

## ТРАНСКРИПТОМИКА ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК В ИССЛЕДОВАНИИ РАКА ПРОСТАТЫ

Акрамова Э.Р., Шарифьянова Ю.В., Гайнуллина Д.Х.,  
Шмелькова П.Н., Калимуллина Л.И., Павлов В.Н., Еникеева К.И.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

**Резюме.** Цель исследования – проанализировать современные достижения в области транскриптомных технологий, ориентированных на анализе единичных клеток с акцентом на их применение в исследовании опухолевого микроокружения и иммунного ландшафта при раке предстательной железы (РПЖ). Были проанализированы научные базы данных PubMed, Medline, Web of Science, Embase. РПЖ – злокачественное новообразование, зависящее от гормонов андрогенного происхождения, которое поражает мочеполовую систему мужчин. Данные показывают, что у мужчин младше 40 лет РПЖ встречается крайне редко, в то время как наибольшее количество случаев наблюдается в возрастной группе от 50 до 70 лет. На сегодняшний день РПЖ является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди мужчин и представляет собой одну из основных причин смертности от рака. Согласно данным Глобальной онкологической обсерватории (GCO), в 2022 году по всему миру было зарегистрировано 1 467 854 новых случая РПЖ, что привело к 397 430 летальным исходам, связанным с этим заболеванием. РПЖ занимает четвертое место по заболеваемости и второе по смертности среди всех онкологических заболеваний у мужчин. В России РПЖ занимает вторую позицию по заболеваемости среди всех видов рака у мужчин, с зарегистрированными 52 712 случаями на 2022 год, и четвертую по смертности, с 14 635 случаями. Глубокое понимание механизмов патогенеза и прогрессирования РПЖ имеет ключевое значение для эффективной диагностики и разработки методов лечения. В обзоре представлен анализ транскриптомных технологий в разрешении единичных клеток в изучении клеточной гетерогенности при РПЖ. Также подробно представлена методология анализа, охарактеризована клеточная гетерогенность при РПЖ, описаны современные исследования в области транскриптомики единичных клеток при раке простаты, а также обозначены перспективные направления применения полученных результатов в клинической практике. Результаты исследований в этой области имеют значительный потенциал для использования в качестве прогностических, так и диагностических маркеров опухолевых процессов. Таким образом, работа подчеркивает важность изучения клеточной гетерогенности для совершенствования методов диагностики и терапии рака простаты. Технологии исследования транскриптома единичных клеток предоставляют уникальные возможности для углубленного понимания молекулярных и клеточных меха-

### Адрес для переписки:

Акрамова Элина Ринатовна  
Институт урологии и клинической онкологии  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
450083, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа,  
ул. Шафиева, 2, корп. 5.  
Тел.: 8 (996) 256-98-57.  
E-mail: erakramova@bashgmu.ru

### Address for correspondence:

Elina R. Akramova  
Institute of Urology and Clinical Oncology,  
Bashkir State Medical University  
2 Shafiev St, Bldg 5  
Ufa, Republic of Bashkortostan  
450083 Russian Federation  
Phone: +7 (996) 256-98-57.  
E-mail: erakramova@bashgmu.ru

### Образец цитирования:

Э.Р. Акрамова, Ю.В. Шарифьянова, Д.Х. Гайнуллина,  
П.Н. Шмелькова, Л.И. Калимуллина, В.Н. Павлов,  
К.И. Еникеева «Транскриптомика единичных клеток  
в исследовании рака простаты» // Медицинская  
иммунология, 2025. Т. 27, № 5. С. 935-944.  
doi: 10.15789/1563-0625-SCT-3214

© Акрамова Э.Р. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

E.R. Akramova, Yu.V. Sharifyanova, D.Kh. Gainullina,  
P.N. Shmelkova, L.I. Kalimullina, V.N. Pavlov, K.I. Enikeeva  
“Single cell transcriptomics in prostate cancer research”,  
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,  
2025, Vol. 27, no. 5, pp. 935-944.  
doi: 10.15789/1563-0625-SCT-3214

© Akramova E.R. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-SCT-3214

низмов, лежащих в основе иммунного ответа при онкологических заболеваниях. Полученные данные могут стать основой для развития новых направлений в фундаментальной иммунологии, разработки инновационных терапевтических стратегий и внедрения персонализированного подхода к лечению рака простаты, что открывает перспективы для повышения эффективности терапии.

*Ключевые слова:* рак, простата, транскриптомика, секвенирование, scRNAseq, РНК, ДНК

## SINGLE CELL TRANSCRIPTOMICS IN PROSTATE CANCER RESEARCH

Akramova E.R., Sharifyanova Yu.V., Gainullina D.Kh., Shmelkova P.N., Kalimullina L.I., Pavlov V.N., Enikeeva K.I.

*Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation*

**Abstract.** The objective of our study was to review current advances in transcriptome technologies focused on single cell analysis with emphasis on their application in the study of the tumor microenvironment and immune landscape in prostate cancer (PCa). PubMed, Medline, Web of Science, and Embase scientific databases were analyzed. PCa is an androgen hormone-dependent malignant neoplasm that affects the male genitourinary system. Evidence shows that, in men under 40 years of age, PCa is extremely rare, while the highest number of cases occurs in the 50 to 70 age group. Today, PCa is one of the most common cancers among men and represents one of the leading causes of cancer-related deaths. According to the Global Cancer Observatory (GCO), there were 1,467,854 new cases of cancer worldwide in 2022, resulting in 397,430 deaths associated with the disease. PCa ranks fourth in terms of incidence and second in terms of mortality among all cancers in men. In Russia, PCa ranks second in incidence among all cancers in men, with 52,712 cases registered as of 2022, and fourth in mortality, with 14,635 cases. A thorough understanding of the mechanisms of the pathogenesis and progression of PCa is key to effective diagnosis and treatment development. This review presents an analysis of transcriptome-based techniques in single-cell resolution for studying cellular heterogeneity in PCa. The methodology of the analysis is also presented in detail, cellular heterogeneity in PCa is characterized, current research in the field of single cell transcriptomics in PCa is described, and promising applications of the results in clinical practice are also outlined. The results of research in this area have significant potential for use as both prognostic and diagnostic markers of tumor processes. Thus, the work emphasizes the importance of studying cellular heterogeneity to improve the methods of PCa diagnostics and therapy. Technologies for studying the transcriptome of single cells provide unique opportunities for in-depth understanding of the molecular and cellular mechanisms underlying the immune response in cancer. The data obtained may become the basis for the development of new directions in fundamental immunology, the development of innovative therapeutic strategies and a personalized approach to prostate cancer treatment, which opens prospects for improving the efficiency of treatment.

*Keywords:* cancer, prostate, transcriptomics, sequencing, single-cell RNA, RNA, DNA

Источник финансирования: программа стратегического академического лидерства БГМУ «Приоритет-2030».

### Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является самым распространенным злокачественным заболеванием среди мужчин во всем мире и одной из основных причин их смертности от рака [32]. РПЖ представляет собой клинически разнообразное заболевание. У некоторых пациентов выявляются опухоли низкого

риска, тогда как у других диагностируется заболевание высокого риска с вероятностью рецидива, даже после применения современных методов лечения, таких как робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РПЭ), андроген-депривационная и лучевая терапии.

Существует необходимость в более глубоком понимании и изучении биологии микроокружения РПЖ [13].

Технологии экспрессии генов на уровне отдельных клеток сделали возможным анализ тысяч клеток в одном образце, что позволило глуб-

же понять гетерогенность опухолевых клеток и сложную систему образования микроокружения злокачественной опухоли предстательной железы.

Для установления прогрессии злокачественной опухоли простаты важно иметь представление о конкретных типах клеток, образующих рак простаты. Решение этой задачи оказалось возможным в результате разработки и применения технологий секвенирования РНК (RNA-seq) единичных клеток (scRNA-seq) или отдельных ядер – эффективного инструмента для понимания роли клеток разных типов в прогрессировании рака простаты. Эти технологии позволяют представить распределение клеток конкретного типа, анализируя экспрессию генов в контексте тканевой структуры или крови.

#### **Методы и подходы в транскриптомике единичных клеток**

РНК-секвенирование единичных клеток включает несколько этапов [3, 4, 14, 16, 24, 31, 33].

##### **1. Получение изолированных отдельных клеток**

Изолирование одиночных клеток биологического образца заключается в разделении клеток или их ядер в пространстве. Для этого обычно используют клеточные сортеры, такие как CytoFLEX SRT (США), MACSQuant<sup>®</sup> Tyto (Германия), S3e Cell Sorter – Bio-Rad (США) от различных коммерческих компаний [28, 37] или систему 10X Genomics (США), принцип работы которой заключается в том, что клетки связываются по одной с особыми гранулами в специальном микрофлюидном устройстве, а полученные комплексы затем упаковываются в отдельные масляные капли для дальнейшего анализа [41].

Также одним из решений изолирования чистых популяций клеток является микродиссекция с лазерным захватом. Этот подход позволяет работать с образцами фиксированной ткани или культурами фиксированных клеток, используя прямую визуализацию под микроскопом [8]. Микроскоп, оснащенный лазером, позволяет аккуратно иссекать выбранные участки ткани, которые затем собираются в пробирку. Изолированные фрагменты могут быть использованы для дальнейшего анализа, включая исследования РНК, ДНК и протеомные исследования.

##### **2. Подготовка и амплификация нуклеиновых кислот**

Состоит из несколько этапов:

1. Изолированные единичные клетки подвергаются лизису для максимального извлечения молекул РНК.

2. Для специфического анализа полиаденилированных мРНК и предотвращения захвата

рибосомной РНК обычно применяются поли(Т)-праймеры. Анализ неполиаденилированных мРНК, как правило, более сложен и требует специальных протоколов [10, 30].

3. После этого поли(Т)-праймированная мРНК преобразуется в комплементарную ДНК (кДНК) с использованием обратной транскриптазы. В зависимости от протокола scRNA-seq к праймерам для обратной транскрипции могут добавляться дополнительные нуклеотидные последовательности, такие как адаптеры для NGS-платформ, уникальные молекулярные идентификаторы для точной маркировки отдельных молекул мРНК и последовательности, сохраняющие информацию о клеточном происхождении [17].

4. Затем небольшие объемы кДНК амплифицируются либо с помощью ПЦР, либо, в некоторых случаях, с использованием транскрипции *in vitro*.

5. Подготовка библиотек, заключающаяся в маркировке нуклеотидным штрих-кодом для сохранения информации о клеточном происхождении [6].

##### **3. Высокопроизводительное секвенирование**

Следующим этапом после изоляции клеток является подготовка РНК к секвенированию.

