

Светлой памяти профессора
Аврама Борисовича Бланка посвящается

Методики качественного анализа с бинарным откликом: метрологические характеристики и вычислительные аспекты

А. В. Пантелеймонов, Н. А. Никитина, Е. А. Решетняк, Л. П. Логинова, А. А. Бугаевский, Ю. В. Холин

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, пл. Свободы 4, Харьков, 61077 Украина
e-mail: kholin@univer.kharkov.ua

Поступила: 06 мая 2008 / Принята к опубликованию: 10 июня 2008

Предложен набор метрологических характеристик методик анализа с бинарным откликом: интервал ненадежности, предел обнаружения, достоверность обнаружения. Метрологические характеристики определяют по кривым эффективности. Для подбора кривых эффективности предложено использовать функции экспоненциального и логистического распределений, параметры которых вычисляют аппроксимацией зависимости эмпирических частот обнаружения аналита от его концентрации нелинейным взвешенным методом наименьших квадратов (МНК). С использованием алгоритмов теории нечетких множеств проверена устойчивость МНК-оценок параметров этих функций. Показано, что находимые двумя способами параметры подгоночных функций и значения метрологических характеристик совпадают в пределах погрешностей.

A.V. Panteleimonov, N.A. Nikitina, E.A. Reshetnyak, L.P. Loginova, A.A. Bugaevskii, Y.V. Kholin. Binary response procedures of qualitative analysis: metrological characteristics and calculation aspects – Unreliability region, detection limit and reliability of detection were proposed as metrological characteristics for binary response procedure of qualitative analysis. They are found on the base of performance characteristic curves. Logistic and exponential distribution functions were recommended for fitting the experimental performance characteristic curves. Parameters of these functions were determined by the non-linear least-squares method. The application of fuzzy sets theory evidenced the robustness of the least-squares estimations. The values of fitting parameters and the metrological characteristics found by two methods coincided within the limits of their errors.

Ключевые слова: скрининг · методики с бинарным откликом · метрология · кривые эффективности
Keywords: screening · binary response procedures · metrology · performance characteristic curves

Наряду с впечатляющим развитием методов количественного анализа, непрерывно расширяется и область применения качественного анализа. В качественном анализе все шире используются методики обнаружения с бинарным откликом (аналит обнаружен / аналит не обнаружен, ДА/НЕТ), не предусматривающие, как правило, использования дорогостоящего оборудования, доставки проб в лабораторию, привлечения высококвалифицированного персонала. Методики с бинарным откликом необходимы для быстрого обнаружения загрязнителей и токсикантов в объектах окружающей среды и промышленных отходах, продуктах питания, потребительских товарах [1–7], скрининга продуктов химических реакций (в частности, при комбинаторном

синтезе или контроле за реакциями химического модифицирования твердых поверхностей [7–10]), экспресс-анализа медицинских препаратов и витаминов, допинг-контроля, выявления препаратов с возможным наркотическим и психотропным действием, медицинской диагностики [11–15]. Обнаружение может выполняться с помощью методик с органолептической (в большинстве случаев визуальной) регистрацией аналитического сигнала, непосредственно дающих заключение о присутствии или отсутствии аналита в пробе (к таким методикам относятся, например, широко распространенные “spot tests”). Широко применяются и методики, использующие для измерения сигнала инструментальные методы и позволяющие устано-



Рис. 1. Система прослеживаемости измерений в качественном анализе.

вить, присутствует ли аналит в пробе в концентрации, превышающей заранее установленный порог. Оба типа методик относят к процедурам скрининга, находящимся в основании пирамиды прослеживаемости измерений в качественном анализе ("traceability pyramid", рис. 1) [16].

Аналитическим сигналом может быть возникновение или изменение окраски при хромогенной реакции, возникновение либо тушение флуоресценции, образование осадка, появление запаха, ускорение или ингибирование ферментативных реакций, изменения в жизнедеятельности организмов и др. [11, 17–19]. В качестве сред для проведения реакций обнаружения используются реагентные индикаторные бумаги, пенополиуретан, желатиновые пленки, модифицированные кремнеземы, индикаторные трубки [3–5, 12, 19–21]. Основные требования к используемым реакциям и методикам изложены в работах [19, 22]:

- селективность по отношению к одному веществу или классу веществ;
- низкий предел обнаружения;
- простота регистрации и устойчивость аналитического сигнала, контрастность хромогенной реакции;
- экспрессность (в частности, высокая скорость хромогенной реакции);
- устойчивость аналитических форм при хранении.

При решении аналитических задач скрининг разделяет массив образцов на группы, содержащие и не содержащие аналит (одно вещество или класс веществ) в концентрации, превышающей некоторое заранее установленное значение. В литературе используются термины: "specification limit" – допустимое значение, "preset threshold", "threshold value",

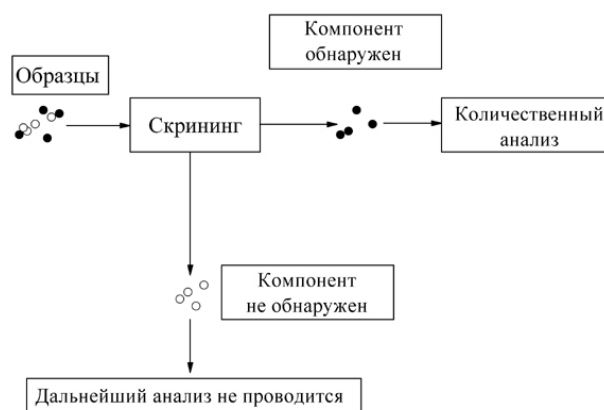


Рис. 2. Схема скрининга. ● – образцы, в которых аналит обнаружен, ○ – в которых аналит не обнаружен.

"threshold limit", "cut-off value" – пороговое значение, "maximum permissible limit", "maximum permitted level", "permitted level" – предельно допустимый уровень и др. [1, 23–27]. Ложный отрицательный результат, как правило, гораздо важнее ложного положительного, поскольку за заключением об открытии аналита следует количественное определение, а пробы, не показавшие наличия аналита, количественному анализу не подвергаются (рис. 2) [21, 23].

В отличие от количественного анализа, метрологии качественного анализа, в частности, метрологии аналитических методик с бинарным откликом, до недавнего времени уделялось явно недостаточное внимание. Поскольку очевидно существенное отличие метрологических основ качественного и количественного анализа, представляется, что перенос подходов, развитых для количественного определения аналитов, на их качественное обнаружение или вовсе невозможен, или, по крайней мере, является нетривиальной задачей. Лишь в последние годы активно публикуются работы по метрологии качественного анализа (см., например, [24–29]). Растущий интерес к этой области аналитической химии стимулировал выполнение проекта MEQUALAN [16], метрологии качественного анализа был посвящен отдельный номер журнала "Trends in Analytical Chemistry" (2005, V. 24, № 6). Уместно заметить, что зарубежные исследователи зачастую заново приходят к результатам, публиковавшимся отечественными исследователями, начиная с 50-х годов XX века (укажем, например, на работы Н.П. Комаря, А.Б. Бланка, Р.П. Панталера, Ю.А. Золотова, В.Г. Амелина, А.А. Бугаевского и других ученых [2, 12, 21, 22, 30]).

К настоящему времени для метрологии качественного анализа с бинарным откликом характерна несогласованность терминологии и подходов, а обес-

печение надежности расчетных процедур оставалось за рамками ведущейся дискуссии. Данная статья представляет собой попытку добиться некоторой ясности в терминологии этой области химической метрологии, сократить перечень используемых метрологических характеристик до разумного минимума и изучить эффективность и устойчивость вычислительных процедур, обеспечивающих определение этих характеристик.

Метрологические характеристики методик анализа с бинарным откликом

В метрологии количественного анализа ключевым является понятие неопределенности [31]. Согласно [32, 33], неопределенность – это “параметр, связанный с результатом измерения и характеризующий разброс значений, которые с достаточным основанием могут быть приписаны измеряемой величине. Этим параметром может быть, например, стандартное отклонение (или кратное ему число) или ширина доверительного интервала”. Для методик анализа с бинарным откликом концепция неопределенности, очевидно, неприменима. Вместо нее предложено использовать “недостоверность”¹ (unreliability) [16, 35]; при высокой достоверности доля ошибочных заключений о присутствии или отсутствии аналита низка [36]. Ряд метрологических характеристик методик анализа с бинарным откликом приведен в табл. 1.

Заключение об отсутствии аналита в пробе представляет собой результат испытания статистической гипотезы H_0 , формулируемой, согласно [36], следующим образом:

нулевая гипотеза H_0 : образец содержит аналит **A**;
альтернативная гипотеза \bar{H}_0 : образец не содержит **A**.

При такой формулировке H_0 ложное заключение об отсутствии аналита **A** является ошибкой I рода. Ошибочное принятие гипотезы H_0 представляет собой ошибку II рода. Согласно рекомендациям [38], выражение “ошибка первого рода” следует употреблять для обозначения той из двух возможных ошибок, которой важнее избежать².

Согласно [1, 39], достоверность (R , %) можно определить как

$$R = 100 - \alpha - \beta, \quad (1)$$

где α и β – вероятности ошибок I и II рода (%), соответственно. Для практического применения наиболее ценны методики с низкой вероятностью ошибки I рода, низкая вероятность ошибок II рода также желательна.

Следуя рекомендациям [16, 36], достоверность методики с бинарным откликом можно оценить следующим образом. Для набора образцов, заведомо содержащих аналит **A**, по результатам испытаний найти число правильных положительных (N_{TP}) и ложных отрицательных результатов (N_{FN}), а по ним – частоту ложных отрицательных результатов

$$\hat{\alpha} = N_{FN} / (N_{FN} + N_{TP}). \quad (2)$$

Величина $\hat{\alpha}$ представляет выборочную оценку вероятности ошибки I рода α .

Для набора образцов, заведомо не содержащих аналит **A** (точнее, содержащих лишь следовые количества **A**), определить число правильных отрицательных (N_{TN}) и ложных положительных (N_{FP}) результатов, а по этим данным – частоту ложных положительных результатов

$$\hat{\beta} = N_{FP} / (N_{FP} + N_{TN}). \quad (3)$$

Величина $\hat{\beta}$ дает выборочную оценку вероятности ошибки II рода β .

Зная N_{FN} , N_{TP} , N_{FP} и N_{TN} , легко рассчитать, помимо $\hat{\alpha}$ и $\hat{\beta}$, и другие метрологические характеристики (табл. 1). Впрочем, большинство из них не дает какой-либо новой информации о методике обнаружения и введены, скорее всего, лишь в стремлении провести параллели с метрологией количественного анализа, в котором применяют большой набор характеристик (предел обнаружения, предел определения, чувствительность, селективность и т. д.).

Поскольку частоты ложных результатов – случайные биномиально распределенные величины, число испытаний, необходимое для определения α или β с заданной точностью, легко рассчитать. Например, для оценки $\alpha = 5\%$ с относительной погрешностью 20% при доверительной вероятности 95% нужно выполнить 1825 испытаний [36]. Чем

¹ При переводе термина “unreliability” как “недостоверность” учитывали определение [34], согласно которому “методика анализа вещества [материала] ... – документированная совокупность операций и правил, выполнение которых обеспечивает получение результата анализа вещества [материала] с установленными характеристиками погрешности [неопределенностью] или – для методик качественного анализа – установленной достоверностью”.

² Альтернативная формулировка гипотез – H_0 : аналит **A** отсутствует и \bar{H}_0 : аналит **A** присутствует – нецелесообразна, так как в этом случае наиболее значимая ошибка не является ошибкой I рода. Ложное заключение о присутствии аналита считают более значимым лишь в редких ситуациях, например, при контроле спортсменов на применение допинга [24].

Таблица 1. Некоторые характеристики методик качественного анализа с бинарным откликом

Характеристика	Английский термин и обозначение	Определение, формула
1	2	3
Положительный результат	Positive, P	Наличие аналитического сигнала
Отрицательный результат	Negative, N	Отсутствие аналитического сигнала
Правильный положительный результат	True positive, TP	Положительный результат при заведомом присутствии аналита в пробе
Правильный отрицательный результат	True negative, TN	Отрицательный результат при заведомом отсутствии аналита в пробе
Ложный положительный результат	False positive, FP	Положительный результат при заведомом отсутствии аналита в пробе
Ложный отрицательный результат	False negative, FN	Отрицательный результат при заведомом присутствии аналита в пробе
Число правильных положительных результатов	N_{TP}	
Число ложных отрицательных результатов	N_{FN}	
Число ложных положительных результатов	N_{FP}	
Число правильных отрицательных результатов	N_{TN}	
Вероятность ошибки I рода	α	Вероятность ложного заключения об отсутствии аналита A
Вероятность ошибки II рода	β	Вероятность ложного заключения о присутствии аналита A
Достоверность (надежность)	Reliability, R	$R = 100 - \alpha - \beta$, где α и β выражены в %
Частота ложных отрицательных результатов	False negative rate, FNR , $\hat{\alpha}$	$\hat{\alpha} = N_{FN} / (N_{FN} + N_{TP})$
Частота ложных положительных результатов	False positive rate, FPR , $\hat{\beta}$	$\hat{\beta} = N_{FP} / (N_{FP} + N_{TN})$
Частота правильных положительных результатов (чувствительность)	True positive rate, TPR (sensitivity)	$TPR = N_{TP} / (N_{TP} + N_{FN})$
Частота правильных отрицательных результатов (специфичность)	True negative rate, TNR (specificity)	$TNR = N_{TN} / (N_{TN} + N_{FP})$
Прогностичность положительного результата	Positive predictive value, PPV	$PPV = N_{TP} / (N_{TP} + N_{FP})$
Прогностичность отрицательного результата	Negative predictive value, NPV	$NPV = N_{TN} / (N_{TN} + N_{FN})$
Эффективность	Efficiency, E	$E = (N_{TP} + N_{TN}) / (N_{TP} + N_{TN} + N_{FP} + N_{FN})$
Индекс правдоподобия	Likelihood ratio, LR	$LR = (1 - FNR) / FPR$
Индекс Юдена	Youden index, YI	$YI = 100(TPR + TNR - 1)$

1	2	3
Предел обнаружения	<i>LOD</i> , minimum detectable (true) value (IUPAC), minimum detectable net concentration (ISO), detection limit or limit of detection (IUPAC, EURACHEM, British Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia)	
Уверенно открываемый минимум (абсолютная чувствительность)		„Минимальное количество открываемого иона, которое дает во всех случаях вполне отчетливый положительный эффект реакции при оптимальных условиях ее проведения” [37]
Предельное разбавление, минимальное разбавление		„Минимальная концентрация раствора, при которой реакция дает заметный результат” [30]
Предел идентификации, открываемый минимум		Концентрация, при превышении которой вероятность обнаружения аналита превышает 50% [30]

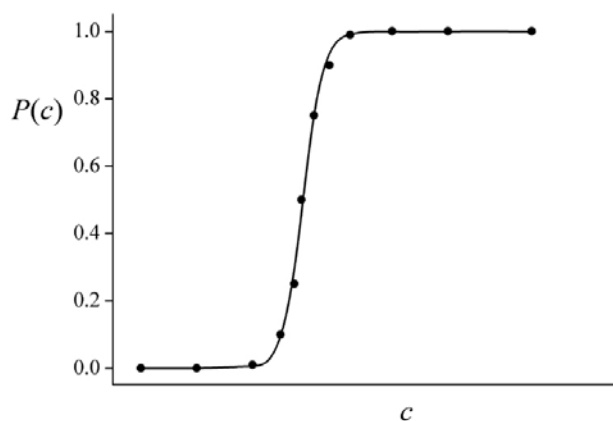


Рис. 3. Типичный вид кривой эффективности.

выше достоверность методики, тем больше испытаний требуется для получения сколько-нибудь достоверной численной оценки достоверности.

Для оценки достоверности методик с бинарным откликом представляется более перспективным другой путь, основанный на изучении зависимости вероятности обнаружения аналита (P) от его концентрации (c) (рис. 3). Такие зависимости называют “кривыми эффективности” (в англоязычной литературе используют термины “performance characteristic

curve”, “probability-concentration graph”, “probability graph”, “sensitivity curve” [7, 11, 16, 23, 26, 40–42])³. Очевидно, что вероятность ошибки I рода

$$\alpha = 100 - P(c). \quad (4)$$

Первым исследование кривых эффективности предпринял Н.П. Комарь [30], и этот подход получил значительное распространение в работах отечественных исследователей (см., например, [2, 4, 5, 12, 45]).

В идеальном случае кривая эффективности представляет собой единичную смещенную функцию Хевисайда:

$$P(c) = \begin{cases} 0, & c < c^*; \\ 1, & c > c^*, \end{cases} \quad (5)$$

где c^* – некоторая пороговая концентрация. В этом случае методика с бинарным откликом всегда приводит к обнаружению аналита при $c > c^*$ (область нулевой вероятности ошибки I рода) и к выводу о его отсутствии при $c < c^*$ (область нулевой вероятности ошибки II рода).

На практике пороговая концентрация размывается в *интервал ненадежности* (Δc). Интервал ненадежности – интервал концентраций аналита, в которой для части идентичных проб приходят к положительному заключению о присутствии аналита,

³ Бросается в глаза аналогия между кривыми эффективности и кривыми “доза–эффект”, выражающим биологический ответ системы на дозу (концентрацию) действующего соединения [43, 44]. Частный случай кривых “доза–эффект”, “кривые выживания”, выражают зависимость доли погибших объектов (организмов, клеток и т. д.) от дозы яда или радиации. Как и кривые эффективности, многие кривые “доза–эффект” возрастают от 0 до 1.

а для части – к отрицательному. В этом случае вместо пороговой концентрации c^* приходится обсуждать левую и правую границы интервала ненадежности. На существование такого интервала обратил внимание еще 100 лет назад Ф. Эмих [46], а детальные исследования были начаты Н.П. Комарем [30]. В англоязычной литературе указания на важнейшую роль интервала ненадежности появились почти 50 лет спустя [47].

Согласно [36, 41], границами интервала ненадежности (нижней и верхней пороговыми концентрациями) предлагается считать такие концентрации $c_{5\%}$ и $c_{95\%}$, для которых вероятности обнаружения аналита больше 5% и меньше 95%, соответственно (концентрацию $c_{95\%}$ часто называют пределом обнаружения).

Учитывая многообразие предлагаемых метрологических характеристик, неустойчивость и, в ряде случаев, противоречивость используемой терминологии, актуально формирование ограниченного перечня характеристик с точным их определением. При этом важно исключить неверное понимание терминов.

Ключевой метрологической характеристикой методики с бинарным откликом мы предлагаем считать *интервал ненадежности* Δc . Поскольку при скрининге более важно избежать ошибки I рода, в качестве верхней границы целесообразно принять $c_{99\%}$ (при концентрациях, превышающих $c_{99\%}$, $\alpha < 1\%$), а нижним пороговым значением можно считать $c_{5\%}$.

Особо следует обсудить принципиальное для аналитической химии понятие предела обнаружения [48–51]. Согласно [34], пределом обнаружения называется “наименьшее содержание аналита, при котором он может быть обнаружен по данной методике анализа вещества или материала с заданной доверительной вероятностью” (ср. с определением ИЮПАК: “the minimum single result which, with a stated probability, can be distinguished from a suitable blank value” [48]). Иными словами, пределом обнаружения считают минимальное содержание аналита, которое можно обнаружить, но не определить количественно по данной методике. Значение предела обнаружения находят, основываясь на теории проверки статистических гипотез и оценке вероятности ложных положительных и ложных отрицательных выводов [49].

Хотя определение, детализированное для количественного анализа (“за предел обнаружения обычно принимают содержание аналита, равное сумме результата холостого опыта и его стандартного отклонения, умноженного на коэффициент,

соответствующий заданной доверительной вероятности (например, для $P = 0,99$, $K = 3$)” [34]), нельзя соотносить с характеристиками методик с бинарным откликом, ничто не мешает пользоваться более общим определением и для методик обнаружения с бинарным откликом *пределом обнаружения считать правую границу интервала ненадежности, т.е. концентрацию аналита, при превышении которой вероятность ошибки I рода меньше 1%*.

Учитывая, что из нескольких методик для практического применения предпочтительнее та, для которой интервал ненадежности меньше, полезной *вспомогательной характеристикой может служить относительная ширина интервала ненадежности* [20] $\Delta c/c_{5\%}$.

Нельзя не согласиться с предложением [16, 52] отказаться в метрологии методик с бинарным откликом от понятия “неопределенность” и заменить его “недостоверностью”. Вместе с тем, с учетом различной значимости ошибок I и II рода и существования интервала ненадежности, выражение для достоверности (R), включающее вероятности обеих ошибок (уравнение (1)), представляется неудачным. Мы предлагаем “недостоверность” *связывать только с вероятностью более значимой ошибки I рода*. В этом случае понятие достоверности вполне соответствует прикладной аналитической задаче, а выражение для R приобретает исключительно простой вид:

$$R_{\text{обнаружения}} = 100 \cdot P(c), \% \quad (6)$$

Недостоверность в таком случае равна $100 - R$.

Построение кривых эффективности: принципы и вычислительные процедуры

На практике кривую эффективности подбирают как функцию, аппроксимирующую эмпирическую зависимость частот обнаружения $P^{\text{эмп}}$ от c . Для получения такой зависимости выбирают несколько (M) концентраций c_i внутри интервала ненадежности, для каждой из них проводят N_i испытаний, фиксируют число положительных результатов (n_i) и вычисляют эмпирическую частоту обнаружения аналита

$$P_i^{\text{эмп}} = \frac{n_i}{N_i} \quad (7)$$

Для аппроксимации зависимости $P^{\text{эмп}}$ от c можно, в принципе, использовать любую неубывающую функцию, ограниченную 0 и 1. Такими свойствами обладают, например, интегральные функции распределения случайных величин [53].

Снижению трудозатрат и повышению надежности определения метрологических характеристик по

кривым эффективности помогло бы ограничение набора выражений для описания зависимостей $P(c)$ лишь несколькими обоснованно рекомендованными к применению функциями.

Возможный путь решения этой задачи, по крайней мере, для методик с визуальной индикацией, связан с теоретическим анализом различий в цветовосприятии наблюдателей в зависимости от условий проведения хромогенных реакций. К сожалению, в настоящее время доступны лишь отрывочные данные [19, 54, 55], недостаточные для построения работоспособных моделей, и лишь недавно появились указания на то, что вид зависимости $P(c)$ в большей мере связан с типом хромогенной реакции, чем со средой, в которой реакция проводится [20, 56].

Другой подход требует проанализировать на значительном массиве методик обнаружения с бинарным откликом применение различных функций, описывающих кривые эффективности, и рекомендовать для практического использования те, которые в большинстве случаев адекватно воспроизводят зависимость $P^{эмп}$ от c . При этом для расчета подгоночных параметров аппроксимирующих функций необходимы надежные вычислительные процедуры.

Наиболее часто зависимость $P^{эмп}$ от c описывали функцией нормального распределения, применяли также функции логнормального, экспоненциального, логистического распределений, распределения Вейбулла [2, 12, 20, 40, 56–62]. Высказывались мнения, что различные функции близки по качеству аппроксимации экспериментальных данных [36], а для практического применения можно ограничиться использованием только функции нормального распределения [12]. Подгоночные параметры (параметры функций распределения) определяли как приближенными графическими методами [2, 4, 59–62], так и с использованием нелинейного метода наименьших квадратов [5, 56, 58].



Рис. 4. Представление кривой эффективности ломаной линией согласно рекомендациям [16, 41].

В родственной задаче описания кривых “доза-эффект” зависимость $P^{эмп}$ от c часто аппроксимируют функциями логнормального (автоматически отсекает бессмысленную область отрицательных доз) и логистического распределений, (обе функции описывают S образные кривые) [43, 63–65], а также функцией распределения Вейбулла [66], способной описывать и выгнутые кривые, встречающиеся на практике [67].

Следует упомянуть и упрощенный способ построения аппроксимирующей функции $P(c)$, предложенный по итогам выполнения проекта MEQUALAN [16, 41]. Пользуясь этим способом, кривую эффективности представляли ломаной линией, принимая, что в области ненадежности зависимость $P^{эмп}$ линейно зависит от c (рис. 4). Хотя этот способ построения аппроксимирующей функции привлекает не слишком большим числом необходимых испытаний, рекомендовать его для применения невозможно. Действительно, описание в интервале ненадежности зависимости $P^{эмп}$ от c прямой линией лишает суждения о поведении функции $P(c)$ в окрестности концов интервала ненадежности всякой достоверности. Между тем, окрестности “плечей” (области, где вероятности положительного отклика близки к 0 и 1) наиболее важны для определения формы кривой эффективности и нахождения границ интервала ненадежности [40].

В настоящей работе для аппроксимации большого набора зависимостей $P^{эмп}$ от c испытан расширенный набор функций (табл. 2); подгоночные параметры определены надежными численными методами; приведено сравнение качества аппроксимации, погрешности расчета параметров и трудоемкости расчетов; выработаны рекомендации по ограничению набора аппроксимирующих функций.

Сведения о методиках обнаружения аналитов и соответствующие ссылки на литературу представлены в табл. 3. Хромогенные реакции проводились в растворах, на фильтровальной бумаге, реагентных индикаторных бумагах (РИБ), пенополиуретане (ППУ), поверхности геля метилкремниевой кислоты (МКК), фторопластовых пластинах, в желатиновых пленках; исследовались реакции различного типа с участием широкого набора реагентов и аналитов.

При расчете подгоночных параметров аппроксимирующих функций следует учитывать, что положительный (“ДА, аналит обнаружен”) и отрицательный (“НЕТ, аналит не обнаружен”) результаты анализа – это исходы случайного эксперимента с известными вероятностями “успеха” (P) и “неудачи” ($1 - P$). Если допустить, что единственной переменной, определяющей вероятность отклика “ДА” является концентра-

Таблица 2. Функции распределения, испытанные при аппроксимации зависимости $P^{эмп}$ от c

Название распределения	Выражение для $P(c)$	Область определения	Подгоночные параметры
Вейбулла	$P(c) = 1 - \exp\left(-\left(\frac{c-a}{b}\right)^k\right)$	$a < c < \infty$	$a > 0, b > 0, k$
Лапласа	$P(c) = \frac{1}{2k} \int_{-\infty}^c \exp\left(-\left \frac{\bar{c}-x}{k}\right \right) dx$	$-\infty < c < \infty$	$\bar{c} > 0, k$
Логистическое	$P(c) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{c-k}{t}\right)}$	$k < c < \infty$	$k > 0, t > 0$
Логнормальное	$P(c) = \frac{1}{s\sqrt{2\pi}} \int_0^c \exp\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln(x/\bar{c})}{s}\right)^2\right) dx$	$0 < c < \infty$	$\bar{c} > 0, s$
Нормальное	$P(c) = \frac{1}{s\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^c \exp\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{\bar{c}-x}{s}\right)^2\right) dx$	$-\infty < c < \infty$	$\bar{c} > 0, s$
Пуассона*	$P(M) = \sum_{i=0}^M \frac{(\bar{c})^i \exp(-\bar{c})}{i!}$	$M = 0, 1, 2, \dots$	$\bar{c} > 0$
Экспоненциальное	$P(c) = 1 - \exp\left(-\frac{c-a}{b}\right)$	$a < c < \infty$	$a > 0, b > 0$

Примечание: *Поскольку распределение Пуассона описывает распределение дискретных случайных величин, интервал ненадежности Δc разбивали на M подынтервалов равной длины и аппроксимировали функцией $P(M)$ частоты $P^{эмп}_i, i = 0, 1, \dots, M-1$.

ция анализа c , то число положительных результатов n_i в N_i испытаниях – случайная величина, подчиняющаяся закону биномиального распределения:

$$P(n_i, N_i) = \frac{n_i!(N_i - n_i)!}{N_i!} P(c_i)^{n_i} [1 - P(c_i)]^{(N_i - n_i)} \quad (8)$$

Функция правдоподобия – вероятность получения совокупности всех независимых результатов – это произведение величин (8) для разных концентраций c_i :

$$L(\theta, |n_i\rangle) = \prod_{i=1}^M P(n_i, N_i) = \prod_{i=1}^M \frac{n_i!(N_i - n_i)!}{N_i!} P(c_i)^{n_i} [1 - P(c_i)]^{(N_i - n_i)} \quad (9)$$

где θ – вектор параметров функции $P(c_i)$. Применяя метод максимума правдоподобия [65], θ находили [58] как оценки, обращающие функцию (9) в максимум. Вычисление параметров характеристических кривых методом максимума правдоподобия не получило широкого распространения, возможно, вследствие довольно значительных вычислительных трудностей.

В настоящей работе θ находили взвешенным нелинейным методом наименьших квадратов (МНК) [71, 72]

как оценки, обращающие в минимум функционал

$$\chi_{экс}^2 = \sum_{i=1}^M \xi_i^2 \quad (10)$$

где взвешенные невязки

$$\xi_i = \frac{P_i^{эмп} - \hat{P}_i}{s(P_i)} \quad (11)$$

\hat{P}_i – рассчитанное значение частоты для концентрации c_i , $s(P_i)$ – стандартное отклонение P_i . Минимизацию критерия (10) проводили численно методами деформируемого многогранника и скорейшего спуска [73, 74].

МНК-оценки являются оценками максимального правдоподобия при нормальном распределении n_i [65]. В рассматриваемой задаче они приближаются к оценкам максимального правдоподобия с ростом числа испытаний и являются асимптотически состоятельными, несмещенными и эффективными [75, 76].

