



П.В. Шадрин ✉

Оценка возможности вычисления средней и минимальной смертельной дозы с помощью модифицированного скрипта для программной среды «R»

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

✉ Шадрин Павел Валерьевич; shadrin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Средняя смертельная доза (LD_{50}) и минимальная смертельная доза (LD_{10}) – важные характеристики безопасности лекарственных средств. В случаях, когда фармакопейным пробит-методом (ФМ) невозможно рассчитать значение LD_{10} (результат расчета заведомо ниже истинного), оправдано использование других численных методов расчета.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования скрипта программной среды «R» для вычисления LD_{50} и LD_{10} лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено сравнение результатов определения LD_{50} и LD_{10} с помощью ФМ (электронные таблицы) и модифицированного варианта скрипта (MBC) программной среды «R». С помощью функции $\text{lm}()$ (регрессионный анализ) проанализированы графики взаимозависимостей значений LD_{50} и LD_{10} , определенных разными методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ. С целью упрощения использования в ранее разработанный (S. Young) скрипт для вычисления LD_{50} внесены изменения и дополнения. В результате модификации уменьшено количество исходных данных, необходимых для расчета, добавлена возможность вычисления значения LD_{10} и повышена наглядность отображения результатов вычислений. Обоснована необходимость уменьшения шага функции $\text{seq}()$ при расчете с использованием MBC в случае вывода как результата ломаной формы кривой смертности. Показано, что значения LD_{50} , рассчитанные с применением MBC, находятся внутри доверительных границ значений, полученных пробит-методом (доверительная вероятность $P = 0,95$). Регрессионный анализ показал правильность вычисления LD_{50} и LD_{10} с использованием MBC (статистически незначимая систематическая погрешность, значимая дозозависимость при $P = 0,999$, высокий коэффициент детерминации R^2). Показано, что в случаях, когда при расчете с помощью ФМ получают заведомо низкие значения LD_{10} , следует руководствоваться значениями LD_{50} и LD_{10} , полученными с помощью MBC.

ВЫВОДЫ. На основе экспериментальных данных продемонстрирована возможность использования MBC программной среды «R» для испытания лекарственных средств. Показаны случаи, когда применение MBC имеет преимущество перед фармакопейным пробит-методом. Дальнейшим направлением работы может быть автоматизация вычисления LD_{10} с помощью MBC.

Ключевые слова: средняя смертельная доза; LD_{50} ; минимальная смертельная доза; LD_{10} ; пробит-метод; метод максимального правдоподобия; информационный критерий Акаике; программная среда «R»; скрипт

Для цитирования: Шадрин П.В. Оценка возможности вычисления средней и минимальной смертельной дозы с помощью модифицированного скрипта для программной среды «R». *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):213–221. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-213-221>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pavel V. Shadrin ✉ 

Evaluation of the Possibility of Calculating LD₅₀ and LD₁₀ Using a Modified Script in the R Environment

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

✉ Pavel V. Shadrin; shadrin@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The median lethal dose (LD₅₀) and the low lethal dose (LD₁₀) are critical parameters for the safety of medicinal products. Sometimes, the pharmacopoeial probit method (PM) fails to calculate the LD₁₀ value, and the calculation result is obviously lower than the true value. In such cases, the use of other computational techniques is warranted.

AIM. This study aimed to evaluate the potential of a script in the R environment as a tool for calculating the LD₅₀ and LD₁₀ of medicines.

MATERIALS AND METHODS. This study compared the results of determining LD₅₀ and LD₁₀ using the spreadsheet-based pharmacopoeial PM and a modified script in the R environment (MS). The `lm()` function (linear regression model) was used to establish the relationships between the LD₅₀ and LD₁₀ values obtained using the PM and those calculated using the MS.

RESULTS. A script originally developed by S. Young for LD₅₀ calculation was modified and supplemented to simplify its use. The modification reduced the amount of input data required for calculation, added the ability to calculate LD₁₀ values, and improved the visual clarity of the calculation results. Reducing the step size for the `seq()` function was shown to improve the output smoothness when the MS yielded a jagged mortality curve. The MS-derived LD₅₀ values were within the confidence limits for the values obtained using the PM ($P=0.95$). The regression analysis confirmed the accuracy of the MS-based LD₅₀ and LD₁₀ calculations, which was demonstrated by a statistically insignificant systematic error, a significant dose dependence at $P=0.999$, and a high coefficient of determination (R^2). If the PM underestimates LD₁₀ values, the analyst should be guided by the LD₅₀ and LD₁₀ values calculated using the MS.

CONCLUSIONS. The experimental data demonstrate the applicability of the MS for testing medicines. In some cases presented in the article, the custom R script offers an advantage over the current pharmacopoeial method. A tentative direction for further work may be the automation of the MS-based LD₁₀ calculation.

Keywords: median lethal dose; LD₅₀; low lethal dose; LD₁₀; probit method; maximum likelihood estimation; Akaike information criterion; R environment; script

For citation: Shadrin P.V. Evaluation of the possibility of calculating LD₅₀ and LD₁₀ using a modified script in the R environment. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):213–221. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-213-221>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Средняя смертельная (LD₅₀) и минимальная смертельная доза (LD₁₀) являются важными характеристиками безопасности лекарственных средств (ЛС). LD₅₀ и LD₁₀ определяют при исследовании острой токсичности на основании

данных о доле погибших животных при введении ЛС в различных дозах [1–3].