Этот процесс включает в себя получение кДНК и ее расщепление на считываемые фрагменты, что похоже на стандартную подготовку к NGS-секвенированию, но с некоторыми изменениями. Ключевым отличием является необходимость индивидуальной маркировки каждой клетки, так как кДНК всех выделенных клеток затем необходимо объединить для достижения высокой производительности. Поэтому в каждую лунку планшета или на каждую гранулу, используемую в капельной технологии изоляции клеток, добавляют уникальные олигонуклеотидные метки, синтезированные комбинаторным методом. После получения большого объема считываний фрагментов целевой кДНК, программное обеспечение позволяет распознавать подмножества этих считываний (ридов), относящиеся к единичным клеткам [42].

##### **4. Анализ данных**

Данные экспериментов scRNA-seq имеют ряд особенностей, которые требуют специальных подходов к биоинформатике.

После проведения предварительной обработки данных, направленной на извлечение биологической информации и описание исследуемой биологической системы, осуществляется комплексный анализ. Этот анализ включает несколько ключевых этапов [26]:

1. Кластеризация клеток и построение траекторий дифференцировки — выявление групп клеток на основе схожести их транскриптомных профилей и определение путей их дифференцировки в процессе развития. В результате формируются группы клеток, объединенные общими паттернами экспрессии генов, что служит основой для дальнейшего биологического анализа [15, 26]. Кластеризация данных позволяет не только идентифицировать уже известные типы клеток, характеризующиеся специфическими генами-маркерами, но и выявлять новые, ранее не описанные клеточные популяции. Этот подход открывает возможности для более глубокого понимания клеточного разнообразия и обнаружения уникальных биологических особенностей, которые могут быть упущены при использовании традиционных методов анализа. Кластеризация клеток представляет собой один из ключевых этапов анализа single cell данных и часто служит первым значимым промежуточным результатом.

Анализ дифференциальной экспрессии генов — идентификация генов, уровень экспрессии которых значимо различается между различными клеточными популяциями, что позволяет выявить молекулярные механизмы, лежащие в основе их функциональных различий. Анализ дифференциальной экспрессии позволяет выявить, как различные клеточные популяции изменяют свою транскрипционную активность в ответ на конкретные экспериментальные условия. Это помогает понять молекулярные механизмы, лежащие в основе клеточных реакций, и выделить ключевые гены, которые могут играть важную роль в этих процессах.

2. Исследование межклеточных взаимодействий — изучение коммуникации между клетками, включая анализ сигнальных путей и молекулярных сетей, которые регулируют клеточное поведение и координацию в системе.

3. Оценка динамики клеточного цикла — мониторинг изменений в прохождении клетками различных фаз клеточного цикла, что позволяет понять закономерности пролиферации и дифференцировки в контексте изучаемой биологической системы.

Таким образом, данные подходы не только углубляют понимание генной регуляции, но и связывают ее с клеточной гетерогенностью, что позволяет получить более полную картину биологических процессов на уровне отдельных клеток [26].

#### **Клеточная гетерогенность при раке простаты**

В последние годы метод секвенирования РНК единичных клеток (scRNA-seq) находит все более широкое применение в различных научных дис-

циплинах, таких как иммунология, молекулярная биология и онкология.

Метод scRNA-seq открыл новые горизонты для одновременного анализа тысяч клеток в образце, что позволило выявить гетерогенность и сложность опухолевых клеток [1, 21, 35]. Этот подход также предоставляет уникальные возможности для изучения регуляции, эволюции и взаимодействий отдельных клеток [9, 19, 35, 36, 38]. Понимание клеточной коммуникации и эволюции является важным шагом к осознанию роли различных компонентов опухоли и ее микроокружения, а также к формированию сети их взаимодействия [18].

Метод scRNA-seq становится все более популярным, его использование в исследованиях РПЖ ограничивается не только циркулирующими опухолевыми клетками, но и иммортализованными клеточными линиями [22]. Применение scRNA-seq в изучении гетерогенности РПЖ позволяет создавать подробные клеточные транскрипционные профили, что в дальнейшем может помочь предсказать сигнальные пути и прояснить процессы дифференцировки, функций и развития клеток [18].

Опухолевая ткань предстательной железы состоит из раковых клеток, стромальных клеток (включая фибробласты, связанные с опухолью — cancer-associated fibroblasts (CAF), гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток и перицитов) и иммунных клеток (миелоидные клетки: CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клетки, NK-клетки и В-клетки). CAF обычно расположены на границах опухоли. Гладкомышечные клетки, перициты и эндотелиальные клетки участвуют в формировании микрососудов. Микроокружение опухоли (ТМЕ) характеризуется иммуносупрессией: увеличением миелоидных клеток, снижением Т-клеток, активацией Treg, увеличением количества обедненных CD56DIM NK-клеток и активацией В-клеток [22].

На данный момент актуальной задачей является углубленное изучение микроокружения опухоли предстательной железы. Это направление может открыть новые перспективы для идентификации терапевтических мишеней и разработки эффективных методов лечения [32].

L. de Vargas Roditi et al. выявили в микроокружении опухоли простаты пять фенотипов Т-клеток (CD3<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>) и пять фенотипов макрофагов (CD68<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>). Также были обнаружены три гранулоцитарных (CD24<sup>+</sup>/CD15<sup>+</sup>), один стромальный (SMA<sup>+</sup>, S100A4<sup>+</sup>), один В-клеточный (CD20<sup>+</sup>) и один эндотелиальный (CD31<sup>+</sup>) метакластеры. Эти метакластеры со-

держали разнообразные клетки, характерные для большинства пациентов [5].

