

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОГЕННОСТИ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ:
ПРЕДЕЛ ИСКЛЮЧЕНИЯ И
СТАТИСТИЧЕСКИЕ ВЫБРОСЫ**

Валуев Игорь Александрович

ООО «Мабскейл», Химки

i.valuev@mabscale.ru

**Предел исключения (cut-off, cut-point) –
значение, относительно которого измеренный сигнал
в образце определяется как «положительный» или «отрицательный»**

Алгоритм определения предела исключения

1. Индивидуальные холостые образцы сыворотки от 50 или более субъектов (25 или более животных в ДКИ), никогда не получавших лекарственное средство (drug-naïve), анализируют в 6 независимых аналитических циклах для каждого образца, двумя аналитиками (по 3 цикла каждым аналитиком). Образцы анализируют в двух или трех повторностях на планшетах; значения для повторностей усредняют, в результате получают по 6 измеренных значений для каждого образца.
2. Полученные значения нормируют на значения для отрицательного контроля (пулированная сыворотка) для скринингового теста или на значения для образцов после ингибирования препаратом для подтверждающего теста в каждом цикле, и переводят в логарифмическую форму для того, чтобы сделать распределение более симметричным.
3. Удаляют статистические выбросы (statistical outliers).
4. Определяют предел исключения как 95 процентиль (скрининговый тест) или 99 процентиль (подтверждающий тест) по выборке, оставшейся после удаления статистических выбросов.

Статистические выбросы:

1. **Аналитические (технические) выбросы** – отражают ошибки/отклонения, допущенные в ходе выполнения методики.
2. **Биологические выбросы** – отражают биологическое разнообразие популяции, потенциальное наличие антител к препарату и/или неспецифических факторов типа ревматоидного фактора у некоторых субъектов.

Алгоритм удаления статистических выбросов по Devanarayan et al.:

V. Devanarayan, W.C. Smith, R.L. Brunelle, M.E. Seger, K. Krug & R.R. Bowsher
Recommendations for Systematic Statistical Computation of Immunogenicity Cut Points
The AAPS Journal V. 19, p. 1487–1498, (2017)

Алгоритм предполагает удаление ВСЕХ статистических выбросов
(аналитических и биологических)

1. Расчет медианных значений для каждого образца (по 6 индивидуальным значениям).
2. Расчет разностей между медианами и индивидуальными значениями (subject-level residuals).
3. Удаление аналитических выбросов из массива полученных разностей методом межквартильного диапазона (box-plot) по формуле:
$$StatOut < Q1 - 1,5(Q3 - Q1); StatOut > Q3 + 1,5(Q3 - Q1)$$
4. Перерасчет медианных значений для каждого образца после удаления из выборки аналитических выбросов.
5. Удаление биологических выбросов путем применения метода межквартильного диапазона к медианным значениям (как по формуле выше).

