

**ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І
РАДІОБІОЛОГІЇ ім. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ
(ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАНУ)**




ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ІЕПОР
академік НАН України,
ім. Р.Є. Кавецького НАН України
В.Ф. Чехун
«__» _____ р.

ЗВІТ ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНИЦЬКУ РОБОТУ
За договором № 18/12/17 від 18 грудня 2017 року

**«Дослідження цитотоксичної/цитостатичної дії сполук різних
класів з протипухлинною активністю в системі *in vitro*»**

Науковий керівник роботи,
к.б.н., с.н.с


Н.О. Безденежних

КИЇВ
2018

СПИСОК ВИКОНАВЦІВ

Науковий керівник теми,
с.н.с. відділу моніторингу пухлинного
процесу та дизайну терапії,
к.б.н.



підпис

Н.О. Безденежних

Відповідальні виконавці теми:

с.н.с. відділу моніторингу пухлинного
процесу та дизайну терапії,
к.б.н.



підпис

О.О. Лихова

Виконавці

Інж. Лупан В.Г., інж. Козак Т.П., технік Сауленко К.О., технік Цвір О.М.

РЕФЕРАТ

Звіт включає – 57 с., 72 табл., 7 рис.

Перелік ключових слів: протипухлинні препарати, цитотоксична дія, клітинні лінії, IC50.

Об'єктом дослідження були препарати: Бортезаміб 0034 ХЕМО, Бортезаміб 0036, Оксаліплатин 0038 ХЕМО, Оксаліплатин 0040, Цисплатин 0012, Цисплатин 0014 ХЕМО, Іринотекан 0030 ХЕМО, Іринотекан 0032, 5-фторурацил 0026 ХЕМО, 5-фторурацил 0028, Паклітаксел 0042 ХЕМО, Паклітаксел 0044, Доцетаксел 0010 ХЕМО, Доцетаксел 0016, Вінкрістін 0002 ХЕМО, Вінкрістін 0024, Вінорельбін 0004, Вінорельбін 0022 ХЕМО, Метотрексат 0006 ХЕМО, Метотрексат 0020.

Мета роботи — оцінка впливу різних доз експериментальних (тестованих) речовин на життєздатність і проліферацію нормальних та пухлинних клітин в системі *in vitro*.

Результати роботи: було проведено аналіз дії (цитотоксичної та цитостатичної) протипухлинних препаратів ХЕМО та препаратів порівняння відносно злякано трансформованих та нормальних клітинних ліній різного гістогенезу. Дослідження проводились *in vitro* з використанням стандартних методів роботи з культурою клітин, зокрема: культивування клітин та оцінка їх життєздатності після їх обробки протипухлинними препаратами колориметричними методами. В результаті аналізу цитотоксичної/цитостатичної дії діапазону доз препаратів було встановлено IC50 для кожного препарату ХЕМО та препарату порівняння відносно всіх досліджених клітин. Встановлені статистично достовірні відмінності в активності препаратів Іринотекану. Тоді як препарати Паклітаксел, Цисплатин, Бортезаміб, Доцетаксел, Вінорельбін та Метотрексат характеризуються подібною дією відносно всіх досліджених клітин як препарати порівняння, так і ХЕМО сполуки. Слід також відзначити, що при оцінці дії препаратів Вінкрістін, 5-фторурацил та Оксаліплатин було виявлено відмінності в активності препаратів в поодиноких випадках (дозах) при загальному подібному ефекті.

ЗМІСТ

Матеріали.....	5
Методи.....	6
Результати.....	9
1. Оцінка впливу різних концентрацій досліджуваних препаратів на життєздатність та проліферативну активність злоякісно трансформованих та нормальних клітин різного гістогенезу.....	9
1.1. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність клітин раку молочної залози людини – лінія MDA-MB-231.....	9
1.2. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність клітин недрібноклітинного раку легені людини – лінія A-549.....	14
1.3. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність клітин раку кишечника людини – лінія Colo 205.....	19
1.4. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність клітин лейкемії людини – лінія HL-60.....	24
1.5. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність нормальних клітин кісткового мозку миші.....	29
1.6. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність нормальних клітин печінки миші.....	34
1.7. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність нормальних клітин нирки бика – лінія MDBK.....	39
2. IC50 досліджених препаратів щодо злоякісно трансформованих та нормальних клітин різного гістогенезу.....	44
Заключення.....	56

Матеріали:*Культури клітин. Злоякісно трансформовані:*

1. COLO 205 (рак кишечника людини)
2. MDA-MB-231 (рак молочної залози людини)
3. A-549 (рак легені людини)
4. HL-60 (лейкемія людини)

Нормальні клітини:

1. MDBK (клітини нирки бика)
2. Клітини печінки миші
3. Клітини кісткового мозку миші

Дані клітинні лінії були отримані з Клітинного банку ліній людини і тварин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Поживні середовища: DMEM з 4 ммоль / л L-глутаміна (Biowest, Франція, Кат.№ L0102-500), RPMI 1640 з 4 ммоль / л L-глутаміна (Biowest, Франція, Кат.№ L0495-500).

Сироватки: сироватка новонародженого теляти (СНТ) (Biowest, Франція, Кат.№ S0750-500), фетальна сироватка теляти (ФСТ) (Biowest, Франція, Кат.№ S181B-500).

Розчини: гентаміцин (Sigma, США), розчин Версена (БіоТестЛабораторія, Україна).

Барвники: кристалічний фіолетовий (Sigma, США, Кат.№ C6158), МТТ (3-(4,5-діметілтіазол-2)-2,5-діфенілтетразоліум бромід) (Appllichem, Німеччина, Кат.№ A2231), трипановий синій (HyClone, США, Кат. №SV30084.01).

Препарати: Бортезаміб 0034 ХЕМО, Бортезаміб 0036, Оксаліплатин 0038 ХЕМО, Оксаліплатин 0040, Цисплатин 0012, Цисплатин 0014 ХЕМО,

Іринотекан 0030 ХЕМО, Іринотекан 0032, 5-фторурацил 0026 ХЕМО, 5-фторурацил 0028, Паклітаксел 0042 ХЕМО, Паклітаксел 0044, Доцетаксел 0010 ХЕМО, Доцетаксел 0016, Вінкрістін 0002 ХЕМО, Вінкрістін 0024, Вінорельбін 0004, Вінорельбін 0022 ХЕМО, Метотрексат 0006 ХЕМО, Метотрексат 0020. Інструкція щодо логістики, розведення, зберігання надається замовником і міститься в додатку до звіту. *Характеристика тестованого матеріалу:* Замовник має інформацію про склад, методи синтезу, розведення тестованого матеріалу і відповідає за його ідентичність, характеристику і стабільність. Надані Замовником документи, що характеризують тестований матеріал, прикладені до заключного звіту.

Інші матеріали: пластиковий посуд для культури клітин (TPP, Італія), 96-лункові планшети для культури клітин (SPL, Корея), диметилсульфоксид (Appllichem, Німеччина, кат. №А3672).

Устаткування: інвертований мікроскоп Axiovert 25 (Carl Zeiss, Germany), біокулярний мікроскоп AxioStar Plus (Carl Zeiss, Germany), гемоцитометр (Фарммедтех, Україна), мультилунковий спектрофотометр (Labsystems Multiskan PLUS, Finland).

Методи:

Культивування клітин. Досліджені клітини культивували в повному поживному середовищі RPMI-1640 / або DMEM з 10% ФСТ / або СНТ (в залежності від клітинної лінії) і 40 мкг/мл гентаміцину в пластиковому посуді в зволоженій атмосфері при 5% CO₂ і 37⁰С. Зміну середовища і пересів клітин проводили за стандартною методикою [Фрешні Р.Я. Культура тварин клітин. Практичний посібник. 2010, Біном ЛЗ, 691 с.]. В експериментах використовували клітини, які перебували в експоненційній фазі росту.

Визначення життєздатності клітин колориметричним методом. Життєздатність досліджуваних клітин в експерименті оцінювали шляхом їх

фарбування кристалічним фіолетовим (загальна кількість клітин) або МТТ (дихальна активність клітин).

Через 24-48 годин після останнього пересіву клітини висаджували в концентрації від 1×10^4 до 5×10^4 клітин/лунку 96-лункового планшета в повному поживному середовищі DMEM / або RPMI-1640 з 10% СНТ / або ФСТ (в залежності від клітинної лінії) і 40 мкг/мл гентаміцину. Клітини культивували в зволоженій атмосфері при 5% CO₂ і 37⁰С 24 години. Через 24 години до відповідних лунок вносили різні дози експериментальних речовин (згідно схеми дослідження). Клітини інкубували при 37⁰С і 5% CO₂ протягом ще 48 - 72 годин.

При дослідженні активності протипухлинних препаратів на моделях субстрат незалежних клітин (HL-60, Colo 205) – схема експерименту була змінена: в лунки 96-лункового планшета вносили різні дози досліджуваних речовин (згідно схеми експеримента) в повному поживному середовищі. Далі, в усі лунки планшета вносили клітини в повному поживному середовищі в концентрації 3×10^6 або $1,5 \times 10^6$ /мл, відповідно. Клітини інкубували при 37⁰С і 5% CO₂ протягом 72 годин. Результати оцінювали колориметричним методом після попереднього фарбування за стандартною методикою.

По завершенню інкубації з препаратами життєздатність клітин в експерименті оцінювали колориметричним методом шляхом фарбування клітин кристалічним фіолетовим (1) або МТТ (2):

1. Поживне середовище видаляли і додавали в кожен лунку по 50 мкл розчину кристалічного фіолетового (5 мг/мл барвника в 70% метиловому спирті). Через 10 хв. барвник тричі змивали проточною водою.

2. У кожен лунку планшета додавали по 10 мкл розчину МТТ (5 мг/мл барвника в фосфатно-сольовому буфері); планшет інкубували в CO₂-

інкубаторі при 37⁰С протягом 3 годин. Після чого середовище видаляли з лунок, а утворені кристали тетраформазану розчиняли в 100 мкл диметилсульфоксиду.

При використанні кристалічного фіолетового або МТТ результати оцінювали за допомогою мультилункового спектрофотометра при довжині хвилі збудження 540 нм. Відсоток життєздатних клітин розраховували за формулою:

$$IR = (A_{540} \text{ (експеримент)} / A_{540} \text{ (контроль)}) \times 100\%.$$

Отримання культури клітин кісткового мозку миші. Клітини нормального кісткового мозку миші виділяли з стегнової кістки безпородної миші: видаляли м'язову тканину з поверхні кістки, відрізали головку стегна та робили отвори в обох губчастих кінцях кістки за допомогою мікроін'єкційного шприця. Кістковий мозок видаляли шляхом промивання порожнини фізіологічним розчином: суспензію клітин використовували далі в експерименті.

РЕЗУЛЬТАТИ

1. Оцінка впливу різних концентрацій досліджуваних препаратів на життєздатність та проліферативну активність злоякісно трансформованих та нормальних клітин різного гістогенезу

1.1. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність клітин раку молочної залози людини – лінія MDA-MB-231

Таблиця 1.1.1

Порівняльний аналіз дії препаратів Доцетакселу на клітини (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю) раку молочної залози людини (PM3) лінії MDA-MB-231

Концентрація Доцетакселу	0010 (ХЕМО)	0016
	Кількість живих клітин, %	
1,2 мкг/мл	51 ± 0,2	53,7 ± 2,5
240 нг/мл	53 ± 2	46,8 ± 1,1
48 нг/мл	45,1 ± 3	43,6 ± 1
9,6 нг/мл	55 ± 3,2	52,4 ± 0,8
2 нг/мл	70,2 ± 2	64,6 ± 7,4
0,4 нг/мл	85,9 ± 3	83,7 ± 2,5
80 пг/мл	102,7 ± 3	88,1 ± 4,5

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Доцетаксел ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.1.2

Порівняльний аналіз дії препаратів Цисплатину на клітини PM3 людини лінії MDA-MB-231 (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Цисплатину	0012	0014 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
20 мкг/мл	6,2 ± 0,5	10,4 ± 0,2
4 мкг/мл	48,8 ± 3,8	49,8 ± 1,7
0,8 мкг/мл	74,3 ± 9,3	75,7 ± 1
0,16 мкг/мл	83,6 ± 1,8	88 ± 5,2
32 нг/мл	88,5 ± 3,7	96,2 ± 5,6
6,4 нг/мл	98,1 ± 2,1	96 ± 0,6
1,3 нг/мл	94,2 ± 2,3	93,2 ± 0,8

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Цисплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.1.3

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінкрістіну на клітини РМЗ людини лінії MDA-MB-231(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінкрістіну	0002 (ХЕМО)	0024
	Кількість живих клітин, %	
0,5 мкг/мл	8,1 ± 0,7	8,9 ± 0,3
0,25 мкг/мл	10,2 ± 1,6	9,7 ± 1,4
0,13 мкг/мл	9,9 ± 0,4	15 ± 0,9
62,5 нг/мл	17,3 ± 2,3	25 ± 2,2
31,3 нг/мл	26,2 ± 0,8	41,7 ± 5,5
15,6 нг/мл	36 ± 1,9	46 ± 2,1
7,8 нг/мл	42,4 ± 5,3 *	50,3 ± 3,8 *
3,9 нг/мл	52 ± 0,5 *	65,4 ± 9,6 *

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами виявлено дещо вищу активність препарату Вінкрістін ХЕМО відносно препарату порівняння. Однак, виявлені відмінності статистично не достовірні.

