

ИММУННЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Комелькова М. В.¹,
Сарапульцев Г. П.²,
Зурочка А. В.^{1,2,3},
Маркелова А. А.⁴,
Добрынина М. А.^{2,3},
Сарапульцев А. П.^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия.

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия.

³ ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия.

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия.

**IMMUNE CORRELATES OF POST-COVID SYNDROME AT
VARIOUS GLUCOCORTICOID LEVELS**

Komelkova M. V. ^a,

Sarapultsev G. P. ^b,

Zurochka A. V. ^{a, b, c},

Markelova A. A. ^d,

Dobrynina M. A. ^{b, c},

Sarapultsev A. P. ^{a, b}

^a Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "South Ural State University (National Research University)", Chelyabinsk, Russia.

^b Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia.

^c FBIS Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "VIROM" Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Consumption, Yekaterinburg.

^d Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia.

Резюме

Введение: Длительные последствия COVID-19 включают нарушения в работе иммунной и эндокринной систем. Особый интерес вызывает роль кортизола как ключевого гормона стресс-реакции, потенциально влияющего на восстановление иммунного гомеостаза у пациентов с постковидным синдромом. Изменения в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси могут формировать различные иммунные фенотипы, затрудняющие адаптацию организма после перенесённой инфекции.

Цель: Оценить параметры иммунной системы у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от уровня кортизола крови, с акцентом на натуральные киллеры, Т-лимфоциты и тромбоцитарные показатели.

Материалы и методы: обследованы 109 пациентов, перенёвших COVID-19 не менее 6 месяцев назад. Уровень кортизола в утренней сыворотке использовался для стратификации пациентов на три группы: с нормальным, повышенным и пониженным значением. Иммунный статус оценивался методом проточной цитометрии. Анализировались уровни NK-клеток, Т-лимфоцитов и их субпопуляций (хелперы, цитотоксические) - как по CD45⁺, так и по CD46⁺ панлейкоцитарным маркерам, а также показатели общего анализа крови, включая средний объём тромбоцитов. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами.

Результаты: У пациентов с пониженным уровнем кортизола выявлено достоверное снижение как абсолютного, так и относительного количества NK-клеток, а также уменьшение среднего объёма тромбоцитов. В этой группе одновременно наблюдалось повышение числа Т-лимфоцитов. У пациентов с гиперкортизолемией зафиксировано снижение уровня Т-цитотоксических клеток. Иммунные различия чётко коррелировали с уровнем кортизола.

Выводы: Полученные данные демонстрируют наличие по меньшей мере двух иммунных фенотипов у постковидных пациентов: один ассоциирован с гиперкортизолемией и снижением цитотоксических Т-клеток, другой — с гипокортизолемией, дефицитом NK-клеток и тромбоцитарной активности. Эти различия подчеркивают необходимость учёта гормонального статуса при оценке и лечении постковидных состояний.

Ключевые слова: COVID-19, лонг-ковид, постковидный синдром, натуральные киллеры, Т-лимфоциты, Тс-клетки, SARS-CoV-2 инфекция, кортизол.

Abstract

Introduction: Long-term sequelae of COVID-19 include disturbances in the immune and endocrine systems. Of particular interest is the role of cortisol as a key stress response hormone, potentially affecting the restoration of immune homeostasis in patients with post-COVID syndrome. Changes in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis can form various immune phenotypes that complicate the body's adaptation after infection.

Objective: To assess the parameters of the immune system in patients with post-COVID syndrome depending on the blood cortisol level, with an emphasis on natural killers, T-lymphocytes and platelet indices.

Materials and methods: 109 patients who had COVID-19 at least 6 months ago were examined. The level of cortisol in the morning serum was used to stratify patients into three groups: with normal, elevated and reduced values. The immune status was assessed by flow cytometry. The levels of NK cells, T lymphocytes and their subpopulations (helpers, cytotoxic) were analyzed - both by CD45+ and CD46+ panleukocyte markers, as well as general blood test parameters, including the average platelet volume. Statistical data processing was performed using nonparametric methods.

