



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98508** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

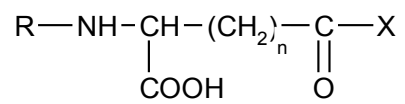
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

| | | | | | |
|-------------|--|--|-------------|--|--|
| (21) | Номер заявки: | а 2010 03197 | (74) | Представник: | Михайлюк Валентин Іванович, реєстр. №1 |
| (22) | Дата подання заявки: | 21.08.2008 | (56) | Перелік документів, взятих до уваги експертизою: | US 5 916 878 A, 29.06.1999 EP 1 020 179 A2, 19.07.2000 US 2006/094665 A1, 04.05.2006 WO 03/013572 A1, 20.02.2003 US 5 744 452 A, 28.04.1998 MCINTYRE J A ET AL: "Canfosfamide hydrochloride - Oncolytic - DNA alkylating drug" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 29, no. 10, October 2004 (2004-10), pages 985-991. OHE Y ET AL: "IN-VITRO EVALUATION OF THE NEW ANTICANCER AGENTS KT-6149 MX-2 SM-5887 MENOGARIL AND LIBLOMYCIN USING CISPLATIN OR ADRIAMYCIN-RESISTANT HUMAN CANCER CELL LINES" CANCER RESEARCH, vol. 49, no. 15, 1989, pages 4098-4102. SMITH ET AL.: 'Natural killer cell cytolytic activity is necessary for in vivo antitumor activity of the dipeptide L-glutamyl-L-tryptophan' INT.J.CANCER vol. 106, 2003, pages 528 - 533. AKHMATOVA ET AL.: 'Immunovac-VP-4, immunomodulator decreases immunosuppression and enhances the cytotoxic activity induced by the cytostatic cisplatin' ZH MIKROBIOL EPIDEMIOLOG. IMMUNOBIOLOG., [Online] no. 2, 2005, pages 44 - 48. SEMINA ET AL: "Effects of Structural and "Mixed" Isomers of Glu-Trp Dipeptide on Normal Hemopoietic Stem Cells", EXPERIMENTAL BIOLOGY, vol. 141, no. 2, 2006, pages 250-253. |
| (24) | Дата, з якої є чинними права на винахід: | 25.05.2012 | | | |
| (31) | Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 60/957,530 | | | |
| (32) | Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 23.08.2007 | | | |
| (33) | Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: | US | | | |
| (41) | Публікація відомостей про заяву: | 12.07.2010, Бюл.№ 13 | | | |
| (46) | Публікація відомостей про видачу патенту: | 25.05.2012, Бюл.№ 10 | | | |
| (86) | Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ | PCT/US2008/009932, 21.08.2008 | | | |
| (72) | Винахідник(и): | Татхілл Сінтія В. (US) | | | |
| (73) | Власник(и): | САЙКЛОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 950 Tower Lane, Suite 900, Foster City, CA 94404, United States of America (US) | | | |
| (73) | Власник(и): | САЙКЛОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 950 Tower Lane, Suite 900, Foster City, CA 94404, United States of America (US) | | | |

(54) ІМУНОМОДУЛЯТОРНЕ ПОХІДНЕ ДИПЕПТИДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ ЛЕГЕНІВ**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки імуномодулятора формули А або її фармацевтично прийнятної солі

UA 98508 C2



де n дорівнює 1 або 2, R є воднем, C_{2-10} ацилом або C_{1-6} алкілом, а X є L-триптофаном або D-триптофаном, для застосування в лікуванні раку легенів.

ПЕРЕДУМОВИ ВИНАХОДУ

[001] По даній заявці заявлено пріоритет за попередньою патентною заявкою США, порядковий номер 60/957530, поданої 23 серпня 2007, розкриття якої включено тут у повному об'ємі за посиланням.

5 ОБЛАСТЬ ВИНАХОДУ

[002] Даний винахід стосується області лікування раку легенів.

ОПИС ПОПЕРЕДНЬОГО РІВНЯ ТЕХНІКИ

10 [003] Рак легенів є злоякісним перетворенням та поширенням легеневої ткани, та є відповідальним за 1,3 мільйонів смертей в світі щорічно. Він є найбільш звичайною причиною смерті, що пов'язана з раком, у чоловіків та другою найбільш звичайною у жінок.

[004] Дане дослідження вказує, що фактором з найбільшим впливом на ризик раку легенів є довготривале піддавання вдихуванню канцерогенам, особливо тютюновому диму. Частота раку легенів в інших випадках (менш ніж одна десята), як виявляється, трапляється через комбінацію генетичних факторів. Газ радон та забруднення повітря можуть також внести свій внесок у розвиток раку легенів.

[005] Лікування та прогноз залежать від гістологічного типу раку, стадії (ступеню поширення) та функціонального статусу пацієнта. Поточні лікування включають хірургію, хіміотерапію та радіотерапію. Взагалі п'ятирічний коефіцієнт виживаності становить близько 14 %.

20 [006] Існує два головних типів раку легенів, які класифікують за розміром та проявою злоякісних клітин, побачених патогістологом під мікроскопом: недрібноклітинний (80 %) та дрібноклітинний (приблизно 20 %) рак легенів. Ця класифікація, хоча заснована на простому гістологічному критерії, має дуже важливі значення для клінічної терапії та прогнозу захворювання.

25 [007] Недрібноклітинні раки легенів (NSCLC) групують разом, тому що їх прогноз та терапія є приблизно ідентичними. Існує три головних підтипу: плоскоклітинна карцинома легенів, аденокарцинома та великоклітинна карцинома легенів.

[008] Плоскоклітинна карцинома, яка нараховує 29 % раку легенів, також починається у великих бронхах, але росте повільніше. Розмір цих пухлин варіює від діагнозу.

30 [009] Аденокарцинома є найбільш звичайним підтипом NSCLC, який нараховує 32 % раку легенів. Вона є формою, що починається близько поверхні газообміну легені. Більшість випадків аденокарциноми пов'язані з палінням. Незважаючи на це, серед людей, які ніколи не палили ("зовсім не курці"), аденокарцинома є найбільш звичайною формою раку легенів. Підтип аденокарциноми, бронхіоальвеолярна карцинома, є більш звичайною у жінок зовсім не курців та може мати різні реакції на лікування.

35 [0010] Великоклітинна карцинома є швидкозростаючою формою, що нараховує 9 % раку легенів, яка росте близько поверхні легені.

40 [0011] Дрібноклітинний рак легенів (SCLC, також званий "вівсяно-клітинна карцинома") є менш звичайною формою раку легенів. Він має тенденцію починатися у великих трахеях та швидко зростає, становлячись досить великим. Онкогеном, який найбільш звичайно залученим, є L-тус. "Вівсяна" клітина містить щільні нейросекреторні гранули, що викликають цей зв'язок ендокринного/паранеопластичного синдрому. Він спочатку є більш чутливим до хіміотерапії, але зрештою несе гірший прогноз та є часто метастатичним в описі випадку. Цей тип раку легенів сильно пов'язаний з палінням.

45 [0012] Інші типи раку легенів включають карциноїд, аденоїдну аденокістозну карциному (циліндроаденома) та слизоутворюючий плоскоклітинний рак.

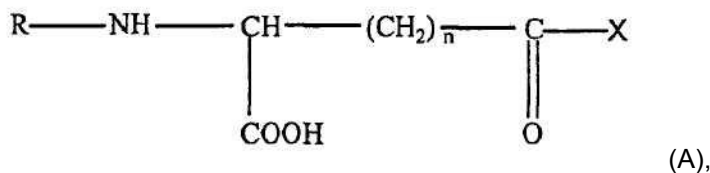
Метастатичний рак

[0013] Легеня є звичайним місцем для метастаз з пухлин в інших частинах тіла. Наднирники, печінка, мозок та кістка є найбільш звичайними місцями метастази з власне первинного раку легені.

50 [0014] Все ще залишається потреба в даній області техніки на способи лікування для лікування, запобігання, інгібування або зменшення раку легенів.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

55 [0015] Відповідно до даного винаходу спосіб лікування для лікування, інгібування, зменшення або, щонайменше, часткового запобігання раку легенів, його метастазу або метастазу в легені з раку зовні легені, або для лікування, інгібування, зменшення або, щонайменше, часткового запобігання росту клітин раку легенів, їх метастазу або метастазу ракових клітин в легені з ракових клітин зовні легені в об'єкті, при якому до об'єкта застосовують терапевтично-ефективну кількість сполуки імуномодулятора формули А



(A),

де, n дорівнює 1 або 2, R є воднем, ацилом, алкілом або фрагментом пептиду, а X є ароматичною або гетероциклічною амінокислотою або її похідною так, щоб лікувати, інгібувати, зменшувати або, щонайменше, частково запобігати вказаному раку легенів, його метастазу або метастазу в легені з раку зовні легені в об'єкті, або лікувати, інгібувати, зменшувати або, щонайменше, частково запобігати росту вказаних клітин раку легенів, їх метастазу або метастазу ракових клітин в легені з ракових клітин зовні легені у об'єкта.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНОГО МАТЕРІАЛУ

[0016] Фіг. 1 графічно зображує ріст пухлини в одному дослідженні одного варіанта здійснення при різних дозуваннях.

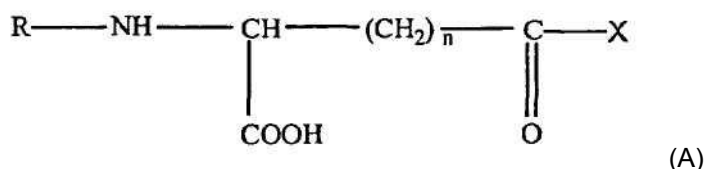
[0017] Фіг. 2 графічно зображує масу пухлини в дослідженні одного варіанта здійснення у різних дозуваннях.

ОПИС ПЕРЕВАЖНИХ ВАРІАНТІВ ЗДІЙСНЕННЯ

[0018] Відповідно до одного варіанта здійснення даний винахід стосується до способу лікування для лікування, щонайменше, часткового запобігання, інгібування або зменшення раку легенів шляхом застосування сполуки імуномодулятора до об'єкта ссавця, переважно пацієнта людини.

[0019] В певних варіантах здійснення захворюванням є рак легенів, його метастаз або метастаз в легені з раку зовні легені. Даний винахід може бути використано для лікування, щонайменше, часткового запобігання, інгібування або зменшення росту клітин раку легенів, їх метастазу або метастазу ракових клітин в легені з ракових клітин зовні легені у об'єкта. В деяких варіантах здійснення пухлину первинного раку легені, або її основну частину, видаляють хірургічним шляхом до, під час або після лікування сполукою за даним винаходом.

[0020] Сполуки імуномодулятора відповідно до даного винаходу включають імуномодулятори формули A:



(A)

[0021] У формулі A n дорівнює 1 або 2, R є воднем, ацилом, алкілом або фрагментом пептиду, а X є ароматичною або гетероциклічною амінокислотою або її похідною. Переважно X є L-триптофаном або D-триптофаном, найбільш переважно L-триптофаном.

[0022] Придатними похідними ароматичних або гетероциклічних амінокислот для "X" є: аміді, моно- або ді-(C₁-C₆) алкіл заміщені аміді, ариламіді та (C₁-C₆) алкіл або арилефіри. Придатними ацил або алкіл частками для "R" є: розгалужені або нерозгалужені алкілгрупи від 1 до приблизно 6 вуглеців, ацилгрупи від 2 до приблизно 10 атомів вуглецю та блокуючі групи, такі як карбобензилокси та t-бутилоксикарбоніл. Переважно вуглець CH групи, показаної на формулі A, має стереоконфігурацію, коли n дорівнює 2, що відрізняється від стереоконфігурації X.

[0023] Кращі варіанти здійснення використовують сполуки такі як γ -D-глутаміл-L-триптофан, γ -L-глутаміл-L-триптофан, γ -L-глутаміл-N_{in}-форміл-L-триптофан, N-метил- γ -L-глутаміл-L-триптофан, N-ацетил- γ -L-глутаміл-L-триптофан, γ -L-глутаміл-D-триптофан, β -L-аспартил-L-триптофан та β -D-аспартил-L-триптофан. Особливо переважні варіанти здійснення використовують γ -D-глутаміл-L-триптофан, який іноді називають як SCV-07. Дані сполуки, способи отримання цих сполук, фармацевтично прийнятних солей цих сполук та їх фармацевтичні склади розкриті у патенті США № 5916878, що включений тут за посиланням.

[0024] SCV-07, γ -D-глутаміл-L-триптофан, є членом класу імуномодуляторних ліків, що містять γ -глутаміл або β -аспартил частки, що відкриті російськими вченими та вивчаються на ефективність при деяких симптомах в США SciClone Pharmaceuticals, Inc. SCV-07 має ряд імуномодуляторних активностей in vivo та in vitro. SCV-07 збільшує проліферацію Con-

А(конканавалін А)-індукованих тимоцитів та лімфоцитів, збільшує виробництво Соп-А-індукованого інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) та експресію ІЛ-2 рецептора лімфоцитами селезінки та стимулює експресію Thy-1,2 на клітинах кісткового мозку. In vivo SCV-07 має сильний імуностимулюючий ефект на 5-FU-імуносупресованих тварин та в моделі імунізації еритроцитами вівці.

[0025] Сполуки формули А можуть бути застосовані у будь-якому ефективному дозуванні, наприклад, у дозуваннях у діапазоні приблизно 0,001-1000 мг, переважно приблизно 0,1-100 мг та найбільш переважно приблизно 10 мг. Дозування можуть бути застосовані один або більше разів на тиждень, наприклад, на щоденній основі, з дозуваннями, що застосовані один або більше разів у день. Застосування може бути будь-яким придатним способом, включаючи перорально, назально, трансдермально, сублінгвально, ін'єкцію, періодичну інфузію, безперервну інфузію та подібне. Дозування можуть бути застосовані шляхом внутрішньом'язової ін'єкції, хоча можуть бути використані інші форми ін'єкції й інфузії, та можуть бути вживані інші форми застосування, такі як пероральна або назальна інгаляція, або пероральний прийом всередину. Можуть бути використані аерозолі, розчини, суспензії, дисперсії, таблетки, капсули, сиропи і так далі.

[0026] Дозування також можуть бути виміряні в міліграмах на кілограм, з дозуваннями в діапазоні приблизно 0,00001-1000 мг/кг, переважно в межах діапазону приблизно 0,01-100 мг/кг, ще більш переважно приблизно 0,1-50 мг/кг та ще більш переважно приблизно 1-20 мг/кг.

[0027] Включеними є біологічно активні аналоги, що мають заміщені, видалені, подовжені, відновлені або інакше модифіковані частки, які мають біоактивність, по суті, подібною до такої SCV-07, наприклад, SCV-07 похідний пептид, що має достатню гомологію з SVC-07 так, що він функціонує, по суті, таким же чином з, по суті, тією ж активністю що й SCV-07.

[0028] Відповідно до одного варіанта здійснення сполука формули А може бути застосована до об'єкта так, щоб, по суті, безперервно підтримувати ефективну кількість сполуки формули А в серцево-судинній системі об'єкта під час періоду лікування або запобігання. Хоча розглядаються більш довгі періоди лікування відповідно до даного винаходу, варіанти здійснення за даним винаходом включають, по суті, безперервне підтримування ефективної кількості сполуки формули А в серцево-судинній системі пацієнта під час періодів лікування, щонайменше, приблизно 6, 10, 12 годин або довше. В інших варіантах здійснення періоди лікування тривають протягом, щонайменше, приблизно одного дня та навіть протягом багатьох днів, наприклад, тижня або довше. Проте розглядається, що лікування, як визначено вище, в яких ефективні кількості сполуки формули А, по суті, безперервно підтримують в серцево-судинній системі об'єкта, можуть бути відокремлені періодами нелікування подібною або відмінною тривалості.

[0029] Відповідно до одного варіанта здійснення сполука формули А безперервно вливають в об'єкт, наприклад, внутрішньовенною інфузією, під час періоду лікування так, щоб, по суті, безперервно підтримувати ефективну кількість сполуки формули А в серцево-судинній системі об'єкта. Інфузія може бути проведена будь-яким придатним засобом, таким як за допомогою мінінасосу. Альтернативно режим ін'єкції сполуки формули А може підтримуватись так, щоб, по суті, безперервно підтримувати ефективну кількість сполуки формули А в серцево-судинній системі об'єкта. Придатні режими ін'єкції можуть включати ін'єкцію кожні 1, 2, 4, 6 і так далі годин так, щоб, по суті, безперервно підтримувати ефективну кількість сполуки пептиду імунomodulatory в серцево-судинній системі об'єкта під час періоду лікування.

[0030] Також розглядається, що під час безперервної інфузії сполуки формули А застосування буде тривати протягом, по суті, довшої тривалості, відповідно до одного варіанта здійснення безперервна інфузія сполуки формули А триває протягом періоду лікування, щонайменше, приблизно 1 годину. Більш переважно безперервну інфузію проводять протягом довгих періодів, наприклад, протягом періодів, щонайменше, приблизно 6, 8, 10, 12 годин або довше. В інших варіантах здійснення безперервна інфузія триває протягом, щонайменше, приблизно одного дня, та навіть протягом багатьох днів, наприклад, тижня або довше.

[0031] В деяких варіантах здійснення сполука формули А присутня в фармацевтично приємному рідкому носії, такому як вода для ін'єкції, фізіологічний розчин або подібне, в концентраціях в межах діапазону приблизно 0,001-1000 мкг/мл, більш переважно приблизно 0,1-100 мкг/мл.

[0032] Ефективні кількості сполуки формули А можуть бути визначені шляхом звичайних експериментів титрування дози.

[0033] Сполука формули А також може бути застосована іншими засобами. Наприклад, з лікуваннями раку такі засоби включають засоби хіміотерапії і/або випромінювання.

[0034] Випромінювання може бути застосовано будь-яким придатним способом та в будь-якому придатному дозуванні та лікувальній схемі, що застосовуються в даній області техніки. Наприклад, випромінювання може бути застосовано в інтенсивності дози наближено 1 Грей/хвилина та випромінювання може бути застосоване, наприклад, в двох дозах на день, наприклад, приблизно 4 Грей/доза в окремі дні застосування, відокремлених днем незастосування випромінювання.

[0035] Засоби хіміотерапії, що можуть застосовуватися в лікувальній схемі разом зі сполуками формули А, включають будь-який придатний засіб хіміотерапії, такий як, без обмеження, цисплатин, 5-флуороурацил (5-Fu), DTIC (дакарбазин) та/або інше. Такі засоби хіміотерапії можуть бути застосовані при будь-якому придатному дозуванні та/або схемі лікування, в тому числі викладених у прикладах тут.

Приклад 1

Скорочення

| | |
|-----|-----------------------|
| CTX | циклофосфамід |
| F | самки |
| г | грам |
| IR | швидкість інгібування |
| ip | внутрішньочеревне |
| кг | кілограм |
| Д | довжина |
| М | самці |
| мл | мілілітр |
| sc | підшкірний |
| SD | стандартне відхилення |
| Ш | ширина |

Короткий опис

[0036] В даному дослідженні SCV-07 тестували на його інгібуючий ефект на ріст пухлини мишачої легені у C57/BL6 мишей. В цілому 70 мишам було підшкірно імплантовано клітини мишачого раку легенів Льюїсу (LLC) з наступним лікуванням SCV-07 або циклофосфамідом (CTX) тільки або в комбінації протягом днів поспіль. SCV-07 застосовували щоденно шляхом sc ін'єкції, в той час як CTX застосовували шляхом ip ін'єкції через день. В цілому використали 7 груп: група 1: наповнювач; група 2: CTX 20 мг/кг; група 3: CTX 40 мг/кг; група 4: SCV-07 5 мг/кг; група 5: SCV-07 10 мг/кг; група 6: SCV-07 5 мг/кг плюс CTX 20 мг/кг; група 7: SCV-07 10 мг/кг плюс CTX 20 мг/кг. Об'єм пухлини та вагу тіла вимірювали кожні три дні, а ваги пухлини вимірювали на день 16 (день розтину трупа) наприкінці дослідження.

[0037] Протягом всього ходу дослідження не було виявлено випадків смерті тварин в будь-якій групі. Крім того статистичні результати ваг тіла не продемонстрували значущих різниць між групами SCV-07 тільки та контрольними групами наповнювача, вказуючи на відсутність ефекту SCV-07 на ріст тварини. На відміну від цього від дня 6 і далі групи CTX лікування продемонстрували значуще зменшення в вазі тіла, особливо в групах, до яких застосовували високу дозу CTX.

[0038] Протягом росту пухлини на день 3 всі групи, крім групи 4, продемонстрували значуще інгібування об'єму пухлини, в порівнянні з групою 1 (наповнювач-контроль). На день 6 тільки група 2 та група 3 продемонстрували інгібування. На день 9 група 2, група 3 та група 7 продемонстрували інгібування. На день 12, всі групи, крім групи 4, продемонстрували інгібування. На день 15 середні розміри пухлин всіх груп були статистично значуще менші ніж групи 1. На день 16 середні ваги пухлин всіх лікувальних груп були нижчі ніж контрольної групи наповнювача. Швидкість інгібування ваги пухлини групи 2, групи 3, групи 4, групи 5, групи 6 та групи 7 дорівнювали 45,54 % ($p < 0,01$), 90,25 % ($p < 0,01$), 18,08 % ($p = 0,07$), 30,60 % ($p < 0,01$), 48,57 % ($p < 0,01$) та 62,63 % ($p < 0,01$), відповідно.

[0039] На закінчення, модель пухлини, використана в даному дослідженні, є дійсною, тому що група наповнювача продемонструвала значущий ріст пухлини, у той час як ліки позитивного контролю CTX ефективно зменшували ріст пухлини. Щоденне застосування SCV-07 (10 мг/кг) протягом 14 днів значуще інгібувало ріст пухлини. Ваги пухлин у тварин, яких лікували, були значуще зменшені в порівнянні з такими у контрольній групі наповнювача. Крім того комбіноване лікування CTX в субоптимальній дозі (20 мг/кг) з високою дозою SCV-07 (10 мг/кг) продемонструвало підвищену протипухлинну ефективність.

Введення

[0040] Дане дослідження тестує протипухлинний ефект SCV-07 з моделлю мишачого раку легенів для виявлення його потенціалу як протипухлинних ліків раку легенів. CTX застосовують

як позитивний контроль. Ефекти комбінацій SCV-07 та CTX також тестували для визначення існування додаткового або синергічного ефекту.

Матеріали та способи

Предмети тесту та контролю

- 5 [0041] PBS застосовували як предмет негативного контролю (наповнювач), а CTX як позитивний контроль. CTX придбали у Sigma-Aldrich та розподілили в аліквотах по 10 мг/пробірку. PBS додавали для досягнення відповідного рівня дози, як вказано в розрахунковій таблиці дослідження. Склад витримували на льоді, захищали від світла та негайно використовували. Предмет тесту (SCV-07) розчиняють в PBS для досягнення відповідних рівнів
- 10 дози, як вказано в розрахунковій таблиці дослідження; витримують на льоді, захищають від світла та використовують протягом одного тижня.

Тестова система та утримання тварин

Клітини мишачого раку легенів (LLC)

- 15 [0042] Клітини мишачого раку легенів Льюїсу отримали з Cell Culture Center of Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS; Beijing, P. R. China). Пакові клітини адаптували в C57BL/6 мишах до використання в експерименті. Зверніться до розділу 4.3.1 для подробиць відносно адаптації клітин.

Тестова система

- 20 [0043] Тридцять п'ять самців та тридцять п'ять самок здорових, не підданих впливу C57BL/6 мишей отримали з Institute of Laboratory Animal Science, CAMS, Beijing, P. R. China. Тварини були віком шість тижнів та важили від 18 до 22 грам на початку дослідження.

Утримання тварин

- 25 [0044] Тварин помістили групою в автоклавовані клітки комірок з автоклавованими деревними трісками як підстилки. Температуру кімнати тварини підтримували при 22-25 °C та відносну вологість підтримували при 40-60 %. Цикл 12-годин світла/12-годин темряви підтримували крім тих випадків, коли переривали подіями, пов'язаними з дослідженням. Тварин годували скільки завгодно стерилізованою водою та Beijing KeAoXieLi Rodent Diet (схвалена). Всі тварини були акліматизовані протягом 3 днів перед прищепленням.

Експериментальні методики Адаптація пухлинних клітин

- 30 [0045] Відповідно до методик асептичної культури тканин одну пробірку клітин мишачого раку легенів розігріли та центрифугували при 1000 rpm (оборотів/хвилину), 20-25 °C протягом 5 хвилин. Осади клітин у пробірках суспендували в 0,5 мл фізіологічного розчину (NS) та підшкірно ввели в праву пахву кожній миші (приблизно 1×10^6 клітин/мишу). Коли діаметр пухлини досяг приблизно 1 см, тварин приспали CO₂ асфіксією та вирізали пухлину. Пухлинні
- 35 клітини суспендували в фізіологічному розчині, як описано раніше, та ще один раз повторили цикл адаптації клітин.

Прищеплення пухлинних клітин

- 40 [0046] 1×10^6 LLC клітин в об'ємі 0,1 мл фізіологічного розчину ввели підшкірно в праву пахову область миші. День прищеплення пухлини визначили як день 0.

План дослідження та лікувальна схема

- 45 [0047] На день 1 тварин випадково відібрали в сім різних груп на основі їх ваги тіла так, щоб середні ваги тіла не були такими, що статистично значуще відрізняються серед груп. Дозування почали на день 1. SCV-07 застосовували один раз щоденно протягом 14 днів поспіль шляхом підшкірного (sc) застосування в об'ємі дози 0,1 мл/20 г ваги тіла, та CTX застосовували шляхом внутрішньочеревної ін'єкції через день в тому ж самому об'ємі дози. Наповнювач також дозували один раз щоденно протягом 14 днів поспіль шляхом sc застосування PBS в тому ж самому об'ємі дози. Лікувальні схеми для всіх груп коротко викладені в таблиці 1.

Таблиця 1

Лікувальна схема та план дослідження

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин | Дні дозування | День розтину труп |
|-------------|-----------------------|--|------------------|---------------|-------------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 1-14 | День 16 |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX20 мг/кг, ір, через день | 10 | | |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ір, через день | 10 | | |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | | |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | | |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ір, через день | 10 | | |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ір, через день | 10 | | |

Оцінка протипухлинного ефекту

5 [0048] Протягом всього ходу дослідження розміри пухлини та ваги тіла всіх тварин вимірювали кожні 3 дні - розмір пухлини вимірювали циркулем, а вагу тіла лабораторними терезами. Смертність та захворюваність тварин щоденно перевіряли та записували. На день 16 тварин присипляли CO₂ асфіксією та пухлини вирізали, відділяли та зважували.

Об'єм пухлини розраховували з використанням наступної формули:

Об'єм пухлини=Довжина×Ширина×Ширина/2

10 [0049] Швидкість інгібування об'єму пухлини (IR) розраховували відповідно до формули нижче:

$$IR(ОП)=(ОП_{\text{наповнювач}}-ОП_{\text{що лікували ліками}})/ОП_{\text{наповнювач}} \times 100\%$$

[0050] Де ОП є об'ємом пухлини на день вимірювання, "наповнювач" позначає групу, яка отримує PBS, та "що лікували ліками" позначає групи, які отримують SCV-07 та/або CTX.

15 [0051] Протипухлинний ефект SCV-07, що застосовували поодиночі або в комбінації з CTX, також оцінювали за вагою пухлини. Вагу пухлини кожної миші після приспання записували та швидкість інгібування ваги пухлини розраховували відповідно до формули нижче:

$$IR(ВП)=(Вага \text{ пухлини}_{\text{наповнювач}}-Вага \text{ пухлини}_{\text{що лікували ліками}})/Вага \text{ пухлини}_{\text{наповнювач}} \times 100 \%$$

[0052] Середнє та стандартне відхилення розраховували за допомогою Excel.

20 Статистичний аналіз

[0053] Порівняння між групами проводили відносно об'єму пухлини, ваги пухлини та ваги тіла, використовуючи тест Ст'юдента. Р значення, що менші за 0,05, розглядали як статистично значущі.

Результати та обговорення

25 Смертність

[0054] Під час дослідження не спостерігали смерті тварин.

Розмір пухлини

30 [0055] Необроблені дані вимірювань розміру пухлини приведені в додатках 1-10. Розраховані швидкості інгібування пухлини та статистичне порівняння кожної лікувальної групи проти групи наповнювача приведені в таблицях 2-6. Криві росту пухлини проілюстровані на фігурі 1. Виходячи з даних об'єму пухлини, всі групи, крім групи 4, проявили значуще інгібування росту пухлини на день 3. Група 2 та група 3 проявили інгібування на день 6. На день 9 середні розміри пухлин групи 2, групи 3 та групи 7 були статистично значуще нижчі ніж групи 1 (наповнювач). На день 12 середні розміри пухлин всіх лікувальних груп, крім групи 4, були статистично значуще нижчими ніж групи 1. На день 15 середні розміри пухлин всіх груп були статистично значуще нижчими ніж групи 1. Серед груп комбінованого лікування висока доза SCV-07 продемонструвала адитивний ефект з CTX.

Вага пухлини

40 [0056] Необроблені дані ваги пухлини показані в додатку 11, тоді як результати статистичного порівняння між кожною з лікувальних груп та контрольною групою наповнювача

зведені в таблиці 7. Як показано в таблиці 7, середні ваги пухлини, виміряні на день 16, всіх лікувальних груп були нижче ніж контрольної групи наповнювача. Швидкості інгібування пухлини в групі 2, групі 3, групі 4, групі 5, групі 6 та групі 7 дорівнювали 45,54 % ($p < 0,01$), 90,25 % ($p < 0,01$), 18,08 % ($p = 0,07$), 30,60 % ($p < 0,01$), 48,57 % ($p < 0,01$) та 62,63 % ($p < 0,01$), відповідно. Не було статистично значущої різниці в інгібуванні пухлини між групою 2 (CTX 20 мг/кг) та групою 6 (CTX 20 мг/кг+SCV-07 5 мг/кг). Напроти, швидкість інгібування в групі 7 (CTX 20 мг/кг+SCV-07 10 мг/кг) була статистично значуще вища, ніж в групі 2 (CTX 20 мг/кг), вказуючи на адитивний ефект при використанні CTX в комбінації з SCV-07.

[0057] Фігура 2 ілюструє вагу пухлини для всіх груп наприкінці дослідження (день 16).

Вага тіла

[0058] Необроблені дані вимірювання ваги тіла були наведені в додатках 12-17. Результати статистичного порівняння кожної лікувальної групи проти групи наповнювача наведені в таблицях 8-13.