В Государственной фармакопее Российской Федерации описан метод, основанный на пробит-анализе (фармакопейный метод, далее ФМ)¹,

¹ ОФС.1.1.0014.15 Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами. Раздел 4.2.1. Определение средней смертельной дозы (LD₅₀). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

ОФС 2.3.12.0 Статистическая обработка результатов биологических испытаний лекарственных средств. Раздел 4.2.1. Определение средней смертельной дозы (LD₅₀). Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023.

позволяющий вычислить значение LD_{50} и его доверительные границы, а также LD_{10} без доверительных границ [4, 5]. Достоинствами данного метода являются:

- возможность проведения вычислений с помощью электронных таблиц без использования специализированного программного обеспечения;
- отсутствие необходимости придерживаться равных интервалов между отдельными изучаемыми дозами;
- определение доверительных границ LD_{50} ($P = 0,95$), что позволяет достоверно сравнить и/или объединить результаты испытаний по определению LD_{50} лекарственных средств.

В некоторых случаях результаты, рассчитанные фармакопейным методом, могут быть нерелевантными: вычисленное значение LD_{10} может оказаться ниже самой низкой дозы препарата, введенной животным. В таких случаях оправдано использование альтернативных методов вычисления LD_{50} и LD_{10} , например лицензионного программного обеспечения «CombiStats» [1]. Наиболее рациональным в текущих условиях является использование свободного программного обеспечения, в частности программной среды «R» [6, 7].

Цель работы — оценка возможности использования скрипта программной среды «R» для вычисления LD_{50} и LD_{10} лекарственных средств.

Задачи работы:

- модификация ранее разработанного скрипта с целью оптимизации его использования (уменьшение количества данных, необходимых для ввода), расширение функционала скрипта (добавление возможности вычисления LD_{10}), оптимизация графического вывода результатов вычисления LD_{50} и LD_{10} ;
- сравнение результатов применения фармакопейного метода и модифицированного варианта скрипта для вычисления LD_{50} и LD_{10} при анализе экспериментальных

данных по острой токсичности лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для вычислений по фармакопейному методу² использовали электронные таблицы MS Excel, выполнение модифицированного варианта скрипта (MBC) проводили в свободно распространяемой программной среде «R» (4.4.2 (2024-10-31 ucrt) — “Pile of Leaves”)³, предназначенной для статистических расчетов, а также первичного анализа данных и математического моделирования (далее — «R»).

При запуске «R» на экране появляется основное окно (рис. 1). Слева располагается консоль, в которую вводят команды или вставляют из буфера обмена текст скрипта (красный шрифт), а программное обеспечение выводит результаты (синий шрифт). При необходимости в ходе работы справа выводится графическое окно, в котором отображаются результаты обработки данных. Скрипт⁴ можно создавать и сохранять в любом текстовом редакторе, копировать в буфер обмена и вставлять в консоль «R» для выполнения. Данные, подлежащие обработке, могут входить в состав скрипта или находиться в отдельном файле. Разделитель разрядов в десятичных дробях — точка⁵.

В качестве первичных данных для вычисления LD_{50} и LD_{10} с помощью ФМ и MBC были использованы результаты испытаний 50 серий лекарственных средств, поступивших на контроль и экспертизу в лабораторию фармакологии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств (ИЦЭКЛС) ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с 2002 по 2023 г.

Проведена оценка правильности результатов вычисления LD_{50} и LD_{10} с использованием MBC в сравнении с ФМ согласно нормативным требованиям⁶. Результаты расчетов с использованием ФМ и MBC для одних и тех же данных, полученных в экспериментах по острой токсичности,

² ОФС.1.1.0014.15 Статистическая обработка результатов биологических испытаний лекарственных средств. Раздел 4.2.1. Определение средней смертельной дозы (LD_{50}). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018. ОФС 2.3.12.0 Статистическая обработка результатов биологических испытаний лекарственных средств. Раздел 4.2.1. Определение средней смертельной дозы (LD_{50}). Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023.

³ The R Project for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>

⁴ Команды, объединенные в программу.

⁵ Зарядов ИС. Введение в статистический пакет R: типы переменных, структуры данных, чтение и запись информации, графика. М.: РУДН; 2010. Шипунов АБ, Балдин ЕМ, Волкова ПА, Коробейников АИ, Назарова СА, Петров СВ, Суфиянов ВГ. Наглядная статистика. Используем R! М.: ДМК Пресс; 2017.

⁶ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023. ОФС 2.3.14.0. Валидация аналитических методик. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств».

