

**ОТЗЫВ официального оппонента
на (о) диссертацию(и) на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Арбатского Михаила Спартаковича
на тему: «Выяснение механизмов развития гетерогенного ответа
мезенхимных стромальных клеток на профибротические стимулы с
использованием анализа транскриптома единичных клеток»
по специальности 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика**

Диссертационная работа М.С. Арбатского посвящена исследованию механизмов гетерогенного ответа мезенхимных стромальных клеток (МСК) человека на профибротические стимулы. Работа выполнена с использованием транскриптомного профилирования единичных клеток (scRNA-seq) и современных вычислительных методов анализа. Диссертация изложена на 223 страницах, содержит 49 рисунков и 26 таблиц; список литературы включает 255 источников; заявлено 6 публикаций по теме работы.

Актуальность темы

Проблема фиброза различных органов остается одной из наиболее значимых в современной медицине. Существенный вклад в развитие фибротических процессов вносят миофибробласты, формирующиеся из различных клеточных источников, включая МСК. Поэтому понимание молекулярных механизмов дифференцировки МСК и выявление субпопуляций, различающихся по профибротическому потенциалу, имеет фундаментальное и прикладное значение.

Использование технологии scRNA-seq позволяет перейти от усредненных популяционных характеристик к анализу клеточной гетерогенности, что принципиально важно для интерпретации поведения МСК в патологическом микроокружении. Таким образом, выбранная тема является безусловно актуальной и соответствует современному уровню развития математической биологии и биоинформатики.

Степень обоснованности положений и достоверность результатов

Работа базируется на использовании современных программных инструментов (Cell Ranger, Seurat, SCANPY, scVelo, Dynverse и др.), а также

на применении методов кластеризации, снижения размерности, анализа дифференциальной экспрессии, реконструкции траекторий развития, анализа регуляторных сетей и RNA-velocity. Представленные результаты воспроизводимы в рамках используемых вычислительных методов и основаны на корректных алгоритмических подходах. Положения, выносимые на защиту, логически вытекают из проведенного анализа и в целом подтверждаются представленными данными.

Научная новизна

Научная новизна работы заключается в комплексном анализе гетерогенности МСК в профибротической модели с применением методов анализа одиночных клеток, реконструкции псевдовремени и RNA-velocity, а также в попытке интеграции данных о транскрипционных факторах и некодирующих РНК. Полученные результаты расширяют представления о пластичности МСК и их роли в регуляции фиброза.

Вопросы и замечания

1. Методологические замечания:

1.1. В таблицах 7–9 критерии отбора дифференциально экспрессирующихся генов задаются через различные пороги $\text{avg_log}_2\text{FC}$ (0.6, 0.4, 0.25), при этом статистические параметры (p -value, $p_{\text{adj}}/\text{FDR}$, способ коррекции на множественные сравнения) не обозначены; варьирование порогов log_2FC без детального методологического обоснования затрудняет сопоставимость результатов между разделами и требует пояснения логики выбора конкретных значений порогов.

1.2. На рисунках 34–36 представлены “дифференциально экспрессирующиеся гены”, однако не приведены конкретные значения p -value ($p_{\text{adj}}/\text{FDR}$), подтверждающие стат. значимость их дифференциальной экспрессии. Проводилась ли корректировка на множественные сравнения и, если нет, чем это методологически обосновано?

1.3. В разделе 3.5 *Вклад нкРНК в формирование устойчивости к развитию фиброза* (стр. 180) приводится критерий p -value < 0.001 без обсуждения

поправки на множественные сравнения. Проводилась ли такая поправка и, если нет, чем это методологически обосновано?

1.4. В начале главы 3 («Клеточная модель», стр. 145) значительная часть текста посвящена описанию экспериментальных процедур, что структурно приближает данный фрагмент к разделу «Материалы и методы». Его расположение в разделе «Результаты и их обсуждение» кажется нецелесообразным.

1.5. На рисунке 26 («Протокол анализа данных scRNA-seq», стр. 139) представлена схема, визуально соответствующая материалам с сайта 10x Genomics (<https://www.10xgenomics.com/>), однако ссылка на источник отсутствует. Является ли рисунок авторской переработкой, и если использованы внешние материалы, как обеспечена корректность их цитирования?

2. Редакционные замечания:

2.1. В тексте используется неоднородная терминология («миРНК» и «микроРНК», стр. 179).

2.2. Часто приводятся специфические термины без пояснения («Barcode Rank Plot», стр. 139; «Downstream анализ», стр. 175; «Paga plot», стр. 175), что не позволяет неспециалисту понять, какой метод анализа использовался.

2.3. Текст диссертации в целом написан небрежно, присутствуют многочисленные пунктуационные и грамматические ошибки, неполные предложения (например, «В первом повторе. Секвенирование...», стр. 136; «Среднее число чтений на образец составило.», стр. 136; «баркоды ассоциированные...», стр. 140; и т.п.).

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. 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 пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора 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.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,

Доцент Центра Биомедицинских технологий Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»

Храмеева Екатерина Евгеньевна

20.02.2026

Екатерина Храмеева Е.Е.

РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА
КАДРОВОГО АДМИНИСТРИР
Гук О.С.

Контактные данные:

тел. +7(903)202397, e-mail: e.khrameeva@skoltech.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

1.5.8 Математическая биология, биоинформатика

Адрес места работы:

121205, г. Москва, ул. Большой бульвар, д. 30, стр. 1

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», Центр Биомедицинских технологий

Тел.: +7(495)2801481; e-mail: e.khrameeva@skoltech.ru