[0059] Як показано в таблицях, не існує значущих різниць між кожною з лікувальних груп та контрольною групою наповнювача на день 3. На день 6 група 3 (CTX 40 мг/кг) проявляла швидкість інгібування ваги тіла 10,82 % ($P < 0,05$). Не було значущої різниці ваг тіл для інших груп. На день 9 швидкості інгібування для групи 2 (CTX 20 мг/кг), групи 3 (CTX 40 мг/кг) та групи 6 (CTX 20 мг/кг + SCV-07 5 мг/кг) дорівнювали 12,35 % ($p < 0,01$), 16,12 % ($p < 0,01$) та 7,22 % ($p < 0,01$), відповідно. З додаванням SCV-07 в групі 6 швидкість інгібування приросту ваги тіла зменшилась. Не було значущої різниці ваг тіл для інших груп, вказуючи, що SCV-07 не мав ефекту на приріст ваги тіла тварини. На день 12 швидкості інгібування для групи 2 (CTX 20 мг/кг), групи 3 (CTX 40 мг/кг) та групи 6 (CTX 20 мг/кг+SCV-07 5 мг/кг) дорівнювали 14,83 % ($p < 0,01$), 21,97 % ($p < 0,01$) та 10,28 % ($p < 0,01$), відповідно. На день 15 швидкість інгібування в групі 3 (CTX 40 мг/кг) дорівнювала 25 % ($p < 0,01$). Не було значущої різниці ваг тіл для інших груп. Цей результат вказував, що CTX інгібував приріст ваги тіла ймовірно через його токсичність, та SCV-07 міг частково купірувати інгібування ймовірно через його пом'якшення CTX токсичності.

Висновок та обговорення

[0060] На закінчення, модель пухлини, використана в даному дослідженні, є дійсною, тому що ріст пухлини може бути інгібовано CTX ліками позитивного контролю. Щоденне застосування предмету тесту SCV-07 в 10 мг/кг протягом 14 днів також є ефективним проти росту пухлини. Розміри пухлин у ссавців всіх груп, що лікували SCV-07, були значуще зменшені в порівнянні з такими контрольної групи наповнювача з дня 12 і далі. Ваги пухлини, які виміряні на день 16, є також значуще зменшеними в групі, що отримує 10 мг/кг SCV-07 тільки, та в групах, що отримують комбіновану терапію, але не в групі, що отримує 5 мг/кг SCV-07 тільки. Більш того, комбіноване застосування 10 мг/кг SCV-07 та 20 мг/кг SCV-07 разом дають 62,63 % інгібування росту пухлини в порівнянні до 30,6 % і 45,54 % інгібування, отриманих при застосуванні 10 мг/кг SCV-07 або 20 мг/кг CTX тільки. Ці результати припускають, що комбіноване використання SCV-07 з CTX дає адитивний ефект відносно інгібування росту пухлини.

[0061] Середні ваги тіл тварин в групах CTX лікування були значуще зменшені, вказуючи на токсичний ефект. Проте, з додаванням SCV-07 в групах комбінованої терапії, виявляється, що токсичний ефект CTX може бути пом'якшено принаймні частково за допомогою SCV-07. Феномен стає видимим на день 9, коли CTX 20 мг/кг тільки дає статистично значуще інгібування приросту ваги тіла, але інгібування є усуненим в групі комбінованого лікування (CTX 20 мг/кг+SCV-07 10 мг/кг). Не тестували захисний ефект SCV-07 в комбінації з більш високою дозою CTX (тобто, 40 мг/кг), що дає більш виражений ефект інгібування приросту ваги тіла. Захисний ефект SCV-07, якщо буде підтверджено майбутніми дослідженнями, має бути дуже корисним при розгляданні SCV-07 та CTX комбінованої терапії. Взяті разом, комбінація субоптимальної дози CTX (20 мг/кг) з високою дозою SCV-07 (10 мг/кг) проявляла підвищену протипухлинну ефективність та меншу токсичність.

Таблиці

Таблиця 2

Статистичні результати розмірів пухлин на день 3

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага (x±SD) | IR (ОП) % | Р значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|---------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 0,0172±0,0078 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ip., через день | 10 | 0,0022±0,0043 | 87,21 | 0,0000 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ip., через день | 10 | 0,0014±0,0043 | 91,86 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 0,0173±0,0137 | -0,29 | 0,9921 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 0,0072±0,0068 | 58,43 | 0,0066 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,0094±0,0100 | 45,35 | 0,0677 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,0070±0,0058 | 59,30 | 0,0038 |

Таблиця 3

Статистичні результати розмірів пухлин на день 6

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага (x±SD) | IR (ОП) % | Р значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|---------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 0,1091±0,0857 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ip., через день | 10 | 0,0217±0,0248 | 80,15 | 0,0062 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,0067±0,0196 | 93,86 | 0,0017 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 0,0908±0,0224 | 16,78 | 0,5216 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 0,0871±0,0366 | 20,17 | 0,4648 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,0824±0,0560 | 24,44 | 0,4209 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,0601±0,0406 | 44,89 | 0,1199 |

Таблиця 4

Статистичні результати розмірів пухлин на день 9

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага (x±SD) | IR (ОП) % | Р значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|---------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 0,5252±0,2953 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,0582±0,0100 | 88,92 | 0,0001 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,0085±0,0195 | 98,39 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 0,5286±0,1945 | -0,66 | 0,9757 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 0,4001±0,2034 | 23,82 | 0,2845 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,3324±0,1944 | 36,71 | 0,1018 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,0998±0,0602 | 81,01 | 0,0003 |

Таблиця 5

Статистичні результати розмірів пухлин на день 12

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага (x±SD) | IR (ОП) % | Р значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|---------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 1,6607±0,6599 | | |
| 2 | Позитивний Контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,4864±0,1807 | 70,71 | 0,0000 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,0149±0,0333 | 99,11 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 1,1649±0,2079 | 29,85 | 0,0360 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 0,7196±0,2452 | 56,67 | 0,0005 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,7505±0,3700 | 54,81 | 0,0013 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 0,3573±0,2481 | 78,49 | 0,0000 |

Таблиця 6

Статистичні результати розмірів пухлин на день 15

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага (x±SD) | IR (ОП) % | Р значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|---------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 3,5911±1,5089 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ір, через день | 10 | 1,4398±0,4698 | 59,91 | 0,0004 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ір, через день | 10 | 0,1222±0,2207 | 96,60 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 2,0853±0,5227 | 41,93 | 0,0080 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 1,7460±0,4757 | 51,38 | 0,0017 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ір, через день | 10 | 1,7240±0,6097 | 51,99 | 0,0019 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ір, через день | 10 | 1,1728±0,5247 | 67,34 | 0,0001 |

Таблиця 7

Статистичні результати ваг пухлин на день 16

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага (x±SD) | IR (ВП) % | Р значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|---------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 4,062±1,0113 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ір, через день | 10 | 1,806±0,5407 | 55,54 | 0,0000 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ір, через день | 10 | 0,396±0,5509 | 90,25 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 3,329±0,6713 | 18,05 | 0,0722 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 2,819±0,7946 | 30,60 | 0,0068 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ір, через день | 10 | 2,089±0,7854 | 48,57 | 0,0001 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ір, через день | 10 | 1,518±0,6677 | 62,63 | 0,0000 |

Таблиця 8

Статистичні результати ваг тіл на день 0

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага (x±SD) | IR (BT) % | P значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|---------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 20,75±1,2869 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 20,86±1,2267 | -0,53 | 0,8471 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ip, через день | 10 | 20,74±1,0490 | 0,05 | 0,9850 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 20,62±1,3935 | 0,63 | 0,8309 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 20,84±1,2267 | -0,43 | 0,8746 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 20,62±1,3139 | 0,63 | 0,8256 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 20,75±1,2704 | 0,00 | 1,0000 |

Таблиця 9

Статистичні результати ваг тіл на день 3

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага (x±SD) | IR (BT) % | P значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|---------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 20,56±1,5742 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 20,36±1,3954 | 0,97 | 0,7671 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ip, через день | 10 | 19,80±1,0414 | 3,70 | 0,2191 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 20,14±1,3468 | 2,04 | 0,5295 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 20,08±1,2444 | 2,33 | 0,4592 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 19,98±1,4328 | 2,82 | 0,4002 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 20,17±1,6446 | 1,90 | 0,5946 |

Таблиця 10

Статистичні результати ваг тіл на день 6

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага ($\bar{x} \pm SD$) | IR (BT) % | P значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 20,51 \pm 1,5581 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 18,89 \pm 2,0041 | 7,90 | 0,0587 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ip, через день | 10 | 18,29 \pm 1,5344 | 10,82 | 0,0049 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 20,33 \pm 1,6674 | 0,88 | 0,8059 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 20,44 \pm 1,4909 | 0,34 | 0,9194 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 19,59 \pm 1,1921 | 4,49 | 0,1554 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 19,58 \pm 2,3766 | 4,53 | 0,3144 |

Таблиця 11

Статистичні результати ваг тіл на день 9

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага ($\bar{x} \pm SD$) | IR (BT) % | P значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 22,45 \pm 1,0835 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 19,68 \pm 2,1856 | 12,35 | 0,0024 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ip, через день | 10 | 18,83 \pm 1,9922 | 16,12 | 0,0001 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 21,96 \pm 1,5551 | 2,18 | 0,4243 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 21,42 \pm 1,7453 | 4,59 | 0,1303 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 20,83 \pm 1,1016 | 7,22 | 0,0038 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 21,14 \pm 2,1966 | 5,84 | 0,1080 |

Таблиця 12

Статистичні результати ваг тіл на день 12

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага ($\bar{x} \pm SD$) | IR (BT) % | P значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 23,26 \pm 2,1665 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 19,81 \pm 2,1231 | 14,83 | 0,0021 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ip, через день | 10 | 18,15 \pm 1,3168 | 21,97 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 22,21 \pm 1,8071 | 4,51 | 0,2545 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 21,97 \pm 1,6371 | 5,55 | 0,1504 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 20,87 \pm 1,2623 | 10,28 | 0,0075 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 20,98 \pm 2,4512 | 9,80 | 0,0408 |

Таблиця 13

Статистичні результати ваг тіл на день 15

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Середня вага ($\bar{x} \pm SD$) | IR (BT)% | P значення |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|-----------------------------------|----------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 24,01 \pm 1,9076 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 22,75 \pm 2,3590 | 5,25 | 0,2056 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CTX 40 мг/кг, ip, через день | 10 | 17,98 \pm 1,9240 | 25,11 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 23,05 \pm 2,1423 | 4,00 | 0,3039 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | 23,19 \pm 1,5538 | 3,42 | 0,3058 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 5 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 22,52 \pm 1,4695 | 6,21 | 0,0661 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CTX 20 мг/кг, ip, через день | 10 | 22,43 \pm 2,3641 | 6,58 | 0,1174 |

Додаток 1: Вимірювання пухлин (см) на день 3

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | - | - | - | - | 0.3 | 0.3 | - | - | - | - | - | - | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | - | - | 0.1 | 0.1 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | - | - | - | - | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | - | - | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | - | - | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | - | - | | | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | - | - | 0.3 | 0.3 | - | - |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.4 | 0.4 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | - | - | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | - | - | 0.3 | 0.3 | - | - |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | - | - | 0.3 | 0.3 | - | - | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 |

- Не вимірне

Додаток 2: Об'єми пухлин* (см³) на день 3

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | 0.0135 | 0.032 | 0.0135 | 0.032 | 0.0135 | 0.0135 | 0.0135 | 0.0135 | 0.0135 | 0.0135 |
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.0135 | 0.032 | 0.0135 | 0.032 | 0.0135 | 0.0135 | 0.0135 | 0.0135 | 0.0135 | 0.0135 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 0 | 0 | 0.0135 | 0 | 0 | 0 | 0.004 | 0.004 | 0 | 0.0005 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 0 | 0 | 0.0135 | 0.0005 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 0.032 | 0.0135 | 0.032 | 0 | 0.0135 | 0.032 | 0 | 0.004 | 0.0135 | 0.032 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 0.0135 | 0.0135 | 0.0135 | 0 | 0 | 0.0135 | 0.004 | 0 | 0.0135 | 0 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.032 | 0.004 | 0.0135 | 0 | 0.0135 | 0.0135 | 0.004 | 0 | 0.0135 | 0 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.0135 | 0 | 0.0135 | 0 | 0.0135 | 0.0135 | 0.004 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринахШирина/2", походячи з даних, наведених в додатку 1

Додаток 3: Вимірювання пухлин (см) на день 6

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.7 | 0.5 | 0.5 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 0.3 | 0.3 | | | 0.3 | 0.3 | | | | | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.1 | 0.1 | 0.5 | 0.5 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | | | | | 0.5 | 0.5 | 0.2 | 0.2 | | | | | | | | | | | 0.1 | 0.1 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.7 | 0.5 | 0.5 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.4 | 0.4 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.4 | 0.4 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.5 | | | 0.5 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 |

5

- Не вимірне

Додаток 4: Об'єми пухлин* (см³) на день 6

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.0625 | 0.032 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.256 | 0.256 | 0.0625 | 0.1715 | 0.0625 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 0.0135 | 0 | 0.0135 | 0 | 0 | 0.032 | 0.032 | 0.0625 | 0.0005 | 0.0625 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 0 | 0 | 0.0625 | 0.004 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0005 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 0.108 | 0.072 | 0.0625 | 0.108 | 0.108 | 0.108 | 0.0625 | 0.108 | 0.108 | 0.0625 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.108 | 0.108 | 0.108 | 0.0625 | 0.1715 | 0.0625 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.032 | 0.108 | 0.0625 | 0.0135 | 0.0625 | 0.1715 | 0.1715 | 0.032 | 0.108 | 0.0625 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.0625 | 0.108 | 0.0135 | 0.0625 | 0 | 0.0625 | 0.0135 | 0.108 | 0.108 | 0.0625 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринахШирина/2", походячи з даних, наведених в додатку 3

Додаток 5: Вимірювання пухлин (см) на день 9

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 1.2 | 1.1 | 0.9 | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 1.2 | 1.2 | 1.3 | 1.3 | 0.8 | 0.8 | 1.2 | 1.2 | 1.0 | 1.0 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 0.2 | 0.2 | | | 0.5 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | | | | | | | | | 0.1 | 0.1 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 1 | 0.5 | 1 | 0.7 | 1.1 | 1.1 | 1.2 | 1.1 | 0.9 | 0.9 | 1.2 | 1.2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 0.8 | 0.8 | 0.7 | 0.7 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 1 | 1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 0.8 | 0.8 | 1.2 | 1.2 | 0.8 | 0.7 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.8 | 0.8 | 1.1 | 1 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 1 | 1 | 0.8 | 0.8 | 1 | 1 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.7 | 0.4 | 0.4 | 0.6 | 0.6 | 0.2 | 0.1 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.6 | 0.6 |

- Не вимірне

Додаток 6: Об'єми пухлин* (см³) на день 9

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.256 | 0.3645 | 0.792 | 0.3645 | 0.256 | 0.5 | 1.0985 | 0.256 | 0.864 | 0.5 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.05 | 0.0625 | 0.032 | 0.0625 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 0.004 | 0 | 0.0625 | 0.0135 | 0.004 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0005 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 0.25 | 0.35 | 0.6655 | 0.792 | 0.3645 | 0.864 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 0.256 | 0.1715 | 0.3645 | 0.3645 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.256 | 0.864 | 0.224 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.605 | 0.605 | 0.1715 | 0.1715 | 0.5 | 0.256 | 0.5 | 0.1715 | 0.1715 | 0.1715 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.0625 | 0.1715 | 0.032 | 0.108 | 0.002 | 0.0625 | 0.108 | 0.1715 | 0.1715 | 0.108 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринахШирина/2", походячи з даних, наведених в додатку 5

Додаток 7: Вимірювання пухлин (см) на день 12

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.7 | 1.7 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.3 | 1.7 | 1.7 | 1.6 | 1.5 | 1.2 | 1.2 | 1.7 | 1.7 | 1.5 | 1.4 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 0.9 | 0.9 | 1.1 | 1.1 | 0.8 | 0.8 | 1 | 1 | 0.8 | 0.8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1.1 | 1.1 | 0.9 | 0.9 | 1.2 | 1.1 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 0.3 | 0.3 | - | - | 0.6 | 0.6 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 1.2 | 1 | 1.5 | 1.2 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.5 | 1.3 | 1.5 | 1.2 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.4 | 1.3 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 1 | 1 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1 | 1.2 | 1.2 | 1 | 1 | 1.3 | 1.3 | 0.8 | 0.8 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 1 | 1 | 1.6 | 1.2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1.1 | 1.1 | 1.4 | 1.3 | 1.1 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1 | 1 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.9 | 0.9 | 1 | 1 | 0.5 | 0.5 | 1 | 1 | 0.3 | 0.3 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 1.2 | 1.2 | 1 | 1 | 0.8 | 0.8 |

- Не вимірне

Додаток 8: Об'єми пухлин* (см³) на день 12

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|-------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.864 | 0.864 | 2.4565 | 1.6875 | 1.4625 | 2.4565 | 1.92 | 0.864 | 2.4565 | 1.575 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 0.3645 | 0.6655 | 0.256 | 0.5 | 0.256 | 0.5 | 0.5 | 0.6655 | 0.3645 | 0.792 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 0.0135 | 0 | 0.108 | 0.0135 | 0.0135 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 0.72 | 1.35 | 1.0985 | 1.0985 | 1.0985 | 1.4625 | 1.35 | 1.0985 | 1.0985 | 1.274 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 0.864 | 0.6655 | 0.5 | 0.864 | 0.864 | 0.72 | 0.864 | 0.5 | 1.0985 | 0.256 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.5 | 1.536 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6655 | 1.274 | 0.6655 | 0.864 | 0.5 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.3645 | 0.5 | 0.0625 | 0.5 | 0.0135 | 0.256 | 0.256 | 0.864 | 0.5 | 0.256 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринахШирина/2", походячи з даних, наведених в додатку 7

Додаток 9: Вимірювання пухлин (см) на день 15

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | 1.5 | 1.5 | 1.8 | 1.8 | 2 | 1.7 | 2.4 | 1.8 | 2 | 1.5 | 2.4 | 2 | 1.8 | 1.8 | 1.5 | 1.5 | 2.4 | 2 | 2 | 1.8 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 1.4 | 1.3 | 1.6 | 1.2 | 1.3 | 1.2 | 1.5 | 1.5 | 1.7 | 1.5 | 1.3 | 1.3 | 1.2 | 1.2 | 1.7 | 1.5 | 1.3 | 1.2 | 1.5 | 1.4 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 0.5 | 0.5 | | | 1.1 | 1.1 | 0.9 | 0.9 | 0.5 | 0.5 | | | 0.5 | 0.5 | | | | | 0.2 | 0.2 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 1.7 | 1.4 | 1.7 | 1.1 | 1.7 | 1.4 | 1.7 | 1.7 | 1.4 | 1.4 | 2 | 1.5 | 1.8 | 1.5 | 1.5 | 1.4 | 1.6 | 1.4 | 1.8 | 1.6 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 1.4 | 1.4 | 1.7 | 1.7 | 1.7 | 1.7 | 1.4 | 1.4 | 1.4 | 1.4 | 1.5 | 1.5 | 1.4 | 1.4 | 1.5 | 1.5 | 1.7 | 1.6 | 1.4 | 1.4 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 1.2 | 1.2 | 1.7 | 1.6 | 1.2 | 1.2 | 1.4 | 1.4 | 1.5 | 1.5 | 1.7 | 1.7 | 1.7 | 1.7 | 1.7 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.4 | 1.4 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 1.4 | 1.4 | 1.4 | 1.4 | 1 | 1 | 1.3 | 1.3 | 0.5 | 0.5 | 1.4 | 1.3 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.4 | 1.5 | 1.5 | 1.3 | 1.3 |

5

Додаток 10: Об'єми пухлин* (см³) на день 15

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 1.6875 | 2.916 | 3.4 | 5.184 | 3 | 5.76 | 2.916 | 1.6875 | 5.76 | 3.6 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 1.274 | 1.536 | 1.014 | 1.6875 | 2.1675 | 1.0985 | 0.864 | 2.1675 | 1.014 | 1.575 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 0.0625 | 0 | 0.6655 | 0.3645 | 0.0625 | 0 | 0.0625 | 0 | 0 | 0.004 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 2.023 | 1.5895 | 2.023 | 2.4565 | 1.372 | 3 | 2.43 | 1.575 | 1.792 | 2.592 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 1.372 | 2.4565 | 2.4565 | 1.372 | 1.372 | 1.6875 | 1.372 | 1.6875 | 2.312 | 1.372 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 0.864 | 2.312 | 0.864 | 1.372 | 1.6875 | 2.4565 | 2.4565 | 2.1675 | 1.6875 | 1.372 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 1.372 | 1.372 | 0.5 | 1.0985 | 0.0625 | 1.274 | 1.6875 | 1.575 | 1.6875 | 1.0985 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринахШирина/2", походячи з даних, наведених в додатку 9

Додаток 11: Вага пухлин* (г) на день 16

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 3.01 | 3.61 | 4.49 | 4.20 | 2.90 | 5.34 | 5.33 | 2.79 | 5.23 | 3.72 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 2.05 | 1.64 | 1.44 | 1.72 | 1.72 | 1.63 | 1.43 | 2.90 | 1.05 | 2.48 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 0.29 | 0.12 | 1.80 | 0.84 | 0.39 | 0.28 | 0.02 | 0.03 | 0.15 | 0.04 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 2.87 | 2.05 | 3.23 | 4.03 | 2.94 | 4.40 | 3.18 | 3.11 | 3.71 | 3.77 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 2.86 | 2.96 | 4.03 | 2.05 | 2.7 | 3.18 | 2.20 | 2.42 | 4.10 | 1.69 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 1.60 | 3.40 | 1.26 | 1.60 | 1.40 | 2.46 | 3.38 | 2.07 | 2.21 | 1.60 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 1.57 | 2.00 | 0.56 | 2.63 | 0.47 | 0.99 | 1.67 | 2.00 | 1.96 | 1.43 |

Додаток 12: Ваги тіл (г) на день 0

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 19.5 | 19.4 | 19.7 | 19.5 | 19.6 | 21.9 | 21.8 | 22.2 | 22.2 | 21.7 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 19.8 | 19.7 | 19.1 | 20.2 | 19.9 | 22.2 | 22.1 | 21.5 | 22.2 | 21.9 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 19.3 | 20.1 | 19.5 | 19.7 | 20.3 | 21.7 | 21.7 | 21.7 | 21.7 | 21.7 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 19.8 | 19.2 | 19.2 | 19.9 | 18.7 | 21.9 | 21.3 | 22.4 | 22 | 21.8 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 19.9 | 19.3 | 19.6 | 19.7 | 20 | 21.9 | 22.2 | 21.6 | 22 | 22.2 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 19.2 | 19.1 | 19.5 | 19.5 | 19.7 | 22.1 | 21.4 | 21.8 | 22.2 | 21.7 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 20 | 19.5 | 19.6 | 19.4 | 19.4 | 21.6 | 22.4 | 21.5 | 21.9 | 22.2 |

5

Додаток 13: Ваги тіл (г) на день 3

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 19.5 | 18.4 | 19.8 | 19 | 18.9 | 21.9 | 21.6 | 22.4 | 21.9 | 22.2 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 18.7 | 19.6 | 18.6 | 19.7 | 18.9 | 21.5 | 22 | 21.1 | 21.5 | 22 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 18.9 | 19.1 | 18 | 18.8 | 20.1 | 20.1 | 20.5 | 20.6 | 20.7 | 21.3 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 19.2 | 18.9 | 19.3 | 19.6 | 17.8 | 21.9 | 21.2 | 21.3 | 21.2 | 21 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 18.8 | 19 | 19 | 19 | 19.3 | 21.6 | 22.3 | 20.7 | 20.8 | 20.3 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 18.4 | 18.1 | 19 | 19.1 | 18.9 | 21 | 21.6 | 21.9 | 21.4 | 20.4 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 19.3 | 18.1 | 19 | 19 | 18.1 | 21.6 | 22 | 22.4 | 21.4 | 20.8 |

Додаток 14: Ваги тіл (г) на день 6

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 18.7 | 18.8 | 19.6 | 20 | 18.7 | 21.8 | 21.8 | 22.5 | 22.5 | 20.7 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 17 | 16.6 | 17.3 | 16.7 | 17.8 | 20 | 22 | 20.2 | 20.6 | 20.7 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 17 | 17.6 | 15.8 | 16.7 | 17.8 | 19.7 | 19.3 | 19.4 | 19 | 20.6 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 20.4 | 19 | 18.2 | 19.5 | 17.8 | 22.9 | 21.7 | 21.8 | 21.2 | 20.8 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 18.5 | 19.6 | 19.1 | 19.2 | 19.5 | 22.2 | 22.9 | 21.7 | 20.5 | 21.2 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 17.8 | 20.1 | 18.4 | 18.4 | 19 | 21.4 | 20.5 | 19.2 | 20.7 | 20.4 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 16.5 | 18.2 | 17.9 | 16.9 | 17.4 | 21.6 | 21.4 | 22.2 | 22.1 | 21.6 |

Додаток 15: Ваги тіл (г) на день 9

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 21.5 | 21.8 | 21.6 | 21.2 | 21.2 | 23.6 | 22.9 | 23.8 | 23.3 | 23.6 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 17.5 | 18.8 | 17. | 17.5 | 18 | 21.4 | 22.5 | 22 | 20 | 21.2 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 17.5 | 19.1 | 15.4 | 17.1 | 17.2 | 20.4 | 20.3 | 18.8 | 21.5 | 21 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 21.8 | 21.6 | 19.5 | 20.8 | 20 | 24. | 23.7 | 23 | 23.2 | 22.2 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 18.9 | 20.7 | 19.7 | 20.1 | 20.3 | 23.3 | 24.4 | 22.4 | 22.2 | 22.2 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 19.9 | 21.1 | 18.6 | 21.2 | 19.9 | 22 | 22.2 | 20.9 | 20.8 | 21.7 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 18.3 | 20.8 | 18.9 | 20 | 18.4 | 21.9 | 23.5 | 24.5 | 22.6 | 22.5 |

Додаток 16: Ваги тіл (г) на день 12

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 21.5 | 21.5 | 20.7 | 21.8 | 20.8 | 25.7 | 25.0 | 24.4 | 25.8 | 25.4 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 17.9 | 18.3 | 17.9 | 18.3 | 17 | 20.9 | 22.7 | 22.1 | 21.9 | 21.1 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 17.3 | 20 | 16.7 | 17 | 18.2 | 18.5 | 17.4 | 16.8 | 20 | 19.6 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 21.7 | 20.8 | 20 | 19.9 | 20.4 | 23.8 | 23.8 | 23.8 | 23.9 | 24 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 19.7 | 21.2 | 20.5 | 20.4 | 21.5 | 23.7 | 25 | 23 | 22.4 | 22.3 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 19.2 | 21.7 | 18.9 | 20.7 | 20.2 | 21.5 | 23 | 20.7 | 22.1 | 20.7 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 17.5 | 19.6 | 18.7 | 19.8 | 18.6 | 22.2 | 23.4 | 24.5 | 23.7 | 21.8 |

Додаток 17: Ваги тіл (г) на день 15

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 22.5 | 22.9 | 22.7 | 22.3 | 21.4 | 25.7 | 24.5 | 25.4 | 25.4 | 27.3 |
| 2 | CTX 20 мг/кг | 23.7 | 25.1 | 25.4 | 23.0 | 24.2 | 21.3 | 20.9 | 18.7 | 25.1 | 20.1 |
| 3 | CTX 40 мг/кг | 16.9 | 19.8 | 17.9 | 17.6 | 16.7 | 18.2 | 15.2 | 16.0 | 20.7 | 20.8 |
| 4 | SVC-07 5 мг/кг | 22.4 | 21.3 | 20.3 | 20.5 | 21.8 | 26.3 | 24.6 | 23.0 | 25.6 | 24.7 |
| 5 | SVC-07 10 мг/кг | 20.7 | 22.4 | 22.4 | 21.5 | 22.7 | 24.0 | 26.0 | 24.0 | 24.5 | 23.7 |
| 6 | SVC-07 5 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 20.5 | 23.2 | 20.2 | 22.6 | 21.3 | 23.1 | 25.1 | 23.1 | 23.3 | 22.8 |
| 7 | SVC-07 10 мг/кг + CTX 20 мг/кг | 20.8 | 21.3 | 19.8 | 20.5 | 19.0 | 23.6 | 25.1 | 25.4 | 25.0 | 23.6 |

5

Приклад 2

Оцінка SCV-07 в комбінації з випромінюванням на ефективність в зменшенні росту пухлини.

КОРОТКИЙ ОПИС

- 10 [0062] В даному дослідженні вплив SCV-07 на ріст пухлини з або без променевої терапії (ПТ) тестували з використанням моделі H146 раку легень у мишей. Мишей, які носили пухлину, лікували фізіологічним розчином або SCV-07 з або без променевої терапії один раз на день протягом двадцяти днів. SCV-07 не продемонстрував ознак токсичності в даному дослідженні, походячи з спостережень виживання та зміни ваги, та не змінював реакцію H146 пухлин на
- 15 випромінювання. Якщо давали окремо, SCV-07 був ефективним в зменшенні росту пухлини залежно від дози, з тваринами, які отримували SCV-07 двічі щодня протягом 20 днів в 1 мг/кг, демонструючи інгібування росту пухлини 9,1 %, та тваринами, які отримували SCV-07 двічі щодня протягом 20 днів в 10 мг/кг, демонструючи 35,9 % інгібування росту пухлини. При комбінації з одиничною дозою променевої терапії, лікування за допомогою SCV-07 в 10 мг/кг
- 20 двічі щоденно протягом 20 днів призводила до 78,3 % інгібування росту пухлини, або TGI (інгібування росту пухлини) 40,5 % по відношенню до тварин, яких лікували тільки випромінюванням. Походячи з цих спостережень, SCV-07 виявляється ефективним в зменшенні росту пухлин в моделі раку легень, коли дають окремо, або в комбінації з променевою терапією.

ЦІЛЬ

[0063] Оцінити ефективність SCV-07 в інгібуванні росту пухлини, застосовуючи модель NCI H146 дрібноклітинного раку легенів у мишей, як монотерапію та в поєднанні з радіотерапією.