Results: Patients with low cortisol levels showed a significant decrease in both the absolute and relative number of NK cells, as well as a decrease in the average platelet volume. In this group, an increase in the number of T lymphocytes was simultaneously observed. In patients with hypercortisolemia, a decrease in the level of T cytotoxic cells was recorded. Immune differences clearly correlated with the level of cortisol. **Conclusions:** The obtained data demonstrate the presence of at least two immune phenotypes in post-COVID patients: one associated with hypercortisolemia and decreased cytotoxic T cells, the other with hypocortisolemia, NK cell deficiency and platelet activity. These differences highlight the need to take into account the hormonal status when assessing and treating post-COVID conditions.

Keywords: COVID-19, long-Covid, post-Covid syndrome, natural killer, T-lymphocytes, Tc-cells, SARS-CoV-2 infection, cortisol.

1 Введение

В 2020 году было впервые показано, что у пациентов с COVID-19 наблюдаются признаки стрессовой реакции, сопровождающиеся выраженным повышением уровня кортизола, превышающего показатели, наблюдаемые при полостных операциях [14]. При этом наблюдаемые высокие концентрации кортизола были связаны с повышенной смертностью и сниженной медианой выживаемости пациентов с COVID-19 [14]. В последующем, данные мета-анализа подтвердили, что уровень кортизола в сыворотке у пациентов с тяжелой формой COVID-19 значительно выше, чем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания [3]. Однако в части исследований наблюдалось снижение уровня кортизола у больных и переболевших COVID-19 вследствие развития надпочечниковой недостаточности [10].

Необходимо отметить, что высокие уровни кортизола подавляют ответ иммунной системы и ингибируют активность и цитотоксичность НК-клеток [6]. Было показано, что поверхностная плотность рецепторов цитотоксичности прямо коррелирует с величиной цитолитической активности НК-клеток в отношении клеток-мишеней [5]. Также кортизол подавляет экспрессию активирующего НК-клетки рецептора NKp30 [1].

Полученные результаты обусловили цель настоящего исследования, посвященного изучению особенностей параметров иммунного ответа у постковидных больных с различным уровнем кортизола.

2 Материалы и методы исследований

Исследование проводилось в 2022 в г. Челябинске, Россия. Было обследовано 109 пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. Критерием включения в группы исследований были: подтвержденный диагноз SARS-CoV-2 инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличие IgA, M, G специфических к вирусу SARS-CoV-2 инфекции, данные компьютерной томографии о перенесенной пневмонии. Кроме того, критериями включения являлись наличие жалоб на усталость, боль, симптомы, возникающие после физической нагрузки, изменения в работе и/или учебе, наличие когнитивных, психических и физических нарушений [1]. Исследование проводилось не менее чем через 6 месяцев после SARS-CoV-2 инфекции. Все исследования были одобрены этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинска, протокол №8 от 11.04.2022.

Пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на три группы по уровню кортизола (в качестве критерия отсечения использовались референсные значения верхней и нижней границ утренней нормы кортизола 190-690 нмоль/л.):

Группа 1 – постковидные пациенты с нормальным уровнем кортизола, n=71

Группа 2 – постковидные пациенты с высоким уровнем кортизола, n=33

Группа 3 – постковидные пациенты со сниженным уровнем кортизола, n=5

Оценка иммунного статуса осуществлялась методом проточной цитометрии на цитофлюориметре «Navios» (Beckman Coulter, США) по стандартизированной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [1]. Общий анализ крови, количественный и качественный состав ростков кроветворения анализировался на гематологическом анализаторе Medonic M20 (Швеция). Обработка и анализ данных осуществлялись с помощью R 3.1.1 12 (RFoundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Microsoft Excel версии 14.0. Так как распределение в количественных данных было не нормальным (p-value теста Шапиро-Уилка $<0,05$), то использованные статистические критерии были непараметрическими.

3 Результаты и обсуждение

Среди исследованных пациентов, перенесших COVID-19 (n=109), 30% (33 человека) имели высокий уровень кортизола, 65% (71 человек) – нормальный уровень кортизола и 5% – низкий уровень кортизола (5 человек). Результаты исследования представлены в таблице 1.