Исследование М.С. Haffner показало, что большинство метастатических поражений при mCRPC (метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, являющимся агрессивной формой заболевания, которое не поддается хирургическому вмешательству и гормонотерапии и распространяющееся за пределы предстательной железы) сохраняют дифференцировку по линии предстательной железы, характеризующийся экспрессией маркеров эпителия предстательной железы: AR (андрогеновый рецептор), NKX3.1 и PSA (простатический специфический антиген) [2, 11, 20]. Однако терапия может вызывать изменения клеточной дифференцировки, приводящие к резистентности [11]. У пациентов с mCRPC наблюдалась потеря экспрессии AR и усиление нейроэндокринной дифференцировки, что указывает на фенотипическую пластичность опухолей [2]. Эти данные позволяют классифицировать mCRPC на подгруппы, определяемые экспрессией AR, его генов-мишеней и нейроэндокринных маркеров [11].

Исследование, проведенное В. Dong et al., показало, что повторная кластеризация эпителиальных клеток из каждой опухоли в сочетании с анализом тепловой карты позволяет выделить субкластеры эпителиальных клеток в каждом образце. Эти субкластеры характеризовались высокой экспрессией маркеров люминальных клеток, таких как KRT8 и KRT18. В то же время экспрессия генов, связанных с базальными клетками, нейроэндокринными (NE) и андрогенными (AR) сигналами, демонстрировала заметную гетерогенность как внутри опухоли, так и между различными опухолями [7].

#### Single cell и рак простаты: текущие исследования

В исследовании В. Zhang et al. было показано, что базальные и промежуточные эпителиальные клетки экспрессируют гены, связанные с прогрессированием РПЖ, включая гены *PIGR*, *MMP7* и *AGR2*. Анализ продемонстрировал, что люминальные эпителиальные клетки могут служить предшественниками, дифференцируясь в базальные или промежуточные. Онкогенные пути, такие как катаболизм липидов и метаболизм жирных кислот, активны в этих клетках. Также обнаружено их тесное взаимодействие с нервными клетками, что может способствовать периневральной инвазии при РПЖ [39].

У. Ou et al. исследовали девять генов, ассоциированных с макрофагами M2 (*SMOC2*, *PLPP1*, *HES1*, *STMN1*, *GPR160*, *ABCG1*, *MAZ*, *MYC*, *EPSCAM*), как потенциальные прогностические

маркеры. Используя данные RNA-seq из когорты TCGA-PRAD (496 опухолевых и 52 нормальных образцов), полученные из информационного портала Genomic Data Commons (GDC) (<https://portal.gdc.cancer.gov>) в атласе Tumor Cancer Genomic Atlas (TCGA), а также наборы данных GSE54691 и GSE116918. Авторы провели анализ дифференциально экспрессируемых генов, иммунной и стромальной оценки, а также изучили чистоту опухоли и инфильтрацию иммунных клеток. Дополнительно был проанализирован транскриптом единичных клеток из GSE137829. Результаты подтвердили, что макрофаги M2 способствуют пролиферации, инвазии и миграции клеток РПЖ [27].

J.C. Siefert et al. провели транскриптомный анализ единичных клеток резидентных макрофагов РПЖ человека, в результате чего были выявлены три различные популяции в пораженной простате. Удивительно, но не было обнаружено значительных различий между макрофагами, выделенными из опухолевых и неопухолевых участков образцов, полученных при простатэктомии. Хотя в опухолевой ткани были идентифицированы маркеры – CD68, PLAC8, CD2017, связанные с классическими фенотипами макрофагов M1 и M2, они не оказались ключевыми факторами, определяющими уникальные подтипы макрофагов [31].

W. Liu et al. с помощью scRNA-seq выделили кластер клеток, ассоциированных с фибробластами опухоли (CAF), состоящий из 783 клеток и определили 183 маркерных гена. Анализ межклеточной коммуникации выявил активное взаимодействие CAF с иммунными клетками. На основе 7 генов (*ASPEN*, *AEBP1*, *ALDH1A1*, *BGN*, *COL1A1*, *PAGE4*, *RASD1*) разработана модель прогноза безрецидивной выживаемости (bRFS), валидированная на четырех когортах с использованием bulk РНК-секвенирования. Группа высокого риска по этой модели характеризовалась иммуносупрессивным микроокружением с повышенным уровнем M2-макрофагов, сниженным количеством плазматических и CD8<sup>+</sup>Т-клеток и меньшей эффективностью иммунотерапии. Неконтролируемая кластеризация выявила три подтипа CAF: миофибробластоподобные (myCAFs), иммунные и воспалительные (iCAF) и антигенпрезентирующие (apCAFs) [23].

Исследование I. Heidegger et al. с использованием scRNA-seq выявило 27 подтипов клеток, включая эндотелиальные клетки с артериальными, венозными и ангиогенными сигналами. Артериальные опухолевые эндотелиальные клетки (ОЭК) экспрессируют ген *CXCL12* на высоком уровне по сравнению с другими клетками

опухолевого микроокружения рака простаты, что связано с негативной прогностической ролью. Установлено взаимодействие *CXCL12* с рецептором *CXCR4* на ангиогенных клетках. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* подтвердили роль *CXCL12* как мишени: ингибитор *CXCR4*-AMD3100 снижал плотность и количество сосудов, пролиферацию и миграцию ОЭК. Результаты указывают на *CXCR4/CXCL12* как потенциальную мишень для подавления ангиогенеза при РПЖ [12].

