

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.CLIN.12>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.348-89+616-006.611-69:616-097

ИНДУЦИРОВАННЫЕ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ШИРОКОРЕАКТИВНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА
В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙЕ.В. Шанина¹, Ф. Брёкер¹, Н.А. Лысов², В.Ю. Шанин², Ю.В. Пономарева², А.А. Супильников²¹ОнкоВакс Тераностикс LLC, Бургас, Болгария²Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Резюме. Цель исследования - оценить связь между химиотерапией и аутоиммунными реакциями у пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Известно, что рак и аутоиммунность взаимосвязаны, но до сих пор было неясно, насколько именно химиотерапия способствует развитию аутоиммунных реакций. Изучили уровни иммуноглобулина М (IgM) в ответ на введение различных тканей человека до и во время адьювантной химиотерапии. Пациентам было проведено семь циклов химиотерапии по схеме FOLFIRI плюс цетуксимаб. Уровни IgM против исследуемых тканей увеличились уже после первого цикла химиотерапии и продолжали возрастать во время второго и третьего циклов. Затем аутоиммунные реакции начали снижаться с четвертого по седьмой циклы, однако оставались повышенными по сравнению с исходным уровнем для большинства исследуемых тканей. Наши результаты свидетельствуют о том, что химиотерапия может вызывать широкий спектр аутоиммунных реакций. Мониторинг самореактивных IgM-ответов во время лечения может помочь предотвратить или облегчить побочные эффекты, связанные с аутоиммунитетом.

Ключевые слова: рак толстой кишки, аденокарцинома, химиотерапия, токсичность, аутоиммунитет, IgM, экспресс-диагностика, агглютинационный анализ.

Конфликт интересов. Супильников А.А. является членом редакционной коллегии журнала, в рецензировании работы и принятии решения о публикации не участвовал. Лысов Н.А. является заместителем главного редактора, в рецензировании работы и принятии решения о публикации не участвовал.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Шанина Е.В., Брёкер Ф., Лысов Н.А., Шанин В.Ю., Пономарева Ю.В., Супильников А.А. Индуцированные химиотерапией широкореактивные аутоантитела в лечении злокачественных новообразований. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(3):103–108. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.CLIN.12>

CHEMOTHERAPY-INDUCED BROADLY REACTIVE AUTOANTIBODIES
IN THE TREATMENT OF MALIGNANCIESE.V. Shanina¹, F. Breker¹, N.A. Lysov², V.Yu. Shanin², Yu.V. Ponomareva², A.A. Supil'nikov²¹Oncovax Theranostics Co.Ltd, Burgas, Bulgaria²Medical University "Reaviz", Samara, Russia

Abstract. The aim of the study was to evaluate the relationship between chemotherapy and autoimmune reactions in patients with metastatic colorectal cancer. Cancer and autoimmunity are known to be interrelated, but until now it has been unclear to what extent chemotherapy specifically contributes to autoimmune reactions. We studied immunoglobulin M (IgM) levels in response to the administration of various human tissues before and during adjuvant chemotherapy. Patients received seven cycles of chemotherapy with the FOLFIRI plus cetuximab regimen. IgM levels against the tested tissues increased already after the first cycle of chemotherapy and continued to increase during the second and third cycles. Autoimmune responses then began to decrease from the fourth to seventh cycles, but remained elevated from baseline for most of the study tissues. Our results suggest that chemotherapy can induce a wide range of autoimmune reactions. Monitoring self-reactive IgM responses during treatment may help prevent or alleviate side effects associated with autoimmunity.

Key words: colorectal cancer, adenocarcinoma, chemotherapy, toxicity, autoimmunity, IgM, rapid diagnosis, agglutination assay.