Таблиця 1.1.4

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінорельбіну на клітини РМЗ людини лінії MDA-MB-231(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінорельбіну	0004	0022 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
1 мкг/мл	28,3 ± 3	28,1 ± 3,3
0,2 мкг/мл	33,6 ± 1,7	32,2 ± 3
40 нг/мл	41 ± 2,7	38,4 ± 2,8
8 нг/мл	49,1 ± 1,1	49,8 ± 4
1,6 нг/мл	77,3 ± 5,5	72,7 ± 7,8
0,32 нг/мл	98,8 ± 7,8	91,7 ± 7,8
64 пг/мл	103,7 ± 8,7	90,6 ± 3,5

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Вінорельбін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.1.5

Порівняльний аналіз дії препаратів Метотрексату на клітини РМЗ людини лінії MDA-MB-231(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Метотрексату	0006 (ХЕМО)	0020
	Кількість живих клітин, %	
6,3 мкг/мл	31,7 ± 1,7	36,3 ± 0,8
1,6 мкг/мл	29 ± 0,9	34 ± 0,9
0,4 мкг/мл	29,8 ± 1,3	37,5 ± 2,4
0,1 мкг/мл	39,8 ± 2,6 *	46,2 ± 2,7 *
25 нг/мл	73,8 ± 13	74,5 ± 0,9
6,3 нг/мл	92,2 ± 3,4	119,6 ± 2,4

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено суттєвої і статистично достовірної різниці між активністю препарату Метотрексат ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.1.6

Порівняльний аналіз дії препаратів Бортезамібу на клітини РМЗ людини лінії MDA-MB-231(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Бортезамібу	0034 (ХЕМО)	0036
	Кількість живих клітин, %	
50 нг/мл	0	0
25 нг/мл	0	0
12,5 нг/мл	0	0
6,3 нг/мл	15 ± 1,1	13,1 ± 3,2
3,1 нг/мл	36,3 ± 2,2 *	42 ± 0,4 *
1,6 нг/мл	84,7 ± 3,9	83,7 ± 0,9
0,8 нг/мл	103,4 ± 3,4	100,2 ± 1,5

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Бортезаміб ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.1.7

Порівняльний аналіз дії препаратів Оксалиплатину на клітини РМЗ людини лінії MDA-MB-231(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Оксалиплатину	0038 (ХЕМО)	0040
	Кількість живих клітин, %	
60 мкг/мл	0	0
12 мкг/мл	14 ± 0,8	18,6 ± 0,4
2,4 мкг/мл	38,8 ± 2,7	43 ± 0,4
0,5 мкг/мл	50,5 ± 0,6	50,7 ± 1,2
0,1 мкг/мл	80,1 ± 1,9	79,6 ± 2,2
0,02 мкг/мл	93,3 ± 2,2	92,2 ± 2

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Оксалиплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.1.8

Порівняльний аналіз дії препаратів Іринотекану на клітини РМЗ людини лінії MDA-MB-231(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Іринотекану	0030 (ХЕМО)	0032
	Кількість живих клітин, %	
0,25 мг/мл	41,4 ± 3,3*	0*
0,125 мг/мл	53,1 ± 2,1 *	57,7 ± 1,4 *
62,5 мкг/мл	63,8 ± 1,8 *	56,4 ± 3,4 *
31 мкг/мл	69,2 ± 4,9	60,2 ± 2,7
16 мкг/мл	81,6 ± 5,1	64,4 ± 2,4
8 мкг/мл	92,1 ± 3,2	76,5 ± 1,6
4 мкг/мл	93,7 ± 5	88,2 ± 8

Примітка: * $p < 0,002$, * - відмінності статистично не достовірні

Отримані результати виявили різницю між активністю препарату Іринотекан ХЕМО та сполукою порівняння: препарат порівняння в 2 рази більш активний ніж ХЕМО, зокрема в дозі 0,25 мг/мл не спостерігалось живих клітин при дії препарату порівняння, тоді як при дії сполуки ХЕМО в подібній концентрації виявлялось близько 40% живих клітин.

Таблиця 1.1.9

Порівняльний аналіз дії препаратів 5-фторурацилу на клітини РМЗ людини лінії MDA-MB-231(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація 5 – фторурацилу	0026 (ХЕМО)	0028
	Кількість живих клітин, %	
1,2 мкг/мл	43,1 ± 3,3	39,6 ± 0,6
0,6 мкг/мл	47,5 ± 1,8 *	51 ± 3,1 *
0,3 мкг/мл	56,9 ± 6,7 *	73 ± 5,7 *
0,15 мкг/мл	70,6 ± 10,4	87,3 ± 7,9
75 нг/мл	75,3 ± 13,7	97,4 ± 5
38 нг/мл	83 ± 6,8	110,7 ± 3
19 нг/мл	83,2 ± 1,4	108 ± 13,5

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

Результати порівняльного аналізу показали не значну відмінність в дії сполуки ХЕМО та препарату порівняння – з більшою активністю 5-фторурацилу ХЕМО. Однак, виявлені відмінності статистично не достовірні.

Таблиця 1.1.10

Порівняльний аналіз дії препаратів Паклітакселу на клітини РМЗ людини лінії MDA-MB-231(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Паклітакселу	0042 (ХЕМО)	0044
	Кількість живих клітин, %	
130 нг/мл	45,7 ± 1,1	40,2 ± 2,3
32,5 нг/мл	51,6 ± 3,7	44,7 ± 3,3
8,1 нг/мл	50,5 ± 1,6	51,4 ± 3
2 нг/мл	57,4 ± 5,5	48,9 ± 2,7
0,5 нг/мл	84,4 ± 5,1	83,7 ± 3,5
0,13 нг/мл	107 ± 4,6	100,4 ± 5,8

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Паклітаксел ХЕМО та препарату порівняння.

1.2. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність клітин недрібноклітинного раку легені людини – лінія А-549

Таблиця 1.2.1

Порівняльний аналіз дії препаратів Доцетакселу на клітини недрібноклітинного раку легені людини лінії А-549 (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Доцетакселу	0010 (ХЕМО)	0016
	Кількість живих клітин, %	
1 мкг/мл	0	0
0,2 мкг/мл	27 ± 3,1	28,5 ± 3,1
12 нг/мл	48,7 ± 6,1	52,8 ± 4,6
2,4 нг/мл	77,5 ± 3,2	70,8 ± 7
0,5 нг/мл	89,2 ± 2	81 ± 9

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Доцетаксел ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.2.2

Порівняльний аналіз дії препаратів Цисплатину на клітини А-549 (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Цисплатину	0012	0014 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
20 мкг/мл	0	0
4 мкг/мл	0	0
0,8 мкг/мл	7,3 ± 0,7	9,5 ± 1,3
0,16 мкг/мл	22,3 ± 2,5	21,9 ± 1
32 нг/мл	52,9 ± 2,4	46 ± 4,3
6,4 нг/мл	68,9 ± 1,7	62 ± 4
1,3 нг/мл	86,7 ± 4,3	90,6 ± 4,6

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Цисплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.2.3

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінкрістіну на клітини А-549
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінкрістіну	0002 (ХЕМО)	0024
	Кількість живих клітин, %	
0,5 мкг/мл	38,5 ± 2,9	32,5 ± 0,4
0,13 мкг/мл	45,3 ± 2,1	46,2 ± 1,1
31,3 нг/мл	48,4 ± 5,3 *	57,8 ± 5,8 *
7,8 нг/мл	68,7 ± 5	82,1 ± 6,2
2 нг/мл	90,4 ± 3,1	93,4 ± 1,6
0,5 нг/мл	93,7 ± 2,1	90,2 ± 4,4
0,13 нг/мл	93,6 ± 5	97,6 ± 5,5

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Вінкрістін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.2.4

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінорельбіну на клітини А-549
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінорельбіну	0004	0022 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
1 мкг/мл	49 ± 1,7	48,6 ± 1,3
0,2 мкг/мл	49,7 ± 2,7	48,8 ± 1,6
40 нг/мл	48,9 ± 1,1	49 ± 0,5
8 нг/мл	52,3 ± 3,8	56,7 ± 2,8
1,6 нг/мл	74,2 ± 0,7	75 ± 2
0,32 нг/мл	86,1 ± 1,4	84,6 ± 1,9
64 пг/мл	95,2 ± 4	93,2 ± 5,7
12,8 пг/мл	102 ± 1,6	107,2 ± 1,6

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Вінорельбін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.2.5

Порівняльний аналіз дії препаратів Метотрексату на клітини А-549
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Метотрексату	0006 (ХЕМО)	0020
	Кількість живих клітин, %	
2,5 мкг/мл	25,8 ± 0,1	27,5 ± 3,7
0,63 мкг/мл	31,2 ± 1,2	31,1 ± 2,7
0,16 мкг/мл	33 ± 0,7	35,7 ± 3,7
40 нг/мл	40 ± 0,9	37,8 ± 4,2
10 нг/мл	58,5 ± 5,3	58,7 ± 10,7
2,5 нг/мл	95,5 ± 1,8	101 ± 1,4
0,63 нг/мл	94,6 ± 2,7	97,8 ± 6

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Метотрексат ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.2.6

Порівняльний аналіз дії препаратів Бортезамібу на клітини А-549
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Бортезамібу	0034 (ХЕМО)	0036
	Кількість живих клітин, %	
8 мкг/мл	0	0
1,6 мкг/мл	0	0
0,32 мкг/мл	19,1 ± 1	19,3 ± 0,8
64 нг/мл	33,1 ± 2,6	34 ± 0,6
12,8 нг/мл	49,7 ± 2,6	48,5 ± 0,9
2,6 нг/мл	76,1 ± 3	72,4 ± 2,6

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Бортезаміб ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.2.7

Порівняльний аналіз дії препаратів Оксалиплатину на клітини А-549
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Оксалиплатину	0038 (ХЕМО)	0040
	Кількість живих клітин, %	
38 мкг/мл	0	0
19 мкг/мл	24,1 ± 5,4	41,6 ± 2,2
9,5 мкг/мл	37,6 ± 2,3	43,2 ± 2,1
4,8 мкг/мл	51,3 ± 6,5	52,8 ± 0,8
2,4 мкг/мл	58 ± 6,3	56,7 ± 8,8
1,2 мкг/мл	82 ± 5,4	64,6 ± 4,2

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Оксалиплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.2.8

Порівняльний аналіз дії препаратів Іринотекану на клітини А-549
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Іринотекану	0030 (ХЕМО)	0032
	Кількість живих клітин, %	
0,25 мг/мл	19 ± 0,8	10,4 ± 0,2
0,125 мг/мл	23,9 ± 0,7	24,1 ± 0,8
62,5 мкг/мл	31,4 ± 0,6	23,1 ± 1,8
31 мкг/мл	44,9 ± 6,7	32,7 ± 1,9
16 мкг/мл	54,4 ± 6,5 *	38,9 ± 1 *
8 мкг/мл	70,7 ± 11,3 *	53,4 ± 3,8 *
4 мкг/мл	69,7 ± 14,3	70,4 ± 12,4
2 мкг/мл	68,1 ± 5,6	79,6 ± 2,5

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

Результати аналізу показали не значну різницю в дії досліджених сполук: препарат порівняння виявився більш активним ніж Іринотекан ХЕМО відносно клітин недрібноклітинного раку легені людини.