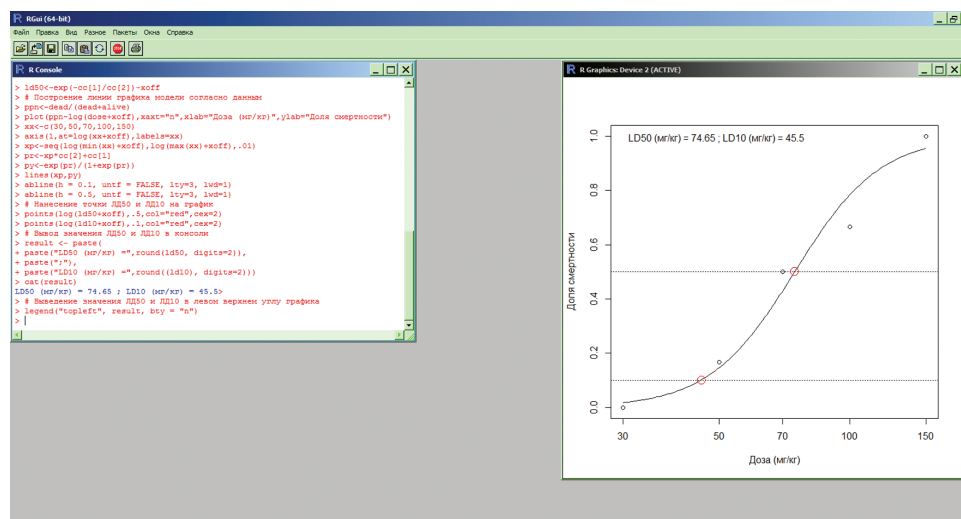


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using his own data

Рис. 1. Общий вид окна программной среды «R» после выполнения скрипта для вычисления LD₅₀ и LD₁₀ (скриншот)

Fig. 1. General view of the R environment window after running the script to calculate LD₅₀ and LD₁₀ (screenshot)

проанализированы путем регрессионного анализа (функция **lm()**) в программной среде «R»⁷.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Модификация скрипта для программной среды «R»

Исходный вариант скрипта для вычисления LD₅₀ был предложен S. Young в 2017 г. в комментарии к сообщению Z. Huang⁸. Согласно исходному варианту, данные, полученные при испытании, вносят в электронные таблицы и сохраняют с расширением **.csv**. В графы "dose", "dead" и "alive" вносят значения доз, число погибших и выживших животных соответственно. Скрипт основан на стандартных функциях «R» и не требует установки пакетов в дополнение к обычному набору по умолчанию.

Текст исходного варианта скрипта представлен на рисунке 2. Первая строка представляет собой ссылку на файл с данными (пример см. на рис. 3с). В строку 21 (объект **"xx"**) вносят дозы, в строку 23 (объект **"xp"**) — интервал, который регулирует границы отображения кривой смертности

(реализован в виде функции **seq()**, генерирующей арифметическую прогрессию, где аргумент **.01** означает ее шаг (в данном случае 0,01).

Скрипт копируют в буфер обмена и вставляют в консоль «R». Результаты вычислений выводятся в графическом окне (рис. 3а).

В основе расчета LD₅₀ лежит функция максимального правдоподобия (минимальное значение информационного критерия Акаике (функция **AIC()**)⁹.

Исходный вариант скрипта S. Young был модифицирован с тем, чтобы добавить возможность вычисления значения LD₁₀, упростить использование и оптимизировать визуальное отображение результатов вычисления LD₅₀ и LD₁₀. В скрипт внесены следующие изменения и дополнения (рис. 4).

1. Добавлен объект **"ld10"** (строка 14), в который методом ручного подбора вносят значение LD₁₀. Это значение определяется как точка пересечения нижней горизонтальной пунктирной линии с линией смертности (см. пп. 3–5).

⁷ ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химических экспериментов. Раздел 6. Расчет и статистическая оценка параметров линейной зависимости (линейной регрессии). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.: 2018.

Зарядов ИС. Введение в статистический пакет R: типы переменных, структуры данных, чтение и запись информации, графика. М.: РУДН; 2010.

Шипунов АБ, Балдин ЕМ, Волкова ПА, Коробейников АИ, Назарова СА, Петров СВ, Суфиянов ВГ. Наглядная статистика. Используем R! М.: ДМК Пресс; 2017.

Гайдышев ИП. Моделирование стохастических и детерминированных систем: Руководство пользователя программы AtteStat. Курган; 2015.

⁸ Huang Z. Adjusting control mortality in LC50/LD50 determination using R. <https://bees.msu.edu/ld50/>

⁹ Шипунов АБ, Балдин ЕМ, Волкова ПА, Коробейников АИ, Назарова СА, Петров СВ, Суфиянов ВГ. Наглядная статистика. Используем R! М.: ДМК Пресс; 2017.