Competing interests. Supil'nikov A.A. is a member of the editorial board of the journal, did not participate in reviewing the work and making a decision on publication. N.A. Lysov is the deputy editor-in-chief, he did not participate in reviewing the work and making a decision on publication.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Shanina E.V., Breker F., Lysov N.A., Shanin V.Yu., Ponomareva Yu.V., Supil'nikov A.A. Chemotherapy-induced broadly reactive autoantibodies in the treatment of malignancies. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(3):103–108. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.CLIN.12>

Введение

Злокачественные опухоли являются известной причиной аутоиммунных реакций, которые включают выработку аутоантител [1]. Индуцированный раком аутоиммунитет был связан с развитием различных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматические болезни, паранеопластическая дегенерация мозжечка и другие [1–4]. Эти нарушения могут быть, по крайней мере частично, вызваны аутоантителами, вырабатываемыми против опухолевых антигенов, которые также экспрессируются в здоровых тканях. Эти антитела могут, например, индуцироваться внутриклеточными антигенами, высвобождаемыми из апоптотических опухолевых клеток [5], или мутировавшими белками, которые вызывают антитела, перекрёстно реагирующие с немутировавшими аналогами. Например, было показано, что антитела против опухолеспецифического мутанта субъединицы РНК-полимеразы III (RPC1) перекрёстно реагируют с нормальным RPC1, тем самым способствуя развитию аутоиммунного заболевания – склеродермии [6, 7]. На сегодняшний день выявлено более 100 специфических аутоантител к различным неопластическим заболеваниям, которые могут быть использованы для диагностики и лечения [8]. Аутоантитела, индуцированные раком, могут быть класса IgM (первичный ответ), IgG (вторичный ответ) и IgA (слизистые) [9, 10]. Таким образом, вызванные раком самореактивные IgM-ответы могут подвергаться аффинному созреванию и формировать иммунологическую память.

В отличие от этого, мало что известно о влиянии химиотерапии на аутоиммунные реакции. Индуцированная химиотерапией гибель клеток приводит к высвобождению опухолевых антигенов из умирающих опухолевых клеток вместе с молекулярным паттерном, ассоциированным с повреждением (DAMPs), которые связывают рецепторы иммунных клеток, стимулируя иммунный ответ [11]. Тем не менее, сообщалось лишь о нескольких ассоциациях между химиотерапией и аутоиммунитетом. Недавно был описан случай с пациентом с энцефалитом, вызванным химиотерапией [12]. Кроме того, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и артропатия были связаны с химиотерапией, причем доказано участие аутоантител в артропатии [13, 14]. Было показано, что цетуксимаб (анти-EGFR моноклональное антитело) истощает регуляторные T (Treg) клетки, возможно, способствуя активации аутоантиген-специфических В-клеток [15]. Однако комплексное исследование аутоиммунитета, индуцированного химиотерапией и терапией моноклональными антителами, отсутствует. Поэтому мы определили аутоиммунную реакцию у пациента с метастазированным раком толстой кишки после комбинированной адьювантной химиотерапии и терапии моноклональными антителами. С этой целью мы использовали анализ агглютинации для количественного определения IgM-антител (отражающих первичный аутоиммунный ответ) против различных органов человека и опухоли пациента. IgM-ответы наблюдались до и во время семи циклов лечения фолиновой кислотой/фторурацилом/ иринотеканом (FOLFIRI) в сочетании

с цетуксимабом. Мы обнаружили, что лечение было связано с сильным увеличением IgM, реагирующих на все исследуемые ткани, особенно в течение первых трёх циклов лечения. Хотя мы наблюдали снижение уровня IgM в течение последующих циклов, IgM против большинства органов оставались выше исходного уровня до седьмого цикла. Наши данные подтверждают, что химиотерапия может вызывать аутоиммунные реакции против различных тканевых антигенов человека. Мониторинг IgM-ответов может помочь предотвратить или смягчить неблагоприятные явления, связанные с иммунитетом, в ответ на химиотерапию.

Описание клинического случая

Во время плановой операции у 55-летней женщины был диагностирован рак сигмовидной кишки. Признаков распространения опухоли не было. Была проведена сигмоидэктомия. Гистологическое исследование выявило умеренно дифференцированную колоректальную аденокарциному, проникающую в жировую ткань и с обширной лимфоваскулярной инвазией. Пациент получил восемь циклов химиотерапии (режим XELOX). Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) не выявили распространения рака.

Примерно через год после постановки первоначального диагноза УЗИ брюшной полости и ПЭТКТ выявили рак яичников потенциально метастатического происхождения. В дальнейшем предполагаемые метастазы были обнаружены в лёгком и подмышечном лимфатическом узле. Пациентке была проведена экстирпация матки с придатками и сальника. Гистология удалённых органов выявила умеренно дифференцированную аденокарциному левого яичника, вероятно, метастатического происхождения. Иммуногистохимия показала, что фенотип опухоли соответствует колоректальной карциноме. Последующая компьютерная томография показала метастаз в левом лёгком. В связи с этим пациент получил радиотерапевтическое лечение этого метастаза, которое, как показали последующие ПЭТ-КТ-сканирования, было успешным.