Применение алгоритма Devanarayan et al. Пример № 1

-0.130	0.023	0.257	0.000	0.054	-0.154	-0.130	0.023	0.257	0.000	0.054	-0.154
1.076	0.885	1.500	1.085	1.259	1.232	0.032	0.060	0.365	0.270	0.360	0.154
0.032	0.060	0.365	0.270	0.360	0.154	-0.237	-0.524	-0.054	-0.237	-0.405	-0.354
-0.237	-0.524	-0.054	-0.237	-0.405	-0.354	-0.357	-0.511	-0.207	-0.237	-0.440	-0.354
-0.357	-0.511	-0.207	-0.237	-0.440	-0.354	0.105	0.421	-0.190	-0.237	-0.357	-0.337
0.105	0.421	-0.190	-0.237	-0.357	-0.337	-0.357	-0.177	-0.274	-0.273	-0.457	-0.405
-0.357	-0.177	-0.274	-0.273	-0.457	-0.405	-0.326	-0.591	-0.274	-0.237	-0.457	-0.405
-0.326	-0.591	-0.274	-0.237	-0.457	-0.405	-0.265	-0.324	-0.168	-0.296	-0.168	-0.405
-0.265	-0.324	-0.168	-0.296	-0.168	-0.405	-0.223	-0.345	0.052	-0.185	-0.251	-0.288
-0.223	-0.345	0.052	-0.185	-0.251	-0.288	-0.143	-0.223	0.089	-0.104	-0.155	-0.183
2.955	2.944	3.359	3.357	3.325	3.333	-0.045	-0.089	0.113	0.132	0.095	-0.012
-0.143	-0.223	0.089	-0.104	-0.155	-0.183	-0.105	-0.089	0.113	0.068	0.095	0.024
-0.045	-0.089	0.113	0.132	0.095	-0.012	1.644	1.661	2.320	1.744	1.810	1.874
-0.105	-0.089	0.113	0.068	0.095	0.024	-0.237	-0.425	-0.069	-0.089	-0.130	-0.168
1.644	1.661	2.320	1.744	1.810	1.874	-0.093	-0.023	0.317	0.000	-0.143	-0.062
-0.237	-0.425	-0.069	-0.089	-0.130	-0.168	-0.265	-0.263	-0.159	-0.219	-0.389	-0.304
-0.093	-0.023	0.317	0.000	-0.143	-0.062	0.054	0.143	0.617	0.270	0.442	0.323
-0.265	-0.263	-0.159	-0.219	-0.389	-0.304	-0.296	-0.425	-0.143	-0.104	-0.280	-0.288
0.054	0.143	0.617	0.270	0.442	0.323	-0.296	-0.402	-0.113	-0.168	-0.341	-0.226
-0.296	-0.425	-0.143	-0.104	-0.280	-0.288	-0.158	-0.378	0.073	-0.044	-0.211	-0.157
-0.296	-0.402	-0.113	-0.168	-0.341	-0.226	0.397	-0.428	0.141	0.108	0.166	0.092
-0.158	-0.378	0.073	-0.044	-0.211	-0.157	-0.312	-0.774	-0.292	-0.260	-0.528	-0.411
0.397	-0.428	0.141	0.108	0.166	0.092	0.104	-0.546	-0.106	0.029	-0.139	-0.088
-0.312	-0.774	-0.292	-0.260	-0.528	-0.411	1.474	1.679	1.164	1.335	1.509	1.349
0.104	-0.546	-0.106	0.029	-0.139	-0.088	2.025	1.256	1.711	1.806	2.072	1.907
1.474	1.679	1.164	1.335	1.509	1.349	0.082	-0.277	0.434	-0.062	-0.012	0.029
2.025	1.256	1.711	1.806	2.072	1.907	0.266	0.184	0.294	0.134	0.157	0.166
0.082	-0.277	0.434	-0.062	-0.012	0.029	0.136	-0.546	-0.079	-0.105	-0.094	-0.185
0.266	0.184	0.294	0.134	0.157	0.166	0.070	-0.395	-0.150	-0.188	-0.416	-0.324
0.136	-0.705	0.376	-0.105	-0.094	-0.185	0.421	-0.395	-0.121	-0.044	-0.223	-0.171
