

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу

Султанбековой Айданы Аскаровны

«Детекция SARS-CoV-2 в назальных мазках на основе время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI-MS)»

представленную на соискание степени доктора философии (PhD)

по специальности «8D10100 – Медицина»

| № п/п | Критерии | Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа) | Обоснование позиции официального рецензента |
|-------|---|--|---|
| 1. | <p>Тема диссертации (на дату ее утверждения) 24.12.2020г соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам</p> | <p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы) 2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы) 3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p> | <p>Соответствует</p> <p>Диссертационная работа выполнена в рамках научного проекта грантового финансирования Министерства образования и науки РК (AP09259123) «Обнаружение SARS-CoV-2 в назальных мазках с помощью MALDI-MS и методов машинного обучения» и соответствует приоритетному направлению развития науки «Науки о жизни и здоровье».</p> <p>Диссертационная работа соответствует приоритетному направлению - "Наука о жизни и здоровье".</p> |
| 2. | <p>Важность для науки</p> | <p>Работа <u>вносит</u>/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта</u>/не раскрыта</p> | <p>Учитывая, что на начальных стадиях пандемии нехватка доступных, простых и быстрых методов диагностики, которые могли бы быть модифицированы для адаптации к новому вирусу, побуждала к поиску альтернативных диагностических инструментов. Согласно исследованиям, проведенным в области молекулярной диагностики, метод масс-спектрометрии с лазерной десорбцией/ионизацией с использованием матрицы (MALDI MS) является перспективным способом поиска патогенов при инфекционных заболеваниях, который может быть использован в качестве дополнительного метода к другим</p> |

| | | | |
|----|-------------------------------------|--|---|
| | | | <p>молекулярным методам. Несмотря на то, что в литературе было описано множество способов, основанных на получении паттернов MALDI-TOF MS, в данной работе рассматривался подход комбинации MALDI-TOF MS профилирования и алгоритмов машинного обучения (ML) для обнаружения паттернов, характерных для SARS-CoV-2 инфекционного процесса непосредственно в назальных мазках.</p> <p>Таким образом, проблема комбинированного использования профилирования с помощью технологии MALDI-TOF MS и повышения эффективности поиска диагностических паттернов системами машинного обучения является актуальной, однако данные о воспроизводимости и эффективности использования описанных методик отсутствуют. Важность темы исследования раскрыта.</p> |
| 3. | <p>Принцип самостоятельности</p> | <p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Высокий; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет | <p>Опираясь на работу, подробное описание главы - материалов и методов, можно сделать вывод о непосредственном участии диссертанта во всех экспериментах. Наличие публикации, отражающей положения диссертации, с первым авторством в статье с квартилем Q2 в рецензируемом журнале, говорит, о высоком самостоятельном уровне диссертанта.</p> |
| 4. | <p>Принцип внутреннего единства</p> | <p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Обоснована; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована. | <p>На сегодняшний день по данным ВОЗ всего подтвержденных случаев COVID-19 равно 278,300,338, всего подтвержденных смертей - 2,260,650. Стремительное распространение COVID-19 по всему миру выявило серьезные пробелы в функционировании систем здравоохранения большинства стран. Многие лабораторные службы, в том числе и лаборатории Казахстана, подверглись коллапсу из-за наплыва диагностируемого материала, отсутствия достаточной аппаратной базы и необходимых реагентов. В случае серьезных биологических опасностей, таких как вирусные вспышки, диагностические лаборатории играют важную роль в быстром и точном обнаружении и изоляции новых микроорганизмов. Диссертант в работе приводит литературные данные, поиска альтернативных</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>методов диагностики вирусной инфекции, в том числе SARS-CoV-2. Предложен быстрый лабораторный метод диагностики коронавируса инфекции.</p> |
| | <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает; 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p> | <p>Содержание диссертационной работы полностью отражает тему «Детекция SARS-CoV-2 в назальных мазках на основе время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI-MS)» представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «8D10100 – Медицина». В литературном обзоре представлен масштабный анализ проблем ранней диагностики инфекций, вызванных SARS-CoV-2. В разделе Материалы и методы описаны принципы формирования обучающих выборок и получения профилей назальных мазков пациентов с COVID-19, ОРВИ и асимптоматических пациентов, подробно описаны использованные математические модели и статистические методы, в Разделе Собственные результаты представлены эпидемиологическая характеристика собранной выборки, оценена производительность оригинальных алгоритмов машинного обучения первичных разработчиков на данных Южной Америки и Казахстана, разработаны собственные модели машинного обучения на матрице интенсивности объединенных данных, получены сведения об эффективности, точности, возможности и ограничениях метода детекции SARS-CoV-2 в назальных мазках с использованием время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) и машинного обучения. Экспериментально доказана возможность детекции SARS-CoV-2 в назальных мазках при помощи комбинации SARS-подхода MALDI-TOF MS профилирования и методов машинного обучения.</p> <p>Достоверность результатов исследований была достигнута современными методами исследования и использованием современного лабораторного оборудования, программного обеспечения, валидированных протоколов исследования (ПЦР). В диссертации даны цель и задачи эксперимента, порядок и методика проведения эксперимента, анализ</p> |