Примерно через девять месяцев ПЭТ-КТ выявила новый гиперметаболический узел в левом лёгком и гиперметаболическую лимфаденопатию в субкаринальном лимфатическом узле, скорее всего неопластического происхождения. Гиперметаболические очаги были выявлены в прямой мышце живота и правой подвздошной области. Была проведена тотальная биопсия метастатического очага передней брюшной стенки с частичной резекцией прямой мышцы живота слева. Гистологические результаты соответствовали метастазам аденокарциномы.

Пациентка получила семь циклов химиотерапевтического лечения по схеме FOLFIRI плюс цетуксимаб в течение примерно трёх месяцев. Оценка ПЭТ-КТ подтвердила стабилизацию состояния пациентки. Для мониторинга состояния здоровья пациентки и аутоиммунного ответа на химиотерапию мы провели количественную оценку самореактивных IgM-ответов на уровне органов, используя исследовательский диагностический подход. Вкратце, растворимые компоненты гомогенатов различных органов человека и опухолевой ткани пациента были иммобилизованы на поверхно-

сти козьих эритроцитов (РБК). Функционализированные человеческим антигеном РБК инкубировали с серийными разведениями сыворотки пациента, в результате чего органоспецифический IgM, благодаря своей олигомерной природе, сшивал РБК (рис. 1, а). Подобно стандартному анализу на гемагглютинацию, считывание показаний основано на дифференциации диффузных лунок и лунок с

РБК, осевших на дно 96-луночного планшета с U- или V-образным дном. Последовательные разведения позволяют количественно определить органоспецифические титры IgM, выраженные в виде коэффициентов разведения сыворотки (рис. 1, б). Изображения репрезентативных анализов агглютинации с использованием сыворотки пациента показаны на рисунке 1, с.

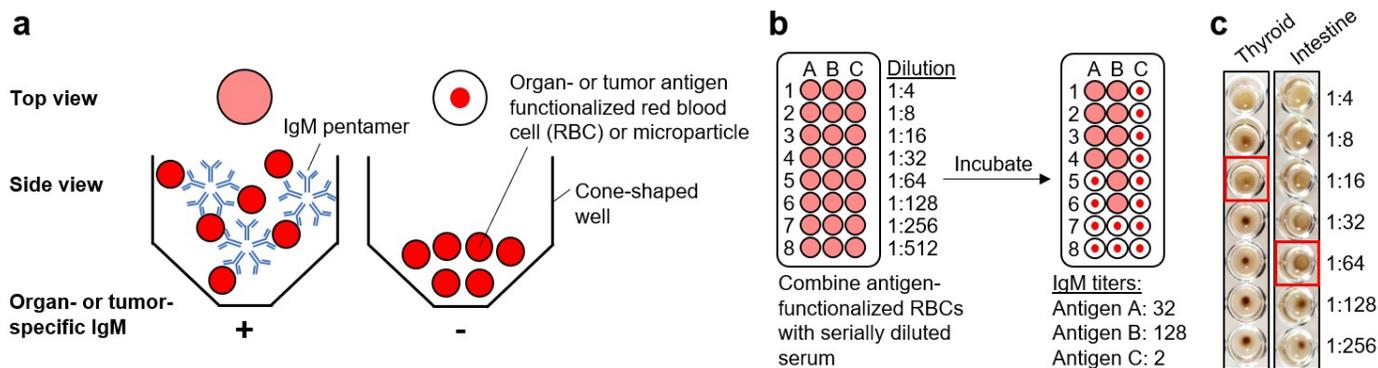


Рисунок 1. Принцип анализа для количественного определения IgM: **a** – красные кровяные тельца (ККТ) или микрочастицы функционализируются антигенами, выделенными из органов или опухолевой ткани. В присутствии антиген-специфического IgM (слева) РБК/микрочастицы агглютинируются (образуется решётка), видимая как диффузная светло-красная суспензия. В присутствии антиген-специфического IgM (справа) РБК/микрочастицы не агглютинируются и опускаются на дно конусообразной лунки, что видно в виде отчётливой темно-красной точки; **b** – титрование образцов сыворотки для определения титра IgM против различных антигенов (A, B и C). Титр IgM определяется как самый высокий коэффициент разведения сыворотки, при котором наблюдается агглютинация; **c** – репрезентативные изображения анализов агглютинации с использованием сыворотки пациента после третьего цикла химиотерапии указанных органов. Лунки, представляющие предполагаемые титры IgM, выделены красными квадратами

