

## Вычисление средней смертельной и минимальной смертельной дозы лекарственных средств с помощью биометрического программного обеспечения CombiStats

П. В. Шадрин\*, Т. А. Батуашвили, Л. В. Симутенко, Н. П. Неугодова

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

**Резюме.** Вычисление средней смертельной ( $LD_{50}$ ) и минимальной смертельной ( $LD_{10}$ ) дозы является необходимым при исследовании острой токсичности лекарственных средств, а также при определении специфической активности некоторых из них. Цель работы — разработка способа применения программы CombiStats для вычисления  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$  лекарственных средств. Предложен пошаговый алгоритм обработки результатов биологического испытания с использованием биометрического программного обеспечения CombiStats (модель «Определение средней эффективной дозы», пробит-анализ) с преобразованием доз в простые дроби (доли от максимальной дозы) для вычисления  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$ . Проведено сравнение результатов вычисления  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$ , полученных при помощи программы CombiStats и с использованием электронных таблиц по методу Блисса–Миллера–Тейнтера–Прозоровского, описанному в Государственной фармакопее Российской Федерации (ОФС.1.1.0014.15). Показано, что использование CombiStats имеет в некоторых случаях преимущество перед использованием фармакопейного метода.

**Ключевые слова:** средняя смертельная доза;  $LD_{50}$ ; средняя эффективная доза;  $ED_{50}$ ; минимальная смертельная доза;  $LD_{10}$ ; CombiStats; биометрическое программное обеспечение; преобразование доз; лекарственные средства; змеиный яд

**Для цитирования:** Шадрин ПВ, Батуашвили ТА, Симутенко ЛВ, Неугодова НП. Вычисление средней смертельной и минимальной смертельной дозы лекарственных средств с помощью биометрического программного обеспечения CombiStats. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(2):135–142. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-135-142>

\* **Контактное лицо:** Шадрин Павел Валерьевич; [shadrin@expmed.ru](mailto:shadrin@expmed.ru)

## Calculation of the Median Lethal Dose and Low Lethal Dose Using the CombiStats Biometric Software

P. V. Shadrin\*, T. A. Batuashvili, L. V. Simutenko, N. P. Neugodova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** The median lethal dose ( $LD_{50}$ ) and low lethal dose ( $LD_{10}$ ) are calculated in acute toxicity studies, as well as during specific activity assessment of some medicines. The aim of the study was to develop a procedure for using CombiStats to calculate  $LD_{50}$  and  $LD_{10}$ . The authors proposed a step-by-step algorithm for processing bioassay results using the CombiStats biometric software (median effective dose determination model, probit analysis) with conversion of doses to simple fractions (fractions of the maximum dose) to calculate  $LD_{50}$  and  $LD_{10}$ . They compared  $LD_{50}$  and  $LD_{10}$  calculation results obtained using CombiStats with those obtained using electronic spreadsheets according to the Bliss–Miller–Tainter–Prozorovsky method described in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (General Monograph 1.1.0014.15). It has been demonstrated that the use of CombiStats sometimes has advantages over the use of the pharmacopoeial method.

**Key words:** median lethal dose;  $LD_{50}$ ; median effective dose;  $ED_{50}$ ; low lethal dose;  $LD_{10}$ ; CombiStats; biometric software; dose conversion; medicinal products; snake venom

**For citation:** Shadrin PV, Batuashvili TA, Simutenko LV, Neugodova NP. Calculation of the median lethal dose and low lethal dose using the CombiStats biometric software. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(2):135–142. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-135-142>

\* **Corresponding author:** Pavel V. Shadrin; [shadrin@expmed.ru](mailto:shadrin@expmed.ru)

Средняя смертельная доза ( $LD_{50}$ ) и минимальная смертельная доза ( $LD_{10}$ ) являются важными биологическими показателями качества лекарственных средств (ЛС), обязательными при исследовании острой токсичности ЛС на стадии доклинического изучения, а также при определении активности некоторых из них (например, змеиного и пчелиного яда). Для этого нескольким группам животных вводят разные дозы препарата, начиная с минимальной, не вызывающей гибель, и заканчивая дозой, от которой наблюдается полная гибель животных в данной группе. Результаты испытания, представляющие собой дихотомические (альтернативные) данные, обрабатывают с помощью пробит-анализа<sup>1</sup> [1–6].

Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации, для расчетов можно использовать электронные таблицы, что реализовано нами при использовании метода Блисса–Миллера–Тейнтера–Прозоровского для вычисления  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$ . Возможно также применение специального валидированного статистического программного обеспечения<sup>2</sup>. Так, на основе биометрических методов, используемых для оценки качества лекарственных средств<sup>3</sup>, построены программы PLA и CombiStats. Последняя рекомендована для применения Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранения (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM)<sup>4</sup>.

