ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 72120— 2025/ ISO/TS 27878:2023

Статистические методы

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ УРОВНЯ ОБНАРУЖЕНИЯ (LOD) БИНАРНЫХ МЕТОДОВ В СОВМЕСТНЫХ И ВНУТРИЛАБОРАТОРНЫХ ВАЛИДАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

(ISO/TS 27878:2023, Reproducibility of the level of detection (LOD) of binary methods in collaborative and in-house validation studies, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2025

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Обществом с ограниченной ответственностью «Интеллект-НН» (ООО «Интеллект-НН») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 125 «Применение статистических методов»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 16 июня 2025 г. № 554-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному документу ISO/TS 27878:2023 «Воспроизводимость уровня обнаружения (LOD) бинарных методов в совместных и внутрилабораторных валидационных исследованиях» (ISO/TS 27878:2023 «Reproducibility of the level of detection (LOD) of binary methods in collaborative and in-house validation studies», IDT).

Международный документ разработан Техническим комитетом ТК 69 Международной организации по стандартизации (ИСО).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ Р 1.5—2012 (пункт 3.5).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА.

Дополнительная сноска в тексте стандарта, выделенная курсивом, приведена для пояснения текста оригинала

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© ISO, 2023
© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2025

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 1
4 Обозначения 2
5 Общие положения 3
6 Традиционный подход 3
7 Факторный подход 10
8 Внутрилабораторная валидация 13
9 Программное обеспечение 13
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам 14
Библиография 15

Введение

Подход к оценке бинарных методов часто значительно отличается от подхода к оценке количественных методов. Тем не менее, основные концепции оценки количественных методов могут быть успешно перенесены на бинарные методы. В частности, прецизионность метода — характеристика работы метода, обычно ассоциируемая с количественными методами, — может быть определена для уровня обнаружения (LOD) бинарных методов.

В аналитической химии одним из основных показателей метода является воспроизводимость результатов количественного анализа, как описано в ИСО 5725 (все части) [1]. Этот аспект работы метода, как правило, не учитывают при оценке бинарных методов. Однако в последние несколько лет были предложены новые подходы, в рамках которых воспроизводимость бинарного метода может быть определена и содержательно интерпретирована.

Почему так важно определить воспроизводимость метода? Чтобы ответить на этот вопрос, можно рассмотреть пример из области микробиологии. Пусть в исследовании определен LOD метода, равный 3 КОЕ/мл (КОЕ — колониеобразующая единица). При этом иногда LOD намного выше, в зависимости от условий или лаборатории, где проводят измерения. Если не выявить случайную недостоверность метода, это может привести к ошибкам в стандартных лабораторных измерениях. С другой стороны, если в ходе оценочного исследования уровень обнаружения составит 300 КОЕ/мл, метод не может быть валидирован, даже если этот уровень обнаружения не является показателем его средней работы. Соответственно, как среднее значение LOD, так и параметр воспроизводимости, описывающий изменчивость LOD в разных лабораториях или условиях испытаний, отражают важную информацию об эффективности метода и должны быть определены в ходе валидации.

Для этого необходимо найти надлежащий подход для преобразования бинарных результатов в количественные. В настоящем стандарте использованы две параметрические модели для расчета LOD: одна модель для методов с дискретными измеряемыми величинами, таких, например, как микробиологические методы и методы полимеразной цепной реакции (ПЦР), и одна модель для методов с непрерывными измеряемыми величинами, таких, например, как методы химического анализа.

В настоящем стандарте применены два различных подхода к исследованию. При традиционном подходе условия испытаний варьируются случайным образом в разных лабораториях, в то время как при факторном подходе по крайней мере, в некоторой степени, условия испытаний контролируют. Факторный подход позволяет оценить различные источники ошибок, такие как изменчивость, возникающую из-за работы разных лаборантов, использования различных приборов, различных партий реагентов, различного времени выполнения анализа, различной температуры при выполнении анализа и т. д. Такой подход позволяет также сократить объем работ и уменьшить количество участвующих в измерениях лабораторий.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Статистические методы

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ УРОВНЯ ОБНАРУЖЕНИЯ (LOD) БИНАРНЫХ МЕТОДОВ В СОВМЕСТНЫХ И ВНУТРИЛАБОРАТОРНЫХ ВАЛИДАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Statistical methods. Reproducibility of the level of detection (LOD) of binary methods in collaborative and in-house validation studies

Дата введения — 2026—01—01

1 Область применения

В настоящем стандарте приведены статистические методы определения воспроизводимости уровня обнаружения:

a) для бинарных методов испытаний[1)] для непрерывных измеряемых величин, например, содержания химического вещества;

b) бинарных методов испытаний для дискретных измеряемых величин, например, количества копий РНК в образце.

Прецизионность воспроизводимости определена в соответствии с ИСО 5725 (все части).

Оценки прецизионности являются случайными величинами. Соответственно, важно оценить неопределенность, связанную с каждой оценкой, и понять взаимосвязь между этой неопределенностью, количеством участников и планом эксперимента. Таким образом, настоящий стандарт содержит не только описание статистических методов расчета прецизионности воспроизводимости уровня обнаружения (LOD), но и оценки стандартных ошибок.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных — последнее издание (включая все изменения)]:

ISO 3534-1, Statistics — Vocabulary and symbols — Part 1: General statistical terms and terms used in probability (Статистика. Словарь и условные обозначения. Часть 1. Общие статистические термины и термины, используемые в теории вероятностей)

ISO 5725-1, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Общие принципы и определения]

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО 3534-1 и ИСО 5725-1, а также следующие термины с соответствующими определениями.

ИСО и МЭК поддерживают терминологические базы данных для использования в целях стандартизации по следующим адресам:

- платформа онлайн-просмотра ИСО: доступна по адресу gost.e-ecolog.ru ;

[1)] *В процессе бинарных испытаний определяют лишь наличие или отсутствие какого-либо вещества или свойства.*

Издание официальное

- Электропедия МЭК: доступна по адресу gost.e-ecolog.ru

3.1 **фактор** (factor): Бинарный или количественный параметр метода, который может принимать значения на двух или более уровнях в пределах установленного метода.

Пример — Технический фактор.

3.2 **уровень фактора** (factor level): Значение фактора (3.1) в соответствии с планом эксперимента.