Гайдышев ИП. Моделирование стохастических и детерминированных систем: Руководство пользователя программы AtteStat. Курган; 2015.

```

1 cf<-read.csv("abbotseg.csv")
2 attach(cf)
3 str(cf)
4 resp<-cbind(dead,alive)
5 #####searches for best x offset value
6 ac<-vector()
7 for (i in 1:1000)
8 {
9   m1<-glm(resp~log(dose+.2*i),binomial)
10  ac<-c(ac,AIC(m1))
11 }
12 xoff<- .2*which.min(ac)
13 #####fits binomial glm, including dose=0
14 m2<-glm(resp~log(dose+xoff),binomial)
15 #####calculates ld50
16 cc<-coef(m2)
17 ld50<-exp(-cc[1]/cc[2])-xoff
18 #####plots data and model curve
19 ppn<-dead/(dead+alive)
20 plot(ppn~log(dose+xoff),xaxt="n",xlab="Dose",ylab="Proportion dead")
21 xx<-c(0,20,50,100,200,500,1000)
22 axis(1,at=log(xx+xoff),labels=xx)
23 xp<-seq(4.6,7.1,.01)
24 pr<-xp*cc[2]+cc[1]
25 py<-exp(pr)/(1+exp(pr))
26 lines(xp,py)
27 #####adds ld50 to graph
28 points(log(ld50+xoff),.5,col="red",cex=2)

```

Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 2. Исходный вариант скрипта S. Young для вычисления LD_{50} (графический редактор)

Fig. 2. S. Young's original script for calculating LD_{50} (visual editor)

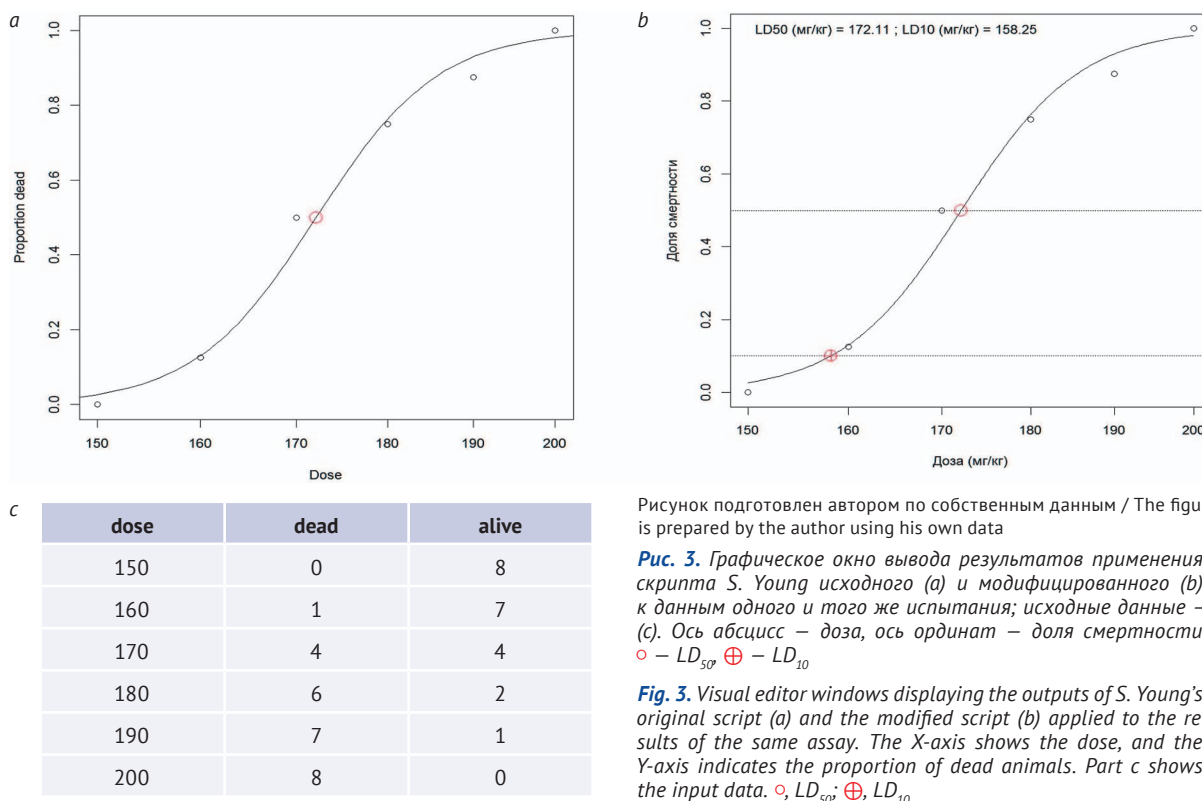


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using his own data

Рис. 3. Графическое окно вывода результатов применения скрипта S. Young исходного (а) и модифицированного (б) к данным одного и того же испытания; исходные данные – (с). Ось абсцисс – доза, ось ординат – доля смертности. $\circ$ – LD_{50} , $\oplus$ – LD_{10}

Fig. 3. Visual editor windows displaying the outputs of S. Young's original script (a) and the modified script (b) applied to the results of the same assay. The X-axis shows the dose, and the Y-axis indicates the proportion of dead animals. Part c shows the input data. $\circ$, LD_{50} ; $\oplus$, LD_{10}

2. Модифицирован объект "xp" (строка 25). Внесенные изменения дают возможность автоматически устанавливать границы отображения кривой смертности. Если по результатам работы скрипта кривая не доходит до начальной или конечной точки и/или имеет ломаную форму (рис. 5а), то следует уменьшить шаг функции

в 10 раз. Для этого в данной строке изменяют аргумент .01 (добавляют по одному разряду), после чего пересчитывают результаты (1).