Таблиця 1.2.9

Порівняльний аналіз дії препаратів 5-фторурацилу на клітини А-549
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація 5 – фторурацилу	0026 (ХЕМО)	0028
	Кількість живих клітин, %	
120 мкг/мл	0	0
60 мкг/мл	0	0
30 мкг/мл	30,3 ± 4,8	22,3 ± 4,1
15 мкг/мл	37,7 ± 1,8	29,1 ± 2,8
7,5 мкг/мл	56 ± 1,5	42,5 ± 3,8
3,8 мкг/мл	52,7 ± 2,8	48 ± 3,9
1,9 мкг/мл	76 ± 9,6	71,7 ± 8,7
1 мкг/мл	75,8 ± 12,7	75,8 ± 12

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату 5-фторурацил ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.2.10

Порівняльний аналіз дії препаратів Паклітакселу на клітини А-549
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Паклітакселу	0042 (ХЕМО)	0044
	Кількість живих клітин, %	
260 нг/мл	10,3 ± 0,4	10 ± 3,5
130 нг/мл	13,4 ± 2,2	13 ± 4,8
65 нг/мл	15,4 ± 2	12 ± 1,2
32 нг/мл	46,5 ± 8,7	45,5 ± 3,5
16 нг/мл	74,4 ± 7,9	66 ± 10,9
4 нг/мл	87,9 ± 5	75,5 ± 11,6

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Паклітаксел ХЕМО та препарату порівняння.

1.3. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність клітин раку кишечника людини – лінія Colo 205

Таблиця 1.3.1

Порівняльний аналіз дії препаратів Доцетакселу на клітини раку кишечника людини лінії Colo 205 (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Доцетакселу	0010 (ХЕМО)	0016
	Кількість живих клітин, %	
30 нг/мл	17,5 ± 1,9	22,6 ± 0,4
7,5 нг/мл	27,7 ± 1,5	23,7 ± 1,9
1,9 нг/мл	37,6 ± 2	33,7 ± 2,2
0,5 нг/мл	57,4 ± 2,7 *	48,5 ± 2,7 *
0,12 нг/мл	75,5 ± 2,3	70,3 ± 5,5
30 пг/мл	95,4 ± 6,4	84,4 ± 7,5

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Доцетаксел ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.3.2

Порівняльний аналіз дії препаратів Цисплатину на клітини Colo 205 (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Цисплатину	0012	0014 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
25 мкг/мл	15,1 ± 1,1	13 ± 0,6
6,3 мкг/мл	61,4 ± 8,5	59,1 ± 1,8
1,6 мкг/мл	92 ± 13,2	101,2 ± 3,7
0,4 мкг/мл	98,9 ± 13,2	199,6 ± 2,2

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Цисплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.3.3

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінкрістіну на клітини Colo 205 (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінкрістіну	0002 (ХЕМО)	0024
	Кількість живих клітин, %	
100 нг/мл	39,4 ± 2,5	43,2 ± 4,9
25 нг/мл	49,5 ± 4,6	51,1 ± 4,6
6,3 нг/мл	54,6 ± 4,2*	77,7 ± 5,2*
1,6 нг/мл	80,5 ± 3,5	87,3 ± 6,2
0,4 нг/мл	90,3 ± 1,2	83,6 ± 3,5

* p<0,05

Результати аналізу показали відмінність в дії досліджених препаратів Вінкрістіну на клітини раку кишечника людини, зокрема вищу активність сполуки ХЕМО відносно препарату порівняння.

Таблиця 1.3.4

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінорельбіну на клітини Colo 205 (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінорельбіну	0004	0022 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
100 нг/мл	30,6 ± 5,4	25,8 ± 1
20 нг/мл	37 ± 1,5	34,1 ± 1,3
4 нг/мл	42 ± 0,5	41,2 ± 1,2
0,8 нг/мл	60,3 ± 4,7 *	50 ± 0,8 *
0,16 нг/мл	76,4 ± 3,7	69,1 ± 0,9
32 пг/мл	98,3 ± 2,4	85,3 ± 5,9
6,4 пг/мл	113,6 ± 6,2	102,3 ± 5

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено суттєвої статистично достовірної різниці між активністю препарату Вінорельбін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.3.5

Порівняльний аналіз дії препаратів Метотрексату на клітини Colo 205
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Метотрексату	0006 (ХЕМО)	0020
	Кількість живих клітин, %	
4 мкг/мл	50,5 ± 1,6	50,8 ± 0,5
0,8 мкг/мл	51,3 ± 1,5	56,4 ± 1,3
0,16 мкг/мл	55,2 ± 0,9	62,6 ± 6,2
32 нг/мл	59,3 ± 3	69,1 ± 5,4
6,4 нг/мл	57,1 ± 5,1	67 ± 9,4
1,3 нг/мл	57,4 ± 4,4	67,2 ± 1
0,26 нг/мл	62,2 ± 7,6	68,2 ± 1

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Метотрексат ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.3.6

Порівняльний аналіз дії препаратів Бортезамібу на клітини Colo 205
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Бортезамібу	0034 (ХЕМО)	0036
	Кількість живих клітин, %	
250 нг/мл	36,1 ± 8,2	36,4 ± 2,3
62,5 нг/мл	39,7 ± 1,3	36,1 ± 4,4
15,6 нг/мл	48,8 ± 6,8 *	60 ± 7,4 *
3,9 нг/мл	79,3 ± 12	100,6 ± 7,1
1 нг/мл	96,9 ± 13,2	117 ± 9,4
0,25 нг/мл	99,7 ± 7,3	123 ± 5,5
62,5 пг/мл	75,5 ± 3,6	111 ± 16,3
15,6 пг/мл	90,5 ± 3,1	83 ± 2,1

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Бортезаміб ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.3.7

Порівняльний аналіз дії препаратів Оксалиплатину на клітини Colo 205
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Оксалиплатину	0038 (ХЕМО)	0040
	Кількість живих клітин, %	
60 мкг/мл	0	0
12 мкг/мл	5,9 ± 1,3	8,5 ± 1,2
2,4 мкг/мл	27,4 ± 4,9	42,3 ± 4,5
0,5 мкг/мл	46,5 ± 6,6 [×]	63,4 ± 6,3 [×]
0,1 мкг/мл	56,6 ± 3,8*	72,5 ± 2*
20 нг/мл	72,8 ± 13,8	77,6 ± 5,2
4 нг/мл	97,1 ± 15	92,6 ± 19,7

Примітка: [×] - відмінності статистично не достовірні, * p<0,05

За результатами порівняльного аналізу встановлено відмінність дії досліджених препаратів на моделі клітин раку кишечника людини: відмічали вищу активність препарату Оксалиплатин ХЕМО відносно сполуки порівняння.

Таблиця 1.3.8

Порівняльний аналіз дії препаратів Іринотекану на клітини Colo 205
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Іринотекану	0030 (ХЕМО)	0032
	Кількість живих клітин, %	
2,5 мкг/мл	20 ± 2,6	10 ± 2,9
1,25 мкг/мл	31,7 ± 3,3	21,1 ± 4,6
0,62 мкг/мл	53,6 ± 4,3*	25 ± 2,4*
0,31 мкг/мл	75 ± 2,1**	62,7 ± 2,3**
0,16 мкг/мл	96,1 ± 4,1	82,2 ± 6,4
80 нг/мл	107,6 ± 7,6	103 ± 8,4

*p<0,001, **p<0,05

Результати аналізу дії препаратів Іринотекану показали більшу активність препарату порівняння відносно сполуки ХЕМО.

Таблиця 1.3.9

Порівняльний аналіз дії препаратів 5-фторурацилу на клітини Colo 205
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація 5 – фторурацилу	0026 (ХЕМО)	0028
	Кількість живих клітин, %	
60 мкг/мл	25,2 ± 1,4	27,4 ± 1,1
15 мкг/мл	39,2 ± 3,1	39,5 ± 1,6
3,8 мкг/мл	47,6 ± 2,5	49,2 ± 2,4
1 мкг/мл	54,7 ± 6,7	59,4 ± 2,4
0,25 мкг/мл	58,9 ± 8,6	62,7 ± 3,8
62,5 нг/мл	64,4 ± 7,4	71,3 ± 6,3
16 нг/мл	79,7 ± 8,4	94,7 ± 6,5
4 нг/мл	74,4 ± 0,8	75 ± 13

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату 5-фторурацил ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.3.10

Порівняльний аналіз дії препаратів Паклітакселу на клітини Colo 205
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Паклітакселу	0042 (ХЕМО)	0044
	Кількість живих клітин, %	
260 нг/мл	34,8 ± 1,5	36 ± 1
130 нг/мл	37 ± 3,6	43,5 ± 3,1
62,5 нг/мл	43,9 ± 11,3	52 ± 5,1
31 нг/мл	47,3 ± 7	52,6 ± 2,2
16 нг/мл	51,9 ± 7,1	57,7 ± 10,2
8 нг/мл	77,4 ± 9,6	83,3 ± 3,3
4 нг/мл	82,2 ± 10,8	87,1 ± 10,1

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Паклітаксел ХЕМО та препарату порівняння.

1.4. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність клітин лейкемії людини – лінія HL-60

Таблиця 1.4.1

Порівняльний аналіз дії препаратів Доцетакселу на клітини лейкемії людини – лінії HL-60 (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Доцетакселу	0010 (ХЕМО)	0016
	Кількість живих клітин, %	
30 нг/мл	16,7 ± 0,5	24,1 ± 1,7
7,5 нг/мл	20,4 ± 2	24,6 ± 0,4
1,9 нг/мл	24 ± 1,8	26,2 ± 0,3
0,5 нг/мл	46,5 ± 6,7 *	38,2 ± 1,1 *
0,12 нг/мл	71,5 ± 1,8	68 ± 2,4
30 пг/мл	95,4 ± 2,9	91,5 ± 1,5

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Доцетаксел ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.4.2

Порівняльний аналіз дії препаратів Цисплатину на клітини HL-60 (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Цисплатину	0012	0014 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
25 мкг/мл	11,9 ± 0,4	12,7 ± 0,5
6,3 мкг/мл	26,8 ± 0,3	25,6 ± 0,8
1,6 мкг/мл	63,2 ± 5,2	64,1 ± 2,5
0,4 мкг/мл	67,3 ± 5,2	60,4 ± 9
0,1 мкг/мл	72,8 ± 5,9	66,6 ± 3,4
25 нг/мл	94,8 ± 6,9	97,9 ± 12,5

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Цисплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.4.3

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінкрістіну на клітини HL-60
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінкрістіну	0002 (ХЕМО)	0024
	Кількість живих клітин, %	
25 нг/мл	21,2 ± 1,3	22 ± 2,1
6,3 нг/мл	27,3 ± 1,3	26 ± 3
1,6 нг/мл	32,1 ± 2,6	39,6 ± 1,2
0,4 нг/мл	52,5 ± 5,7 *	65,6 ± 8,3 *
0,1 нг/мл	98,8 ± 5,3	85,2 ± 14,4

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Вінкрістін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.4.4

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінорельбіну на клітини HL-60
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінорельбіну	0004	0022 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
100 нг/мл	30,8 ± 2,8	23,9 ± 0,2
20 нг/мл	35,3 ± 1,4	31,3 ± 0,9
4 нг/мл	38,3 ± 2,9	31 ± 2,2
0,8 нг/мл	36,9 ± 3,6	29,3 ± 3,9
0,16 нг/мл	54,9 ± 8,6 *	42 ± 2,1 *
32 пг/мл	76,8 ± 19,9	70,3 ± 4
6,4 пг/мл	97 ± 22	93 ± 8,3

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Вінорельбін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.4.5

Порівняльний аналіз дії препаратів Метотрексату на клітини HL-60
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Метотрексату	0006 (ХЕМО)	0020
	Кількість живих клітин, %	
0,63 мкг/мл	52,4 ± 2,1 *	57,3 ± 2 *
0,16 мкг/мл	53,6 ± 3,2 *	57,8 ± 2,8 *
40 нг/мл	55,2 ± 2,4 *	59,6 ± 3,7 *
10 нг/мл	54,6 ± 2 *	60,4 ± 5,5 *
2,5 нг/мл	67,1 ± ,8	64,2 ± 6,6
0,63 нг/мл	66,1 ± 1,1	69,3 ± 4,6

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Метотрексат ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.4.6

Порівняльний аналіз дії препаратів Бортезамібу на клітини HL-60
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Бортезамібу	0034 (ХЕМО)	0036
	Кількість живих клітин, %	
250 нг/мл	0	0
62,5 нг/мл	0	0
15,6 нг/мл	0	0
3,9 нг/мл	16 ± 1,2	20,3 ± 0,3
1 нг/мл	27,4 ± 5,8	33 ± 1,5
0,25 нг/мл	44,2 ± 2,3 *	52,8 ± 2,8 *
62,5 пг/мл	80 ± 4,2	96,9 ± 16,8
15,6 пг/мл	82,6 ± 19,7	81,4 ± 14

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Бортезаміб ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.4.7

Порівняльний аналіз дії препаратів Оксаліплатину на клітини HL-60
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Оксаліплатину	0038 (ХЕМО)	0040
	Кількість живих клітин, %	
60 мкг/мл	0	0
12 мкг/мл	2,4 ± 0,4	4 ± 0,5
2,4 мкг/мл	15,3 ± 2,6	19 ± 4,9
0,5 мкг/мл	33,3 ± 3	36,7 ± 6,3
0,1 мкг/мл	38,3 ± 6,6	43,6 ± 3,9
20 нг/мл	53,7 ± 8,9	47 ± 8,8
4 нг/мл	68,7 ± 7,4	81,2 ± 5,4
0,8 нг/мл	98,8 ± 2,9	83 ± 15

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Оксаліплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.4.8

Порівняльний аналіз дії препаратів Іринотекану на клітини HL-60
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Іринотекану	0030 (ХЕМО)	0032
	Кількість живих клітин, %	
100 мкг/мл	19,7 ± 3,4	7,8 ± 0,6
20 мкг/мл	47 ± 6,3	29,6 ± 10,7
4 мкг/мл	52,9 ± 4,6 *	35,2 ± 8,6 *
0,8 мкг/мл	65 ± 8,5 *	56,6 ± 10,5 *
0,16 мкг/мл	83,5 ± 3,9	68,8 ± 0,4
32 нг/мл	122,1 ± 3,6	109,6 ± 3,7
6,4 нг/мл	106,6 ± 2,5	114,5 ± 9,2

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

Результати аналізу показали вищу активність препарату порівняння відносно Іринотекану ХЕМО на моделі клітин лейкемії. Однак, виявлені відмінності статистично не достовірні.