У пациентов с низким кортизолом отмечено резкое снижение абсолютного и относительного числа натуральных киллеров (при гейтировании как по CD45⁺, так и по CD46⁺ панлейкоцитарным маркерам) по сравнению с двумя другими группами, а также повышение уровня Т-лимфоцитов относительно пациентов с гиперкортизолемией. В группе с высоким кортизолом снижение Т-лимфоцитов связано преимущественно с уменьшением CD8⁺ Т-клеток. В группе с низким кортизолом наблюдалась тенденция к снижению Т-цитотоксических клеток, вероятно, не достигшая статистической значимости из-за малой выборки. Также у пациентов с низким кортизолом выявлено снижение среднего объёма тромбоцитов.

Согласно литературным данным, повышенные уровни кортизола у больных COVID-19 ассоциируются с тяжестью заболевания и сниженной выживаемостью: удвоение концентрации кортизола увеличивает риск смерти на 42% [14]. В то же время у части пациентов, перенесших COVID-19, через 3 месяца после выздоровления выявлялись сниженные уровни кортизола и более высокие титры аутоантител к интерферону, что коррелировало с развитием постострых последствий, преимущественно с легочными симптомами [11]. Гипокортицизм при ряде заболеваний клинически совпадает с симптомами длительного COVID-19 и не связан с нарушением уровня АКТГ, что указывает на неадекватный компенсаторный ответ гипоталамо-гипофизарной оси [15]. Симптомы включают усталость, мышечную слабость, когнитивные нарушения, депрессию и тревожность [15].

Стрессорная реакция может лежать в основе этих нарушений: пациенты с COVID-19 испытывают как физический, так и психологический стресс, что увеличивает тяжесть заболевания [4, 9]. Острый стресс активирует NK-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты, а хронический приводит к угнетению их активности [4]. Глюкокортикоиды оказывают непосредственное влияние на врождённый и адаптивный иммунитет [13]. В исследовании у пациентов с низким кортизолом выявлено значительное снижение натуральных киллеров

и увеличение Т-клеток, что подтверждает роль кортизола в регуляции активности НК-клеток [7]. Так, наибольшее снижение НК-клеток отмечено у онкологических пациентов, что отражает глубину нарушений системы врожденного иммунитета. Значительное снижение CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток наблюдается у пациентов с умеренной тяжестью COVID-19 при недостаточном лечении [2].

Глюкокортикоиды также влияют на тромбоцитарное звено: обычно уровень кортизола отрицательно коррелирует с количеством тромбоцитов. В данном исследовании у пациентов с низким кортизолом выявлены достоверно более низкие показатели среднего объема тромбоцитов по сравнению с другими группами.

У пациентов с повышенным кортизолом отмечено снижение абсолютного числа Т-цитотоксических клеток (при гейтировании как по CD45⁺, так и по CD46⁺ панлейкоцитарным маркерам), что может свидетельствовать об истощении Т-клеточного звена, характерном для ряда вирусных инфекций, включая COVID-19. Снижение CD46-экспрессирующих клеток ассоциируется с рекуррентными респираторными инфекциями, поскольку CD46 необходим для оптимальной индукции вирусспецифической цитотоксической активности [12].

Таким образом, у постковидных пациентов формируются две дистинктные группы: с повышенным кортизолом (низкие показатели Т-цитотоксических клеток) и с пониженным кортизолом (снижение НК-клеток и среднего объема тромбоцитов). Механизмы формирования этих групп могут включать особенности воспалительного ответа, генетически детерминированную регуляцию глюкокортикоидов и функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В литературе также описаны случаи увеличения CD16⁺CD56⁺ клеток при long COVID [13], что подтверждает наличие нескольких форм постковидного синдрома и требует дальнейших исследований. Необходимы дальнейшие исследования нарушений эндокринной и иммунной систем у постковидных пациентов, особенно с обострениями хронических инфекций и у посттравматических больных, где также выявляются схожие фенотипы изменений иммунной системы [8].

Работа выполнена по теме Гос. заданий ИИФ УрО РАН «Иммунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и коррекции функций организма» № гос. регистрации 122020900136-4, ФНИИВИ «ВИРОМ» «Изучение механизмов формирования хронической вирусной инфекции у пациентов с постковидным синдромом и нарушением функций иммунной системы. Разработка патогенетических подходов к эффективной профилактике и иммунокоррекции выявленных нарушений у пациентов с «постковидным синдромом» № гос. регистрации 124031800093-5.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Показатели иммунной системы у постковидных пациентов с нарушением уровня кортизола.

Table 1. Indicators of the immune system in post-Covid patients with impaired cortisol levels.

Показатели иммунной системы Immune system indicators	Группа 1. нормальный уровень кортизола, n=71 Group 1. normal cortisol, n=71	Группа 2. высокий уровень кортизола, n=33 Group 2. high cortisol, n=33	Группа 3. низкий уровень кортизола, n=5 Group 3. low cortisol, n=5
NK-клетки (CD46 ⁺ CD3-16 ⁺ 56 ⁺) отн. (%) NK cells/CD46 ⁺ CD3-16 ⁺ 56 ⁺ rel. (%)	10,5 ±0,7	11,6 ±1,0	4,0 ±0,8* [#]
NK-клетки (CD46 ⁺ CD3-16 ⁺ 56 ⁺) абс. (10 ⁹ cell/l) NK cells (CD46 ⁺ CD3-16 ⁺ 56 ⁺) abs. (10 ⁹ cells/l)	238,5 ±20,7	223,5 ± 21,0	71,2 ±6,7* [#]
NK-клетки (CD45 ⁺ CD3-16 ⁺ 56 ⁺) отн. (%) NK cells (CD45 ⁺ CD3-16 ⁺ 56 ⁺) rel. (%)	11,5 ±0,7	13,0 ±1,1	4,3 ±1,0* [#]
NK-клетки (CD45 ⁺ CD3-16 ⁺ 56 ⁺) абс. (10 ⁹ cell/l) NK cells (CD45 ⁺ CD3-16 ⁺ 56 ⁺) abs. (10 ⁹ cells/l)	260,6 ± 21,4	253,8 ± 24,7	76,8 ±8,2* [#]
Т-лимфоциты (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻) отн. (%) T-lymphocytes (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻) rel. (%)	70,2 ± 1,0	68,3 ±1,3	76,8 ± 2,5 [#]
Т-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻) абс. (10 ⁹ cells/l)	1592,8 ± 64,7	1389, 2 ± 109,0	1652,2 ± 323,7

T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺) abs. (10 ⁹ cells/l)			
T-цитотоксические (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) отн. (%) T-cytotoxic (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) rel. (%)	25,3 ± 1,0	22,8 ±1,6	23,0 ±3,3
T-цитотоксические (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) абс. (10 ⁹ cell/l) T-cytotoxic (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) abs. (10 ⁹ cells/l)	560,8 ±27,9	481,6 ± 62,2 *	447,6± 36,1
T-цитотоксические (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) отн. (%) T-cytotoxic (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) rel. (%)	24,5 ± 1,0	22,8 ±1,6	23,0±3 ,3
T-цитотоксические (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) абс. (10 ⁹ cell/l) T-cytotoxic (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) abs. (10 ⁹ cells/l)	544,1 ± 30,3	462,4 ± 62,3 *	419,6± 43,6
Средний объем тромбоцита Average platelet volume	8,0 ± 0,1	7,8 ± 0,2	6,7 ± 0,2 *#
Кортизол нмоль/л Cortisol nmol/l	464,8 ±14,3	930,6 ±29,8 *	118,4± 25,9 *#

