
**НОРМАЛЬНА І ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ ТА
ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ І ТВАРИН**

УДК 612.017.1:616-092.19:612.6

DOI 10.31654/2786-8478-2026-BN-2-102-113

Гончаренко В. В.

аспірант кафедри біології
Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя
incrediblesmaug@gmail.com
orcid.org/0000-0002-0173-2655

Соколенко С. В.

кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри клітинної біології
та методики викладання біологічних дисциплін
Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького
sokolenko@i.ua
orcid.org/0000-0002-7341-1762

ЗНАЧЕННЯ СТАТЕВОГО ФАКТОРА В РЕАЛІЗАЦІЇ НЕЙТРОФІЛЬНО-ЛІМФОЦИТАРНОГО ІНДЕКСУ ТА ІНШИХ ПОКАЗНИКІВ ЛЕЙКОЦИТАРНОЇ ФОРМУЛИ В УМОВАХ СТРЕСОВИХ ФАКТОРІВ СУЧАСНОСТІ

Серед факторів, які можуть впливати на стрес-індуковані зміни імунних реакцій, зокрема, запальні процеси, вказують стать людини. Важливою характеристикою, яка поєднує стрес-реакцію та запальні явища, є нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (НЛІ), що демонструє динамічний зв'язок між вродженою та адаптивною клітинною імунною відповіддю і залежить від багатьох факторів. Проте, нейтрофільно-лімфоцитарний індекс не можна розглядати ізольовано від реакції на стрес імунної системи загалом. Компоненти імунної системи діють на виклики різної природи інтегровано. Мета нашого дослідження – проаналізувати значення статевого фактора у реакціях нейтрофільно-лімфоцитарного індексу та інших показників лейкоцитарної формули на стресові виклики сучасності у студентів віком 18-21 років. Оцінку популяцій лейкоцитів провели у 47 студентів. Серед обстежених було 11 осіб чоловічої статі та 36 осіб жіночої. Для студентів жіночої статі аналіз проводили у фолікулярну фазу менструального циклу. Частина обстежених не хворіла попередньо на COVID-19, частина перехворіли за 6-9 місяців до першого обстеження у 2021 році. Повторну оцінку показників у цих же студентів зробили у 2023 році, в період воєнного стану. Встановили, що серед студентів віком 18-21 років жіноча стать, у випадку інфікування COVID-19, більше схильна до загальної мобілізації лейкопоезу, проте, надалі зумовлює нижчу відповідь на наступні стресові чинники. Така мобілізація відобразилася зростанням кількості лімфоцитів та моноцитів саме в осіб цієї когорти в період пандемії. Стресові умови воєнного стану у 2023 році викликали зниження кількості лімфоцитів, не залежно від статі та попереднього захворювання на COVID-19, що підтверджує схильність лімфоцитів до стрес-індукованого апоптозу. Повернення кількості моноцитів у 2023 році в межі норми свідчить про нижчу чутливість цієї ланки клітинного імунітету до стресових чинників і вищу потенційну

прозапальну роль паличкоядерних нейтрофілів. Саме ця популяція лейкоцитів демонструвала підвищену кількість, особливо в осіб жіночої статі, котрі попередньо перехворіли на COVID-19, в період пандемії, а також в обстежених обох статей в період воєнного стану. Це, своєю чергою, на фоні зниження кількості лімфоцитів у 2023 році, призвело до зростання нейтрофільно-лімфоцитарного індексу у всіх обстежених студентів. Прозапальні явища у період пандемії мали більше вираження в осіб жіночої статі, чітко виражені ознаки стресу проявилися в обстежених обох статей.

***Ключові слова:** стаття, лейкоцити, нейтрофільно-лімфоцитарний індекс, прозапальні фактори, моноцити, еозинофіли, базофіли, емоційний стрес, пандемія COVID-19, воєнний стан.*

Вступ. Поняття стресу та факторів, здатних його викликати, істотно трансформувалося й доповнилося протягом останнього часу. Узагальнено можна сказати, що для людини важливими стресорами є різноманітні життєві події, які вимагають психічної та фізичної адаптації, можуть впливати на здоров'я і передбачають відповіді комплексу психофізіологічних реакцій. Реакції на стрес еволюційно сформовані, але нові соціальні виклики здатні виснажувати адаптивний потенціал і ставлять під загрозу добробут певної когорти населення [7; 13; 24].

Однією з ключових мішеней хронічного психологічного стресу є імунна система, вплив на неї може бути прямим та опосередкованим, проте, узагальнено, призводить до модифікації імунної відповіді, однією з типових проявів якої є мобілізація прозапальних явищ [12; 22].

Важливою характеристикою, яка поєднує стрес-реакцію та запальні явища, є такий гематологічний параметр, як нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (ІНЛ). Наразі цей показник широко використовують як надійний та легкодоступний маркер імунної відповіді як на інфекційні, так і на неінфекційні подразники. Нейтрофільно-лімфоцитарний індекс демонструє динамічний зв'язок між вродженою та адаптивною клітинною імунною відповіддю і залежить від багатьох факторів, одним з яких вказують наявність стресу. Дані щодо нормального діапазону ІНЛ ще дискутуються, зазвичай вказують інтервал від 1 до 2. Підвищення показника є раннім попередженням про ризик патології, наявність інфекції, латентного запалення та стресу. В період пандемії ІНЛ враховували як один з маркерів прийняття рішень щодо госпіталізації пацієнтів з пневмонією, спричиненою COVID-19. Зростання нейтрофільно-лімфоцитарного індексу асоціюють також зі старінням організму [8; 9; 17; 26; 30].