Пример — Технический фактор 1, технический фактор 2 и т. д.

3.3 **уровень обнаружения; LOD** (level of detection, LOD): Концентрация, начиная с которой *вероятность обнаружения* (3.4) составляет не менее установленного предела, например, 0,5 или 0,95 ($LOD_{50\%}$ или $LOD_{95\%}$).

Примечание 1 — Это определение математически эквивалентно определениям «уровня обнаружения» в [2], [3] и [4]. Оно отличается от определения, используемого для химических и физических методов, для которых «предел обнаружения» определен как наименьшее количество аналита, которое можно отличить от отсутствия этого аналита с установленным уровнем доверия.

Примечание 2 — В настоящем стандарте термин «концентрация» (или «уровень концентрации») означает не только фактическую концентрацию в случае измерения концентрации вещества, которая может быть определена по непрерывной шкале, но и число колониеобразующих единиц или копий ДНК на аликвоту в случае измеряемых веществ, определяемых по дискретной шкале.

3.4 **вероятность обнаружения; POD** (probability of detection, POD): Вероятность получения положительного аналитического результата бинарным методом испытаний при заданной концентрации для конкретного типа образца.

Примечание 1 — Это определение основано на двух немного отличающихся определениях «вероятности обнаружения» в соответствии с [6] и ИСО 16140-1, ИСО 16140-2 и ИСО 16140-4.

Примечание 2 — POD — это мера вероятности получения положительного результата анализа и, таким образом, теоретическая величина, которая может быть аппроксимирована с помощью математической модели.

3.5 **частота обнаружения; ROD** (rate of detection, ROD): Доля положительных аналитических результатов в серии испытаний, когда бинарный метод выполняют несколько раз с конкретным образцом.

Примечание — ROD — это не теоретическое значение, основанное на математической модели [как POD (3.4)], а результат, полученный в серии повторных испытаний, проведенных на данном образце.

4 Обозначения

В настоящем стандарте применены следующие обозначения:

p	—	количество лабораторий, участвующих в измерениях;
σ_L^2	—	дисперсия, характеризующая межлабораторную изменчивость;
POD = P	—	вероятность обнаружения;
x	—	уровень концентрации (см. примечание 1 к 3.3), при котором определена POD;
ROD	—	частота обнаружения;
$LOD_{50\%} = L_{50}$	—	50 % от уровня обнаружения;
$LOD_{95\%} = L_{95}$	—	95 % от уровня обнаружения;
L,H,B,C	—	глобальные параметры модели сигмовидной кривой с четырьмя параметрами;
a_i	—	поправочный коэффициент для i-й лаборатории в точке глобального перегиба C;
$N(\mu,\sigma^2)$	—	нормальное распределение со средним μ и дисперсией σ^2.

5 Общие положения

5.1 Общие предположения

Чтобы обеспечить одинаковое проведение испытаний во всех участвующих лабораториях, метод испытаний должен быть стандартизирован. Все испытания, являющиеся частью эксперимента в отдельной лаборатории или в межлабораторном эксперименте, должны быть проведены в соответствии со стандартизированным протоколом.

Статистические методы, описанные в настоящем стандарте, применимы к бинарным методам испытаний, которые дают результат «да/нет» (например, исследуемое вещество присутствует или отсутствует). Для таких методов испытаний одним из основных критериев пригодности метода является уровень обнаружения (например, $LOD_{50\%}$ или $LOD_{95\%}$), т. е. уровень (концентрации), необходимый для обеспечения POD в 50 % или 95 %. Таким образом, цель состоит в том, чтобы определить значения LOD для отдельных лабораторий, а также общий LOD для всех лабораторий. Затем можно оценить прецизионность метода с точки зрения изменчивости, которой подвержены значения LOD для конкретной лаборатории.

Значения LOD для конкретной лаборатории и средний LOD для всех лабораторий могут быть рассчитаны на основе математической модели зависимости вероятности обнаружения от уровня x для i-й лаборатории $POD_i(x) = P_i(x)$: $LOD_{95\%}$ для i-й лаборатории — это самый низкий уровень x, для которого $POD_i(x) = P_i(x) \geq 0{,}95$.

5.2 Предположения, лежащие в основе традиционного подхода

Традиционный подход основан на предположении, что в соответствии с планом эксперимента, используемым в ИСО 5725-2, все испытания проводят в условиях повторяемости в каждой из участвующих лабораторий. В частности, все испытания в лаборатории проводит один и тот же специалист, на одном и том же оборудовании, в одних и тех же условиях и непосредственно друг за другом. Считается также, что результаты испытаний, полученные в различных лабораториях, получены в условиях воспроизводимости, т. е. в наблюдаемую изменчивость вносят вклад многие факторы, например, различия в оборудовании, условиях окружающей среды, партиях реагентов и специалистах.

Примечание — Протоколы валидации в соответствии с традиционным подходом, основанным на LOD и POD, приведены в ИСО 16140-2, ИСО 16140-4 и ISO/TS 16393, а также в [7]. Примеры и другие протоколы рассмотрены, например, в [8], [9], [10], [11], [12] и [13].

5.3 Предположения, лежащие в основе факторного подхода

По сравнению с традиционным подходом, при котором испытания в каждой из лабораторий проводят в условиях повторяемости, при факторном подходе систематически варьируют один или несколько факторов. Например, половину испытаний проводят с реагентами из партии А, а другую половину — с реагентами из партии Б. Таким образом, факторный подход позволяет охватить в исследовании по валидации весь спектр условий испытаний и оценить вклад в изменчивость отдельных источников ошибок. Такой подход позволяет более эффективно и достоверно оценить общую изменчивость.

Примечание — Протоколы валидации на основе LOD для микробиологических методов в соответствии с факторным подходом приведены в [4] и [5].

6 Традиционный подход

6.1 План эксперимента

Для получения статистически достоверной кривой POD необходимы результаты не менее восьми участников, при четырех концентрациях и восьми измерениях для каждого уровня и каждой лаборатории. Однако при такой схеме достоверность результатов может оказаться недостаточной и потребовать проверки. Для более достоверной оценки LOD и соответствующей изменчивости рекомендуется иметь результаты не менее чем восьми участников с пятью уровнями концентрации и двенадцатью измерениями на каждом уровне в каждой лаборатории. При увеличении числа участников количество измерений может быть уменьшено.