ПЛАН ДОСЛІДЖЕННЯ

[0064] Дев'яносто шість (96) самок nude мишей (nu/nu) були випадково розподілені в 8 лікувальних груп. Кожну мишу прищеплювали в їх нижній лівий бік 1×10^5 NCI-H146 (H146) клітинами раку легенів в об'ємі 0,1 мл з Matrigel. Лікування почалося як тільки пухлини досягли об'єму 75-125 мм³. Групи лікували наповнювачем, випромінюванням, SCV-07 або випромінюванням і SCV-07, як зазначено в таблиці 2.1. Початок лікарської терапії було визначено на як день 1. Миші в групах 1 та 4 отримували наповнювач підшкірною (sc) ін'єкцією протягом 20 днів. Миші в групах 2-4 та 6-8 отримували SCV-07 в наповнювачі один раз на день sc ін'єкцією на день 1-20, а миші в групах 6-8 отримували випромінювання (2 дози 4 Грей/доза на день 0 і 2). Випромінювання робили за допомогою наркотизації мишей в цих групах кетаміном (120 мг/кг) та ксилазином (6 мг/кг), та розміщуючи їх під свинцевим екраном так, щоб ділянка боку з пухлиною була піддана випромінюванню. Випромінювання подавали, застосовуючи Philips 160 kV джерело, на фокальній дистанції приблизно 40 см, а інтенсивність дози приблизно 1,0 Грей/хвилина. Пухлини вимірювали наступного дня під час тривалості всього дослідження. Мишей в групах 1-8 умертвляли на день 21, а пухлини, що залишились, вирізали, вимірювали, зважували, фотографували та фіксували в формаліні для подальшого аналізу.

Таблиця 2.1

SCI-05: План дослідження

| Група | Кількість тварин | Інокулюм пухлинних клітин | ПТ дні 0 та 2 | Лікарська терапія та дозування | Спосіб застосування | Частота | Розклад |
|-------|------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------|---------------|-----------|
| 1 | 12 | 1×10^5 | нема | Наповнювач | sc | Двічі на день | День 1-20 |
| 2 | 12 | 1×10^5 | нема | SCV-07 100 мкг/кг | sc | Двічі на день | День 1-20 |
| 3 | 12 | 1×10^5 | нема | SCV-07 1,0 мг/кг | sc | Двічі на день | День 1-20 |
| 4 | 12 | 1×10^5 | нема | SCV-07 10,0 мг/кг | sc | Двічі на день | День 1-20 |
| 5 | 12 | 1×10^5 | 4 Грей фокально | Наповнювач | sc | Двічі на день | День 1-20 |
| 6 | 12 | 1×10^5 | 4 Грей фокально | SCV-07 100 мкг/кг | sc | Двічі на день | День 1-20 |
| 7 | 12 | 1×10^5 | 4 Грей фокально | SCV-07 1,0 мг/кг | sc | Двічі на день | День 1-20 |
| 8 | 12 | 1×10^5 | 4 Грей фокально | SCV-07 10,0 мг/кг | sc | Двічі на день | День 1-20 |

Ваги та виживання

[0065] Для оцінки можливої токсичності тварин зважували кожного дня та записували їхнє виживання. Присипляли будь-яких тварин, які виявляли втрату >20 % початкової ваги під час курсу дослідження. Також присипляли будь-яких тварин, чиї пухлини зростали понад 4000 мм³.

МАТЕРІАЛИ ТА СПОСОБИ

Культура тканини.

[0066] Клітини H146 раку легенів людини отримали від ATCC. Ці клітини вирощували в DMEM, доповненою 10 % фетальною телячою сироваткою (FCS), 1 % пеніциліном та стрептоміцином, та 2мМ L-глутаміном. Клітини пересівали шляхом видалення середовища, двічі промиваючи стерильним фосфатно-буферним сольовим розчином (PBS), що не містить кальцій та магній, та додаючи 1-2 мл 0,25 % трипсин / 0,03 % розчин EDTA. Колби інкубували при 37 °C, доки не відокремлювалися клітини. Потім клітини пересівали у співвідношенні 1:3.

Розташування місця проведення дослідження

[0067] Дослідження проводили в Biodels AAALAC акредитованій лабораторії в Уотертауні, штат Массачусетс. Схвалення застосування тварин для даного дослідження отримали від Biodels IACUC.

Тварини

[0068] Використовували самок nude мишей, гомозиготних за nu генотипом (nu+/nu+) (Charles River Labs), віком 5-6 тижнів, з середньою вагою тіла до лікування 24 грама. Тварин індивідуально нумерували, з застосуванням вушного перфоратору, поселляли в групи по 6 тварин на клітку та акліматизували перед початком дослідження. Під час періоду акліматизації, щонайменше, 2 дні, тварин щоденно оглядали, щоб відбракувати тварин, які представлені в поганому стані.

Поселення

[0069] Дослідження проводили в місцях для тварин, які забезпечували фільтрованим повітрям при температурі 70 °F±5 °F та 50 %±20 % відносної вологості. Місця для тварин встановили для підтримки мінімально від 12 до 15 замін повітря на годину. Місце було на автоматичному таймері для циклу світло/темрява 12 годин увімкнений та 12 годин вимкнений без сутінок.

[0070] Застосовували стерилізовану підстилку Bed-O-Cobs®. Підстилку замінювали мінімум один раз на тиждень.

[0071] Клітки, кришки, пляшки і так далі мили комерційним детергентом та дозволяли висохнути на повітрі. Перед використанням ці предмети обгортали та автоклаували. Комерційний дезінфікуючий засіб застосовували для дезінфекції поверхонь та матеріалів, включених до витяжного зонту. Підлогу щоденно підмітали та витирали мінімум двічі на тиждень комерційним детергентом. Стінки та підставки для клітин витирали губкою мінімум один раз на місяць розбавленим розчином відбілювача. Карткою клітки або етикеткою з корисною інформацією, що необхідна для визначення дослідження, дози, номеру тварини та лікувальної групи, позначали всі клітки. Температуру та відносну вологість записували протягом дослідження та зберігали записи.

Раціон

[0072] Тварин годували стерильною Labdiet® 5053 (попередньо стерилізованою) їжею для гризунів, а стерилізовану воду давали без обмежень.

Випадковий розподіл та розміщення тварин

[0073] Мишей випадково та відповідно до очікувань поділили на вісім (8) груп до початку лікування. Кожну тварину ідентифікували вушним перфоруванням відповідно до індивідуального номеру. Картку клітки застосовували для ідентифікації кожної клітки та позначали номером дослідження (SCI-05), номером лікувальної групи та кількістю тварин.

Оцінка результатів

[0074] Статистичні різниці між лікувальними групами визначали, застосовуючи тест Стьюдента, U тест Манна-Уїтні та аналіз хі-квадрата з критичним значенням 0,05.

Експериментальні методики

[0075] Пухлини вимірювали один раз кожні два дні мікроциркулярами, а об'єм пухлини розраховували як $4/3\pi r^3$, де r дорівнює сумі довжини та ширини, поділена на 4. Показник росту пухлини (TGI) розраховували, застосовуючи формулу $100-(V_c \cdot 100/V_t)$, де V_c позначає середній об'єм пухлин в контрольній групі, та V_t позначає середній об'єм пухлин в тестовій групі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вживання

[0076] Не було випадків смертей тварин як прямого результату лікування під час даного дослідження.

Ваги тварин

[0077] Не було значущих різниць в змінах середньої щоденної ваги між групами, що лікували наповнювачем, та тваринами, які отримали SCV-07 як моно-терапію ($p=0,7$) або у тварин, які отримали тільки випромінювання та SCV-07 в поєднанні з радіотерапією ($p=0,68$). Миші, які отримували тільки наповнювач, приросли середньо 13,2 % їх початкової ваги до дня 21. Миші, яких лікували або 100 мкг/кг, 1,0 мг/кг або 10 мг/кг SCV-07, приросли від 10,2 % до 12,3 % їх початкової ваги до дня 21. Миші, яких лікували наповнювачем та піддавали випромінюванню, приросли середньо на 3,2 % їх початкової ваги до дня 21. Миші, яких лікували або 100 мкг/кг, 1,0 мг/кг або 10 мг/кг SCV-07, та піддані випромінюванню, приросли від 2,8 % до 3,6 % їх початкової ваги до дня 21.

[0078] Значущість цих різниць оцінювали розрахунком середньої площі під кривою (AUC) для відсотка зміни ваги для кожної тварини та порівнянням груп з використанням One-Way ANOVA тесту.

Об'єми пухлин

[0079] Об'єми пухлин розраховували з вимірів довжини та ширини, взятих наступними днями, шляхом розрахунку середнього радіусу (r), який дорівнював сумі довжини та ширини, поділеної на 4, та застосовуючи формулу $4/3 \pi r^3$ для розрахунку об'єму.

[0080] Пухлини з тварин, яких лікували 100 мкг/мл, зростали на швидкостях швидших, ніж тварини контрольного наповнювача. Серед неопромінених тварин, миші, яких лікували 10 мкг/кг SCV-07, демонстрували найкраще поліпшення в інгібуванні росту пухлини. Середній об'єм пухлини наприкінці періоду дослідження для тварин, яких лікували наповнювачем, дорівнював 4436,6 мм³, 4923 мм³ для тварин, яких лікували 100 мкг/кг SCV-07, 4033,4 мм³ для тварин, яких лікували 1 мкг/кг SCV-07, та 2842,4 мм³ для тварин, яких лікували 10 мкг/кг SCV-07.

[0081] Серед опромінених тварин миші, яких лікували 10 мкг/кг SCV-07, демонстрували найкраще поліпшення в інгібуванні росту пухлини. Середній об'єм пухлини наприкінці періоду дослідження для тварин, яких лікували наповнювачем, дорівнював 1618,5 мм³, 1322,3 мм³ для тварин, яких лікували 100 мкг/кг SCV-07, 1923,9 мм³ для тварин, яких лікували 1 мкг/кг SCV-07, та 962,8 мм³ для тварин, яких лікували 10 мкг/кг SCV-07.

[0082] Подальший аналіз даних проводили розрахунком середньої площі під кривою (AUC) для об'єму пухлини для кожної тварини та порівнянням з групами з застосуванням One-Way ANOVA тесту. Цей аналіз не виявив значущих різниць між будь-якими групами, які лікували, та контрольною групою фізіологічного розчину. ($p=0,13$ для неопромінених тварин та $p=0,14$ для опромінених тварин). Проте пряме порівняння тих, що лікували наповнювачем, та 10 мкг/кг SCV-07 з аналізом критерію суми рангів Манна-Вітні було значуще відмінним ($p=0,026$).

[0083] Інгібування росту пухлини (TGI) розраховували, застосовуючи формулу $100 - (V_c \cdot 100A/t)$, де V_c є середнім об'ємом пухлин в контрольній групі, та V_t є середнім об'ємом пухлин в тестовій групі. Таблиця 2.2 показує інгібування росту пухлини для тварин, яких лікували 100 мкг/кг, 1 мкг/кг, 10 мкг/кг SCV-07 тільки або в комбінації з випромінюванням. У порівнянні з неопроміненими контролями тварини, яких лікували 1 мкг/кг SCV-07 тільки, мали інгібування росту пухлини 9,1 %, а тварини, яких лікували 10 мкг/кг SCV-07 тільки, мали інгібування росту пухлини 35,9 %. Тварини, яких лікували випромінюванням тільки, мали TGI 63,5 % у порівнянні з неопроміненими контролями, у той час коли тварини, яких лікували SCV-07 плюс випромінювання, мали TGI значення 70,2 % (100 мкг/кг), 50,3 % (1 мкг/кг) та 78,3 % (10 мкг/кг). У порівнянні з групою, яка отримувала випромінювання плюс наповнювач, групи, яких лікували випромінюванням плюс SCV-07, мали TGI 18,3 % при 100 мкг/кг та 40,5 % при 10 мкг/кг.

Таблиця 2.2

| Група | RT Дні 0 та 2 | Лікарська терапія та дозування | Середній об'єм пухлини (мм ³) | TGI (%) | |
|-------|-----------------|--------------------------------|---|---------|---------|
| 1 | - | Наповнювач | 4436,5 | - | |
| 2 | - | SCV-07 100 мкг/кг | 4922,8 | ** | |
| 3 | - | SCV-07 1,0 мкг/кг 2,0 | 4033,4 | 9,1 | |
| 4 | - | SCV-07 10,0 мкг/кг | 2842,4 | 35,9 | TGI (%) |
| 5 | 4 Грею фокально | Наповнювач | 1618,5 | 63,5 | - |
| 6 | 4 Грею фокально | SCV-07 100 мкг/кг | 1322,3 | 70,2 | 18,3 |
| 7 | 4 Грею фокально | SCV-07 1,0 мкг/кг 2,0 | 1923,9 | 50,3 | ** |
| 8 | 4 Грею фокально | SCV-07 10,0 мкг/кг | 962,8 | 78,3 | 40,5 |

Таблиця 2.2. Інгібування росту пухлини (TGI). TGI розраховували з останнього виміру пухлини, застосовуючи формулу $100 - (V_c \cdot 100A/t)$, де V_c є середнім об'ємом пухлин в контрольній групі, а V_t є середнім об'ємом пухлин в тестовій групі.

**Середні об'єми пухлин в групах 2 і 7 перевищили тварин з контрольним наповнювачем (9,8 % та 15,87 %, відповідно).

ВИСНОВКИ

[0084] SCV-07 не показав ніяких ознак токсичності в даному дослідженні, походячи з спостережень виживання та зміни ваги.

[0085] Тварини, яких лікували 10 мкг/кг SCV-07 тільки, показали значуще зменшення в інгібуванні росту пухлини ($701=68\%$) у порівнянні з тваринами з контрольним наповнювачем ($P=0,026$).

[0086] Хоча не статистично значуще, тварини, яких лікували 100 мкг/кг SCV-07 тільки або 1 мкг/кг SCV-07 тільки, показали зменшення в рості пухлини у порівнянні з тваринами, які отримували тільки наповнювач.

[0087] Хоча не статистично значуще, опромінені тварини, яких лікували SCV-07 при 100 мкг/кг або 10 мг/кг, показали зменшення в рості пухлини, відносно до опромінених тварин з контрольним наповнювачем.

Додаток 2.1. Щоденна вага тварини

| Група | № | Вага | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 | День 5 | День 6 | День 7 | День 8 | День 9 | День 10 | День 11 | День 12 | День 13 | День 14 | День 15 | День 16 | День 17 | День 18 | День 19 | День 20 | День 21 |
|-------|----|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1 | 1 | 24.22 | 23.81 | 23.97 | 23.63 | 23.66 | 25.61 | 23.71 | 24.2 | 24.9 | 24.86 | 24.95 | 25.04 | 26.32 | 25.44 | 28.43 | 28.7 | 27.82 | | | | | |
| 1 | 2 | 26.48 | 27.72 | 27.62 | 27.73 | 26.78 | 27.71 | 26.36 | 26.63 | 26.71 | 26.89 | 27.56 | 27.53 | 28.21 | 27.51 | 28.53 | 28.18 | 29.51 | | | | | |
| 1 | 3 | 22.49 | 22.8 | 23 | 23.11 | 23.34 | 23.21 | 23.01 | 23.73 | 23.66 | 23.35 | 23.38 | 23.28 | 24.15 | 23.8 | 24.08 | 24.08 | 24.78 | 25.38 | 25.54 | 25.41 | 25.19 | |
| 1 | 4 | 24.89 | 25.39 | 25.94 | 26.71 | 26.7 | 28.32 | 28.85 | 27.52 | 27.81 | 27.06 | 27.48 | 27.35 | 28.08 | 28.07 | 29.28 | 28.96 | 29.32 | | | | | |
| 1 | 5 | 25.69 | 25.58 | 25.8 | 25.9 | 25.87 | 26.23 | 25.75 | 26.03 | 27.05 | 26.89 | 26.72 | 26.94 | 27.62 | 28.75 | 29.16 | 30.54 | 31.74 | | | | | |
| 1 | 6 | 24.97 | 26.54 | 27.55 | 29.86 | 27.7 | 26.55 | 25.93 | 23.93 | 26.78 | 27.02 | 25.66 | 26.15 | 26.71 | 26.56 | 26.43 | 26.89 | 27.13 | 27.25 | 26.5 | 27.43 | 28.37 | |
| 1 | 7 | 26.64 | 27.18 | 27.39 | 27.87 | 28.14 | 27.48 | 28.21 | 28.44 | 29.11 | 29.41 | 30.24 | 29.65 | 29.02 | 27.73 | 29.23 | 31.18 | 26.71 | | | | | |
| 1 | 8 | 27.43 | 28.12 | 28.37 | 28.56 | 28.72 | 26.75 | 29.39 | 29.93 | 31.65 | 31.41 | 31.86 | 31.97 | 33.03 | 31.77 | 30.86 | 30.96 | 26.79 | | | | | |
| 1 | 9 | 27.24 | 29.48 | 29.61 | 27.96 | 30.1 | 30.02 | 28.98 | 29.49 | 29.18 | 28.77 | 28.38 | 28.25 | 28.62 | 27.74 | 27.64 | 27.7 | 28.26 | | | | | |
| 1 | 10 | 23.86 | 24.09 | 24.59 | 24.82 | 25.01 | 25.4 | 24.83 | 25.07 | 25.34 | 24.63 | 24.92 | 24.89 | 25.13 | 25.39 | 25.67 | 26.32 | 27.29 | | | | | |
| 1 | 11 | 25.04 | 25.31 | 25.54 | 26.03 | 26.25 | 26.11 | 25.31 | 26.02 | 26.02 | 26.04 | 26.3 | 26.11 | 26.4 | 25.06 | 25.37 | 25.97 | 26.19 | 25.84 | 26.92 | 26.45 | 25.87 | |
| 1 | 12 | 25.66 | 25.86 | 26.49 | 25.96 | 26.02 | 27.33 | 28.07 | 26.81 | 27.61 | 27.72 | 28.4 | 28.91 | 28.74 | 29.78 | 31.51 | 31.62 | 34.69 | | | | | |
| 2 | 13 | 23.33 | 24.24 | 23.84 | 23.25 | 22.95 | 23.19 | 22.44 | 22.45 | 22.32 | 21.63 | 21.55 | 21.12 | 21.27 | 20.98 | 26.31 | 21.56 | 21.85 | 22.27 | 22.56 | 21.88 | 23.21 | |
| 2 | 14 | 23.49 | 24.15 | 24.31 | 24.83 | 24.17 | 24.63 | 24.41 | 25.4 | 24.63 | 24.62 | 24.68 | 25.14 | 25.5 | 24.84 | 25.45 | 25.56 | 25.81 | 26.93 | 26.87 | 28.82 | 28.81 | |
| 2 | 15 | 21.12 | 21.62 | 21.57 | 22.28 | 22.13 | 22.87 | 22.25 | 23.38 | 23.99 | 23.32 | 24.31 | 24.12 | 24.4 | 23.42 | 23.95 | 24.04 | 24.69 | | | | | |
| 2 | 16 | 25.34 | 27.17 | 27.05 | 27.87 | 27.63 | 28.32 | 27.57 | 23.43 | 26.44 | 26.35 | 28.42 | 28.53 | 29.09 | 29.02 | 29.28 | 29.34 | 30.14 | | | | | |
| 2 | 17 | 23.81 | 24.75 | 24.23 | 24.51 | 23.62 | 24.73 | 23.85 | 24.2 | 24.12 | 23.75 | 23.95 | 24.81 | 24.69 | 24.51 | 24.62 | 24.65 | 26.29 | | | | | |
| 2 | 18 | 26.25 | 27.62 | 27.72 | 28.09 | 27.38 | 28.41 | 27.68 | 27.81 | 28.18 | 27.17 | 27.9 | 27.09 | 28.31 | 27.64 | 27.53 | 28.33 | 27.77 | | | | | |
| 2 | 19 | 23.52 | 23.55 | 23.75 | 24.23 | 23.96 | 24.17 | 24.37 | 24.12 | 24.62 | 24.21 | 24.76 | 24.69 | 25.03 | 25.71 | 25.48 | 27 | 27.41 | | | | | |
| 2 | 20 | 27.05 | 28.22 | 28.04 | 28.83 | 28.59 | 29.52 | 29.36 | 31.1 | 32.42 | 32.28 | 33.1 | 34.61 | 36.8 | 36.61 | 36.88 | 39.72 | 39.18 | | | | | |
| 2 | 21 | 22.89 | 24.07 | 24.19 | 24.54 | 24.34 | 24.43 | 24.33 | 24.96 | 25.24 | 25.05 | 25.74 | 26.22 | 24.9 | 25.44 | 27.69 | 26.23 | 19.73 | 20.08 | 21.18 | 22.97 | 24.47 | |
| 2 | 22 | 27.22 | 28.42 | 27.98 | 26.47 | 27.85 | 28.85 | 28.35 | 29.11 | 27.73 | 26.12 | 27.95 | 28.02 | 28.93 | 27.98 | 24.56 | 28.01 | 28.59 | 29.42 | 29.76 | 30.57 | 31.9 | |
| 2 | 23 | 24.41 | 26.08 | 24.72 | 24.81 | 24.42 | 26.02 | 24.36 | 26.63 | 24.91 | 24.71 | 26.01 | 26.22 | 26.62 | 24.64 | 21.63 | 25.83 | 24.08 | 26.41 | 26.04 | 26.04 | 26.72 | |
| 2 | 24 | 23.73 | 24.13 | 24.83 | 25.45 | 24.62 | 24.63 | 24.82 | 25.06 | 24.88 | 24.81 | 24.8 | 24.56 | 26.34 | 24.13 | 25.13 | 24.78 | 27.14 | | | | | |
| 3 | 25 | 26.8 | 27.18 | 27.14 | 27.96 | 27.63 | 28.33 | 28.33 | 28.89 | 28.73 | 28.68 | 29.12 | 28.92 | 29.13 | 27.87 | 26.98 | 25.7 | 25.39 | | | | | |
| 3 | 26 | 24.48 | 25.72 | 25.6 | 25.35 | 25.79 | 26.31 | 25.73 | 25.62 | 25.99 | 26.27 | 26.88 | 26.65 | 27.21 | 26.39 | 28.36 | 26.83 | 27.8 | | | | | |
| 3 | 27 | 24.53 | 25.21 | 25.71 | 25.56 | 25.23 | 25.83 | 25.6 | 25.34 | 25.75 | 2.89 | 26.11 | 26.59 | 27.33 | 27.02 | 27.6 | 27.84 | 28.91 | | | | | |
| 3 | 28 | 26.48 | 27.22 | 26.81 | 26.82 | 26.44 | 26.32 | 26.14 | 26.82 | 26.71 | 26.78 | 26.69 | 27.07 | 26.31 | 27.32 | 27.85 | 28.03 | 28.27 | 27.8 | 27.85 | 28.32 | 28.38 | |
| 3 | 29 | 26.69 | 26.89 | 26.81 | 27.01 | 26.81 | 27.52 | 27.78 | 28.06 | 28.17 | 27.92 | 27.64 | 28.10 | 28.35 | 27.72 | 24.2 | 28.72 | 29.18 | 29.45 | 29.08 | 28.73 | 29 | |
| 3 | 30 | 23.08 | 23.45 | 23.45 | 23.71 | 23.81 | 22.45 | 24.45 | 24.81 | 25.24 | 25.4 | 25.77 | 26.54 | 26.07 | 27.71 | 26.73 | 27.32 | 28.44 | | | | | |
| 3 | 31 | 21.47 | 22.3 | 22.44 | 22.49 | 22.8 | 24.65 | 22.8 | 23.04 | 23.66 | 23.85 | 23.72 | 23.81 | 28.41 | 24.58 | 24.81 | 26.4 | 26.25 | 26.01 | 26.47 | 27.1 | 28.13 | |
| 3 | 32 | 27.78 | 29.54 | 29.27 | 29.91 | 29.77 | 29.51 | 29.23 | 29.95 | 29.94 | 29.74 | 29.44 | 29.91 | 30.71 | 29.75 | 29.87 | 30.68 | 31.4 | 31.52 | 33.23 | 32.64 | 34.72 | |
| 3 | 33 | 25.54 | 26.22 | 26.23 | 26.39 | 25.75 | 26.85 | 26.02 | 26.6 | 26.62 | 26.81 | 27.34 | 28.09 | 29.13 | 28.69 | 30.12 | 30.53 | 31.38 | | | | | |
| 3 | 34 | 28.85 | 29.47 | 28.9 | 29.55 | 29.01 | 29.63 | 28.63 | 29.19 | 28.62 | 29.02 | 28.41 | 29.04 | 24.08 | 28.46 | 28.88 | 29.1 | 30.11 | | | | | |
| 3 | 35 | 23.89 | 24.89 | 24.3 | 24.62 | 24.64 | 24.78 | 24.83 | 24.86 | 24.89 | 24.43 | 24.17 | 24.31 | 24.6 | 24.55 | 27.2 | 25.14 | 25.13 | | | | | |
| 3 | 36 | 24.13 | 24.89 | 24.81 | 25.01 | 24.28 | 24.49 | 24.01 | 24.85 | 24.57 | 24.55 | 24.51 | 24.05 | 23.71 | 23.87 | 23.56 | 22.98 | 23.83 | | | | | |
| 4 | 37 | 24.58 | 25.71 | 25.71 | 26.31 | 23.8 | 24.12 | 25.77 | 26.5 | 26.48 | 26.44 | 26.59 | 26.08 | 26.43 | 26.23 | 26.5 | 26.37 | 26.34 | | | | | |
| 4 | 38 | 20.02 | 20.51 | 19.65 | 19.79 | 19.39 | 20.16 | 19.24 | 19.57 | 19.41 | 19.38 | 19.8 | 19.71 | 19.78 | 19.36 | 19.45 | 19.75 | 20.46 | 21.6 | 21.66 | 22.28 | 23.08 | |
| 4 | 39 | 25.88 | 27.38 | 27.55 | 27.37 | 27.19 | 27.27 | 27.22 | 27.95 | 27.52 | 27.55 | 27.85 | 27.58 | 27.61 | 26.73 | 26.98 | 27.26 | 27.38 | | | | | |
| 4 | 40 | 20.19 | 22.33 | 22.29 | 22.78 | 22.92 | 23.1 | 22.18 | 22.21 | 22.56 | 22.37 | 23.11 | 22.55 | 22.62 | 22.05 | 22.31 | 22.46 | 23.34 | 23.41 | 24.23 | 25.08 | 25.71 | |
| 4 | 41 | 23.36 | 25.08 | 24.56 | 25.59 | 25.28 | 26 | 25.12 | 25.19 | 24.94 | 25.29 | 25.66 | 25.41 | 25.47 | 24.42 | 24.23 | 25.54 | 25.85 | 25.88 | 26.51 | 27.22 | 28.04 | |
| 4 | 42 | 23.92 | 25.16 | 24.82 | 25.2 | 24.94 | 25.29 | 24.58 | 24.75 | 24.98 | 24.41 | 24.86 | 25.02 | 25.22 | 24.77 | 24.17 | 25.76 | 26.59 | 26.85 | 27.51 | 28.16 | 29.12 | |
| 4 | 43 | 23.39 | 23.33 | 23.29 | 23.86 | 24.32 | 24.46 | 24.81 | 25.58 | 26.05 | 25.73 | 25.84 | 25.61 | 25.42 | 24.52 | 25.33 | 24.96 | 25.19 | | | | | |
| 4 | 44 | 23.49 | 24.53 | 24.49 | 25.06 | 24.61 | 24.45 | 23.43 | 23.44 | 22.79 | 22.71 | 23.58 | 23.09 | 22.67 | 21.73 | 22.43 | 22.07 | 22.55 | 22.84 | 22.79 | 23.7 | 24.01 | |
| 4 | 45 | 24.75 | 24.68 | 24.07 | 23.84 | 23.69 | 23.58 | 22.81 | 22.48 | 21.66 | 21.03 | 21.18 | 20.61 | 21.32 | 21.66 | 21.76 | 22.04 | 22.16 | 22.05 | 22.22 | 21.69 | 21.59 | |
| 4 | 46 | 25.62 | 27.02 | 26.11 | 26.58 | 24.98 | 26.68 | 26.1 | 26.24 | 26.24 | 26.34 | 26.11 | 26.1 | 24.46 | 25.68 | 23.5 | 25.58 | 27.28 | | | | | |
| 4 | 47 | 22.16 | 23.43 | 23.24 | 23.52 | 23.24 | 26.19 | 23.4 | 23.54 | 24.02 | 24.23 | 24.1 | 24.2 | 26.66 | 23.52 | 26.57 | 24.1 | 25.32 | | | | | |
| 4 | 48 | 24.93 | 25.62 | 25.16 | 25.62 | 25.62 | 26.56 | 25.36 | 26.99 | 25.68 | 25.32 | 28.01 | 26.18 | 26.16 | 25.54 | 26.18 | 26.32 | 26.76 | | | | | |