Figure 1. Assay principle for quantification of IgM: **a** – Red blood cells (RBCs) or microparticles are functionalized by antigens isolated from organs or tumor tissue. In the presence of antigen-specific IgM (left), the RBCs/microparticles are agglutinated (a lattice is formed), visible as a diffuse light red suspension. In the presence of antigen-specific IgM (right), the RBCs/microparticles do not agglutinate and sink to the bottom of the cone-shaped well, visible as a distinct dark red dot; **b** – titration of serum samples to determine the IgM titer against different antigens (A, B, and C). The IgM titer is defined as the highest serum dilution factor at which agglutination is observed; **c** – representative images of agglutination assays using patient serum after the third cycle of chemotherapy for the indicated organs. Wells representing putative IgM titers are highlighted in red squares

В исходном состоянии (до первого цикла химиотерапии) были обнаружены титры IgM против почек, печени и тимуса (фактор разведения сыворотки 8) (рис. 2, а), а также против кожи и кишечника (фактор разведения сыворотки 4) (рис. 2, б). Для лёгких, желудка, щитовидной железы, мозга и селезёнки (рис. 2, с), а также для опухолевой ткани (рис. 2, d) не наблюдалось агглютинации на исходном уровне при самом низком факторе разведения.

Во всех органах и опухолевой ткани мы наблюдали быстрое первоначальное повышение уровня IgM (четырёх–восьмикратное увеличение по сравнению с исходным уровнем). На следующий день титры снизились, но затем снова возросли и стабилизировались на уровне выше исходного на шесть–девять дней после первого цикла химиотерапии. Особенно высокими были титры IgM к лёгким (титр 64, 32-кратное увеличение по сравнению с исходным уровнем) и желудку (титр 32, 16-кратное увеличение) (рис. 2, с). Во время введения второго цикла у пациентки возникла тяжёлая острая токсичность. Цикл был успешно завершён путем снижения скорости инфузии для купирования токсического эффекта. Титры IgM ко всем органам сразу после

второго цикла составляли ≥ 512 – конечный коэффициент разведения сыворотки, который тестировался.

Высокие титры самореактивных IgM предсказывают тяжёлый и потенциально смертельный аутоиммунный ответ. Поэтому было начато иммуносупрессивное лечение, включающее внутривенное введение раствора Рингера-Локка, глюкозы, гидроксизилкрахмала и иммуноглобулинов, обогащённых IgM (Пентаглобин), а также глюкокортикоидов (Преднизолон), антигистаминных препаратов (блокаторы гистамина H1 и H2) и гепарина. В дальнейшем общее состояние пациентки стабилизировалось. После третьего цикла химиотерапии титры ко всем органам снизились по сравнению со вторым циклом, но оставались относительно высокими (32 или 64) для печени, тимуса (рис. 2, а), кишечника (рис. 2, б), лёгких, желудка, селезёнки (рис. 2, с) и ткани опухоли (рис. 2, d). Дополнительные циклы не привели к дальнейшему увеличению титров IgM, а скорее к их снижению. После заключительного седьмого цикла титры IgM были в два-восемь раз выше исходного уровня для опухоли и всех органов, за исключением тимуса, который вернулся к исходному уровню.