Z. Sun et al. в 2024 году предоставили новые идеи для борьбы с РПЖ и улучшения клинических результатов, тем самым открывая новые возможности для индивидуальных альтернатив лечения. Была разработана инновационная прогностическая модель, заключающаяся в модификации гистонов и высокой прогностической эффективностью гена *YWHAN* в качестве возможных диагностических и терапевтических биомаркеров РПЖ [34].

#### **Перспективы и прикладное значение исследований транскриптома единичных клеток при раке простаты**

Методы транскриптомики применяют для создания атласов экспрессии генов в любых тканевых компартментах РПЖ, описывающих дорожную карту прогрессирования опухоли качественным и количественным образом [25].

Секвенирование РНК единичных клеток в исследованиях рака может быть использован для идентификации редких субпопуляций и циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК); в определении гетерогенности опухоли и механизмов, связанных с онкогенезом, прогрессированием, метастазированием, эволюцией, рецидивом и резистентностью к терапии [40, 43].

Интегрируя клиническую патологическую информацию и данные секвенирования единичных клеток, можно расшифровать новые диагностические и прогностические биомаркеры и потенциально терапевтически значимые типы или состояния клеток [29].

Например, в исследовании J.C. Siefert et al. генетические маркеры, специфично ассоциированные с каждым кластером макрофагов, были

использованы для создания генетической сигнатуры, которая оказалась тесно связанной как с безрецидивной, так и с метастазированной выживаемостью. Эти результаты подчеркивают важность тканеспецифичных подтипов макрофагов в опухолевом микроокружении для прогрессирования РПЖ и демонстрируют полезность профилирования транскриптомики единичных клеток в образцах опухолей человека как стратегии для разработки генетических классификаторов, способствующих прогнозированию течения заболевания у пациентов [31].

Предсказать эффективно прогноз при РПЖ, а также послужить индикатором для иммунотерапии позволяет сигнатура, полученная от САФ (кластер клеток, ассоциированных с фибробластами опухоли), стимулирующие ремоделирование внеклеточного матрикса, рост раковых клеток и ангиогенез, что приводит к ухудшению прогноза заболевания. Проведенное исследование также выявило три субпопуляции САФ с различными функциями в контексте РПЖ [23].

#### **Выводы**

Исследования транскриптома единичных клеток (scRNA-seq) при РПЖ открывают новые перспективы для понимания опухолевой биологии и разработки персонализированных подходов к лечению. Кроме того, scRNA-seq позволяет анализировать гетерогенность клеток в пределах одной опухоли, выявляя различные подтипы раковых клеток, которые могут иметь разные молекулярные профили и иммунный ответ на лечение, а также может помочь выявить механизмы резистентности к терапии, позволяя исследовать, как отдельные единичные клетки адаптируются к лечению и какие молекулярные пути активируются. Анализ транскриптома единичных клеток может привести к открытию новых биомаркеров для диагностики и прогноза РПЖ. Сравнение транскриптомов клеток на разных стадиях заболевания может дать представление о том, как рак прогрессирует и какие молекулярные изменения происходят в ходе этого процесса.

#### **Список литературы / References**

1. Azizi E., Carr A.J., Plitas G., Cornish A.E., Konopacki C., Prabhakaran S., Nainys J., Wu K., Kisieliovas V., Setty M., Choi K., Fromme R.M., Dao P., McKenney P.T., Wasti R.C., Kadaveru K., Mazutis L., Rudensky A.Y., Pe'er D. Single-Cell Map of Diverse Immune Phenotypes in the Breast Tumor Microenvironment. *Cell*, 2018, Vol. 174, no. 5, pp. 1293-1308.
2. Beltran H., Hruszkewycz A., Scher H.I., Hildesheim J., Isaacs J., Yu E.Y., Kelly K., Lin D., Dicker A., Arnold J., Hecht T., Wicha M., Sears R., Rowley D., White R., Gulley J.L., Lee J., Diaz Meco M., Small E.J., Shen M., Knudsen K., Goodrich D.W., Lotan T., Zoubeidi A., Sawyers C.L., Rudin C.M., Loda M., Thompson T., Rubin M.A.,

Tawab-Amiri A., Dahut W., Nelson P.S. The role of lineage plasticity in prostate cancer therapy resistance. *Clin. Cancer Res.*, 2019, Vol. 25, no. 23, pp. 6916-6924.

3. Cao Y., Zhu S., Yu B., Yao C. Single-cell RNA sequencing for traumatic spinal cord injury. *FASEB J.*, 2022, Vol. 36, no. 12, e22656. doi: 10.1096/fj.202200943R.

4. Chen G., Ning B., Shi T. Single-cell RNA-Seq technologies and related computational data analysis. *Front. Genet.*, 2019, Vol. 10, 317. doi: 10.3389/fgene.2019.00317.

5. De Vargas Roditi L., Jacobs A., Rueschoff J.H., Bankhead P., Chevrier S., Jackson H.W., Hermanns T., Fankhauser C.D., Poyet C., Chun F., Rupp N.J., Tschaebunin A., Bodenmiller B., Wild P.J. Single-cell proteomics defines the cellular heterogeneity of localized prostate cancer. *Cell Rep. Med.*, 2022, Vol. 3, no. 4, 100604. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100604.