Самый низкий уровень концентрации должен быть выбран таким образом, чтобы дальнейшее снижение POD не предполагалось, даже если уровень концентрации позже будет еще снижен. Наибольший уровень концентрации должен быть выбран таким образом, чтобы не предполагалось дальнейшего увеличения POD даже при дальнейшем повышении уровня концентрации. Средняя доля положительных результатов испытаний в различных лабораториях должна составлять от 20 % до 80 % хотя бы для двух уровней концентрации.

Доля положительных результатов испытаний, ожидаемая в начале совместных испытаний, обычно отличается от окончательной POD. Это может означать, что доля положительных результатов, фактически определенная в ходе совместных испытаний, не соответствует указанным выше требованиям. В этом случае результаты оценки и, в частности, рассчитанная воспроизводимость уровня обнаружения, могут быть рассмотрены только как оценки.

Примечание — Данные рекомендации по планированию эксперимента основаны на результатах имитационного моделирования, в ходе которого рассчитывалась стандартная ошибка оценки стандартного отклонения лаборатории.

6.2 Статистическая модель методов, предназначенных для непрерывных измеряемых величин

Расчет LOD основан на обобщенной линейной модели смешанных воздействий (GLMM) и сигмовидной кривой (сигмоиде) с четырьмя параметрами, представленной формулой

$$\mathrm{POD}_i = P_i = \frac{L-H}{1+\left(\frac{x}{a_i C}\right)^B} + H, \tag{1}$$

где i — номер лаборатории (i = 1, 2,…, p);

$\mathrm{POD}_i = P_i$ — вероятность обнаружения для i-й лаборатории;

x — уровень концентрации;

L, H, B, C — параметры глобальной модели (они справедливы для всех лабораторий);

a_i — поправка для i-й лаборатории;

C — точка глобального перегиба.

Предполагается, что параметры L (наименьшая вероятность обнаружения), H (наибольшая вероятность обнаружения) и B (угловой коэффициент) одинаковы для всех лабораторий. Произведение $a_i C$ представляет собой координату точки перегиба кривой для i-й лаборатории; при L = 0 %, H = 100 % это произведение соответствует концентрации, при которой POD достигает 50 %. Таким образом, значение этого произведения является прямым показателем функционирования конкретной лаборатории. Параметр C соответствует среднему арифметическому параметров функционирования лаборатории.

Значения a_i моделируют как реализации случайной величины: предполагается, что значения $\ln a_i$ подчиняются нормальному распределению

$$\ln a_i \sim N(0,\sigma_L^2).$$

Оценки параметров L, H, B, C и σ_L^2 могут быть получены методом максимального правдоподобия, например, с применением соответствующего пакета программ. Дисперсия σ_L^2 характеризует изменчивость чувствительности между лабораториями.

Примечание 1 — Несмотря на отсутствие гарантии того, что распределение значений $\ln a_i$ действительно соответствует нормальному распределению, логарифмирование обычно приводит к лучшему приближению к нормальному распределению. Если метод демонстрирует низкую прецизионность, то диапазон прогнозирования значений LOD без логарифмического преобразования может включать неприемлемые отрицательные значения.

Примечание 2 — Предполагается, что параметры L, H, C и B одинаковы для всех лабораторий, т. е. форма кривой является сигмовидной и одинакова для всех лабораторий. Следует проверить обоснованность этого предположения, например, путем графической проверки кривых POD для конкретных лабораторий.

Интерпретация параметров объяснена на примере, см. [13]. Совместное исследование методом бинарного анализа глютена в продуктах, содержащих кукурузу, проведено с целью демонстрации того,

что бинарный метод может обнаружить примесь глютена ниже порогового значения 20 мг/кг. В общей сложности четыре партии образцов кукурузы с различной концентрацией глютена переданы в 18 лабораторий для оценки чувствительности и воспроизводимости метода испытаний. Каждая из 18 лабораторий провела 10 измерений для каждого из четырех уровней концентрации. В таблице 1 приведено соответствующее количество положительных результатов для каждой лаборатории и каждого уровня концентрации.

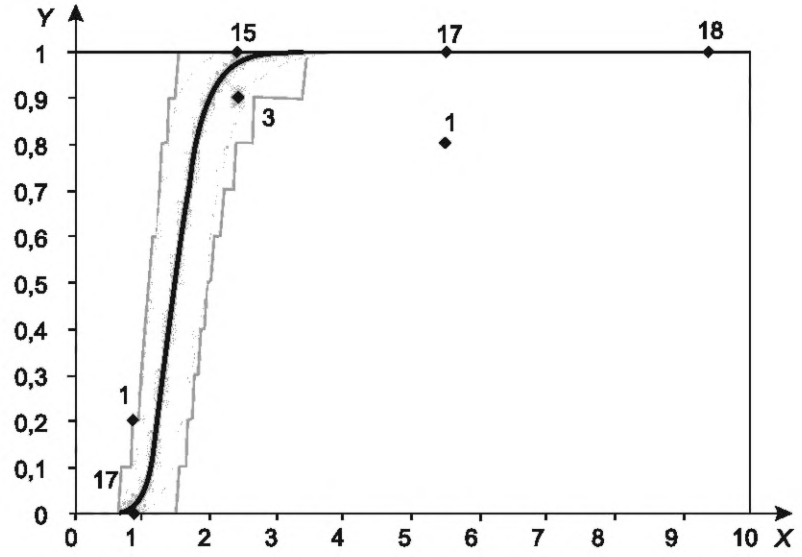
Таблица 1 — Количество положительных результатов измерений для каждого уровня концентраций в каждой лаборатории (10 образцов)

№ лаборатории	Уровень концентрации			
	0,88 мг/кг	2,42 мг/кг	5,48 мг/кг	9,38 мг/кг
01	0	10	10	10
02	0	10	10	10
03	0	10	10	10
04	0	10	10	10
05	0	10	10	10
06	0	10	10	10
07	0	10	10	10
08	0	9	10	10
09	0	10	10	10
10	0	9	8	10
11	0	10	10	10
12	0	10	10	10
13	0	10	10	10
14	0	10	10	10
15	0	9	10	10
16	0	10	10	10
17	0	10	10	10
18	2	10	10	10

На рисунке 1 показана кривая POD со средним параметром функционирования (непрерывная линия), предикционный интервал уровня вероятности 95 % для лаборатории с соответствующей POD (темно-серая область) и предикционный интервал для лабораторий с соответствующими значениями ROD (светло-серые ступенчатые функции). Число рядом с ромбиком указывает номер лаборатории, получившей соответствующее значение ROD.

