.2.

Таблица 2				
Исследование клеточной чувствительности к интерферону-а2а				
№ п/п	Показатель СПЭО	Чувствительность (по предложенному способу)	Чувствительность (хемилуминесцентным методом по [7])	Совпадение прогноза
1	18,26	Должна быть	Есть	+
2	0,29	Должна быть	Есть	+
3	0,00	Не будет	Есть	-
4	7,44	Должна быть	Есть	+
5	9,58	Должна быть	Есть	+
6	0,46	Должна быть	Есть	+
7	0,03	Не будет	Есть	-
8	26,59	Должна быть	Есть	+
9	0,48	Должна быть	Есть	+
10	0,00	Не будет	Нет	+
11	0,01	Не будет	Нет	+
12	0,00	Не будет	Нет	+

13	0,00	Не будет	Нет	+
14	0,00	Не будет	Нет	+
15	0,00	Не будет	Нет	+
16	0,00	Не будет	Нет	+
17	0,00	Не будет	Нет	+
18	0,11	Не будет	Нет	+
19	0,05	Не будет	Нет	+

У десяти из 19 наблюдаемых больных (№10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 в таблице) клеточной чувствительности к интерферону- α 2а после курса лечения не было. У больных, данные которых представлены под №1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 в таблице, клеточная чувствительность к интерферону- α 2а после курса лечения была. У двух больных (№3, 7 в таблице) показатели коэффициента СПЭО не позволили точно спрогнозировать клеточную чувствительность к интерферону- α 2а после курса лечения. У 17 из 19 больных этой группы отмечено совпадение прогноза клеточной чувствительности к интерферону- α 2а по предложенному способу, что составило 89,5% случаев.

Клинический пример 1. Больная Х., 47 лет. История болезни №1437/217. Находилась на стационарном лечении в химиотерапевтическом отделении Красноярского краевого онкологического диспансера с 09.03.2005 г. по 22.03.2005 г. для проведения первого курса интерферонотерапии. Диагноз: Cancer ren dextrae T₃N₀M₀. Состояние после радикальной нефрэктомии справа. An. morbid. По поводу Cancer ren dextrae T₃N₀M₀ 01.02.2005 г. выполнена операция: лапаротомия, радикальная нефрэктомия справа. Гистологическое исследование №4008-28: в представленном препарате почки картина почечно-клеточного рака, светлоклеточный вариант.

До проведения интерферонотерапии проведено обследование больной по предложенному способу. СПЭО равен 9,58 (выше 0,12), что позволяет прогнозировать наличие чувствительности к интерферону. Интерферонотерапия показана. Больная получила курс интерферонотерапии реафероном (интерферон- α 2а) в суточной дозе 8 млн МЕ по схеме 7 инъекций препарата внутримышечно через день. Суммарная доза реаферона составила 56 млн МЕ. Исследование чувствительности к интерферону хемилюминесцентным методом [7], проведенное после I курса интерферонотерапии, показало наличие чувствительности больной к интерферону.

Клинический пример 2. Больная Б., 51 год. История болезни №4733/790. Находилась на стационарном лечении в Красноярском краевом онкологическом диспансере с 19.07.2004 г. по 02.08.2004 г. с диагнозом: Cancer ren dextrae T₃N₀M₀. Состояние после радикальной нефрэктомии справа. An. morbid. По поводу Cancer ren dextrae T₃N₀M₀ 02.06.2004 г. выполнена операция: лапаротомия, радикальная нефрэктомия справа. Гистологическое исследование №23947-58: в препарате почки картина почечно-клеточного рака, светлоклеточный вариант с кровоизлияниями и признаками инвазии в капсулу.

До проведения интерферонотерапии проведено обследование больной по предложенному способу. СПЭО равен 0,11 (меньше 0,12), что отражает отсутствие чувствительности данной больной к интерферону. Интерферонотерапия не рекомендована.