$xp<-seq(log(min(xx)+xoff),log(max(xx)+xoff),.01)$ (1)

Эту операцию необходимо проводить до тех пор, пока не будут выполнены следующие условия (рис. 5б):

```

1 cf <- read.table("data/LD50.txt", h=T)
2 attach(cf)
3 str(cf)
4 resp<-cbind(dead,alive)
5 # Вычисление наилучшего значения x
6 # Числовой параметр объекта ld10 подбирают вручную, чтобы точка LD10 лежала на кривой
7 ac<-vector()
8 for (i in 1:1000)
9 {
10 m1<-glm(resp~log(dose+.2*i),binomial)
11 ac<-c(ac,AIC(m1))
12 }
13 xoff<--.2*which.min(ac)
14 ld10<-158.25
15 # Подбор биномиальной функции glm, включая дозу=0
16 m2<-glm(resp~log(dose+xoff),binomial)
17 # Вычисление ld50
18 cc<-coef(m2)
19 ld50<-exp(-cc[1]/cc[2])-xoff
20 # Построение линии графика модели согласно данным
21 prn<-dead/(dead+alive)
22 plot(prn~log(dose+xoff),xaxt="n",xlab="Доза (мг/кг)",ylab="Доля смертности")
23 xx<-c(150,160,170,180,190,200)
24 axis(1,at=log(xx+xoff),labels=xx)
25 xp<-seq(log(min(xx)+xoff),log(max(xx)+xoff),.001)
26 pr<-xp*cc[2]+cc[1]
27 py<-exp(pr)/(1+exp(pr))
28 lines(xp,py)
29 abline(h = 0.1, lty=3, lwd=1)
30 abline(h = 0.5, lty=3, lwd=1)
31 # Нанесение точек LD50 и LD10 на график
32 points(log(ld50+xoff),.5,col="red",cex=2)
33 points(log(ld10+xoff),.1,col="red",cex=2)
34 # Вывод значения LD50 и LD10 в консоли
35 result <- paste(
36 paste("LD50 (мг/кг) =",round(ld50, digits=2)),
37 paste(":"),
38 paste("LD10 (мг/кг) =",round(ld10, digits=2)))
39 cat(result)
40
41 # Выведение значения LD50 и LD10 в левом верхнем углу графика
42 legend("topleft", result, bty = "n")

```

Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 4. Модифицированный вариант скрипта S. Young (текстовый редактор). Внесенные изменения и дополнения выделены красным

Fig. 4. Modified S. Young script (code editor). The changes and additions are highlighted in red

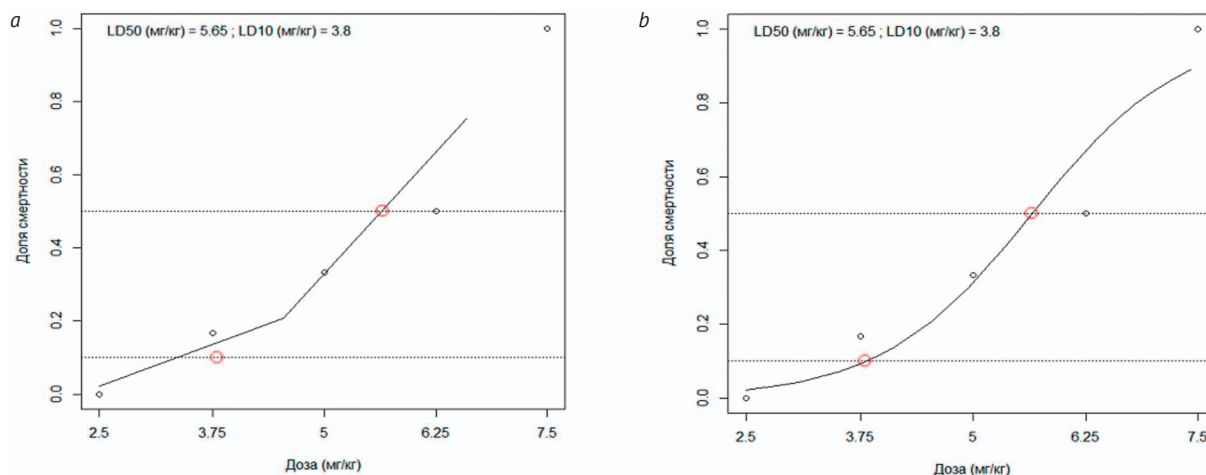


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using his own data

Рис. 5. Форма кривой, построенной по данным одного и того же испытания, при шаге функции `seq()` 0,01 (a) и 0,001(b)

Fig. 5. The shape of the curve plotted for the results of the same assay using the `seq()` function with a step of 0.01 (a) and 0.001 (b). The X-axis shows the dose, and the Y-axis indicates the proportion of dead animals

- начало и конец кривой, отображающейся в графическом окне, соответствуют минимальной и максимальной дозе;
- форма кривой сглаженная.

3. Добавлены строки 29 и 30 (функция `abline()`), отвечающие за вывод в графическом окне горизонтальных пунктирных линий, соответствующих LD₁₀ и LD₅₀

4. Строка 33 (функция `points()`) отвечает за отображение в графическом окне в виде нижнего

символа $\circ$ значения LD₁₀, введенного в объект "ld10" (см. п. 1). Значение в объекте "ld10" подбирают таким образом, чтобы нижний символ $\circ$ оказался на пересечении линии смертности и нижней пунктирной линии (рис. 6).