6. Donati G. The niche in single-cell technologies. *Immunol. Cell Biol.*, 2016, Vol. 94, no. 3, pp. 250-255.

7. Dong B., Miao J., Wang Y., Luo W., Ji Z., Lai H., Zhang M., Cheng X., Wang J., Fang Y., Zhu H.H., Chua C.W., Fan L., Zhu Y., Pan J., Wang J., Xue W., Gao W.Q., Single-cell analysis supports a luminal-neuroendocrine transdifferentiation in human prostate cancer. *Commun. Biol.*, 2020, Vol. 3, no. 1, 778. doi: 10.1038/s42003-020-01476-1.

8. Emmert-Buck M.R., Bonner R.F., Smith P.D., Chuaqui R.F., Zhuang Z., Goldstein S.R., Weiss R.A., Liotta L.A. Laser capture microdissection. *Science*, 1996, Vol. 274, no. 5, pp. 998-1001.

9. Enikeeva K., Rafikova G., Sharifyanova Y., Mulyukova D., Vanzin A., Pavlov V. Epigenetics as a Key Factor in Prostate Cancer. *Adv. Biol.*, 2024, Vol. 8, no. 5, e2300520. doi: 10.1002/adbi.202300520.

10. Fan X., Zhang X., Wu X., Guo H., Hu Y., Tang F., Huang Y. Single-cell RNA-seq transcriptome analysis of linear and circular RNAs in mouse preimplantation embryos. *Genome Biol.*, 2015, Vol. 16, no. 1, 148. doi: 10.1186/s13059-015-0706-1.

11. Haffner M.C., Zwart W., Roudier M.P., True L.D., Nelson W.G., Epstein J.I., De Marzo A.M., Nelson P.S., Yegnasubramanian S. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.*, 2021, Vol. 18, no. 2, pp. 79-92.

12. Heidegger I., Fotakis G., Offermann A., Goveia J., Daum S., Salcher S., Noureen A., Timmer-Bosscha H., Schäfer G., Walenkamp A., Perner S., Beatovic A., Moisse M., Plattner C., Krogsdam A., Haybaeck J., Sopper S., Thaler S., Keller M.A., Klocker H., Trajanoski Z., Wolf D., Pircher A. Comprehensive characterization of the prostate tumor microenvironment identifies CXCR4/CXCL12 crosstalk as a novel antiangiogenic therapeutic target in prostate cancer. *Mol. Cancer*, 2022, Vol. 21, no. 1, 132. doi: 10.1186/s12943-022-01597-7.

13. Held-Warmkessel J. Treatment of advanced prostate cancer. *Semin. Oncol. Nurs.*, 2001, Vol. 17, no. 2, pp. 118-128.

14. Hwang B., Lee J.H., Bang D. Single-cell RNA sequencing technologies and bioinformatics pipelines. *Exp. Mol. Med.*, 2018, Vol. 50, no. 8, pp. 1-14.

15. Islam S., Zeisel A., Joost S., La Manno G., Zajac P., Kasper M., Lönnerberg P., Linnarsson S. Quantitative single-cell RNA-seq with unique molecular identifiers. *Nat. Methods*, 2014, Vol. 11, no. 2, pp. 163-166.

16. Jovic D., Liang X., Zeng H., Lin L., Xu F., Luo Y. Single-cell RNA sequencing technologies and applications: A brief overview. *Clin. Transl. Med.*, 2022, Vol. 12, no. 3, e694. doi: 10.1002/ctm2.694.

17. Kivioja T., Vähärautio A., Karlsson K., Bonke M., Enge M., Linnarsson S., Taipale J. Counting absolute numbers of molecules using unique molecular identifiers. *Nat. Methods.*, 2011, Vol. 9, no. 1, pp. 72-74.

18. Koukourakis I.M., Platoni K., Kouloulis V., Arelaki S., Zygogianni A. Prostate cancer stem cells: biology and treatment implications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 19, 14890. doi: 10.3390/ijms241914890

19. Kumar M.P., Du J., Lagoudas G., Jiao Y., Sawyer A., Drummond D.C., Lauffenburger D.A., Raue A. Analysis of Single-Cell RNA-Seq Identifies Cell-Cell Communication Associated with Tumor Characteristics. *Cell Rep.*, 2018, Vol. 25, no. 6, pp. 1458-1468.

20. Labrecque M.P., Coleman I.M., Brown L.G., True L.D., Kollath L., Lakely B., Nguyen H.M., Yang Y.C., da Costa R.M.G., Kaipainen A., Coleman R., Higano C.S., Yu E.Y., Cheng H.H., Mostaghel E.A., Montgomery B., Schweizer M.T., Hsieh A.C., Lin D.W., Corey E., Nelson P.S., Morrissey C. Molecular profiling stratifies diverse phenotypes of treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Invest.*, 2019, Vol. 129, no. 10, pp. 4492-4505.

21. Lambrechts D., Wauters E., Boeckx B., Aibar S., Nittner D., Burton O., Bassez A., Decaluwé H., Pircher A., van den Eynde K., Weynand B., Verbeken E., De Leyn P., Liston A., Vansteenkiste J., Carmeliet P., Aerts S., Thienpont B., Phenotype molding of stromal cells in the lung tumor microenvironment. *Nat. Med.*, 2018, Vol. 24, no. 8, pp. 1277-1289.

22. Li Z., Li Z., Luo Y., Chen W., Fang Y., Xiong Y., Zhang Q., Yuan D., Yan B., Zhu J. Application and new findings of scRNA-seq and ST-seq in prostate cancer. *Cell Regen.*, 2024, Vol. 13, no. 1, 23. doi: 10.1186/s13619-024-00206-w.

