

**УДК 575**

**DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-12**

**Индукцированная IL-17A, TNF и IL-10 дифференцировка НК-клеток при злокачественных новообразованиях молочной железы**

Шумилов Д.С.<sup>1</sup>, Тугуз А.Р.<sup>1</sup>, Ачох З.З.<sup>2</sup>, Джанхот Р.К.<sup>2</sup> Муженя Д.В.<sup>1</sup>, Лысенков С.П.<sup>3</sup>, Колтунцева Т.В.<sup>1</sup>, Колтунцева К.В.<sup>1</sup> Е.С. Зайцева<sup>4</sup>, Катансус А.А.<sup>1</sup>

*1. ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия*

*2. ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический онкологический диспансер имени М.Х. Аишхамафа», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия*

*3. ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия*

*4. Акционерное общество «Вектор-Бест-Юг», Ростов-на-Дону, Россия*

**Аннотация**

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из наиболее распространенных и социально значимых онкологических заболеваний, характеризующееся высокой частотой рецидивов и развитием резистентности к терапии, что определяет актуальность изучения механизмов противоопухолевого иммунитета, в частности роли НК-клеток и их регуляции цитокинами. Целью исследования была оценка *in vitro* влияния IL-10, IL-17A и TNF- $\alpha$  на соотношение регуляторных CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> и цитотоксических CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> субпопуляций НК-клеток у пациенток с РМЖ (n=30) и здоровых доноров (n=30) с использованием методов проточной цитометрии, иммунофенотипирования и статистического анализа (критерий Стьюдента,

$p < 0,05$ ). Результаты продемонстрировали значительное увеличение количества обеих субпопуляций НК-клеток у больных РМЖ по сравнению с контролем: цитокинпродуцирующие  $CD56^{hi}CD16^{low}$  клетки составили  $10,19 \pm 2,89\%$  и  $1,72 \pm 0,8\%$  ( $p = 0,007$ ), а цитотоксические  $CD56^{low}CD16^{hi}$  –  $7,28 \pm 1,43\%$  и  $0,12 \pm 0,01\%$  ( $p < 0,0001$ ) соответственно. Стимуляция *in vitro* выявила разнонаправленное действие цитокинов: TNF- $\alpha$  достоверно увеличивал долю цитотоксических НК-клеток ( $9,21 \pm 2,41\%$ ,  $p = 0,02$ ), тогда как IL-10 подавлял их активность ( $2,74 \pm 0,74\%$ ,  $p = 0,04$ ) и способствовал росту регуляторной субпопуляции. ФГА (5 мг/мл) избирательно активировал  $CD56^{hi}CD16^{low}$  клетки ( $15,49 \pm 2,89\%$ ,  $p = 0,03$ ), а IL-17A снижал цитотоксичность НК-клеток ( $3,11 \pm 0,78\%$ ,  $p = 0,09$ ). Полученные данные подчеркивают ключевую роль цитокинового микроокружения в балансе НК-клеточных субпопуляций при РМЖ и открывают перспективы для разработки новых подходов к иммунотерапии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, РМЖ, натуральные киллеры, НК-клетки, иммунофенотипирование, цитокины, иммунорегуляция, иммунотерапия, IL-10, IL-17A, TNF, CD56, CD16, проточная цитометрия.

## ***Induced IL-17A, TNF, and IL-10 NK cell differentiation in breast malignancies***

*Shumilov D.S.<sup>1</sup>, Tuguz A.R.<sup>1</sup>, Achokh Z.Z.<sup>2</sup>, Dzhankhot R.K.<sup>2</sup> Muzenya D.V.<sup>1</sup>, Lysenkov S.P.<sup>3</sup>, Koltuntseva T.V.<sup>1</sup>, Koltuntseva K.V.<sup>1</sup>, E.S.Zaytseva<sup>4</sup> Katansus A.A.<sup>1</sup>*

*1. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Adygea State University", Maykop, Republic of Adygea, Russia*

*2. GBUZ RA "Adygea Republican Clinical Oncological Dispensary named after M.H. Ashkhamaf", Maikop, Republic of Adygea, Russia*