Опционально в строке 33 (функция `points()`) после аргумента `col="red"` может быть добавлен аргумент `pch=10`. В этом случае точка LD₁₀ визуализируется как символ $\oplus$ (вместо $\circ$), что позволяет более корректно «вручную» определять

точку пересечения нижней пунктирной линии с кривой смертности (2).

```
points(log(ld10+xoff),.1,col="red",pch=10,cex=2) (2)
```

Включение в скрипт после строки 16 команды **summary(m2)** позволяет дополнительно вывести на консоль математические коэффициенты, характеризующие линию смертности, и значение критерия Акаике, в соответствии с которыми вычисляют значения LD_{50} и LD_{10} . Эти данные при необходимости можно скопировать в буфер обмена и вставить в отчет.

5. Добавлен вывод значений LD_{50} (○) и LD_{10} (⊕) в численном виде в консоль и на график (левый верхний угол): функции **paste()**, **cat()** и **legend()** (строки 34–42). Из консоли результаты можно скопировать через буфер обмена в электронные таблицы или текстовый редактор. С помощью аргумента **digits** функции **round()** (строки 36 и 38) можно регулировать число знаков после десятичного разделителя, до которого следует округлять результаты вычислений (3).

```
paste("LD50 (мг/кг) =",round(ld50, digits=2)),
paste(";",",",
paste("LD10 (мг/кг) =",round((ld10), digits=2))) (3)
```

Рисунок 3b (графическое окно) иллюстрирует применение MBC к экспериментальным данным.

Для упрощения использования MBC в строке 1 вместо файла электронных таблиц в формате **.csv** использован текстовый файл с расширением **.txt** и, соответственно, функция **read.table()** как основная для считывания данных из таблиц¹⁰ (4).

```
cf<-read.table("data/LD50.txt", h=T) (4)
```

Структура текстового файла с данными и электронных таблиц одинакова, за исключением того, что столбцы в текстовом файле разделены знаками табуляции. Аргумент **h=T** (сокращение от **h=TRUE**) означает, что первая строка представляет собой названия столбцов таблицы. Запись "data/LD50.txt" (см. (4)) указывает на название файла с данными (**ld50.txt**) и местонахождение этого файла (папка "data") (команда меню Файл → Изменить папку)¹¹. Папку "data" обычно создают однократно после установки «R» и в дальнейшем используют ее для размещения файлов

с данными, подлежащими обработке. Проверить место расположения папки "data" (путь к ней) можно с помощью команды **getwd()**¹².

Для удобства ввода данные можно сначала внести в электронные таблицы, затем скопировать в текстовый редактор, заменить запятые точками и сохранить файл в вышеуказанной папке с расширением **.txt**. Также можно скопировать данные из электронных таблиц в уже открытый текстовый файл и сохранить его.

Таким образом, основные отличия процедуры расчета с использованием MBC от исходного варианта скрипта следующие:

- исходные данные представлены в формате **.txt**, а не **.csv** (десятичный разделитель рядов – точка, разделитель столбцов – табуляция);
- в MBC, в отличие от исходного скрипта, вводят значение LD_{10} в объект "ld10" (методом ручного подбора находят значение, при котором символ ⊕ наиболее точно совпадает с точкой пересечения нижней пунктирной линии и кривой смертности);
- отсутствует необходимость корректировки интервала функции **seq()**, в котором строится кривая смертности (за исключением шага функции);
- полученные значения LD_{50} и LD_{10} отображаются в левом верхнем углу графика, а также выводятся в консоль, из которой их можно копировать в буфер обмена.

Сравнение результатов применения различных методов определения LD_{50} и LD_{10}

В испытаниях по определению LD_{50} и LD_{10} 50 серий разных ЛС, проведенных ранее с использованием ФМ, значения LD_{50} варьируют от 0,17 до 15633,05 мг/кг. Во всех случаях значения LD_{50} , вычисленные с использованием MBC, находятся внутри доверительных границ результатов, полученных с помощью ФМ ($P = 0,95$), что свидетельствует о правильности результатов MBC¹³ (рис. 6).

Регрессионный анализ значений LD_{50} , полученных обоими методами (рис. 7a), показал статистически незначимую систематическую погрешность (6,658420 мг/кг), значимое значение коэффициента регрессии 0,938235 ($P = 0,999$)

¹⁰ Зарядов ИС. Введение в статистический пакет R: типы переменных, структуры данных, чтение и запись информации, графика. М.: РУДН; 2010.

¹¹ Там же.

¹² Там же.

Шипунов АБ, Балдин ЕМ, Волкова ПА, Коробейников АИ, Назарова СА, Петров СВ, Суфиянов ВГ. Наглядная статистика. Используем R! М.: ДМК Пресс; 2017.

¹³ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023. ОФС 2.3.14.0 Валидация аналитических методик. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1, ч. 2. М.; 2023. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств».

и высокий коэффициент детерминации $R^2 = 0,9988$. Незначимость систематической погрешности означает, что при одинаковом масштабе осей угол наклона графика практически не отклоняется от 45°, что говорит о незначимости различий между результатами двух методов ввиду отсутствия систематического отклонения¹⁴.

Соответствие значений LD₅₀, полученных с помощью МВС, значениям, полученным с применением

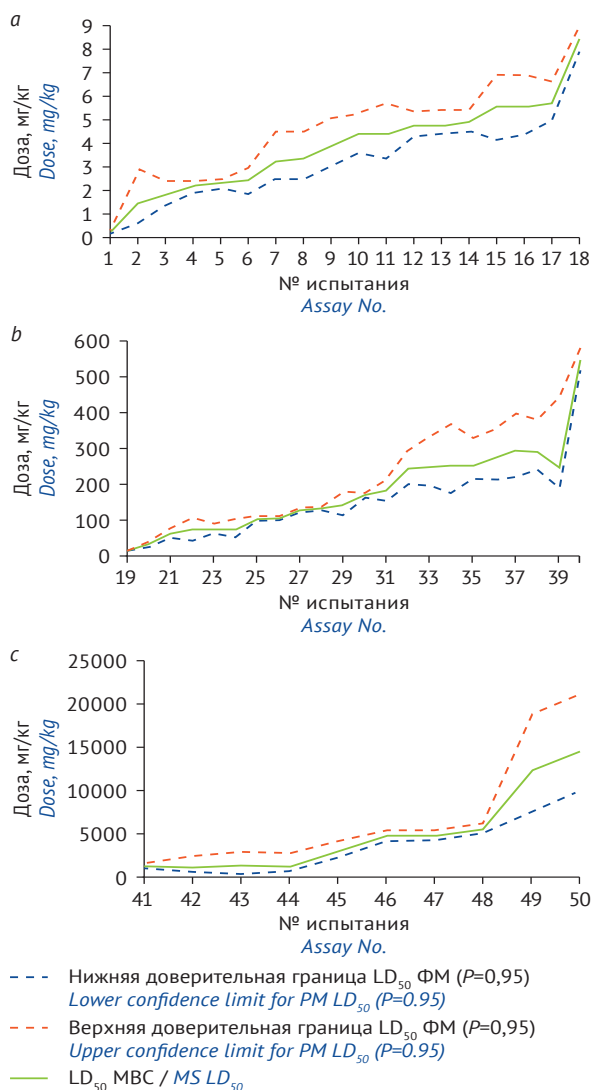


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using his own data

Рис. 6. Значения LD₅₀, рассчитанные с использованием модифицированного скрипта S. Young (МВС), и доверительных границ LD₅₀, рассчитанных фармакопейным методом (ФМ), для 50 испытаний различных лекарственных средств

Fig. 6. Plots of the LD₅₀ values calculated using the modified S. Young script (MS) and the fiducial limits for the LD₅₀ values calculated using the pharmacopoeial probit method (PM), for 50 assays of different medicines

ФМ, с учетом доверительных границ, а также результаты регрессионного анализа свидетельствуют о правомерности использования МВС для вычисления LD₅₀ (рис. 7а). Во всех случаях его применение позволяет получить «правильные, то есть свободные от систематической ошибки результаты»¹⁵.

В тех случаях, когда обоими способами были получены корректные значения LD₁₀ (37 испытаний), результаты вычисления LD₁₀ были проанализированы аналогичным образом с помощью регрессионного анализа (рис. 7б).

Выводы принципиально не отличаются от таковых в случае LD₅₀: статистически незначимая систематическая погрешность составила 23,18996 мг/кг, значимое значение коэффициента регрессии 1,19120 ($P = 0,999$), высокое значение исправленного коэффициента детерминации (R^2) 0,9873. Все это свидетельствует о возможности и корректности вычисления LD₁₀ с помощью МВС и получения «правильных, то есть свободных от систематической ошибки результатов»¹⁶.

В нескольких случаях (далее – «сложные случаи») с помощью ФМ были получены значения LD₁₀ ниже самой низкой дозы в испытании (что заведомо некорректно). Эти случаи также отличались экстремальным (наиболее

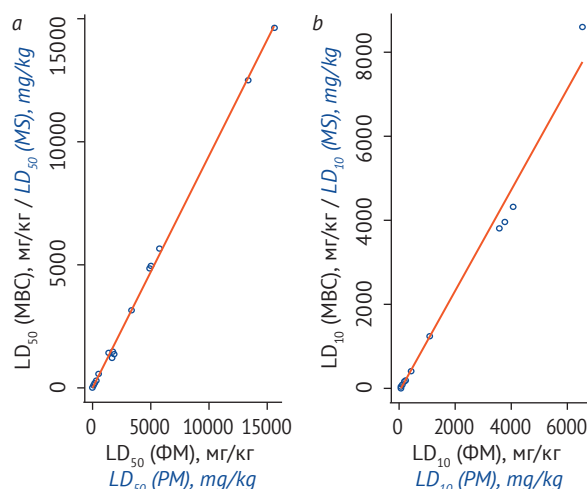


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using his own data

Рис. 7. Зависимости, построенные по результатам регрессионного анализа значений LD₅₀ (а) и LD₁₀ (б), вычисленных по данным испытаний 50 серий лекарственных средств фармакопейным методом (ФМ) и с помощью модифицированного скрипта S. Young программной среды «R» (МВС)

Fig. 7. Regression lines plotted in the R environment for the values of LD₅₀ (a) and LD₁₀ (b) in assays of 50 batches of medicines calculated using the pharmacopoeial probit method (PM) vs those calculated using the modified S. Young script (MS)

¹⁴ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023. Дерффель К. Статистика в аналитической химии. М.: Мир; 1994.