| Группа | № | Взрос | Дни | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|----|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | | День 0 | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 | День 5 | День 6 | День 7 | День 8 | День 9 | День 10 | День 11 | День 12 | День 13 | День 14 | День 15 | День 16 | День 17 | День 18 | День 19 | День 20 | День 21 |
| 5 | 49 | 25.45 | 23.69 | 23.64 | 22.77 | 22.99 | 22.34 | 23 | 24.43 | 23.46 | 22.09 | 22.27 | 22.51 | 22.81 | 23.92 | 23.93 | 23.5 | 23.96 | 24.25 | 23.71 | 23.84 | 24.04 | 23.88 | |
| 5 | 50 | 22.69 | 21.55 | 21.6 | 21.13 | 21.46 | 21.29 | 21.97 | 22.44 | 22.14 | 21.96 | 22.24 | 22.03 | 21.99 | 22.64 | 22.9 | 22.96 | 22.63 | 22.26 | 23.37 | 22.72 | 23.1 | 23.69 | |
| 5 | 51 | 22.49 | 21.91 | 22.47 | 21.39 | 21.72 | 21.36 | 22.23 | 22.52 | 21.94 | 22.09 | 22.29 | 21.85 | 22.18 | 22.21 | 23.01 | 22.75 | 22.59 | 22.49 | 22.77 | 22.34 | 22.71 | 23.38 | |
| 5 | 52 | 24.85 | 23.85 | 23.98 | 21.15 | 24.35 | 24.05 | 25 | 23.17 | 24.61 | 24.95 | 23.46 | 25.26 | 25.44 | 25.9 | 26.42 | 26.25 | 27.7 | 27.02 | 27.14 | 27.6 | 28.89 | 28.4 | |
| 5 | 53 | 24.48 | 23.51 | 23.84 | 22.35 | 23.47 | 23.63 | 24.1 | 24.5 | 24.36 | 23.71 | 24.9 | 23.27 | 23.47 | 23.95 | 24.22 | 23.9 | 23.83 | 24.12 | 24.58 | 24.2 | 24.24 | 24.38 | |
| 5 | 54 | 22.5 | 21.97 | 21.72 | 23.02 | 21.72 | 22.27 | 22.82 | 22.81 | 22.48 | 21.74 | 22.04 | 22.15 | 21.96 | 22.48 | 23.62 | 22.83 | 23.06 | 22.01 | 23.18 | 22.49 | 23.29 | 23.49 | |
| 5 | 55 | 22.92 | 22.02 | 22.58 | 23.35 | 21.87 | 21.2 | 22.66 | 24.63 | 22.56 | 22.81 | 22.6 | 22.36 | 21.98 | 22.27 | 22.91 | 22.27 | 22.26 | 22.54 | 22.68 | 22.83 | 22.59 | | |
| 5 | 56 | 22.11 | 21.65 | 22.34 | 21.84 | 21.6 | 21.65 | 21.7 | 22.44 | 22.25 | 22.12 | 21.93 | 22.14 | 22.05 | 22.85 | 23.44 | 23.4 | 23.3 | 23.17 | 24.02 | 23.94 | 23.31 | 23.62 | |
| 5 | 57 | 24.7 | 23.64 | 24.03 | 23.52 | 23.11 | 23.34 | 24.09 | 23.91 | 23.46 | 23.5 | 23.91 | 23.4 | 23.52 | 23.31 | 24.24 | 23.8 | 24.34 | 24.01 | 24.64 | 23.95 | 24.14 | 24.31 | |
| 5 | 58 | 23.36 | 22.3 | 22.63 | 23.39 | 22.28 | 22.29 | 22.91 | 23.18 | 23.19 | 27.74 | 22.6 | 22.37 | 22.72 | 22.98 | 23.82 | 24.05 | 24.13 | 23.72 | 24.07 | 23.32 | 23.98 | 24.17 | |
| 5 | 59 | 20.78 | 20.82 | 21.29 | 21.95 | 21.08 | 21.18 | 22.18 | 22.5 | 22.69 | 21.6 | 22.4 | 22.36 | 22.29 | 22.5 | 22.63 | 22.72 | 22.34 | 22.29 | 22.92 | 22.54 | 22.85 | 22.9 | |
| 5 | 60 | 23.92 | 22.52 | 22.39 | 21.95 | 22.16 | 21.74 | 23.12 | 23.14 | 23.47 | 23.09 | 23.83 | 24.33 | 24.36 | 24.64 | 25.61 | 25.34 | 25.31 | 24.49 | 25.32 | 24.44 | 24.81 | 24.3 | |
| 6 | 61 | 22.89 | 21.71 | 25.97 | 21.95 | 22.16 | 22.13 | 24.02 | 23.7 | 25.46 | 23.66 | 22.12 | 22.95 | 23.05 | 23.1 | 23.91 | 23.04 | 23.36 | 23.07 | 26.33 | 23.31 | 23.35 | 22.89 | |
| 6 | 62 | 24.62 | 23.09 | 24.21 | 23.47 | 22.91 | 23.05 | 25.92 | 23.91 | 23.19 | 23.21 | 22.07 | 22.88 | 23.1 | 23.12 | 23.82 | 23.99 | 23.85 | 23.87 | 24.11 | 23.92 | 24.69 | 24.49 | |
| 6 | 63 | 23.65 | 23.25 | 22.8 | 21.63 | 21.92 | 21.2 | 23.09 | 23.1 | 22.96 | 22.85 | 22.83 | 23.05 | 23.41 | 23.35 | 24.42 | 24.02 | 24.3 | 23.95 | 25.3 | 24.65 | 24.5 | 24.5 | |
| 6 | 64 | 24.93 | 24.12 | 24.3 | 24.45 | 23.21 | 23.62 | 24.57 | 25.61 | 25.21 | 25.2 | 24.98 | 25.12 | 25.3 | 25.96 | 27 | 26.72 | 27.14 | 26.99 | 26.62 | 26.12 | 26.4 | 26.41 | |
| 6 | 65 | 23.84 | 22.14 | 23.43 | 22.79 | 22.79 | 22.89 | 22.42 | 24.34 | 24 | 24.33 | 23.84 | 23.86 | 23.95 | 24.28 | 24.28 | 24.35 | 24.12 | 24.25 | 23.44 | 24.36 | 24.17 | 24.89 | 24.72 |
| 6 | 66 | 26.09 | 25.53 | 25.98 | 26.26 | 26.19 | 25.8 | 26.74 | 26.36 | 24.52 | 25.47 | 25.72 | 25.4 | 25.34 | 25.84 | 26.7 | 25.82 | 25.82 | 25.86 | 24.7 | 26.38 | 26.39 | 26.28 | |
| 6 | 67 | 23.31 | 22 | 22.91 | 22.7 | 23.01 | 23.14 | 23.95 | 23.8 | 23.98 | 23.56 | 23.82 | 23.77 | 23.68 | 23.84 | 24.67 | 23.71 | 24.02 | 21.74 | 22.02 | 23.92 | 24.14 | 24.47 | |
| 6 | 68 | 22.97 | 21.12 | 22.62 | 22.21 | 22.45 | 22.42 | 24.25 | 24.5 | 24.08 | 24.2 | 24.34 | 24.07 | 24.18 | 24.19 | 24.52 | 24.09 | 24.06 | 23.41 | 24.03 | 23.56 | 23.77 | 24.13 | |
| 6 | 69 | 23.84 | 22.63 | 23.68 | 22.79 | 22.05 | 22.4 | 23.89 | 23.62 | 23.89 | 22.64 | 23.69 | 23.51 | 23.5 | 23.52 | 23.56 | 23.25 | 23.41 | 23.15 | 23.53 | 23.24 | 23.29 | 23.05 | |
| 6 | 70 | 23.82 | 22.31 | 22.74 | 22.18 | 21.1 | 21.99 | 22.23 | 22.49 | 24.04 | 21.86 | 23.05 | 21.74 | 22.19 | 21.91 | 22.68 | 22.37 | 22.62 | 22.74 | 23.6 | 22.90 | 23.17 | 23.32 | |
| 6 | 71 | 26.44 | 24.89 | 22.06 | 25.35 | 25.13 | 24.83 | 25.75 | 26 | 22.15 | 25.49 | 25.65 | 25.43 | 25.42 | 25.84 | 26.4 | 25.92 | 26.09 | 25.37 | 25.42 | 25.86 | 25.47 | 26.12 | |
| 6 | 72 | 21.95 | 22.06 | 22.2 | 22.22 | 22.3 | 21.79 | 22.65 | 22.58 | 23.05 | 22.61 | 22.69 | 22.95 | 23.09 | 22.96 | 23.62 | 23.01 | 23.3 | 23.14 | 23.9 | 23.27 | 23.71 | 23.98 | |
| 7 | 73 | 22.83 | 22.26 | 22.32 | 22.78 | 22.8 | 22.95 | 23.76 | 25.4 | 23.21 | 22.92 | 24.16 | 23.14 | 23.28 | 22.7 | 23.61 | 23.01 | 23.68 | 22.9 | 23.58 | 22.76 | 23.57 | 23.38 | |
| 7 | 74 | 28.37 | 28.09 | 28.17 | 27.24 | 27.65 | 26.79 | 28.34 | 27.5 | 21.65 | 28.06 | 28.21 | 28.34 | 28.69 | 29.35 | 30.05 | 29.92 | 30.36 | 29.74 | 30.97 | 30.28 | 30.88 | 30.92 | |
| 7 | 75 | 24.41 | 24.1 | 25.07 | 24.22 | 24.66 | 23.59 | 25.14 | 25.06 | 24.48 | 24.17 | 23.19 | 24.9 | 25.28 | 25.08 | 25.3 | 25.04 | 25.57 | 25.46 | 26.88 | 26.73 | 27.24 | 26.61 | |
| 7 | 76 | 21.98 | 21.97 | 22.43 | 21.12 | 21.73 | 21.43 | 22.72 | 22.83 | 25.59 | 22.67 | 22.72 | 22.06 | 23.54 | 22.78 | 23.81 | 25.21 | 25.12 | 24.35 | 25.3 | 23.58 | 25.41 | 24.83 | |
| 7 | 77 | 26.33 | 25.4 | 25.08 | 25.22 | 24.83 | 24.4 | 26 | 26.19 | 25.39 | 25.62 | 21.48 | 26.1 | 26.43 | 25.71 | 26.99 | 26.69 | 26.69 | 26.26 | 26.28 | 25.84 | 26.66 | 26.49 | |
| 7 | 78 | 26.94 | 25.13 | 26.6 | 24.85 | 24.27 | 23.71 | 24.63 | 26.18 | 24.93 | 24.82 | 25.22 | 25.25 | 25.56 | 25.83 | 27.3 | 27.12 | 27.53 | 27.62 | 28 | 28.37 | 29.64 | 30 | |
| 7 | 79 | 25.68 | 23.08 | 23.34 | 22.79 | 23.14 | 22.89 | 24.14 | 24.71 | 23.85 | 23.74 | 28.82 | 24.55 | 24.72 | 24.83 | 25.53 | 23.22 | 23.63 | 22.96 | 24.21 | 24.13 | 25.01 | 25.3 | |
| 7 | 80 | 25.4 | 22.58 | 22.97 | 22.8 | 22.98 | 22.23 | 23.44 | 23.15 | 22.69 | 22.35 | 22.58 | 22.54 | 22.8 | 22.93 | 23.51 | 23.04 | 23.42 | 23.11 | 24.06 | 23.26 | 24.04 | 24.43 | |
| 7 | 81 | 23 | 22.7 | 22.97 | 22.7 | 23.73 | 23.51 | 24.73 | 25.38 | 24.1 | 24.28 | 24.56 | 24.18 | 24.22 | 24.12 | 24.77 | 24.26 | 24.45 | 23.58 | 24.66 | 23.28 | 24.33 | 23.67 | |
| 7 | 82 | 25.84 | 22.8 | 23.04 | 22.92 | 22.45 | 22.39 | 23.47 | 23.84 | 23.56 | 23.74 | 23.4 | 23.83 | 23.92 | 23.94 | 24.6 | 24.48 | 25.02 | 24.62 | 25.5 | 25.12 | 25.77 | 26.88 | |
| 7 | 83 | 24.61 | 23.44 | 23.52 | 23.88 | 23.27 | 23.05 | 24.04 | 24.06 | 23.54 | 23.11 | 2.1 | 22.92 | 22.92 | 23.26 | 24.15 | 23.41 | 23.73 | 23.42 | 23.4 | 23.26 | 23.89 | 23.48 | |
| 7 | 84 | 22.27 | 21.52 | 22.55 | 21.15 | 21.58 | 21.03 | 22.1 | 22.12 | 27.54 | 21.5 | 23.96 | 21.26 | 21.19 | 21.24 | 21.64 | 20.83 | 20.81 | 20.81 | 21.73 | 21.15 | 21.44 | 21.69 | |
| 8 | 85 | 20.9 | 20.3 | 20.66 | 20 | 26.98 | 21.13 | 21.2 | 21.34 | 21.13 | 21.07 | 24.83 | 21.43 | 21.42 | 21.55 | 21.86 | 21.25 | 21.48 | 21.21 | 21.63 | 20.67 | 21.22 | 21.14 | |
| 8 | 86 | 24.4 | 24.05 | 24.64 | 24.33 | 24.59 | 24.49 | 24.42 | 24.55 | 24.53 | 24.78 | 24.21 | 22.94 | 24.99 | 24.78 | 25.47 | 24.65 | 24.92 | 24.85 | 25.25 | 23.82 | 24.6 | 24.4 | |
| 8 | 87 | 23.39 | 22.8 | 22.18 | 22.23 | 22.24 | 21.56 | 23.84 | 23.26 | 22.42 | 22.39 | 25.01 | 23.52 | 23.27 | 23.29 | 24.39 | 23.58 | 23.62 | 23.44 | 24.28 | 23.31 | 23.62 | 23.38 | |
| 8 | 88 | 24.43 | 23.33 | 23.76 | 22.92 | 23.42 | 23.44 | 24.87 | 25 | 23.87 | 23.48 | 24.73 | 23.7 | 23.96 | 24.1 | 24 | 23.48 | 23.85 | 23.71 | 23.54 | 23.68 | 24.15 | 23.94 | |
| 8 | 89 | 24.05 | 23.35 | 23.78 | 23.45 | 24.65 | 24.16 | 25.63 | 25.26 | 24.19 | 24.41 | 24.62 | 24.73 | 24.96 | 24.54 | 25.61 | 25.07 | 25.59 | 25.42 | 25.98 | 25.74 | 26.05 | 26.01 | |
| 8 | 90 | 23.52 | 22.27 | 23.37 | 22.53 | 23.45 | 24.26 | 24.66 | 24.58 | 24.52 | 24.76 | 21.15 | 24.57 | 24.8 | 24.87 | 24.13 | 25.02 | 25.49 | 24.62 | 25.23 | 25.14 | 25.97 | 26.08 | |
| 8 | 91 | 20.28 | 19.98 | 22.79 | 20.98 | 20.46 | 20.32 | 20.87 | 20.8 | 20.45 | 23.6 | 21.7 | 21.49 | 21.66 | 23.7 | 22.67 | 22.05 | 22.3 | 22.13 | 22.33 | 21.76 | 22.16 | 22.13 | |
| 8 | 92 | 24.88 | 24.09 | 24.75 | 24.12 | 25.01 | 24.12 | 25.41 | 25.6 | 25.19 | 24.83 | 23.38 | 25.45 | 25.79 | 25.77 | 26.68 | 25.97 | 25.91 | 25.87 | 25.63 | 25.31 | 25.37 | 25.44 | |
| 8 | 93 | 25.69 | 24.97 | 25.07 | 24.28 | 24.77 | 23.02 | 23 | 22.6 | 22.53 | 22.94 | 23.96 | 24.51 | 24.14 | 23.96 | 25.65 | 24.89 | 25.59 | 25.1 | 26.14 | 25.55 | 26.35 | 27.12 | |
| 8 | 94 | 23.98 | 23.13 | 23.35 | 22.98 | 22.9 | 22.54 | 23.33 | 24.9 | 23.89 | 20.91 | 25.51 | 21.43 | 23.87 | 23.44 | 23.92 | 23.12 | 23.42 | 23.17 | 23.93 | 23.27 | 24.25 | 24.42 | |
| 8 | 95 | 23.66 | 23.6 | 23.22 | 22.92 | 22.6 | 22.27 | 21.5 | 23.8 | vac | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 96 | 23.71 | 23.14 | 21.22 | 23.25 | 23.79 | 23.54 | 24.61 | 24.41 | 24.18 | 23.72 | 23.72 | 23.63 | 23.69 | 24.99 | 25.81 | 25.44 | 23.69 | 23.22 | 23.72 | 22.86 | 23.38 | 23.42 | |

Додаток 2.2. Розміри пухлини

| Група | № | День | | День 3 | | День 5 | | День 7 | | День 9 | | День 11 | | День 13 | | 14 День | | День 17 | | День 19 | | День 21 | |
|-------|----|-------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | | Роз 1 | Роз 2 | Роз 1 | Роз 2 | Роз 1 | Роз 2 | Роз 1 | Роз 2 | Роз 1 | Роз 2 | Роз 1 | Роз 2 | Роз 1 | Роз 2 | Роз 1 | Роз 2 | Роз 1 | Роз 2 | Роз 1 | Роз 2 | Роз 1 | Роз 2 |
| 1 | 1 | 11.23 | 6.75 | 13.44 | 8.83 | 14.47 | 9.6 | 14.02 | 10.75 | 9.85 | 14.29 | 16.52 | 14.44 | 21.32 | 14.99 | 21.35 | 14.75 | 20.58 | 16.71 | | | | |
| 1 | 2 | 6.51 | 4.01 | 7.53 | 5.82 | 6.77 | 8.31 | 8.16 | 9.9 | 10.12 | 10.96 | 13.53 | 11.71 | 14.06 | 12.14 | 16.09 | 15.87 | 16.35 | 18.98 | | | | |
| 1 | 3 | 4.77 | 7.57 | 8.29 | 5.57 | 6.24 | 9.08 | 8.36 | 6.27 | 6.73 | 7.77 | 12.71 | 8.85 | 13.45 | 8.38 | 14.28 | 11.05 | 17.99 | 13.4 | 13.85 | 19.42 | 22.3 | 17.45 |
| 1 | 4 | 8.27 | 6.22 | 9.6 | 9.1 | 11.04 | 9.94 | 77.67 | 12.07 | 12.55 | 11.35 | 18.17 | 14.51 | 19.13 | 15.69 | 21.29 | 19.36 | 19.76 | 23.73 | | | | |
| 1 | 5 | 8.18 | 10.21 | 11.38 | 8.81 | 13.41 | 9.81 | 10.29 | 17.33 | 16.09 | 10.91 | 15.96 | 13.5 | 17.45 | 14.31 | 15.75 | 17.07 | 12.92 | 17.4 | | | | |
| 1 | 6 | 3.46 | 3.67 | 7.92 | 4.89 | 7.05 | 4.59 | 6.72 | 6.44 | 7.48 | 8.13 | 12.38 | 9.66 | 13.63 | 10.62 | 15.14 | 14.67 | 16.49 | 15.61 | 17.74 | 18.2 | 20.47 | 18.67 |
| 1 | 7 | 13.81 | 10.89 | 17.4 | 13.99 | 15.29 | 20.56 | 21.5 | 17.35 | 22.19 | 18.02 | 25.18 | 21.95 | 24.02 | 22.36 | 18.47 | 22.3 | 23.65 | 20.94 | | | | |
| 1 | 8 | 11.45 | 10.85 | 14.07 | 12.06 | 15.37 | 13.72 | 15.13 | 18.73 | 20.43 | 18.34 | 23.77 | 21.23 | 26.22 | 22.3 | 26.22 | 23.6 | 18.27 | 20.22 | | | | |
| 1 | 9 | 6.97 | 5.1 | 9.81 | 6.33 | 6.98 | 6.79 | 991 | 8.11 | 8.35 | 5.74 | 13.59 | 10.9 | 13.21 | 12.03 | 12.23 | 13.67 | 16.11 | 16.94 | | | | |
| 1 | 10 | 12.56 | 7.66 | 13.52 | 10.15 | 15.22 | 10.4 | 14.35 | 11.48 | 16.27 | 10.62 | 19.28 | 13.71 | 19.5 | 14.35 | 14.96 | 21.79 | 24.68 | 18.16 | | | | |
| 1 | 11 | 8.10 | 7.10 | 6.74 | 5.01 | 6.9 | 4.88 | 5.84 | 4.41 | 3.04 | 4.11 | 6.95 | 4.97 | 6.29 | 4.77 | 6.75 | 7.06 | 7.81 | 7.54 | 8.53 | 7.75 | 10.73 | 9.41 |
| 1 | 12 | 8.89 | 8.57 | 12.78 | 10.4 | 15.82 | 13.3 | 15.55 | 14.08 | 16.47 | 15.91 | 25.78 | 21.27 | 27.33 | 24.58 | 27.39 | 24.56 | 28.2 | 32.78 | | | | |
| 2 | 13 | 4.84 | 4.53 | 5.08 | 4.06 | 7.53 | 5.59 | 8.12 | 5.97 | 5.25 | 7.18 | 10.04 | 6.99 | 11.2 | 7.32 | 10.84 | 7.86 | 9.76 | 14.5 | 15.2 | 11.81 | 11.65 | 17.98 |
| 2 | 14 | 3.54 | 5.66 | 6.88 | 5.36 | 6.63 | 6.29 | 7.92 | 6.6 | 8.96 | 8.86 | 13.55 | 10.75 | 12.85 | 10.32 | 10.32 | 12.45 | 12.17 | 18 | 17.11 | 19.26 | 23.23 | 15.62 |
| 2 | 15 | 6.42 | 6.48 | 8.34 | 7.4 | 8.24 | 6.73 | 10.19 | 10.57 | 6.69 | 12.41 | 17.02 | 13.82 | 18.14 | 15.71 | 15.79 | 16.01 | 18.84 | 20.51 | | | | |
| 2 | 16 | 6.89 | 7.29 | 8.77 | 8.13 | 11.89 | 9.32 | 14.72 | 10.48 | 13.17 | 11.54 | 22.2 | 16.26 | 24.46 | 16.15 | 21.06 | 16.57 | 21.33 | 19.04 | | | | |
| 2 | 17 | 8.38 | 6.42 | 9.6 | 7.75 | 9.32 | 10.5 | 10.45 | 9.54 | 12.71 | 10.67 | 15.68 | 13.61 | 17.05 | 13.82 | 16.79 | 17.23 | 17.77 | 18.64 | | | | |
| 2 | 18 | 4.05 | 4.15 | 7.29 | 4.45 | 6.98 | 5.28 | 5.6 | 8.47 | 6.34 | 7.1 | 12.8 | 9.45 | 14.32 | 9.81 | 14.88 | 14.31 | 13.15 | 16.82 | | | | |
| 2 | 19 | 10.05 | 6.81 | 13.87 | 8.24 | 14.72 | 9.63 | 10.53 | 18.09 | 12.48 | 19.39 | 25.23 | 17.05 | 25.51 | 18.23 | 18.25 | 25.51 | 22.54 | 30.63 | | | | |
| 2 | 20 | 12.12 | 12.56 | 13.9 | 11.89 | 18.42 | 12.63 | 16.3 | 20.47 | 20.7 | 16.15 | 28.53 | 19.84 | 26.76 | 24.31 | 32.03 | 31.56 | 33.33 | 29.77 | | | | |
| 2 | 21 | 10.25 | 8.18 | 13.2 | 8.91 | 13.91 | 9.32 | 9.65 | 14.5 | 10.76 | 15.12 | 19.82 | 16.32 | 13.18 | 10.73 | 10.37 | 13.46 | 16.79 | 14.4 | 17.5 | 19.51 | 18.08 | 21.6 |
| 2 | 22 | 4.77 | 6.94 | 7.02 | 6.41 | 7.24 | 6.6 | 6.98 | 7.3 | 6.13 | 6.94 | 11.01 | 9.3 | 11.86 | 9.77 | 21.41 | 17.2 | 12.74 | 16.81 | 22.38 | 20.76 | 23.51 | 18.06 |
| 2 | 23 | 5.99 | 4.81 | 6.89 | 4.51 | 5.03 | 6.28 | 4.24 | 6.5 | 4.39 | 6.24 | 8.54 | 7.08 | 8.94 | 8.24 | 6.26 | 8.57 | 8.8 | 11.28 | 11.93 | 11.45 | 9.68 | 10.89 |
| 2 | 24 | 5.76 | 4.2 | 5.96 | 4.57 | 5.54 | 4.42 | 6.88 | 6.48 | 6.14 | 6.01 | 10.64 | 6.98 | 20.32 | 19.24 | 20.23 | 16.57 | 21.3 | 20.29 | | | | |
| 3 | 25 | 9.60 | 8.01 | 12.16 | 10.13 | 14.51 | 11.34 | 18.26 | 14.68 | 19.51 | 16.81 | 22.36 | 19.62 | 23.61 | 20.15 | 14.4 | 15.98 | 18.93 | 18.17 | | | | |
| 3 | 26 | 5.53 | 3.9 | 7.45 | 6.39 | 7.41 | 6.2 | 7.97 | 9.75 | 8.39 | 10.2 | 14.88 | 12.62 | 15.64 | 13.6 | 12.94 | 16.9 | 17.15 | 20.18 | | | | |
| 3 | 27 | 6.17 | 6.06 | 6.76 | 6.96 | 5.62 | 7.75 | 6.67 | 12.04 | 9.43 | 11.69 | 16.35 | 11.46 | 17.6 | 13.66 | 19.41 | 17.28 | 19.18 | 23.35 | | | | |
| 3 | 28 | 6.74 | 3.06 | 9.08 | 5.31 | 8.28 | 4.4 | 5.68 | 8.91 | 6.62 | 8.06 | 11.61 | 7.59 | 11.74 | 7.05 | 12.99 | 6.76 | 14.08 | 9.6 | 11.06 | 12.96 | 15.08 | 13.64 |
| 3 | 29 | 7.16 | 8.85 | 9.65 | 7.53 | 8.09 | 8.23 | 9.18 | 6.63 | 6.76 | 7.41 | 14.25 | 14.32 | 13.21 | 11.2 | 13.23 | 13.41 | 15.05 | 13.89 | 16.57 | 17.01 | 17.98 | 15.95 |
| 3 | 30 | 11.72 | 9.67 | 20.48 | 11.1 | 21.87 | 10.89 | 11.71 | 22.31 | 12.86 | 21.75 | 28.05 | 16.89 | 30.33 | 16.65 | 30.61 | 23.09 | 18.18 | 28.13 | | | | |
| 3 | 31 | 6.98 | 9 | 10.68 | 7.52 | 13.18 | 7.81 | 11.11 | 9.85 | 11.3 | 11.29 | 15.96 | 11.71 | 13.73 | 10.5 | 21.06 | 15.59 | 16.56 | 20.96 | 19.42 | 22.48 | 18.14 | 24.31 |
| 3 | 32 | 3.62 | 3.69 | 5.36 | 4.4 | 5.43 | 4.77 | 5.62 | 6.73 | 8.76 | 7.29 | 11.7 | 6.53 | 12.07 | 8.72 | 13.55 | 14.5 | 17.04 | 17.67 | 21.72 | 23.21 | 20.87 | 24.54 |
| 3 | 33 | 9.12 | 6.29 | 11.14 | 8.03 | 12.06 | 7.9 | 14.85 | 10.38 | 19.03 | 15.54 | 22.34 | 13.52 | 23.17 | 14.48 | 23.12 | 19.47 | 19.81 | 26.95 | | | | |
| 3 | 34 | 4.55 | 6.01 | 7.04 | 4.84 | 6.23 | 5.22 | 6.51 | 7.47 | 7.14 | 7.64 | 11.31 | 10.08 | 19.33 | 14.65 | 12.13 | 15.14 | 12.98 | 15.14 | | | | |
| 3 | 35 | 7.14 | 6.32 | 7.8 | 5.36 | 7.77 | 5.16 | 6.42 | 6.01 | 7.12 | 8.04 | 11.4 | 9.88 | 12.78 | 10.49 | 16.96 | 19.19 | 15.96 | 12.68 | | | | |
| 3 | 36 | 10.31 | 11.39 | 14.47 | 14.06 | 13.03 | 12.78 | 15.83 | 14.87 | 16.31 | 24.69 | 21.6 | 19.63 | 21.43 | 20.15 | 19.31 | 19.98 | 20.77 | 20.99 | | | | |
| 4 | 37 | 9.04 | 7.21 | 12.55 | 8.48 | 13.59 | 10.41 | 10.01 | 15.32 | 14.14 | 13.4 | 18.11 | 15.42 | 19.86 | 16.86 | 20.45 | 18.74 | 23.04 | 19.09 | | | | |
| 4 | 38 | 7.09 | 5.5 | 8.32 | 5.72 | 7.12 | 4.81 | 6.23 | 6.1 | 8.39 | 7.39 | 11.37 | 8.07 | 11.11 | 10.18 | 11.18 | 13.29 | 12.74 | 13.63 | 18.18 | 17.13 | 23.01 | 18.45 |
| 4 | 39 | 5.85 | 7.98 | 9.65 | 8.35 | 6.59 | 7.45 | 8.25 | 10.87 | 11.42 | 9 | 15.86 | 10.8 | 14.8 | 9.05 | 16.45 | 13.67 | 11.99 | 18.68 | | | | |
| 4 | 40 | 6.12 | 5.22 | 9.09 | 6.38 | 7.67 | 7.9 | 6.5 | 9.14 | 5.82 | 7.17 | 10.87 | 8.75 | 14.35 | 8.41 | 14.29 | 8.45 | 18.59 | 10.29 | 13.49 | 17.11 | 22.54 | 14.21 |
| 4 | 41 | 7.38 | 4.89 | 8.72 | 6.19 | 7.06 | 8.86 | 7.32 | 9.37 | 8.60 | 8.22 | 13.65 | 10.31 | 14.74 | 9.73 | 13.23 | 13.2 | 14.22 | 16.73 | 13.8 | 16.96 | 19.71 | 16.43 |
| 4 | 42 | 5.97 | 7.08 | 8.86 | 6.5 | 8.9 | 10.26 | 9.34 | 8.63 | 9.02 | 11.35 | 14.75 | 13.85 | 16.48 | 15.74 | 19.32 | 17.88 | 14.88 | 20.38 | 20.04 | 18.81 | 22.22 | 24.5 |
| 4 | 43 | 10.34 | 8.19 | 12.71 | 9.88 | 10.54 | 12.11 | 11 | 9.47 | 11.69 | 10.5 | 13.88 | 11.98 | 13.49 | 11.45 | 12.88 | 11.79 | 13.69 | 13.5 | | | | |
| 4 | 44 | 4.47 | 3.85 | 5.33 | 4.7 | 5.16 | 5.3 | 5.02 | 5.57 | 4.75 | 5.31 | 8.11 | 6.52 | 8.62 | 6.81 | 7.85 | 5.06 | 11.65 | 12.62 | 12.04 | 10.48 | 15.93 | 12.65 |
| 4 | 45 | 7.86 | 3.86 | 7.64 | 4.96 | 6.32 | 4.64 | 3.86 | 7.24 | 2.9 | 6.06 | 9.27 | 4.96 | 6.65 | 3.92 | 6.42 | 7.96 | 6.19 | 7.81 | 9.51 | 7.18 | 8.29 | 9.58 |
| 4 | 46 | 4.5 | 5.66 | 7.48 | 5.54 | 7.11 | 6.5 | 6.18 | 8.11 | 7.82 | 6.55 | 12 | 9.93 | 14.6 | 15.54 | 12.63 | 11.89 | 16.77 | 14.28 | | | | |
| 4 | 47 | 7.28 | 6.59 | 9.49 | 8.19 | 9.39 | 10.33 | 12.59 | 12.94 | 13.19 | 13.46 | 17.15 | 15.96 | 13.45 | 12.32 | 14.45 | 14.12 | 15.7 | 13.55 | | | | |
| 4 | 48 | 9.23 | 8.72 | 10.84 | 10.48 | 8.83 | 11.81 | 11.32 | 12.52 | 11.93 | 12.36 | 16.47 | 14.16 | 16.54 | 15.09 | 16.45 | 14.97 | 15.73 | 17.1 | | | | |