Однако в программе CombiStats не предусмотрена возможность ввода доз с единицами измерения в миллиграммах на килограмм массы тела животного. Для вычисления  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$  необходимо проводить преобразование доз, использованных в испытании.

Согласно руководству пользователя, в CombiStats имеются две модели обработки альтернативных данных.

1. С помощью модели «Determination ED50 — Определение средней эффективной дозы» проводят анализ S-образной кривой дозозависимости без использования стандартного образца.

Для этой модели приведены примеры определения эффективных доз вакцин, исходя из их активности (МЕ). При этом дозы приводят в логарифмическом виде и обозначают, например, « $-1,6 \log_{10}$ », « $-2,2 \log_{10}$ » и т.д.

2. Модель «Quantal responses — Все или ничего» наряду с определением эффективных доз позволяет оценить расстояние между двумя S-образными кривыми дозозависимости для определения активности

испытуемого образца вакцины или иммуноглобулина относительно стандартного образца. В этих случаях дозы указывают в виде дробей, где за единицу принимают максимальную дозу, например 1/1, 1/2, 1/4, 1/8.

На основании анализа данной информации мы предположили, что при вычислении  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$  дозы, получаемые тест-объектами, целесообразно выражать в виде долей максимальной дозы, которую принимают за единицу и обозначают как 1/1, а расчеты проводить с применением модели «Determination ED50 — Определение средней эффективной дозы».

Таким образом, при использовании модели «Determination ED50 — Определение средней эффективной дозы» и представлении доз в виде простых дробей можно получить промежуточные результаты испытания, которые после дальнейшей обработки практически совпадают с результатами, полученными с помощью метода Блисса–Миллера–Тейнтера–Прозоровского, описанного в ОФС.1.1.0014.15<sup>5</sup>.

Цель работы — разработка способа применения программы CombiStats для вычисления  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$  лекарственных средств.

Для выполнения однотипных расчетов в CombiStats создают шаблоны — специальные файлы, содержащие заранее установленные условия обработки экспериментальных данных. Поэтому для вычисления средней смертельной дозы прежде всего необходимо создать шаблон.

Для этого проводят ряд последовательных действий: нажимают кнопку **Create New template (Создать новый шаблон)** в левом верхнем углу экрана или выбирают пункт меню **File→New (Файл→Создать)**. Появляется диалоговое окно **Options wizard (Мастер настроек)** (рис. 1).

На вкладке **Size (Параметры таблиц)** вводят следующие значения полей:

**Number of tables:** 1 (число препаратов),

**Number of information lines:** 0 (число строк заголовка),

**Number of pre-dilutions:** 0 (число разведений),

**Number of doses:** 5 (число доз),

**Number of replicates:** 1 (число повторностей).

Для последовательного открытия следующих вкладок «Мастера настроек» используют кнопку **Next** в нижней части диалогового окна.

На вкладке **Orientation (Ориентация)** ставят флажок напротив пункта **Doses vertical** для вертикального расположения доз в таблице (рис. 2).

<sup>1</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. I. М.; 2018.

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. I. М.; 2018. European Pharmacopoeia. Suppl. 10.1. Strasbourg: EDQM; 2020.

Проект фармакопеев Евразийского экономического союза.

<sup>4</sup> <https://www.edqm.eu/en/combistats>

<sup>5</sup> Общая фармакопейная статья ОФС.1.1.0014.15. Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. I. М.; 2018.

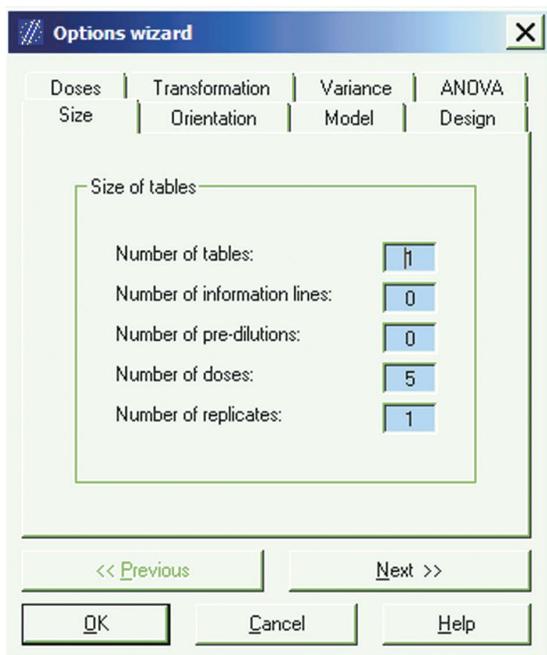


Рис. 1. Вид диалогового окна «Мастер настроек», вкладка «Параметры таблицы»