Проте, нейтрофільно-лімфоцитарний індекс не можна розглядати ізольовано від реакції на стрес імунної системи загалом. Компоненти імунної системи діють на виклики різної природи інтегровано [15; 29]. Численні дослідження демонструють участь у стрес-індукованих прозапальних явищах моноцитів, еозинофілів та базофілів [1; 2; 4; 25; 31].

Крім того, доцільно враховувати наслідки впливу стресу на імунну систему з урахуванням статі. Дані літератури характеризують випадки залежної від статі інтенсивності зумовленого стресом запалення, варіативності кількості продуцентів запальних медіаторів тощо [3; 10; 16; 19; 23; 27].

Враховуючи дані щодо стресового впливу пандемії COVID-19 та факторів війни [14; 18; 20], важливим є аналіз їх наявних на цей час наслідків для населення України на рівні клітинної ланки імунітету.

Мета дослідження: проаналізувати значення статевого фактора у реакціях нейтрофільно-лімфоцитарного індексу та інших показників лейкоцитарної формули на стресові виклики сучасності у студентів віком 18-21 років.

Методи та організація дослідження. Оцінку популяцій лейкоцитів провели у 47 студентів Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького. Серед обстежених було 11 осіб чоловічої статі та 36 осіб жіночої. Для студентів жіночої статі аналіз проводили у фолікулярну фазу менструального циклу.

Серед обстежених чоловічої статі 3 не хворіли попередньо на COVID-19, 8 перехворіли за 6-9 місяців до першого обстеження у 2021 році. Серед обстежених жіночої статі 27 не хворіли на COVID-19, 9, як і у випадку студентів чоловічої статі, мали в анамнезі інфікування SARS-CoV-2 за 6-9 місяців до першого обстеження. Повторну оцінку показників у цих же студентів зробили у 2023 році, в період воєнного стану.

Відбір крові для наступного аналізу здійснювали медичні фахівці Комунального некомерційного підприємства «Черкаська центральна районна лікарня» Червонослобідської сільської ради (відповідно до угоди про співпрацю з Черкаським національним університетом). Всі студенти давали погодження на участь в дослідженнях та оприлюднення отриманих результатів. Схема проведення дослідження була погоджена з Комісією з біоетики ЧНУ.

Як показники норми використали рекомендовані в лабораторії КНП «Черкаська центральна районна лікарня» референтні значення.

Загальну кількість лейкоцитів визначали на біохімічному аналізаторі Diagon D-cell 60 (Diagon Ltd, Угорщина), лейкоцитарну формулу підраховували за мазками крові, фарбованими за Паппенгеймом. Додатково розраховували нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (ІНЛ).

Для порівняння окремих вибірок (розділених за роками аналізу, статевим фактором, наявністю в анамнезі COVID-19) після перевірки на нормальність розподілу використали t-критерій Стьюдента. Результати в таблицях подані у вигляді середнього значення та його похибки ($M \pm m$). Враховували три рівні достовірності різниці: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що достовірна різниця між загальною кількістю лейкоцитів у студентів різної статі, котрі не хворіли на COVID-19, відсутня як у 2021, так і у 2024 році. При цьому в обстежених обох статей відбувалося статистично достовірне зростання показника від 2021 до 2023 року ($p < 0.05$ для чоловічої статі і $p < 0.001$ для жіночої статі, зі зміщенням до верхньої межі норми), що свідчить про загальну мобілізацію лейкопоезу в період воєнного стану. У студентів жіночої статі, котрі перехворіли на COVID-19, загальна кількість лейкоцитів вже у 2021 році була на верхній межі норми і достовірно вищою, ніж у студентів чоловічої статі, котрі перехворіли на COVID-19. При цьому статистично достовірних змін показника у 2023 році, порівняно з 2021, не відбулося, спостерігалася лише тенденція до помірному зростання, особливо, в осіб чоловічої статі (табл. 1). Таким чином, початкова мобілізація лейкопоезу, зумовлена інфекцією SARS-CoV-2 у 2021 році була більше вираженою в осіб жіночої статі, збереглася до 2023 року і зумовила нижчу відповідь на стрес, викликаний воєнним станом.

Таблиця 1

Показники лейкоцитарної формули в обстежених різної статі у різні роки аналізу, $M \pm m$

Показники / норма	Показники в осіб чоловічої статі, що не хворіли на COVID-19, n=3		Показники в осіб жіночої статі, що не хворіли на COVID-19, n=27	
	1	2	3	4
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$ / 4,0-9,6	2021	6,9 \pm 0,25	2021	7,15 \pm 0,19
	2023	8,6 \pm 0,35 *	2023	8,84 \pm 0,20 ***
Лімфоцити, % / 20-40	2021	27,0 \pm 0,58	2021	27,15 \pm 1,04
	2023	22,0 \pm 1,73 *	2023	22,56 \pm 0,75 **
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$ / 1,5-4,0	2021	1,86 \pm 0,08	2021	1,97 \pm 0,12
	2023	1,90 \pm 0,21	2023	2,01 \pm 0,09

Продовження таблиці 1

1	2		3	
Моноцити, % / 4,0-10,0	2021	7,67 ± 0,33	2021	8,00 ± 0,39
	2023	6,00 ± 0,58	2023	7,48 ± 0,29 #
Моноцити, x10 ⁹ /л / 0,2-0,8	2021	0,53 ± 0,04	2021	0,56 ± 0,03
	2023	0,52 ± 0,06	2023	0,66 ± 0,03 * #
Нейтрофіли пал., % / 1,0-6,0	2021	5,33 ± 0,33	2021	5,67 ± 0,25
	2023	7,00 ± 1,00	2023	6,89 ± 0,27 **
Нейтр. пал., x10 ⁹ /л / 0,04-0,4	2021	0,37 ± 0,03	2021	0,41 ± 0,03
	2023	0,61 ± 0,11	2023	0,62 ± 0,03 ***
Нейтрофіли сегм., % / 47,0-65,0	2021	58,00±0,58	2021	56,78±0,92
	2023	62,33 ± 1,33 *	2023	60,56 ± 0,88 **
Нейтр. сегм., x10 ⁹ /л / 2,0-6,5	2021	4,00 ± 0,12	2021	4,03 ± 0,09
	2023	5,35 ± 0,11 *	2023	5,33 ± 0,12 ***
Еозинофіли, % / 0,5-3,0	2021	1,67 ± 0,33	2021	1,59 ± 0,13
	2023	2,00 ± 0,58	2023	1,82 ± 0,18
Еозиноф., x10 ⁹ /л / 0,05-0,45	2021	0,12 ± 0,03	2021	0,11 ± 0,01
	2023	0,17 ± 0,04	2023	0,16 ± 0,02 *
Базофіли, % / 0,0-1,0	2021	0,33 ± 0,33	2021	0,82 ± 0,15
	2023	0,67 ± 0,67	2023	0,70 ± 0,15
Базофіли, x10 ⁹ /л / 0,00-0,02	2021	0,02 ± 0,02	2021	0,05 ± 0,01
	2023	0,05 ± 0,05	2023	0,06 ± 0,01
Показники / норма	Показники в осіб чоловічої статі, що хворіли на COVID- 19, n=8		Показники в осіб жіночої статі, що хворіли на COVID-19, n=9	
Лейкоцити, x10 ⁹ /л / 4,0-9,6	2021	7,93 ± 0,37	2021	9,00 ± 0,30 #
	2023	8,90 ± 0,25	2023	9,20 ± 0,29
Лімфоцити, % / 20-40	2021	34,38 ± 2,66	2021	41,33 ± 0,90 #
	2023	22,75 ± 1,22 **	2023	23,56 ± 0,73 ***
Лімфоцити, x10 ⁹ /л / 1,5-4,0	2021	2,77 ± 0,31	2021	3,72 ± 0,13 #
	2023	2,02 ± 0,10	2023	2,17 ± 0,10 ***
Моноцити, % / 4,0-10,0	2021	10,75 ± 1,16	2021	13,44 ± 0,53 #
	2023	7,63 ± 0,46 *	2023	7,89 ± 0,35 ***
Моноцити, x10 ⁹ /л / 0,2-0,8	2021	0,87 ± 0,12	2021	1,21 ± 0,05 #
	2023	0,68 ± 0,05	2023	0,73 ± 0,04 ***
Нейтрофіли пал., % / 1,0-6,0	2021	6,13 ± 0,52	2021	7,56 ± 0,29 ###
	2023	8,13 ± 0,44 *	2023	9,11 ± 0,20 **
Нейтр. пал., x10 ⁹ /л / 0,04-0,4	2021	0,49 ± 0,06	2021	0,68 ± 0,03 #
	2023	0,73 ± 0,05*	2023	0,84 ± 0,02 **
Нейтрофіли сегм., % / 47,0-65,0	2021	45,38 ± 4,29	2021	33,67 ± 1,28 #
	2023	58,50 ± 1,64 *	2023	56,11 ± 0,61 ***
Нейтр. сегм., x10 ⁹ /л / 2,0-6,5	2021	3,52 ± 0,27	2021	3,04 ± 0,17
	2023	5,21 ± 0,22 **	2023	5,16 ± 0,15 ***
Еозинофіли, % / 0,5-3,0	2021	1,75 ± 0,37	2021	2,33 ± 0,29
	2023	2,00 ± 0,33	2023	1,78 ± 0,28
Еозиноф., x10 ⁹ /л / 0,05-0,45	2021	0,14 ± 0,03	2021	0,21 ± 0,03
	2023	0,18 ± 0,03	2023	0,17 ± 0,03
Базофіли, % / 0,0-1,0	2021	1,63 ± 0,18	2021	1,67 ± 0,24
	2023	1,00 ± 0,27	2023	1,56 ± 0,18

Продовження таблиці 1

1	2		3	
Базофіли, $\times 10^9/\text{л}$ / 0,00-0,02	2021	0,13 \pm 0,02	2021	0,15 \pm 0,02
	2023	0,09 \pm 0,03	2023	0,14 \pm 0,02

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ при порівнянні показників 2023 року з показниками 2021 року в межах однієї групи; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ при порівнянні показників між групами

Аналіз окремих популяцій лейкоцитів показав наступне: достовірна різниця між відносною кількістю лімфоцитів у студентів різної статі, котрі не хворіли на COVID-19, відсутня як у 2021, так і у 2024 році. При цьому в обстежених обох статей відбувалося статистично достовірне зниження показника від 2021 до 2023 року ($p < 0.05$ для чоловічої статі і $p < 0.01$ для жіночої статі, зі зміщенням до нижньої межі норми), що свідчить про пригнічення клітинної ланки адаптивного імунітету в період воєнного стану. У студентів жіночої статі, котрі перехворіли на COVID-19, відносна кількість лімфоцитів у 2021 році була на верхній межі норми і достовірно вищою, ніж у студентів чоловічої статі, котрі перехворіли на COVID-19. В обстежених обох статей відбулося достовірне зниження показника від 2021 до 2023 року ($p < 0.01$ для чоловічої статі і $p < 0.001$ для жіночої статі, зі зміщенням до нижньої межі норми) (табл. 1).

Достовірної різниці за загальною кількістю лімфоцитів між групами, розділеними за статтю, за умов відсутності в анамнезі COVID-19, не виявлено ні у 2021, ні у 2023 році. Відсутні також достовірні зміни показника від 2021 до 2023 року в межах групи певної статі. За умов попереднього захворювання загальна кількість лімфоцитів у 2021 році в обстежених жіночої статі була достовірно вищою, ніж в обстежених чоловічої статі ($p < 0.01$, зміщення до верхньої межі норми), і достовірно знизилася до 2023 року ($p < 0.001$) (табл. 1).

Таким чином, інфікування SARS-CoV-2 істотно мобілізувало клітинну ланку адаптивного імунітету у 2021 році в осіб жіночої статі, проте, фактор воєнного стану викликав її супресію у 2023 році, не залежно від статі. Це узгоджується з даними літератури про підвищену чутливість лімфоцитів до стресових впливів з можливістю індукції апоптозу [5; 8; 17].

У 2021 році відсутня достовірна різниця між групами різної статі, котрі не хворіли на COVID-19, за відносною кількістю моноцитів. Спостерігалася тенденція до зниження показників від 2021 до 2023 року, особливо виражена в осіб чоловічої статі, що призвело до достовірної різниці у 2023 році: показник став нижчим, ніж в осіб жіночої статі ($p < 0.05$). В обстежених обох статей, котрі перехворіли на COVID-19, відносна кількість моноцитів перебувала на верхній межі норми. У багатьох студентів жіночої статі показники вийшли за верхню межу, відносна кількість моноцитів у них була достовірно вищою, ніж в обстежених чоловічої статі ($p < 0.001$). У 2023 році показники достовірно знизилися в осіб обох статей ($p < 0.05$ для чоловічої статі і $p < 0.001$ для жіночої), різниця між групами, розділеними за статтю, зникла (табл. 1). Подібні тенденції спостерігалися для загальної кількості моноцитів, проте, в когорті, котра перехворіла на COVID-19, у 2023 році, достовірне зниження показника виявлено лише для осіб жіночої статі (табл. 1). Таким чином, моноцити, як визнаний прозапальний фактор [6], були мобілізовані у випадку інфікування SARS-CoV-2 у 2021 році. Особливо виражена мобілізація спостерігалася в осіб жіночої статі. Зниження показника у 2023 році доцільно вважати нормалізацією з часом, а не дією стресового фактора воєнного стану, оскільки кількість моноцитів залишилася дещо зміщеною до верхньої межі норми.

Відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів в осіб обох статей, котрі не хворіли на COVID-19, у 2021 році була зміщена до верхньої межі норми, не відрізнялася між групами, мала тенденцію до росту в осіб чоловічої статі і достовірно зросла

в осіб жіночої статі до 2023 року ($p < 0.01$). В осіб, котрі хворіли, вже у 2021 році середній показник вийшов за верхню межу норми, був достовірно вищим у студентів жіночої статі, достовірно зріс в обох статей до 2023 року ($p < 0.05$ для чоловічої статі і $p < 0.01$ для жіночої). Подібні тенденції відмічені для загальної кількості паличкоядерних нейтрофілів (табл. 1). Зростання незрілих форм нейтрофілів є важливою ознакою як стресових станів, так і запалення [11; 28]. Відповідно, ознаки стресу спостерігалися вже у період пандемії і посилилися у період воєнного стану, не залежно від статі. У 2021 році в осіб, котрі перехворіли, ефект був виражений більше, що можна пояснити поєднанням у цій підгрупі стресу та прозапальних явищ.

Відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів між групами, розділеними за статтю, не відрізнялися у випадку відсутності в анамнезі COVID-19 ні в 2021, ні в 2023 році. Показник достовірно зріс від 2021 до 2023 року в обстежених обох статей ($p < 0.05$ для чоловічої статі і $p < 0.01$ для жіночої). В обстежених, котрі перехворіли, середній показник був на нижній межі норми в осіб чоловічої статі і нижче норми в осіб жіночої. Як наслідок, в осіб жіночої статі показник достовірно нижчий ($p < 0.05$) (табл. 1). Ефект пояснюється перерозподілом у цій підгрупі на користь незрілих паличкоядерних нейтрофілів. Подібні тенденції виявлені для загальної кількості сегментоядерних нейтрофілів, за винятком відсутності різниці між обстеженими різної статі, котрі перехворіли, у 2021 році (табл. 1). Менше виражені закономірності стосовно загальної кількості всіх аналізованих вище популяцій лейкоцитів можна пояснити загальною мобілізацією лейкопоезу у 2023 році.

Показники еозинофілів в осіб, котрі не хворіли на COVID-19, перебували в межах норми і в 2021, і в 2023 році. Загальна кількість достовірно зросла від 2021 до 2023 року в осіб жіночої статі ($p < 0.05$). В осіб, котрі перехворіли, показники також перебували в межах норми, достовірної різниці між групами, розділеними за статтю, не виявлено (табл. 1).

Достовірної різниці за показниками базофілів між групами, розділеними за статтю, не виявлено. Відсутні також достовірні зміни показників від 2021 до 2023 року. Проте, загальна кількість базофілів у всіх підгрупах за середнім значенням вийшла за верхню межу норми. В осіб, котрі перехворіли, за верхню межу вийшли також середні показники відносної кількості (табл. 1). Таким чином, з двох прозапальних факторів (еозинофілів та базофілів) на стресові виклики пандемії та наступного воєнного стану, не залежно від статі, більше відреагувала популяція базофілів.

Додатково проведено аналіз показників нейтрофільно-лімфоцитарного індексу. У випадку загальних груп (без розділення за статевою ознакою), у 2021 році в осіб котрі не хворіли на COVID-19, середній показник дещо вийшов за верхню межу норми, що вже свідчить про наявність ознак стресу. В осіб, котрі перехворіли, показник був у межах норми, це можна пояснити мобілізацією лімфоцитарної ланки, зумовленої інфекцією SARS-CoV-2, що відмічалось вище. Як в обстежених з відсутністю захворювання на COVID-19 в анамнезі, так і у тих, котрі перехворіли, нейтрофільно-лімфоцитарний індекс достовірно зріс від 2021 року до 2023 ($p < 0,001$ в обох випадках), вийшовши за межі рекомендованих значень (табл. 2).

Тобто, наслідки емоційного стресу, зумовлені воєнним станом, були більше вираженими. Головним фактором стало зростання кількості паличкоядерних нейтрофілів на фоні зниження кількості лімфоцитів. Згідно з даними літератури, саме паличкоядерним нейтрофілам властива прозапальна функція, вони є біомаркером метаболічного стресу й динаміки імунної відповіді, тоді як зрілі сегментоядерні клітини сприяють ліквідації наслідків запалення [11; 28]. Виявлені нами ефекти для різних популяцій нейтрофілів підтверджують, що стрес має складні механізми модуляції активності цих клітин і їх роль в імунних реакціях, особливо, в умовах хронічної дії [21].

Таблиця 2

**Показники нейтрофільно-лімфоцитарного індексу
в обстежених різної статі у різні роки аналізу, $M \pm m$**

Показники / норма	Показники в осіб, що не хворіли на COVID-19, n=30		Показники в осіб, що хворіли на COVID-19, n=17	
	ІНЛ (нейтрофільно-лімфоцитарний індекс) / 1,0-2,0	2021	2,41 ± 0,11	2021
2023		3,11 ± 0,13 ***	2023	2,90 ± 0,12 ***
Показники в осіб чоловічої статі, що не хворіли на COVID-19, n=3		Показники в осіб жіночої статі, що не хворіли на COVID-19, n=27		
2021		2,35 ± 0,07	2021	2,42 ± 0,12
2023		3,19 ± 0,27	2023	3,11 ± 0,14 ***
Показники в осіб чоловічої статі, що хворіли на COVID-19, n=8		Показники в осіб жіночої статі, що хворіли на COVID-19, n=9		
2021		1,63 ± 0,24	2021	1,04 ± 0,05 ##
2023		3,01 ± 0,23 **	2023	2,80 ± 0,11 ***

*Примітка: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ при порівнянні показників 2023 року з показниками 2021 року в межах однієї групи; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ при порівнянні показників між групами*

При урахуванні статевого фактора з'ясували, що у 2021 році ІНЛ дещо вишшов за верхню межу норми в осіб обох статей, котрі не хворіли на COVID-19. Достовірної різниці між показником в осіб чоловічої та жіночої статі не виявлено. В осіб чоловічої статі виражена тенденція до зростання ІНЛ від 2021 до 2023 року, в осіб жіночої статі це зростання статистично достовірне ($p < 0,001$). В осіб, котрі перехворіли, показник, не залежно від статі, у 2021 році перебував у межах норми, що пояснюється тими ж особливостями, що й для загальної вибірки, без урахування статі, а саме – мобілізацією лімфоцитарної ланки після захворювання. При цьому в осіб жіночої статі показник достовірно нижчий ($p < 0,01$). До 2023 року відбулося статистично достовірне зростання ІНЛ як осіб чоловічої статі ($p < 0,01$), так і жіночої ($p < 0,001$), з виходом за верхню межу рекомендованої норми. Між групами, розділеними за статтю, у 2023 році достовірна різниця зникла (табл. 2).

Загалом, хоча нейтрофільно-лімфоцитарний індекс не продемонстрував вираженої варіативності залежно від статі, інші показники лейкоцитарної формули вказують на вищу схильність осіб жіночої статі до прозапальних явищ у стресових умовах, особливо, після інфекційних захворювань. Це узгоджується з даними літератури щодо запальних профілів у жінок на фоні пригнічення настрою та негативних соціально-емоційних подій [10; 19].

Висновки з дослідження та перспективи подальшого дослідження

Серед студентів віком 18-21 років жіноча стать, у випадку інфікування COVID-19, більше схильна до загальної мобілізації лейкопоезу, проте, надалі зумовлює нижчу відповідь на наступні стресові чинники. Така мобілізація відобразилася зростанням кількості лімфоцитів та моноцитів саме в осіб цієї когорти в період пандемії. Стресові умови воєнного стану у 2023 році викликали зниження кількості лімфоцитів, не залежно від статі та попереднього захворювання на COVID-19, що підтверджує схильність лімфоцитів до стрес-індукованого апоптозу. Повернення кількості моноцитів у 2023 році в межі норми свідчить про нижчу чутливість цієї ланки клітинного

імунітету до стресових чинників і вищу потенційну прозапальну роль паличкоядерних нейтрофілів. Саме ця популяція лейкоцитів демонструвала підвищену кількість, особливо в осіб жіночої статі, котрі попередньо перехворіли на COVID-19, в період пандемії, а також в обстежених обох статей в період воєнного стану. Це, своєю чергою, на фоні зниження кількості лімфоцитів у 2023 році, призвело до зростання нейтрофільно-лімфоцитарного індексу у всіх обстежених студентів. Прозапальні явища у період пандемії мали більше вираження в осіб жіночої статі, чітко виражені ознаки стресу проявилися в обстежених обох статей. Для кращого розуміння особливостей реакції клітинного імунітету на хронічний стресовий вплив, зумовлений різними чинниками нашого часу, доцільно проаналізувати субпопуляційний склад лімфоцитів, як одного зі складників нейтрофільно-лімфоцитарного індексу.

Список використаних джерел

1. Гончаренко В., Соколенко С., Соколенко В. Особливості показників професійних фагоцитів в осіб віком 18–21 років в умовах стресових факторів сучасності. *Наукові записки. Біологічні науки (Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя)*, №3, 2024, С. 45-52. <https://doi.org/10.31654/2786-8478-2024-BN-3-45-52>.
2. Гончаренко В. В., Соколенко В. Л. Показники прозапальних клітинних факторів в осіб віком 18-21 років у віддалений період після захворювання на COVID-19. *Наукові записки. Біологічні науки (Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя)*. 2026. Вип. 1, С. 39-46. <https://doi.org/10.31654/2786-8478-2026-BN-1-39-46>.
3. Кобаль І. В., Соколенко С. В. Значення статевого фактора у формуванні ознак імуносенесценції в періоді тривалих стресових впливів «Український журнал природничих наук». 2026. №15. С. 59-71. <https://doi.org/10.32782/naturaljournal.15.2026.6>
4. Akuthota P. Wang H. B., Spencer L. A., Weller P. F. Immunoregulatory roles of eosinophils: a new look at a familiar cell. *Clin. Exp. Allergy*. 2008. Vol. 38(8). P. 1254-1263. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03037.x>
5. Alotiby A. Immunology of stress: A review article. *Journal of clinical medicine*. 2024. Vol. 13(21). P. 6394. <https://doi.org/10.3390/jcm13216394>
6. Austermann J., Roth J., Barczyk-Kahlert K. The good and the bad: monocytes' and macrophages' diverse functions in inflammation. *Cells*. 2022. Vol. 11(12). P. 1979. <https://doi.org/10.3390/cells11121979>
7. Bourdon O. et al. A time to be chronically stressed? Maladaptive time perspectives are associated with allostatic load. *Biological Psychology*. 2020. Vol. 152. P. 107871. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107871>
8. Buonacera A., Stancanelli B., Colaci M., Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23(7). P. 3636. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
9. Chávez Valencia V., Orizaga de la Cruz C., Lagunas-Rangel F. A. Association of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with inflammation and survival in Mexican patients on chronic hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2024. Vol. 28(6). P. 880-885. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.14175>
10. Derry H. M. et al. Sex differences in depression: does inflammation play a role?. *Current Psychiatry Reports*. 2015. Vol. 17. P. 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0618-5>
11. Hellebrekers P. et al. Recognizing the mobilization of neutrophils with banded nuclei early after trauma. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020. Vol. 42(5). P. e224. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13272>
12. Jia H. et al. Chronic stress, gut microbiota, and immunity: interconnections and implications for health. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2025. Vol. 480(12). P. 5995-6014. <https://doi.org/10.1007/s11010-025-05376-y>
13. Katsampouris E., Turner-Cobb J. M., Barnett J. C., Arnold R. S. Can ancient and modern stressors be distinguished? A mixed-methods exploration of psychosocial characteristics and health symptoms in young and older adults. *Journal of health psychology*. 2022. Vol. 27(3). P. 624-636. <https://doi.org/10.1177/1359105320965654>

14. Kostikova I. et al. University Teachers' Psychological State During the Stress of Online Education After Pandemic in Wartime in Ukraine. *Int. J. Emerg. Technol. Learn.* 2023. Vol.18, №13. <https://doi.org/10.3991/ijet.v18i13.39825>
15. Koutsakos M. et al. Integrated immune dynamics define correlates of COVID-19 severity and antibody responses. *Cell Reports Medicine.* 2021. Vol. 2(3). P. 100208. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100208>
16. Labonté B. et al. Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nature Medicine.* 2017. Vol. 23(9). P. 1102-1111. <https://doi.org/10.1038/nm.4386>
17. Lagunas-Rangel F. A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in aging: Trends and clinical implications. *Experimental Gerontology.* 2025. P. 112908. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2025.112908>
18. Medda E. et al. The COVID-19 pandemic in Italy: Depressive symptoms immediately before and after the first lockdown. *J. Affect. Disord.* 2021. Vol. 298. P. 202–208. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.129>
19. Moieni M. et al. Sex differences in depressive and socioemotional responses to an inflammatory challenge: implications for sex differences in depression. *Neuropsychopharmacology.* 2015. Vol. 40(7). P. 1709-1716. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.17>
20. Nadyukova I., Frenzel A. C. Ukrainian teachers' stress and coping during the war: Results from a mixed methods study. *Teach. Teach. Educ.* 2025. Vol. 157. P. 104941. <https://doi.org/10.1016/j.tate.2025.104941>
21. Obeagu E. I. Stress, neutrophils, and immunity: a dynamic interplay. *Annals of Medicine and Surgery.* 2025. Vol. 87(6). P. 3573-3585. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000003304>
22. O'Connor D. B., Thayer J. F., Vedhara K. Stress and health: A review of psychobiological processes. *Annual review of psychology.* 2021. Vol. 72(1). P. 663-688. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-062520-122331>
23. Seney M. L. et al. Opposite molecular signatures of depression in men and women. *Biological Psychiatry.* 2018. Vol. 84(1), P. 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.017>
24. Slavich G. M. Stressnology: The primitive (and problematic) study of life stress exposure and pressing need for better measurement. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2019. Vol. 75. P. 3-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.08.011>
25. Sokolenko V. L. et al. Indicators of the skin microbiota and the phagocytic activity in meat and egg production workers. *Biotechnologia Acta.* 2022. 15(4). 41-43. <https://doi.org/10.15407/biotech15.04.041>
26. Song M., Graubard B. I., Rabkin C. S., Engels E. A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific reports.* 2021. Vol. 11(1). P. 464. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79431-7>
27. Takahashi T. et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020. Vol. 588. P. 315–320. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
28. Vlková M. et al. Pro-inflammatory role of neutrophils populations in trauma patients: monitoring neutrophil populations. *Frontiers in Immunology.* 2025. Vol. 16. P.1565606. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1565606>
29. Wang R. et al. The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm.* 2024. Vol. 5(10). P. e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
30. Zahorec P. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal.* 2021, Vol. 122(7). P. 474-488. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078
31. Zhang N., Zhang Z. M., Wang X. F. The roles of basophils in mediating the immune responses. *European Journal of Inflammation.* 2021. Vol. 19. P. 20587392211047644. <https://doi.org/10.1177/20587392211047644>

References

1. Гончаренко, В., Соколенко, С., та Соколенко, В. (2024). Особливості показників професійних фагоцитів в осіб віком 18–21 років в умовах стресових факторів сучасності. *Наукові записки. Біологічні науки (Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя)*, 3, 45-52. <https://doi.org/10.31654/2786-8478-2024-BN-3-45-52>.
2. Гончаренко, В. В., Соколенко, В. Л. (2026). Показники прозапальних клітинних факторів в осіб віком 18-21 років у віддалений період після захворювання на COVID-19. *Наукові записки. Біологічні науки (Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя)*, 1, 39-46. <https://doi.org/10.31654/2786-8478-2026-BN-1-39-46>.
3. Кобаль, І. В., Соколенко, С. В. (2026). Значення статевого фактора у формуванні ознак імуносенесценції в періоди тривалих стресових впливів «Український журнал природничих наук». 2026, 15, 59-71. <https://doi.org/10.32782/naturaljournal.15.2026.6>
4. Akuthota, P., Wang, H. B., Spencer, L. A., & Weller, P. F. (2008). Immunoregulatory roles of eosinophils: a new look at a familiar cell. *Clinical & Experimental Allergy*, 38(8), 1254-1263. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03037.x>
5. Alotiby, A. (2024). Immunology of stress: A review article. *Journal of clinical medicine*, 13(21), 6394. <https://doi.org/10.3390/jcm13216394>
6. Austermann, J., Roth, J., & Barczyk-Kahlert, K. (2022). The good and the bad: monocytes' and macrophages' diverse functions in inflammation. *Cells*, 11(12), 1979. <https://doi.org/10.3390/cells11121979>
7. Bourdon, O., Raymond, C., Marin, M. F., Olivera-Figueroa, L., Lupien, S. J., & Juster, R. P. (2020). A time to be chronically stressed? Maladaptive time perspectives are associated with allostatic load. *Biological Psychology*, 152, 107871. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107871>
8. Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M., & Malatino, L. (2022). Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3636. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
9. Chávez Valencia, V., Orizaga de la Cruz, C., & Lagunas-Rangel, F. A. (2024). Association of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with inflammation and survival in Mexican patients on chronic hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 28(6), 880-885. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.14175>
10. Derry, H. M., Padin, A. C., Kuo, J. L., Hughes, S., & Kiecolt-Glaser J. K. (2015). Sex differences in depression: does inflammation play a role?. *Current Psychiatry Reports*, 17, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0618-5>
11. Hellebrekers, P., Hesselink, L., Huisman, A., Ten Berg, M., Koenderman, L., Leenen, L. P., & Hietbrink, F. (2020). Recognizing the mobilization of neutrophils with banded nuclei early after trauma. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(5), e224. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13272>
12. Jia, H., Guo, X., Wei, Y., Can, C., He, N., Zhang, H., ... & Ma, D. (2025). Chronic stress, gut microbiota, and immunity: interconnections and implications for health. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 480(12), 5995-6014. <https://doi.org/10.1007/s11010-025-05376-y>
13. Katsampouris, E., Turner-Cobb, J. M., Barnett, J. C., & Arnold, R. S. (2022). Can ancient and modern stressors be distinguished? A mixed-methods exploration of psychosocial characteristics and health symptoms in young and older adults. *Journal of health psychology*, 27(3), 624-636. <https://doi.org/10.1177/1359105320965654>
14. Kostikova, I., Holubnycha, L., Sytnykova, Y., Shchokina, T., Soroka, N., & Tarasova, S. (2023). University Teachers' Psychological State During the Stress of Online Education After Pandemic in Wartime in Ukraine. *International Journal of Emerging Technologies in Learning*, 18(13). <https://doi.org/10.3991/ijet.v18i13.39825>
15. Koutsakos, M., Rowntree, L. C., Hensen, L., Chua, B. Y., van de Sandt, C. E., Habel, J. R., ... & Kedzierska, K. (2021). Integrated immune dynamics define correlates of COVID-19