| Группа | № | День | | День 3 | | День 5 | | День 7 | | День 9 | | День 11 | | День 13 | | 14 День | | День 17 | | День 19 | | День 21 | |
|--------|----|-------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | | Pos 1 | Pos 2 | Pos 1 | Pos 2 | Pos 1 | Pos 2 | Pos 1 | Pos 2 | Pos 1 | Pos 2 | Pos 1 | Pos 2 | Pos 1 | Pos 2 | Pos 1 | Pos 2 | Pos 1 | Pos 2 | Pos 1 | Pos 2 | Pos 1 | Pos 2 |
| 5 | 49 | 9.49 | 9.71 | 9.18 | 10.31 | 9.7 | 9.41 | 9.52 | 10.04 | 10.18 | 10 | 10.87 | 9.64 | 12.09 | 10.53 | 11.97 | 12.13 | 11.47 | 10.65 | 12.97 | 11.22 | 12.57 | 13 |
| 5 | 50 | 7.47 | 6.33 | 6.75 | 7.19 | 9.51 | 7.38 | 10.47 | 8.65 | 11.33 | 8.95 | 11.86 | 9.53 | 13.1 | 10.81 | 14.74 | 11.75 | 10.98 | 14.4 | 14.31 | 16.83 | 18.2 | 15.15 |
| 5 | 51 | 7.23 | 5.98 | 7.35 | 7.88 | 7.93 | 8.95 | 6.73 | 8.57 | 10.26 | 8.81 | 9.63 | 8 | 10.85 | 9.53 | 10.49 | 9.23 | 7.76 | 9.69 | 9.76 | 12.34 | 12.61 | 10.82 |
| 5 | 52 | 7.09 | 5.57 | 5.07 | 5.54 | 7.05 | 6.17 | 7.53 | 6.12 | 9.82 | 8.31 | 11.99 | 8.32 | 10.79 | 10.01 | 10.71 | 10.98 | 14.97 | 8.04 | 15.34 | 21.77 | 24.95 | 18.24 |
| 5 | 53 | 9.83 | 6.12 | 7.85 | 8.4 | 8.31 | 10 | 9.58 | 6.5 | 12.38 | 7.43 | 12.35 | 7.05 | 14.12 | 9.41 | 15.2 | 10.08 | 9.46 | 14.6 | 10.58 | 10.77 | 18.06 | 12.73 |
| 5 | 54 | 4.08 | 4.89 | 4.78 | 5.1 | 4.28 | 4.09 | 4.64 | 4.65 | 5.62 | 5.37 | 5.92 | 4.76 | 7.75 | 7 | 8.1 | 6.92 | 7.05 | 6.53 | 9.12 | 8.71 | 10.77 | 9.41 |
| 5 | 55 | 7.36 | 6.04 | 6.49 | 6.27 | 7.3 | 8.33 | 8.09 | 9.86 | 9.34 | 8.38 | 9.17 | 7.74 | 11.17 | 9.58 | 12.17 | 10.03 | 9.56 | 10.54 | 11.13 | 11.85 | 14.17 | 12.35 |
| 5 | 56 | 6.73 | 4.7 | 5.06 | 6 | 7.4 | 5.3 | 7.12 | 8.88 | 5.46 | 4.77 | 8.73 | 7.39 | 10.11 | 9.9 | 10.45 | 11.91 | 11.89 | 9.99 | 13 | 14.92 | 13.84 | 14.55 |
| 5 | 57 | 4.01 | 4.94 | 4.29 | 4.35 | 4.73 | 6.33 | 3.85 | 6.2 | 5.43 | 4.01 | 5.46 | 3.53 | 5.96 | 4.09 | 4.27 | 3.88 | 12.78 | 4.53 | 3.48 | 3.83 | 3.9 | 3.44 |
| 5 | 58 | 7.77 | 13.35 | 13.16 | 8.13 | 14.28 | 6.22 | 9.18 | 14.37 | 16.21 | 10.76 | 17.46 | 9.84 | 16.89 | 12.1 | 20.31 | 12.14 | 10.48 | 17.07 | 20.83 | 13.15 | 21.81 | 13.98 |
| 5 | 59 | 4.12 | 4.48 | 4.25 | 5 | 4.03 | 5.05 | 4.37 | 6.06 | 8.19 | 7.22 | 6.54 | 6.13 | 9.32 | 9.7 | 6.14 | 6.92 | 6.6 | 7.21 | 9.83 | 13.39 | 14.81 | 11.07 |
| 5 | 60 | 9.7 | 8.58 | 8.6 | 9.13 | 9.31 | 8.17 | 7.44 | 8.49 | 9.64 | 7.9 | 9.31 | 7.82 | 10.26 | 9.23 | 6.75 | 9.23 | 7.94 | 8.65 | 8.33 | 9.96 | 10.47 | 9.66 |
| 6 | 61 | 6.82 | 6.48 | 6.59 | 6.94 | 7.69 | 7.42 | 7.42 | 8.01 | 8.7 | 7.96 | 9.44 | 8.46 | 10.68 | 10.4 | 12.49 | 10.79 | 10.16 | 9.84 | 11.05 | 12.89 | 14.86 | 12.71 |
| 6 | 62 | 4.92 | 4.6 | 4.39 | 4.7 | 5.76 | 4.43 | 6.19 | 4.31 | 5.9 | 4.93 | 6.2 | 5.62 | 6.36 | 6.19 | 6.53 | 6.89 | 6.32 | 7.34 | 2.95 | 8.1 | 9.89 | 8.11 |
| 6 | 63 | 9.81 | 8.67 | 10.51 | 8.01 | 10.51 | 8.99 | 9.38 | 10.24 | 12.05 | 10.31 | 12.44 | 9.47 | 13.8 | 10.89 | 14.01 | 11.48 | 10.3 | 13.32 | 11.04 | 16.53 | 16.66 | 12.54 |
| 6 | 64 | 5.49 | 4.6 | 6 | 4.08 | 6.26 | 4.82 | 3.92 | 5.99 | 8.26 | 6.58 | 7.8 | 5.62 | 8.84 | 7.34 | 10.1 | 7.97 | 7.97 | 9.18 | 10.69 | 12.28 | 14.75 | 13.16 |
| 6 | 65 | 9.3 | 7.24 | 9.91 | 7.88 | 9.99 | 8.34 | 10.59 | 8.13 | 12.15 | 10.83 | 12.62 | 10.59 | 14.37 | 12.27 | 14.86 | 12.79 | 11.07 | 14.3 | 12.98 | 16.64 | 18.7 | 15.76 |
| 6 | 66 | 6.33 | 8.13 | 7.04 | 7.37 | 6.49 | 7 | 6.68 | 8.23 | 10.54 | 8.11 | 9.17 | 7.88 | 13.19 | 10.01 | 13.53 | 10.67 | 9.79 | 13.22 | 11.63 | 14.52 | 15.87 | 12.99 |
| 6 | 67 | 11.04 | 9.33 | 9.11 | 10.8 | 11.9 | 8.92 | 11.8 | 8.52 | 13.57 | 11.01 | 14.95 | 12.47 | 15.41 | 13.2 | 18.09 | 12.5 | 10.88 | 15.16 | 12.63 | 17.44 | 14.04 | 18.36 |
| 6 | 68 | 5.96 | 3.96 | 5.07 | 4.74 | 4.3 | 5.71 | 5.52 | 7.34 | 8.3 | 9.39 | 8.98 | 8.33 | 10.91 | 8.6 | 10.9 | 8.98 | 7.62 | 8.25 | 9.7 | 11.43 | 13.98 | 12.23 |
| 6 | 69 | 3.72 | 6.91 | 6.15 | 3.83 | 3.06 | 3.93 | 5.97 | 2.9 | 6.87 | 4.84 | 4.11 | 2.86 | 6.06 | 4.75 | 7.01 | 5 | 6.08 | 5.11 | 9.24 | 6.8 | 7.66 | 10.99 |
| 6 | 70 | 5.34 | 4.53 | 4.68 | 5.11 | 5.87 | 5.65 | 7.47 | 6.97 | 7.62 | 6.61 | 7.56 | 5.02 | 8.17 | 7.51 | 9.9 | 8.34 | 7.42 | 9.11 | 9.18 | 12.12 | 13.39 | 10.73 |
| 6 | 71 | 8.94 | 9.19 | 8.99 | 9.19 | 9.94 | 10.08 | 8.76 | 9.25 | 10.86 | 10.19 | 11.64 | 10.33 | 12.6 | 11.84 | 12.05 | 11.82 | 11.03 | 10.47 | 11.69 | 12.15 | 12.46 | 12.27 |
| 6 | 72 | 5.44 | 4.16 | 5.49 | 4.02 | 6.27 | 5.2 | 4.46 | 5.1 | 7.16 | 8.11 | 6.82 | 5.59 | 7.77 | 6.9 | 8.15 | 8.25 | 8.52 | 8.03 | 10.05 | 11.17 | 13.51 | 11.9 |
| 7 | 73 | 5.14 | 5.89 | 7.07 | 4.42 | 6.69 | 6.4 | 5.57 | 5.56 | 7.27 | 7.49 | 8.24 | 5.5 | 7.97 | 6.81 | 9.22 | 8.81 | 5.31 | 6.14 | 7.4 | 6.85 | 9.34 | 6.27 |
| 7 | 74 | 3.73 | 3.54 | 4.89 | 4 | 4.68 | 5.11 | 5.87 | 6.03 | 7.02 | 6.52 | 6.48 | 6.47 | 7.38 | 6.89 | 9.07 | 9.21 | 8.06 | 7.01 | 9.67 | 8.5 | 10.02 | 10.29 |
| 7 | 75 | 6.56 | 7.7 | 8.19 | 8.93 | 8.98 | 8.33 | 9.93 | 12.05 | 11.57 | 10.46 | 12.83 | 10.98 | 13.55 | 12.91 | 18.86 | 13.64 | 11.23 | 15.82 | 22.18 | 17.03 | 21.08 | 15.7 |
| 7 | 76 | 8.1 | 7.18 | 7.65 | 8.7 | 10.41 | 9.42 | 9.19 | 8.9 | 11.68 | 10.55 | 15.83 | 12.19 | 19.38 | 13.82 | 12.49 | 10.27 | 9.88 | 11.45 | 22.24 | 15.6 | 25.55 | 15.85 |
| 7 | 77 | 12.47 | 7.06 | 13.84 | 8.69 | 13.66 | 8.61 | 8.85 | 13.11 | 15.37 | 9.72 | 15.76 | 10.32 | 17.14 | 11.42 | 17.77 | 12.71 | 11.55 | 16.02 | 12.12 | 17.06 | 18.09 | 13.08 |
| 7 | 78 | 7.13 | 6.2 | 6.19 | 9.41 | 9.68 | 8.03 | 10.73 | 9.22 | 14.01 | 12.06 | 14.29 | 9.36 | 4.59 | 12.76 | 18.67 | 13.85 | 17.26 | 14.56 | 16.31 | 21.44 | 21.77 | 17.17 |
| 7 | 79 | 4.88 | 5.23 | 5.63 | 6.06 | 6.64 | 6.52 | 6.35 | 6.23 | 7.74 | 8.21 | 9.1 | 7.52 | 10.24 | 8.77 | 14.62 | 13.84 | 12.17 | 12.59 | 15.01 | 14.76 | 14.7 | 14.45 |
| 7 | 80 | 5.98 | 7.5 | 7.6 | 8.5 | 7.65 | 7.08 | 7.24 | 7.58 | 9.27 | 8.19 | 9.06 | 7.65 | 9.96 | 10.14 | 12.08 | 10.21 | 9 | 10.96 | 10.89 | 13.23 | 14.65 | 12.09 |
| 7 | 81 | 8.55 | 7.61 | 8.32 | 9.01 | 8.65 | 9.78 | 10.33 | 8.6 | 12.19 | 10.46 | 11.63 | 10.14 | 13.17 | 11.86 | 14.48 | 13.89 | 12.07 | 15.04 | 13.43 | 16.15 | 17.68 | 13.8 |
| 7 | 82 | 13.57 | 13.13 | 14.97 | 14.63 | 15.81 | 14.44 | 14.57 | 16.03 | 15.44 | 16.73 | 17.19 | 15.63 | 19.51 | 18.84 | 19.88 | 19.05 | 14.79 | 19.22 | 21.24 | 17.45 | 20.1 | 23.22 |
| 7 | 83 | 7.51 | 8.53 | 8.47 | 8.66 | 9.84 | 8.21 | 8.73 | 8.83 | 10.54 | 9.19 | 12.05 | 9.04 | 12.2 | 10.6 | 13.11 | 11.42 | 9.75 | 12.22 | 11.63 | 13.48 | 14.51 | 11.88 |
| 7 | 84 | 5.3 | 4.04 | 4.55 | 5.18 | 5.9 | 6.05 | 7.19 | 6.44 | 8.44 | 7.35 | 7.2 | 6.37 | 10.57 | 8.4 | 10.82 | 11.11 | 6.7 | 9.94 | 8.65 | 11.02 | 11.18 | 8.55 |
| 8 | 85 | 4.13 | 5.25 | 3.91 | 3.13 | 5.67 | 6.5 | 5.54 | 3.63 | 7.09 | 6.6 | 5.82 | 4.57 | 6.85 | 5.85 | 6.26 | 6.31 | 6.31 | 5.82 | 7.63 | 6.63 | 8.49 | 7.6 |
| 8 | 86 | 5.5 | 4.8 | 5.19 | 4.33 | 10.31 | 5.89 | 8.34 | 4.43 | 12.06 | 8.69 | 6.59 | 4.82 | 7.77 | 6.88 | 7.81 | 6.97 | 7.17 | 8.54 | 8.52 | 9.74 | 11.8 | 9.9 |
| 8 | 87 | 3.58 | 4.11 | 3.73 | 4.44 | 8.08 | 4.28 | 4.69 | 6.55 | 6.47 | 5.2 | 9.84 | 7.62 | 8.04 | 6.13 | 7.69 | 6.22 | 6.79 | 7.66 | 8.35 | 9.66 | 11 | 9.4 |
| 8 | 88 | 7.66 | 4.17 | 7.09 | 4.78 | 5.31 | 5.31 | 5.60 | 8.64 | 8.99 | 8.4 | 10.47 | 5.89 | 10.25 | 5.99 | 10.58 | 7.14 | 6.86 | 9.07 | 8.02 | 11.95 | 13.61 | 8.66 |
| 8 | 89 | 4.84 | 8.9 | 5.26 | 7.88 | 9.43 | 5.81 | 6.11 | 9.03 | 7.31 | 8.16 | 12.63 | 8.18 | 13.08 | 10.61 | 13.02 | 10.86 | 12.97 | 10.52 | 12.94 | 16.14 | 17.29 | 14.33 |
| 8 | 90 | 5.04 | 5.53 | 5.82 | 6.16 | 8.11 | 5.35 | 4.64 | 6.47 | 7.9 | 8.96 | 8.72 | 5.87 | 8.22 | 7.34 | 8.58 | 6.64 | 8.04 | 6.3 | 8.54 | 10.85 | 12.08 | 9.59 |
| 8 | 91 | 6.76 | 5.46 | 7.4 | 5.38 | 7.02 | 7.02 | 8.44 | 8.42 | 9.04 | 8.66 | 9.28 | 9.24 | 11.05 | 7.99 | 8.86 | 10.8 | 9.5 | 9.56 | 11.17 | 10.96 | 12.65 | 13.3 |
| 8 | 92 | 6.58 | 4.59 | 6.25 | 6.7 | 7.8 | 6.67 | 7.28 | 6.73 | 9.31 | 7.38 | 9.92 | 7.18 | 10.61 | 8.24 | 11.54 | 9.32 | 10.43 | 10.19 | 11.76 | 10.26 | 13.44 | 10.55 |
| 8 | 93 | 10.32 | 11.25 | 9.48 | 11.54 | 12.53 | 9.89 | 11.31 | 8.47 | 12.52 | 10.2 | 7.59 | 5.11 | 13.78 | 9.84 | 14.22 | 12.03 | 13.13 | 12.4 | 11 | 13.99 | 14.69 | 12.07 |
| 8 | 94 | 6.92 | 4.94 | 6.55 | 6.51 | 8.14 | 7.16 | 5.96 | 7.26 | 9.12 | 8.71 | 5.82 | 4.57 | 10.52 | 8.03 | 9.7 | 7.6 | 8.43 | 9.29 | 8.2 | 9.18 | 10.47 | 13.37 |
| 8 | 95 | 15.76 | 9.75 | 8.81 | 15.01 | 15.14 | 9.2 | 15.76 | 7.7 | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 96 | 6.51 | 6.75 | 6.9 | 6.96 | 7.43 | 10.29 | 11.1 | 8.77 | 11.54 | 9.42 | 11.75 | 9.1 | 13.44 | 10.24 | 13.32 | 10.93 | 10.06 | 11.42 | 13.82 | 12.28 | 13.16 | 15.81 |

Додаток 2.3 Ваги пухлин (в грамах)

| Група | Тварина № | Вага |
|-------|-----------|-------|
| 1 | 1 | 4,83 |
| 1 | 2 | 2,2 |
| 1 | 3 | 3,084 |
| 1 | 4 | 4,042 |
| 1 | 5 | 1,38 |
| 1 | 6 | 5,76 |
| 1 | 7 | 4,778 |
| 1 | 8 | 3,488 |
| 1 | 9 | 1,78 |
| 1 | 10 | 3,667 |
| 1 | 11 | 0,416 |
| 1 | 12 | 10,6 |
| 2 | 13 | 1,85 |
| 2 | 14 | |
| 2 | 15 | 2,95 |
| 2 | 16 | 5,84 |
| 2 | 17 | 2,56 |
| 2 | 18 | 1,56 |
| 2 | 19 | 7,102 |
| 2 | 20 | 16,56 |
| 2 | 21 | 3,878 |
| 2 | 22 | 4,74 |
| 2 | 23 | 0,866 |
| 2 | 24 | 2,821 |
| 3 | 25 | 3,26 |
| 3 | 26 | 2,64 |
| 3 | 27 | 3,126 |
| 3 | 28 | 1,674 |
| 3 | 29 | 3,22 |
| 3 | 30 | 5,65 |
| 3 | 31 | 5,194 |
| 3 | 32 | 5,36 |
| 3 | 33 | 5,35 |
| 3 | 34 | 0,994 |
| 3 | 35 | 1,01 |
| 3 | 36 | 2,91 |
| 4 | 37 | 37 |
| 4 | 38 | 5,116 |
| 4 | 39 | 0,928 |
| 4 | 40 | 3,142 |
| 4 | 41 | 4,344 |
| 4 | 42 | 9,198 |
| 4 | 43 | 0,766 |
| 4 | 44 | 1,77 |
| 4 | 45 | 0,332 |
| 4 | 46 | 1,31 |
| 4 | 47 | 1,448 |
| 4 | 48 | 1,38 |

| Група | Тварина № | Вага |
|-------|-----------|------|
| 5 | 49 | 0,74 |
| 5 | 50 | 1,36 |
| 5 | 51 | 0,47 |
| 5 | 52 | 2,43 |
| 5 | 53 | 1,04 |
| 5 | 54 | 0,41 |
| 5 | 55 | 0,66 |
| 5 | 56 | 0,7 |
| 5 | 57 | 0,02 |
| 5 | 58 | 1,19 |
| 5 | 59 | 0,57 |
| 5 | 60 | 0,35 |
| 6 | 61 | 0,76 |
| 6 | 62 | 0,17 |
| 6 | 63 | 0,98 |
| 6 | 64 | 0,83 |
| 6 | 65 | 1,76 |
| 6 | 66 | 0,83 |
| 6 | 67 | 1,04 |
| 6 | 68 | 0,63 |
| 6 | 69 | 0,23 |
| 6 | 70 | 0,51 |
| 6 | 71 | 0,68 |
| 6 | 72 | 0,45 |
| 7 | 73 | 0,1 |
| 7 | 74 | 0,3 |
| 7 | 75 | 2,83 |
| 7 | 76 | 3,93 |
| 7 | 77 | 1,32 |
| 7 | 78 | 3,3 |
| 7 | 79 | 1,22 |
| 7 | 80 | 0,72 |
| 7 | 81 | 1,24 |
| 7 | 82 | 3,52 |
| 7 | 83 | 0,91 |
| 7 | 84 | 0,43 |
| 8 | 85 | 0,31 |
| 8 | 86 | 0,39 |
| 8 | 87 | 0,31 |
| 8 | 88 | 0,33 |
| 8 | 89 | 1,05 |
| 8 | 90 | 0,49 |
| 8 | 91 | 0,64 |
| 8 | 92 | 0,48 |
| 8 | 93 | 0,67 |
| 8 | 94 | 0,62 |
| 8 | 95 | |
| 8 | 96 | 0,89 |

Приклад 3

5 Дослідження протипухлинної ефективності комбінованого лікування SCV-07 та цисплатину в мишей, що носять підшкірну LLC пухлину

Скорочення

| | |
|-----------------|---|
| BT | вага тіла |
| CO ₂ | діоксид вуглецю |
| CDDP | цис-діамін дихлорплатина (цисплатин) |
| г | грам |
| кг | кілограм |
| д | довжина |
| LLC | рак легенів Льюїса |
| мг | міліграм |
| мл | мілілітр |
| PBS | фосфатно-сольовий буфер |
| PI | процентне інгібування |

| | |
|-----|---------------------------|
| SD | стандартне відхилення |
| ОП | об'єм пухлини |
| ВП | вага пухлини |
| VBI | Vital Bridge (China), Inc |
| Ш | ширина |

Короткий опис

[0088] В даному дослідженні інгібуючий ефект SCV-07 разом з цисплатином (CDDP) оцінювали за ростом підшкірного раку, що зростав з клітин мишачого раку легенів Льюїса (LLC), прищеплених у C57/BL6 мишей. В цілому 70 мишам було імплантовано підшкірно клітини мишачого LLC з подальшим лікуванням за допомогою SCV-07 або CDDP тільки, або в комбінації протягом 14 днів поспіль. SCV-07 застосовували щоденно sc ін'єкцією, в той час як CDDP застосовували ip ін'єкцією на дні 1, 6 та 12. В цілому використовували 7 груп: група 1: наповнювач; група 2: CDDP 2 мг/кг; група 3: CDDP 6 мг/кг; група 4: SCV-07 10 мг/кг; група 5: SCV-07 20 мг/кг; група 6: SCV-07 10 мг/кг плюс CDDP 2 мг/кг; група 7: SCV-07 20 мг/кг плюс CDDP 2 мг/кг. Ваги тіл записували один раз кожні 3 дні, розміри пухлин вимірювали один раз через день, а ваги пухлин вимірювали на день 16 (день розтину трупів) наприкінці дослідження.

[0089] Протягом всього дослідження жодна тварина не померла. Статистичні результати ваг тіл не показали значущих різниць між будь-якою з груп SCV-07 лікування тільки (групи 4 та 5) та контрольною групою наповнювача (група 1), вказуючи на відсутність ефекту SCV-07 на ріст тварини. На відміну від цього, з дня 3 і далі група, що отримувала 6 мг/кг CDDP лікування (група 3), стійко показувала статистично значущі зниження в вазі тіла. Група 2, група, що отримувала 2 мг/кг CDDP лікування, показала статистично значущі зниження в вазі тіла тільки на день 15, у той час як група 7, що отримала 2 мг/кг CDDP в комбінації з 20 мг/кг SCV-07, стійко виявляла статистично значуще зниження в вазі тіла по відношенню до групи 1 з дня 3 і далі.

[0090] Дані вимірів пухлин показали, що середні об'єми пухлин групи 2 та групи 3 були статистично значуще меншими, ніж такі групи 1 на день 6. На дні 8, 10, 12 і 14 середні об'єми пухлин всіх груп були статистично значуще меншими, ніж групи 1. На день 16 середні ваги пухлини всіх лікувальних груп були нижче ніж групи 1. Інгібування пухлин, розраховане походячи з ваги пухлини, дорівнювало 58,90 % ($p < 0,01$), 77,35 % ($p < 0,01$), 16,84 % ($p < 0,05$), 37,45 % ($p < 0,01$), 40,81 % ($p < 0,01$) та 56,13 % ($p < 0,01$) для групи 2, групи 3, групи 4, групи 5, групи 6 та групи 7, відповідно.

[0091] Таким чином, модель пухлини, використана в даному дослідженні, була дійсною, тому що ліки позитивного контролю CDDP ефективно зменшували ріст пухлини. Лікування з SCV-07 (10 мг/кг або 20 мг/кг) інгібувало ріст пухлини, що відображувалося меншими об'ємами пухлин та нижчими вагами пухлин в цих групах по відношенню до таких контрольної групи наповнювача. Лікувальні схеми SCV-07 (10 або 20 мг/кг) в комбінації з CDDP (2 мг/кг) призвели до більш високого інгібування росту пухлини, ніж лікування тільки SCV-07, але без підвищеної протипухлинної ефективності, в порівнянні з тільки CDDP (без адитивного ефекту).

Введення

[0092] Дане дослідження було розроблено для оцінки протипухлинного ефекту SCV-07, застосованого поодиноко або в комбінації з CDDP в моделі мишачого раку легенів Льюїса (LLC) для того, щоб дослідити його терапевтичний потенціал для лікування раку легенів. CDDP також застосовували як ліки позитивного контролю для підтвердження моделі раку.

Матеріали та способи

Предмети тесту та контролю

[0093] PBS використовували як предмет негативного контролю (наповнювач), а CDDP як позитивний контроль. CDDP придбали у PUMC лікарні. Вироблений Qilu Pharmaceutical Co., LTD, кожна пробірка лікарського препарату містить 10 мг CDDP порошку. Перед застосуванням PBS додавали до однієї пробірки CDDP для досягнення відповідного рівня дози як вказано в таблиці складу дози (Таблиця 3.1). Склад витримували на льоді, захищали від світла, та негайно використовували. Предмет тесту (SCV-07) розчиняли в PBS для досягнення відповідних рівнів доз, як вказано в таблиці 1; витримували на льоді, захищали від світла та використовували протягом одного тижня.

Таблиця 3.1

Склад доз

| Лікування | Рівень дози (мг/кг) | Об'єм дози (мл/кг) | Концентрація (мг/мл) |
|-----------|---------------------|--------------------|----------------------|
| SCV-07 | 10 | 5 | 2 |
| | 20 | 5 | 4 |
| CDDP | 2 | 5 | 0,4 |
| | 6 | 5 | 1,2 |

Тестова система та утримання тварин

Клітини мишачого раку легенів (LLC)

- 5 [0094] Клітини мишачого раку легенів Льюїсу отримали від Cell Culture Center of Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS; Beijing, P. R. China). Ракові клітини адаптували в C57BL/6 мишах перед використанням в експерименті. Зверніться до розділу 4.3.1 для подробиць по клітинній адаптації.

Тестова система

- 10 [0095] Тридцять п'ять самців та тридцять п'ять самок здорових, не підданих впливу C57BL/6 мишей отримали з Institute of Laboratory Animal Science, CAMS, Beijing, P. R. China. Тварини були віком шість тижнів та важили від 18 до 22 грам на початку дослідження.

Утримання тварин

- 15 [0096] Тварин помістили групою в автоклавовані клітки комірок з автоклавованими деревними трісками як підстилки. Температуру кімнати тварини підтримували при 22-25 °C та відносну вологість підтримували при 40-60 %. Цикл 12-годин світла/12-годин темряви підтримували крім тих випадків, коли переривали подіями, пов'язаними з дослідженням. Тварин годували скільки завгодно стерилізованою водою та Beijing KeAoXieLi Rodent Diet (схвалена). Всі тварини були акліматизовані протягом 3 днів перед прищепленням.

- 20 Експериментальні методики

Адаптація пухлинних клітин

- 25 [0097] Одну пробірку LLC клітин видалили з вихідного розчину рідкого азоту та помістили в 37 °C водяну баню. Злегка помішували обертальними рухами, доки не розтопили вміст пробірки. Застосовуючи асептичну методику культури тканини, клітини центрифугували за допомогою TD5A-WS центрифуги при 1000 rpm (обертів за хвилину), 20-25 °C протягом 5 хвилин. Після центрифугування клітини суспендували в 0,1-0,5 мл фізіологічного розчину (NS), а потім вводили підшкірно в 10 мишей (0,1 мл/мишу, приблизно 1×10^6 клітин).

- 30 Після 1 або 2 тижнів, коли діаметр пухлини був приблизно 1 см, тварин присипляли надмірною дозою CO₂ та пухлини вирізали. Методику повторювали з іншими 20 мишами для створення достатньої кількості LLC клітин з адекватним приживанням трансплантата.

Прищеплення пухлинних клітин

[0098] На день імплантації пухлини приблизно $1,2 \times 10^6$ клітин в 0,1 мл були введені підшкірно на правій пахвовій області кожної миші. День імплантації пухлини визначали як день 0.

План дослідження та лікувальна схема

- 35 [0099] На день 1, тварин випадково розподілили в різні групи, підібрані за вагою, та почали дозування, застосовуючи режим відповідно до таблиці 3.2. Коротко, SCV-07 застосовували один раз щоденно підшкірною ін'єкцією протягом 14 днів поспіль на місті, що відмінне від такої імплантації пухлинних клітин, у той час як CDDP внутрішньочеревно застосовували на дні 1, 6 та 12.

- 40 Оцінка протипухлинного ефекту

[00100] 3 дня 1 по день 14 смертність та захворюваність перевіряли двічі на день, ваги тіл записували один раз кожні 3 дні та пухлини вимірювали, застосовуючи циркуль, один раз кожні 2 дні. Наприкінці дослідження (день 16) тварин присипляли CO₂ асфіксією та пухлини вирізали та зважували.

- 45 Об'єм пухлини розраховували, застосовуючи наступну формулу:

Об'єм пухлини=Довжина×Ширина×Ширина/2

Інгібування об'єму пухлини (PI) розраховували відповідно до формули нижче:

$PO(OP) = (OP_{\text{наповнювач}} - OP_{\text{що лікували ліками}}) / OP_{\text{наповнювач}} \times 100\%$

- 50 [00101] Де ОП є об'ємом пухлини на день виміру, "наповнювач" позначає групу, яка отримувала PBS, та "що лікували ліками" позначає групи, які отримували SCV-07 та/або CDDP.

[00102] Протипухлинний ефект SCV-07, застосованого поодиноці або в комбінації з CDDP, також оцінювали за вагою пухлини. Вагу пухлини кожної миші записували після евтаназії, та відсоткове інгібування ваги пухлини розраховували відповідно до формула нижче:

$$PI(В\%)=\frac{В\%_{\text{наповнювач}}-В\%_{\text{що лікували ліками}}}{В\%_{\text{наповнювач}}}\times 100\%$$

5 Середнє та стандартне відхилення розраховували, за допомогою Excel.

Таблиця 3.2

Лікувальна схема та план дослідження

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин | Дні дозування | День розтину труп |
|-------------|-----------------------|--|------------------|---------------|-------------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | Дні 1-14 | День 16 |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг, ір, на дні 1,6 і 12 | 10 | | |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг, ір, на дні 1, 6 і 12 | 10 | | |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно | 10 | | |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07, 20 мг/кг, sc, щоденно | 10 | | |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг, sc, щоденно+CDDP 2 мг/кг, ір, на дні 1, 6 і 12 | 10 | | |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг, sc, щоденно+CDDP 2 мг/кг, ір, на дні 1,6 і 12 | 10 | | |

Статистичний аналіз

10 [00103] Порівняння між групами проводили відносно об'єму пухлини, ваги пухлини та ваги тіла, застосовуючи тест Ст'юдента. Р значення менші ніж 0,05 розглядали як статистично значущі.