Например, при уровне концентрации 0,88 мг/кг одна лаборатория имеет ROD 0,2, а 17 остальных лабораторий имеют нулевое значение ROD. Из таблицы 1 видно, что лаборатория со значением ROD 0,2 — это лаборатория 18. Светло-серые ступенчатые функции показывают предикционный интервал уровня вероятности 95 % для значений ROD, полученный в результате моделирования случайной величины (методом Монте-Карло) с использованием оценок параметров. Рисунок 1 можно интерпретировать следующим образом: лаборатория со средними показателями достигает POD уровня 80 % при концентрации около 1,7 мг/кг (сплошная линия), тогда как лаборатория с высокими показателями достигает этого уровня POD при концентрации 1,3 мг/кг (верхняя темно-серая зона), а лаборатории с низкими показателями для этого требуется концентрация около 2,2 мг/кг (нижняя темно-серая зона).

Примечание 3 — Ни один из выбранных уровней концентрации не находится в интервале от 20 % до 80 %; поэтому рассчитанные данные воспроизводимости можно рассматривать только как грубую оценку.



X — концентрация, мг/кг; *Y* — значения POD и ROD

Рисунок 1 — Кривая средней POD, ROD конкретных лабораторий и предикционные интервалы

Частный случай модели, рассмотренной в 6.2, с $L = 0$, $H = 1$ и постоянным значением a_i, эквивалентен логит-модели при $x > 0$. Другими словами, логит-модель уже включена в модель в 6.2. С практической точки зрения это утверждение справедливо и для пробит-модели, поскольку она очень похожа на логит-модель, см., например, [14].

Если имеются результаты испытаний в виде данных непрерывной количественной величины, то валидационное исследование должно быть основано на них, а не на соответствующих бинарных результатах. Другими словами, если бинарные результаты получены путем сравнения результатов измерений непрерывной количественной величины с пороговым значением, лаборатории должны представить исходные результаты измерений непрерывной количественной величины, а сравнение с пороговым значением должно быть проведено в рамках валидационного исследования.

Во многих случаях исходные результаты измерений непрерывной количественной величины недоступны. В частности, во многих случаях анализ дает бинарный результат, даже если он основан на данных непрерывной количественной величины.

Наконец, следует отметить, что оценка межлабораторной дисперсии σ_L^2, полученная по бинарным результатам на основе описанной выше модели, тесно связана с межлабораторной дисперсией σ_L по ИСО 5725-2. Действительно, если в совместном исследовании p лабораторий представили по два одинаковых значения LOD, то можно считать, что оценка σ_L, рассчитанная в соответствии с ИСО 5725-2, эквивалентна оценке σ_L, рассчитанной в соответствии с настоящим стандартом.

Примечание 4 — При наличии оценки дисперсии (например, оценки межлабораторной дисперсии σ_L^2; о которой говорилось выше) соответствующее стандартное отклонение получают путем извлечения из нее квадратного корня.

6.3 Статистическая модель для методов с дискретными измеряемыми величинами

В случае измеряемых величин, определяемых по дискретной шкале (например, методы исследования микробиологических культур или методы ПЦР), четырехпараметрическая модель, рассмотренная в 6.2, не подходит. Причиной являются различия в предположениях о распределении концентрации x. В 6.2 x означает номинальный уровень концентрации, а различия между фактической концентрацией исследуемой порции и номинальным уровнем концентрации считают пренебрежимо малыми. В случае измерений дискретных величин, x означает, например, количество колониеобразующих единиц или копий ДНК на исследуемую порцию. Для удобства эти дискретные величины называют уровнями концентрации (см. примечание 1 к определению 3.3), но в случае дискретных измеряемых величин, различия между фактической и номинальной концентрацией в исследуемой порции больше нельзя считать незначительными; точнее, для заданного номинального уровня концентрации предполагают,

что фактические уровни концентрации в исследуемых порциях подвержены случайной изменчивости и подчиняются распределению Пуассона. Далее это предположение названо «предположением о распределении Пуассона». По этой причине для расчета LOD и его изменчивости в случае дискретных измеряемых величин подходит комплементарно-логарифмическая модель CLOGLOG; соответственно, применена смешанная линеаризованная модель (GLMM):

$$\ln\{-\ln[1 - \mathrm{POD}_i(x)]\} = \ln a_i + b \ln x,$$

где i — номер лаборатории ($i = 1, 2, \ldots, p$);

x — данный уровень концентрации;

b — глобальный положительный параметр, моделирующий зависимость чувствительности от уровня концентрации;

a_i — чувствительность, соответствующая i-й лаборатории.

Примечание 1 — В соответствии с предположением о распределении Пуассона необходимо, чтобы $\mathrm{POD}_i(x) = P_i = 0$ при $x = 0$. Это означает, что приведенную выше модель следует использовать только в том случае, если количество ложных положительных результатов пренебрежимо мало. Другим следствием предположения о распределении Пуассона является то, что $\mathrm{POD}_i(x) = P_i(x)$ стремится к 1 с увеличением x; другими словами, модель также чувствительна к ложным отрицательным результатам. Это предположение представляет собой важное отличие от четырехпараметрической модели, рассмотренной в 6.2, которая допускает как ложные положительные, так и ложные отрицательные результаты.

Примечание 2 — Комплементарно-логарифмическая модель CLOGLOG является стандартной моделью для микробиологических методов и бинарных ПЦР-тестов. Модель устанавливает зависимость между вероятностью положительного результата и концентрацией, когда исследуемую пробу отбирают из однородного образца. Предполагается, что вероятность обнаружения отдельной клетки или копии ДНК (РНК) не зависит от уровня концентрации. Вероятность положительного результата тогда просто выводят из распределения Пуассона: результат является положительным, если обнаружена хотя бы одна клетка или копия ДНК (РНК).