Таблиця 1.4.9

Порівняльний аналіз дії препаратів 5-фторурацилу на клітини HL-60
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація 5 – фторурацилу	0026 (ХЕМО)	0028
	Кількість живих клітин, %	
6 мкг/мл	31 ± 3	44 ± 4
1,5 мкг/мл	28,4 ± 4,4	43,2 ± 3
0,4 мкг/мл	49,2 ± 8,6 [*]	58,3 ± 4,4 [*]
0,1 мкг/мл	60 ± 11	70,1 ± 6,8
25 нг/мл	71,4 ± 0,2	94,7 ± 8,4
6,3 нг/мл	92 ± 1,2	113,8 ± 6,7

Примітка: ^{*} - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату 5-фторурацил ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.4.10

Порівняльний аналіз дії препаратів Паклітакселу на клітини HL-60
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Паклітакселу	0042 (ХЕМО)	0044
	Кількість живих клітин, %	
130 нг/мл	34,1 ± 2	35 ± 1,7
32,5 нг/мл	41,8 ± 9	43,4 ± 3,3
8,1 нг/мл	42,7 ± 9,1	42,3 ± 3,6
2 нг/мл	44,2 ± 9,3	42,4 ± 1,9
0,5 нг/мл	40,7 ± 9	44,1 ± 4,7
130 пг/мл	54 ± 10 [*]	43,7 ± 2,8 [*]
32,5 пг/мл	60,4 ± 3,8	62,3 ± 2
8,1 пг/мл	77 ± 8,6	76,4 ± 7,2

Примітка: ^{*} - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Паклітаксел ХЕМО та препарату порівняння.

1.5. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність нормальних клітин кісткового мозку миші

Таблиця 1.5.1

Порівняльний аналіз дії препаратів Доцетакселу на нормальні клітини кісткового мозку (КМ) миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Доцетакселу	0010 (ХЕМО)	0016
	Кількість живих клітин, %	
1,2 мкг/мл	26,6 ± 1,2	28,9 ± 4,6
240 нг/мл	47 ± 5,1	51,1 ± 1,3
48 нг/мл	75,5 ± 8,5	83,5 ± 5,2
9,6 нг/мл	90 ± 6	84,4 ± 3,3

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Доцетаксел ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.5.2

Порівняльний аналіз дії препаратів Цисплатину на клітини КМ миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Цисплатину	0012	0014 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
20 мкг/мл	0	0
10 мкг/мл	15,4 ± 0,6	15 ± 1,2
5 мкг/мл	35,2 ± 0,5	41 ± 2
2,5 мкг/мл	51,2 ± 6,2	58,2 ± 4,1
1,25 мкг/мл	68,2 ± 6,2	73,7 ± 7,5
0,62 мкг/мл	81,2 ± 1,7	94,4 ± 6,7

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Цисплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.5.3

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінкрістіну на клітини КМ миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінкрістіну	0002 (ХЕМО)	0024
	Кількість живих клітин, %	
220 нг/мл	35,7 ± 1,6	35,2 ± 3,1
110 нг/мл	55,4 ± 4,3	51 ± 3,7
55 нг/мл	59,7 ± 1,6	64,3 ± 4,5
27,5 нг/мл	70,3 ± 4,5	76,1 ± 5,5
13,8 нг/мл	85,5 ± 4,5	83,7 ± 9,9

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Вінкрістін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.5.4

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінорельбіну на клітини КМ миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінорельбіну	0004	0022 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
12,5 мкг/мл	41 ± 3,4	35,7 ± 5,3
3,1 мкг/мл	38,8 ± 3	42,6 ± 4,3
0,8 мкг/мл	54,7 ± 0,7	53 ± 3,6
0,2 мкг/мл	48,8 ± 0,8	47 ± 4,7
50 нг/мл	49,8 ± 3,1	49 ± 5,5
12,5 нг/мл	58,6 ± 2,3	57,7 ± 12,1
3,1 нг/мл	68,1 ± 1,7	73,5 ± 10,4

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Вінорельбін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.5.5

Порівняльний аналіз дії препаратів Метотрексату на клітини КМ миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Метотрексату	0006 (ХЕМО)	0020
	Кількість живих клітин, %	
250 мкг/мл	25,5 ± 1,2	30,2 ± 1
62,5 мкг/мл	43,3 ± 0,8	42 ± 2,3
15,6 мкг/мл	46,5 ± 1,5	37,4 ± 2,6
3,9 мкг/мл	46,6 ± 2	38,3 ± 4,5
1 мкг/мл	43,1 ± 1,1	43,6 ± 2,2
0,25 мкг/мл	47 ± 1	41,8 ± 4,6
62,5 нг/мл	56 ± 1,1	51,8 ± 2,2
15,6 нг/мл	75,7 ± 1,7	60 ± 6,2

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Метотрексат ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.5.6

Порівняльний аналіз дії препаратів Бортезамібу на клітини КМ миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Бортезамібу	0034	0036
	Кількість живих клітин, %	
50 нг/мл	35 ± 2,8	40 ± 3,4
25 нг/мл	43,2 ± 3,8	52 ± 2,1
12,5 нг/мл	52,3 ± 3,5	54,1 ± 1
6,2 нг/мл	63,3 ± 4,6	60 ± 0,1
3,1 нг/мл	84,4 ± 3,4	77,7 ± 3
1,6 нг/мл	98,7 ± 4,9	92 ± 2
0,8 нг/мл	93,6 ± 8,4	91 ± 4,1

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Бортезаміб ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.5.7

Порівняльний аналіз дії препаратів Оксалиплатину на клітини КМ миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Оксалиплатину	0038	0040
	Кількість живих клітин, %	
75 мкг/мл	0	0
18,8 мкг/мл	7,1 ± 1,3	14,7 ± 5
4,7 мкг/мл	30,6 ± 2,1	47,6 ± 5,7
1,2 мкг/мл	45,4 ± 2,6	53,8 ± 7,4
0,3 мкг/мл	51,5 ± 8,4 *	62,2 ± 7,8 *
75 нг/мл	74,1 ± 2	92,2 ± 11,6
18,8 нг/мл	87 ± 11,2	116 ± 2,2

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Оксалиплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.5.8

Порівняльний аналіз дії препаратів Іринотекану на клітини КМ миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Іринотекану	0030 (ХЕМО)	0032
	Кількість живих клітин, %	
250 мкг/мл	19,1 ± 0,9	0
125 мкг/мл	24,8 ± 1,7	18,8 ± 2,8
62,5 мкг/мл	40,5 ± 5,5	21,7 ± 1,8
31,3 мкг/мл	50,1 ± 6,3 *	38,7 ± 4,6 *
15,6 мкг/мл	64,3 ± 3*	45,8 ± 5,7*
7,8 мкг/мл	60,6 ± 2,3	65,5 ± 5,3
3,8 мкг/мл	67,3 ± 5,5	67,3 ± 3
1,9 мкг/мл	103,8 ± 17,5	70,3 ± 8,3

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні, *p<0,05

За результатами порівняльного аналізу дії препаратів Іринотекану встановлено відмінність їх активності на клітини кісткового мозку миші, зокрема препарат порівняння зумовлював більш токсичну дію в концентраціях вище ніж 7,8 мкг/мл відносно Іринотекану ХЕМО.

Таблиця 1.5.9

Порівняльний аналіз дії препаратів 5-фторурацилу на клітини КМ миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація 5 – фторурацилу	0026 (ХЕМО)	0028
	Кількість живих клітин, %	
600 мкг/мл	33,5 ± 1,6	35,7 ± 2,5
150 мкг/мл	39,5 ± 2,7	42,3 ± 5
38 мкг/мл	53,8 ± 3,2	58 ± 2,1
9,5 мкг/мл	54,5 ± 4	57,2 ± 4,9
2,4 мкг/мл	55 ± 2,2	57,2 ± 0,9
0,6 мкг/мл	69,4 ± 2,4	59,6 ± 2,5
0,15 мкг/мл	65,8 ± 3,3	59,2 ± 0,5
38 нг/мл	75 ± 2	84 ± 8,6

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату 5-фторурацил ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.5.10

Порівняльний аналіз дії препаратів Паклітакселу на клітини КМ миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Паклітакселу	0042 (ХЕМО)	0044
	Кількість живих клітин, %	
2,6 мкг/мл	0	0
0,7 мкг/мл	8,4 ± 4,4	3,2 ± 2,8
0,16 мкг/мл	31 ± 4,3	24 ± 6,9
40 нг/мл	43,8 ± 4,6	41,4 ± 10,1
10 нг/мл	70,9 ± 3,4	58,3 ± 1,5
2,5 нг/мл	99,6 ± 10,6	89,6 ± 14
0,63 нг/мл	120,6 ± 4,3	115,4 ± 7,8

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Паклітаксел ХЕМО та препарату порівняння.

1.6. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність нормальних клітин печінки миші

Таблиця 1.6.1

Порівняльний аналіз дії препаратів Бортезамібу на клітини печінки миші (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Бортезамібу	0034 (ХЕМО)	0036
	Кількість живих клітин, %	
50 нг/мл	7 ± 1,7	5,7 ± 0,1
25 нг/мл	11,6 ± 0,7	11,5 ± 0,6
12,5 нг/мл	19,1 ± 0,5	13,3 ± 0,2
6,2 нг/мл	46,9 ± 2*	26,7 ± 1,1*
3,1 нг/мл	83,8 ± 1,5**	69,7 ± 1,2**
1,6 нг/мл	108,8 ± 6	101,7 ± 10
0,8 нг/мл	108,8 ± 7,8	112 ± 1,9

*p<0,005, **p<0,01

За результатами порівняльного аналізу дії препаратів Бортезамібу встановлено відмінність їх активності відносно нормальних клітин печінки миші, зокрема: відмічалось дещо вища активність препарату порівняння в певних концентраціях відносно Бортезамібу ХЕМО.

Таблиця 1.6.2

Порівняльний аналіз дії препаратів Оксалиплатину на клітини печінки миші (кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Оксалиплатину	0038 (ХЕМО)	0040
	Кількість живих клітин, %	
75 мкг/мл	0	0
18,8 мкг/мл	0	9,9 ± 1,6
4,7 мкг/мл	44,2 ± 0,2	47 ± 2,3
1,2 мкг/мл	67 ± 5,7	66,4 ± 4,4
0,3 мкг/мл	79,6 ± 1,3	77,5 ± 0,5
75 нг/мл	99 ± 4,5	100 ± 0,2
18,8 нг/мл	102 ± 2,3	106,7 ± 10,8

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Оксалиплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.6.3

Порівняльний аналіз дії препаратів Іринотекану на клітини печінки миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Іринотекану	0030 (ХЕМО)	0032
	Кількість живих клітин, %	
250 мкг/мл	26,7 ± 5,1	0
125 мкг/мл	41,3 ± 1,1*	0*
62,5 мкг/мл	62,3 ± 0,2	35 ± 2,4
31,3 мкг/мл	77,2 ± 2**	52,7 ± 7,4**
15,6 мкг/мл	100 ± 0,3	62,6 ± 4,7
7,8 мкг/мл	92 ± 4,5	72 ± 7,4

*p<0,001, **p<0,05

За результатами аналізу встановлено відмінність в дії препаратів Іринотекану на нормальні клітини печінки миші, зокрема сполука ХЕМО викликала менш цитотоксичні ефекти в більшості досліджених доз відносно препарату порівняння.