Результати та обговорювання

Смертність

15 [00104] Протягом всього дослідження жодна тварина не померла.

Розмір пухлини

20 [00105] Необроблені дані вимірювання розміру пухлини зведені в додатках 3.1-3.14. Розраховані середні об'єми пухлин та статистичні результати тестування кожної лікувальної групи проти групи наповнювача зведені в таблицях 3-9. Пухлини були не вимірні в будь-якій групі на день 2. На день 4 середні об'єми пухлин у всіх групах, крім групи 4, були статистично значуще менші, ніж такі групи 1 (наповнювач-контроль). На день 6 тільки група 2 та група 3 показала менші середні об'єми пухлин. На дні 8, 10, 12 та 14 середні об'єми пухлини всіх груп були статистично значуще меншими, ніж групи 1.

Вага пухлини

25 [00106] Необроблені дані ваг пухлин, виміряних на день 16, зведені в додатку 3.15. Розраховані значення процентного інгібування (PI), походячи з ваги пухлини, та результати статистичного порівняння між кожними лікувальними групами та групою наповнювача зведені в таблиці 3.10. Як показано в таблиці 3.10, середні ваги пухлини всіх лікувальних груп були нижчі, ніж такі групи наповнювача. PI значення групи 2, групи 3, групи 4, групи 5, групи 6 та групи 7 дорівнювали 58,90 % (p<0,01), 77,35 % (p<0,01), 16,84 % (p<0,05), 37,45 % (p<0,01), 40,81 % (p<0,01) та 56,13 % (p<0,01), відповідно. Хоча групи комбінованого лікування (тобто групи 6 та 7) мали вищі PI значення, ніж відповідні групи (тобто групи 4 та 5), які отримували тільки SCV-07 лікування, ці PI значення не були вищими ніж такі групи 2, які отримували тільки CDDP лікування. Не було статистично значущих різниць в PI між будь-якою з комбінаційних лікувальних груп і групою тільки CDDP лікування (група 2), вказуючи на відсутність адитивного ефекту при застосуванні CDDP в комбінації з SCV-07.

Вага тіла

35 [00107] Необроблені дані вимірів ваги тіла приведені в додатках 3.16-3.21. Результати статистичного порівняння кожної лікувальної групи проти групи наповнювача зведені в таблицях 3.11-3.16.

[00108] Як показано в таблицях 3.11-3.16, не було статистично значущих різниць між кожною з лікувальних груп та контрольною групою наповнювача на день 0. На день 3 група 3 (CDDP 6 мг/кг) і група 7 (CDDP 2 мг/кг+SCV-07 20 мг/кг) проявили зниження в вагах тіл на 9,33 % ($P<0,01$) та 8,31 % ($P<0,01$), відповідно, по відношенню до групи наповнювача. Не було статистично значущих різниць в вазі тіла для інших груп в порівнянні до групи наповнювача. На день 6 ваги тіл груп 3 та 7 були на 10,45 % ($p<0,01$) та 6,58 % ($p<0,01$) нижчими ніж групи наповнювача. На день 9 ваги тіл груп 3, 6 та 7 були на 14,51 % ($p<0,01$), 8,70 % ($p<0,05$) та 11,41 % ($p<0,01$) нижчими ніж групи наповнювача, відповідно. На день 12 ваги тіл груп 3 та 7 були на 13,62 % ($P<0,01$) та 6,65 % ($P<0,05$) нижчими ніж групи наповнювача, відповідно. На день 15 ваги тіл груп 2, 3, 6 та 7 були на 12,51 % ($p<0,01$), 24,38 % ($P<0,01$), 10,42 % ($P<0,05$) та 14,56 % ($P<0,01$) нижчими ніж групи наповнювача, відповідно. Протягом всього ходу дослідження не було статистично значущих різниць в вагах тіл груп 4 та 5, які отримували тільки SCV-07 лікування, вказуючи на те, що SCV-07 не має значущого ефекту на вагу тіла тварини при використанні окремо. Навпаки, CDDP лікування було пов'язано з втратою ваги тіла, та спостереження були особливо помітні в групі 3, групі, яка отримувала високу дозу (6 мг/кг) CDDP. Комбіноване застосування CDDP з SCV-07 не пом'якшувало втрату ваги, але могло, насправді, зробити CDDP-пов'язану втрату ваги більш помітною. Найбільшу втрату ваги помітили в групі 7, групі, яка отримувала CDDP в комбінації з високою дозою SCV-07, ніж в групі 2, котра отримала тільки CDDP.

Висновки та обговорення

[00109] На закінчення, модель пухлини, застосована в даному дослідженні, була дійсною, тому що ріст пухлини інгібувався CDDP ліками позитивного контролю. Щоденне застосування предмету тесту SCV-07 в 10 мг/кг та 20 мг/кг було ефективним проти росту пухлини. Середні об'єми пухлин у тварин всіх груп, що лікували SCV-07, були значуще зменшені в порівнянні з такими контрольною групою наповнювача від дня 8 і далі. Ваги пухлини, які вимірювали на день 16, були також значуще зменшені в групах, які отримували 10 мг/кг або 20 мг/кг тільки SCV-07 та в групах, які отримували комбінаційну терапію. Комбіноване застосування 10 мг/кг або 20 мг/кг SCV-07 з 2 мг/кг CDDP давало 40,81 % та 56,13 % інгібування росту пухлини в порівнянні до 16,84 % та 37,45 % інгібування, отриманого при застосуванні 10 мг/кг або 20 мг/кг тільки SCV-07, та 58,90 % і 77,35 % інгібування, отриманого при застосуванні 2 мг/кг або 6 мг/кг тільки CDDP. Ці результати означають, що комбіноване застосування SCV-07 і CDDP не давало адитивного ефекту щодо інгібування росту пухлини.

[00110] Середні ваги тіл в CDDP лікувальних групах були значуще зменшені, вказуючи на токсичний ефект. При застосуванні окремо SCV-07 не викликав будь-яку статистично значущу втрату ваг тіл у всіх груп, яких лікували SCV-07, вказуючи на те, що SCV-07 не мав ефекту на вагу тіла тварини. Проте, коли SCV-07 застосовують в комбінації з CDDP, це може підсилити CDDP-пов'язану втрату ваги, як наприклад, вищі втрати ваги помітили в групі 7, групі, яка отримувала CDDP в комбінації з вищою дозою SCV-07 протягом всього ходу дослідження.

Таблиці

Таблиця 3.3

Середній об'єм пухлини (см³) на день 2

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (ОП) | P значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 0 | - | - |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 0 | - | - |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 0 | - | - |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 0 | - | - |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 0 | - | - |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0 | - | - |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0 | - | - |

Таблиця 3.4

Середній об'єм пухлини (см³) на день 4

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (ОП) | Р значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 0,007±0,0024 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,000±0,0006 | 93,90 | 0,0000 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 0,000±0,0002 | 98,66 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 0,006±0,0040 | 16,97 | 0,3989 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 0,004±0,0016 | 42,01 | 0,0032 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,004±0,0039 | 51,10 | 0,0168 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,003±0,0013 | 54,15 | 0,0002 |

Таблиця 3.5

Середній об'єм пухлини (см³) на день 6

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (ОП) | Р значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 0,071±0,0222 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,015±0,0072 | 78,57 | 0,0000 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 0,004±0,0039 | 93,76 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 0,096±0,0348 | -35,62 | 0,0689 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 0,069±0,0229 | 3,31 | 0,8185 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,069±0,0229 | 3,31 | 0,8185 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,055±0,0241 | 22,63 | 0,1384 |

Таблиця 3.6

Середній об'єм пухлини (см³) на день 8

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (ОП) | Р значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 0,449±0,0880 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,089±0,0458 | 80,19 | 0,0000 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 0,035±0,0291 | 92,13 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10мг/кг | 10 | 0,329±0,1108 | 26,73 | 0,0153 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 0,270±0,0929 | 39,73 | 0,0003 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,185±0,0504 | 58,70 | 0,0000 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,161±0,0449 | 64,12 | 0,0000 |

Таблиця 3.7

Середній об'єм пухлини (см) на день 10

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (ОП) | Р значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 1,102±0,2442 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,221±0,0873 | 79,98 | 0,0000 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 0,092±0,0658 | 91,67 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 0,695±0,2090 | 36,92 | 0,0008 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 0,621±0,1795 | 43,70 | 0,0001 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,402±0,1256 | 63,55 | 0,0000 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,393±0,0892 | 64,37 | 0,0000 |

Таблиця 3.8

Середній об'єм пухлини (см³) на день 12

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (ОП) | Р значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 1,565±0,3264 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,481±0,0951 | 69,28 | 0,0000 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 0,185±0,1165 | 88,16 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 1,081±0,3261 | 30,92 | 0,0038 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 0,902±0,3294 | 42,41 | 0,0003 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,649±0,1757 | 58,55 | 0,0000 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,648±0,2096 | 58,58 | 0,0000 |

Таблиця 3.9

Середній об'єм пухлини (см³) на день 14

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (ОП) | Р значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 2,388±0,5225 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,802±0,0858 | 66,44 | 0,0000 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 0,374±0,2229 | 84,35 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 1,467±0,3658 | 38,58 | 0,0002 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 1,259±0,2956 | 47,30 | 0,0000 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 1,027±0,2889 | 57,01 | 0,0000 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 0,907±0,2647 | 62,03 | 0,0000 |

Таблиця 3.10

Середня вага пухлини (г) на день 16

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Вага пухлини (середнє±SD) | PI (ВП) | P значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 4,08±0,6159 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 1,68±0,4358 | 58,90 | 0,0000 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 0,92±0,4679 | 77,35 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 3,39±0,5793 | 16,84 | 0,0193 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 2,55±0,4791 | 37,45 | 0,0000 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 2,42±0,4954 | 40,81 | 0,0000 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 1,79±0,5690 | 56,13 | 0,0000 |

Таблиця 3.11

Середня вага тіла (г) на день 0

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (ВТ) | P значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 17,40±0,8069 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 17,52±0,9402 | -0,69 | 0,7629 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 17,57±0,8970 | -0,98 | 0,6612 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 17,39±0,7156 | 0,06 | 0,9769 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 17,15±0,5442 | 1,44 | 0,4272 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 17,10±0,9250 | 1,72 | 0,4496 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 16,97±0,6019 | 2,47 | 0,1935 |

Таблиця 3.12

Середня вага тіла (г) на день 3

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (BT) | P значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 17,57±0,8486 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 16,56±1,4592 | 5,75 | 0,0747 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 15,93±1,5762 | 9,33 | 0,0096 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 17,67±0,7469 | -0,57 | 0,7829 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 17,52±0,3676 | 0,28 | 0,8662 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 16,65±1,3277 | 5,24 | 0,0814 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 16,11±0,9061 | 8,31 | 0,0016 |

Таблиця 3.13

Середня вага тіла (г) на день 6

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (BT) | P значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 18,09±0,7795 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 17,52±1,2639 | 3,15 | 0,2405 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 16,20±1,1402 | 10,45 | 0,0004 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 18,12±0,6250 | -0,17 | 0,9254 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 17,88±0,4492 | 1,16 | 0,4700 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 17,51±1,2512 | 3,21 | 0,2294 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 16,90±1,0088 | 6,58 | 0,0085 |

Таблиця 3.14

Середня вага тіла (г) на день 9

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (BT) | P значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 18,40±0,8511 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 17,74±1,0926 | 3,59 | 0,1492 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 15,73±0,7558 | 14,51 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 18,59±0,6173 | -1,03 | 0,5748 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 18,24±0,5522 | 0,87 | 0,6240 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 16,08±1,5463 | 8,70 | 0,0103 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 16,30±0,7394 | 11,41 | 0,0000 |

Таблиця 3.15

Середня вага тіла (г) на день 12

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (BT) | P значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 19,24±1,4789 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 18,23±1,8233 | 5,25 | 0,1905 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 16,62±1,6164 | 13,62 | 0,0014 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 18,89±1,0429 | 1,82 | 0,5484 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 19,12±0,8522 | 0,62 | 0,8266 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 18,29±1,9116 | 4,94 | 0,2298 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 17,96±1,1862 | 6,65 | 0,0468 |

Таблиця 3.16

Середня вага тіла (г) на день 15

| Номер групи | Назва групи | Лікування | Кількість тварин, що вижили | Об'єм пухлини (середнє±SD) | PI (BT) | P значення |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | PBS | 10 | 20,06±1,2057 | | |
| 2 | Позитивний контроль 1 | CDDP 2 мг/кг | 10 | 17,55±1,6216 | 12,51 | 0,0010 |
| 3 | Позитивний контроль 2 | CDDP 6 мг/кг | 10 | 15,17±1,9810 | 24,38 | 0,0000 |
| 4 | Предмет тесту 1 | SCV-07 10 мг/кг | 10 | 19,01±1,1939 | 5,23 | 0,0661 |
| 5 | Предмет тесту 2 | SCV-07 20 мг/кг | 10 | 19,31±0,8723 | 3,74 | 0,1284 |
| 6 | Комбінація 1 | SCV-07, 10 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 17,97±1,9647 | 10,42 | 0,0102 |
| 7 | Комбінація 2 | SCV-07, 20 мг/кг+CDDP 2 мг/кг | 10 | 17,14±1,1394 | 14,56 | 0,0000 |

Додаток 3.1: Вимірювання пухлин (см) на день 2

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

- Не виміряно

Додаток 3.2: Об'єми пухлин* (см³) на день 2

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | Наповнювач-контроль | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринахШирина/2", походячи з даних, наведених в додатку 3.1

Додаток 3.3: Вимірювання пухлин (см) на день 4

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.26 | 0.26 | 0.26 | 0.26 | 0.26 | 0.26 | 0.26 | 0.26 | 0.26 | 0.26 | 0.27 | 0.27 | 0.26 | 0.26 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | - | - | - | - | 0.1 | 0.1 | - | - | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.16 | 0.16 | - | - |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0.1 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.24 | 0.24 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.26 | 0.26 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.17 | 0.17 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.11 | 0.11 | 0.2 | 0.2 | 0.11 | 0.11 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.21 | 0.21 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.15 | 0.15 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 |

- Не виміряно

Додаток 3.4: Об'єми пухлин* (см³) на день 4

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|-----------|--------|-----------|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.008788 | 0.008788 | 0.008788 | 0.008788 | 0.008788 | 0.0098415 | 0.008788 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 0 | 0 | 0.0005 | 0 | 0.0005 | 0.0005 | 0.0005 | 0.0005 | 0.002048 | 0 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0 | 0 | 0 | 0.0005 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0005 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 0.004 | 0.0135 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.0135 | 0.006932 | 0.004 | 0.004 | 0.004 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.008788 | 0.004 | 0.004 | 0.0024565 | 0.004 | 0.004 | 0.004 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.0006655 | 0.004 | 0.0006655 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.0046305 | 0.0135 | 0.0005 | 0.0005 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.0016875 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.0005 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринахШирина/2", походячи з даних, наведених в додатку 3.3

Додаток 3.5: Вимірювання пухлин (см) на день 6

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|------|------|-----|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.54 | 0.54 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.53 | 0.53 | 0.52 | 0.52 | 0.5 | 0.5 | 0.59 | 0.59 | 0.6 | 0.6 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.35 | 0.35 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.18 | 0.18 | 0 | 0 | 0.2 | 0.2 | 0.25 | 0.25 | 0 | 0 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.7 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |

5

Додаток 3.6: Об'єми пухлин* (см³) на день 6

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|----------|----------|--------|-----------|--------|-----------|-----------|--------|-----------|--------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.078732 | 0.055296 | 0.032 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0744385 | 0.070304 | 0.0625 | 0.1026895 | 0.108 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 0.0135 | 0.032 | 0.0135 | 0.004 | 0.0135 | 0.0135 | 0.0214375 | 0.0135 | 0.0135 | 0.0135 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.002916 | 0 | 0.004 | 0.0078125 | 0 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.0135 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 0.0625 | 0.108 | 0.108 | 0.0625 | 0.108 | 0.108 | 0.0625 | 0.1715 | 0.108 | 0.0625 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 0.0625 | 0.0625 | 0.108 | 0.0625 | 0.032 | 0.0625 | 0.0625 | 0.108 | 0.0625 | 0.0625 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.108 | 0.0625 | 0.108 | 0.032 | 0.0625 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.032 | 0.0625 | 0.0625 | 0.108 | 0.032 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.032 | 0.032 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринахШирина/2", походячи з даних, наведених в додатку 3.5

Додаток 3.7: Вимірювання пухлин (см) на день 8

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | 1 | 1 | 0.9 | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.3 | 0.3 | 0 | 0 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 0.7 | 0.7 | 1 | 0.9 | 1 | 1 | 0.8 | 0.8 | 0.87 | 0.87 | 1 | 1 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.89 | 0.89 | 0.6 | 0.6 | 0.9 | 0.9 | 0.7 | 0.7 | 0.9 | 0.9 | 0.7 | 0.7 | 0.87 | 0.87 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 0.7 | 0.7 | 0.9 | 0.8 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |

Додаток 3.8: Об'єми пухлин* (см³) на день 8

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|--------|-----------|--------|-----------|-----------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.5 | 0.3645 | 0.256 | 0.3645 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.108 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.1715 | 0.1715 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.0135 | 0 | 0.0135 | 0.0135 | 0 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 0.1715 | 0.3969 | 0.5 | 0.256 | 0.3292515 | 0.5 | 0.256 | 0.3645 | 0.256 | 0.256 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 0.256 | 0.3292515 | 0.256 | 0.3524845 | 0.108 | 0.3645 | 0.1715 | 0.3645 | 0.1715 | 0.3292515 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.1715 | 0.1715 | 0.1715 | 0.1715 | 0.1715 | 0.256 | 0.1715 | 0.288 | 0.108 | 0.1715 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.108 | 0.1715 | 0.1715 | 0.256 | 0.108 | 0.1715 | 0.1715 | 0.1715 | 0.108 | 0.1715 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринихШирини/2", походячи з даних, наведених в додатку 3.7

Додаток 3.9: Вимірювання пухлин (см) на день 10

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|------|------|-----|-----|------|------|------|------|-----|-----|------|------|-----|------|------|------|------|------|-----|------|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 1.2 | 1.3 | 1.4 | 1.4 | 1.3 | 1.5 | 1.25 | 1.25 | 1.4 | 1.4 | 1.3 | 1.3 | 1.4 | 1.4 | 1.3 | 1.3 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.5 | 0.5 | 0 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 1 * | 1 | 1.1 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1 | 1 | 1.23 | 1.23 | 1 | 1 | 0.9 | 0.9 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 1.09 | 1.11 | 1.2 | 1.1 | 1.05 | 1.05 | 1.1 | 1.1 | 0.8 | 0.8 | 1.19 | 1.2 | 0.9 | 0.9 | 1.1 | 1.1 | 1 | 1.2 | 1.1 | 1.23 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.9 | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.97 | 1.1 | 0.9 | 0.9 | 1 | 1 | 0.9 | 0.9 | 1.1 | 1.1 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.9 | 1.1 | 0.9 | 0.9 | 1 | 1 | 1 | 1.12 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.99 | 0.9 | 0.9 | 0.85 | 0.85 | 0.9 | 0.9 |

5

Додаток 3.10: Об'єми пухлин* (см³) на день 10

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|-----------|----------|-----------|----------|--------|-----------|---------|-----------|-----------|---------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 0.864 | 0.6655 | 0.936 | 1.372 | 1.2675 | 0.9765625 | 1.372 | 1.0985 | 1.372 | 1.0985 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 0.108 | 0.1715 | 0.1715 | 0.256 | 0.1715 | 0.1715 | 0.1715 | 0.256 | 0.3645 | 0.3645 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.0625 | 0 | 0.0625 | 0.0625 | 0 | 0.108 | 0.108 | 0.1715 | 0.1715 | 0.1715 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 0.5 | 0.702464 | 0.864 | 0.864 | 0.864 | 0.864 | 0.5 | 0.9304335 | 0.5 | 0.3645 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 0.6593955 | 0.7018 | 0.5788125 | 0.6655 | 0.256 | 0.84966 | 0.3645 | 0.6655 | 0.72 | 0.74415 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.3645 | 0.256 | 0.3645 | 0.517495 | 0.3645 | 0.5 | 0.3645 | 0.6655 | 0.256 | 0.3645 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.4455 | 0.3645 | 0.5 | 0.56 | 0.256 | 0.3645 | 0.40095 | 0.3645 | 0.3070625 | 0.3645 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринихШирини/2", походячи з даних, наведених в додатку 3.9

Додаток 3.11: Вимірювання пухлин (см) на день 12

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|-----|------|-----|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | 1.4 | 1.4 | 1.3 | 1.4 | 1.4 | 1.5 | 1.6 | 1.6 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.6 | 1.6 | 1.3 | 1.3 | 1.4 | 1.4 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 1 | 1 | 1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.7 | 0.7 | 0.3 | 0.3 | 0.7 | 0.7 | 0.6 | 0.6 | 0.1 | 0.1 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 1.25 | 1.2 | 1.4 | 1.4 | 1.5 | 1.5 | 1.3 | 1.3 | 1.25 | 1.5 | 1.3 | 1.3 | 1.2 | 1.2 | 1.36 | 1.36 | 1.2 | 1.2 | 1 | 1 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 1.29 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1 | 1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.3 | 1.3 | 1.5 | 1.5 | 1.25 | 1.3 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 1 | 1 | 0.9 | 0.9 | 1 | 1 | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.07 | 1 | 1.1 | 1.1 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 1.1 | 1.2 | 1.1 | 1 | 1.3 | 1.3 | 1.2 | 1.21 | 0.9 | 1 | 1 | 1 | 1.1 | 1.1 | 1 | 1 | 1.1 | 1.1 | 1 | 1 |

Додаток 3.12: Об'єми пухлин* (см³) на день 12

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|--------|--------|---------|--------|----------|--------|--------|----------|--------|----------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 1.372 | 1.183 | 1.47 | 2.048 | 1.6875 | 1.6875 | 1.6875 | 2.048 | 1.0985 | 1.372 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.3645 | 0.3645 | 0.3645 | 0.5 | 0.55 | 0.6655 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.1715 | 0.0135 | 0.1715 | 0.108 | 0.0005 | 0.256 | 0.256 | 0.256 | 0.256 | 0.3645 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 0.9 | 1.372 | 1.6875 | 1.0985 | 1.171875 | 1.0985 | 0.864 | 1.257728 | 0.864 | 0.5 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 0.9288 | 0.864 | 0.726 | 0.864 | 0.5 | 0.6655 | 0.6655 | 1.0985 | 1.6875 | 1.015625 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.5 | 0.3645 | 0.5 | 0.864 | 0.6655 | 0.864 | 0.6655 | 0.864 | 0.535 | 0.6655 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.726 | 0.55 | 1.10019 | 0.8712 | 0.405 | 0.5 | 0.6655 | 0.5 | 0.6655 | 0.5 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринахШирина/2", походячи з даних, наведених в додатку 3.11

Додаток 3.13: Вимірювання пухлин (см) на день 14

| Група | Лікування | F1 | | F2 | | F3 | | F4 | | F5 | | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | | M5 | |
|-------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|------|-----|-----|------|------|------|------|
| | | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш | Д | Ш |
| 1 | Наповнювач-контроль | 1.7 | 1.7 | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.7 | 1.9 | 1.9 | 1.9 | 1.8 | 1.6 | 1.6 | 1.7 | 1.7 | 1.6 | 1.6 | 1.5 | 1.5 | 1.7 | 1.7 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 1.18 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.3 | 1.21 | 1.21 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.8 | 0.8 | 0.6 | 0.6 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.4 | 0.4 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 1.4 | 1.4 | 1.5 | 1.5 | 1.6 | 1.7 | 1.5 | 1.5 | 1.38 | 1.4 | 1.55 | 1.5 | 1.36 | 1.36 | 1.4 | 1.4 | 1.33 | 1.33 | 1.2 | 1.2 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 1.3 | 1.3 | 1.4 | 1.4 | 1.3 | 1.3 | 1.4 | 1.4 | 1.2 | 1.2 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.6 | 1.3 | 1.3 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 1.2 | 1.2 | 1 | 1 | 1.2 | 1.2 | 1.4 | 1.4 | 1.3 | 1.3 | 1.4 | 1.4 | 1.3 | 1.3 | 1.4 | 1.4 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 1.3 | 1.4 | 1.2 | 1.2 | 1.4 | 1.4 | 1.3 | 1.4 | 1 | 1.1 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |

5

Додаток 3.14: Об'єми пухлин* (см³) на день 14

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|--------|--------|--------|---------|---------|---------------|----------|--------|---------------|---------------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 2.4565 | 2.048 | 2.176 | 3.4295 | 3.078 | 2.048 | 2.4565 | 2.048 | 1.6875 | 2.4565 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 0.864 | 0.864 | 0.6655 | 0.83544 | 0.6655 | 0.859685 4 | 0.726 | 0.864 | 0.7865 | 0.885780 5 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.256 | 0.108 | 0.256 | 0.256 | 0.032 | 0.6655 | 0.6655 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 1.372 | 1.6875 | 2.176 | 1.6875 | 1.33308 | 1.74375 | 1.257728 | 1.372 | 1.176318 5 | 0.864 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 1.0985 | 1.372 | 1.0985 | 1.372 | 0.864 | 1.0985 | 1.0985 | 1.6875 | 1.8 | 1.0985 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 0.864 | 0.5 | 0.864 | 1.372 | 1.0985 | 1.372 | 1.0985 | 1.372 | 0.864 | 0.864 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 1.183 | 0.864 | 1.372 | 1.183 | 0.55 | 0.726 | 0.864 | 0.6 | 0.864 | 0.864 |

* Об'єми пухлин розраховували з використанням формули "Об'єм пухлини=ДовжинахШиринахШирина/2", походячи з даних, наведених в додатку 3.13

Додаток 3.15: Ваги пухлин (г) на день 16

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 4.75 | 5.1 | 3.9 | 4.3 | 2.98 | 3.83 | 4.6 | 3.68 | 3.73 | 4 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 1.56 | 0.7 | 1.3 | 1.9 | 1.68 | 1.89 | 1.6 | 2 | 2.3 | 1.82 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 0.3 | 0.5 | 0.9 | 0.4 | 0.78 | 1.1 | 1.2 | 1.9 | 1.2 | 0.9 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 3.38 | 4.1 | 4.4 | 3.9 | 3 | 3.4 | 3.02 | 3.27 | 3 | 2.49 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 2.54 | 3.3 | 2 | 3.2 | 2.49 | 2.55 | 2.46 | 1.85 | 3 | 2.18 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 2 | 3.2 | 1.8 | 2.5 | 2 | 3.14 | 2.32 | 2.11 | 2.85 | 2.21 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 1.62 | 2.4 | 2.7 | 2.7 | 1.48 | 1.59 | 1.32 | 1.23 | 1.47 | 1.42 |

Додаток 3.16: Ваги пухлин (г) на день 0

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 17.4 | 18.2 | 16 | 16.7 | 16.8 | 18.2 | 18 | 18.5 | 17.2 | 17 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 17.6 | 17.2 | 17.5 | 16.3 | 15.7 | 17.5 | 18.2 | 18.5 | 18.7 | 18 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 17.9 | 16.2 | 17.5 | 17 | 16 | 18.1 | 18 | 18.7 | 19.3 | 18 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 17 | 16.7 | 17 | 17.3 | 16.3 | 18.4 | 17.9 | 18 | 17 | 18.3 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 16 | 17.2 | 17.3 | 17.5 | 16.7 | 17.8 | 16.8 | 17.1 | 17.3 | 17.8 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 17.5 | 16.5 | 16 | 16 | 16.6 | 18.5 | 18 | 17.3 | 18.2 | 16.4 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 16 | 17.2 | 16.4 | 16.5 | 16.8 | 16.7 | 17.2 | 17.6 | 18 | 17.3 |

Додаток 3.17: Ваги пухлин (г) на день 3

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 17.6 | 18.4 | 16 | 16.9 | 17 | 18.4 | 18 | 18.8 | 17.4 | 17.2 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 15 | 16.2 | 16.6 | 14 | 15.2 | 17.1 | 18.4 | 18.3 | 17.6 | 17.2 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 14 | 14.1 | 15.5 | 15 | 14 | 17.2 | 16.9 | 17.5 | 17.9 | 17.2 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 17.6 | 16.8 | 16.8 | 18 | 16.7 | 18.6 | 18.2 | 18.3 | 17.2 | 18.5 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 17.4 | 17.6 | 17.5 | 17.9 | 17 | 18 | 17 | 17.3 | 17.5 | 18 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 17.1 | 15 | 16.3 | 15 | 14.7 | 18.3 | 17.5 | 17.6 | 18 | 17 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 15 | 17.1 | 15.2 | 15.4 | 16 | 15.1 | 16.4 | 16.4 | 17.4 | 17.1 |

5

Додаток 3.18: Ваги пухлин (г) на день 6

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 18.3 | 19 | 16.5 | 17.8 | 18.5 | 18.6 | 18.2 | 19 | 17.6 | 17.4 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 16.4 | 16.8 | 17.7 | 15.3 | 16.4 | 18.7 | 19 | 19 | 18.3 | 17.6 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 15 | 15.2 | 16 | 16.4 | 15 | 17.9 | 15.3 | 17.4 | 16 | 17.8 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 18 | 17.4 | 18.2 | 18.4 | 17.1 | 18.8 | 18.4 | 18.7 | 17.4 | 18.8 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 17.9 | 18.5 | 17.7 | 18.3 | 17.4 | 18.3 | 17.2 | 17.5 | 17.7 | 18.3 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 18 | 16 | 17.3 | 16.1 | 16.3 | 19 | 19 | 18.6 | 18.5 | 16.3 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 16.4 | 18.4 | 16.6 | 16.6 | 17.1 | 16 | 17 | 16 | 18.9 | 16 |

Додаток 3.19: Ваги пухлин (г) на день 9

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 19.1 | 19.2 | 16.7 | 17.8 | 18.2 | 19.2 | 18.5 | 19.3 | 18.4 | 17.6 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 16.8 | 16.8 | 18 | 16 | 17 | 18.9 | 19.1 | 19 | 18.4 | 17.4 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 15 | 15 | 15.5 | 16.2 | 15 | 16.4 | 15.2 | 17.3 | 16 | 15.7 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 19 | 18.5 | 18.6 | 18.8 | 17.1 | 19.1 | 18.8 | 19 | 18 | 19 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 18 | 18.5 | 17.1 | 18.9 | 18.7 | 18.7 | 17.7 | 18.1 | 18.1 | 18.6 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 18.2 | 16.5 | 17.3 | 16.3 | 16.8 | 19 | 18.9 | 15 | 15 | 15 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 16 | 17.1 | 16.4 | 16 | 17.4 | 15.7 | 17 | 15.8 | 15 | 16.6 |

Додаток 3.20: Ваги пухлин (г) на день 12

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 19.4 | 20 | 17 | 19.2 | 16.7 | 20.4 | 20.5 | 21.2 | 18.4 | 19.6 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 17.1 | 15.1 | 17.5 | 16.3 | 18 | 18.3 | 20 | 20 | 21 | 19 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 13.1 | 17 | 17 | 16 | 16 | 18.9 | 16 | 16.1 | 18.3 | 17.8 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 19.5 | 19 | 19.8 | 18.8 | 16.6 | 20 | 19 | 17.7 | 19.7 | 18.8 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 18.5 | 18.6 | 17.8 | 19.2 | 20 | 18 | 20 | 19.7 | 19.3 | 20.1 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 18.3 | 16.7 | 17.5 | 16.9 | 19.8 | 21.4 | 20 | 16.8 | 20 | 15.5 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 16.1 | 17.4 | 17.6 | 17.2 | 19 | 17.9 | 20.6 | 17.9 | 18.2 | 17.7 |

Додаток 3.21: Ваги пухлин (г) на день 15

| Група | Лікування | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|-------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | Наповнювач-контроль | 19.8 | 21 | 18.3 | 20.5 | 18.3 | 21.2 | 21.2 | 21.4 | 18.9 | 20 |
| 2 | CDDP 2 мг/кг | 15.2 | 15 | 17.6 | 16.8 | 17.5 | 17.1 | 19.3 | 18.5 | 20 | 18.5 |
| 3 | CDDP 6 мг/кг | 11.1 | 16.3 | 14.4 | 16.3 | 13.6 | 18.4 | 14.6 | 14.7 | 15.8 | 16.5 |
| 4 | SVC-07 10 мг/кг | 20.3 | 18.6 | 19.1 | 18.9 | 16 | 20.2 | 19.4 | 16.7 | 20 | 19.6 |
| 5 | SVC-07 20 мг/кг | 19 | 18.8 | 19.1 | 18.1 | 19.8 | 18.3 | 20.5 | 18.9 | 20 | 20.6 |
| 6 | SVC-07 10 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 18.1 | 16.4 | 17 | 15.8 | 19.1 | 21.4 | 20.1 | 16.8 | 19.4 | 15.6 |
| 7 | SVC-07 20 мг/кг + CDDP 2 мг/кг | 15.8 | 16.4 | 17.6 | 17.4 | 18.8 | 16.3 | 17.9 | 15.7 | 18.8 | 16.7 |

5

Приклад 4

In vitro ефекти SCV-07 на проліферацію клітинних ліній B16, LLC та RenCa

Скорочення

| | |
|------|---|
| 5-Fu | 5-флуороурацил |
| CV | коефіцієнт варіації |
| DMEM | Дульбекко модифіковане середовище Ігла |
| DMF | N, N-диметилформамід |
| DTIC | 5-(3,3-Диметил-1-триазеніл)імідазол-4-карбоксамід |
| FBS | ембріональна бичача сироватка |
| LLC | рак легенів Льюїса |
| MTT | бромід метилтіазолілдіфеніл-тетразолію |
| NA | не застосовний |
| ОЩ | оптична щільність |
| PBS | фосфатно-буферний розчин сольовий |
| RPMI | Roswell Park Memorial Institute |
| SD | стандартне відхилення |
| SDS | додецилсульфат натрію |
| SOP | стандартна процедура операцій |

VBI Vital Bridge (China), Inc
vs проти

Короткий опис

[00111] Дослідження було зроблено для оцінки *in vitro* цитотоксичного ефекту SCV-07 на клітини B16, LLC та RenCa.