Предполагается, что значения $\ln a_i$ подчиняются нормальному распределению

$$\ln a_i \sim N(\mu, \sigma_L^2), \quad \mu = \ln a.$$

Три параметра a, σ_L^2 и b могут быть определены как оценки максимального правдоподобия с помощью стандартного статистического программного обеспечения, например R. Параметр a представляет собой среднее арифметическое параметра чувствительности (при $x = 1$) лабораторий, а дисперсия σ_L^2 характеризует изменчивость чувствительности между лабораториями. Важно, что прогнозируемые значения $\ln a_i$ могут быть рассчитаны после оценки трех параметров кривой.

Вывод модели см. в [15]. Более подробную информацию (например, о роли параметра b) см. в [16].

Предположим, что параметры a и b одинаковы для всех лабораторий, т. е. форма кривой одинакова для всех лабораторий. Необходимо установить справедливость этого предположения, например, с помощью графической проверки кривых POD для каждой конкретной лаборатории.

После вычисления оценок трех параметров модели и прогнозных значений можно построить общую кривую POD, $\mathrm{POD} = P = 1 - \exp(-a \cdot x^b)$.

В [17] описан следующий пример. Для демонстрации того, что бинарный метод позволяет обнаружить генетические модификации при очень низком уровне концентрации генетически модифицированного риса (трансгенного риса) в продуктах, содержащих рис, проведено совместное исследование метода бинарного обнаружения генетических модификаций в продуктах, содержащих рис. В общей сложности шесть партий образцов риса с различным количеством копий ДНК были переданы в 17 лабораторий для оценки чувствительности и воспроизводимости метода. Каждая из 17 лабораторий провела по шесть измерений для каждого из шести уровней концентрации. В таблице 2 приведено соответствующее количество положительных результатов для каждой лаборатории и каждого уровня концентрации.

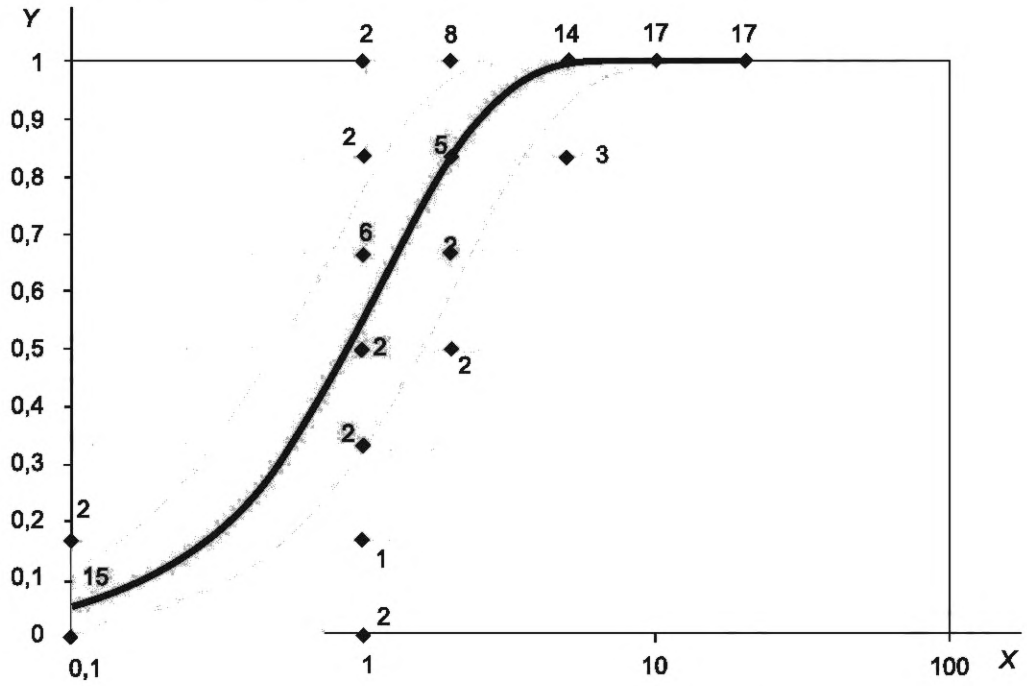
Таблица 2 — Количество положительных результатов, соответствующее каждому уровню концентрации (количество копий на образец) и каждой лаборатории (шесть ПЦР-тестов)

№ лаборатории	Номинальное количество копий ДНК на образец					
	0,1	1	2	5	10	20
01	0	3	5	5	6	6
02	0	4	6	6	6	6
03	1	0	5	6	6	6
04	0	4	3	6	6	6
05	0	0	5	6	6	6
06	0	4	6	6	6	6
07	0	5	6	6	6	6
08	0	5	6	6	6	6
09	0	6	4	6	6	6
10	0	2	5	6	6	6
11	0	1	6	6	6	6
12	0	4	6	6	6	6
13	0	4	4	6	6	6
14	0	3	3	5	6	6
15	0	6	5	6	6	6
16	0	2	6	6	6	6
17	0	4	6	5	6	6

На рисунке 2 представлена кривая POD с показателями, представляющими собой среднее арифметическое значений по лабораториям (сплошная линия), а также предикционные интервалы для кривых POD для конкретных лабораторий и значений ROD для каждой концентрации и каждой лаборатории. Для кривых POD приведенный предикционный интервал соответствует вероятности уровня 95 % (темно-серая зона), то есть интервалу типичной изменчивости кривых POD. Для значений ROD приведены предикционные интервалы уровня 90 % (светло-серые ступенчатые функции). Эти интервалы были получены в результате моделирования случайной величины, проведенного на основе оценок параметров. Более высокий уровень значимости для значений ROD (10 %, а не 5 %) отражает тот факт, что основное внимание уделено выявлению выделяющихся значений ROD для конкретной концентрации, при этом «выделяющееся значение» соответствует одностороннему уровню значимости 5 %. Двустороннее рассмотрение невозможно, так как для низких значений POD нижняя предикционная граница равна 0, а для высоких значений POD верхняя предикционная граница равна 1; для низких (высоких) POD невозможно проверить, являются ли значения ROD значительно ниже (выше) среднего. Использование предикционных интервалов уровня 95 % и 90 % (для кривых POD и значений ROD, соответственно) является лишь рекомендацией. В зависимости от контекста, могут быть более целесообразны другие значения.

