

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»**

Диссертационная работа Арбатского М.С. посвящена актуальной и важной проблеме современной биоинформатики – анализу данных секвенирования единичных клеток (scRNA-seq) для выявления механизмов гетерогенного ответа мезенхимных стромальных клеток (МСК) на профибротические стимулы. Фибротические заболевания представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему, затрагивающую множество органов и систем организма. Понимание молекулярных механизмов развития фиброза на уровне отдельных клеточных субпопуляций является критически важным для разработки новых терапевтических подходов при риске замещения функциональной ткани соединительной.

Научная новизна и актуальность исследования

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных биоинформатических подходов. Автором впервые проведен комплексный анализ гетерогенности популяции МСК человека в условиях профибротического микроокружения на уровне единичных клеток. Принципиально важным результатом является выявление субпопуляции МСК, которая не дифференцируется в миофибробласты под действием профибротических стимулов, что открывает новые перспективы в понимании патогенеза фиброза.

Особо следует отметить оригинальный подход автора к типированию клеток, сочетающий автоматизированные методы с ручной аннотацией на основе биологических процессов и регулонов. Применение метода построения траекторий развития клеточных популяций (RNA-velocity, псевдовремя) позволило не только идентифицировать субпопуляции, но и установить возможные направления их дифференцировки, что представляет значительный интерес для фундаментальной биологии стволовых клеток.

Методологическая проработанность

Автор продемонстрировал глубокое владение современным инструментарием биоинформатического анализа scRNA-seq данных. В работе

использован широкий спектр методов: от стандартных этапов контроля качества и нормализации до продвинутых подходов анализа регуляторных сетей (SCENIC), построения траекторий развития (scVelo, Dynverse) и идентификации некодирующих РНК, участвующих в регуляции фиброза. Комплексное применение различных пакетов (Seurat, SCENIC, scVelo, SingleR) и интеграция данных из нескольких образцов свидетельствуют о высокой квалификации автора.

Практическая значимость

Практическая ценность работы подтверждается получением патента РФ №2766707 на средство для лечения фиброза тканей на основе компонентов секрета МСК. Идентификация поверхностных маркеров (PDGFR α , LIMS2, CRIM1, CDH2) для разделения субпопуляций МСК методом клеточного сортирования создает основу для дальнейших экспериментальных исследований и потенциальной разработки клеточных технологий. Выявленные микроРНК (hsa-mir-29c, hsa-mir-129 и др.) и длинная некодирующая РНК LINC01705 представляют интерес как потенциальные терапевтические мишени.

Апробация и публикации

Результаты работы опубликованы в 6 статьях в высокорейтинговых международных журналах, включая *Experimental and Molecular Medicine* (IF=12.9), *Cells* (IF=5.2), *Biomedicines* (IF=3.9), что свидетельствует о высоком уровне обобщения и признании научным сообществом. Материалы диссертации представлены на 19 международных и всероссийских конференциях. Особо следует отметить внедрение результатов в учебный процесс магистерской программы «Регенеративная биомедицина».

Замечания и вопросы

1. В автореферате недостаточно подробно описаны критерии отбора высоковариабельных генов для последующего анализа. Какие пороговые значения использовались при фильтрации?

2. При анализе регулонов автор фокусируется на отдельных транскрипционных факторах. Было бы интересно увидеть более системный анализ взаимодействий между регулонами разных кластеров.

3. Для LINC01705 проведен биоинформатический анализ взаимодействия с белками и микроРНК. Планируется ли экспериментальная валидация этих взаимодействий?

4. В работе использованы МСК подкожной жировой ткани от молодых относительно здоровых доноров. Насколько, по мнению автора, полученные

результаты могут быть экстраполированы на МСК других тканевых источников или на клетки пожилых доноров?

5. При интеграции образцов сравнивались режимы CCA, RPCA и SCTransform. Какой метод показал наилучшие результаты и почему был выбран для финального анализа?

Заключение

Несмотря на некоторые замечания, получено очень хорошее впечатление от проведенного исследования, диссертационная работа Арбатского М.С. представляет собой завершённое научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне. Работа соответствует 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 именно следующим ее направлениям: «Компьютерная системная биология», «Разработка и применение новых вычислительных алгоритмов для анализа экспериментальных данных в биологии и медицине», «Разработка и применение методов машинного обучения и искусственного интеллекта для анализа и прогнозирования свойств биологических объектов на основе анализа больших биомедицинских данных», а также критериям, определенным п.2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, диссертация оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Считаю, что диссертация Арбатского Михаила Спартаковича «Выяснение механизмов развития гетерогенного ответа мезенхимных стромальных клеток на профибротические стимулы с использованием анализа транскриптома единичных клеток» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 «Математическая биология, биоинформатика».

Доктор биологических наук,

Профессор ФГУ МГУ имени М.В. Ломоносова

Сенотурсова Светлана Валентиновна

С.В. Сенотурсова
Светлана Валентиновна

Зам. декана факультета

С.В.