Таблиця 1.6.4

Порівняльний аналіз дії препаратів 5-фторурацилу на клітини печінки миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація 5 – фторурацилу	0026 (ХЕМО)	0028
	Кількість живих клітин, %	
600 мкг/мл	20,4 ± 8	19,3 ± 0,6
150 мкг/мл	28,8 ± 0,4	24 ± 6,1
38 мкг/мл	46,8 ± 13,9	29,7 ± 5,2
9,5 мкг/мл	51,2 ± 5,4	37,8 ± 0,9
2,4 мкг/мл	42,1 ± 4,7	37,1 ± 5,8
0,6 мкг/мл	46,8 ± 0,9	34,1 ± 1,5
0,15 мкг/мл	57,3 ± 7,3	51,3 ± 5
38 нг/мл	75,2 ± 3,5	66,5 ± 1,8

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату 5-фторурацил ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.6.5

Порівняльний аналіз дії препаратів Паклітакселу на клітини печінки миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Паклітакселу	0042 (ХЕМО)	0044
	Кількість живих клітин, %	
130 мкг/мл	0	0
32,5 мкг/мл	0	0
8,1 мкг/мл	0	0
2 мкг/мл	0	0
0,5 мкг/мл	33,1 ± 2,6	33,2 ± 0,5
130 нг/мл	36,3 ± 5,9	39,5 ± 1,3
32,5 нг/мл	49,7 ± 5,2	43,4 ± 0,6
8,1 нг/мл	64,4 ± 3,1	72,2 ± 3,5

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Паклітакселу ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.6.6

Порівняльний аналіз дії препаратів Доцетакселу на клітини печінки миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Доцетакселу	0010 (ХЕМО)	0016
	Кількість живих клітин, %	
120 мкг/мл	0	0
24 мкг/мл	0	0
4,8 мкг/мл	28,5 ± 1,8	26,1 ± 1,3
1 мкг/мл	43,1 ± 5,7	28 ± 7,8
0,2 мкг/мл	43,8 ± 3,1	35,3 ± 5,2
40 нг/мл	52,5 ± 6,6	50,1 ± 3,8
8 нг/мл	59 ± 5,4	53 ± 12,6
1,6 нг/мл	65 ± 1	75,3 ± 6

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Доцетаксел ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.6.7

Порівняльний аналіз дії препаратів Цисплатину на клітини печінки миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Цисплатину	0012	0014 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
20 мкг/мл	0	0
10 мкг/мл	0	0
5 мкг/мл	0	0
2,5 мкг/мл	48,6 ± 3,9	53,1 ± 4
1,25 мкг/мл	70,2 ± 5,2	78 ± 3,1
0,63 мкг/мл	80,3 ± 2,5	82,6 ± 2,7
0,31 мкг/мл	83 ± 5,9	88,7 ± 1,8

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Цисплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.6.8

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінкрістину на клітини печінки миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінкрістину	0002 (ХЕМО)	0024
	Кількість живих клітин, %	
200 нг/мл	20,8 ± 1,1	19,5 ± 2,1
100 нг/мл	23,7 ± 0,3	25,9 ± 0,8
50 нг/мл	24,2 ± 1,5	25,7 ± 1,1
25 нг/мл	25,1 ± 0,1	29,6 ± 1,3
12,5 нг/мл	27,3 ± 0,5	34,5 ± 2,7
6,2 нг/мл	32,4 ± 0,5*	46,6 ± 2,3*
3,1 нг/мл	44,6 ± 0,3*	65 ± 2,6*
1,6 нг/мл	62,2 ± 1,2	89,2 ± 2,3

* p<0,005

За результатами аналізу встановлено, що сполука ХЕМО діє не суттєво більш активно в декількох концентраціях щодо клітин печінки миші відносно препарату Вінкрістину порівняння.

Таблиця 1.6.9

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінорельбіну на клітини печінки миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінорельбіну	0004	0022 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
0,2 мкг/мл	48,1 ± 1,2	50,2 ± 1,2
40 нг/мл	64,9 ± 0,8	65 ± 2,3
8 нг/мл	86,3 ± 2,3	81,3 ± 8,4
1,6 нг/мл	90,5 ± 1	92,8 ± 3
0,32 нг/мл	92,4 ± 5,2	94,8 ± 2,8

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Вінорельбін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.6.10

Порівняльний аналіз дії препаратів Метотрексату на клітини печінки миші
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Метотрексату	0006 (ХЕМО)	0020
	Кількість живих клітин, %	
200 мкг/мл	31,4 ± 3,2	32,7 ± 5,1
40 мкг/мл	29 ± 3,1	33 ± 2,8
8 мкг/мл	27,5 ± 5,3	35,6 ± 3,8
1,6 мкг/мл	26 ± 2,9	36,7 ± 3,1
0,32 мкг/мл	28,8 ± 3,4	38,2 ± 2,8
64 нг/мл	49,8 ± 2	48,6 ± 2,8
12,8 нг/мл	55,6 ± 9,7	58,1 ± 5,3
2,6 нг/мл	64,6 ± 3,5	73,2 ± 8,5

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Метотрексат ХЕМО та препарату порівняння.

1.7. Аналіз впливу препаратів на життєздатність та проліферативну активність нормальних клітин нирки бика – лінія MDBK

Таблиця 1.7.1

Порівняльний аналіз дії препаратів Доцетакселу на нормальні клітини нирки бика лінії MDBK

(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Доцетакселу	0010 (ХЕМО)	0016
	Кількість живих клітин, %	
1,2 мкг/мл	0	0
240 нг/мл	0	0
48 нг/мл	0	0
9,6 нг/мл	0	0
2 нг/мл	21 ± 1,4	27 ± 2,7
0,4 нг/мл	51,1 ± 4,6	53,6 ± 1,7
80 пг/мл	54,4 ± 3,9	61,5 ± 10
16 пг/мл	68,9 ± 3	69,8 ± 2,6

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Доцетаксел ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.7.2

Порівняльний аналіз дії препаратів Цисплатину на клітини MDBK

(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Цисплатину	0012	0014 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
20 мкг/мл	0	0
4 мкг/мл	0	0
0,8 мкг/мл	11,1 ± 0,4	10,7 ± 1,3
0,16 мкг/мл	28,9 ± 1,4	27,1 ± 1,6
32 нг/мл	42,4 ± 1,7	43 ± 0,9
6,4 нг/мл	61 ± 1,5	61 ± 3,3
1,3 нг/мл	79,5 ± 2,7	73,3 ± 2,3

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Цисплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.7.3

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінкрістіну на клітини MDBK
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінкрістіну	0002 (ХЕМО)	0024
	Кількість живих клітин, %	
100 нг/мл	5,6 ± 0,2	7,3 ± 0,5
50 нг/мл	22,2 ± 0,1	32,2 ± 4,2
25 нг/мл	49,2 ± 3,2 *	59,4 ± 4,2 *
12,5 нг/мл	74,3 ± 4,2	80 ± 6,3
6,2 нг/мл	89,4 ± 3,8	88,1 ± 6,5
3,1 нг/мл	88,4 ± 4,1	101,3 ± 3,7
1,6 нг/мл	110,4 ± 4,3	105,7 ± 3,2

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Вінкрістін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.7.4

Порівняльний аналіз дії препаратів Вінорельбіну на клітини MDBK
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Вінорельбіну	0004	0022 (ХЕМО)
	Кількість живих клітин, %	
40 нг/мл	0	0
8 нг/мл	0	0
1,6 нг/мл	0	0
0,32 нг/мл	29 ± 2,8	18,3 ± 1,6
64 пг/мл	56,3 ± 1,3 *	47,8 ± 3,4 *
12,8 пг/мл	61,6 ± 4,4	64,2 ± 3,4

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату Вінорельбін ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.7.5

Порівняльний аналіз дії препаратів Метотрексату на клітини MDBK
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Метотрексату	0006 (ХЕМО)	0020
	Кількість живих клітин, %	
2 мкг/мл	40,2 ± 1,7	42,1 ± 2
0,4 мкг/мл	41,3 ± 2,9	39,3 ± 1,4
80 нг/мл	47,5 ± 1,2	49,3 ± 1,8
16 нг/мл	70,1 ± 2,7	72,3 ± 1,8
3,2 нг/мл	92,5 ± 0,2	93,8 ± 1,1
0,64 нг/мл	91,7 ± 3,2	96,5 ± 2,5

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Метотрексат ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.7.6

Порівняльний аналіз дії препаратів Бортезамібу на клітини MDBK
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Бортезамібу	0034 (ХЕМО)	0036
	Кількість живих клітин, %	
0,5 мкг/мл	0	0
0,25 мкг/мл	0	0
0,125 мкг/мл	0	0
62,5 нг/мл	0	0
31 нг/мл	20,1 ± 6,9	21,1 ± 3,6
16 нг/мл	31,2 ± 2,3	27,5 ± 3,5
8 нг/мл	41,3 ± 1,4	40 ± 1,9
4 нг/мл	67,2 ± 6,8	62,1 ± 0,3

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Бортезаміб ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.7.7

Порівняльний аналіз дії препаратів Оксаліплатину на клітини MDBK
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Оксаліплатину	0038 (ХЕМО)	0040
	Кількість живих клітин, %	
60 мкг/мл	0	0
12 мкг/мл	18,5 ± 0,7	17,9 ± 1,1
2,4 мкг/мл	46 ± 0,4	45,8 ± 5,3
0,5 мкг/мл	99,3 ± 2,7	92 ± 6,6
0,1 мкг/мл	114,6 ± 0,9	103,1 ± 8,7

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Оксаліплатин ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.7.8

Порівняльний аналіз дії препаратів Іринотекану на клітини MDBK
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Іринотекану	0030 (ХЕМО)	0032
	Кількість живих клітин, %	
0,25 мг/мл	12,8 ± 3	0
0,125 мг/мл	28 ± 2	9,2 ± 2,6
62,5 мкг/мл	33,8 ± 2,3	26,8 ± 1,2
31 мкг/мл	49,2 ± 2 *	27,3 ± 3,3*
16 мкг/мл	67,1 ± 2	30,4 ± 4,5
8 мкг/мл	77 ± 5,9**	48,9 ± 2**
4 мкг/мл	77,8 ± 4,4	71,8 ± 9,1

*p<0,02, **p<0,05

За даними аналізу встановлено суттєві відмінності в активності препаратів Іринотекану відносно нормальних клітин нирки бика, зокрема сполука порівняння показала більшу цитотоксичність в подібних дозах в порівнянні з препаратом ХЕМО.

Таблиця 1.7.9

Порівняльний аналіз дії препаратів 5-фторурацилу на клітини MDBK
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація 5 – фторурацилу	0026 (ХЕМО)	0028
	Кількість живих клітин, %	
0,5 мг/мл	9,7 ± 0,6	11,5 ± 0,4
0,1 мг/мл	12,2 ± 0,4	12,2 ± 0,9
20 мкг/мл	16,5 ± 0,7	17 ± 0,8
4 мкг/мл	17,4 ± 2	18,8 ± 0,5
0,8 мкг/мл	20,5 ± 0,3	23,6 ± 0,5
0,16 мкг/мл	50,4 ± 2,5 *	60 ± 4,6 *
32 нг/мл	86 ± 4	94 ± 8,6

Примітка: * - відмінності статистично не достовірні

За даними результатами не встановлено статистично достовірної різниці між активністю препарату 5-фторурацил ХЕМО та препарату порівняння.

Таблиця 1.7.10

Порівняльний аналіз дії препаратів Паклітакселу на клітини MDBK
(кількість живих клітин у %, відносно 100% контролю)

Концентрація Паклітакселу	0042 (ХЕМО)	0044
	Кількість живих клітин, %	
260 нг/мл	14,7 ± 1,6	14,4 ± 0,5
130 нг/мл	27 ± 0,5	34,6 ± 3,3
65 нг/мл	42,5 ± 3,2	43,7 ± 2,6
32 нг/мл	63,2 ± 4,2	66,5 ± 5,5
16 нг/мл	87,8 ± 4	99 ± 8,1

За даними результатами не встановлено різниці між активністю препарату Паклітаксел ХЕМО та препарату порівняння.