Цифры, расположенные рядом с ромбиками, указывают номера лабораторий, получивших соответствующее значение ROD. Например, при уровне концентрации в 5 копий ДНК на исследуемую порцию три лаборатории имеют значение ROD 5/6 ≈ 8,33, а 14 лабораторий — ROD = 1. Сравнение с таблицей 2 показывает, что три лаборатории, получившие значение ROD = 0,83 — это лаборатории 01, 14 и 17. Рисунок 2 можно интерпретировать следующим образом: POD уровня 50 % достигает лаборатория со средними показателями при уровне концентрации около 1 копии ДНК на исследуемую порцию (сплошная линия), в то время как лаборатория с высокими показателями достигает этого уровня POD при концентрации около 0,6 копии ДНК на исследуемую порцию (верхняя темно-серая зона). Для ла-

боратории с низкими показателями потребуется концентрация около 1,2 копий ДНК на исследуемую порцию (нижняя темно-серая зона).



X — число копий ДНК; *Y* — значения POD и ROD

Рисунок 2 — Средняя кривая POD, ROD каждой лаборатории и предикционные интервалы

Основным параметром прецизионности является стандартное отклонение σ_L. Этот параметр имеет простую интерпретацию: он представляет собой относительную межлабораторную изменчивость $LOD_{95\%}$. Это стандартное отклонение можно также рассчитать с помощью количественного совместного исследования в соответствии с ИСО 5725-2, в котором измеряемой характеристикой является натуральный логарифм $LOD_{95\%}$. Если бы каждая лаборатория дважды оценила значение $LOD_{95\%}$ (используя независимые серии разведений), то лабораторное стандартное отклонение значений ln ($LOD_{95\%}$) было бы равно стандартному отклонению σ_L, полученному с помощью описанной выше комплементарно-логарифмической модели CLOGLOG. Преимущество логарифмической модели заключается в ее статистической эффективности: количество необходимых параллельных опытов значительно меньше.

Вместо того, чтобы характеризовать изменчивость с помощью σ_L, можно также построить доверительный интервал для среднего LOD с уровнем доверия 95 %: сначала вычислить среднюю чувствительность как $a = e^{\mu}$; затем вычислить $\mathbf{LOD_{95\%}} = \boldsymbol{L_{95}} = \frac{3}{a}$ (см. примечание ниже); наконец, доверительный интервал с уровнем доверия 95 % может быть получен путем применения экспоненциальной функции (потенцирования) к обеим сторонам уравнения $\ln\frac{\left(\mathrm{LOD}_{95\%,\text{верхн.}}\right)L_{95,\text{верх}}}{\left(\mathrm{LOD}_{95\%,\text{нижн.}}\right)L_{95,\text{низ}}} = 4\sigma_L$.

Примечание 3 — Тождество $\mathbf{LOD_{95\%}} = \boldsymbol{L_{95}} = \frac{3}{a}$ получено следующим образом. Предполагая $b = 1$ в основном уравнении POD = $P = 1 - \exp(-a \cdot x^b)$, получаем $0{,}95 = 1 - \exp(-a \cdot L_{95}) = 1 - \exp(-a \cdot \mathrm{LOD}_{95\%})$. После преобразования и логарифмирования обеих сторон уравнения получаем $a \cdot \mathrm{LOD}_{95\%} = a \cdot L_{95} = -\ln(0{,}05) \approx 3$.

Описанная комплементарно-логарифмическая модель CLOGLOG может быть использована только в том случае, если количество ложных положительных результатов пренебрежимо мало. Это предположение должно быть проверено с помощью серии холостых образцов.

6.4 Достоверность оценок прецизионности

Чтобы оценить достоверность оценки прецизионности воспроизводимости, можно провести моделирование либо повторных выборок (бутстреп-метод) на основе имеющихся измеренных данных (например, тысячи выборок), либо моделирование методом Монте-Карло, когда параметры предполагаемых распределений оценивают по имеющимся данным измерений (также моделируют порядка тысячи выборок). Затем для каждого моделирования или каждой повторной выборки получают оценку прецизионности. А доверительный интервал для теоретической воспроизводимости может быть получен с помощью процентилей, соответствующих 2,5 % и 97,5 % полученного распределения оценок прецизионности.

7 Факторный подход

Две модели, описанные в 6.2 и 6.3, могут быть расширены для реализации факторного плана эксперимента. При таком подходе в качестве вероятных источников изменчивости идентифицируют различные влияющие факторы, например, разные операторы или партии реагентов. Затем эти факторы системно варьируют в плане эксперимента. Как правило, каждый фактор варьируют на двух уровнях, например, два оператора или две разные партии реагентов. Если в план эксперимента включено пять факторов, каждый из которых имеет два уровня, то, следовательно, существует $2^5 = 32$ различных комбинаций факторов. Особенно эффективны планы, называемые ортогональными планами эксперимента, они позволяют сократить количество комбинаций факторов, например, с 32 до 8. Более подробную информацию об ортогональных планах эксперимента см. в [15] и [18].

Как правило, для каждой комбинации факторов проводят повторные испытания для разных уровней концентрации (см. примечание 1 к определению 3.3). Пусть m — количество уровней концентрации. Термин «серия» относится к выполнению всех испытаний на m уровнях концентрации для одной конкретной комбинации факторов. В случае, если на каждом уровне концентрации проводят n повторных испытаний, то серия включает mn результатов испытаний.

С учетом различных серий испытаний модель, описанная в 6.2, теперь выглядит следующим образом:

$$\ln a_{ij} = \ln a_i + \eta_{ij},$$

где i — индекс, означающий номер лаборатории;

$\ln a_i$ — влияние чувствительности для конкретной лаборатории;

j — индекс, означающий номер серии;

$\ln a_{ij}$ — влияние чувствительности конкретной лаборатории и конкретной серии. Влияние чувствительности конкретной лаборатории η_{ij} можно представить в виде суммы влияния факторов

$$\eta_{ij} = \gamma_{i11} \cdot z_{j11} + \gamma_{i12} \cdot z_{j12} + \ldots + \gamma_{iq1} \cdot z_{jq1} + \gamma_{iq2} \cdot z_{jq2},$$

где γ_{ikl} — влияние фактора k ($k = 1,\ldots, q$) в i-й лаборатории на уровне фактора l, а z_{jkl} — элемент матрицы плана эксперимента (0 или 1) для серии j, фактора k и уровня фактора l. Важно предположение, как упоминалось выше, что каждый фактор имеет два уровня.