Fig. 1. Options wizard dialog box, Size of tables tab

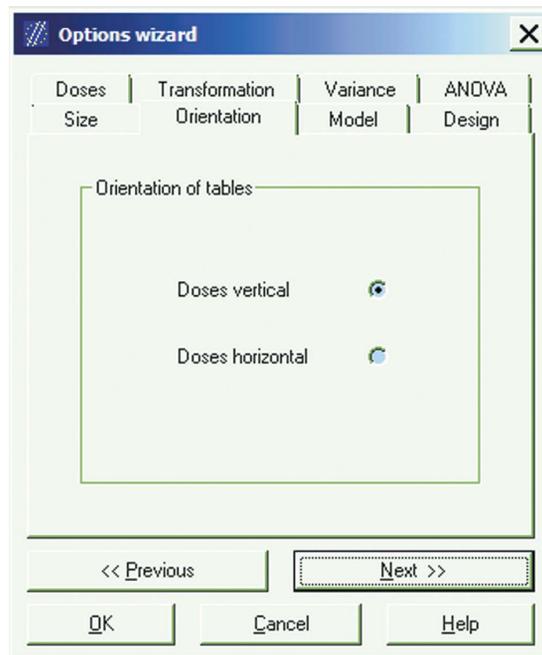


Рис. 2. Вид диалогового окна «Мастер настроек», вкладка «Ориентация»

Fig. 2. Options wizard dialog box, Orientation of tables tab

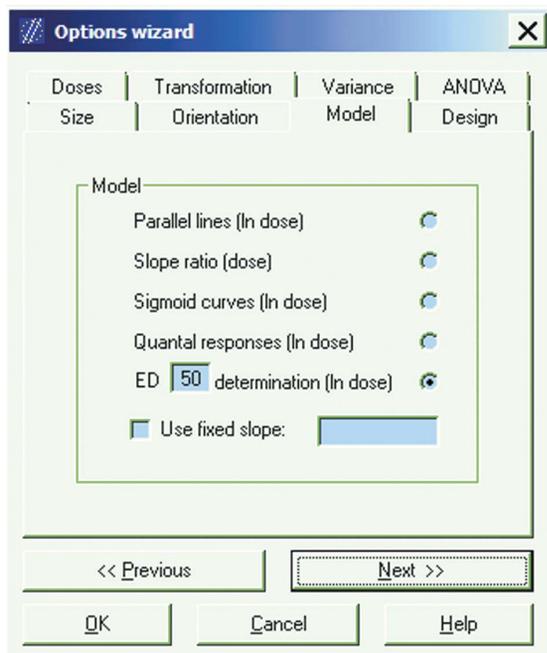


Рис. 3. Вид диалогового окна «Мастер настроек», вкладка «Модель»

Fig. 3. Options wizard dialog box, Model tab

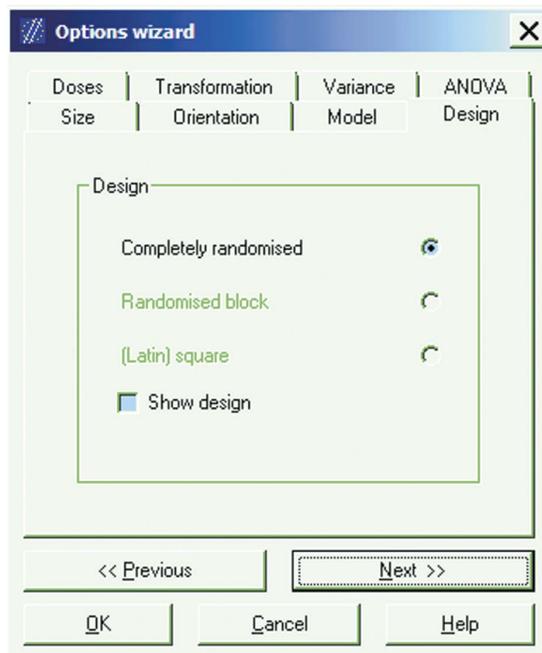


Рис. 4. Вид диалогового окна «Мастер настроек», вкладка «План»

Fig. 4. Options wizard dialog box, Design tab

Вкладка **Model (Модель)**. Поскольку вычисление смертельной дозы можно рассматривать как частный случай вычисления эффективной дозы, ставят флажок напротив пункта **ED ... determination (ln dose)** и в свободное поле вместо многоточия вводят искомый процент эффекта (в данном случае — 50) (рис. 3).

На вкладке **Design (План)** ставят флажок напротив пункта **Completely randomized** (полностью рандомизированный план) (рис. 4).

На вкладке **Doses (Дозы)** ставят флажок напротив пункта **Explicit notation** (конкретные дозы) (рис. 5).

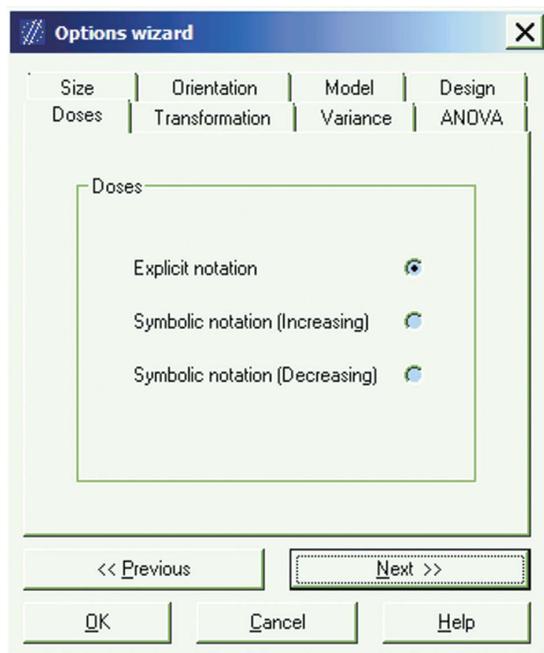


Рис. 5. Вид диалогового окна «Мастер настроек», вкладка «Дозы»

Fig. 5. Options wizard dialog box, Doses tab

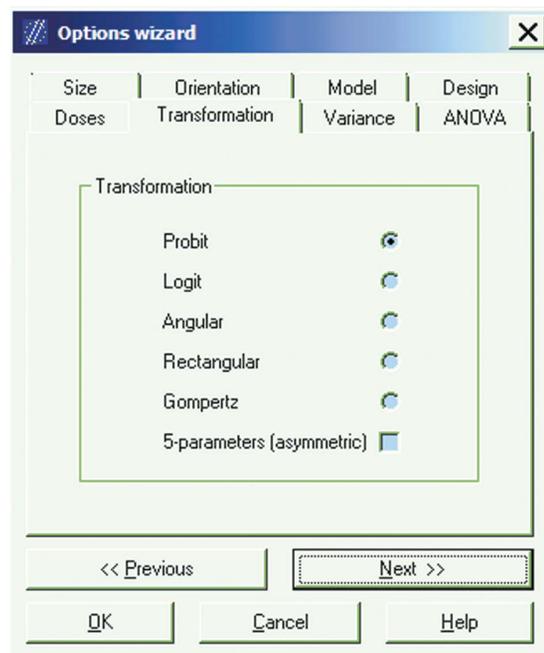


Рис. 6. Вид диалогового окна «Мастер настроек», вкладка «Преобразование»

Fig. 6. Options wizard dialog box, Transformation tab

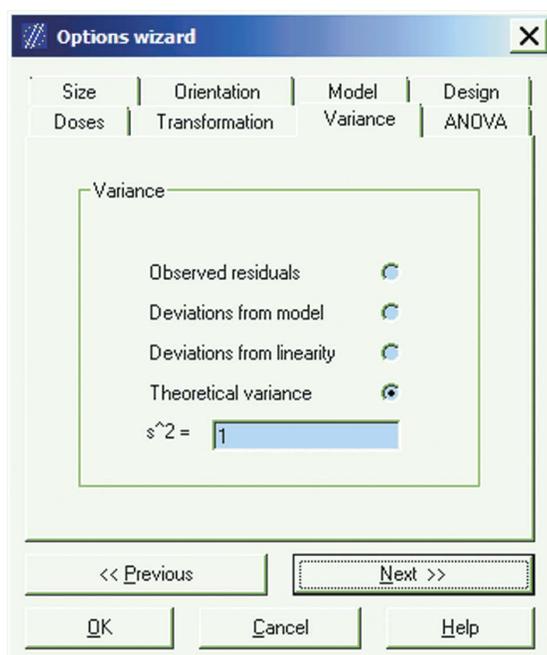


Рис. 7. Вид диалогового окна «Мастер настроек», вкладка «Дисперсия»

Fig. 7. Options wizard dialog box, Variance tab

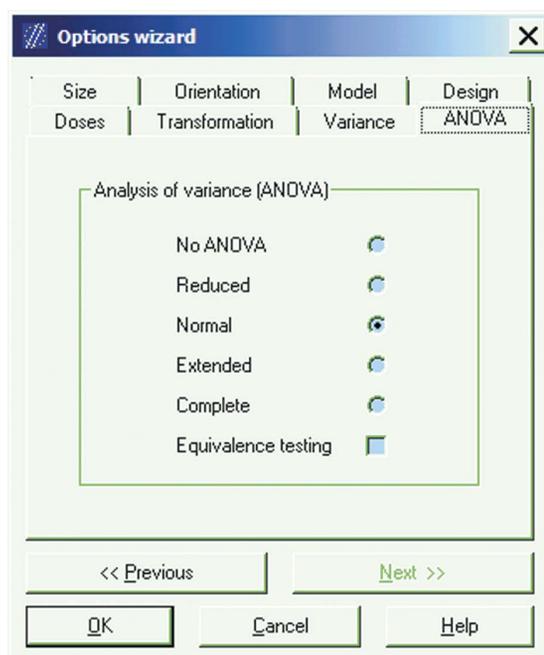


Рис. 8. Вид диалогового окна «Мастер настроек», вкладка «Дисперсионный анализ»