2. IC50 досліджених препаратів щодо зляккісно трансформованих та нормальних клітин різного гістогенезу

Таблиця 2.1

IC50 препаратів Бортезаміб, Оксаліплатин, Іринотекан, 5-фторурацил та Паклітаксел, що встановлено для пухлинних та нормальних клітин

Клітинна лінія	Назва препарату	Код препарату	IC50	Кількість живих клітин, %	
Colo 205	Бортезаміб	0034	15,6 нг/мл	48,8 ± 6,8	
		0036	15,6 нг/мл	60 ± 7,4	
	Оксаліплатин	0038	0,1 мкг/мл	56,6 ± 3,8	
		0040	2,4 - 0,5 мкг/мл	42,3 ± 4,5 - 63,4 ± 6,3	
	Іринотекан	0030	0,62 мкг/мл	53,6 ± 4,3	
		0032	0,62 - 0,31 мкг/мл	25 ± 2,3 - 62,7 ± 2,3	
	5-фторурацил	0026	3,8 мкг/мл	47,6 ± 2,5	
		0028	3,8 мкг/мл	49,2 ± 2,4	
	Паклітаксел	0042	16 нг/мл	51,9 ± 7,1	
		0044	16 нг/мл	57,7 ± 10,8	
	MDA-MB-231	Бортезаміб	0034	3,1 нг/мл	36,3 ± 2,2
			0036	3,1 нг/мл	42 ± 0,4
		Оксаліплатин	0038	0,5 мкг/мл	50,5 ± 0,6
			0040	0,5 мкг/мл	50,7 ± 1,2
Іринотекан		0030	125 мкг/мл	53,1 ± 2,1	
		0032	62,5 мкг/мл	56,4 ± 3,4	
5-фторурацил		0026	0,3 мкг/мл	56,9 ± 6,7	
		0028	0,6 мкг/мл	51 ± 3,1	
Паклітаксел		0042	2 нг/мл	57,4 ± 5,5	

		0044	2 нг/мл	48,9 ± 2,7
A-549	Бортезаміб	0034	12,8 нг/мл	49,7 ± 2,6
		0036	12,8 нг/мл	48,5 ± 0,9
	Оксаліплатин	0038	2,4 мкг/мл	58 ± 6,3
		0040	2,4 мкг/мл	56,7 ± 8,8
	Іринотекан	0030	16 мкг/мл	54,4 ± 6,5
		0032	8 мкг/мл	53,4 ± 3,8
	5-фторурацил	0026	3,8 мкг/мл	52,7 ± 2,8
		0028	3,8 мкг/мл	48 ± 3,9
	Паклітаксел	0042	32 нг/мл	46,5 ± 8,7
		0044	32 нг/мл	45,5 ± 3,5
HL-60	Бортезаміб	0034	0,25 нг/мл	44,2 ± 2,3
		0036	0,25 нг/мл	52,8 ± 2,8
	Оксаліплатин	0038	20 нг/мл	53,7 ± 8,9
		0040	20 нг/мл	47 ± 8,8
	Іринотекан	0030	4 мкг/мл	52,9 ± 4,6
		0032	0,8 мкг/мл	56,6 ± 10,5
	5-фторурацил	0026	0,4 мкг/мл	49,2 ± 8,6
		0028	0,4 мкг/мл	58,3 ± 4,4
	Паклітаксел	0042	130 пг/мл	54 ± 10
		0044	130 пг/мл	43,7 ± 2,8
MDBK	Бортезаміб	0034	8 нг/мл	41,3 ± 1,4
		0036	8 нг/мл	40 ± 1,9
	Оксаліплатин	0038	2,4 мкг/мл	46 ± 0,4
		0040	2,4 мкг/мл	45,8 ± 5,3
	Іринотекан	0030	31 мкг/мл	49,2 ± 2
		0032	8 мкг/мл	48,9 ± 2

	5-фторурацил	0026	0,16 мкг/мл	50,4 ± 2,5
		0028	0,16 мкг/мл	60 ± 4,6
	Паклітаксел	0042	65 нг/мл	42,5 ± 3,2
		0044	65 нг/мл	43,7 ± 2,6
Нормальні клітини печінки миші	Бортезаміб	0034	6,2 нг/мл	46,9 ± 2
		0036	6,2 – 3,1 нг/мл	26,7 ± 1,1 – 69,7 ± 1,2
	Оксаліплатин	0038	4,7 мкг/мл	44,2 ± 0,2
		0040	4,7 мкг/мл	47 ± 2,3
	Іринотекан	0030	125 мкг/мл	41,3 ± 1,1
		0032	31,3 мкг/мл	52,7 ± 7,4
	5-фторурацил	0026	150 нг/мл	57,3 ± 7,3
		0028	150 нг/мл	51,3 ± 5
	Паклітаксел	0042	32,5 нг/мл	49,7 ± 5,2
		0044	32,5 нг/мл	43,4 ± 0,6
Клітини кісткового мозку миші	Бортезаміб	0034	12,5 нг/мл	52,3 ± 3,5
		0036	12,5 нг/мл	54,1 ± 1
	Оксаліплатин	0038	0,3 мкг/мл	51,5 ± 8,4
		0040	0,3 мкг/мл	62,2 ± 7,8
	Іринотекан	0030	31,3 мкг/мл	50,1 ± 6,3
		0032	15,6 мкг/мл	45,8 ± 5,7
	5-фторурацил	0026	2,4 мкг/мл	55 ± 2,2
		0028	2,4 мкг/мл	57,2 ± 0,9
	Паклітаксел	0042	40 нг/мл	43,8 ± 4,6
		0044	40 нг/мл	41,4 ± 10,1

Таблиця 2.2

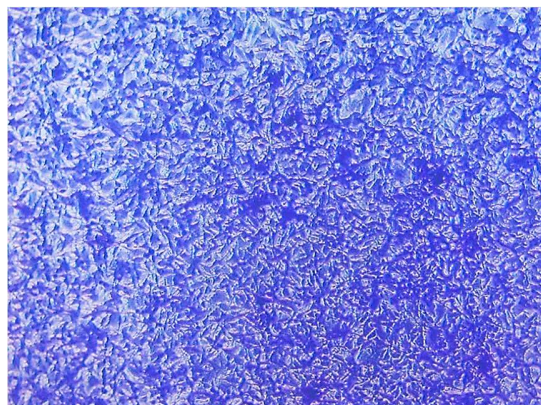
IC50 препаратів Доцетаксел, Цисплатин, Вінкрістін, Вінорельбін та Метотрексат, що встановлено для пухлинних та нормальних клітин

Клітинна лінія	Назва препарату	Код препарату	IC50	Кількість живих клітин, %
Colo 205	Доцетаксел	0010	0,5 нг/мл	57,4 ± 2,7
		0016	0,5 нг/мл	48,5 ± 2,7
	Цисплатин	0012	6,3 мкг/мл	61,4 ± 8,5
		0014	6,3 мкг/мл	59,1 ± 1,8
	Вінкрістін	0002	6,3 нг/мл	54,6 ± 4,2
		0024	25 нг/мл	51,1 ± 4,6
	Вінорельбін	0004	0,8 нг/мл	60,3 ± 4,7
		0022	0,8 нг/мл	50 ± 0,8
Метотрексат	0006	4 мкг/мл	50,5 ± 1,6	
	0020	4 мкг/мл	50,8 ± 0,5	
MDA-MB-231	Доцетаксел	0010	9,6 нг/мл	55 ± 3,2
		0016	9,6 нг/мл	52,4 ± 0,8
	Цисплатин	0012	4 мкг/мл	48,8 ± 3,8
		0014	4 мкг/мл	49,8 ± 1,7
	Вінкрістін	0002	7,8 нг/мл	42,4 ± 5,3
		0024	7,8 нг/мл	50,3 ± 3,8
	Вінорельбін	0004	8 нг/мл	49,1 ± 1,1
		0022	8 нг/мл	49,8 ± 4
Метотрексат	0006	100 нг/мл	39,8 ± 2,5	
	0020	100 нг/мл	46,2 ± 2,7	
A-549	Доцетаксел	0010	9,6 нг/мл	55 ± 3,2
		0016	9,6 нг/мл	52,4 ± 0,8
	Цисплатин	0012	4 мкг/мл	48,8 ± 3,8

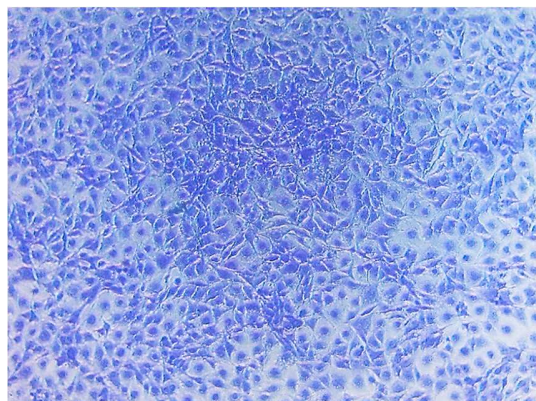
		0014	4 мкг/мл	49,8 ± 1,7
	Вінкрістін	0002	7,8 нг/мл	42,4 ± 5,3
		0024	7,8 нг/мл	50,3 ± 3,8
	Вінорельбін	0004	8 нг/мл	49,1 ± 1,1
		0022	8 нг/мл	49,8 ± 4
	Метотрексат	0006	100 нг/мл	39,8 ± 2,5
		0020	100 нг/мл	46,2 ± 2,7
HL-60	Доцетаксел	0010	0,5 нг/мл	46,5 ± 6,7
		0016	0,5 нг/мл	38,2 ± 1,1
	Цисплатин	0012	6,3-1,6 мкг/мл	26,8 ± 0,3 – 63,2 ± 5,2
		0014	6,3-1,6 мкг/мл	25,6 ± 0,8 – 64,1 ± 2,5
	Вінкрістін	0002	0,4 нг/мл	52,5 ± 5,7
		0024	0,4 нг/мл	65,6 ± 8,3
	Вінорельбін	0004	0,16 нг/мл	42 ± 2,1
		0022	0,16 нг/мл	54,9 ± 8,6
	Метотрексат	0006	10 нг/мл	54,6 ± 2
		0020	10 нг/мл	60,4 ± 5,5
MDVK	Доцетаксел	0010	0,4 нг/мл	51,1 ± 4,6
		0016	0,4 нг/мл	53,6 ± 1,7
	Цисплатин	0012	32 нг/мл	42,4 ± 1,7
		0014	32 нг/мл	43 ± 0,9
	Вінкрістін	0002	25 нг/мл	49,2 ± 3,2
		0024	25 нг/мл	59,4 ± 4,2
	Вінорельбін	0004	64 пг/мл	56,3 ± 1,3
		0022	64 пг/мл	47,8 ± 3,4
	Метотрексат	0006	80 нг/мл	47,5 ± 1,2

		0020	80 нг/мл	49,3 ± 1,8
Нормальні клітини печінки миші	Доцетаксел	0010	40 нг/мл	52,5 ± 6,6
		0016	40 нг/мл	50,1 ± 3,8
	Цисплатин	0012	2,5 мкг/мл	48,6 ± 3,9
		0014	2,5 мкг/мл	53,1 ± 4
	Вінкрістін	0002	3,1 нг/мл	44,6 ± 0,3
		0024	6,2 нг/мл	46,6 ± 2,3
	Вінорельбін	0004	0,2 мкг/мл	48,1 ± 1,2
		0022	0,2 мкг/мл	50,2 ± 1,2
Метотрексат	0006	64 нг/мл	49,8 ± 2	
	0020	64 нг/мл	48,6 ± 2,8	
Клітини кісткового мозку миші	Доцетаксел	0010	240 нг/мл	47 ± 5,1
		0016	240 нг/мл	51,1 ± 1,3
	Цисплатин	0012	2,5 мкг/мл	51,2 ± 6,2
		0014	2,5 мкг/мл	58,2 ± 4,1
	Вінкрістін	0002	110 нг/мл	55,4 ± 4,3
		0024	110 нг/мл	51 ± 3,7
	Вінорельбін	0004	50 нг/мл	49 ± 5,5
		0022	50 нг/мл	49,8 ± 3,1
Метотрексат	0006	62,5 нг/мл	56 ± 1,1	
	0020	62,5 нг/мл	51,8 ± 2,2	