Внутрилабораторные влияния γ_{ikl} моделируют как независимые нормальные случайные воздействия

$$\gamma_{ikl} \sim N(0,\sigma_k^2).$$

Составляющие дисперсии σ_k^2 ($k = 1,\ldots,q$) можно оценить с помощью пакетов статистических программ. После их вычисления общая дисперсия имеет вид

$$\sigma_{tot}^2 = \mathrm{Var}\left(\ln a_i + \eta_{ij}\right) = \sigma_L^2 + \sigma_1^2 + \ldots + \sigma_q^2.$$

Таким образом, параметр σ_{tot}^2 характеризует воспроизводимость метода.

Аналогично, модель, описанную в 6.3, теперь можно расширить следующим образом:

$$\ln\{-\ln [1 - \mathrm{POD}_{ij}(x)]\} = \ln\{-\ln [1 - P_{ij}(x)]\} = \ln a_i + b \cdot \ln x + \eta_{ij}.$$

Член η_{ij} имеет ту же структуру, что и в модели методов, предназначенных для работы с непрерывными измеряемыми величинами, воспроизводимость вычисляют аналогичным образом. Более подробная информация приведена в [15] и [18].

Рассмотрим следующий пример из области микробиологии. Поскольку можно предположить, что количество колониеобразующих единиц в исследуемой порции подчиняется распределению Пуассона, можно применить комплементарно-логарифмическую модель в соответствии с 6.3. Пять лабораторий представляют результаты повторных бинарных испытаний для трех уровней концентрации: холостой, близкой к предполагаемому LOD (0,8 КОЕ/мл) и высокой (10 КОЕ/мл). Количество повторений зависит от уровня концентрации: по одному на холостом и на высоком уровнях (где информации о выполнении метода недостаточно) и четыре повторения на уровне, близком к LOD (где информации о выполнении метода много).

Несмотря на то, что результаты испытаний, полученные на холостых пробах, не вносят вклада в оценку LOD и ее воспроизводимости, необходимо включить холостой уровень в план эксперимента. Это является мерой предосторожности, позволяющей убедиться в том, что образцы действительно были пустыми. Однако, что еще более важно, отслеживать получение ложных положительных результатов испытаний. Причина в том, что использование распределения Пуассона (на котором основана математическая модель) допустимо только в том случае, если количество ложных положительных результатов пренебрежимо мало.

В каждой лаборатории проводят испытания на всех трех уровнях концентрации для восьми различных комбинаций факторов. Каждая комбинация включает пять уровней факторов, выбранных для плана эксперимента. В таблице 3 представлен план эксперимента, показывающий взаимосвязь между комбинациями факторов. Для каждого фактора двухфакторные уровни имеют коды «1» и «2». План и результаты испытаний заимствованы из ИСО 16140-5:2020, приложение С.

Таблица 3 — План эксперимента с пятью факторами и восемь комбинаций факторов, которые должны быть выполнены в каждой лаборатории для каждого уровня концентрации

Набор	Фактор 1 (лаборант)	Фактор 2 (питательная среда)	Фактор 3 (разморозка)	Фактор 4 (инкубация)	Фактор 5 (фоновая флора)
1	1	1	1	1	1
2		2	2	2	2
3		1	1	2	2
4		2	2	1	1
5	2	1	2	1	2
6		2	1	2	1
7		1	2	2	1
8		2	1	1	2

В таблице 4 приведены результаты пяти лабораторий, проводивших испытания для трех уровней концентрации для каждой комбинации, всего восемь комбинаций. Результаты обозначены R1,...,R4. На холостом и высоком уровнях получено только по одному результату испытаний, на уровне концентрации 0,8 КОЕ/мл получено четыре результата.

Таблица 4 — Результаты бинарных испытаний, выполненных пятью лабораториями на трех уровнях концентрации для каждой комбинации, всего для восьми комбинаций

		Лаборатория 1				Лаборатория 2				Лаборатория 3				Лаборатория 4				Лаборатория 5			
Уровень загрязненности (КОЕ/мл)	Комбинация факторов	R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
Холостой	1	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
	2	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
	3	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
	4	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
	5	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
	6	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
	7	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
	8	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
0,8	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1
	3	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	4	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1
	5	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	6	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	7	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	8	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
10	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	2	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	0	-	-	-
	3	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	4	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	5	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	6	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	7	1	-	-	-	1	-	-	-	0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	8	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-

На основе этих данных получены оценки прецизионности факторов, приведенные в таблице 5.

Таблица 5 — Оценки прецизионности факторов

Фактор	σ_k^2
Лаборант	0,004 8
Питательная среда	0,099 7
Разморозка	0,048 6
Инкубация	0,039 8
Фоновая флора	0,248 2

Окончание таблицы 5

Фактор	σ_k^2
Межлабораторная дисперсия (σ_L^2)	0,133 8
Общая дисперсия σ_{tot}^2	0,574 9
Стандартное отклонение воспроизводимости	0,758 2

Как видно из таблицы 5, преобладают три составляющие: дисперсии фоновой флоры, питательной среды и межлабораторная дисперсия. Значение $LOD_{50\%}$ вычислено на уровне 1,13 КОЕ/мл.

Более подробная информация по данному примеру приведена в [5].

В данном примере применена комплементарно-логарифмическая модель CLOGLOG из 6.3. Однако факторный подход может быть использован и в случае непрерывных измеряемых величин и четырехпараметрической модели из 6.2. Важно отметить, что для четырехпараметрической модели необходимо модифицировать план эксперимента в отношении количества номинальных уровней концентрации: из-за большего количества параметров, оцениваемых в модели, следует включить не менее пяти уровней концентрации.