*3. Maykop State Technological University, Maykop, Republic of Adygea, Russia*

*4. JSC «Vector Best-South», Rostov-on-Don, Russia*

### ***Abstract***

Breast cancer (BC) is one of the most common and socially significant oncological diseases characterized by a high recurrence rate and the development of resistance to therapy, which determines the relevance of studying the mechanisms of antitumor immunity, in particular the role of NK cells and their regulation by cytokines. The aim of the study was to evaluate in vitro the effect of IL-10, IL-17A, and TNF- $\alpha$  on the ratio of regulatory (CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup>) and cytotoxic (CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup>) NK cell subpopulations in patients with breast cancer (n=30) and healthy donors (n=30) using flow cytometry, immunophenotyping, and statistical analysis (Student's criterion,  $p < 0.05$ ). The results showed a significant increase in the number of both NK cell subpopulations in breast cancer patients compared with the control: regulatory CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> cells were  $10.19 \pm 2.89\%$  versus  $1.72 \pm 0.8\%$  ( $p = 0.007$ ), and cytotoxic CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> cells were  $7.28 \pm 1.43\%$  versus  $0.12 \pm 0.01\%$  ( $p < 0.0001$ ). In vitro stimulation revealed a multidirectional effect of cytokines: TNF- $\alpha$  significantly increased the proportion of cytotoxic NK cells ( $9.21 \pm 2.41\%$ ,  $p = 0.02$ ), while IL-10 suppressed their activity ( $2.74 \pm 0.74\%$ ,  $p = 0.04$ ) and contributed to the growth of the regulatory subpopulation. PHA (5 mg/ml) selectively activated CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> cells ( $15.49 \pm 2.89\%$ ,  $p = 0.03$ ), and IL-17A

reduced the cytotoxicity of NK cells ( $3.11 \pm 0.78\%$ ,  $p=0.09$ ). The data obtained highlight the key role of the cytokine microenvironment in the imbalance of NK cell subpopulations in breast cancer and open up prospects for the development of new approaches to immunotherapy.

**Keywords:** breast cancer, breast cancer, natural killers, NK cells, immunophenotyping, cytokines, immunoregulation, immunotherapy, IL-10, IL-17A, TNF, CD56, CD16, flow cytometry.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из наиболее распространенных и социально значимых форм онкологических заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO, 2023), РМЖ занимает первое место по заболеваемости среди всех злокачественных новообразований у женщин, с ежегодной регистрацией более 2,2 миллиона новых случаев и смертностью, превышающей 685 000 человек в год (Elaraby et al., 2024). В России, по данным национального канцер-регистра (2023 г.), зафиксировано более 75 000 новых случаев РМЖ, а смертность достигла 21 634 человек (Каприн А.Д., 2024). Несмотря на прогресс в ранней диагностике и внедрении таргетной терапии, высокая частота рецидивов и развитие резистентности к лечению остаются ключевыми проблемами в клинической онкологии (Vuemerwa J. et al., 2025). В связи с этим особую актуальность приобретает исследование механизмов противоопухолевого иммунитета, в частности, роли натуральных киллерных клеток (НК-клеток) в контроле опухолевого роста.

НК-клетки представляют собой важный компонент врожденного и адаптивного иммунитета, обладающий способностью распознавать и уничтожать трансформированные клетки без предварительной сенсibilизации (Li F. et al., 2022). Их функциональная активность регулируется сложным балансом активирующих и ингибирующих рецепторов, а также цитокиновой средой (Elanany M.M. et al., 2023). По уровню экспрессии кластеров дифференцировки CD56 и CD16 выделяют две основные субпопуляции НК-клеток – CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> и CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup>, которые играют важную роль в противоопухолевом иммунном ответе. CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> клетки преимущественно продуцируют широкий спектр цитокинов, а CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> – обладают высокой цитотоксической активностью (Rezaeifard S. et al., 2021). Дисбаланс CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> / CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> субпопуляций и их функциональное состояние при РМЖ могут определять эффективность противоопухолевого ответа (Rezaeifard S. et al., 2021).

Медиаторы иммунной системы - цитокины играют ключевую роль в регуляции дифференцировки и функциональной активности НК-клеток. С прогрессированием РМЖ и функциональным состоянием НК-клеток коррелируют уровни IL-17A, TNF- $\alpha$  и IL-10 (Demir A. et al., 2021). IL-17A, продуцируемый Th17-хелперами и НК-клетками, стимулирует выработку IFN- $\gamma$ ,

что способствует активации цитотоксических рецепторов NKG2D, NKp30 и NKp46 (Yang S. et al., 2024). При РМЖ повышенный уровень IL-17A ассоциирован с агрессивным фенотипом опухоли (Chen et al., 2023). TNF- $\alpha$ , в свою очередь, усиливает цитотоксичность NK-клеток через активацию рецепторов смерти TRAIL, однако его избыточная продукция в опухолевом микроокружении может способствовать хроническому воспалению и иммуносупрессии (Cardoso Alves L. et al., 2021).

Особый интерес представляет двойственная роль IL-10 при РМЖ, который, с одной стороны, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12), необходимых для активации NK-клеток. Но в условиях хронического воспаления, IL-10 может стимулировать пролиферацию NK-клеток. Клинические данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень IL-10 в опухолевом микроокружении коррелирует с дисфункцией NK-клеток и неблагоприятным прогнозом течения заболевания (Chang C.M. et al., 2021).

Таким образом, изучение влияния IL-17A, TNF- $\alpha$  и IL-10 на дифференцировку и функциональные свойства NK-клеток при РМЖ представляет значительный научный и клинический интерес. Исследование этих механизмов может способствовать разработке новых стратегий адоптивной иммунотерапии, направленных на модуляцию цитокинового микроокружения и усиление противоопухолевой активности NK-клеток.

**Цель исследования:** проанализировать *in vitro* влияние IL-10, IL-17A и TNF- $\alpha$  на баланс CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> / CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> субпопуляций NK-клеток у пациенток с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ.

### **Материал и методы исследования**

Исследование проведено на базе иммуногенетической лаборатории Адыгейского государственного университета. Образцы крови пациенток с раком молочной железы (РМЖ,  $n=30$ ) предоставлены Адыгейским республиканским онкологическим диспансером им. М.Х. Ашхамафа (г. Майкоп). Контрольную группу ( $n=30$ ) составили здоровые доноры, проживающие в Республике Адыгея, без клинических проявлений РМЖ (подтверждено анкетированием, осмотром и медицинским обследованием).

Критерии включения пациенток с РМЖ: гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома молочной железы (местно-распространенная или метастатическая); возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: системное лечение РМЖ в неoadъювантном/адъювантном режиме с безрецидивным интервалом <12 месяцев; другие злокачественные новообразования в анамнезе (последние 5 лет); использование атрациклинов в кумулятивных дозах; тяжелые сопутствующие патологии (неконтролируемая гипертензия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в последние 6 месяцев); острые состояния (хирургические вмешательства, травмы в течение 28 дней); беременность, лактация; инфекции (ВИЧ, гепатиты В/С); активные воспалительные процессы.

Исследование соответствовало Хельсинкской декларации (2000 г.) и Приказу Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Все участники предоставили информированное согласие.

#### Методы лабораторного анализа

Забор крови у доноров и пациентов проведен утром натощак. Мононуклеарные клетки (МНК) выделены из периферической крови на градиенте фиколла («Histopaque», плотность 1.077). Клетки подсчитаны на автоматическом счетчике Countess 3 FL (Thermo Scientific, США), ресуспендированы в культуральной среде до концентрации  $2-5 \times 10^6$  клеток/мл. Суспензию клеток инкубировали 18 часов в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (37°C, 5% CO<sub>2</sub>, влажность 80%). Стимуляцию проводили ФГА (5 мг/мл), IL17A, TNF-а и IL-10 (по 50 пг/мл). Иммунофенотипирование МНК выполняли на цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с антителами к CD3, CD16 и CD56.

#### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов экспериментальных исследований проведен в строгом соответствии с актуальными принципами и рекомендациями SAMPL, с использованием Microsoft Excel (Excel 2019, Microsoft, Redmond, WA, США) и пакета статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics Version 17.0 (IBM Corporation, США). Тип распределения количественных данных определен с помощью теста Шапиро-Уилка. Для данных с нормальным распределением рассчитаны средние

значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Для попарного сравнения исследуемых групп применяли t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость различий определена при уровне  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В результате исследования установлено, что количество цитокинпродуцирующих  $CD56^{hi}CD16^{low}$  и цитотоксических  $CD56^{low}CD16^{hi}$  NK-клеток было достоверно выше в группе больных РМЖ ( $p=0,007$  и  $p<0,0001$  соответственно, таблица 1). При анализе распределения  $CD56^{hi}CD16^{low} / CD56^{low}CD16^{hi}$  субпопуляций у здоровых доноров выявлено достоверно значимое преобладание  $CD56^{hi}CD16^{low}$  NK-клеток над цитотоксическими ( $p=0,02$ ), тогда как у больных РМЖ достоверных различий между исследуемыми субпопуляциями не установлено ( $p=0,37$ ). Увеличение количества регуляторных  $CD56^{hi}CD16^{low}$  NK-клеток, по данным Fontaine A. et al., отражает способность иммунной системы активировать противоопухолевый ответ оверэкспрессией INF- $\gamma$  (Fontaine A. et al., 2024). Однако, при прогрессировании РМЖ, NK-клетки часто теряют свою функциональную активность под влиянием иммуносупрессивного микроокружения опухоли (Salemme V. et al., 2021). Отсутствие достоверных различий между субпопуляциями NK-клеток у больных РМЖ может быть обусловлено функциональным истощением цитотоксических NK-клеток, а также гиперактивацией  $CD56^{hi}CD16^{low}$  субпопуляции под действием иммуносупрессивных цитокинов, таких как IL-10 и TGF- $\beta$  (Salemme V. et al., 2021). Demir A. et al. (2024) установлено, что пролиферация  $CD56^{low}CD16^{hi}$  субпопуляции NK-клеток ассоциирована с лучшим ответом на иммунотерапию, а преобладание  $CD56^{hi}CD16^{low}$  субпопуляции сопряжено с более агрессивным течением заболевания.

*Таблица 1. Соотношение  $CD3^+CD56^{Hi}CD16^{Low}/CD3^+CD56^{Low}CD16^{Hi}$  субпопуляций NK-клеток у больных РМЖ и доноров*

	$CD56^{Hi}CD16^{low}$ (%)	$CD56^{low}CD16^{Hi}$ (%)	t, p <sup>2</sup>
Доноры	1,72±0,8	0,12±0,01	2,25, p=0,02
Больные РМЖ	10,19±2,89*	7,28±1,43	0,9, p=0,37
t, p <sup>1</sup>	2,82, p=0,007	5,01, p<0,0001	

Примечание: t – критерий Стьюдента; p – уровень значимости; \* – статистически значимо; % - процент от общего числа лейкоцитов; t, p<sup>1</sup> – между донорами и больными; t, p<sup>2</sup> – между  $CD56^{Hi}CD16^{low}$  и  $CD16^{Hi}CD56^{low}$  субпопуляциями.

Перспективным направлением исследований представляется изучение возможностей коррекции дисбаланса НК-клеточных субпопуляций посредством модуляции цитокинового микроокружения опухолевых узлов. Для оценки сочетанного влияния растительных митогенов и спектра цитокинов на соотношение субпопуляций НК у больных РМЖ, *in vitro* проведено исследование на МНК больных РМЖ. Установлено, что ФГА (в конечной концентрации 5 мг/мл в питательной среде) вызывает статистически значимое превышение регуляторной субпопуляции CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> НК-клеток (15,49±2,89%, p=0,03) без существенного влияния на цитотоксические CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> - клетки (5,47±1,47%, p=0,9). Эти результаты согласуются с исследованиями Rahimian L. et al. (2022), подтверждающими способность растительных лектинов избирательно активировать определенные субпопуляции МНК.

IL-17A (в конечной концентрации 50 пг/мл в питательной среде), незначительно увеличивал долю CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> клеток (12,31±2,12%, p=0,2011) при одновременном снижении цитотоксической CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> субпопуляции (3,11±0,78%, p=0,0001). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что IL-17A при хроническом воспалении может способствовать поляризации иммунного ответа – смещению пула НК к регуляторному фенотипу (Hum N. R. et al., 2022). Однако механизмы избирательного действия цитокинов, в частности IL-17A, на субпопуляции НК-клеток не изучены и требуют дополнительных исследований, включая анализ экспрессии рецепторных субъединиц к IL-17 на поверхности НК-клеток (Hum N. R. et al., 2022).

Инкубация МНК с TNF-а (в конечной концентрации 50 пг/мл в питательной среде) не оказывала существенного стимулирующего эффекта на CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> субпопуляцию (11,67±1,44%, p=0,22), но при этом достоверно активировала цитотоксические CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> НК-клетки (9,21±2,41%, p=0,02). Эти данные согласуются с исследованиями Razeghian E. et al. (2022) о роли TNF-а в активации цитотоксического потенциала НК-клеток посредством усиления экспрессии цитотоксических белков - перфоринов и гранзимов. Однако более поздние исследования, подтвердили стимулирующее влияние TNF-а как на регуляторные CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup>, так и цитотоксические CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> субпопуляции НК-клетки (Razeghian E. et al., 2022).

IL-10 (в конечной концентрации 50 пг/мл), в отличие от других медиаторов иммунной системы, оказывал разнонаправленное влияние на две субпопуляции НК: незначительно стимулируя пролиферацию CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> клеток (12,47±2,68%), одновременно подавлял количество цитотоксических CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> лимфоцитов (2,74±0,74%,  $p=0,04$ ) у больных РМЖ. Эти результаты согласуются с данными Chang C. M. et al. (2021), подтвердившими иммуносупрессивное действие IL-10 на цитотоксическую активность НК-клеток при РМЖ, но наблюдаемый нами эффект IL-10 был более выражен, чем в аналогичных исследованиях.

Таблица 2. Влияние *in vitro* растительного митогена ФГА и цитокинов на баланс CD56<sup>Hi</sup>CD16<sup>low</sup> и CD16<sup>Hi</sup>CD56<sup>low</sup> субпопуляций натуральных киллеров при РМЖ

	CD56 <sup>Hi</sup> CD16 <sup>low</sup>	CD16 <sup>low</sup> CD56 <sup>Hi</sup>	$t, p^2$
до стимуляции	10,19±2,89*	7,28±1,43	0,96, $p=0,3431$
клетки после инкубации			
Интактные МНК	8,13±2,44	5,52±1,16	0,97, $p=0,33$
$t, p^1$	0,54, $p=0,58$	0,75, $p=0,45$	
+ ФГА (5мг/мл)	15,49±2,89	5,47±1,47	3,09, $p=0,003$
$t, p^1$	2,21, $p=0,03$	0,02, $p=0,98$	
+ IL-17A (50пг/мл)	12,31±2,12	3,11±0,78	4,07, $p=0,0001$
$t, p^1$	1,29, $p=0,2$	1,72, $p=0,09$	
+ TNF-а (50пг/мл)	11,67±1,44	9,21±2,41	0,88, $p=0,38$
$t, p^1$	1,25, $p=0,22$	2,4, $p=0,02$	
+ IL-10 (50пг/мл)	12,47±2,68	2,74±0,74	3,43, $p=0,001$
$t, p^1$	1,2, $p=0,23$	2,02, $p=0,04$	

Примечание:  $t$  – критерий Стьюдента;  $p$  – уровень значимости; \* – статистически значимо  $t, p^1$  – между интактными и стимулированными НК-клетками;  $t, p^2$  – между CD56<sup>Hi</sup>CD16<sup>low</sup> и CD16<sup>Hi</sup>CD56<sup>low</sup> субпопуляциями

Сравнительный анализ действия ФГА, IL-10 IL-17A и TNF-а предполагает существование различных механизмов регуляции пролиферации и баланса субпопуляций НК-клеток при РМЖ. ФГА и основной провоспалительный медиатор первой волны IL-17A преимущественно стимулируют регуляторную субпопуляцию, что соответствует концепции «иммунного переключения» при опухолевой прогрессии РМЖ (Morvan et al., 2022). С другой стороны TNF-а, несмотря на разнонаправленные эффекты, активируя преимущественно цитотоксические НК-клетки и усиливая противоопухолевый иммунитет, может быть использован в адоптивной иммунотерапии (Razeghian E. et al., 2022).

IL-10, оказывающий двунаправленное действие на эффекторные клетки иммунной системы, может играть ключевую роль и в формировании иммуносупрессивного микроокружения опухоли (Chang C. M. et al., 2021).

Клиническое значение полученных результатов для регуляции баланса эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета заключается в возможности использования выявленных закономерностей для разработки новых подходов к иммунотерапии ЗНО, включая РМЖ. В частности, комбинированное применение TNF-а с ингибиторами IL-10 может представлять собой перспективную стратегию коррекции *in vitro* дисбаланса NK-клеточных субпопуляций у пациенток с РМЖ.

### ***Заключение***

Полученные результаты демонстрируют существенные изменения в соотношении NK-клеточных субпопуляций у пациенток с РМЖ, проявляющиеся значительным увеличением как цитокинпродуцирующих CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup>, так и цитотоксических CD56<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> клеток по сравнению со здоровыми донорами. Проведенные *in vitro* исследования подтвердили влияние различных иммуномодуляторов на фенотип NK-клеток. Эти данные могут иметь важное теоретическое и практическое значение, поскольку не только углубляют представление о механизмах регуляции NK-клеточного ответа при ЗНО, но и открывают новые перспективы для разработки прогностических маркеров и персонализированных подходов к экстракорпоральной адаптивной иммунотерапии.

### ***Список литературы***

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.; 2021. 252 с.

Byemerwa J., Chang C. Y., McDonnell D. P. The Roles of Natural Killer Cells in Breast Cancer Pathobiology and their Regulation by Estrogens //Endocrine Reviews. – 2025. – С. bnaf014.

Cardoso Alves L. et al. The multifaceted role of TRAIL signaling in cancer and immunity //The FEBS journal. – 2021. – Т. 288. – №. 19. – С. 5530-5554.

Шумилов Д. С., Тугуз А. Р., Ачох З. З., Джанхот Р. К., Муженя Д. В., Лысенков С. П., Колтунцева Т. В., Колтунцева К. В., Зайцева Е. С., Катансус А. А. Индуцированная IL-17A, TNF и IL-10 дифференцировка NK-клеток при злокачественных новообразованиях молочной железы // «Живые и биокосные системы». – 2025. – № 51; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-51/article-12>; DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-12

Chang C. M. et al. Interleukin-10: A double-edged sword in breast cancer //Tzu chi medical journal. – 2021. – Т. 33. – №. 3. – С. 203-211.

Demir A. et al. Blood Cytokine Profile in Breast Cancer: Focusing on Differences among Molecular Subtypes //Iranian Journal of Immunology. – 2024. – Т. 21. – №. 4. – С. 316-327.

Elanany M. M., Mostafa D., Hamdy N. M. Remodeled tumor immune microenvironment (TIME) parade via natural killer cells reprogramming in breast cancer //Life sciences. – 2023. – Т. 330. – С. 121997.

Fontaine A. Tumor microenvironment heterogeneity and novel therapeutic approaches in pleural mesothelioma. – 2024.

Hum N. R. et al. IL-17A increases doxorubicin efficacy in triple negative breast cancer //Frontiers in Oncology. – 2022. – Т. 12. – С. 928474.

Li F., Liu S. Focusing on NK cells and ADCC: A promising immunotherapy approach in targeted therapy for HER2-positive breast cancer //Frontiers in Immunology. – 2022. – Т. 13. – С. 1083462.

Rahimian L. et al. Reduced expression of natural killer cell-related activating receptors by peripheral blood mononuclear cells from patients with breast cancer and their improvement by zoledronic acid //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. – 2022. – Т. 23. – №. 5. – С. 1661.

Razeghian E. et al. The role of the natural killer (NK) cell modulation in breast cancer incidence and progress //Molecular Biology Reports. – 2022. – Т. 49. – №. 11. – С. 10935-10948.

Rezaeifard S. et al. Tumor infiltrating NK cell (TINK) subsets and functional molecules in patients with breast cancer //Molecular Immunology. – 2021. – Т. 136. – С. 161-167.

Salemme V. et al. The crosstalk between tumor cells and the immune microenvironment in breast cancer: implications for immunotherapy //Frontiers in oncology. – 2021. – Т. 11. – С. 610303.

Yang S. et al. An estrogen–NK cells regulatory axis in endometriosis, related infertility, and miscarriage //International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Т. 25. – №. 6. – С. 3362.

## Reference

Шумилов Д. С., Тугуз А. Р., Ачох З. З., Джанхот Р. К., Муженя Д. В., Лысенков С. П., Колтунцева Т. В., Колтунцева К. В., Зайцева Е. С., Катансус А. А. Индуцированная IL-17A, TNF и IL-10 дифференцировка НК-клеток при злокачественных новообразованиях молочной железы // «Живые и биокосные системы». – 2025. – № 51; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-51/article-12>; DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-12

Byemerwa J., Chang C. Y., McDonnell D. P. The Roles of Natural Killer Cells in Breast Cancer Pathobiology and their Regulation by Estrogens //Endocrine Reviews. – 2025. – С. bnaf014.

Cardoso Alves L. et al. The multifaceted role of TRAIL signaling in cancer and immunity //The FEBS journal. – 2021. – Т. 288. – №. 19. – С. 5530-5554.

Chang C. M. et al. Interleukin-10: A double-edged sword in breast cancer //Tzu chi medical journal. – 2021. – Т. 33. – №. 3. – С. 203-211.

Demir A. et al. Blood Cytokine Profile in Breast Cancer: Focusing on Differences among Molecular Subtypes //Iranian Journal of Immunology. – 2024. – Т. 21. – №. 4. – С. 316-327.

Elanany M. M., Mostafa D., Hamdy N. M. Remodeled tumor immune microenvironment (TIME) parade via natural killer cells reprogramming in breast cancer //Life sciences. – 2023. – Т. 330. – С. 121997.

Fontaine A. Tumor microenvironment heterogeneity and novel therapeutic approaches in pleural mesothelioma. – 2024.

Hum N. R. et al. IL-17A increases doxorubicin efficacy in triple negative breast cancer //Frontiers in Oncology. – 2022. – Т. 12. – С. 928474.

Li F., Liu S. Focusing on NK cells and ADCC: A promising immunotherapy approach in targeted therapy for HER2-positive breast cancer //Frontiers in Immunology. – 2022. – Т. 13. – С. 1083462.

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. Malignant Neoplasms in Russia in 2020 (Morbidity and Mortality) / ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. — Moscow; 2021. — 252 p.

Rahimian L. et al. Reduced expression of natural killer cell-related activating receptors by peripheral blood mononuclear cells from patients with breast cancer and their improvement by zoledronic acid //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. – 2022. – Т. 23. – №. 5. – С. 1661.

Razeghian E. et al. The role of the natural killer (NK) cell modulation in breast cancer incidence and progress //Molecular Biology Reports. – 2022. – Т. 49. – №. 11. – С. 10935-10948.

Rezaeifard S. et al. Tumor infiltrating NK cell (TINK) subsets and functional molecules in patients with breast cancer //Molecular Immunology. – 2021. – Т. 136. – С. 161-167.

Salemme V. et al. The crosstalk between tumor cells and the immune microenvironment in breast cancer: implications for immunotherapy //Frontiers in oncology. – 2021. – Т. 11. – С. 610303.

Yang S. et al. An estrogen–NK cells regulatory axis in endometriosis, related infertility, and miscarriage //International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Т. 25. – №. 6. – С. 3362.

Статья поступила в редакцию 12 марта 2025 г.

Принята к печати 28 марта 2025 г.

Received 12, March, 2025

Accepted 28, March, 2025