Примечания: * - отличие от группы 1, # - отличие от группы 2, p < 0,05

Notes: * - difference from group 1, # - difference from group 2, p < 0.0

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Добрынина Мария Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург; старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия;

e-mail: mzurochka@mail.ru

Dobrynina Maria Aleksandrovna, PhD, MD, Researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; Senior Researcher, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, FBIS Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "VIROM" Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Consumption, Yekaterinburg, Russia;

e-mail: mzurochka@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Комелькова Мария Владимировна, д.б.н., заведующий лабораторией системной патологии и перспективных лекарственных средств научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)»;

e-mail: mkomelkova@mail.ru

Komelkova Mariia Vladimirovna, MD, ScD., Head of the Laboratory of Systemic Pathology and Promising Medicines, Scientific and Educational Russian-Chinese Center for Systemic Pathology, FSAEI HE «SUSUNRU»;

e-mail: mkomelkova@mail.ru

Сарапульцев Герман Петрович, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук»;

e-mail: dr.sarapultsev@yandex.ru

Sarapultsev German Petrovich, PhD student of the Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences»;

e-mail: dr.sarapultsev@yandex.ru

Зурочка Владимир Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Екатеринбург; старший научный сотрудник лаборатории иммунобиотехнологии Российско-Китайского Центра Южно-Уральского Государственного Университета (НИУ);

e-mail: v_zurochka@mail.ru

Zurochka Vladimir Aleksandrovich, D.Sc. MD, senior researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; senior researcher, laboratory of immunobiotechnology, Russian-Chinese Center, South Ural State University (NRU), Chelyabinsk, Russia;
e-mail: v_zurochka@mail.ru

Сарапульцев Алексей Петрович, д.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург; директор научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)», Челябинск Россия;

e-mail: a.sarapultsev@gmail.com

Sarapultsev Alexey Petrovich, D.Sc. MD, leading researcher, head of laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; director of the Russian-Chinese Center, South Ural State University (NRU), Chelyabinsk, Russia;

e-mail: a.sarapultsev@gmail.com

Зурочка Александр Владимирович, ЗДН РФ, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Екатеринбург; заведующий лабораторией иммунобиотехнологии Российско-Китайского Центра Южно-Уральского Государственного Университета (НИУ), Челябинск, Россия;

e-mail: av_zurochka@mail.ru

Zurochka Aleksandr Vladimirovich, Honored worker of science of the Russian Federation, D.Sc. MD, professor, leading researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; head of laboratory of immunobiotechnology of the Russian-Chinese Center of South Ural State University (NRU), Chelyabinsk, Russia;

e-mail: av_zurochka@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУННЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ
IMMUNE CORRELATES OF POST-COVID SYNDROME AT
VARIOUS GLUCOCORTICOID LEVELS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУННЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА
IMMUNE CORRELATES OF POST-COVID SYNDROME

Ключевые слова: COVID-19, лонг-ковид, постковидный синдром, натуральные киллеры, Т-лимфоциты, Тс-клетки, SARS-CoV-2 инфекция, кортизол.

Keywords: COVID-19, long-Covid, post-Covid syndrome, natural killer, T-lymphocytes, Tc-cells, SARS-CoV-2 infection, cortisol.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 3,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

13.07.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет адрес или DOI
1	Зурочка А.В. Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018.-720с.	ZurochkaA.V. KhaidukovS.V., KudryavtsevI.V., ChereshevV.A. Flowcytometryinbiomedicalresearch. Ekaterinburg: RIO Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018.-720p.	ISBN 978-5-7691-2374-0.
2	Aljabr W., Al-Amari A. Evaluation of the Levels of Peripheral CD3+, CD4+, and CD8+ T Cells and IgG and IgM Antibodies in COVID-19 Patients at Different Stages of Infection. Abbas B., Karkashan A., Alamri S., Alnamnakani M., Al-Qahtani A. Microbiol	-	doi: 10.1128/spectrum.00845-21

	Spectr., 2022, 10(1), :e0084521		
3	Amiri-Dashatan N., Koushki M. Serum cortisol concentration and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. Parsamanesh N., Chiti H. J Investig Med., 2022, 70(3), 766-772.	-	doi: 10.1136/jim-2021-001989
4	Cañas-González B., Fernández-Nistal A. Influence of Stress and Depression on the Immune System in Patients Evaluated in an Anti-aging Unit. Ramírez J.M., Martínez-Fernández V. Front Psychol., 2020, 11, 1844.	-	doi: 10.3389/fpsyg.2020.01844
5	Castriconi R., Cantoni C. Transforming growth factor beta 1 inhibits expression of NKp30 and NKG2D receptors: consequences for the NK-mediated killing of	-	doi:10.1073/pnas.0730640100.