8 Внутрилабораторная валидация

Для внутрилабораторных валидационных исследований может быть применен подход, описанный в разделе 7. Единственное отличие заключается в том, что, поскольку имеется только одна лаборатория, член чувствительности для конкретной лаборатории не включают. Соответственно, для методов, предназначенных для непрерывных измеряемых величин, модель теперь имеет вид

$$\ln a_j = \ln a + \eta_j,$$

где η_j представляет влияние конкретной серии (суммы влияния факторов). Для методов с дискретными измеряемыми величинами модель теперь имеет вид

$$\ln\{-\ln [1 - POD_j (x)]\} = \ln \{-\ln [1 - P_j (x)]\} = \ln a + b \cdot \ln x + \eta_j.$$

σ_{tot}^2 теперь соответствует дисперсии воспроизводимости внутри лаборатории, т. е. характеристике промежуточной прецизионности.

В качестве альтернативы можно применить тот же подход, который описан в разделе 7, при этом индекс *i* представляет не лабораторию, а отдельный фактор, которому подчиняются остальные факторы. Например, индекс *i* теперь может обозначать фактор дня, а остальные факторы вложены в фактор дня, т. е. соответствующие случайные влияния характеризуют изменчивость в пределах данного дня. Более подробную информацию см. в [15]. Факторные планы для микробиологических методов представлены в ИСО 16140-4 [4].

9 Программное обеспечение

Расчеты, описанные в настоящем стандарте, основаны на стандартных моделях статистики и могут быть реализованы с помощью пакетов программ, в которых предусмотрены эти стандартные модели. Среди них стандартное статистическое программное обеспечение, такое как R [19] и SAS [20], а также специализированное программное обеспечение для межлабораторных испытаний, такое как PROLab [21].

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ISO 3534-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 3534-1—2019 «Статистические методы. Словарь и условные обозначения. Часть 1. Общие статистические термины и термины, используемые в теории вероятностей»
ISO 5725-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 5725-1—2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения»
Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов: - IDT — идентичные стандарты.		

Библиография

[1] ISO 5725 (все части) Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results

[2] ISO 16140-1:2016 Microbiology of the food chain — Method validation — Part 1: Vocabulary

[3] ISO 16140-2:2016 Microbiology of the food chain — Method validation — Part 2: Protocol for the validation of alternative (proprietary) methods against a reference method

[4] ISO 16140-4:2020 Microbiology of the food chain — Method validation — Part 4: Protocol for method validation in a single laboratory

[5] ISO 16140-5:2020 Microbiology of the food chain — Method validation — Part 5: Protocol for factorial interlaboratory validation for non-proprietary methods

[6] ISO/TS 16393:2019 Molecular biomarker analysis — Determination of the performance characteristics of qualitative measurement methods and validation of methods

[7] AOAC Guidelines for Validation of Binary Qualitative Chemistry Methods, Version 12.3. AOAC International Stakeholder Panel on Alternative Methods, Approved March 14, 2013

[8] Lacorn M., Weiss T., Uhlig S., Scherf K., Determination of Gluten in Processed and Nonprocessed Corn Products by Qualitative R5 Immunochromatographic Dipstick: Collaborative Study, First Action 2015.16, 2016, DOI: 10.5740/jaoacint.16-0017

[9] Wehling P., Labudde R.A., Brunelle S.L., Nelson M.T., Probability of Detection (POD) as a statistical model for the validation of binary methods, J. AOAC Int., 2011, 94(1): pp. 335—47

[10] Uhlig S., Niewohner L., Gowik P., Can the usual validation standard series for quantitative methods, ISO 5725, be also applied for qualitative methods?, Accred. Qual. Assur., 2011,Volume 16 (11) pp. 533—537

[11] Uhlig S., Krugener S., Gowik P., A new profile likelihood confidence interval for the mean probability of detection in collaborative studies of binary test methods. Accred. Qual. Assur., 2013, Volume 18 (5): pp. 367—372

[12] Labudde R.A., Harnly J. M., Probability of Identification (POI): a Statistical Model for the Validation of Binary Botanical Identification Methods. J AOAC, 2012, 95(1): pp. 273—285

[13] Scherf K.A., Uhlig S., Simon K., Frost K., Koehler P., Weiss T., Lacorn M., Validation of a qualitative R5 dip-stick for gluten detection with a new mathematical-statistical approach. Quality Assurance and Safety of Crops & Foods, 2016, 8 (2): pp. 309—318, DOI 10.3920/ QAS2015.0818 309

[14] Mccullagh P., Nelder J.A., Generalized Linear Models. 2nd Edition, Chapman and Hall, London 1989

[15] Uhlig S., Gowik P., Efficient estimation of the limit of detection and the relative limit of detection along with their reproducibility in the validation of binary microbiological methods by means of generalized linear mixed models. JVL 2018, DOI:10.1007/s00003-017-1130-0

[16] Uhlig S., Frost K., Colson B., Simon K., Made D., Reiting R., Gowik P., Grohmann L., Validation of binary PCR methods on the basis of mathematical-statistical modelling of the probability of detection. Accredit. Qual. Assur., 2015 (20): pp. 75—83, DOI 10.1007/s00769-015-1112-9

[17] Grohmann Lutz, Reiting Ralf, Made Dietrich, Uhlig Steffen, Simon Kirsten, Frost Kirstin, Randhawa Gurinder Jit, Zur Katrin, Collaborative trial validation of cry1Ab/Ac and Pubi-cry TaqMan-based real-time PCR assays for detection of DNA derived from genetically modified Bt plant products. Accredit. Qual. Assur., 2015, 20 (2): pp. 85—96

[18] Uhlig S., Gowlk P., Efficient estimation of interlaboratory and inhouse reproducibility standard deviation in factorial validation studies. JVL, 2018, DOI: 10.1007/s00003-018-1157-x

[19] R: Computer software. gost.e-ecolog.ru

[20] SAS, Computer software. gost.e-ecolog.ru

[21] PROLAB PLus, Computer software for interlaboratory tests. gost.e-ecolog.ru

УДК 658.562.012.7:65.012.122:006.352 ОКС 03.120.30

Ключевые слова: воспроизводимость, прецизионность воспроизводимости, уровень обнаружения, вероятность обнаружения, бинарные испытания, межлабораторные испытания, внутрилабораторные испытания, факторный подход, план эксперимента

Редактор *Е.Ю. Митрофанова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *И.А. Королева*
Компьютерная верстка *И.Ю. Литовкиной*

Сдано в набор 15.06.2025. Подписано в печать 24.06.2025. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,12.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru