

AP09259123 Обнаружение SARS-CoV-2 в назальных мазках с помощью MALDI-MS и методов машинного обучения

Актуальность.

Коронавирусная инфекция, появившись в 2019 году, стала испытанием для человечества и для системы здравоохранения, в частности. Эпидемия выявила множество пробелов в организации диагностического процесса, приведя к коллапсу лабораторной службы Республики Казахстан в периоды наибольшей заболеваемости. Для обнаружения вирусной РНК в биоматериале используется метод ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Обнаружение SARS-CoV-2 с помощью ОТ-ПЦР тестов является высокоточным методом, однако применение этого метода диагностики требует больших финансовых и временных затрат.

Наша исследовательская группа предлагает оценить метод обнаружения SARS-CoV-2 в назальных мазках с использованием матричной лазерной десорбции / ионизационной масс-спектрометрии (MALDI-MS) и анализа машинного обучения. В этом подходе применяются оборудование и навыки, которые рутинно используются в клинических лабораториях. Биоматериал не требует предварительной пробоподготовки и дорогостоящих реагентов. Таким образом, предлагаемый метод обнаружения Sars-CoV-2 в материале, полученном из назального мазка, станет более доступным и менее времязатратным тестом, чем ОТ-ПЦР.

Цель: Оценить экспресс-метод определения вируса SARS-CoV-2 в материале полученном из назального мазка при помощи времяпролетной масс-спектрометрии и методов машинного обучения.

Ожидаемые результаты.

По итогам научного исследования планируется оценить экспресс методику детекции SARS-CoV-2 в биоматериале, полученном из назальных мазков. Оценка нового подхода в диагностике COVID-19 имеет потенциальный социально-экономический эффект, заключающийся в сокращении времени диагностического поиска, своевременной адекватной терапии критических состояний, сокращении сроков госпитализации и, следовательно, затрат на лечение. Реализация исследования будет способствовать снижению уровня смертности, увеличению продолжительности жизни.

Получение данных о новых методах ранней диагностики COVID-19 позволит внести изменения в алгоритм диагностики, что станет инновационным не только в пределах Республики Казахстан, но и во всем мире. Актуальность полученных результатов будет применена как для прикладных клинических задач, так и в области фундаментальной медицины. К областям применения результатов исследования относятся: инфекционные болезни, клиническая микробиология, лабораторная диагностика.

Исследовательская группа.

Кадырова И.А. PhD – научный руководитель проекта, ассоциированный профессор, с.н.с. научно-исследовательской лаборатории НАО МУК, ORCID ID 0000-0001-7173-3138; <https://orcid.org/0000-0001-7173-3138>

Егоров С.В. PhD, н.с. Назарбаев Университет, ORCID ID 0000-0002-7136-7921; <https://orcid.org/0000-0002-7136-7921>

Коршуков И.В., преподаватель кафедры информатики и биостатистики, ORCID 0000-0001-9065-2448; <https://orcid.org/0000-0001-9065-2448>

Колесниченко С.И., м.н.с. научно-исследовательской лаборатории НАО МУК, ORCID 0000-0003-3515-8900; <https://orcid.org/0000-0003-3515-8900>

Лавриненко А.В., заведующая лабораторией научно-исследовательской лаборатории НАО МУК, ORCID 0000-0001-9436-8778; <https://orcid.org/0000-0001-9436-8778>

Ахмалтдинова Л.Л., к.м.н., ассоциированный профессор, н.с. Назарбаев Университет, ORCID 0000-0001-5602-6136; <https://orcid.org/0000-0001-5602-6136>

Парахина В.Ф. врач КГП "Областная больница Караганды"

Бабенко Д.Б., PhD, ассоциированный профессор, ORCID 0000-0003-2280-2146; <https://orcid.org/0000-0003-2280-2146>

Беляев И.А. PhD, н.с. научно-исследовательской лаборатории НАО МУК, ORCID 0000-0003-3373-2059; <https://orcid.org/0000-0003-3373-2059>

Султанбекова А.А., докторант PhD

Список публикаций.

1. Kolesnikova Y, Babenko D., Irina Kadyrova, Kolesnichenko S., Akhmaltdinova L, Korshukov I, Kabildina N., Sirota V., Zhumaliyeva V, Taizhanova D, Vazenmiller D., Turmukhambetova A Association of four genetic variants with colorectal cancer in Kazakhstan population *Oncotarget*. – 2021. – Vol. 12, (No. 21), С. 2215-2222 doi: 10.18632/oncotarget.28070. CiteScore 9,8 процентиль 86%;

2. Oral Ospanov, Galymzhan Yeleuov, Irina Kadyrova, Farida Bekmurzinova The life expectancy of patients with metabolic syndrome after weight loss: study protocol for a randomized clinical trial// *Trials* . 2019 Apr 8;20(1):202. doi: 10.1186/s13063-019-3304-9. CiteScore 3,0 процентиль 52;

3. Yegorov S., Kadyrova I., Babenko D, Korshukov I., et al Sputnik-V reactogenicity and immunogenicity in the blood and mucosa: a prospective cohort study *Scientific Reports* . – 2022. – volume 12, Article number: 13207 (2022) <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17514-3> CiteScore 6,9 процентиль 91%;

4. Kadyrova I., Yegorov S., Babenko D, Korshukov I., et al High SARS-CoV-2 seroprevalence in Karaganda, Kazakhstan before the launch of COVID-19 vaccination *PLoS ONE* . –volume 17(7) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272008> CiteScore 5,2 процентиль 87%, первый автор.

5. Kushugulova A, Löber U, Akpanova S, Rysbekov K, Kozhakhmetov S, Khassenbekova Z, Essex M, Nurgozhina A, Nurgaziyev M, Babenko D, Markó L, Forslund SK. Dynamic Changes in Microbiome Composition Following Mare's Milk Intake for Prevention of Collateral Antibiotic Effect. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Apr 21;11:622735. doi: 10.3389/fcimb.2021.622735. PMID: 33968795; PMCID: PMC8097163. CiteScore 5,9 процентиль 72%;

6. Kaiyrykyzy A, Kozhakhmetov S, Babenko D, Zholdasbekova G, Alzhanova D, Olzhayev F, Baibulatova A, Kushugulova AR, Askarova S. Study of gut microbiota alterations in Alzheimer's dementia patients from Kazakhstan. *Sci Rep*. 2022 Sep 6;12(1):15115. doi: 10.1038/s41598-022-19393-0 CiteScore 6,9 процентиль 91%;

7. Paul, Deepjyoti; Babenko, Dmitriy; Toleman, Mark A. Human carriage of cefotaxime-resistant *Escherichia coli* in North-East India: an analysis of STs and associated resistance mechanisms // *JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY*.-Том 75 Выпуск 1.- Страница 72-76 Опубликовано 2020 DOI: 10.1093/jac/dkz416 CiteScore 8,3 процентиль 94%

8. Rabaab Zahra, Saba Javeed, Bibi Malala, Dmitriy Babenko, Mark A Toleman Analysis of *Escherichia coli* STs and resistance mechanisms in sewage from Islamabad, Pakistan indicates a difference in *E. coli* carriage types between South Asia and Europe// *JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY* Том 73 Выпуск 7 Страница 1781-1785 Опубликовано 2018doi: 10.1093/jac/dky109. CiteScore 8,3 процентиль 94%

9. Yegorov S, Babenko D, Kozhakhmetov S, Akhmaltdinova L, Kadyrova I, Nurgozhina A, Nurgaziyev M, Good SV, Hortelano GH, Yermekbayeva B, Kushugulova A.

Psoriasis Is Associated With Elevated Gut IL-1 α and Intestinal Microbiome Alterations. *Front Immunol.* 2020 Oct 1;11:571319. doi: 10.3389/fimmu.2020.571319. PMID: 33117362; PMCID: PMC7559734. CiteScore 14,1 процентиль 97%

10. Akhmaltdinova L, Sirota V, Zhumaliyeva V, Babenko D, Kadyrova I, Tauesheva Z, Taizhanova D, Ibraeva A, Maratkyzy M, Turmukhambetova A. Inflammatory Serum Biomarkers in Colorectal Cancer in Kazakhstan Population. *Int J Inflam.* 2020 Sep 8;2020:9476326. doi: 10.1155/2020/9476326. PMID: 32963755; PMCID: PMC7495209 CiteScore 6,6 процентиль 65%

11. Yegorov S, Good S Using Paleogenomics to Study the Evolution of Gene Families: Origin and Duplication History of the Relaxin Family Hormones and Their Receptors March 2012 *PLoS ONE* 7(3):e32923 DOI: 10.1371/journal.pone.0032923 CiteScore 5,2 процентиль 87%, первый автор

12. Ashimova A., Yegorov S., Baurzhan Negmetzhanov., Kadyrova I., Gonzalo Hortelano et al Sustained Delivery of a Monoclonal Antibody against SARS-CoV-2 by Microencapsulated Cells: A Proof-of-Concept Study // *Pharmaceutics* 2022, 14(10),2042; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102042> CiteScore 6 процентиль 74%;

13. Koichubekov, B., Riklefs, V., Sorokina, M., Korshukov, I., Turgunova, L., Laryushina, Y., Bakirova, R., Muldaeva, G., Bekov, E., & Kultenova, M. (2017). Informative nature and nonlinearity of lagged poincaré plots indices in analysis of heart rate variability. *Entropy*, 19(10), 523. <https://doi.org/10.3390/e19100523> CiteScore 4,4 процентиль 87%;

14. Koichubekov, B., Kharin, A., Sorokina, M., Korshukov, I., & Omarkulov, B. (2021). System dynamics modeling for general practitioner workforce forecasting in Kazakhstan. *Annali Di Igiene: Medicina Preventiva E Di Comunita*, 33(3), 242–253. <https://doi.org/10.7416/ai.2020.2391> CiteScore 3,8 процентиль 66%;

15. Koichubekov, B., Korshukov, I., Omarbekova, N., Riklefs, V., Sorokina, M., & Mkhitarian, X. (2015). Computation of nonlinear parameters of heart rhythm using short time ecg segments. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2015, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/983479> CiteScore 2,8 процентиль 65%.

Достигнутые результаты.

Были проведены молекулярно-генетические исследования назальных мазков методом ОТ-ПЦР с коррективкой включения в основную и контрольную группы. Была проведена матричная лазерная десорбция / ионизационная масс-спектрометрия (MALDI-MS) на 30 % назальных мазков согласно ранее оптимизированному протоколу. Для полученных в результате масс-спектрометрии пиков начат препроцессинг данных. После проведения препроцессинга были получены оптимизированные данные для обучения алгоритмов машинного обучения. Общая выборка пиков была разделена на обучающую и тестовую (в соотношении 75% -обучающая и 25% тестовая). Были обучены следующие модели: логистическая регрессия - LG, линейный дискриминантный анализ - LDA, Байесовский метод - NBAYES, дерево решений - DT, Support Vector Machine - SVM, случайный лес - RF, XGBoost - GB - для имеющихся масс-спектрограмм и оценены F1 score, параметры чувствительности и специфичности.

Информация для потенциальных пользователей.

К областям применения результатов исследования относятся: инфекционные болезни, клиническая микробиология, лабораторная диагностика.

Научные публикации в рамках проекта.

1. Kadyrova I., Yegorov S., Negmetzhanov B., Kolesnikova Ye, Kolesnichenko S, Korshukov I., Akhmaltdinova L., et al Babenko D. High SARS-CoV-2 seroprevalence in Karaganda, Kazakhstan before the launch of COVID-19 vaccination// *PLoS ONE* . –volume 17(7) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272008>

2. Kadyrova I.A., Sultanbekova A.A., Barkhanskaya V.I., Kolesnichenko S.I., Kolesnikova E.A., Lavrynenko A.V., Korshukov I.V., Bekov Ye.K., Yegorov S.V., Babenko D.B. Application of MALDI-MS mass spectrometry for the detection of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swabs. Systematic review //Наука и здравоохранение, №5 (Т.24), 2022
3. Колесниченко С, Коршуков И, Барханская В, Султанбекова А, Колесникова Е, Бабенко Д. Разработка экспресс-метода определения вируса sars-cov-2 в материале, полученном из назального мазка при помощи времяпролетной масс-спектрометрии и методов машинного обучения Авторское свидетельство № 24868 от «7» апреля 2022 года
4. Kadyrova et al. SARS-COV-2 detection in MALDI-TOF mass spectra by machine learning in the International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences, September 5-8, 2022
5. Kadyrova et al DETECTION OF SARS-COV-2 IN NASOPHARYNGEAL SWABS WITH MALDI-TOF MS AND MACHINE LEARNING APPROACH//10th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control 2022 (APSIC 2022 Singapore)
6. Kolesnichenko et al. SARS-COV-2 DETECTION USING MALDI-TOF AND MACHINE LEARNING APPROACH//IX международная конференция молодых ученых: вирусологов, биотехнологов, биофизиков, молекулярных биологов и биоинформатиков, Сентябрь 27-30, 2022, Научград Кольцово.