23. Liu W., Wang M., Wang M., Liu M. Single-cell and bulk RNA sequencing reveal cancer-associated fibroblast heterogeneity and a prognostic signature in prostate cancer. *Medicine*, 2023, Vol. 102, no. 32, e34611. doi: 10.1097/MD.00000000000034611.

24. Liu Y., Liang S., Wang B., Zhao J., Zi X., Yan S., Dou T., Jia J., Wang K., Ge C. Advances in single-cell sequencing technology and its application in poultry science. *Genes*, 2022, Vol. 13, no. 12, 2211. doi: 10.3390/genes13122211.
25. Liudahl S.M., Betts C.B., Sivagnanam S., Morales-Oyarvide V., da Silva A., Yuan C., Hwang S., Grossblatt-Wait A., Leis K.R., Larson W., Lavoie M.B., Robinson P., Dias Costa A., Väyrynen S.A., Clancy T.E., Rubinson D.A., Link J., Keith D., Horton W., Tempero M.A., Vonderheide R.H., Jaffee E.M., Sheppard B., Goecks J., Sears R.C., Park B.S., Mori M., Nowak J.A., Wolpin B.M., Coussens L.M. Leukocyte heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma: phenotypic and spatial features associated with clinical outcome. *Cancer Discov*, 2021, Vol. 11, no. 8, pp. 2014-2031.
26. Luecken M.D., Theis F.J. Current best practices in single-cell RNA-seq analysis: a tutorial. *Mol. Syst. Biol.*, 2019, Vol. 15, no. 6, e8746. doi: 10.15252/msb.20188746.
27. Ou Y., Xia C., Ye C., Liu M., Jiang H., Zhu Y., Yang D. Comprehensive scRNA-seq analysis to identify new markers of M2 macrophages for predicting the prognosis of prostate cancer. *Ann. Med.*, 2024, Vol. 56, no. 1, 2398195. doi: 10.1080/07853890.2024.2398195.
28. Picelli S., Björklund Å.K., Faridani O.R., Sagasser S., Winberg G., Sandberg R. Smart-seq2 for sensitive full-length transcriptome profiling in single cells. *Nat. Methods*, 2013, Vol. 10, no. 11, pp. 1096-1108.
29. Rozenblatt-Rosen O., Regev A., Oberdoerffer P., Nawy T., Hupalowska A., Rood J.E., Ashenberg O., Cerami E., Coffey R.J., Demir E., Ding L., Esplin E.D., Ford J.M., Goecks J., Ghosh S., Gray J.W., Guinney J., Hanlon S.E., Hughes S.K., Hwang E.S., Iacobuzio-Donahue C.A., Jané-Valbuena J., Johnson B.E., Lau K.S., Lively T., Mazzilli S.A., Pe'er D., Santagata S., Shalek A.K., Schapiro D., Snyder M.P., Sorger P.K., Spira A.E., Srivastava S., Tan K., West R.B., Williams E.H. Human Tumor Atlas Network. The human tumor atlas network: charting tumor transitions across space and time at single-cell resolution. *Cell*, 2020, Vol. 181, no. 2, pp. 236-249.
30. Sheng K., Cao W., Niu Y., Deng Q., Zong C. Effective detection of variation in single-cell transcriptomes using MATQ-seq. *Nat. Methods*, 2017, Vol. 14, no. 3, pp. 267-270.
31. Siefert J.C., Cioni B., Muraro M.J., Alshalalfa M., Vivié J., van der Poel H.G., Schoots I.G., Bekers E., Feng F.Y., Wessels L.F.A., Zwart W., Bergman A.M. The prognostic potential of human prostate cancer-associated macrophage subtypes as revealed by single-cell transcriptomics. *Mol. Cancer Res.*, 2021, Vol. 19, no. 10, pp. 1778-1791.
32. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.*, 2020, Vol. 70, no. 1, pp. 7-30.
33. Slovin S., Carissimo A., Panariello F., Grimaldi A., Bouché V., Gambardella G., Cacchiarelli D. Single-cell RNA sequencing analysis: A step-by-step overview. *Methods Mol. Biol.*, 2021, Vol. 2284, pp. 343-365.
34. Sun Z., Wang J., Zhang Q., Meng X., Ma Z., Niu J., Guo R., Tran L.J., Zhang J., Liu Y., Ye F., Ma B. Coordinating single-cell and bulk RNA-seq in deciphering the intratumoral immune landscape and prognostic stratification of prostate cancer patients. *Environ. Toxicol.*, 2024, Vol. 39, no. 2, pp. 657-668.
35. Tirosh I., Izar B., Prakadan S.M., Wadsworth M.H. 2nd, Treacy D., Trombetta J.J., Rotem A., Rodman C., Lian C., Murphy G., Fallahi-Sichani M., Dutton-Regester K., Lin J.R., Cohen O., Shah P., Lu D., Genshaft A.S., Hughes T.K., Ziegler C.G., Kazer S.W., Gaillard A., Kolb K.E., Villani A.C., Johannessen C.M., Andreev A.Y., Van Allen E.M., Bertagnolli M., Sorger P.K., Sullivan R.J., Flaherty K.T., Frederick D.T., Jané-Valbuena J., Yoon C.H., Rozenblatt-Rosen O., Shalek A.K., Regev A., Garraway L.A. Dissecting the multicellular ecosystem of metastatic melanoma by single-cell RNA-seq. *Science*, 2016, Vol. 352, no. 6282, pp. 189-196.
36. Trapnell C., Cacchiarelli D., Grimsby J., Pokharel P., Li S., Morse M., Lennon N.J., Livak K.J., Mikkelsen T.S., Rinn J.L. The dynamics and regulators of cell fate decisions are revealed by pseudotemporal ordering of single cells. *Nat. Biotechnol.*, 2014, Vol. 32, no. 4, pp. 381-386.
37. Valihrach L., Androvic P., Kubista M. Platforms for single-cell collection and analysis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 3, 807. doi: 10.3390/ijms19030807.
38. Vento-Tormo R., Efremova M., Botting R.A., Turco M.Y., Vento-Tormo M., Meyer K.B., Park J.E., Stephenson E., Polański K., Goncalves A., Gardner L., Holmqvist S., Henriksson J., Zou A., Sharkey A.M., Millar B., Innes B., Wood L., Wilbrey-Clark A., Payne R.P., Ivarsson M.A., Lisgo S., Filby A., Rowitch D.H., Bulmer J.N., Wright G.J., Stubbington M.J.T., Haniffa M., Moffett A., Teichmann S.A. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature*, 2018, Vol. 563, no. 7731, pp. 347-353.
39. Zhang B., Wang S., Fu Z., Gao Q., Yang L., Lei Z., Shi Y., Le K., Xiong J., Liu S., Zhang J., Su J., Chen J., Liu M., Niu B. Single-cell RNA sequencing reveals intratumoral heterogeneity and potential mechanisms of malignant progression in prostate cancer with perineural invasion. *Front. Genet.*, 2023, Vol. 13, 1073232. doi: 10.3389/fgene.2022.1073232.
40. Zhang L., Li Z., Skrzypczynska K.M., Fang Q., Zhang W., O'Brien S.A., He Y., Wang L., Zhang Q., Kim A., Gao R., Orf J., Wang T., Sawant D., Kang J., Bhatt D., Lu D., Li C.M., Rapaport A.S., Perez K., Ye Y., Wang S., Hu X., Ren X., Ouyang W., Shen Z., Egen J.G., Zhang Z., Yu X. Single-cell analyses inform mechanisms of myeloid-targeted therapies in colon cancer. *Cell*, 2020, Vol. 181, no. 2, pp. 442-459.e29.
41. Zheng G.X., Terry J.M., Belgrader P., Ryvkin P., Bent Z.W., Wilson R., Ziraldo S.B., Wheeler T.D., McDermott G.P., Zhu J., Gregory M.T., Shuga J., Montesclaros L., Underwood J.G., Masquelier D.A., Nishimura S.Y., Schnall-Levin M., Wyatt P.W., Hindson C.M., Bharadwaj R., Wong A., Ness K.D., Beppu L.W., Deeg H.J.,

McFarland C., Loeb K.R., Valente W.J., Ericson N.G., Stevens E.A., Radich J.P., Mikkelsen T.S., Hindson B.J., Bielas J.H. Massively parallel digital transcriptional profiling of single cells. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, 14049. doi: 10.1038/ncomms14049.

42. Ziegenhain C., Vieth B., Parekh S., Reinius B., Guillaumet-Adkins A., Smets M., Leonhardt H., Heyn H., Hellmann I., Enard W. Comparative analysis of single-cell RNA sequencing methods. *Mol. Cell*, 2017, Vol. 65, no. 4, pp. 631-643.

43. Zilionis R., Engblom C., Pfirschke C., Savova V., Zemmour D., Saatcioglu HD., Krishnan I., Maroni G., Meyerovitz C.V., Kerwin C.M., Choi S., Richards W.G., De Rienzo A., Tenen D.G., Bueno R., Levantini E., Pittet M.J., Klein A.M. Single-cell transcriptomics of human and mouse lung cancers reveals conserved myeloid populations across individuals and species. *Immunity*, 2019, Vol. 50, no. 5, pp. 1317-1334.

---

**Авторы:**

**Акрямова Э.Р.** — лаборант-исследователь лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии; магистрант Института развития образования по направлению «Биология» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

**Шарифьянова Ю.В.** — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

**Гайнуллина Д.Х.** — лаборант-исследователь лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии; студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

**Шмелькова П.Н.** — лаборант-исследователь лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии; студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

**Authors:**

**Akramova E.R.**, Laboratory Research Assistant, Laboratory of Immunology, Institute of Urology and Clinical Oncology; Master's Student in Biology, Institute for Education Development, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

**Sharifyanova Yu.V.**, Junior Researcher, Laboratory of Immunology, Institute of Urology and Clinical Oncology, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

**Gainullina D.Kh.**, Laboratory Research Assistant, Laboratory of Immunology, Institute of Urology and Clinical Oncology; Student, Pediatric Faculty, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

**Shmelkova P.N.**, Laboratory Research Assistant, Laboratory of Immunology, Institute of Urology and Clinical Oncology; Student, Pediatric Faculty, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

**Калимуллина Л.И.** — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

**Павлов В.Н.** — д.м.н., профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

**Еникеева К.И.** — к.фарм.н., заведующая лабораторией иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

**Kalimullina L.I.**, Junior Researcher, Laboratory of Immunology, Institute of Urology and Clinical Oncology, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

**Pavlov V.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Rector, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

**Enikeeva K.I.**, PhD (Pharmacy), Head, Laboratory of Immunology, Institute of Urology and Clinical Oncology, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

---

Поступила 25.03.2025

Отправлена на доработку 29.04.2025

Принята к печати 25.06.2025

Received 25.03.2025

Revision received 29.04.2025

Accepted 25.06.2025