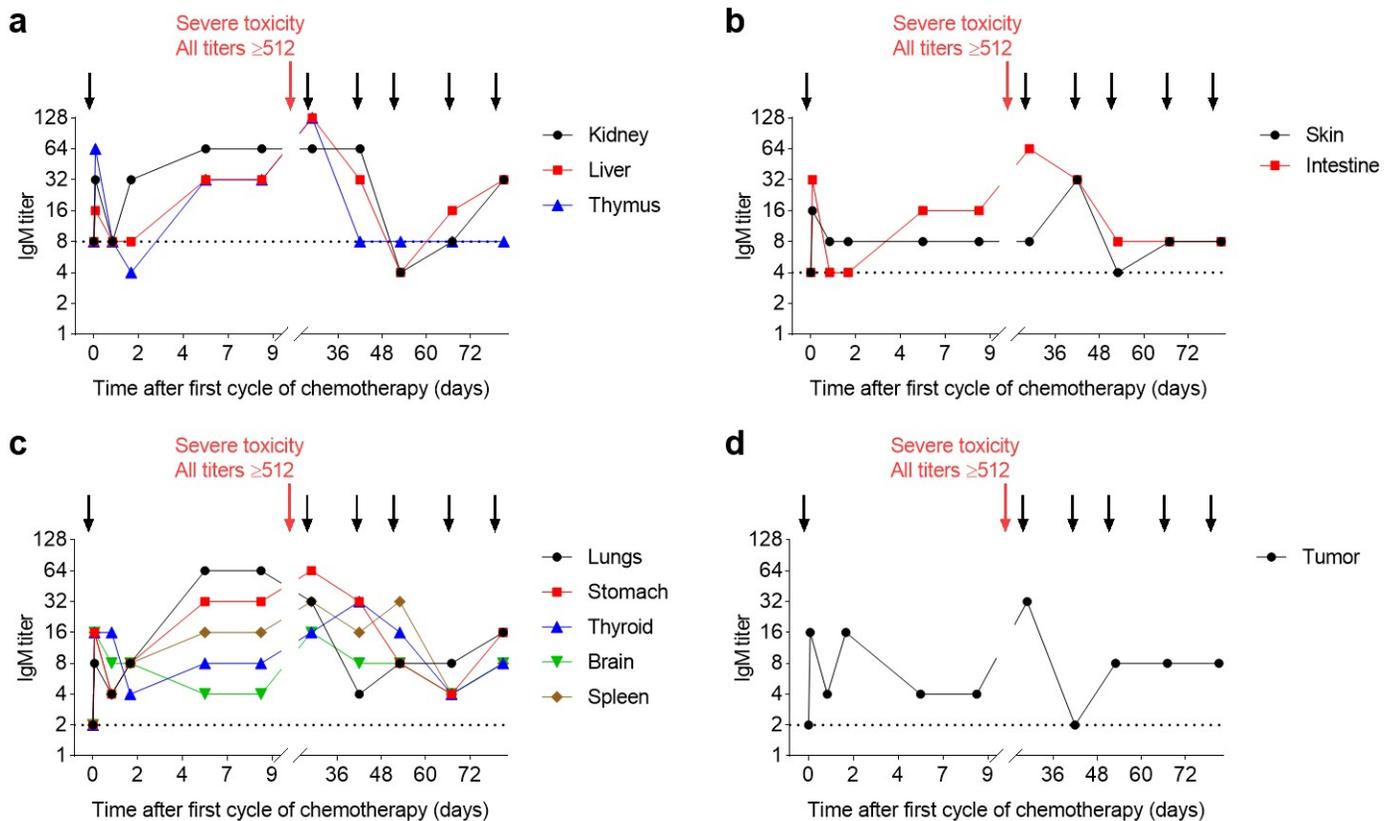


Рисунок 2. Титры IgM к различным органам и опухоли пациента до и во время химиотерапии. На всех панелях стрелками указаны временные точки введения химиотерапии (FOLFIRI плюс цетуксимаб), при этом второе введение, вызвавшее тяжёлую острую токсичность, выделено красной стрелкой. Титры сразу после второго цикла были ≥ 512 для всех тканей (на графиках не показано). На панели **a** показаны органы с относительно высоким исходным титром, **b** и **c** – с промежуточным и низким исходным титром соответственно. На панели **d** показаны титры IgM против опухоли пациента. Для образцов, не обнаруживающих геммагглютинации при самом низком разведении сыворотки (4-кратном), титр IgM был определён как 2. Пунктирные горизонтальные линии показывают исходные титры, наблюдавшиеся до первого цикла химиотерапии

Figure 2. IgM titers for various organs and patient's tumor before and during chemotherapy. In all panels, arrows indicate time points of chemotherapy administration (FOLFIRI plus cetuximab), with the second administration, which caused severe acute toxicity, highlighted by the red arrow. Titers immediately after the second cycle were ≥ 512 for all tissues (not shown in the graphs). Panel **a** shows organs with relatively high initial titers, **b** and **c** with intermediate and low initial titers, respectively. Panel **d** shows IgM titers against the patient's tumor. For samples that did not detect blood agglutination at the lowest serum dilution (4x), the IgM titer was defined as 2. Dotted horizontal lines show initial titers observed before the first cycle of chemotherapy

Вскоре после седьмого цикла химиотерапии пациентка была госпитализирована с симптомами острой респираторной инфекции. Результаты ПЦР-теста на COVID-19 были положительными. Пациентка скончалась от тяжёлой пневмонии примерно через три недели.