[00112] Клітини B16, LLC або RenCa культивували в 96-ямкових планшетах у присутності SCV-07 або ліків позитивного контролю (тобто DTIC, 5-Fu та цисплатину) при 12 різних концентраціях, включаючи контрольне холосте випробування. Концентрації SCV-07 обирали, походячи з концентрації плазми, наближеної з ефективною дози попередніх досліджень *in vivo*. Концентрації 5-Fu та цисплатину обирали за їх відповідними значеннями IK_{50} (інгібуюча концентрація), наведених в літературі. Час інкубації SCV-07 і ліків позитивного контролю варіював від 24 до 72 годин. Інгібуючі ефекти ліків на клітинну проліферацію визначали MTT способом.

[00113] Лікування 5-Fu та цисплатину призвела до значущих цитотоксичних ефектів у відповідних клітинних лініях. Значення IK_{50} для 5-Fu для інгібування проліферації B16 клітин, як оцінили, дорівнює 0,26, 0,38 і 0,26 мкг/мл у трьох випробуваннях. В RenCa клітинах значення IK_{50} для 5-Fu, як оцінили, дорівнює 0,03, 0,04 та 0,04 мкг/мл в трьох випробуваннях. Значення IK_{50} для цисплатину для інгібування проліферації LLC клітин, як оцінили, дорівнює 3,26, 3,07 і 3,10 мкг/мл в трьох випробуваннях. SCV-07 у всіх тестових концентраціях (0,05-100 мкг/мл) не інгібували клітинну проліферацію в культивованих B16, LLC та RenCa клітинах. Значення IK_{50} для SCV-07 не отримали через відсутню відповідність його кривих концентрації-інгібування.

[00114] На закінчення, дане дослідження не демонструє SCV-07 *in vitro* цитотоксичні ефекти на культивовані B16, LLC і RenCa пухлинні клітини.

Введення

[00115] Метою дослідження було оцінити *in vitro* цитотоксичні ефекти SCV-07 на B16, LLC та RenCa клітини.

[00116] SCV-07 є імуномодулятором. В попередніх *in vivo* дослідженнях було продемонстровано інгібування росту пухлинних клітин (B16, LLC, or RenCa) підшкірно введених мишам⁽¹⁻³⁾. В даному дослідженні оцінювали *in vitro* цитотоксичні ефекти SCV-07 на ці лінії пухлинних клітин.

[00117] B16, LLC та RenCa клітини культивували в 96-ямкових планшетах у присутності SCV-07 або ліків позитивного контролю (DTIC, 5-Fu або цисплатин). Час інкубування ліків в різних клітинних лініях варіював від 24 до 72 годин. MTT випробування було використано для оцінювання інгібування клітинної проліферації.

Матеріали та способи

Матеріали

SCV-07

[00118] SCV-07 (партія № RR002101) був наданий спонсором. Початковий розчин SCV-07 з концентрацією 0,5 мг/мл отримували розчиненням 4,2 мг SCV-07 в 8,4 мл стерильного PBS Дульбекко (Invitrogen, кат. № 14190-144). Початковий розчин потім стерильно фільтрували, зберігали при 2-8 °C та захищали від світла фольгою. Перед використанням початковий розчин додатково розводили до різних концентрацій живильним середовищем для культур.

DTIC

[00119] DTIC придбали у Sigma (кат. № D2390, партія № 026K1363). Початковий розчин 10 мг/мл отримували розчиненням 8,8 мг DTIC в 500 мкл 0,1 N HCl, з наступним додаванням 380 мкл Milli-Q води. Після отримання початковий розчин стерильно фільтрували, зберігали при 2-8 °C та захищали від світла фольгою. Перед використанням початковий розчин додатково розводили до різних концентрацій живильним середовищем для культур.

5-FU

[00120] 5-Fu придбали у Sigma (кат. № F6627, партія № 125K1499). Початковий розчин 0,5 мг/мл отримували розчиненням 4,8 мг 5-Fu в 9,6 мл стерильного PBS Дульбекко (Invitrogen, кат. № 14190-144). Після отримання початковий розчин стерильно фільтрували, зберігали при 2-8 °C та захищали від світла фольгою. Перед використанням початковий розчин додатково розводили до різних концентрацій живильним середовищем для культур.

Цисплатин

[00121] Цисплатин придбали у Qilu Pharmaceutical Co. LTD. Початковий розчин 1 мг/мл отримували розчиненням 10 мг цисплатину в 10 мл стерильного PBS Дульбекко (Invitrogen, кат. № 14190-144). Після отримання початковий розчин стерильно фільтрували та зберігали при 2-8 °C. Перед застосуванням початковий розчин додатково розводили до різних концентрацій живильним середовищем для культур.

Інші матеріали

[00122] МТТ придбали у Sigma (кат. № M2128). FBS, пеніцилін-стрептоміцин, DMEM і RPMI-1640 середовище придбали у Invitrogen. Falcon® 96-ямкові плоскодонні планшети (BD, кат. № 353072) придбали у Fisher Scientific.

5 Тестові системи Клітинна культура B16

[00123] Клітинну лінію меланоми B16 отримали від Shanghai Cell Bank, Chinese Academy of Sciences. Клітини культивували в RPMI-1640 середовищі, доповненому 10 % FBS, 100 одиниць/мл пеніциліном і 100 мкг/мл стрептоміцином.

Клітинна культура LLC

10 [00124] Клітинну лінію LLC отримали від Shanghai Cell Bank, Chinese Academy of Sciences. Клітини культивували в DMEM, доповненому 10 % FBS, 100 одиниць/мл пеніциліном і 100 мкг/мл стрептоміцином.

Клітинна культура RenCa

15 [00125] Клітинну лінію RenCa отримали від Chinese Military Academy of Sciences. Клітини культивували в RPMI-1640 середовищі, доповненому 10 % FBS, 100 одиниць/мл пеніциліном і 100 мкг/мл стрептоміцином.

МТТ Випробування

20 [00126] МТТ випробування проводили відповідно до VBI SOP 65.026. Коротко, суспензії B16, LLC або RenCa клітин отримували з відповідним живильним середовищем для культур, описаним вище. Сто мкл клітинних суспензій засіяли в кожну ямку Falcon® 96-ямкових плоскодонних планшетів. Щільність засівання була 10000 клітин на ямку (для B16 та LLC клітинних ліній) або 7000 клітин на ямку (для RenCa клітинної лінії). Лікарську терапію проводили додаванням 25 мкл ліків в планшети, а потім інкубуванням планшетів при 37 °C з 5 % CO₂ протягом заздалегідь визначеного періоду часу (дивись таблицю 4.1 для подробиць про лікарську терапію). Ліки обробляли 12 концентраціями, включаючи контрольне холосте випробування, при цьому кожну концентрацію тестували чотири рази. Концентрації SCV-07 обирали, походячи з концентрацій плазми, наближеної з ефективної дози попередніх досліджень in vivo. Концентрації 5-Fu та цисплатину обирали за їх відповідними значеннями ІК₅₀, що наведені в літературі для відповідних клітинних ліній. Після лікарської терапії МТТ додавали до кожної ямки в кінцевій концентрації 1 мг/мл і продовжували інкубацію клітин протягом 4 годин. Наприкінці МТТ інкубації для розчинення формазану, перетвореного з МТТ життєздатними клітинами, додавали буфер екстракції, що містить SDS і DMF. Потім вимірюють ОЩ кожної ямки Тесап Infinite M200 планшет-рідером при 570 нм.

Таблиця 4.1

План лікарської терапії

| Клітинна лінія | Ліки | Тривалість (години) | Кінцеве і концентрація ліків (мкг/мл) | | | | | | | | | | | |
|----------------|-----------|---------------------|---------------------------------------|------|-----|-----|-----|---|----|----|----|-----|-----|-----|
| B16 | SCV-07 | 24 | 0 | 0,05 | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 50 | 100 |
| | DTIC | 24 | 0 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2,5 | 5 | 10 | 25 | 50 | 100 | 250 | 500 |
| | 5-Fu | 24 | 0 | 0,05 | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 50 | 100 |
| LLC | SCV-07 | 48 | 0 | 0,05 | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 50 | 100 |
| | Цисплатин | 48 | 0 | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 50 | 100 | 200 |
| RenCa | SCV-07 | 72 | 0 | 0,05 | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 50 | 100 |
| | 5-Fu | 72 | 0 | 0,05 | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 50 | 100 |

35 Аналізи даних

Розрахунок середнього та SD

[00127] Необроблені дані ОЩ імпортували в Microsoft Excel для розрахунку середнього та SD.

40 Розрахунок ІК₅₀

[00128] ІК₅₀ для інгібування клітинної проліферації розраховували за допомогою Prism 5.01 (GraphPad Software, Inc). Концентрації ліків, що призвели до вбивства клітин, були виключені з визначення ІК₅₀- ІК₅₀ оцінювали з використанням формули нижче:

$$Y = \text{Верх} + \frac{\text{Верх} - \text{Низ}}{1 + 10^{(X - \text{LogIK}_{50})}}$$

Тут X позначає концентрацію ліків, а Y відповідну ОЩ. Низ позначає теоретично найнижчу ОЩ (відповідно до максимального інгібування клітинного росту), в той час як Верх представляє теоретично найвищу ОЩ. IK_{50} представляє концентрацію ліків, що дає 50 % реакцію. Після введення всіх X і Y значень, значення Низ, Верх і IK_{50} автоматично визначались програмою шляхом підгонки до вбудованої моделі інгібування (тобто Log [Інгібітор] vs модель реакції).

Результати

Ефекти SCV-07 на B16 клітини

[00129] Вимірювали ефекти SCV-07 та ліків позитивного контролю на проліферацію B16 клітин. Розраховані значення IK_{50} наведені в таблиці 4.2. Необроблені дані та розраховані середнє та SD зведені в додатках 4.1-4.4. Крива концентрація-інгібування SCV-07 була, по суті, рівною, вказуючи на відсутність цитотоксичного ефекту (тобто інгібування клітинної проліферації) SCV-07 на B16 клітини. DTIC спочатку застосовували як позитивний контроль. Проте цитотоксичний ефект помітили тільки при більш високих концентраціях (тобто 250 і 500 мкг/мл), а IK_{50} не було встановлено через невдачу сходження кривої. Напевно, це через недостатню гепатоцит-залежну активацію DTIC. Інгібування клітинного росту спостерігали для 5-Fu при діапазоні концентрацій від 0,2 до 20 мкг/мл. Вбивство клітин було індуковано при 50 та 100 мкг/мл. Дві концентрації були, таким чином, виключені з IK_{50} аналізу. IK_{50} значення, як визначили, дорівнюють 0,26, 0,38 та 0,26 мкг/мл для 5-Fu в трьох випробуваннях. Напроти, IK_{50} значення не були отримані для SCV-07 через відсутню відповідність його кривих концентрація-інгібування.

Таблиця 4.2

 IK_{50} для інгібування росту B16 клітин

| Ідентифікатор випробування | IK_{50} (мкг/мл) | | |
|----------------------------|--------------------|------|------|
| | SCV-07 | DTIC | 5-Fu |
| 11280701 | - | - | НТ |
| 12050701 | - | НТ | 0,26 |
| 12050702 | - | НТ | 0,38 |
| 12050703 | - | НТ | 0,26 |

«-» позначає, що значення IK_{50} не отримали через відсутню відповідність.

НТ: не тестовано.

Ефекти SCV-07 на LLC клітини

[00130] Вимірювали ефекти SCV-07 і цисплатину (ліки позитивного контролю) на проліферацію LLC клітин. Розраховані значення IK_{50} приведені в таблиці 4.3. Необроблені дані та розраховані середнє та SD зведені в додатках 4.5-4.7. Крива концентрація-інгібування SCV-07 була, по суті, рівною, вказуючи на відсутність цитотоксичності у LLC клітин. Проте цитотоксичний ефект спостерігали для цисплатину при концентраціях 1,0 мкг/мл та вище. Значення IK_{50} для цисплатину дорівнювали 3,26, 3,07 та 3,10 мкг/мл в трьох випробуваннях, у той час як значення IK_{50} не могли бути встановлені для SCV-07 через відсутню відповідність його кривих концентрація-інгібування.

Таблиця 4.3

 IK_{50} для інгібування росту LLC клітин

| Ідентифікатор випробування | IK_{50} (мкг/мл) | |
|----------------------------|--------------------|-----------|
| | SCV-07 | Цисплатин |
| 12060704 | - | 3,26 |
| 12060705 | - | 3,07 |
| 12060706 | - | 3,10 |

«-» позначає, що значення IK_{50} не отримали через відсутню відповідність.

Ефекти SCV-07 на RenCa клітини

[00131] Вимірювали ефекти SCV-07 і 5-Fu (ліки позитивного контролю) на проліферацію RenCa клітин. Розраховані значення IK_{50} наведені в таблиці 4.4. Необроблені дані та розраховані середнє та SD зведені в додатках 4.8-4.10. Крива концентрація-інгібування SCV-07 була, по суті, рівною, вказуючи на відсутність цитотоксичності у RenCa клітин. Проте цитотоксичні ефекти спостерігали для 5-Fu в діапазоні концентрацій від 0,05 до 10 мкг/мл. Вбивство клітин було індуковано при 20, 50 та 100 мкг/мл. Три концентрації були, таким чином, виключені з IK_{50} аналізу. Значення IK_{50} для 5-Fu дорівнювали 0,03, 0,04 та 0,04 мкг/мл в трьох випробуваннях. На відміну від цього, значення IK_{50} не були отримані для SCV-07 через відсутню відповідність його кривих концентрація-інгібування.

Таблиця 4.4

 IK_{50} для інгібування росту RenCa клітин

| Ідентифікатор випробування | IK_{50} (мкг/мл) | |
|----------------------------|--------------------|------|
| | SCV-07 | 5-Fu |
| 12070704 | - | 0,03 |
| 12070705 | - | 0,04 |
| 12070706 | - | 0,04 |

«-» позначає, що значення IK_{50} не отримали через відсутню відповідність.

Висновок та обговорення

[00132] Лікування 5-Fu та цисплатином призвело до значущого інгібування клітинної проліферації у відповідних клітинних лініях, підтверджуючи дане випробування для застосування у визначенні потенціальної цитотоксичності тестових сполук. Значення IK_{50} для 5-Fu для інгібування проліферації B16 клітин, як оцінили, дорівнює 0,26, 0,38 та 0,26 мкг/мл в трьох випробуваннях. У RenCa клітин значення IK_{50} для 5-Fu, як оцінили, дорівнює 0,03, 0,04 та 0,04 мкг/мл в трьох випробуваннях. Значення IK_{50} для цисплатину для інгібування проліферації LLC клітин, як оцінили, дорівнює 3,26, 3,07 та 3,10 мкг/мл в трьох випробуваннях. Цитотоксичність помітили для DTIC при вищих концентраціях (тобто 250 та 500 мкг/мл). Відсутність помітної цитотоксичності при більш низьких концентраціях DTIC узгоджується з потребою метаболічного перетворення DTIC до більш токсичних метаболітів гепатоцитами, які не були включені у випробування.

[00133] При різкій різниці від значущої цитотоксичності через ліки позитивного контролю, SCV-07 не призвів до інгібування клітинної проліферації у культивованих B16, LLC або RenCa клітин. Значення IK_{50} для SCV-07 не були отримані через відсутність відповідності його кривих концентрація-інгібування.

[00134] Відсутність цитотоксичного ефекту SCV-07 узгоджується з механізмом дії для типового імуномодулятора, який надає свою дію через активацію імунної системи. Проте слід зазначити, що цитотоксичні ефекти метаболітів, що походять від SCV-07, все ще повинні бути визначені. Подібно DTIC, опосередкована гепатоцитами метаболічна активація SCV-07, може бути передумовою для цитотоксичного ефекту. Дослідження з SCV-07 метаболітом(ами) або з системою культури клітин, що містить гепатоцити та пухлинні клітини, може далі допомогти визначити роль цитотоксичності в механізмі дії SCV-07 для терапії пухлини.

[00135] На завершення, дане дослідження продемонструвало, що SCV-07 не мав *in vitro* цитотоксичних ефектів на культивовані B16, LLC та RenCa пухлинні клітини при даних експериментальних умовах.

Додаток 4.1: Необроблені дані та розраховані середнє та SD MTT випробування
11280701

Лікарська терапія (SCV-07 vs DTIC)
Клітинна лінія B16 (10000 клітин/ямку) Час лікарської терапії 24 години

| SCV-07 | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|-------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,0873 | 1,1178 | 1,1631 | 1,2261 | 1,15 | 0,060 | 5,25% |
| 0,05 | 1,1569 | 1,1254 | 1,1413 | 1,1492 | 1,14 | 0,013 | 1,18% |
| 0,1 | 1,176 | 1,1741 | 1,1855 | 1,085 | 1,16 | 0,047 | 4,07% |
| 0,2 | 1,1172 | 1,1665 | 1,1437 | 1,1428 | 1,14 | 0,020 | 1,76% |
| 0,5 | 1,1495 | 1,0958 | 1,0733 | 1,1737 | 1,12 | 0,046 | 4,14% |
| 1 | 1,1579 | 1,2365 | 1,1515 | 1,2437 | 1,20 | 0,049 | 4,13% |
| 2 | 1,2077 | 1,198 | 1,1919 | 1,2058 | 1,20 | 0,007 | 0,61% |
| 5 | 1,211 | 1,1803 | 1,1288 | 1,1662 | 1,17 | 0,034 | 2,91% |
| 10 | 1,1513 | 1,1447 | 1,137 | 1,2029 | 1,16 | 0,030 | 2,58% |
| 20 | 1,1496 | 1,2003 | 1,0976 | 1,148 | 1,15 | 0,042 | 3,65% |
| 50 | 1,0027 | 1,1377 | 1,1044 | 1,1857 | 1,11 | 0,078 | 7,00% |
| 100 | 1,0813 | 1,2025 | 1,0823 | 1,1933 | 1,14 | 0,067 | 5,89% |

| DTIC | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|-------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,1309 | 1,2231 | 1,2149 | 1,0987 | 1,17 | 0,062 | 5,28% |
| 0,25 | 1,1613 | 1,1378 | 1,0642 | 1,0816 | 1,11 | 0,046 | 4,12% |
| 0,5 | 1,2172 | 1,1962 | 1,0476 | 1,0961 | 1,14 | 0,081 | 7,09% |
| 1 | 1,1808 | 1,2467 | 1,1306 | 1,1605 | 1,18 | 0,049 | 4,17% |
| 2,5 | 1,1187 | 1,1669 | 1,2015 | 0,9904 | 1,12 | 0,092 | 8,26% |
| 5 | 1,2193 | 1,2789 | 1,2814 | 1,1601 | 1,23 | 0,058 | 4,66% |
| 10 | 1,1866 | 1,163 | 1,2257 | 1,1542 | 1,18 | 0,032 | 2,70% |
| 25 | 1,1756 | 1,138 | 1,2473 | 1,1683 | 1,18 | 0,046 | 3,92% |
| 50 | 1,1646 | 1,1502 | 1,204 | 1,0905 | 1,15 | 0,047 | 4,09% |
| 100 | 1,1285 | 1,04 | 1,1651 | 1,0657 | 1,10 | 0,057 | 5,20% |
| 250 | 0,9685 | 0,9461 | 0,8378 | 0,8835 | 0,91 | 0,060 | 6,55% |
| 500 | 0,6193 | 0,5894 | 0,615 | 0,6246 | 0,61 | 0,016 | 2,55% |

Додаток 4.2: Необроблені дані та розраховані середнє та SD MTT випробування
12050701

| Лікарська терапія (SCV-07 vs 5-Fu) | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Клітинна лінія | В16 (10000 клітин/ямку) | | | | | | |
| Час лікарської терапії | | | | | | | |
| 24 години | | | | | | | |
| SCV-07 | | | | | | | |
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 0,6845 | 0,6673 | 0,6631 | 0,708 | 0,6807 | 0,0204 | 3,00% |
| 0,05 | 0,6626 | 0,6924 | 0,7006 | 0,7459 | 0,7004 | 0,0345 | 4,92% |
| 0,2 | 0,7661 | 0,7629 | 0,7463 | 0,755 | 0,7576 | 0,0088 | 1,17% |
| 0,5 | 0,744 | 0,7374 | 0,7929 | 0,6887 | 0,7408 | 0,0426 | 5,75% |
| 1 | 0,7415 | 0,7574 | 0,7718 | 0,7476 | 0,7546 | 0,0132 | 1,75% |
| 1 | 0,7591 | 0,6618 | 0,7503 | 0,739 | 0,7276 | 0,0446 | 6,13% |
| 2 | 0,7616 | 0,7472 | 0,7613 | 0,7359 | 0,7515 | 0,0124 | 1,65% |
| 5 | 0,7604 | 0,7323 | 0,7637 | 0,7508 | 0,7518 | 0,0141 | 1,88% |
| 10 | 0,7405 | 0,7439 | 0,7174 | 0,6915 | 0,7233 | 0,0243 | 3,35% |
| 20 | 0,7291 | 0,6819 | 0,7529 | 0,7262 | 0,7225 | 0,0296 | 4,10% |
| 50 | 0,5887 | 0,6665 | 0,7022 | 0,677 | 0,6586 | 0,0489 | 7,43% |
| 100 | 0,6107 | 0,5747 | 0,6334 | 0,6176 | 0,6091 | 0,0248 | 4,08% |

| 5-Fu | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 0,6025 | 0,6102 | 0,5967 | 0,5826 | 0,5980 | 0,0117 | 1,95% |
| 0,05 | 0,6949 | 0,6641 | 0,6086 | 0,5543 | 0,6305 | 0,0621 | 9,85% |
| 0,1 | 0,6278 | 0,6051 | 0,6123 | 0,6158 | 0,6153 | 0,0095 | 1,54% |
| 0,2 | 0,5906 | 0,5763 | 0,55 | 0,5112 | 0,5570 | 0,0349 | 6,26% |
| 0,5 | 0,4997 | 0,4868 | 0,4703 | 0,466 | 0,4807 | 0,0155 | 3,23% |
| 1 | 0,4645 | 0,4544 | 0,4483 | 0,4631 | 0,4576 | 0,0076 | 1,67% |
| 2 | 0,4425 | 0,4342 | 0,4424 | 0,4546 | 0,4434 | 0,0084 | 1,90% |
| 5 | 0,4366 | 0,4313 | 0,4241 | 0,4194 | 0,4279 | 0,0076 | 1,78% |
| 10 | 0,4033 | 0,4083 | 0,401 | 0,4063 | 0,4047 | 0,0032 | 0,80% |
| 20 | 0,3805 | 0,3811 | 0,3807 | 0,3761 | 0,3796 | 0,0023 | 0,62% |
| 50 | 0,3363 | 0,3357 | 0,3322 | 0,3286 | 0,3332 | 0,0036 | 1,07% |
| 100 | 0,2875 | 0,2919 | 0,2906 | 0,2729 | 0,2857 | 0,0087 | 3,06% |

Додаток 4.3: Необроблені дані та розраховані середнє та SD MTT випробування
12050702

Лікарська терапія (SCV-07 vs 5-Fu)
Клітинна лінія B16 (10000 клітин/ямку) Час лікарської терапії 24 години

| SCV-07 | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЩ1 | ОЩ2 | ОЩ3 | ОЩ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 0,695 | 0,5837 | 0,6308 | 0,5974 | 0,6267 | 0,0496 | 7,92% |
| 0,05 | 0,6386 | 0,6994 | 0,7424 | 0,7349 | 0,7038 | 0,0474 | 6,73% |
| 0,1 | 0,6938 | 0,7456 | 0,7138 | 0,6847 | 0,7095 | 0,0270 | 3,80% |
| 0,2 | 0,711 | 0,7734 | 0,6973 | 0,6892 | 0,7177 | 0,0382 | 5,32% |
| 0,5 | 0,7112 | 0,7642 | 0,7546 | 0,7006 | 0,7327 | 0,0314 | 4,29% |
| 1 | 0,7452 | 0,7924 | 0,7406 | 0,7118 | 0,7475 | 0,0334 | 4,47% |
| 2 | 0,7075 | 0,7205 | 0,7687 | 0,6784 | 0,7188 | 0,0377 | 5,24% |
| 5 | 0,6359 | 0,7209 | 0,7446 | 0,6954 | 0,6992 | 0,0467 | 6,68% |
| 10 | 0,6511 | 0,7422 | 0,7219 | 0,7425 | 0,7144 | 0,0433 | 6,06% |
| 20 | 0,694 | 0,6401 | 0,6941 | 0,7006 | 0,6822 | 0,0282 | 4,14% |
| 50 | 0,6777 | 0,6159 | 0,5761 | 0,5922 | 0,6155 | 0,0446 | 7,24% |
| 100 | 0,5076 | 0,5969 | 0,5342 | 0,5324 | 0,5428 | 0,0381 | 7,01% |

| 5-Fu | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЩ1 | ОЩ2 | ОЩ3 | ОЩ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 0,6183 | 0,6048 | 0,6115 | 0,4979 | 0,5831 | 0,0571 | 9,79% |
| 0,05 | 0,6181 | 0,6008 | 0,5703 | 0,5218 | 0,5778 | 0,0422 | 7,31% |
| 0,1 | 0,6282 | 0,6158 | 0,5688 | 0,5398 | 0,5882 | 0,0412 | 7,00% |
| 0,2 | 0,5831 | 0,5388 | 0,526 | 0,5072 | 0,5388 | 0,0323 | 5,99% |
| 0,5 | 0,4926 | 0,4553 | 0,4541 | 0,4382 | 0,4601 | 0,0231 | 5,01% |
| 1 | 0,4534 | 0,4464 | 0,4319 | 0,4357 | 0,4419 | 0,0098 | 2,23% |
| 2 | 0,4307 | 0,4249 | 0,4251 | 0,3913 | 0,4180 | 0,0180 | 4,31% |
| 5 | 0,4054 | 0,4086 | 0,4028 | 0,3941 | 0,4027 | 0,0062 | 1,54% |
| 10 | 0,3888 | 0,367 | 0,3859 | 0,3523 | 0,3735 | 0,0171 | 4,58% |
| 20 | 0,3756 | 0,3672 | 0,3688 | 0,3629 | 0,3686 | 0,0053 | 1,43% |
| 50 | 0,3154 | 0,3314 | 0,3323 | 0,309 | 0,3220 | 0,0116 | 3,62% |
| 100 | 0,2735 | 0,2699 | 0,2734 | 0,2604 | 0,2693 | 0,0062 | 2,29% |

Додаток 4.4: Необроблені дані та розраховані середнє та SD MTT випробування
12050703

