ОТЗЫВ
На автореферат диссертационной работы
Арбатского Михаила Спартаковича
На тему: «Выяснение механизмов развития гетерогенного ответа мезенхимных стромальных клеток на профибротические стимулы с использованием анализа транскриптома единичных клеток»
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.8 «Математическая биология, биоинформатика»

Диссертационное исследование Арбатского М.С. посвящено важной и актуальной проблеме – выявлению молекулярных механизмов гетерогенного ответа мезенхимных стромальных клеток на профибротические стимулы с использованием современных методов анализа транскриптома единичных клеток. Фиброз является финальным патологическим состоянием многих хронических заболеваний, приводящим к дисфункции органов. Понимание роли различных клеточных субпопуляций в развитии фиброза критически важно для разработки новых терапевтических стратегий.

Актуальность и научная значимость

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений. С появлением технологии scRNA-seq открылись принципиально новые возможности для изучения клеточной гетерогенности и динамики клеточных популяций. Применение этой технологии к изучению МСК в условиях профибротического микроокружения является логичным и перспективным направлением исследований.

Научная новизна работы заключается в комплексном биоинформатическом анализе данных scRNA-seq МСК, культивированных в модели профибротического микроокружения. Впервые на уровне единичных клеток продемонстрирована гетерогенность ответа МСК на профибротические сигналы, выявлена субпопуляция клеток, устойчивых к дифференцировке в миофибробласты, и охарактеризованы её транскриптомные особенности. Это важный вклад в понимание биологии МСК и патогенеза фиброза.

Методическая часть

Автор использовал современный и адекватный набор биоинформатических инструментов для анализа scRNA-seq данных. Работа демонстрирует компетентное владение такими пакетами, как Seurat, SCENIC, scVelo, Velocyto, что позволило провести многоуровневый анализ от базовой

кластеризации до реконструкции регуляторных сетей и траекторий развития клеток.

Особого внимания заслуживает оригинальный подход автора к типированию клеток, основанный не только на экспрессии канонических маркеров, но и на анализе активных биологических процессов и регулонов. Этот подход позволил более детально охарактеризовать функциональное состояние выявленных субпопуляций. Применение множественных методов построения траекторий (scVelo, Dynverse) и их интеграция с данными о регулонах (SCENIC) демонстрирует глубокое понимание автором биологических и вычислительных аспектов анализа.

Результаты и выводы

Основные результаты работы хорошо обоснованы и подтверждены данными. Выявление субпопуляции МСК, не дифференцирующейся в миофибробласты и характеризующейся активацией процессов ремоделирования ВКМ, регуляции ангиогенеза и метаболизма липидов, представляет значительный интерес. Идентификация LINC01705 и набора микроРНК, потенциально вовлеченных в регуляцию этой субпопуляции, открывает новые направления для функциональных исследований.

Практическая значимость работы подтверждается получением патента и возможностью применения выявленных маркеров (PDGFRα и др.) для выделения специфических субпопуляций МСК. Это создает основу для дальнейших экспериментальных исследований функциональных свойств этих клеток.

Публикации и апробация

Результаты работы опубликованы в 6 статьях в высокорейтинговых журналах, индексируемых в Web of Science, Scopus и РИНЦ. Публикации в таких журналах, как Experimental and Molecular Medicine (Q1), Cells (Q2), Biomedicines (Q2), свидетельствуют о высоком уровне исследования и его признании международным научным сообществом. Широкая апробация результатов на 19 конференциях, включая международные форумы, подтверждает актуальность и востребованность работы.

Вопросы и замечания

1. В разделе методов указано использование платформы 10x Genomics. Сколько клеток было проанализировано в каждом образце? Какова была глубина секвенирования на клетку? Эти параметры важны для оценки достоверности результатов.

2. При интеграции данных контрольного и профибротического образцов возникли ли batch-эффекты? Как они были скорректированы?

3. Для валидации результатов scRNA-seq автор использовал какие-либо ортогональные методы (например, иммунофлуоресцентное окрашивание, FACS-анализ)?

4. Анализ некодирующих РНК представляет большой интерес. Однако стандартные протоколы 10x Genomics оптимизированы для захвата poly(A)+ РНК. Как это могло повлиять на детекцию некоторых классов нкРНК?

5. Автор выявил транскрипционные факторы, активные в различных кластерах. Планируется ли экспериментальная проверка их роли (например, с помощью технологий редактирования генома)?

6. В работе использованы МСК от «молодых, относительно здоровых доноров». Сколько доноров было включено в исследование? Анализировалась ли межиндивидуальная вариабельность?

Незначительные замечания

В тексте автореферата встречаются отдельные опечатки и стилистические неточности, например, непоследовательное использование терминов «МСК» и «мезенхимные стромальные клетки». Некоторые рисунки перегружены информацией и трудны для восприятия без детального изучения.

Заключение

Несмотря на указанные замечания, которые носят уточняющий характер и не умаляют научной ценности работы, диссертация Арбатского М.С. представляет собой законченное исследование, выполненное на современном методическом уровне с использованием передовых биоинформатических подходов. Работа вносит существенный вклад в понимание механизмов гетерогенного ответа МСК на профибротические стимулы и имеет как фундаментальное, так и прикладное значение.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.8 «Математическая биология, биоинформатика» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным п.2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Арбатский Михаил Спартакович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 «Математическая биология, биоинформатика».

PhD in Biomedical Sciences,
начальник лаборатории эпигенетических методов исследований,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ «ЦСП» ФМБА России)

Светличный Дмитрий Владимирович

Подпис
ученый
ФГБУ «
кандида

Мария Александровна Водянова

«02» м

МП

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), 119121, г. Москва, Погодинская д. 10 стр. 1, https://www.cspfmba.ru/