Качество аппроксимации $P_i^{эмп}$ оценивали с помощью нескольких статистических критериев. При использовании критерия хи-квадрат аппроксимацию признавали адекватной, если выполнялось неравенство

$$\chi_{экс}^2 < \chi_{f, 5\%}^2 \quad (12)$$

Таблица 3. Характеристики исходных данных

№	Аналит / реагент	Носитель	M	N _i	Интервал P ^{эмп}	Ссылка
1	ДХА	Al ₂ O ₃	6	73–92	0,123–0,967	[56]
2	ΣM / РИБ ¹⁾	Бумага	7	280–300	0,109–0,894	[5]
3	ΣM / РИБ ²⁾	—“—	8	300–316	0,095–0,987	[5]
4	Fe ²⁺ / РИБ	—“—	9	100	0,260–0,850	[68]
5	NO ₂ ⁻ / РИБ	—“—	10	100	0,150–0,980	[68]
6	Rh ₄ V ⁻ / C ₂₂ H ₂₉ N ₂ Cl ³⁾	—“—	8	42–99	0,020–0,976	[69]
7	Cl ₂ / Тиокетон Михлера	—“—	7	66	0,106–0,985	[59]
8	Fe ^{2,3+} / Фенилфлуорон	—“—	5	69	0,029–0,985	[60]
9	Co ³⁺ / 2-нитрозо-1-нафтол	—“—	5	40	0,075–0,975	[61]
10	ΣM / ПАР	Желатиновая пленка	9	100	0,210–0,940	[68]
11	Co ²⁺ / Нитрозо-R-соль	—“—	9	100	0,150–0,940	[68]
12	ΣM / ПАР	МКК	7	100	0,300–0,940	[68]
13	Co ²⁺ / 2-нитрозо-1-нафтол	ППУ	7	100	0,210–0,690	[68]
14	Co ²⁺ / SCN ⁻	—“—	7	100	0,180–0,990	[68]
15	NO ₂ ⁻	—“—	10	291–318	0,037–0,959	[68]
16	ΣM / ПАР ⁴⁾	—“—	9	100	0,220–0,940	[68]
17	ΣM / ПАР ⁵⁾	—“—	6	100	0,220–0,920	[68]
18	Ni ²⁺ / C ₂ H ₄ N ₂ S ₂ ⁶⁾	—“—	9	30	0,010–0,990	[4]
19	Co ²⁺ / 2-нитрозо-1-нафтол	Раствор	7	100	0,080–0,960	[68]
20	ΣM / ПАР	—“—	7	100	0,240–0,940	[68]
21	Fe ³⁺ / KSCN	—“—	8	24–27	0,125–0,846	[30]
22	Fe ²⁺ / C ₈ H ₁₂ O ₂ ⁷⁾	—“—	5	50	0,140–0,880	[56]
23	Na ⁺ / K ₂ C ₅ O ₅	—“—	9	134–346	0,354–0,963	[58]
24	K ⁺ / Na ₂ C ₅ O ₅	—“—	10	20–81	0,025–0,852	[58]
25	Li ⁺ / K ₂ C ₅ O ₅	Фторопласт	8	68–228	0,140–0,956	[2]
26	ΣM / КО	Ксерогель	5	100	0,2–0,99	[70]
27	Cu ²⁺ / КЦ	—“—	6	100	0,12–0,93	[70]

Примечания: ДХА – дихлоранилин, ΣM – сумма ионов металлов, ПАР – 4-(2-пиридилазо)резорцин, КО – ксиленоловый оранжевый, КЦ – кальцеин.

¹⁾ режим “с концентрированием”, ²⁾ режим “без концентрирования”, ³⁾ краситель катионный розовый 2С, ⁴⁾ комплексы сорбируются из раствора, ⁵⁾ ПАР закреплен на таблетках ППУ, ⁶⁾ рубановодородная кислота, ⁷⁾ димедон.

где $\chi_{f, 5\%}^2$ – 5%-ная точка распределения χ^2 с f степенями свободы ($f = M - z$, z – число подгоночных параметров функции).

Применяли также λ -критерий Колмогорова-Смирнова [77] и находили значение статистики

$$\lambda = \max_i |P_i^{\text{эмп}} - \hat{P}_i| \cdot \sqrt{M}. \quad (13)$$

Аппроксимацию признавали адекватной, если вероятность $P(\lambda)$, найденная для наблюдаемого λ , превышала пороговое значение 5%.

В качестве критериев адекватности аппроксимации использовали также среднее выборочное значение взвешенных невязок и среднее выборочное значение модулей взвешенных невязок. Если распределение подчиняется закону стандартного нормального распределения, математические ожидания составляют [78, 79]:

$$E(\xi) = 0, \quad E(|\xi|) = \sqrt{2/\pi} \approx 0,8. \quad (14)$$

Для адекватной модели выборочные оценки $\bar{\xi}$ и $|\bar{\xi}|$ близки к своим математическим ожиданиям.

Определенную проблему представляет назначение весовых множителей $\frac{1}{s(P_i^{\text{эмп}})}$. Рассмотрим два подхода.

Первый из них предполагает, что испытания по определению эмпирической частоты обнаружения аналита при его концентрации c_i повторяются J раз.

В результате получают J оценок $(P_i^{\text{эмп}})_j$, по которым можно найти среднее значение

$$\overline{P_i^{\text{эмп}}} = \frac{1}{J} \sum_{j=1}^J (P_i^{\text{эмп}})_j \quad (15)$$

и его стандартное отклонение:

$$s(\overline{P_i^{\text{эмп}}}) = \left(\frac{1}{J \cdot (J-1)} \sum_{j=1}^J [(P_i^{\text{эмп}})_j - \overline{P_i^{\text{эмп}}}]^2 \right)^{1/2} \quad (16)$$

Таблица 4. Экспериментальные данные для тест-системы № 11 из таблицы 3

$c(\text{Co}^{2+})$, мг/л	n_i	N_i	$P_i^{\text{эксп}}$	$s(P_i), 10^{-2}$	
				расчет по формуле (16)	расчет по формуле (17)
0,10	15	100	0,15	1,4	3,6
0,11	26	100	0,26	1,6	4,4
0,13	36	100	0,36	1,3	4,8
0,14	46	100	0,46	1,3	5,0
0,15	60	100	0,60	2,3	4,9
0,17	67	100	0,67	3,0	4,7
0,18	77	100	0,77	2,7	4,2
0,20	86	100	0,86	2,5	3,5
0,21	94	100	0,94	0,6	2,4

Таблица 5. Значения критериев адекватности и ширина интервала ненадежности для тест-системы № 11 из таблицы 3

Функция распределения	Оценка $s(P_i)$ по формуле (16)			Оценка $s(P_i)$ по формуле (17)		
	Параметры	$\chi^2_{\text{эксп}}$	Интервал ненадежности, мг/л	Параметры	$\chi^2_{\text{эксп}}$	Интервал ненадежности, мг/л
Вейбулла	$a = 0,01$	18,2	0,07–0,24	$a = 0,02$	3,8	0,07–0,25
	$b = 0,15$			$b = 0,14$		
	$k = 3,49$			$k = 3,02$		
Лапласа	$a = 0,14$	35,0	0,06–0,26	$a = 0,14$	6,4	0,06–0,27
	$b = 0,04$			$b = 0,04$		
логистического	$k = 0,14$	23,9	0,07–0,26	$a = 0,14$	4,6	0,06–0,27
	$t = 0,03$			$b = 0,02$		
логнормального	$\bar{c} = 0,14$	55,9	0,09–0,25	$\bar{c} = 0,14$	6,9	0,09–0,27
	$s = 0,29$			$s = 0,31$		
нормального	$\bar{c} = 0,14$	19,4	0,08–0,23	$\bar{c} = 0,14$	3,9	0,07–0,24
	$s = 0,04$			$s = 0,05$		
Пуассона экспоненциального	$\bar{c} = 0,18$	940	0,01–0,25	$\bar{c} = 0,19$	101	0,01–0,25
	$a = 0,10$			$a = 0,09$		
	$b = 0,05$			$b = 0,06$		

Примечание: 5%-ные точки распределения χ^2 : $\chi^2_{f=6} = 12,6$, $\chi^2_{f=7} = 14,1$, $\chi^2_{f=8} = 15,5$ [78].

Учитывая биномиальное распределение “успехов” n_i и частот P_i , стандартное отклонение частоты обнаружения находим как

$$s(P_i^{\text{эмп}}) = \left(\frac{P_i^{\text{эмп}} (1 - P_i^{\text{эмп}})}{N_i} \right)^{1/2} \quad (17)$$

Как показали выполненные расчеты, оценки (16) могут отличаться от значений $s(P_i^{\text{эмп}})$, рассчитанных по формуле (17), в два-четыре раза (чаще превышают последние), но эти различия не влияют на решение о виде аппроксимирующей функции и мало сказываются на оценках подгоночных параметров (характерный пример приведен в табл. 4, 5).

Таблица 6. Экспериментальные данные для тест-системы № 20 из таблицы 3

$c(\Sigma M)$, мкг/л	n_i	N_i	$P_i^{\text{эксп}}$	$s(P_i)$, 10^{-2}
32	24	100	0,24	4,27
36	34	100	0,34	4,74
40	47	100	0,47	4,99
44	65	100	0,65	4,77
48	74	100	0,74	4,39
52	87	100	0,87	3,36
56	94	100	0,94	2,37

Поскольку далеко не для всех систем, перечисленных в табл. 3, эмпирические частоты обнаружения аналитов определяли в нескольких сериях испытаний, да и сам этот подход пока не вошел в широкую практику, в дальнейшем приводим результаты расчетов, в которых стандартные отклонения оценивали по формуле (17). Если учесть, что при высоких и низких значениях $P_i^{\text{эмп}}$ стандартные отклонения (17) могут оказаться заниженными по отношению к стандартному отклонению генеральной совокупности [80], назначение статистических весов с применением указанного подхода может приводить к завышенным значениям статистики $\chi^2_{\text{эксп}}$ и излишне пессимистической оценке адекватности аппроксимации $P_i^{\text{эмп}}$.

Функция распределения Пуассона с одним подгоночным параметром оказалась в большинстве случаев неспособной адекватно описать зависимости $P_i^{\text{эмп}}(c)$ и была исключена из набора функций, перспективных для построения кривых эффективности.

Наиболее часто наилучшее воспроизведение $P_i^{\text{эмп}}$ достигалось при выборе в качестве аппроксимирующей функции распределения Вейбулла. В то же время, для ряда систем подгоночные параметры не удавалось определить с приемлемой точностью (см. табл. 6, 7) из-за их высокой коррелированности, что

Таблица 7. Значения статистики χ^2 , ширина интервала ненадежности и параметры аппроксимирующих функций для тест-системы № 20 из таблицы 3

Функция распределения	$\chi^2_{\text{эксп}}$	Δc , мкг/л	Вектор и ковариационная матрица параметров
Вейбулла	0,7	22–63	$\begin{pmatrix} a = 2,11 \\ b = 41,93 \\ k = 4,02 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1,06 \cdot 10^3 & & & \\ -1,06 \cdot 10^3 & 1,10 \cdot 10^3 & & \\ 4,09 & -38,20 & 34,60 & \end{pmatrix}$
Лапласа	3,8	20–71	$\begin{pmatrix} a = 40,23 \\ b = 9,46 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 9,74 \cdot 10^{-5} & & \\ -2,92 \cdot 10^{-5} & 5,87 \cdot 10^{-6} & \end{pmatrix}$
логистического	1,6	21–69	$\begin{pmatrix} k = 40,20 \\ t = 6,36 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1,01 \cdot 10^{-2} & & \\ -3,90 \cdot 10^{-4} & 1,13 \cdot 10^{-2} & \end{pmatrix}$
логнормального	3,8	27–66	$\begin{pmatrix} \bar{c} = 39,70 \\ s = 0,25 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1,61 \cdot 10^{-4} & & \\ -8,96 \cdot 10^{-5} & 2,60 \cdot 10^{-4} & \end{pmatrix}$
нормального	1,0	24–62	$\begin{pmatrix} \bar{c} = 40,24 \\ s = 10,64 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 7,57 \cdot 10^{-2} & & \\ -3,57 \cdot 10^{-2} & 1,36 \cdot 10^{-1} & \end{pmatrix}$
Пуассона	40	31–56	$(\bar{c} = 41) (1,31 \cdot 10^{-3})$
экспоненциального	16	30–86	$\begin{pmatrix} a = 29,67 \\ b = 12,16 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1,31 & & \\ -1,17 & 2,12 & \end{pmatrix}$

Примечание: 5%-ные точки распределения χ^2 : $\chi^2_{f=4} = 9,5$, $\chi^2_{f=5} = 11,1$, $\chi^2_{f=6} = 12,6$ [78].

Таблица 8. Исходные данные для системы № 4 из таблицы 3

$c(\text{Fe}^{2+})$, мкг/л	n_i	N_i	$P_i^{\text{экс}}$	$s(P_i) \cdot 10^{-2}$
5,59	26	100	0,26	4,39
8,38	34	100	0,34	4,74
11,17	49	100	0,49	5,00
13,96	53	100	0,53	4,99
16,76	60	100	0,60	4,90
19,55	65	100	0,65	4,77
22,34	74	100	0,74	4,39
25,13	81	100	0,81	3,92
27,93	85	100	0,85	3,57

Таблица 9. Значения статистики χ^2 и интервалы ненадежности для тест-системы № 4 из таблицы 3

Функция распределения	$\chi_{\text{экс}}^2$	Δc , мкг/л
Вейбулла	1,6	-2,7–51,1
Лапласа	2,9	-14,6–55,5
логистического	2,0	-11,2–51,7
логнормального	5,0	2,7–86,3
нормального	2,0	-7,9–41,5
Пуассона	23	1,7–29,6
экспоненциального	3,2	2,2–72,6

является признаком избыточности модели. Вследствие этого функция распределения Вейбулла также была исключена из перечня.

Для большинства изученных систем приемлемое качество описания зависимостей $P_i^{\text{эмп}}(c)$ достигнуто с использованием, помимо функции распределения Вейбулла, функций логистического и нормального распределений. Поскольку расчеты при использовании функции нормального распределения более трудоемки, мы предлагаем при построении кривых эффективности испытывать лишь функцию логистического распределения.

К полезным заключениям привел анализ находимых интервалов ненадежности. Показателен пример обработки данных о частотах обнаружения ионов Fe^{2+} с помощью реагентной индикаторной бумаги (тест-система № 4, табл. 8, 9). Для большинства испытанных функций распределения значения $c_{5\%}$

отрицательны, хотя при этом и достигалось адекватное воспроизведение $P_i^{\text{эмп}}$. Такие ситуации возникали, преимущественно, в тех случаях, когда эмпирические частоты $P_i^{\text{эмп}}$ были сосредоточены вне “плеч” кривых эффективности (рис. 5). Имеющие физический смысл оценки $c_{5\%}$ и адекватное воспроизведение $P_i^{\text{эмп}}$ получены при использовании функций логнормального и экспоненциального распределений. В первом случае это обеспечено тем, что область определения функции логнормального распределения – положительные c , а во втором – тем обстоятельством, что функция экспоненциального распределения не имеет точек перегиба. Мы рекомендуем последнюю для включения в перечень, поскольку в ситуациях, аналогичных встретившейся при обработке данных для тест-системы № 4, она полезна для построения кривой эффективности.

Таким образом, при построении кривых эффективности целесообразно испытывать всего две функции – логистического и экспоненциального распределений, а для определения метрологических характеристик методик использовать ту из них, которая лучше описывает эмпирическую зависимость $P_i^{\text{эмп}}$ и приводит к значению нижней границы интервала ненадежности, имеющему физический смысл.

Заметим, что при аппроксимации S-образных зависимостей “доза” – “эффект” также пришли к эмпирическому обобщению о целесообразности использования функции логистического распределения [81].

В табл. 10 приведены результаты определения границ интервалов ненадежности для изученных тест-систем (при подборе характеристических кривых использовались функции логистического и экспоненциального распределений). С использованием критерия χ^2 сделан вывод об адекватном воспроизведении зависимостей $P_i^{\text{эмп}}(c)$ для 23 тест-систем из

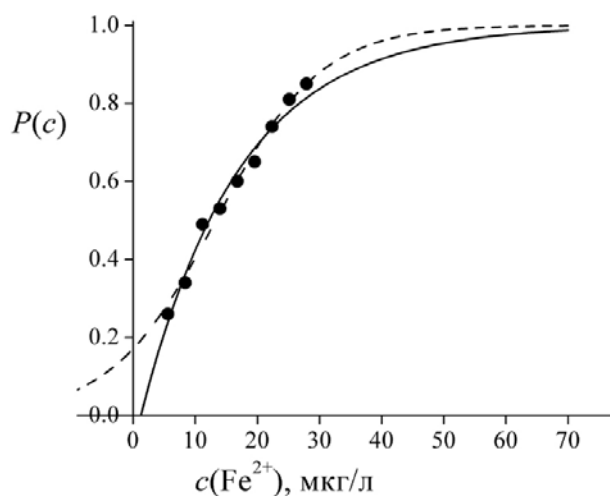


Рис. 5. Экспериментальные данные (●) для системы № 4 и их описание кривыми логистического (пунктир) и экспоненциального (сплошная линия) распределений.

Таблица 10. Выбранные аппроксимирующие функции, значения статистик χ^2 и интервалы ненадежности для тест-систем из таблицы 3

№	Функция распределения	$\chi^2_{\text{экс}} / f / \chi^2_{f, 0,05}$	Δc , мг/л
1	экспоненциального	2,9 / 4 / 9,5	2,81–21,32
2	логистического	6,9 / 5 / 11,1	0,0035–0,0046
3	логистического	9,4 / 6 / 12,6	1,75–3,77
4	экспоненциального	3,2 / 7 / 14,1	0,002–0,073
5	экспоненциального	46,4 / 8 / 15,5*	0,09–0,75
6	логистического	5,1 / 6 / 12,6	3,21–8,78
7	логистического	4,7 / 5 / 11,1	0,02–0,10
8	логистического	0,80 / 3 / 7,8	0,06–0,26
9	логистического	0,87 / 3 / 7,8	0,10–0,53
10	логистического	2,5 / 7 / 14,1	0,12–0,27
11	логистического	4,6 / 7 / 14,1	0,06–0,27
12	логистического	4,1 / 5 / 11,1	0,23–0,50
13	экспоненциального	12,8 / 5 / 11,1**	0,47–0,61
14	логистического	13,1 / 5 / 11,1**	0,017–0,034
15	логистического	35,5 / 8 / 15,5*	0,01–0,09
16	логистического	2,2 / 7 / 14,1	0,003–0,043
17	экспоненциального	13,8 / 4 / 9,5*	0,002–0,029
18	логистического	9,0 / 7 / 14,1	0,005–0,030
19	логистического	12,8 / 5 / 11,1**	0,05–0,30
20	логистического	1,6 / 5 / 11,1	0,021–0,069
21	экспоненциального	13,8 / 6 / 12,6***	0,024–0,487
22	логистического	3,1 / 3 / 7,8	4,32–5,12
23	логистического	19,2 / 7 / 14,1*	11,6–31,0
24	экспоненциального	7,0 / 8 / 15,5	13,7–25,9
25	логистического	1,9 / 6 / 12,6	51,0–75,0
26	логистического	0,57 / 3 / 7,8	0,45–1,17
27	экспоненциального	2,6 / 4 / 9,5	0,03–1,43

Примечание: * Адекватное (по критерию χ^2) описание зависимости $P_i^{\text{эмп}}(c)$ не достигнуто ни для одной из испытанных функций распределения; ** $\chi^2_{5, 0,01} = 15,1$; *** $\chi^2_{6, 0,01} = 16,8$.

27 ($\chi^2_{\text{экс}} < \chi^2_{f, 0,05}$ или, в худшем случае, $\chi^2_{\text{экс}} < \chi^2_{f, 0,01}$); остальные критерии указывают на адекватность описания для всех 27 систем.

О возможности подбора кривых эффективности на основе системы функций плотности Пирсона

Как показали расчеты (табл. 10), возможна ситуация, когда функция, способная адекватно описать зависимость $P_i^{\text{эмп}}(c)$, не включена в априорно сформированный набор аппроксимирующих функций. Представлялось привлекательным использовать метод, свободный от этого недостатка. Нами

был испытан метод кривых Пирсона (метод моментов), предложенный для аппроксимации эмпирических плотностей распределений [82]. К одному из типов кривых плотности вероятности Пирсона относится плотность нормального распределения [73].

Выполняя расчеты, интервал изменения концентраций аналита разбивали на $M - 1$ подынтервалов, вычисляли величины

$$x_i = (c_{i+1} - c_i) / 2, \quad (17)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{M-1} \sum_{i=1}^{M-1} x_i \quad (18)$$

и ставили в соответствие x_i величины p_i . Для расчета последних сначала находили

$$p_i^* = P_{i+1}^{\text{эмп}} - P_i^{\text{эмп}}, \quad (19)$$

и вычисляли коэффициент $\ell = \frac{1}{\sum_i p_i^*}$ (условие нормировки). Набор p_i находили как $p_i = \ell p_i^*$ (20)

По набору $p_i(x_i)$, используя метод [73], определяли тип кривой Пирсона $p(c)$. Оказалось, что для всех изученных систем эмпирическим данным соответствует кривая плотности вероятности Пирсона I типа с четырьмя подгоночными параметрами. Последние вычисляли методом [82], а затем численным интегрированием находили функцию $P(c)$.

В табл. 11 представлены результаты расчетов для тест-систем из табл. 3. Испытанный способ обеспечил адекватную аппроксимацию зависимостей $P_i^{\text{эмп}}(c)$ лишь для двух систем. При этом значения пределов обнаружения в некоторых случаях отличались от ранее найденных (табл. 10) на 30, 50 и даже 200%. Очевидно, метод моментов не может быть рекомендован для установления метрологических характеристик методик скрининга.

Устойчивость оценок параметров кривых эффективности

Оценки параметров характеристических кривых $|\theta\rangle$, находимые при решении задачи нелинейного взвешенного метода наименьших квадратов (МНК), являются асимптотически состоятельными, несмещенными и эффективными при нормальном распределении P_i [75, 76] или в случае, если плотность вероятности распределения P_i имеет хвосты более короткие, чем у нормального распределения [83]. В случае более длинных хвостов оценки $|\theta\rangle$ теряют свои оптимальные статистические свойства. О длине хвостов судят по коэффициенту эксцесса распределения (γ_2): если хвосты длиннее, чем у нормального распределения, $\gamma_2 > 0$.

Частоты P_i подчиняются биномиальному распределению с коэффициентом эксцесса

$$\gamma_2 = -\frac{6}{N_i} + \frac{1}{N_i \cdot P_i \cdot (1 - P_i)}. \quad (21)$$

Поскольку $\gamma_2 > 0$ при малых и больших P_i , оптимальные свойства МНК-оценок не гарантированы и параметры характеристических кривых целесообразно оценивать с помощью робастных методов, устойчивых к нарушению предпосылок МНК. Если робастные оценки $|\theta\rangle$ и метрологические характеристики методик окажутся близкими к оценкам, полученным на основе использования МНК, то от применения довольно трудоемких процедур

Таблица 11. Результаты применения метода моментов

№	$\chi_{\text{эксп}}^2 / f / \chi_{f, 0,05}^2$	Δc , мг/л
1	9,77 / 2 / 9,2	3,45–16,24
2	42,79 / 3 / 11,3	0,0037–0,0043
3	0,49 / 4 / 9,5	2,09–3,75
4	85,51 / 5 / 11,1	0,001–0,050
5	27,9 / 6 / 16,8	0,010–0,50
6	9,7 / 4 / 9,5	3,37–8,16
7	4,6 / 3 / 11,3	0,04–0,09
8	1,7 / 1 / 6,6	0,07–0,25
9	4,4 / 1 / 6,6	0,16–0,50
10	107,9 / 5 / 11,1	0,16–0,23
11	77,9 / 5 / 11,1	0,11–0,22
12	63,2 / 3 / 11,3	0,30–0,41
13	109,3 / 3 / 11,3	0,48–0,51
14	41,0 / 3 / 11,3	0,020–0,032
15	53,3 / 6 / 16,8	0,01–0,10
16	60,3 / 5 / 11,1	0,001–0,033
17	17,3 / 2 / 9,2	0,004–0,013
18	15,8 / 5 / 11,1	0,006–0,030
19	99,9 / 3 / 11,3	0,112–0,277
20	33,5 / 3 / 11,3	0,034–0,056
21	51,0 / 4 / 9,5	0,035–0,156
22	6,5 / 1 / 6,6	4,55–4,80
23	201 / 5 / 11,1	18,7–25,5
24	23,5 / 6 / 16,8	14,2–17,7
25	60,6 / 4 / 9,5	55,0–73,0
26	13,1 / 1 / 6,6	0,66–1,20
27	75,0 / 2 / 9,2	0,08–0,80

робастного оценивания в практике обработки экспериментальных данных можно отказаться.

Поскольку оценки, получаемые на основе применения теории нечетких множеств [84–86], близки к M -оценкам Хьюбера, Тьюки и др. [87, 88], в настоящей работе робастные оценки параметров аппроксимирующих функций мы получали с использованием аппарата теории нечетких множеств.

Выполняя вычисления, точки из наборов $P_i^{\text{эмп}}(c)$ представляли как нечеткие числа (использованная процедура описана в [89]) и для заданного вида

функции принадлежности рассчитывали суммарную функцию принадлежности функции, аппроксимирующей зависимость $P_i^{\text{эмп}}(c)$, как [90]

$$\mu_{\text{sum}} = \text{card}(F) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \mu_i, \quad (22)$$

где $\text{card}(F)$ – мощность множества F функций принадлежности μ_i .

Подгоночные параметры аппроксимирующей функции находили как оценки, соответствующие максимуму суммарной функции принадлежности:

$$|\theta\rangle = \arg \max \left(\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \mu_i \right) = \arg \max(\text{card}(F)). \quad (23)$$

Проверили устойчивость оценок параметров функций экспоненциального и логистического распределений. Задавали колоколообразную форму функции принадлежности:

$$\mu_i = 1 - \left[\left(\frac{c_i - \hat{c}_i}{\Delta c_i} \right)^2 - \left(\frac{P_i^{\text{эмп}} - \hat{P}_i}{\Delta P_i} \right)^2 \right], \quad (24)$$

где μ_i – функция принадлежности, соответствующая i -й экспериментальной точке $(c_i; P_i^{\text{эмп}})$, координаты $(\hat{c}_i; \hat{P}_i)$ принадлежат точке на аппроксимирующей кривой, а Δc_i и ΔP_i – границы нечеткости значений концентрации и частоты обнаружения аналита, соответственно (см. рис. 6). Границы нечеткости задавали, исходя из условий выполнения эксперимента (с учетом неопределенности концентраций аналита и стандартных отклонений $P_i^{\text{эмп}}$). Принимая относительную погрешность определения концентрации аналита (δ) равной 0,01, значения Δc_i находили как $\delta \cdot c_i$. Границам ΔP_i соответствовали значения стандартных отклонений, рассчитанные по формуле (17).

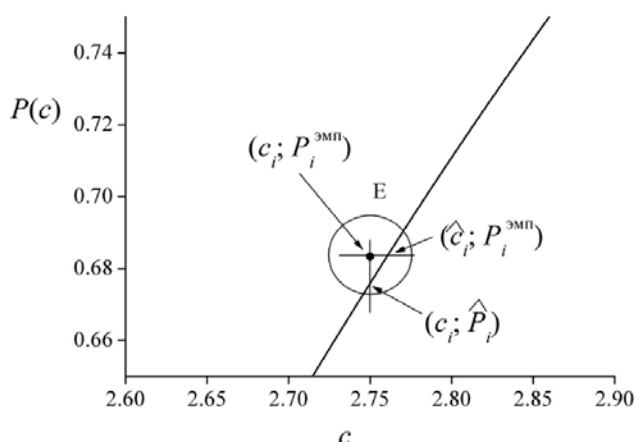


Рис. 6. Часть кривой эффективности (полуосям эллипса E соответствуют границы нечеткости).

В табл. 12 сопоставлены результаты расчета параметров характеристических кривых и границ интервалов ненадежности методом максимизации суммарной функции принадлежности μ_{sum} и с использованием МНК. Найденные разными методами оценки параметров оказались близки, а максимальные отличия в значениях границ интервалов ненадежности не превышают 10%, что указывает на устойчивость МНК-оценок.

Выводы

1. В качестве метрологических характеристик методик скрининга с бинарным откликом достаточно использовать интервал ненадежности и предел обнаружения – концентрацию аналита, при превышении которой вероятность ошибки I рода (ложного заключения об отсутствии аналита) меньше 1%. “Недостоверность”, определяемая как вероятность ошибки I рода, выступает как аналог “неопределенности” результатов количественного анализа.

2. Метрологические характеристики целесообразно находить по кривым эффективности, выражающим концентрационную зависимость вероятности обнаружения аналита в интервале ненадежности. Рекомендовано ограничить вид возможных кривых эффективности двумя функциями – логистического и экспоненциального распределений. Метод моментов Пирсона, свободный от априорного назначения вида кривой эффективности, неприменим из-за большой погрешности эмпирических частот обнаружения аналита в интервале ненадежности.

3. Робастные оценки параметров кривых эффективности, полученные с применением аппарата теории нечетких множеств, и соответствующие значения метрологических характеристик близки к оценкам, рассчитанным с использованием нелинейного метода наименьших квадратов. Это свидетельствует о возможности при построении кривых эффективности ограничиться более простым вычислительным средством – МНК.

Литература

1. *Cárdenas S., Valcárcel M.* Analytical features in qualitative analysis // Trends Anal. Chem. – 2005. – 24, № 6. – P. 477–487.
2. *Kravchenko M.S., Fumarova M.S., Bugaevski A.A.* Estimation of detection limits of test methods for water analysis // Intern. J. Environ. Anal. Chem. – 1988. – 33. – P. 257–267.
3. *Иванов В.М., Морозко С.А., Качин С.В.* Тест-методы в аналитической химии. Обнаружение и определение кобальта иммобилизованным 1-(2-пиридилазо)-2-нафтолом // Журн. аналит. химии. – 1994. – 49, № 8. – С. 857–861.

Таблица 12. Сопоставление оценок параметров аппроксимирующих функций и интервалов ненадежности для тест-систем из табл. 3