0.674	-0.596	-0.079	-0.105	-0.094	-0.171	0.637	-0.962	-0.242	-0.206	-0.386	-0.324
0.070	-0.546	-0.150	-0.188	-0.416	-0.324	0.303	-0.298	0.037	-0.074	-0.128	-0.157
0.421	-0.395	-0.121	-0.044	-0.223	-0.171	0.556	-0.693	0.108	-0.171	-0.371	-0.292
0.637	-0.962	-0.242	-0.206	-0.386	-0.324	0.136	-0.354	-0.309	-0.278	-0.562	-0.411
0.303	-0.298	0.037	-0.074	-0.128	-0.157	0.158	-0.906	0.255	-0.260	-0.545	-0.411
0.556	-0.693	0.108	-0.171	-0.371	-0.292	0.126	-0.660	-0.227	-0.206	-0.400	-0.341
0.136	-0.354	-0.309	-0.278	-0.562	-0.411	-0.217	-0.728	-0.276	-0.278	-0.562	-0.411
0.158	-0.906	0.255	-0.260	-0.545	-0.411	1.199	0.348	0.790	0.939	1.026	0.923
0.126	-0.660	-0.227	-0.206	-0.400	-0.341	0.237	-0.671	-0.150	-0.059	-0.248	-0.185
-0.217	-0.728	-0.276	-0.278	-0.562	-0.411	0.095	-0.102	0.178	-0.280	-0.323	-0.304
1.199	0.348	0.790	0.939	1.026	0.923	3.239	2.947	3.202	3.505	3.538	3.511
0.237	-0.671	-0.150	-0.059	-0.248	-0.185	-0.025	-0.304	-0.040	-0.213	-0.217	-0.223
0.095	-0.102	0.178	-0.280	-0.323	-0.304	0.636	0.328	0.706	0.674	0.705	0.486
3.239	2.947	3.202	3.505	3.538	3.511	0.363	0.225	0.443	0.430	0.538	0.405
-0.025	-0.304	-0.040	-0.213	-0.217	-0.223	0.430	0.248	0.186	0.394	0.328	0.328
0.636	0.328	0.706	0.674	0.705	0.486	0.213	-0.102	-0.039	-0.039	-0.071	-0.322
0.363	0.225	0.443	0.430	0.538	0.405	-0.255	-0.081	0.013	-0.313	-0.371	-0.163
0.430	0.248	0.186	0.394	0.328	0.328	0.161	-0.113	-0.167	-0.135	-0.163	-0.163
0.213	-0.102	0.393	-0.039	-0.071	-0.322	0.447	0.271	0.516	0.297	0.321	0.253
-0.255	-0.081	0.013	-0.313	-0.371	-0.163	-0.119	-0.029	-0.263	-0.307	-0.304	-0.304
0.161	-0.113	0.210	-0.167	-0.135	-0.163	0.213	0.019	0.252	0.248	0.197	0.061
0.447	0.271	0.516	0.297	0.321	0.253	0.037	-0.070	-0.197	-0.161	-0.119	-0.119
-0.119	-0.029	0.231	-0.263	-0.307	-0.304	0.567	-0.228	0.262	-0.039	0.033	-0.038
3.798	3.310	3.850	3.859	3.749	3.834	-0.105	-0.180	-0.213	-0.189	-0.238	-0.238
0.213	0.019	0.252	0.248	0.197	0.061	0.049	0.019	-0.067	-0.246	-0.276	-0.223
0.037	-0.070	0.310	-0.197	-0.161	-0.119	0.328	0.278	0.539	0.316	0.330	0.203
0.567	-0.228	0.262	-0.039	0.033	-0.038	0.172	-0.203	-0.296	-0.296	-0.307	-0.338
-0.105	-0.180	0.815	-0.213	-0.189	-0.238	0.000	-0.168	-0.081	-0.246	-0.276	-0.322
1.597	1.300	1.583	1.607	1.555	1.553						
0.049	0.019	-0.067	-0.246	-0.276	-0.223						
0.328	0.278	0.539	0.316	0.330	0.203						
0.172	-0.203	0.099	-0.296	-0.307	-0.338						
0.000	-0.168	-0.081	-0.246	-0.276	-0.322						