Обсуждение

Мы наблюдали повышение уровня аутореактивных и раково-специфических IgM-антител после химиотерапии по схеме FOLFIRI плюс цетуксимаб. Диагностику осуществляли с помощью биопроб по разработанной нами приоритетной методике с использованием персонализированного опухолевого маркера пациента [21]. Химиотерапевтические препараты, как правило, обладают цитотоксичностью и поэтому могут повреждать клетки жизненно важных органов. Это может вызывать аутоиммунные реакции через различные механизмы. Например, гибель клеток может привести к высвобождению аутоантигенов

вместе с DAMPs, которые могут стимулировать иммунный ответ [11]. Кроме того, вызванное цетуксимабом истощение Трег-клеток [15] могло способствовать активации аутоантигенспецифических IgM-продуцирующих В-клеток. Другой механизм, который был экспериментально продемонстрирован на мышинной модели, заключается в том, что повреждение тканей может привести к появлению неоэпитопов, которые распознаются циркулирующими аутореактивными IgM-антителами [16]. Это может вызвать экспансию В-клеток, продуцирующих IgM [16, 17]. Индукция аутореактивных адаптивных иммунных ответов и экспансия самореактивных иммуноглобулинов после физической травмы (например, тупой травмы живота или ожоговой раны), вероятно, связаны с поглощением дендритными клетками апоптотических клеток с комплементом [18]. Ещё предстоит выяснить, применимы ли вышеупомянутые механизмы к повреждению тканей, вызванному химиотерапией, и аутореактивным IgM-ответам, наблюдаемым в данном исследовании. Высокие титры аутоиммунных IgM ко всем исследованным органам после второго

цикла химиотерапии/цетуксимаба, вызвавшего сильную токсичность, могли отражать аутоиммунную бурю – состояние, о котором ранее сообщалось после лечения пембролизумабом (анти-PD1) пациента с раком лёгких [19]. В последнем (смертельном) случае пембролизумаб вызвал воспалительное состояние различных органов (тиреоидит, миокардит, пневмонит) наряду с повышенным уровнем различных аутоиммунных антител, в том числе против тиреоглобулина, тиреоидной пероксидазы, митохондрий, ацетилхолинового рецептора, полосатой мышцы и других. Мониторинг аутоиммунного статуса различных органов во время лечения рака, как в описанном здесь случае, может помочь своевременно начать меры по смягчению токсичности, вызванной терапией, до появления симптомов. В более общем плане было показано, что аутореактивные антитела увеличиваются, например, у пациентов с

аутоиммунными заболеваниями, после физической травмы или во время COVID-19, среди прочих [14, 16, 17, 20]. Ранняя и быстрая диагностика реакций аутоантител на тканевом уровне может привести к улучшению прогноза для таких пациентов.

Выводы

Это исследование позволило сделать вывод, что самореактивные IgM против различных органов могут быть индуцированы химиотерапией. Экспериментальный анализ на основе агглютинации позволил быстро количественно определить эти IgM-ответы с органной специфичностью. Мониторинг IgM-ответов может улучшить прогноз пациентов с раком или другими заболеваниями, связанными с повышением уровня аутоантител.

Литература [References]

- 1 Johnson A.K. Repercussions of occult malignancy – an etiologic basis for rheumatic disease. *Med Hypotheses*. 2013;80:447-51. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.12.038>
- 2 Naschitz J.E. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:62-6. <https://doi.org/10.1097/00002281-200101000-00010>
- 3 Chatham M., Niravath P. Anti-Yo-Associated Paraneoplastic Cerebellar Degeneration: Case Series and Review of Literature. *Cureus*. 2021;13:e20203. <https://doi.org/10.7759/cureus.20203>
- 4 Mandal S., Pile K., Chacko R.T., Danda D. Malignancy and autoimmunity: causally or casually related? *Int J Rheum Dis*. 2014;17:601-5. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12536>
- 5 Albert M.L., Darnell R.B. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumour immunity. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:36-44. <https://doi.org/10.1038/nrc1255>
- 6 Joseph C.G., Darrach E., Shah A.A. et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science*. 2014;343:152-7. <https://doi.org/10.1126/science.1246886>
- 7 Teng M.W., Smyth M.J. Cancer. Can cancer trigger autoimmunity? *Science*. 2014;343:147-8. <https://doi.org/10.1126/science.1249486>
- 8 De Jonge H., Iamele L., Maggi M., Pessino G., Scotti C. Anti-Cancer Auto-Antibodies: Roles, Applications and Open Issues. *Cancers (Basel)*. 2021;13:813. <https://doi.org/10.3390/cancers13040813>
- 9 Wilson A.L., Moffitt L.R., Duffield N., Rainczuk A., Jobling T.W., Plebanski M., Stephens A.N. Autoantibodies against HSF1 and CCDC155 as Biomarkers of Early-Stage, High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27:183-192. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0752>
- 10 Roney M.S.I., Lanagan C., Sheng Y.H. et al. IgM and IgA augmented autoantibody signatures improve early-stage detection of colorectal cancer prior to nodal and distant spread. *Clin Transl Immunology*. 2021;10:e1330. <https://doi.org/10.1002/cti2.1330>
- 11 Ocadlikova D., Lecciso M., Isidori A. et al. Chemotherapy-Induced Tumor Cell Death at the Crossroads Between Immunogenicity and Immunotolerance: Focus on Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2019;9:1004. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01004>
- 12 Yamada N., Yamasaki K., Yamamoto N., Kuki I., Sakuma H., Hara J. Chemotherapy-induced autoimmune-mediated encephalitis during germinoma treatment. *Brain Dev*. 2021;43:967-971. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.05.010>
- 13 Strenger V., Merth G., Lackner H. et al. Malignancy and chemotherapy induced haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents—a single centre experience of 20 years. *Ann Hematol*. 2018;97:989-998. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3254-4>
- 14 Kim M.J., Ye Y.M., Park H.S., Suh C.H. Chemotherapy-related arthropathy. *J Rheumatol*. 2006;33:1364-8.
- 15 Wang L., Wei Y., Fang W., Lu C., Chen J., Cui G., Diao H. Cetuximab Enhanced the Cytotoxic Activity of Immune Cells during Treatment of Colorectal Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44:1038-1050. <https://doi.org/10.1159/000485404>
- 16 Narang A., Qiao F., Atkinson C., et al. Natural IgM antibodies that bind neopeptides exposed as a result of spinal cord injury, drive secondary injury by activating complement. *J Neuroinflammation*. 2017;14:120. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0894-6>
- 17 Needham E.J., Stoevesandt O., Thelin E.P. et al. Complex Autoantibody Responses Occur following Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *J Immunol*. 2021;207:90-100. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001309>
- 18 Chakraborty S., Karasu E., Huber-Lang M. Complement After Trauma: Suturing Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol*. 2018;9:2050. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02050>
- 19 Fuentes-Antrás J., Peinado P., Guevara-Hoyer K., Del Arco C.D., Sánchez-Ramón S., Aguado C. Fatal autoimmune storm after a single cycle of anti-PD-1 therapy: A case of lethal toxicity but pathological complete response in metastatic lung adenocarcinoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020;S1658-3876(20)30098-4. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.04.006>
- 20 Sotzny F., Filgueiras I.S., Kedor C. et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol*. 2022;13:981532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.981532>
- 21 Shanin V.Y. Immunologically substance, process for preparing same, bioprobe, pharmaceutical composition, diagnostics and treatment methods. WO2012053928A1. 2012, EA 018848B1.

Авторская справка

Шанина Елена Вадимовна

Д-р естественных наук, научный руководитель лаборатории, ОнкоВакс Тераностикс LLC, ул. Жечка Карамфилова, д. 74, Бургас, Болгария.
ORCID 0000-0003-4235-9452; elsshinin@gmail.com
Вклад автора: создание диагностических маркеров, написание статьи.