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| | | <p>результатов. Теоретические исследования (машинное обучение) основаны на разработке и анализе обучающихся и прогнозирующих алгоритмов, которые могут быть использованы в медицинских системах принятия решений 0439.</p> |
| | <p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p> <p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p> | <p>Цель и задачи исследования четко сформулированы и целиком соответствуют теме диссертационного исследования.</p> <p>Разделы диссертации полностью взаимосвязаны, каждый раздел детально описан и раскрыт.</p> |
| | <p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u>; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p> | <p>Предложенные автором новые решения, принципы, методы аргументированы и всесторонне оценены по сравнению с известными решениями.</p> |
| <p>5. Принцип научной новизны</p> | <p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> <p>5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>;</p> | <p>Научные результаты и положения являются полностью новыми</p> <p>Оценена производительность оригинальных алгоритмов машинного обучения первичных разработчиков на данных Южной Америки и Казахстана. Обучены собственные модели машинного обучения на матрице интенсивности объединенных данных.</p> <p>Обучены собственные модели машинного обучения для решения поставленной задачи.</p> <p>Продемонстрирована необходимость постоянно пополнять базы данных для машинного обучения для поддержания производительности и обеспечения вариативности представленных данных.</p> <p>Выводы диссертации являются полностью новыми, так как они отражают данные о воспроизводимости</p> |

| | | |
|----|---|--|
| | <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> <p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> | <p>комбинированного метода MALDI-TOF MS и машинного обучения на материалах Южной Америки и Казахстана. .</p> <p>Используемые технические решения полностью обоснованными для осуществления поставленных целей и задач. В работе использованы подход комбинированной работы масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) и машинного обучения.</p> |
| 6. | <p>Обоснованность основных выводов</p> | <p>Выводы основаны на полученных результатах, которые подтверждены соответствующими статистическими методами.</p> |
| 7. | <p>Основные положения, выносимые на защиту</p> <p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет 7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет</p> | <p>На защиту вынесено 3 положения: 1) Алгоритмы машинного обучения первичных разработчиков не могут использоваться без предварительной коррекции, ROC AUC оригинальных моделей на данных Казахстана составила: DT - 0.62, KNN - 0.56, NB - 0.65, RF - 0.67, SVM-L - 0.74, SVM-R - 0.60, XGBoost - 0.62. Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – средний; доказано в статье. 2) После внесения дополнительных данных и переобучения ML достигнута лучшая производительность, ROC AUC собственных моделей машинного обучения составила: DT – 0.972, KNN - 0.92, NB - 0.801, RF - 0.93, SVM-L - 0.94, SVM-R - 0.983, XGBoost - 0.958. Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – средний; доказано в статье. 3) Оптимизация комбинированного метода MALDI-TOF MS/ML улучшает производительность модели: ROC AUC анализ I: RF - 0.67, SVM-R –</p> |

| | | | |
|----|---|--|---|
| 8. | Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации | 8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 1) да; 2) нет | 0,60; ROC AUC анализ II: RF- 0.93, SVM-R –0,98 <i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – средний доказано в статье.</i> Методология данного научного исследования построена на проверенных методологических принципах и подходах, которые позволяют достичь запланированных научных результатов. |
| 9 | Принцип практической ценности | 8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет 8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) да; 2) нет 8.4 Важные утверждения подтверждены /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу 8.5 Использованные источники литературы достаточно /не достаточно для литературного обзора 9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет 9.2 Диссертация имеет практическое значение и | Результаты диссертационной работы получены с использованием стандартных методов, используемых в популяционной статистике и молекулярной биологии. Выявленные взаимосвязи и закономерности, и основанные на них теоретические выводы доказаны и подтверждены экспериментальными исследованиями. Важные утверждения автора подтверждаются соответствующими ссылками на актуальную научную литературу и материалы, размещенные в общем доступе. В диссертационной работе литературный объем составляет 123 источника, что является достаточным. Диссертация имеет теоретическое значение, так как дополняет теоретические знания Диссертация имеет практическую ценность, которая |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p><u>1) да;</u> 2) нет</p> | <p>заключается в оптимизации нового эффективного и экономически выгодного метода детекции паттернов, характерных для SARS-CoV-2 инфекции, у назофарингеальных мазках пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией.</p> |
| <p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p>1) полностью новые; <u>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</u> 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> | <p>Предложения для практики являются частично новыми, так как все новые данные являются локальными, полученные для Центрального Казахстана. Результаты проведенного исследования открывают перспективы развития таргетного лечения заболеваний, вызванных вирусами ввиду их быстрой и экономически выгодной диагностики. Экспресс-методика может быть использована для дифференциальной диагностики пациентов, поступивших в стационар по экстренным показаниям с симптомами простуды к основному заболеванию. О чем свидетельствует акт внедрения в клиническую практику клиники НАО «МУК». Комбинированное использование MALDI-TOF MS профилирования и методов машинного обучения может рассматриваться как перспективная диагностическая модель скрининга населения с целью выявления SARS-CoV-2 и ОРИ.</p> | <p>Предложения для практики являются частично новыми, так как все новые данные являются локальными, полученные для Центрального Казахстана. Результаты проведенного исследования открывают перспективы развития таргетного лечения заболеваний, вызванных вирусами ввиду их быстрой и экономически выгодной диагностики. Экспресс-методика может быть использована для дифференциальной диагностики пациентов, поступивших в стационар по экстренным показаниям с симптомами простуды к основному заболеванию. О чем свидетельствует акт внедрения в клиническую практику клиники НАО «МУК». Комбинированное использование MALDI-TOF MS профилирования и методов машинного обучения может рассматриваться как перспективная диагностическая модель скрининга населения с целью выявления SARS-CoV-2 и ОРИ.</p> |
| <p>10. Качество написания и оформления</p> | <p>Качество академического письма:</p> <p><u>1) высокое;</u> 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p> | <p>Качество академического письма высокое.</p> |
| <p>11. Замечания к диссертации</p> | | <p>Замечаний по представленной диссертационной работе нет</p> |
| <p>12. Научный уровень статей докторманта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты</p> | | <p>-</p> |