Лікарська терапія (SCV-07 vs 5-Fu)
Клітинна лінія B16 (10000 клітин/ямку) Час лікарської терапії 24 години

| SCV-07 | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 0,5745 | 0,6092 | 0,5949 | 0,6477 | 0,6066 | 0,0309 | 5,09% |
| 0,05 | 0,6809 | 0,675 | 0,6089 | 0,6452 | 0,6525 | 0,0330 | 5,06% |
| 0,2 | 0,6696 | 0,7292 | 0,6947 | 0,6956 | 0,6973 | 0,0245 | 3,51% |
| 0,5 | 0,7292 | 0,7111 | 0,7482 | 0,7192 | 0,7269 | 0,0160 | 2,20% |
| 1 | 0,6555 | 0,6848 | 0,711 | 0,6885 | 0,6850 | 0,0228 | 3,33% |
| 1 | 0,6734 | 0,7213 | 0,6829 | 0,6622 | 0,6850 | 0,0257 | 3,75% |
| 2 | 0,7587 | 0,7358 | 0,7332 | 0,7322 | 0,7400 | 0,0126 | 1,70% |
| 5 | 0,7289 | 0,7114 | 0,7598 | 0,7487 | 0,7372 | 0,0214 | 2,91% |
| 10 | 0,7394 | 0,7117 | 0,6772 | 0,7079 | 0,7091 | 0,0255 | 3,59% |
| 20 | 0,6577 | 0,6828 | 0,6062 | 0,6144 | 0,6403 | 0,0363 | 5,66% |
| 50 | 0,629 | 0,6333 | 0,6409 | 0,708 | 0,6528 | 0,0371 | 5,69% |
| 100 | 0,5753 | 0,5682 | 0,5656 | 0,6062 | 0,5788 | 0,0187 | 3,23% |

| 5-Fu | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 0,6025 | 0,5566 | 0,5621 | 0,5446 | 0,5665 | 0,0251 | 4,43% |
| 0,05 | 0,6739 | 0,5901 | 0,5928 | 0,5259 | 0,5957 | 0,0606 | 10,18% |
| 0,2 | 0,569 | 0,5109 | 0,5079 | 0,4717 | 0,5149 | 0,0402 | 7,82% |
| 0,5 | 0,4684 | 0,4738 | 0,4973 | 0,4692 | 0,4772 | 0,0136 | 2,86% |
| 1 | 0,4535 | 0,4405 | 0,4448 | 0,435 | 0,4435 | 0,0078 | 1,76% |
| 1 | 0,5876 | 0,5856 | 0,6025 | 0,5704 | 0,5865 | 0,0131 | 2,24% |
| 2 | 0,435 | 0,4246 | 0,4211 | 0,4037 | 0,4211 | 0,0130 | 3,09% |
| 5 | 0,4194 | 0,4031 | 0,4156 | 0,3885 | 0,4067 | 0,0140 | 3,43% |
| 10 | 0,4113 | 0,394 | 0,3915 | 0,3873 | 0,3960 | 0,0106 | 2,66% |
| 20 | 0,3864 | 0,3903 | 0,3819 | 0,3743 | 0,3832 | 0,0069 | 1,79% |
| 50 | 0,3367 | 0,3291 | 0,3243 | 0,3047 | 0,3237 | 0,0137 | 4,22% |
| 100 | 0,2669 | 0,2823 | 0,2876 | 0,272 | 0,2772 | 0,0094 | 3,41% |

Додаток 4.5: Необроблені дані та розраховані середнє та SD MTT випробування
12060704

Лікарська терапія (SCV-07 vs цисплатин)

Клітинна лінія LLC (10000 клітин/ямку) Час лікарської терапії 48 годин

| SCV-07 | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,4131 | 1,3671 | 1,4141 | 1,4641 | 1,4146 | 0,0396 | 2,80% |
| 0,05 | 1,4385 | 1,4471 | 1,3818 | 1,4299 | 1,4243 | 0,0292 | 2,05% |
| 0,1 | 1,4923 | 1,5682 | 1,4111 | 1,3321 | 1,4509 | 0,1019 | 7,03% |
| 0,2 | 1,5528 | 1,5654 | 1,4445 | 1,3831 | 1,4865 | 0,0877 | 5,90% |
| 0,5 | 1,4889 | 1,5723 | 1,4563 | 1,4307 | 1,4871 | 0,0616 | 4,14% |
| 1 | 1,4774 | 1,6092 | 1,4985 | 1,4398 | 1,5062 | 0,0728 | 4,83% |
| 2 | 1,4785 | 1,5705 | 1,4299 | 1,4039 | 1,4707 | 0,0734 | 4,99% |
| 5 | 1,4811 | 1,5539 | 1,4662 | 1,4039 | 1,4763 | 0,0616 | 4,17% |
| 10 | 1,4506 | 1,5419 | 1,4917 | 1,4419 | 1,4815 | 0,0457 | 3,09% |
| 20 | 1,4742 | 1,5821 | 1,4846 | 1,4122 | 1,4883 | 0,0702 | 4,72% |
| 50 | 1,4266 | 1,5641 | 1,6047 | 1,5048 | 1,5251 | 0,0774 | 5,08% |
| 100 | 1,3986 | 1,4666 | 1,4381 | 1,4162 | 1,4299 | 0,0293 | 2,05% |

| Цисплатин | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | cv |
| 0 | 1,4438 | 1,3406 | 1,4 | 1,4602 | 1,4112 | 0,0535 | 3,79% |
| 0,1 | 1,2981 | 1,2868 | 1,4543 | 1,4465 | 1,3714 | 0,0914 | 6,66% |
| 0,2 | 1,2665 | 1,2446 | 1,351 | 1,3193 | 1,2954 | 0,0486 | 3,75% |
| 0,5 | 1,2295 | 1,1064 | 1,2561 | 1,2975 | 1,2224 | 0,0822 | 6,73% |
| 1 | 1,1076 | 1,0239 | 1,0597 | 1,151 | 1,0856 | 0,0555 | 5,11% |
| 2 | 0,9158 | 0,8338 | 0,8627 | 0,8629 | 0,8688 | 0,0342 | 3,93% |
| 5 | 0,6476 | 0,6367 | 0,654 | 0,6724 | 0,6527 | 0,0150 | 2,29% |
| 10 | 0,4029 | 0,4246 | 0,4569 | 0,4347 | 0,4298 | 0,0224 | 5,22% |
| 20 | 0,2586 | 0,2343 | 0,257 | 0,2308 | 0,2452 | 0,0147 | 5,98% |
| 50 | 0,19 | 0,1874 | 0,1826 | 0,1887 | 0,1872 | 0,0032 | 1,73% |
| 100 | 0,1641 | 0,1489 | 0,159 | 0,1593 | 0,1578 | 0,0064 | 4,05% |
| 200 | 0,1241 | 0,1219 | 0,1218 | 0,1242 | 0,1230 | 0,0013 | 1,08% |

Додаток 4.6: Необроблені дані та розраховані середнє та SD MTT випробування
12060705

Лікарська терапія (SCV-07 vs цисплатин)
Клітинна лінія LLC (10000 клітин/ямку) Час лікарської терапії 48 годин

| SCV-07 | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,4272 | 1,3239 | 1,4266 | 1,4842 | 1,4155 | 0,0668 | 4,72% |
| 0,05 | 1,456 | 1,3736 | 1,4003 | 1,4518 | 1,4204 | 0,0402 | 2,83% |
| 0,1 | 1,4119 | 1,3813 | 1,4015 | 1,3273 | 1,3805 | 0,0377 | 2,73% |
| 0,2 | 1,3869 | 1,3807 | 1,4118 | 1,3288 | 1,3771 | 0,0349 | 2,53% |
| 0,5 | 1,3689 | 1,3883 | 1,3435 | 1,312 | 1,3532 | 0,0330 | 2,44% |
| 1 | 1,3774 | 1,4727 | 1,3709 | 1,3566 | 1,3944 | 0,0529 | 3,80% |
| 2 | 1,3888 | 1,3787 | 1,3023 | 1,3347 | 1,3511 | 0,0401 | 2,97% |
| 5 | 1,3882 | 1,4287 | 1,3784 | 1,3639 | 1,3898 | 0,0278 | 2,00% |
| 10 | 1,3838 | 1,3646 | 1,4306 | 1,3676 | 1,3867 | 0,0305 | 2,20% |
| 20 | 1,3617 | 1,4192 | 1,4016 | 1,3575 | 1,3850 | 0,0302 | 2,18% |
| 50 | 1,3541 | 1,4293 | 1,4801 | 1,4914 | 1,4387 | 0,0625 | 4,35% |
| 100 | 1,3945 | 1,3994 | 1,411 | 1,4409 | 1,4115 | 0,0208 | 1,47% |

| Цисплатин | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2. | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,339 | 1,3719 | 1,4185 | 1,4699 | 1,3998 | 0,0570 | 4,07% |
| 0,1 | 1,3265 | 1,2827 | 1,4548 | 1,4766 | 1,3852 | 0,0951 | 6,87% |
| 0,2 | 1,1914 | 1,2543 | 1,3664 | 1,3314 | 1,2859 | 0,0785 | 6,10% |
| 0,5 | 1,2099 | 1,072 | 1,2569 | 1,2888 | 1,2069 | 0,0956 | 7,92% |
| 1 | 1,0624 | 0,9971 | 1,0372 | 1,1493 | 1,0615 | 0,0644 | 6,07% |
| 2 | 0,857 | 0,8196 | 0,858 | 0,8878 | 0,8556 | 0,0279 | 3,26% |
| 5 | 0,6211 | 0,6123 | 0,6541 | 0,6823 | 0,6425 | 0,0321 | 4,99% |
| 10 | 0,3884 | 0,4067 | 0,4585 | 0,4381 | 0,4229 | 0,0314 | 7,42% |
| 20 | 0,2526 | 0,2307 | 0,258 | 0,233 | 0,2436 | 0,0137 | 5,64% |
| 50 | 0,186 | 0,1812 | 0,1837 | 0,1882 | 0,1848 | 0,0030 | 1,63% |
| 100 | 0,1609 | 0,1473 | 0,159 | 0,1601 | 0,1568 | 0,0064 | 4,08% |
| 200 | 0,1228 | 0,1226 | 0,1224 | 0,1237 | 0,1229 | 0,0006 | 0,47% |

Додаток 4.7: Необроблені дані та розраховані середнє та SD МТТ
Випробування 12060706

Лікарська терапія (SCV-07 vs цисплатин)
Клітинна лінія LLC (10000 клітин/ямку) Час лікарської терапії 48 годин

| SCV-07 | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,4351 | 1,3309 | 1,4312 | 1,4827 | 1,4200 | 0,0638 | 4,50% |
| 0,05 | 1,4728 | 1,3554 | 1,4340 | 1,4665 | 1,4322 | 0,0539 | 3,77% |
| 0,1 | 1,4237 | 1,3684 | 1,3839 | 1,3602 | 1,3841 | 0,0282 | 2,04% |
| 0,2 | 1,3918 | 1,3477 | 1,4257 | 1,3061 | 1,3678 | 0,0521 | 3,81% |
| 0,5 | 1,3643 | 1,3710 | 1,3840 | 1,2949 | 1,3536 | 0,0399 | 2,95% |
| 1 | 1,3714 | 1,4547 | 1,4033 | 1,3810 | 1,4026 | 0,0372 | 2,65% |
| 2 | 1,3762 | 1,3586 | 1,3582 | 1,3631 | 1,3640 | 0,0084 | 0,62% |
| 5 | 1,3890 | 1,3812 | 1,3867 | 1,3997 | 1,3892 | 0,0078 | 0,56% |
| 10 | 1,3536 | 1,3438 | 1,4203 | 1,3918 | 1,3774 | 0,0353 | 2,56% |
| 20 | 1,3870 | 1,3834 | 1,4179 | 1,3917 | 1,3950 | 0,0156 | 1,12% |
| 50 | 1,3991 | 1,4275 | 1,4750 | 1,5036 | 1,4513 | 0,0469 | 3,23% |
| 100 | 1,4015 | 1,3835 | 1,4165 | 1,4369 | 1,4096 | 0,0227 | 1,61% |

| Цисплатин | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,3262 | 1,3668 | 1,4249 | 1,4716 | 1,3974 | 0,0639 | 4,58% |
| 0,1 | 1,3274 | 1,3206 | 1,4551 | 1,4797 | 1,3957 | 0,0834 | 5,98% |
| 0,2 | 1,2235 | 1,2814 | 1,3661 | 1,3362 | 1,3018 | 0,0629 | 4,83% |
| 0,5 | 1,2338 | 1,1176 | 1,2645 | 1,2875 | 1,2259 | 0,0754 | 6,15% |
| 1 | 1,0775 | 1,0392 | 1,0629 | 1,1371 | 1,0792 | 0,0417 | 3,87% |
| 2 | 0,8508 | 0,8616 | 0,8627 | 0,8901 | 0,8663 | 0,0168 | 1,93% |
| 5 | 0,6228 | 0,6287 | 0,6673 | 0,6841 | 0,6507 | 0,0297 | 4,57% |
| 10 | 0,3873 | 0,4067 | 0,4589 | 0,4376 | 0,4226 | 0,0318 | 7,53% |
| 20 | 0,2473 | 0,2358 | 0,2583 | 0,2328 | 0,2436 | 0,0117 | 4,78% |
| 50 | 0,1833 | 0,1825 | 0,1841 | 0,1885 | 0,1846 | 0,0027 | 1,45% |
| 100 | 0,1612 | 0,1493 | 0,1591 | 0,1599 | 0,1574 | 0,0055 | 3,46% |
| 200 | 0,1238 | 0,1223 | 0,1222 | 0,1239 | 0,1231 | 0,0009 | 0,75% |

Додаток 4.8: Необроблені дані та розраховані середнє та SD MTT випробування
12070704

Лікарська терапія (SCV-07 vs 5-Fu)
Клітинна лінія RenCa (7000 клітин/ямку) Час лікарської терапії 72 години

| SCV-07 | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,1512 | 1,0942 | 1,1050 | 1,0829 | 1,1083 | 0,0300 | 2,70% |
| 0,05 | 1,0374 | 1,0135 | 1,0011 | 0,9291 | 0,9953 | 0,0466 | 4,68% |
| 0,1 | 1,0565 | 1,0203 | 1,0421 | 1,0147 | 1,0334 | 0,0194 | 1,88% |
| 0,2 | 1,0777 | 1,0217 | 0,9710 | 1,0184 | 1,0222 | 0,0437 | 4,27% |
| 0,5 | 1,0957 | 1,0963 | 1,0017 | 1,0202 | 1,0535 | 0,0497 | 4,72% |
| 1 | 1,0492 | 1,0211 | 0,9666 | 1,0728 | 1,0274 | 0,0457 | 4,45% |
| 2 | 1,0209 | 1,0683 | 1,0650 | 1,0673 | 1,0554 | 0,0230 | 2,18% |
| 5 | 1,0664 | 1,1032 | 0,9598 | 1,0856 | 1,0538 | 0,0644 | 6,11% |
| 10 | 0,9690 | 1,0370 | 1,0541 | 1,0158 | 1,0190 | 0,0368 | 3,61% |
| 20 | 1,1018 | 1,1023 | 0,9306 | 1,0288 | 1,0409 | 0,0812 | 7,80% |
| 50 | 1,0275 | 1,0561 | 0,9939 | 0,9547 | 1,0081 | 0,0437 | 4,34% |
| 100 | 0,9803 | 0,9369 | 1,0102 | 0,9290 | 0,9641 | 0,0381 | 3,95% |

| 5-Fu | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,0886 | 1,0952 | 1,0514 | 1,0915 | 1,0817 | 0,0204 | 1,88% |
| 0,05 | 0,6485 | 0,6341 | 0,6411 | 0,6063 | 0,6325 | 0,0184 | 2,91% |
| 0,1 | 0,4897 | 0,4751 | 0,5134 | 0,5262 | 0,5011 | 0,0230 | 4,59% |
| 0,2 | 0,4176 | 0,3867 | 0,3894 | 0,3800 | 0,3934 | 0,0166 | 4,22% |
| 0,5 | 0,3363 | 0,3221 | 0,3346 | 0,3203 | 0,3283 | 0,0083 | 2,52% |
| 1 | 0,3088 | 0,2917 | 0,2998 | 0,3067 | 0,3018 | 0,0077 | 2,56% |
| 2 | 0,2875 | 0,2766 | 0,2880 | 0,3072 | 0,2898 | 0,0127 | 4,39% |
| 5 | 0,3027 | 0,2948 | 0,2819 | 0,2933 | 0,2932 | 0,0086 | 2,92% |
| 10 | 0,2745 | 0,2829 | 0,2743 | 0,2925 | 0,2811 | 0,0086 | 3,07% |
| 20 | 0,2639 | 0,2577 | 0,2471 | 0,2730 | 0,2604 | 0,0109 | 4,18% |
| 50 | 0,2221 | 0,2255 | 0,2151 | 0,2263 | 0,2223 | 0,0051 | 2,30% |
| 100 | 0,2036 | 0,1959 | 0,1882 | 0,2070 | 0,1987 | 0,0084 | 4,22% |

Додаток 4.9: Необроблені дані та розраховані середнє та SD MTT випробування
12070705

Лікарська терапія (SCV-07 vs 5-Fu)
Клітинна лінія RenCa (7000 клітин/ямку) Час лікарської терапії 72 години

| SCV-07 | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОПЦ1 | ОПЦ2 | ОПЦ3 | ОПЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,1302 | 1,0936 | 1,1067 | 1,0937 | 1,1061 | 0,0172 | 1,56% |
| 0,05 | 1,0943 | 1,0399 | 0,9717 | 1,0023 | 1,0271 | 0,0528 | 5,14% |
| 0,1 | 1,0329 | 1,0464 | 0,9478 | 1,0264 | 1,0134 | 0,0445 | 4,39% |
| 0,2 | 1,0809 | 1,0599 | 1,0848 | 0,9881 | 1,0534 | 0,0449 | 4,26% |
| 0,5 | 1,0460 | 1,0517 | 0,9973 | 1,0159 | 1,0277 | 0,0257 | 2,50% |
| 1 | 1,0780 | 1,1082 | 1,0618 | 0,9667 | 1,0537 | 0,0611 | 5,80% |
| 2 | 1,0990 | 1,1076 | 1,1703 | 1,0328 | 1,1024 | 0,0563 | 5,10% |
| 5 | 1,0603 | 1,0883 | 1,1130 | 1,0614 | 1,0808 | 0,0251 | 2,32% |
| 10 | 1,0470 | 1,1484 | 1,1144 | 1,0625 | 1,0931 | 0,0468 | 4,28% |
| 20 | 1,1738 | 1,1348 | 1,0721 | 1,0460 | 1,1067 | 0,0582 | 5,26% |
| 50 | 1,0781 | 1,1069 | 1,0368 | 1,0795 | 1,0753 | 0,0289 | 2,69% |
| 100 | 1,0145 | 1,0008 | 1,0017 | 0,9641 | 0,9953 | 0,0217 | 2,18% |

| 5-Fu | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц. (мкг/мл) | ОПЦ1 | ОПЦ2 | ОПЦ3 | ОПЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,1518 | 1,1850 | 1,1659 | 1,2038 | 1,1766 | 0,0227 | 1,93% |
| 0,05 | 0,6016 | 0,6238 | 0,5999 | 0,6511 | 0,6191 | 0,0240 | 3,87% |
| 0,1 | 0,4858 | 0,4996 | 0,5300 | 0,5037 | 0,5048 | 0,0185 | 3,66% |
| 0,2 | 0,3779 | 0,4014 | 0,3843 | 0,4218 | 0,3964 | 0,0197 | 4,96% |
| 0,5 | 0,3096 | 0,2969 | 0,3027 | 0,3181 | 0,3068 | 0,0091 | 2,98% |
| 1 | 0,3073 | 0,2830 | 0,2847 | 0,2981 | 0,2933 | 0,0115 | 3,93% |
| 2 | 0,2980 | 0,2903 | 0,2744 | 0,2933 | 0,2890 | 0,0102 | 3,54% |
| 5 | 0,3027 | 0,2859 | 0,2876 | 0,2945 | 0,2927 | 0,0076 | 2,61% |
| 10 | 0,2929 | 0,2816 | 0,2719 | 0,2777 | 0,2810 | 0,0089 | 3,15% |
| 20 | 0,2585 | 0,2576 | 0,2555 | 0,2560 | 0,2569 | 0,0014 | 0,54% |
| 50 | 0,2216 | 0,2162 | 0,2188 | 0,2141 | 0,2177 | 0,0032 | 1,49% |
| 100 | 0,1911 | 0,1943 | 0,1915 | 0,2014 | 0,1946 | 0,0048 | 2,45% |

Додаток 4.10: Необроблені дані та розраховані середнє та SD MTT випробування I2070706

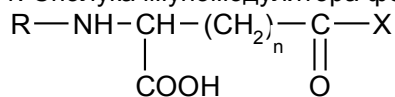
Лікарська терапія (SCV-07 vs 5-Fu)
Клітинна лінія RenCa (7000 клітин/ямку) Час лікарської терапії 72 години

| SCV-07 | | | | | | | |
|---------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц,(мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,1688 | 1,1034 | 1,1105 | 1,1218 | 1,1261 | 0,0294 | 2,61% |
| 0,05 | 1,0531 | 1,0261 | 0,9896 | 1,0755 | 1,0361 | 0,0370 | 3,57% |
| 0,1 | 1,0397 | 1,0312 | 1,0266 | 1,0184 | 1,0290 | 0,0089 | 0,86% |
| 0,2 | 1,0400 | 1,0216 | 0,9879 | 1,0103 | 1,0150 | 0,0218 | 2,15% |
| 0,5 | 1,0939 | 1,0756 | 0,9939 | 1,0552 | 1,0547 | 0,0435 | 4,12% |
| 1 | 1,0625 | 1,0415 | 0,9779 | 1,0328 | 1,0287 | 0,0361 | 3,51% |
| 2 | 1,0392 | 1,0737 | 1,0311 | 1,0346 | 1,0447 | 0,0196 | 1,88% |
| 5 | 1,0714 | 1,0735 | 0,9572 | 1,0544 | 1,0391 | 0,0553 | 5,32% |
| 10 | 0,9808 | 1,0795 | 1,0532 | 1,0185 | 1,0330 | 0,0428 | 4,15% |
| 20 | 1,0890 | 1,0875 | 0,9739 | 1,0470 | 1,0494 | 0,0539 | 5,14% |
| 50 | 1,0359 | 1,0173 | 0,9625 | 0,9875 | 1,0008 | 0,0324 | 3,24% |
| 100 | 0,9768 | 0,9460 | 1,0235 | 0,9533 | 0,9749 | 0,0350 | 3,59% |

| 5-Fu | | | | | | | |
|---------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Конц,(мкг/мл) | ОЦ1 | ОЦ2 | ОЦ3 | ОЦ4 | Середнє | SD | CV |
| 0 | 1,1193 | 1,1103 | 1,0773 | 1,1065 | 1,1034 | 0,0182 | 1,65% |
| 0,05 | 0,6672 | 0,6226 | 0,6392 | 0,6112 | 0,6351 | 0,0243 | 3,83% |
| 0,1 | 0,4884 | 0,4797 | 0,5191 | 0,5259 | 0,5033 | 0,0227 | 4,50% |
| 0,2 | 0,4135 | 0,3988 | 0,4097 | 0,3818 | 0,4010 | 0,0142 | 3,54% |
| 0,5 | 0,3272 | 0,3209 | 0,3339 | 0,3217 | 0,3259 | 0,0060 | 1,84% |
| 1 | 0,3059 | 0,3016 | 0,2980 | 0,3086 | 0,3035 | 0,0047 | 1,54% |
| 2 | 0,2928 | 0,2838 | 0,2900 | 0,3075 | 0,2935 | 0,0100 | 3,42% |
| 5 | 0,2995 | 0,2954 | 0,2865 | 0,2940 | 0,2939 | 0,0054 | 1,85% |
| 10 | 0,2794 | 0,2851 | 0,2808 | 0,2921 | 0,2844 | 0,0057 | 2,01% |
| 20 | 0,2652 | 0,2630 | 0,2465 | 0,2710 | 0,2614 | 0,0105 | 4,02% |
| 50 | 0,2299 | 0,2252 | 0,2186 | 0,2268 | 0,2251 | 0,0048 | 2,12% |
| 100 | 0,2079 | 0,1980 | 0,1936 | 0,2078 | 0,2018 | 0,0072 | 3,56% |

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука імуномодулятора формули А або її фармацевтично прийнятна сіль



де n дорівнює 1 або 2, R є воднем, C₂₋₁₀ ацилом або C₁₋₆ алкілом, а X є L-триптофаном або D-триптофаном, для застосування в лікуванні, щонайменше частковому запобіганні, інгібуванні або зменшенні раку легенів, його метастазу або метастазу в легені від раку зовні легені у

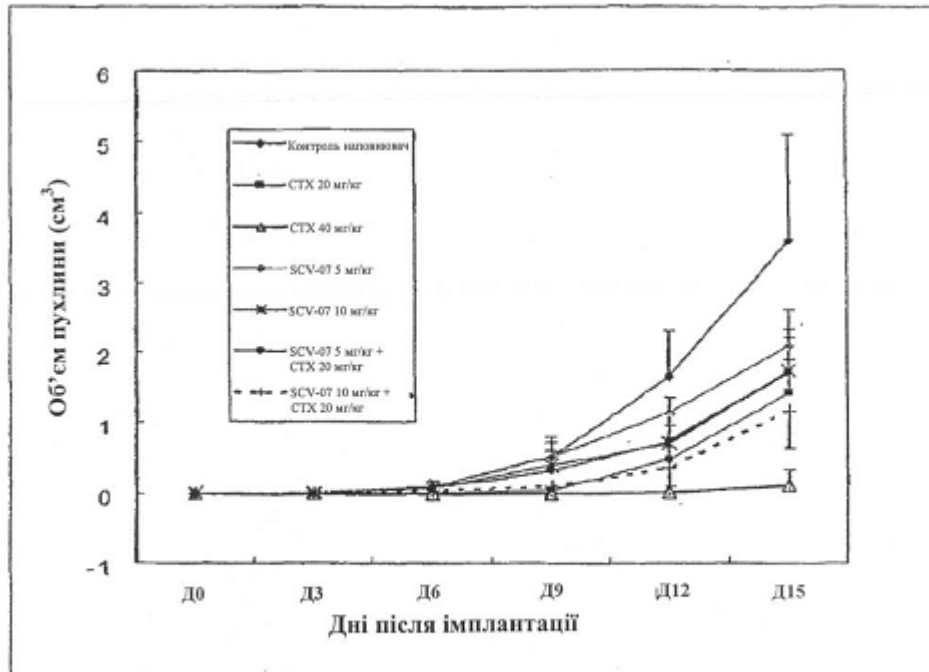
10 об'єкта.

2. Сполука імуномодулятора за п. 1, де вказана сполука є γ-D-глутаміл-L-триптофаном (SCV-07).

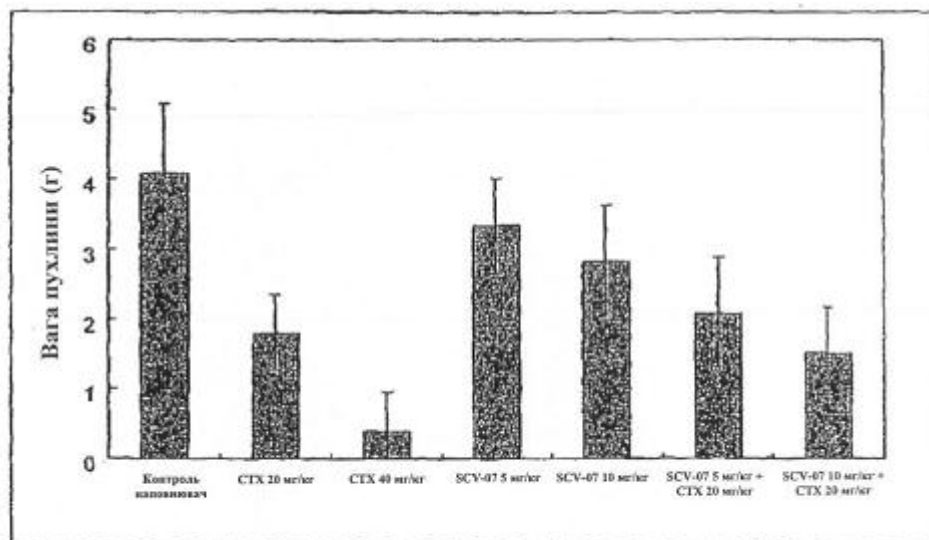
3. Сполука імуномодулятора за п. 1, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,001 до приблизно 1000 мг.

15 4. Сполука імуномодулятора за п. 1, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг.

5. Сполука імуномодулятора за п. 1, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,00001 до приблизно 1000 мг/кг маси тіла об'єкта.
6. Сполука імуномодулятора за п. 1, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/кг маси тіла об'єкта.
- 5 7. Сполука імуномодулятора за п. 1, де вказаною сполукою є SCV-07 та її застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,001 до приблизно 1000 мг.
8. Сполука імуномодулятора за п. 1, де вказаною сполукою є SCV-07 та її застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,00001 до приблизно 1000 мг/кг маси тіла об'єкта.
9. Сполука імуномодулятора за п. 2, де вказане лікування призначене для первинного раку легені.
- 10 10. Сполука імуномодулятора за п. 9, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,001 до приблизно 1000 мг.
11. Сполука імуномодулятора за п. 9, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг.
- 15 12. Сполука імуномодулятора за п. 9, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,00001 до приблизно 1000 мг/кг маси тіла об'єкта.
13. Сполука імуномодулятора за п. 9, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/кг маси тіла об'єкта.
14. Сполука імуномодулятора за п. 2, де вказане лікування призначене для метастазу раку легені.
- 20 15. Сполука імуномодулятора за п. 14, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,001 до приблизно 1000 мг.
16. Сполука імуномодулятора за п. 14, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг.
- 25 17. Сполука імуномодулятора за п. 14, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,00001 до приблизно 1000 мг/кг маси тіла об'єкта.
18. Сполука імуномодулятора за п. 14, де вказану сполуку застосовують у дозуванні в межах діапазону від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/кг маси тіла об'єкта.
19. Сполука імуномодулятора за п. 11, де вказане дозування становить приблизно 10 мг.
- 30 20. Сполука імуномодулятора за п. 16, де вказане дозування становить приблизно 10 мг.
21. Сполука імуномодулятора за п. 1, де вказану сполуку формули А застосовують у лікувальній схемі, додатково включаючи застосування щонайменше одного з засобу випромінювання або хіміотерапії.
22. Сполука імуномодулятора за п. 21, де вказаний засіб хіміотерапії включає щонайменше один з цисплатину, 5-Fu або DTIC.
- 35 23. Сполука імуномодулятора за п. 1, де рак легенів являє собою недрібноклітинний рак легенів.
24. Сполука імуномодулятора за п. 1, де рак легенів являє собою дрібноклітинний рак легенів.
25. Сполука імуномодулятора за п. 1, де вказану сполуку застосовують один раз на день.
26. Сполука імуномодулятора за п. 1, де вказану сполуку застосовують два рази на день.
- 40 27. Сполука імуномодулятора за п. 25 або 26, де вказану сполуку вводять підшкірно.



Фігура 1
Криві зростання пухлин у всіх лікувальних груп



Фігура 2
Ваги пухлин, виміряні на день 16

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601