№	Параметры выбранной функции распределения		Δс, мг/л	
	МНК-оценки	Робастные оценки	МНК-оценивание	Робастное оценивание
1	2	3	4	5
1	$a = 2,60 (0,03)$ $b = 4,06 (0,04)$	$a = 2,7 (0,5)$ $b = 4,0 (0,5)$	2,81–21,3	2,70–21,7
2	$k = 3,94 \cdot 10^{-3} (1 \cdot 10^{-5})$ $t = 1,27 \cdot 10^{-4} (1 \cdot 10^{-5})$	$k = 3,94 \cdot 10^{-3} (7 \cdot 10^{-5})$ $t = 1,39 \cdot 10^{-4} (7 \cdot 10^{-5})$	0,0035–0,0046	0,0035–0,0046
3	$k = 2,55 (0,02)$ $t = 0,26 (0,03)$	$k = 2,54 (0,02)$ $t = 0,32 (0,01)$	1,74–3,77	1,60–4,01
4	$a = 0,0014 (0,0007)$ $b = 0,015 (0,001)$	$a = 0,0010 (0,0001)$ $b = 0,017 (0,001)$	0,002–0,073	0,002–0,075
5	$a = 0,080 (0,01)$ $b = 0,14 (0,01)$	$a = 0,078 (0,02)$ $b = 0,15 (0,03)$	0,09–0,75	0,08–0,73
6	$k = 5,38 (0,10)$ $t = 0,74 (0,05)$	$k = 5,35 (0,10)$ $t = 0,71 (0,06)$	3,21–8,78	3,27–8,60
7	$k = 0,051 (0,001)$ $t = 0,010 (0,001)$	$k = 0,053 (0,005)$ $t = 0,011 (0,003)$	0,02–0,10	0,02–0,10
8	$k = 0,139 (0,002)$ $t = 0,027 (0,001)$	$k = 0,142 (0,006)$ $t = 0,032 (0,005)$	0,06–0,26	0,05–0,29
9	$k = 0,270 (0,006)$ $t = 0,057 (0,004)$	$k = 0,27 (0,01)$ $t = 0,06 (0,01)$	0,10–0,53	0,10–0,54
10	$k = 0,178 (0,001)$ $t = 0,021 (0,001)$	$k = 0,18 (0,01)$ $t = 0,020 (0,005)$	0,12–0,27	0,12–0,27
11	$k = 0,150 (0,001)$ $t = 0,027 (0,001)$	$k = 0,152 (0,001)$ $t = 0,030 (0,001)$	0,06–0,27	0,06–0,28
12	$k = 0,334 (0,003)$ $t = 0,036 (0,003)$	$k = 0,334 (0,003)$ $t = 0,038 (0,003)$	0,23–0,50	0,22–0,51
13	$a = 0,467 (0,004)$ $b = 0,039 (0,007)$	$a = 0,467 (0,004)$ $b = 0,039 (0,007)$	0,45–0,61	0,44–0,62
14	$k = 0,0238 (0,0004)$ $t = 0,0022 (0,0002)$	$k = 0,0235 (0,001)$ $t = 0,0023 (0,0004)$	0,017–0,034	0,017–0,034
15	$k = 0,041 (0,001)$ $t = 0,011 (0,001)$	$k = 0,041 (0,004)$ $t = 0,012 (0,003)$	0,01–0,09	0,01–0,09
16	$k = 0,0189 (0,0002)$ $t = 0,0054 (0,0002)$	$k = 0,0188 (0,0002)$ $t = 0,0051 (0,0002)$	0,003–0,043	0,004–0,042
17	$a = 0,0019 (0,0005)$ $b = 0,0058 (0,0008)$	$a = 0,0017 (0,0005)$ $b = 0,0064 (0,0007)$	0,002–0,029	0,002–0,030
18	$k = 0,0131 (0,0002)$ $t = 0,0034 (0,0002)$	$k = 0,0132 (0,0002)$ $t = 0,0037 (0,0002)$	0,003–0,030	0,003–0,030
19	$k = 0,155 (0,005)$ $t = 0,034 (0,004)$	$k = 0,156 (0,005)$ $t = 0,033 (0,005)$	0,05–0,30	0,06–0,30
20	$k = 0,0402 (0,0003)$ $t = 0,0064 (0,0003)$	$k = 0,0403 (0,0003)$ $t = 0,0065 (0,0003)$	0,021–0,069	0,022–0,069

1	2	3	4	5
1	$a = 0,02 (0,01)$ $b = 0,10 (0,02)$	$a = 0,02 (0,01)$ $b = 0,10 (0,02)$	0,024–0,487	0,024–0,399
2	$k = 4,63 (0,01)$ $t = 0,11 (0,01)$	$k = 4,62 (0,01)$ $t = 0,10 (0,01)$	4,32–5,12	4,33–5,10
3	$k = 19,2 (0,1)$ $t = 2,6 (0,1)$	$k = 19,3 (0,1)$ $t = 2,5 (0,1)$	11,6–31,0	11,9–31,0
4	$a = 13,60 (0,06)$ $b = 2,68 (0,17)$	$a = 13,40 (0,1)$ $b = 2,55 (0,20)$	13,7–25,9	13,5–25,2
5	$k = 60,4 (1,0)$ $t = 3,15 (0,5)$	$k = 60,4 (1,0)$ $t = 3,17 (0,5)$	51,1–74,9	51,1–75,0
6	$k = 0,731 (0,005)$ $t = 0,096 (0,003)$	$k = 0,73 (0,005)$ $t = 0,10 (0,003)$	0,45–1,17	0,44–1,18
7	$a = 0,02 (0,01)$ $b = 0,31 (0,05)$	$a = 0,02 (0,01)$ $b = 0,30 (0,03)$	0,03–1,40	0,04–1,40

- Атаманиченко Я.А., Панталер Р.П., Бланк А.Б. Тест-метод определения никеля (II) в питьевой воде // Методы и объекты хим. анализа. – 2007. – 2, № 1. – С. 35–39.
- Островская В.М., Решетняк Е.А., Никитина Н.А., Пантелеймонов А.В., Холин Ю.В. Тест-метод определения суммы металлов реактивной индикаторной бумагой и его метрологические характеристики // Журн. аналит. химии. – 2004. – 59, № 10. – С. 995–1002.
- Mizuguchi H., Atsumi H., Hashimoto K., Shimada Y., Kudo Y., Endo M., Yokota F., Shida J., Yotsuyanagi T. Highly sensitive colour change system within slight differences in metal ion concentrations based on homo-binuclear complex formation equilibrium for visual threshold detection of trace metal ions // Anal. Chim. Acta. – 2004. – 527. – P. 131–138.
- Plata M.R., Pérez-Cejuela N., Rodríguez J., Ríos Á. Development and validation strategies for qualitative spot tests: application to nitrite control in waters // Anal. Chim. Acta. – 2005. – 537. – P. 223–230.
- Veselova I.A., Shekhovtsova T.N. Visual determination of mercury (II) using horseradish peroxidase immobilized on polyurethane foam // Anal. Chim. Acta. – 1999. – 392. – P. 151–158.
- Fake R.E., Routledge A. Rapid detection of hydroxyl groups on solid-phase // Tetrahedron Lett. – 2004. – 45. – P. 8925–8926.
- Shannon S.K., Barany G. Colorimetric monitoring of solid-phase aldehydes using 2,4-Dinitrophenylhydrazine // J. Comb. Chem. – 2004. – 6. – P. 165–170.
- León-Ruiz V., Vera S., San Andrés M.P. Validation of a screening method for the simultaneous identification of fat-soluble and water-soluble vitamins (A, E, B₁, B₂ and B₆) in an aqueous micellar medium of hexadecyltrimethylammonium chloride // Anal. Bional. Chem. – 2005. – 381. – P. 1568–1575.
- Панталер Р.П., Ивкова Т.И., Гудзенко Л.В., Гайдук О.В., Бланк А.Б. Тест-методы анализа объектов окружающей среды, технологических растворов, препаратов наркотического и психотропного действия // Вестн. Харьк. нац. ун-та. – 2001. – № 532, вып. 7(30). – С. 31–40.
- Evans M.I., Galen R.S., Britt D.W. Principles of screening // Seminars in Perinatology. – 2005. – 29. – P. 364–366.
- Forsum U., Hallander H.O., Kallner A., Karlsson D. The impact of qualitative analysis in laboratory medicine // Trends Anal. Chem. – 2005. – 24, № 6. – P. 546–555.
- Notarianni L.J., Belk D., Collins A.J. False positives and negatives in routine testing for drugs of abuse // Lancet. – 1995. – 345. – P. 1115.
- Ríos A., Barceló D., Buydens L., Cárdenas S., Heydorn K., Karlberg B., Klemm K., Lendl B., Milman B., Neidhart B., Stephany R.W., Townshend A., Zschunke A., Valcárcel M. Quality assurance of qualitative analysis in the framework of the European project “MEQUALAN” // Accred. Qual. Assur. – 2003. – 8. – P. 68–77.
- Вершинин В.И., Соколова О.В. Визуальный эффект качественной реакции как аналитический признак для компьютерной идентификации ионов // Вестн. Омск. гос. ун-та. – 1999. – Вып. 3. – С. 61–63.
- Saritha K., Nanda Kumar N.V. Qualitative detection of selenium in fortified soil and water samples by a paper chromatographic – carboxyl esterase inhibition technique // J. of Chromatography A. – 2001. – 919. – P. 223–228.
- Островская В., Запорожец О.А., Будников Г.К., Чернавская Н.М. Вода. Индикаторные системы. – М.: ФГУП ВТИИ, 2002. – 265 с.
- Решетняк Е.А., Никитина Н.А., Логинова Л.П., Островская В.М. Предел обнаружения в тест-методах анализа с визуальной индикацией. Влияющие факторы // Журн. аналит. химии. – 2005. – 60, № 10. – С. 1102–1109.
- Zolotov Yu.A., Ivanov V.M., Amelin V.G. Test methods for extra-laboratory analysis // Trends Anal. Chem. – 2002. – 21, № 4. – P. 302–319.
- Золотов Ю.А., Иванов В.М., Амелин В.Г. Химические тест-методы. – М.: Едиториал УРСС, 2002. – 304 с.
- Trullols E., Ruisánchez I., Xavier Rius F. Validation of qualitative analytical methods // Trends Anal. Chem. – 2004. – 23, № 2. – P. 137–145.
- Faber N.M., Boqué R. On the calculation of decision limits in doping control // Accred. Quality Assur. – 2006. – 11, № 10. – P. 536–538.
- Pulido A., Ruisánchez I., Boqué R., Rius F.X. Uncertainty of results in routine qualitative analysis // Trends Anal. Chem. – 2003. – 22, № 10. – P. 647–654.
- Ríos A., Téllez H. Reliability of binary analytical response // Trends

- Anal. Chem. – 2005. – 24, № 6. – P. 509–515.
27. *Lendl B., Karlberg B.* Advancing from unsupervised, single variable-based to supervised, multivariate-based methods: A challenge for qualitative analysis // *Trends Anal. Chem.* – 2005. – 24, № 6. – P. 488–492.
 28. *Milman B.L.* Identification of chemical compounds // *Trends Anal. Chem.* – 2005. – 24, № 6. – P. 493–508.
 29. *Pulido A., Ruisánchez I., Boqué R., Rius F.X.* Estimating the uncertainty of binary test results to assess their compliance with regulatory limits // *Anal. Chim. Acta.* – 2002. – 455. – P. 267–275.
 30. *Комарь Н.П.* Основы качественного химического анализа. I. Ионные равновесия. – Харьков: Изд-во Харьковского университета, 1955. – 448 с.
 31. *Руководство ЕВРАХИМ / СИТАК.* Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях. 2-е издание. Пер. с англ. Р.Л. Кадиса, Г.Р. Нежиховского, В.Б. Симины / Под ред. Л.А. Конопелько. – Санкт-Петербург: ВНИИМ им. Д.И. Менделеева, 2002. – 149 с.
 32. *International vocabulary of basic and general terms in metrology.* ISO, Geneva, 1993.
 33. *Рекомендации по метрологии Р 50.2.038-2004.* Измерения однократные прямые. Оценивание погрешностей и неопределенности результата измерений. – М.: ИПК “Издательство стандартов”, 2004.
 34. *Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52361-2005* “Контроль объекта аналитический. Термины и определения”. – М.: ИПК “Издательство стандартов”, 2005.
 35. *Valcárcel M., Barceló D., Cárdenas S. et al.* Metrology of qualitative chemical analysis. – Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2002. – 166 p.
 36. *Мильман Б.Л., Конопелько Л.А.* Неопределенность результатов качественного химического анализа. Общие положения и бинарные тест-методы // *Журн. аналит. химии.* – 2004. – 59, № 12. – С. 1244–1258.
 37. *Васильев В.В., Григорьев Н.Н.* Практическое руководство по качественному химическому полумикроанализу. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1966. – 264 с.
 38. *Нейман Ю.* Вводный курс теории вероятностей и математической статистики. – М.: Наука, 1968. – 448 с.
 39. *Вершинин В.И., Дерендяев Б.Г., Лебедев К.С.* Компьютерная идентификация органических соединений. – М.: Академкнига, 2002. – 197 с.
 40. *Ellison S.L.R., Fearn T.* Characterizing the performance of qualitative analytical methods: Statistics and terminology // *Trends Anal. Chem.* – 2005. – 24, № 6. – P. 468–476.
 41. *Simonet B.M., Ríos A., Valcárcel M.* Unreliability of screening methods // *Anal. Chim. Acta.* – 2004. – 516. – P. 67–74.
 42. *Simonet B.M.* Quality control in qualitative analysis // *Trends Anal. Chem.* – 2005. – V. 24, No 6. – P. 525–531.
 43. *Finney D.J.* Probit analysis. 3-rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1980. – 333 p.
 44. *Лошадкин Н.А., Гладких В.Д., Голденков В.А., Синицын А.Н., Дарьина Л.В., Буланова Л.П.* Пробит-метод в оценке эффектов физиологически активных веществ при низких уровнях воздействия // *Рос. хим. журн.* – 2002. – 46, № 6. – С. 63–67.
 45. *Решетняк Е.А., Никитина Н.А., Холин Ю.В., Светлова Н.В., Островская В.М.* О достоверной оценке метрологических характеристик тестового анализа // *Вестн. Харьк. нац. ун-та.* – 2003. – № 596, Вып. 10 (33). – С. 90–98.
 46. *Emich F.* Über Mikrochemie, mit besonderer Berücksichtigung der Arbeiten von H. Behrens // *Berichte.* – 1910. – 43, № 1. – P. 10–13.
 47. *Song R., Schlecht P.C., Ashley K.* Field screening test methods: performance criteria and performance characteristics // *J. Hazard. Mater.* – 2001. – 83. – P. 29–39.
 48. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology,* Electronic version, <http://goldbook.iupac.org/D01629.html>.
 49. *Currie L.A.* Nomenclature in evaluation of analytical methods including detection and quantification capabilities (IUPAC Recommendations 1995) // *Pure Appl. Chem.* – 1995. – 67, № 10. – P. 1699–1723.
 50. *Currie L.A.* Detection and quantification limits: origins and historical overview // *Anal. Chim. Acta.* – 1999. – 391, № 2. – P. 127–134.
 51. *Currie L.A.* Detection and quantification limits: basic concepts, international harmonization, and outstanding (“low-level”) issues // *Appl. Radiation and Isotopes.* – 2004. – 61, № 2–3. – P. 145–149.
 52. *Aguilera E., Lucena R., Cardenas S., Valcárcel M., Trullols E., Ruisánchez I.* Robustness in qualitative analysis: a practical approach // *Trends Anal. Chem.* – 2006. – 25, № 6. – P. 621–627.
 53. *Хастингс Н., Пикок Дж.* Справочник по статистическим распределениям. – М.: Статистика, 1980. – 95 с.
 54. *Комарь Н.П.* Особенности и возможности колориметрического и спектрофотометрического анализа // *Труды комиссии по аналитической химии.* – 1958. – VIII (XI). – С. 21–51.
 55. *Джадд Д.* Цвет в науке и технике. – М.: Мир, 1978. – 592 с.
 56. *Решетняк Е.А., Никитина Н.А., Кармазина В.Э.* Влияние материала носителя на предел обнаружения при визуальном тестировании // *Вестн. Харьк. нац. ун-та.* – 2007. – № 770, Вып. 15 (38). – С. 119–124.
 57. *Бугаевский А.А., Кравченко М.С.* Графический анализ функций распределения вероятностей, связанных с пределом обнаружения // *Журн. аналит. химии.* – 1983. – 38, № 1. – С. 17–21.
 58. *Бугаевский А.А., Круглов В.О., Кравченко М.С.* О вероятностных моделях чувствительности качественных химических реакций // *Зав. лаб.* – 1976. – 42, № 1. – С. 68–70.
 59. *Панталер Р.П., Егорова Л.А., Авраменко Л.И., Бланк А.Б.* Экспрессное полуколичественное определение остаточного активного хлора в питьевой воде с помощью индикаторной бумаги // *Журн. аналит. химии.* – 1996. – 51, № 5. – С. 521–524.
 60. *Панталер Р.П., Тимченко А.К., Авраменко Л.И., Бланк А.Б.* Экспрессное полуколичественное определение железа в питьевой воде с помощью индикаторной бумаги // *Журн. аналит. химии.* – 1997. – 52, № 4. – С. 384–386.
 61. *Панталер Р.П., Тимченко А.К., Авраменко Л.И., Бланк А.Б.* Экспресс-тест для определения кобальта в воде // *Журн. аналит. химии.* – 1998. – 53, № 5. – С. 529–532.
 62. *Юрченко О.И., Бугаевский А.А., Бланк Т.А.* Оценка предела обнаружения ионов железа (II) по реакции с димедоном // *Вестн. Харьк. нац. ун-та. Химия.* – 2003. – № 596, Вып. 10 (33). – С. 106–109.
 63. *Throne J.E., Weaver D.K., Baker J.E.* Probit analysis: assessing goodness of fit based in backtransformation and residuals // *J. Econom. Entomol.* – 1995. – 88, № 5. – P. 1513–1516.
 64. *Seefeldt S.S., Jensen J.E., Fuerst E.P.* Log-logistic analysis of herbicide dose-response relationships // *Weed Technology* – 1995. – 9. – P. 218–227.
 65. *Справочник по прикладной статистике.* Т. 1. Пер. с англ. / Под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю.Н. Тюрина. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 510 с. (Л. 6. Метод максимального правдоподобия).
 66. *Fowles J.R., Alexeeff G.V., Dodge D.* The use of benchmark dose methodology with acute inhalation lethality data // *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* – 1999. – 29, № 3. – P. 262–278.

67. Кукса А.И. Использование ГИС для системного анализа экобиомедицинских данных в контексте оценивания рисков. Часть 1: Общая характеристика предметной области и возникающих проблем // Проблемы программирования. – 2003. – № 4. – С. 72–81.
68. Нікітіна Н.О. Тест-методи хімічного аналізу з візуальною індикацією: метрологічне забезпечення, нові тест-системи: Дис. ... канд. хім. наук: 02.00.02 / ХНУ імені В.Н. Каразіна. – Харків, 2006. – 140 с.
69. Бугаевский А.А., Зухер Хуари, Кравченко В.А. Исследование предела обнаружения капельной реакции на тетрафенилборат-ион. – Харьков, ХГУ, 1985. – 12 с. Деп. ОНИИТЭХИМ г. Черкассы 25.09.1985, No 2301.
70. Холин Ю.В., Корнеев С.В., Христенко И.В., Pissetti F., Gushikem Y. Органо–кремнеземные материалы с иммобилизованными ксиленоловым оранжевым и кальцеином: получение, физико-химические свойства, обнаружение ионов металлов // Методы и объекты хим. анализа. – 2008. – 3, № 1. – С. 64–74.
71. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ: В 2-х кн. Кн. 1. – М.: Финансы и статистика, 1986. – 366 с.
72. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ: В 2-х кн. Кн. 2. – М.: Финансы и статистика, 1987. – 351 с.
73. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 344 с.
74. Гилл Ф., Мюррей У., Райт М. Практическая оптимизация. – М.: Мир, 1985. – 509 с.
75. Уилкс С. Математическая статистика. – М.: Наука, 1967. – 632 с.
76. Смирнов Н.В., Дунин-Барковский И.В. Курс теории вероятности и математической статистики. – М.: Наука, 1965. – 512 с.
77. Налимов В.В. Применение математической статистики в анализе вещества. М.: Гос. изд-во физ.-мат. л-ры, 1960. – 432 с.
78. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. М.: Наука, 1983. – 416 с.
79. Холин Ю.В. Количественный физико-химический анализ комплексобразования в растворах и на поверхности химически-модифицированных кремнезёмов: содержательные модели, математические методы и их приложения. – Харьков: Фолио, 2000. – 288 с.
80. Ван дер Варден Б.Л. Математическая статистика. – М.: Изд-во иностр. л-ры, 1960. – 434 с.
81. Басиль Е.Е., Изотов С.А. Анализ и выбор модели зависимости “доза-эффект” при оценке загрязнения атмосферы // Труды Одесского политехнического университета. – 1998. – Вып. 2 (6). http://www.library.ospu.odessa.ua/online/periodic/opu_98_2/index.htm#Ecolog.
82. Лахтин Л.К. Кривые распределения и построение для них интерполяционных формул по способам Пирсона и Брунса. – М., 1922. – 152 с.
83. Мудров В.И., Кушко В.Л. Методы обработки измерений. Квазиправдоподобные оценки. – М.: Радио и связь, 1983. – 304 с.
84. Vandemer H., Otto M. Fuzzy theory in analytical chemistry // Mikrochim. Acta. – 1986. – № 2. – P. 93–124.
85. Орловский С.А. Проблемы принятия решений при нечеткой исходной информации. – М.: Наука, 1981. – 208 с.
86. Кофман А. Введение в теорию нечетких множеств. – М.: Радио и связь, 1982. – 432 с.
87. Sarbu C., Pop H.F. Fuzzy robust estimation of central location // Talanta. – 2002. – 54, № 1. – P. 125–130.
88. Wu J.-W., Tsai T.-R. Weighted quasi-likelihood estimation based on fuzzy clustering analysis method and dimension reduction technique // Fuzzy Sets and Systems. – 2002. – 128. – P. 353–364.
89. Пантелеймонов А.В., Холин Ю.В. К разработке нечетких критериев идентификации в качественном химическом анализе // Вестн. Харьк. нац. ун-та. Химия. – 2005. – № 669, Вып. 13 (36). – С. 128–133.
90. Назаренко А.Ю., Сухан В.В., Назаренко Н.А. Применение теории нечетких множеств для обработки результатов анализа // Заводская лаборатория. – 1991. – 57, № 10. – С. 63–65.