Fig. 8. Options wizard dialog box, ANOVA tab

На вкладке **Transformation (Преобразование)** ставят флажок напротив пункта **Probit** (рис. 6).

На вкладке **Variance (Дисперсия)** ставят флажок напротив пункта **Theoretical variance**. В поле  $s^2 =$  вводят значение 1 (теоретическая дисперсия равна 1) (рис. 7).

На вкладке **ANOVA (Дисперсионный анализ)** ставят флажок напротив пункта **Normal** (обычный дисперсионный анализ) (рис. 8).

После заполнения всех вкладок нажимают кнопку **OK** внизу диалогового окна **Options wizard** и сохраняют созданный шаблон под нужным названием, например **ЛД50**.

Полученный шаблон имеет следующий вид (рис. 9), строки **Model**, **Design**, **Transformation** и **Theoretical variance** отражают выбранные настройки. В левом верхнем углу шаблона находится



Рис. 9. Шаблон «ЛД50»

Fig. 9. LD50 template

таблица, в которую вводят название испытуемого соединения (лекарственного средства) и дату испытания.

Таблица **Remarks** предназначена для дополнительной информации. Данную таблицу можно не заполнять. Таблицу **Sample 1** заполняют полученными результатами биологического испытания. В графу **Doses** вводят дозы, использованные в испытании, а в графу **(1)** — полученные результаты в виде дроби, левая часть которой означает число погибших животных, а правая — общее число животных в данной группе.

#### ПРЕОБРАЗОВАНИЕ ДОЗ И ВЫПОЛНЕНИЕ РАСЧЕТОВ

Выполнение расчетов проведено на примере определения ЛД<sub>50</sub> змеиного яда на белых мышках; дозы выражены в виде простых дробей (в долях от максимальной дозы), согласно модели «Quantal responses — Все или ничего».

Для открытия заранее созданного шаблона нажимают кнопку **Library of templates (Библиотека шаблонов)**. В открывшемся одноименном окне выбирают и открывают шаблон **ЛД50** (рис. 9).

В строку **Substance** вводят наименование испытуемого препарата, а в строку **Date of assay** — дату испытания. В таблицу **Sample 1** вводят исходные данные.

Число строк в таблице **Sample 1** соответствует числу доз, используемых в каждом конкретном случае для вычисления искомой величины. При необходимости их можно изменять следующим образом: нажать кнопку **Wizard** и в открывшемся окне **Options wizard** (рис. 1) на вкладке **Size** в поле **Number of doses** ввести необходимое число доз, нажать кнопку **OK**. Предварительно следует убедиться, что все настройки введены правильно (строки под таблицей **Sample 1** на рисунке 9).

Результаты биологического испытания, проведенного в лаборатории фармакологии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, представлены в таблице 1.

Расчет доз в долях от максимальной дозы, принятой за единицу и обозначаемой как 1/1, проводят путем составления пропорции:

$$\begin{aligned} \text{если } 4 \text{ мг/кг} &= 1, \\ 1 \text{ мг/кг} &= x, \\ \text{то } x &= (1 \times 1) / 4 = 1/4. \end{aligned}$$

В столбец **Doses** вводят рассчитанные дозы в долях от единицы, а в столбец **(1)** — число погибших животных в виде 0/6, 1/6 и т.д. (рис. 10), нажимают кнопку **Calculate**.

Результаты расчетов выводятся на экран в представленном на рисунке 11 виде.

Результаты дисперсионного анализа демонстрируют высокую статистическую значимость дозозависимости с доверительной вероятностью  $P = 0,99$  (строка **Regression** на рисунке 11). Значение  $P$  обозначается в программе «звездочками»: (\*) — 0,95; (\*\*) — 0,99; (\*\*\*) — 0,999. Величина в строке **Non-linearity** подтверждает отсутствие значимой нелинейности

Таблица 1. Результаты биологического испытания

Table 1. Bioassay results

Доза змеиного яда, мг/кг Snake venom dose, mg/kg	Число погибших животных Number of animals found dead	Число животных в группе Number of animals in the group	Количество погибших животных, % Number of animals found dead, %
1,0	0	6	0
2,0	1	6	16,7
2,5	4	6	66,7
3,0	5	6	83,3
4,0	6	6	100

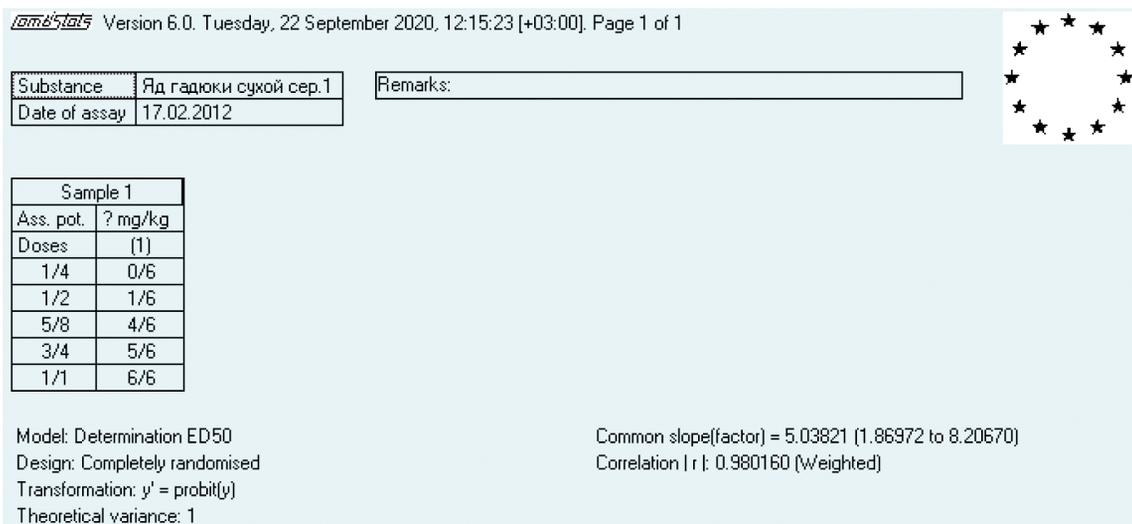


Рис. 10. Шаблон «ЛД50» с введенными результатами биологического испытания

Fig. 10. Completed LD50 template

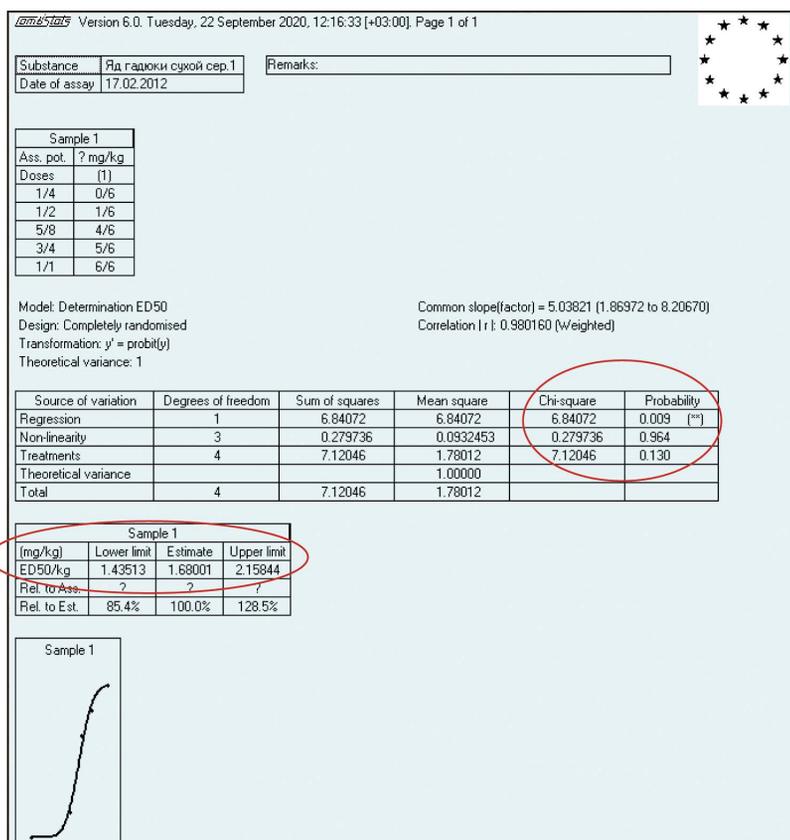


Рис. 11. Результаты расчетов, используемые для дальнейшего вычисления ЛД<sub>50</sub>

Fig. 11. Calculation results used for LD<sub>50</sub> calculation

(«звездочки» отсутствуют). Следовательно, результаты в нижней таблице (рис. 11) следует признать достоверными.

В строке **ED50/kg** (рис. 11) отображены величины, показывающие, во сколько раз значение средней эффективной дозы или ее доверительные границы меньше максимальной дозы. Поэтому

для вычисления ЛД<sub>50</sub> необходимо значение максимальной дозы 4,0 мкг/кг разделить на число в соответствующей ячейке данной таблицы:

- значение ЛД<sub>50</sub> составляет 4,0 мг/кг : 1,68 = 2,38 мг/кг,
- нижняя доверительная граница — 4,0 мг/кг : 2,16 = 1,85 мг/кг ( $P = 0,95$ ),

- верхняя доверительная граница — 4,0 мг/кг : 1,44 = 2,80 мг/кг ( $P = 0,95$ ).

Для того чтобы вычислить  $LD_{10}$  (минимальную смертельную дозу), необходимо в соответствующее поле на вкладке **Model** диалогового окна **Options wizard** (рис. 3) ввести значение «10», пересчитать результаты, нажав кнопку **Calculate**, и провести преобразование результатов расчетов из относительных единиц в единицы массы (мг/кг), как указано выше.

Сравнение результатов, полученных в рутинных случаях при вычислении  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$  с помощью CombiStats, со значением  $LD_{50}$ , рассчитанным с помощью метода, описанного в ОФС.1.1.0014.15 и реализованного с помощью электронных таблиц без преобразования доз, подтверждает правомерность предлагаемого способа выражения доз и указывает на отсутствие статистически значимых различий. В таблице 2 представлены итоги вычислений  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$  на основании результатов биологического испытания, изложенных в таблице 1.

На практике иногда встречаются случаи, когда предпочтительнее использование CombiStats. В таблицах 3 и 4 продемонстрирован один из них, когда использование фармакопейного метода не позволяет правильно вычислить значение  $LD_{10}$ .

Показано, что в данном случае значения  $LD_{50}$ , вычисленные как фармакопейным методом, так и при помощи CombiStats, практически одинаковы. При этом значение  $LD_{10}$ , вычисленное с помощью электронных таблиц, оказалось ниже минимальной дозы, использованной в испытании, и, следовательно, неверно. В то же время с помощью CombiStats было получено правильное значение  $LD_{10}$  (с доверительными границами), находящееся в интервале, в котором смертность животных составляет 0–40%.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен алгоритм использования программы CombiStats для вычисления  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$  лекарственных средств (модель «Определение средней эффективной дозы», пробит-анализ). Для этого необходимо провести преобразование доз, введенных тест-объектам, в простые дроби (в долях от максимальной дозы, принятой за единицу).

Следует отметить, что CombiStats всегда вычисляет доверительные границы, что позволяет, при необходимости, сравнивать значения не только  $LD_{50}$ , но и  $LD_{10}$ . В отдельных сложных случаях использование CombiStats позволяет правильно вычислить значения  $LD_{10}$ , когда это невозможно с помощью способа, изложенного в фармакопее.

Таблица 2. Значения  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$  змеиного яда, рассчитанные двумя способами

Table 2. Snake venom  $LD_{50}$  and  $LD_{10}$  calculated in two ways

Наименование показателя Parameter	Результаты вычислений согласно ОФС.1.1.0014.15 (электронные таблицы) Calculation results obtained according to general monograph OFS.1.1.0014.15 (electronic spreadsheets)	Результаты вычислений с помощью CombiStats Calculation results obtained using CombiStats
$LD_{50}$ , мг/кг $LD_{50}$ , mg/kg	2,40	2,38
Нижняя доверительная граница ( $P = 0,95$ ), мг/кг Lower confidence limit ( $P = 0.95$ ), mg/kg	1,86	1,85
Верхняя доверительная граница ( $P = 0,95$ ), мг/кг Upper confidence limit ( $P = 0.95$ ), mg/kg	2,94	2,80
$LD_{10}$ , мг/кг $LD_{10}$ , mg/kg	1,41	1,85
Нижняя доверительная граница ( $P = 0,95$ ), мг/кг Lower confidence limit ( $P = 0.95$ ), mg/kg	—	0,75
Верхняя доверительная граница ( $P = 0,95$ ), мг/кг Upper confidence limit ( $P = 0.95$ ), mg/kg	—	2,17

Примечание.  $P$  — доверительная вероятность; «—» — данные отсутствуют.  
Note.  $P$ —confidence probability; — no data available.