	dendritic cells. Della Chiesa M., Vitale M., Marcenaro E., Conte R., Biassoni R., Bottino C., Moretta L., Moretta A. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(7), 4120-5.		
6	Gatti G., Cavallo R. Inhibition by cortisol of human natural killer (NK) cell activity. Sartori M.L., del Ponte D., Masera R., Salvadori A., Carignola R., Angeli A.J Steroid Biochem., 1987, 26(1), 49-58.	-	doi: 10.1016/0022-4731(87)90030-6.
7	Greenstein A.E., Habra M.A. Adrenal tumors provide insight into the role of cortisol in NK cell activity. Wadekar S.A., Grauer A. EndocrRelat Cancer., 2021, 28(8), 583-592.	-	doi: 10.1530/ERC-21-0048.
8	Gusev E., Sarapultsev A. Exploring the Pathophysiology of Long	-	doi: 10.3390/ijms25126389.

	COVID: The Central Role of Low-Grade Inflammation and Multisystem Involvement. Int J Mol Sci., 2024, 25(12), 6389.		
9	Gusev E., Sarapultsev A. Interplay of G-proteins and Serotonin in the Neuroimmunoinflammatory Model of Chronic Stress and Depression: A Narrative Review. Curr Pharm Des., 2024, 30(3), 180-214	-	doi:10.2174/0113816128285578231218102020
10	Kanczkowski W., Beuschlein F., Bornstein S.R. Is there a role for the adrenal glands in long COVID? Nat Rev Endocrinol., 2022, 18(8), 451-452	-	doi: 10.1038/s41574-022-00700-8. v.
11	Klein J., Wood J. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. Jaycox J.R., Dhodapkar	-	doi: 10.1038/s41586-023-06651-y.

	R.M., Lu P., Gehlhausen J.R., Tabachnikova A., Greene K., Tabacof L., Malik A.A., Silva Monteiro V., Silva J., Kamath K., Zhang M., Dhal A., Ott I.M., Valle G., Peña-Hernández M., Mao T., Bhattacharjee B., Takahashi T., Lucas C., Song E., McCarthy D., Breyman E., Tosto-Mancuso J., Dai Y., Perotti E., Akduman K., Tzeng T.J., Xu L., Geraghty A.C., Monje M., Yildirim I., Shon J., Medzhitov R., Lutchmansingh D., Possick J.D., Kaminski N., Omer S.B., Krumholz H.M., Guan L., Dela Cruz C.S., van Dijk D., Ring AM., Putrino D., Iwasaki A. Nature, 2023, 623(7985), 139-148.		
--	---	--	--

12	Mavoungou E., Bouyou-Akotet M.K., Kremsner P.G. Effects of prolactin and cortisol on natural killer (NK) cell surface expression and function of human natural cytotoxicity receptors (NKp46, NKp44 and NKp30). ClinExpImmunol., 2005, 139(2), 287-96.	-	doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02686.x.
13	Olejniczak I., Oster H., Ray D.W. Glucocorticoid circadian rhythms in immune function. Semin Immunopathol, 2022, 44(2), 153-163.	-	doi: 10.1007/s00281-021-00889-2.
14	Tan T., Khoo B., Mills E.G. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. Phylactou M., Patel B., Eng P.C., Thurston L., Muzi B., Meeran K., Prevost A.T., Comminos A.N., Abbara A., Dhillon	-	doi: 10.1016/S2213-8587(20)30216-3.

	W.S. Lancet Diabetes Endocrinol., 2020, 8(8), 659-660.		
15	Yavropoulou M.P., Tsokos G.C. Protracted stress-induced hypocortisolemia may account for the clinical and immune manifestations of Long COVID. Chrousos G.P., Sfikakis P.P. Clin Immunol., 2022, 245, 109133.	-	doi: 10.1016/j.clim.2022.109133.