Брёкер Феликс

Д-р естественных наук, технический руководитель лаборатории, ОнкоВакс Тераностикс LLC, ул. Жечка Карамфилова, д. 74, Бургас, Болгария.
ORCID 0000-0001-7373-9760; felixbroecker@gmx.net
Вклад автора: создание диагностических маркеров, написание статьи.

Лысов Николай Александрович

Д-р мед. наук, профессор, академик РАМТН, лауреат губернской премии в области науки и техники, почётный работник высшего профессионального образования Минобрнауки РФ, вице-президент Российской Ассоциации гериатров и геронтологов, почётный ректор, Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, Самара, Россия, 443001.
ORCID 0000-0003-2883-5117; lysovn@mail.ru
Вклад автора: получение биоматериала, анализ и интерпретация полученных данных, написание рукописи статьи – разделы полученные результаты, обсуждение.

Шанин Вадим Юльевич

Д-р мед. наук, лауреат Премии В. Вернадского, член-корреспондент МАЭН, профессор кафедры хирургии, Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, Самара, Россия, 443001.
ORCID 0000-0001-9554-987X; prd88@yandex.ru
Вклад автора: создание диагностических маркеров, написание статьи.

Пономарева Юлия Вячеславовна

Д-р мед. наук, директор ООО «АРТБИО», директор НИИ Медицинских персонализированных биотехнологий, Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, Самара, Россия, 443001.
ORCID 0000-0002-7713-4926; artbio_com@mail.ru
Вклад автора: выделение биоматериала, получение аутоантител, постановка реакций, оформление раздела материалы и методы, обсуждение.

Супильников Алексей Александрович

Канд. мед. наук, доцент, первый проректор по научной работе, заведующий кафедрой морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, Самара, Россия, 443001.
ORCID 0000-0002-1350-0704; a.a.supilnikov@reaviz.online
Вклад автора: выделение биоматериала, получение аутоантител, статистическая обработка данных, обзор литературы по проблеме, написание раздела актуальность, полученные результаты, список литературы.

Author's reference

Elena V. Shanina

Dr. rer. nat., Scientific Director of the Laboratory, OncoVax Theranostics Co.Ltd, 74 Zhechka Karamfilova str., Burgas, Bulgaria.
ORCID 0000-0003-4235-9452; elsshinin@gmail.com
Author's contribution: creation of diagnostic markers, writing an article.

Felix Brecker

Dr. rer. nat., Technical Head of the Laboratory, OncoVax Theranostics Co.Ltd, 74 Zhechka Karamfilova str., Burgas, Bulgaria.
ORCID 0000-0001-7373-9760; felixbroecker@gmx.net
Author's contribution: creation of diagnostic markers, writing an article.

Nikolay A. Lysov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, laureate of the Provincial Prize in Science and Technology, Honorary Worker of Higher Professional Education of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Vice-President of the Russian Association of Geriatricians and Gerontologists, Honorary Rector, Medical University "Reaviz", 227 Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russia.
ORCID 0000-0003-2883-5117; lysovn@mail.ru
Author's contribution: obtaining biomaterial, analysis and interpretation of the data obtained, writing the manuscript of the article – sections obtained results, discussion.

Vadim Y. Shanin

Dr. Sci. (Med.), V. Vernadsky Prize laureate, Corresponding Member of the MAEN, Professor of the Department of Surgery, Medical University "Reaviz", 227 Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russia.
ORCID 0000-0001-9554-987X; prd88@yandex.ru
Author's contribution: creation of diagnostic markers, writing an article.

Yulia V. Ponomareva

Dr. Sci. (Med.), Director of ARTBIO LLC, Director of the Research Institute of Medical Personalized Biotechnologies, Medical University "Reaviz", 227 Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russia.
ORCID 0000-0002-7713-4926; artbio_com@mail.ru
Author's contribution: isolation of biomaterial, preparation of autoantibodies, formulation of reactions, design of the materials and methods section, discussion.

Alexey A. Supilnikov

Cand. Sci. (Med.), Docent, First Vice-Rector for Scientific Work, Head of the Department of Morphology and Pathology, Medical University "Reaviz", 227 Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russia.
ORCID 0000-0002-1350-0704; a.a.supilnikov@reaviz.online
Author's contribution: isolation of biomaterial, obtaining autoantibodies, statistical data processing, literature review on the problem, writing the relevance section, the results obtained, references.