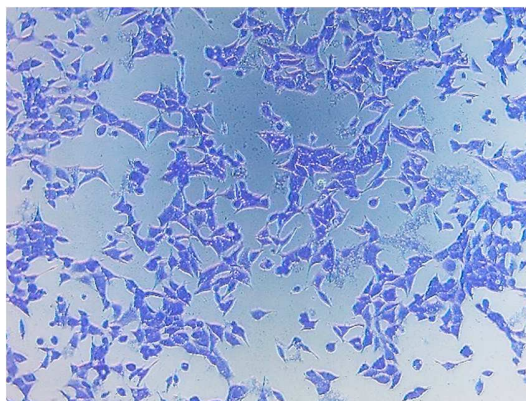
Рис.1 Клітини лінії MDA-MB-231 + ПП IC50 (клітини зафарбовані кристалічним фіолетовим)



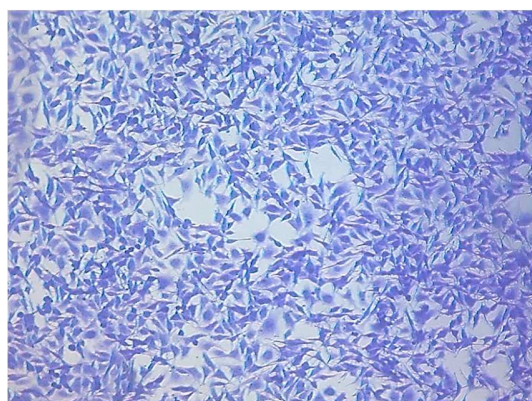
Контроль



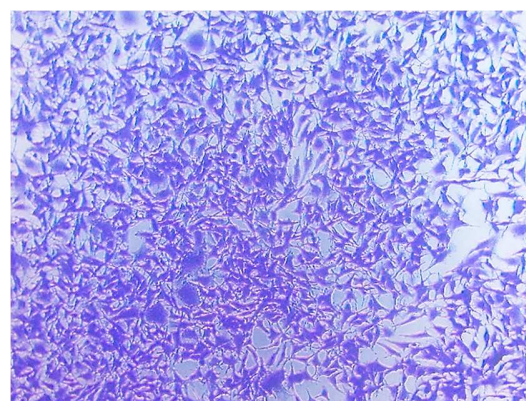
+ Іринотекан 0030 125 мкг/мл



+ Іринотекан 0032 125 мкг/мл

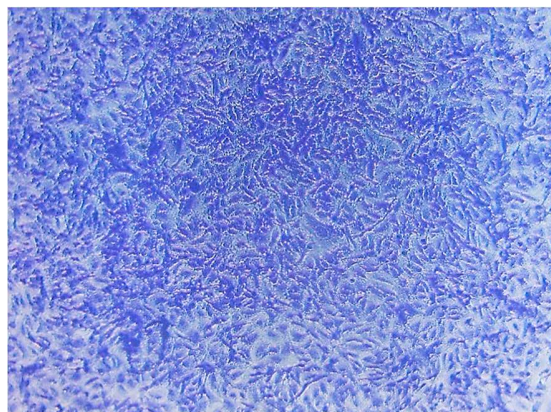


+ Доцетаксел 0010

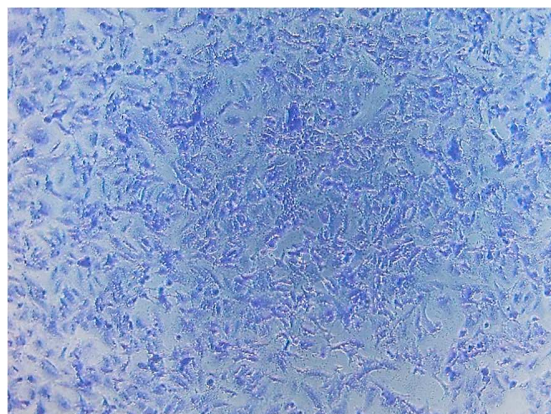


+ Доцетаксел 0016

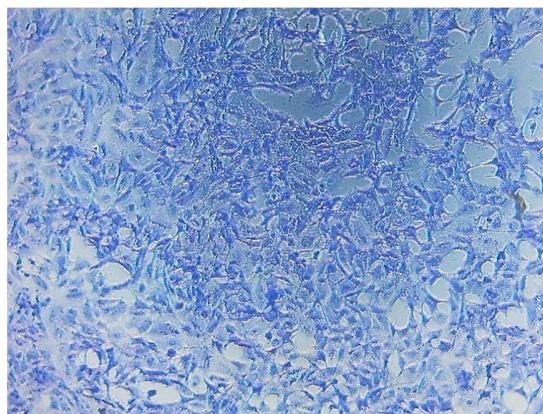
Рис.2 Клітини лінії A-549 + ПП IC50 (клітини зафарбовані кристалічним фіолетовим)



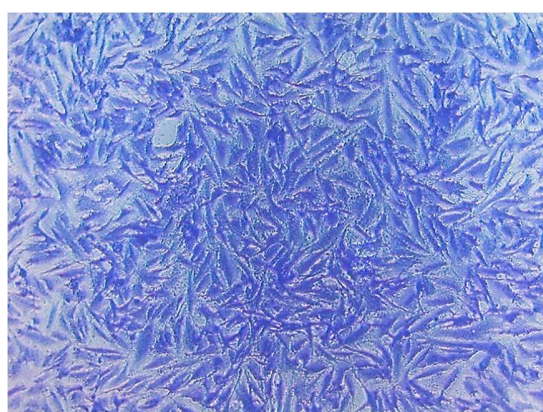
Контроль



+ Вінкрістін 0002



+ Вінкрістін 0024

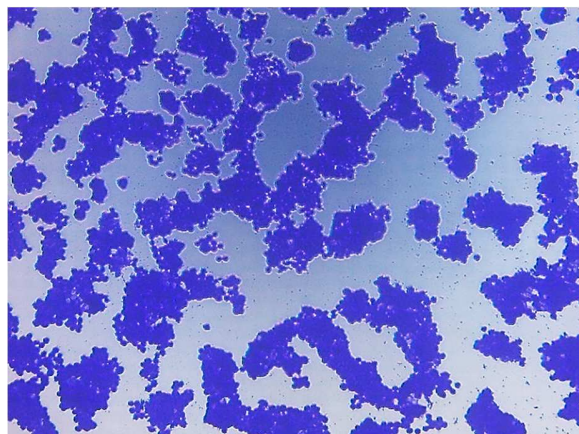


+ Бортузаміб 0034

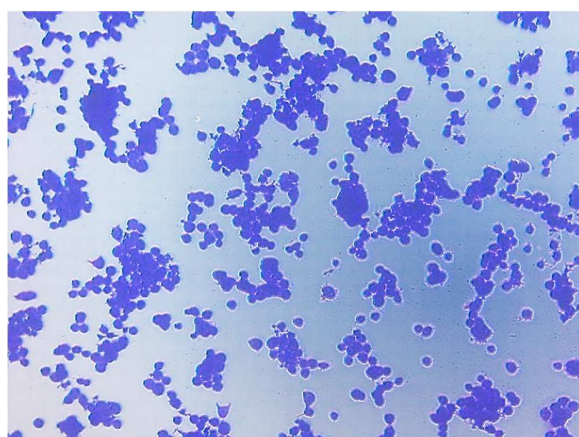


+ Бортузаміб 0036

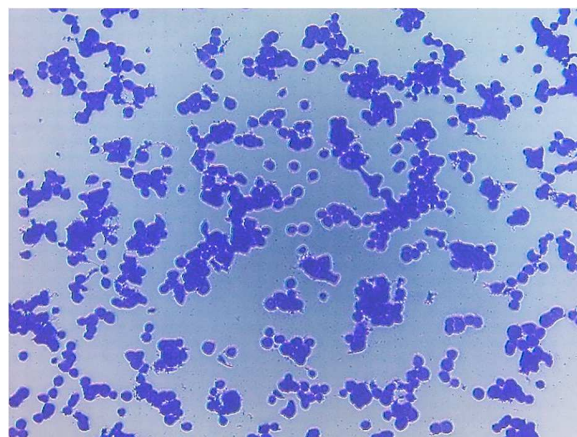
Рис.3 Клітинна лінія Colo 205 + ПП IC50 (клітини зафарбовані кристалічним фіолетовим)



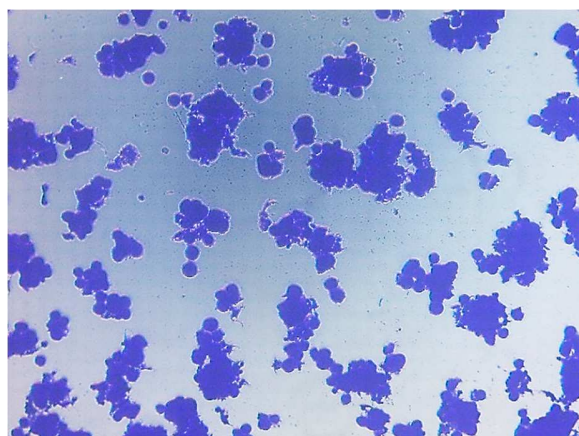
Контроль



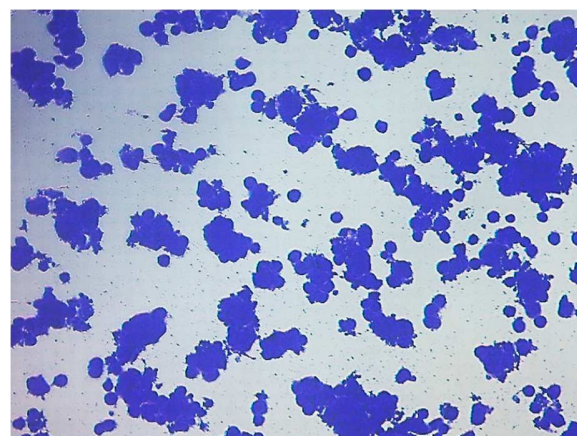
+ Цисплатин 0012



+ Цисплатин 0014

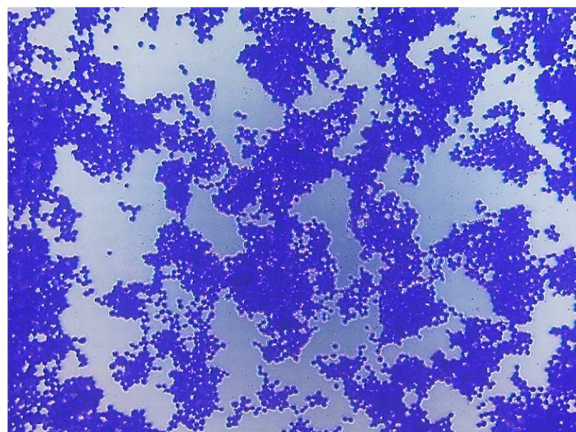


+ Іринотекан 0030 0,62 мкг/мл

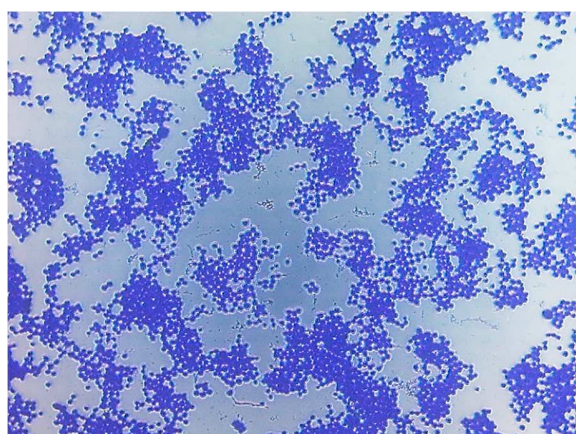


+ Іринотекан 0032 0,31 мкг/мл

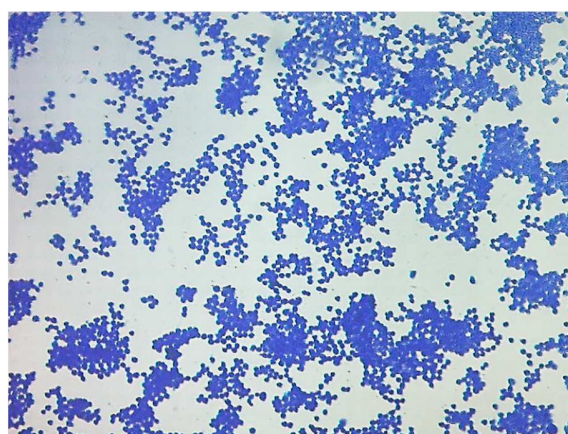
Рис.4 Клітинна лінія HL-60 + ПП IC50 (клітини зафарбовані кристалічним фіолетовим)