Технический результат от реализации предложенного способа:

- возможность прогнозирования чувствительности больных ПКР к препаратам интерферона до начала интерферонотерапии;
- дифференцированный подход к использованию интерферонотерапии в лечении

больных ПКР;

- избавление больного от токсического действия малоэффективных для него препаратов в случае интерферонорезистентности;

- высокий уровень совпадения прогноза.

5 Таким образом, предложенный способ позволяет достоверно прогнозировать клеточную чувствительность больных ПКР к интерферону до начала интерферонотерапии и может быть рекомендован для применения в клинической практике.

10 Источники информации

1. Бережная Н.М. Иммуитет и злокачественные новообразования //Вестник РАМН. - 1998. - №1. - С.20-31.

2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.- М.: Высшая школа, 1998, 479 с.

15 3. Долгих Ф.И. Опухолевый рост. - М.: Медицинская книга, 2001, 81 с.

4. Заридзе Д.Г., Мень Т.Х. Приоритетные направления противораковой борьбы в России //Российский онкологический журнал.-2001. - №5. - С.5-14.

5. Зимушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. - СПб., 2001. - 576 с.

6. Козлов В.К., Молчанов О.Е., Жаринов Г.М. Иммуноотерапия рекомбинантными цитокинами в лечении онкологических больных // Сб. "Успехи клинической иммунологии и аллергологии", том III. Под ред. А.В.Караулова. - М.: Изд-во регионального отделения РАЕН. - 2002. - С.263-279.

25 7. Способ оценки чувствительности к интерферону у больных раком почки. RU 2293988 С2, опубл. 20.02.2007.

8. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биолюминесцентным методом // Лабораторное дело. - №11. - С.23-25.

30 9. Савченко А.А. Биолюминесцентное определение активности НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ лимфоцитов//Лабораторное дело. - 1991. - №11. - С.22-25.

10. Brosnan J.T. Glutamate, at the interface between amino acid and carbohydrate metabolism//J.Nutr. - 2000. - Vol.130, Suppl. 4. - P.988S-990S.

11. Boyum A. Isolation of lymphocytes from blood and bone marrow//Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 1968. - Vol.21, Suppl. 97. - P.77-80.

40 12. Clarke J.L., Vulliamy T.J., Roper D. et al. Combined glucose-6-phosphate dehydrogenase and glucosephosphate isomerase deficiency can alter clinical outcome //Blood Cells Mol. Dis. - 2003. - Vol.30, №3. - P.258-263.

13. Herrero-Yraola A., Bakhit S.M., Franke P. et al. Regulation of glutamate dehydrogenase by reversible ADP-ribosylation in mitochondria //EMBO J. - 2001. - Vol.20, №10. - P.2404-2412.

45 14. Salati L.M., Amir-Ahmady B. Dietary regulation of expression of glucose-6-phosphate dehydrogenase //Annu. Rev. Nutr. -2001. - Vol.21. - P.121-140.

15. Steen I.H., Hvoslef H., Lien T., Birkeland N.K. Isocitrate dehydrogenase, malate dehydrogenase, and glutamate dehydrogenase from *Archaeoglobus fulgidus* //Methods Enzymol. - 2001. - Vol.331. - P.13-26.

50

Формула изобретения

Способ прогноза чувствительности к интерферону у больных почечно-клеточным раком путем исследования ферментов лимфоцитов периферической крови больных,

отличающийся тем, что до начала проведения интерферонотерапии с помощью биоллюминесцентного метода определяют активности ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ) и НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ), после чего рассчитывают коэффициент соотношения пластического и энергетического обмена (СПЭО), представляющий собой отношение произведения активностей Г6ФДГ и НАДФГДГ к произведению активностей МДГ и НАДГДГ, т.е. $СПЭО = (Г6ФДГ \times НАДФГДГ) / (МДГ \times НАДГДГ)$, и при значении СПЭО равном или более 0,12 прогнозируют чувствительность к интерферону, а при значении СПЭО менее 0,12 прогнозируют резистентность к интерферону.

15

20

25

30

35

40

45

50