Применение алгоритма Devanarayan et al. Пример № 1

Итог удаления аналитических выбросов:

1. Удалено 49 индивидуальных значений.
2. Осталось в выборке индивидуальных значений:

$$378 - 49 = 329$$

Итог удаления биологических выбросов:

1. Дополнительно удалено 45 индивидуальных значения, соответствующих 9 образцам (из 63).
2. Осталось в выборке индивидуальных значений:

$$329 - 45 = 284$$

3. Определение предела исключения по оставшейся выборке (95 процентиль):

$$SCP = 1,487$$

Применение алгоритма Devanarayan et al. Пример № 2

0.043	-0.048	-0.083	-0.033	-0.002	0.011	0.043	-0.048	-0.083	-0.033	-0.002	0.011
-0.020	-0.050	-0.104	-0.045	-0.049	-0.030	-0.020	-0.050	-0.104	-0.045	-0.049	-0.030
-0.016	-0.022	0.307	-0.021	-0.059	-0.034	-0.016	-0.022		-0.021	-0.059	-0.034
-0.018	-0.040	0.086	-0.023	-0.067	-0.036	-0.018	-0.040		-0.023	-0.067	-0.036
-0.001	0.029	-0.042	0.047	-0.039	-0.003	-0.001	0.029	-0.042	0.047	-0.039	-0.003
0.012	0.039	-0.082	0.054	-0.024	-0.014	0.012	0.039		0.054	-0.024	-0.014
-0.030	-0.029	-0.117	-0.018	-0.038	0.008	-0.030	-0.029		-0.018	-0.038	0.008
0.004	-0.003	-0.086	0.026	-0.018	0.010	0.004	-0.003		0.026	-0.018	0.010
0.003	-0.005	-0.088	-0.007	-0.024	-0.010	0.003	-0.005		-0.007	-0.024	-0.010
0.043	-0.038	-0.077	-0.035	-0.006	0.001	0.043	-0.038	-0.077	-0.035	-0.006	0.001
0.395	0.349	0.238	0.263	0.267	0.264						
-0.043	-0.047	-0.058	-0.044	-0.050	-0.043	-0.043	-0.047	-0.058	-0.044	-0.050	-0.043
-0.044	-0.059	-0.120	-0.035	0.022	-0.051	-0.044	-0.059	-0.120	-0.035	0.022	-0.051
-0.005	-0.009	-0.097	-0.002	-0.025	-0.017	-0.005	-0.009		-0.002	-0.025	-0.017
-0.017	-0.023	-0.098	-0.008	-0.038	-0.016	-0.017	-0.023		-0.008	-0.038	-0.016
-0.024	-0.019	-0.104	-0.021	-0.044	-0.037	-0.024	-0.019		-0.021	-0.044	-0.037
0.288	0.292	0.211	0.296	0.236	0.237						
-0.030	-0.050	-0.114	-0.036	-0.068	-0.044	-0.030	-0.050	-0.114	-0.036	-0.068	-0.044
0.449	0.358	0.409	0.509	0.427	0.395						
-0.045	-0.048	-0.123	-0.054	-0.058	-0.033	-0.045	-0.048	-0.123	-0.054	-0.058	-0.033
-0.048	-0.030	-0.089	-0.045	-0.042	-0.042	-0.048	-0.030	-0.089	-0.050	-0.042	-0.042
-0.057	-0.024	-0.043	-0.071	-0.025	0.016	-0.057	-0.024	-0.043	-0.071	-0.025	0.016
-0.064	-0.026	0.011	-0.095	-0.034	0.012	-0.064	-0.026	0.011	-0.095	-0.034	0.012
-0.054	0.005	-0.042	-0.114	-0.035	-0.043	-0.054	0.005	-0.042	-0.114	-0.035	-0.043
-0.070	-0.022	-0.031	-0.113	-0.038	-0.067	-0.070	-0.022	-0.031	-0.113	-0.038	-0.067
-0.071	0.036	-0.036	-0.094	-0.028	-0.070	-0.071	0.036	-0.036	-0.094	-0.028	-0.070
-0.021	0.031	0.035	-0.042	0.019	-0.057	-0.021	0.031	0.035	-0.042	0.019	-0.057
-0.037	0.023	-0.021	-0.064	-0.037	-0.070	-0.037	0.023	-0.021	-0.064	-0.037	-0.070
0.016	0.039	0.011	-0.079	0.027	-0.008	0.016	0.039	0.011	-0.079	0.027	-0.008
-0.049	0.011	0.012	-0.071	0.031	-0.037	-0.049	0.011	0.012	-0.071	0.031	-0.037
-0.064	-0.015	-0.026	-0.091	0.006	-0.068	-0.064	-0.015	-0.026	-0.091	0.006	-0.068
-0.067	-0.018	-0.015	-0.087	0.002	-0.070	-0.067	-0.018	-0.015	-0.087	0.002	-0.070
0.365	0.631	0.650	0.597	0.655							
-0.076	-0.014	0.004	-0.121	-0.019	-0.083	-0.076	-0.014	0.004	-0.121	-0.019	-0.083
-0.058	0.003	0.016	-0.069	0.010	-0.070	-0.058	0.003	0.016	-0.069	0.010	-0.070
-0.056	0.025	-0.011	-0.079	0.007	-0.054	-0.056	0.025	-0.011	-0.079	0.007	-0.054
0.237	0.396	0.434	0.201	0.395	0.425						
-0.062	-0.003	-0.027	-0.081	0.064	-0.080	-0.062	-0.003	-0.027	-0.081	0.064	-0.080
-0.073	-0.031	-0.025	-0.097	0.002	-0.071	-0.073	-0.031	-0.025	-0.097	0.002	-0.071
-0.069	-0.040	-0.004	-0.090	0.021	-0.063	-0.069	-0.040	-0.004	-0.090	0.021	-0.063
-0.058	-0.041	-0.006	-0.094	-0.021	-0.057	-0.058	-0.041	-0.006	-0.094	-0.021	-0.057
-0.070	0.014	0.003	-0.103	-0.043	-0.069	-0.070	0.014	0.003	-0.103	-0.043	-0.069
-0.004	-0.011	0.007	0.014	0.007	-0.017	-0.004	-0.011	0.007	0.014	0.007	-0.017
-0.030	-0.034	0.011	-0.010	-0.021	-0.021	-0.030	-0.034	0.011	-0.010	-0.021	-0.021
-0.005	-0.035	0.100	-0.043	-0.031	-0.031	-0.005	-0.035	0.100	-0.043	-0.031	-0.031
-0.062	-0.050	0.091	0.001	-0.064	-0.023	-0.062	-0.050	0.091	0.001	-0.064	-0.023
0.012	0.015	0.076	0.031	0.005	0.020	0.012	0.015	0.076	0.031	0.005	0.020
0.006	-0.001	0.008	-0.006	-0.005	-0.012	0.006	-0.001	0.008	-0.006	-0.005	-0.012
-0.007	0.062	0.021	0.010	0.004	-0.012	-0.007	0.062	0.021	0.010	0.004	-0.012
-0.051	-0.045	0.016	-0.023	-0.040	-0.047	-0.051	-0.045	0.016	-0.023	-0.040	-0.047
-0.050	-0.039	0.126	-0.018	-0.043	-0.029	-0.050	-0.039	0.126	-0.018	-0.043	-0.029
-0.056	-0.050	0.055	-0.018	-0.054	-0.015	-0.056	-0.050	0.055	-0.018	-0.054	-0.015
-0.070	-0.062	0.083	-0.043	-0.062	0.033	-0.070	-0.062	0.083	-0.043	-0.062	0.033
-0.062	-0.033	0.037	-0.053	-0.051	-0.039	-0.062	-0.033	0.037	-0.053	-0.051	-0.039
0.010	0.030	0.154	0.031	0.032	0.160	0.010	0.030	0.154	0.031	0.032	0.160
-0.005	0.006	0.065	-0.007	-0.007	-0.029	-0.005	0.006	0.065	-0.007	-0.007	-0.029
-0.028	-0.023	-0.020	-0.022	-0.010	-0.037	-0.028	-0.023	-0.020	-0.022	-0.010	-0.037
-0.029	-0.029	-0.002	-0.017	0.004	-0.035	-0.029	-0.029	-0.002	-0.017	0.004	-0.035
0.004	-0.004	-0.038	0.053	0.024	-0.051	0.004	-0.004	-0.038	0.053	0.024	-0.051
-0.040	-0.034	-0.034	-0.003	0.137	-0.051	-0.040	-0.034	-0.034	-0.003	0.137	-0.051
-0.052	-0.046	0.000	-0.036	-0.049	-0.046	-0.052	-0.046	0.000	-0.036	-0.049	-0.046
-0.049	-0.044	0.020	-0.037	-0.074	-0.038	-0.049	-0.044	0.020	-0.037	-0.074	-0.038
-0.062	-0.049	-0.021	-0.047	-0.037	-0.001	-0.062	-0.049	-0.021	-0.047	-0.037	-0.001



Применение алгоритма Devanarayan et al. Пример № 2

Итог удаления аналитических выбросов:

1. Удалено 30 индивидуальных значений.
2. Осталось в выборке индивидуальных значений:

$$378 - 30 = 348$$

Итог удаления биологических выбросов:

1. Дополнительно удалено 24 индивидуальных значения, соответствующих 5 образцам (из 63).
2. Осталось в выборке индивидуальных значений:

$$348 - 24 = 324$$

3. Определение предела исключения по оставшейся выборке (95 процентиль):

$$SCP = 1,031$$

Полученный предел исключения оказался в пределах ошибки измерения!

Применение алгоритма Devanarayan et al. Возможная причина неудачи

- 1. Избыточное удаление аналитических выбросов – искусственное завышение прецизионности методики.**
- 2. Избыточное удаление биологических выбросов – искусственное занижение биологического разнообразия методики, как если бы предел исключения определяли на пулированной сыворотке.**

Концепция минимального предела исключения (Kubiak et al.)

R.J. Kubiak, J. Zhang, P. Ren, H. Yang, L.K. Roskos

Excessive outlier removal may result in cut points that are not suitable for immunogenicity assessments

J. Immunol Methods 2018 Dec;463:105-111

Минимальный предел исключения (minimum cut point, *mSCP*) – предел исключения, основанный исключительно на аналитической вариабельности.

$$mSCP = \exp(-\sqrt{\ln(CV^2 + 1)}\Phi^{-1}(FPR)),$$

где:

mSCP – минимальный предел исключения;

CV – коэффициент вариации (относительное стандартное отклонение);

FPR – false positive rate, уровень ложноположительных значений;

Φ – cumulative distribution function, функция распределения для нормального распределения.

Если положить:

CV = 20% (FDA, EMEA, 85 решение Совета ЕврАзЭС),

FPR = 5% (FDA), то получаем

$$mSCP = 1,385$$

Концепция минимального предела исключения (Kubiak et al.)

Поскольку реальный предел исключения должен учитывать как аналитическую, так и биологическую вариабельность, то:

$$SCP > mSCP = 1,385$$

Пример № 1:

$$SCP = 1,487 > mSCP = 1,385$$

Пример № 2:

$$SCP = 1,031 \ll mSCP = 1,385$$

Если биологические выбросы не удалять...

Пример № 1:

$SCP = 6,645 \gg mSCP = 1,385 \Rightarrow$ наличие «реальных»
биологических выбросов \Rightarrow нужно удалять, но как???

Пример № 2:

$SCP = 1,324 \approx mSCP = 1,385 \Rightarrow$ «реальных»
биологических выбросов нет \Rightarrow биологические «выбросы»,
обнаруживаемые методом межквартильного диапазона,
представляют собой статистический артефакт \Rightarrow удалять не
нужно

Предварительные выводы

- 1. «Выбросы», обнаруживаемые методом межквартильного диапазона, могут быть как реальными выбросами, так и представлять собой статистический артефакт.**
- 2. Необходим дополнительный критерий, позволяющий отделять реальные выбросы от статистических артефактов.**
- 3. Учет биологической вариабельности исследуемой популяции важен для надлежащей интерпретации полученных результатов.**
- 4. По опыту нашей лаборатории критерий $CV \leq 30\%$ позволяет сохранить биологическую вариабельность и при этом отделить сильно отклоняющиеся значения.**

Предлагаемый новый алгоритм удаления биологических выбросов

1. Определить коэффициент вариации (CV) для исходных нормированных значений после удаления значений, соответствующих аналитическим выбросам. Если $CV \leq 30\%$, то перейти к п. 5. Если $CV > 30\%$, то перейти к п. 2.
2. Определить ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ биологические выбросы путем применения метода межквартильного диапазона к медианным логарифмическим значениям:
$$StatOut < Q1 - 1,5(Q3 - Q1); StatOut > Q3 + 1,5(Q3 - Q1)$$
3. Ранжировать потенциальные биологические выбросы по абсолютной величине.
4. Последовательное удаление биологических выбросов, от самого большого в сторону уменьшения, до тех пор, пока или CV не станет $\leq 30\%$ или все образцы, соответствующие потенциальным биологическим выбросам, не будут удалены.
5. Определить предел исключения по выборке, оставшейся после удаления статистических выбросов.

Применение нового алгоритма. Пример № 1

После удаления аналитических выбросов:

$$CV = 248, 1 > 30$$

Последовательно удаляя биологические выбросы, получаем:

$$CV = 220, 3 > 30$$

$$CV = 193, 5 > 30$$

$$CV = 92, 4 > 30$$

$$CV = 83, 2 > 30$$

$$CV = 65, 3 > 30$$

$$CV = 53, 4 > 30$$

$$CV = 45, 1 > 30$$

$$CV = 35, 1 > 30$$

$$CV = 28, 7 < 30$$

Всего удалено 9 образцов (44 значения, все образцы, которые были отмечены методом межквартильного диапазона).

Определение предела исключения по оставшейся выборке (95 процентиль):

$$SCP = 1,487 > mSCP = 1,385$$

Применение нового алгоритма. Пример № 2

После удаления аналитических выбросов:


$$CV = 14,40 < 30$$

Следовательно, никаких биологических выбросов удалять не нужно.

Определение предела исключения по оставшейся выборке (95 процентиль):

$$SCP = 1,324 \approx mSCP = 1,385$$

Вместо заключения

1. Есть ложь.
2. Есть наглая ложь.
3. Есть статистика.
4. Есть Божественное Откровение (dubious... )
5. Больше ничего нет.

Спасибо за внимание!