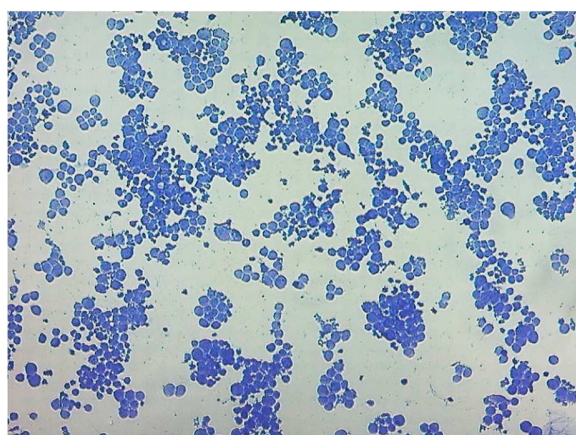
Контроль



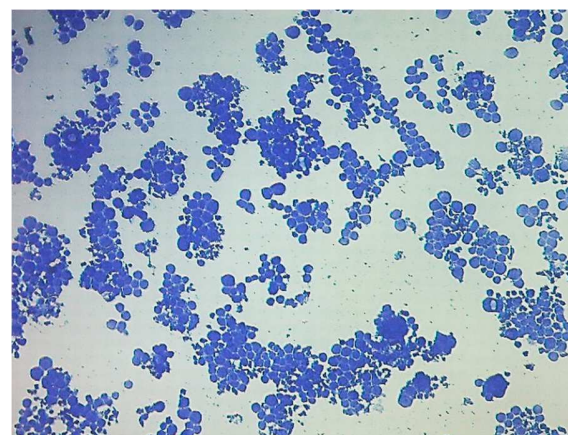
+ Бортезаміб 0034



+ Бортезаміб 0036

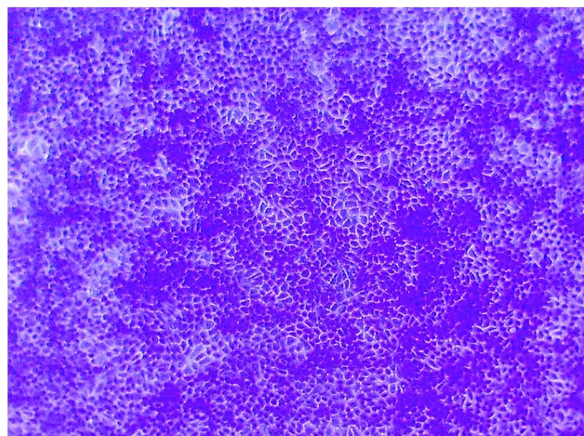


+ Метотрексат 0006

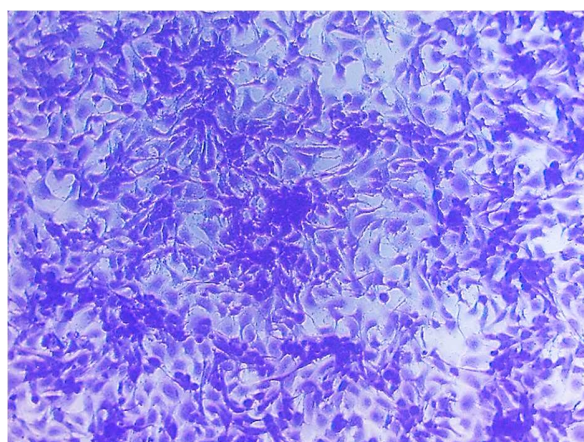


+ Метотрексат 0020

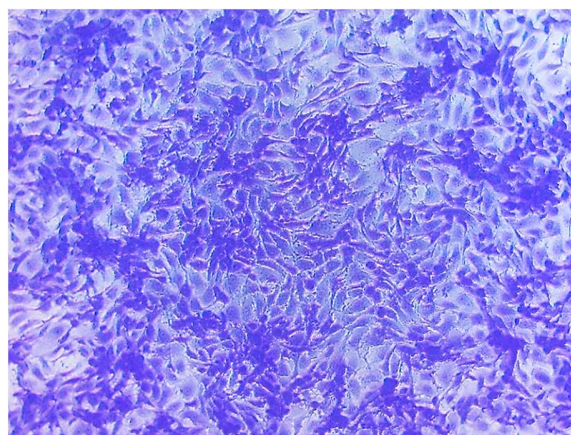
Рис.5 Клітинна лінія MDBK + ПП IC50 (клітини зафарбовані кристалічним фіолетовим)



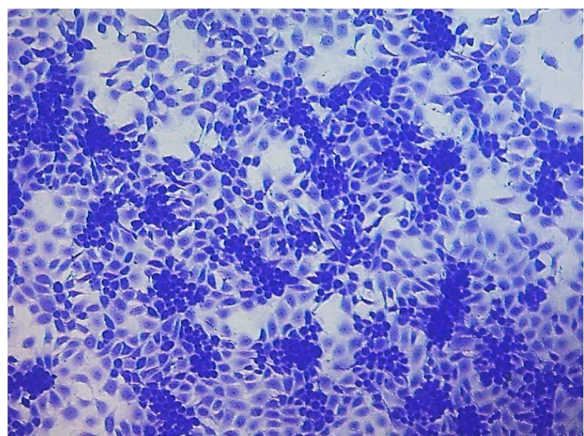
Контроль



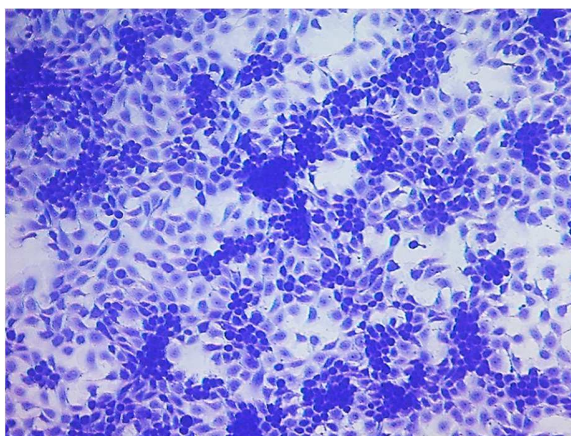
+ 5-фторурацил 0026



+ 5-фторурацил 0028

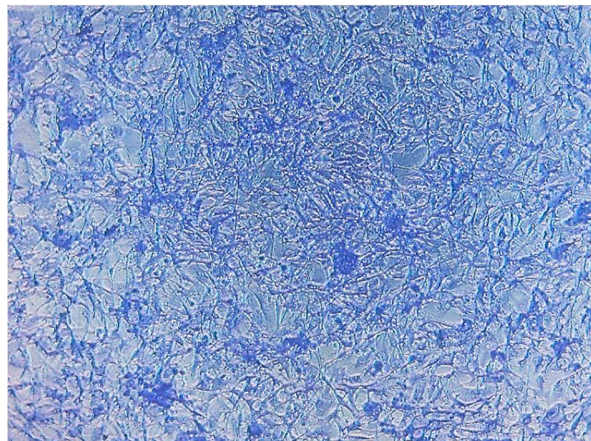


+ Оксаліплатин 0038

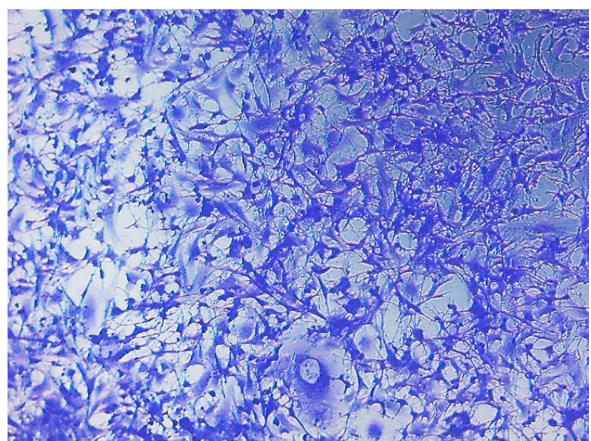


+ Оксаліплатин 0040

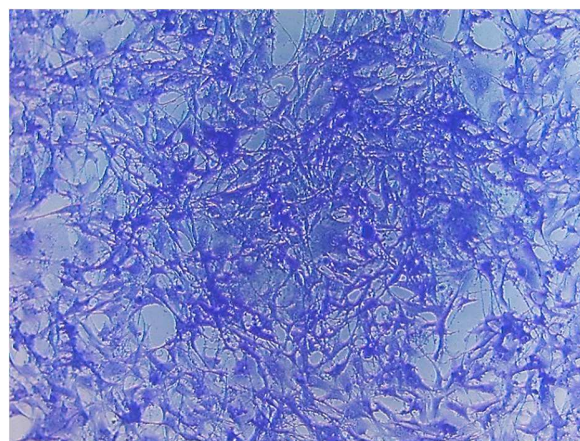
Рис.6 Нормальні клітини печінки миші + ПП ІС50 (клітини зафарбовані кристалічним фіолетовим)



Контроль

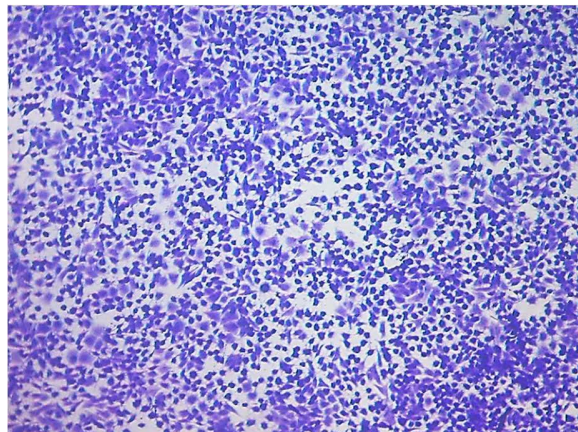


+ Паклітаксел 0042

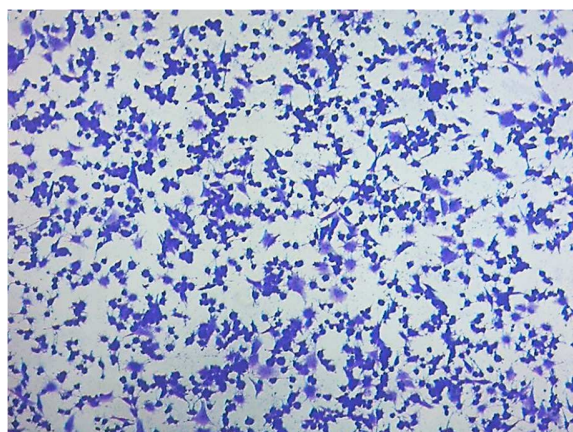


+ Паклітаксел 0044

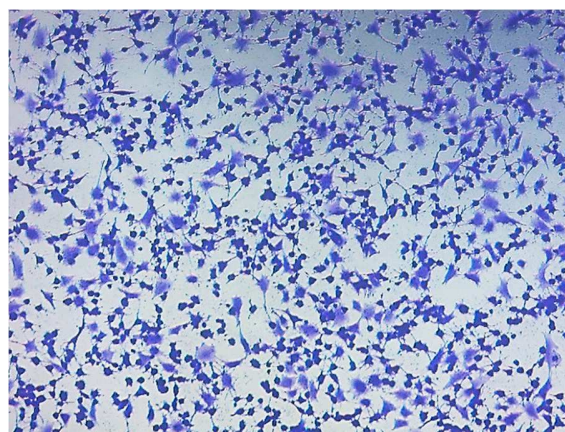
Рис.7 Клітини кісткового мозку миші + ПП IC50 (клітини зафарбовані кристалічним фіолетовим)



Контроль



+ Вінорельбін 0004



+ Вінорельбін 0022

Заклучення:

В результаті оцінки впливу діапазону доз досліджених препаратів на життєздатність клітин ссавців було встановлено IC50 для кожного препарату ХЕМО та сполуки порівняння відносно всіх досліджених клітин.

Встановлено, що найбільші відмінності в активності препаратів спостерігаються у варіанті оцінки Іринотекану (з дещо меншою активністю препарату ХЕМО).

Препарати Паклітаксел, Цисплатин, Бортезаміб, Доцетаксел, Вінорельбін та Метотрексат характеризуються подібною дією відносно всіх досліджених клітин (пухлинні та нормальні) як препарати порівняння, так і ХЕМО сполуки.

При оцінці дії препаратів Вінкрістін, 5-фторурацил та Оксаліплатин виявлено не суттєві відмінності в поодиноких випадках (дозах) при загальному подібному (цитотоксичному та цитостатичному) ефекті.