Таблица 3. Результаты испытания лекарственного препарата

Table 3. Bioassay results for the medicinal product

Доза препарата, мкг/кг Medicinal product dose, µg/kg	Число погибших животных Number of animals found dead	Число животных в группе Number of animals in the group	Количество погибших животных, % Number of animals found dead, %
5000	0	10	0
10 000	4	10	40
15 000	4	10	40
20 000	6	10	60
25 000	10	10	100

Таблица 4. Значения  $LD_{50}$  и  $LD_{10}$  лекарственного препарата, рассчитанные двумя способами

Table 4. Medicinal product  $LD_{50}$  and  $LD_{10}$  calculated in two ways

Наименование показателя Parameter	Результаты вычислений согласно ОФС.1.1.0014.15 (электронные таблицы) Calculation results obtained according to general monograph OFS.1.1.0014.15 (electronic spreadsheets)	Результаты вычислений с помощью CombiStats Calculation results obtained using CombiStats
$LD_{50}$ , мкг/кг $LD_{50}$ , µg/kg	15 606,70	14 268,10
Нижняя доверительная граница ( $P = 0,95$ ), мкг/кг Lower confidence limit ( $P = 0.95$ ), µg/kg	11 181,97	10 902,80
Верхняя доверительная граница ( $P = 0,95$ ), мкг/кг Upper confidence limit ( $P = 0.95$ ), µg/kg	20 031,36	17 923,10
$LD_{10}$ , мкг/кг $LD_{10}$ , µg/kg	4899,19	7445,33
Нижняя доверительная граница ( $P = 0,95$ ), мкг/кг Lower confidence limit ( $P = 0.95$ ), µg/kg	—	3348,73
Верхняя доверительная граница ( $P = 0,95$ ), мкг/кг Upper confidence limit ( $P = 0.95$ ), µg/kg	—	10 025,60

Примечание.  $P$  — доверительная вероятность; «—» — данные отсутствуют.  
Note.  $P$ —confidence probability; — no data available.

**Вклад авторов.** П. В. Шадрин — обоснование концепции исследования, проведение вычислений и сравнительного анализа результатов, анализ и обобщение данных литературы, написание текста, работа с графическим материалом и оформление текста; Т. А. Батуашвили — редактирование и критический пересмотр содержания текста; Л. В. Симутенко — планирование работы, обсуждение формулировок; Н. П. Неугодова — идея, консультация, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Authors' contributions.** Pavel V. Shadrin—substantiation of the study concept, carrying out calculations, comparative analysis, analysis and synthesis of literature data, writing of the text, preparation of graphic material, formatting of the text; Tamara A. Batuvashvili—editing and revision of the contents; Ludmila V. Simutenko—planning of the study, discussion of the text; Natalia P. Neugodova—elaboration of the study idea, providing consultations, approval of the final version of the paper for publication.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bliss CI, McKellen C. Biological assay. *Ann Rev Physiol.* 1943;5:479–539. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.05.030143.002403>
- Burn JH, Finney DJ, Goodwin LG. *Biological standardization*. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1950.
- Бабич ПН, Чубенко АВ, Лапач СН. Применение пробит-анализа в токсикологии и фармакологии с использованием программы Microsoft Excel для оценки фармакологической активности при альтернативной форме учета реакций. *Современные проблемы токсикологии.* 2003;(4):80–8. [Babich PN, Chubenko AV, Lapach SN. Application of the probit-analysis in toxicology and pharmacology using Microsoft Excel program for the estimation of pharmacological activity in an alternative form of reactions registration. *Sovremennye problemy toksikologii = Modern Problems of Toxicology.* 2003;(4):80–8 (In Russ.)]
- Беленький МЛ. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.* Л.: Медгиз; 1963. [Belen'kiy ML. *Elements of a quantitative evaluation of the pharmacological effect.* Leningrad: Medgiz; 1963 (In Russ.)]
- Прозоровский ВБ. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркология.* 2007;7(3–4):2090–120. [Prozorovskiy VB. Statistical processing of data of pharmacological investigations. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and Biological Narcology.* 2007;7(3–4):2090–120 (In Russ.)]
- Урбах ВЮ. *Биометрические методы: статистическая обработка опытных данных в биологии, сельском хозяйстве и медицине.* М.: Наука; 1964. [Urbakh VYu. *Biometric methods: statistical processing of experimental data in biology, agriculture and medicine.* Moscow: Nauka; 1964 (In Russ.)]

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шадрин Павел Валерьевич. Pavel V. Shadrin. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7143-8227>

Батуашвили Тамара Ариеловна, канд. биол. наук. Tamara A. Batuvashvili, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2656-8131>

Симутенко Людмила Васильевна, канд. биол. наук. Ludmila V. Simutenko, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-8756>

Неугодова Наталия Петровна, канд. биол. наук. Natalia P. Neugodova, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8615-952X>

Статья поступила 07.10.2020

После доработки 19.03.2021

Принята к печати 31.05.2021

Article was received 7 October 2020

Revised 19 March 2021

Accepted for publication 31 May 2021