¹⁵ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.

¹⁶ Там же.

низким или, наоборот, высоким) наклоном кривой смертности по сравнению с другими испытаниями. В этих случаях корректно рассчитать значения данного показателя можно с использованием МВС (рис. 8. «Результаты испытания ряда лекарственных средств, обработанные с помощью электронных таблиц и модифицированного скрипта», опубликован на сайте журнала¹⁷).

Если значение LD_{10} с помощью ФМ рассчитано некорректно («сложные случаи»), разность между значениями LD_{50} , вычисленными с применением ФМ и МВС по результатам одного и того же испытания, резко возрастает и может достигать 27%, тогда как в обычных случаях она не превышает 8%.

Таким образом, в «сложных» случаях можно рекомендовать руководствоваться значениями LD_{50} и LD_{10} , полученными с помощью МВС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность использования модифицированного варианта скрипта для программной

среды «R» при вычислении LD_{50} и LD_{10} лекарственных средств. Правильность результатов, полученных с помощью МВС для «R» в широком диапазоне доз ЛС, подтверждена отсутствием статистически значимой разности между результатами, полученными с помощью ФМ и МВС, а также линейностью зависимости между результатами, полученными обоими методами.

МВС, основанный на информационном критерии Акаике, можно использовать для получения значений LD_{50} лекарственных средств (без доверительных границ), а также для вычисления LD_{10} . В частности, МВС можно рекомендовать к использованию в случаях, когда фармакопейный пробит-метод не позволяет получить релевантные результаты LD_{10} (полученное значение меньше самой низкой из использованных в испытании дозы).

Дальнейшим направлением работы может быть совершенствование алгоритма вычисления LD_{10} путем замены ручного подбора на автоматическое вычисление этого значения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шадрин П.В., Батуашвили Т.А., Симутенко Л.В., Неугодова Н.П. 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):135–42. Shadrin PV, Batushvili TA, Simutenko LV, Neugodova NP. Calculation of the median lethal dose and low lethal dose using the CombiStats biometric software. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(2):135–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-135-142>
2. Morris-Schaffer K, McCoy MJ. A review of the LD_{50} and its current role in hazard communication. *ACS Chem Health Safety*. 2020;28(1):25–33. <https://doi.org/10.1021/acs.chas.0c00096>
3. Harris J. Comparing LD_{50}/LC_{50} machine learning models for multiple species. *ACS Chem Health Safety*. 2023;30(2):83–97. <https://doi.org/10.1021/acs.chas.2c00088>
4. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. *Фармакология и токсикология*. 1962;25(1):115–9. Prozorovskiy VB. Using the ordinary least squares method for probit analysis of mortality curves. *Pharmacology and Toxicology*. 1962;25(1):115–9 (In Russ.). EDN: ZCOGZR
5. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркологию*. 2007;7(3–4):2090–120. Prozorovskiy VB. Statistical processing of data of pharmacological investigations. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2007;7(3–4):2090–120 (In Russ.). EDN: JVVCBJ
6. Федосеева Е.В., Терехова В.А., Цесаренко О.В., Гладкова М.М. Обработка результатов токсикологических исследований в статистической программе R. *Принципы экологии*. 2015;15(3):12–26. Fedoseeva EV, Terekhova VA, Tsarenko OV, Gladkova MM. Processing of toxicological studies results in the statistical program R. *Principles of Ecology*. 2015;15(3):12–26 (In Russ.). EDN: SMJOTK
7. Ерошин В.Л., Иванов С.В., Саввина Н.В., Капанова Г.Ж., Гржибовский А.М. Расчет показателей описательной статистики с использованием программной среды R. *Экология человека*. 2018;(9):55–64. Egoshin VL, Ivanov SV, Savvina NV, Kapanova GZh, Grzhibovskiy AM. Descriptive statistics using R. *Human Ecology*. 2018;(9):55–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-9-55-64>

Дополнительная информация. Рисунок 8 размещен на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-213-221-fig8>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Благодарности. Автор благодарит канд. биол. наук Н.П. Неугодову, канд. биол. наук Т.А. Батуашвили и Е.О. Чечетову за ценные консультации при обсуждении полученных результатов.

Additional information. Figure 8 is published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-213-221-fig8>

Author's contributions. The author confirms that he meets the ICMJE criteria for authorship.

Acknowledgements. The author thanks Natalia P. Neugodova, Cand. Sci. (Biol.), Tamara A. Batushvili, Cand. Sci. (Biol.), and Ekaterina O. Chechetova for valuable consultations during the discussion of the results of the work.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

Поступила 21.02.2025

После доработки 03.04.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Received 21 February 2025

Revised 3 April 2025

Accepted 16 April 2025

¹⁷ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-213-221-fig8>