severity and antibody responses. *Cell Reports Medicine*, 2(3), 100208. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100208>

16. Labonté, B., Engmann, O., Purushothaman, I., Menard, C., Wang, J., Tan, C., ... & Nestler, E. J. (2017). Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nature Medicine*, 23(9), 1102-1111. <https://doi.org/10.1038/nm.4386>

17. Lagunas-Rangel, F. A. (2025). Neutrophil-to-lymphocyte ratio in aging: Trends and clinical implications. *Experimental Gerontology*, 112908. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2025.112908>

18. Medda, E., Toccaceli, V., Gigantesco, A., Picardi, A., Fagnani, C., & Stazi, M. A. (2022). The COVID-19 pandemic in Italy: depressive symptoms immediately before and after the first lockdown. *Journal of affective disorders*, 298, 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.129>

19. Moieni, M., Irwin, M. R., Jevtic, I., Olmstead, R., Breen, E. C., & Eisenberger, N. I. (2015). Sex differences in depressive and socioemotional responses to an inflammatory challenge: implications for sex differences in depression. *Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1709-1716. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.17>

20. Nadyukova, I., & Frenzel, A. C. (2025). Ukrainian teachers' stress and coping during the war: Results from a mixed methods study. *Teaching and Teacher Education*, 157, 104941. <https://doi.org/10.1016/j.tate.2025.104941>

21. Obeagu, E. I. (2025). Stress, neutrophils, and immunity: a dynamic interplay. *Annals of Medicine and Surgery*, 87(6), 3573-3585. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000003304>

22. O'Connor, D. B., Thayer, J. F., & Vedhara, K. (2021). Stress and health: A review of psychobiological processes. *Annual review of psychology*, 72(1), 663-688. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-062520-122331>

23. Seney, M. L., Huo, Z., Cahill, K., French, L., Puralewski, R., Zhang, J., ... & Sibille, E. (2018). Opposite molecular signatures of depression in men and women. *Biological psychiatry*, 84(1), 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.017>

24. Slavich, G. M. (2019). Stressnology: The primitive (and problematic) study of life stress exposure and pressing need for better measurement. *Brain, Behavior, and Immunity*, 75, 3-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.08.011>

25. Sokolenko, V. L., Sokolenko, S. V., Honcharenko, V. V., Kucher, V. V., & Kobal, I. V. (2022). Indicators of the skin microbiota and the phagocytic activity in meat and egg production workers. *Biotechnologia Acta*, 15(4), 41-43. <https://doi.org/10.15407/biotech15.04.041>

26. Song, M., Graubard, B. I., Rabkin, C. S., & Engels, E. A. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific reports*, 11(1), 464. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79431-7>

27. Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., ... & Iwasaki, A. (2020). Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588(7837), 315-320. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>

28. Vlková, M., Štichová, J., Surá, K., Dvořáková, K., Kunčický, V., Papatheodorou, I., ... & Hortová-Kohoutková, M. (2025). Pro-inflammatory role of neutrophils populations in trauma patients: monitoring neutrophil populations. *Frontiers in Immunology*, 16, 1565606. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1565606>

29. Wang, R., Lan, C., Benlagha, K., Camara, N. O. S., Miller, H., Kubo, M., ... & Liu, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(10), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>

30. Zahorec, P. (2021) Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal*. 2021, 122(7), 474-488. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078

31. Zhang, N., Zhang, Z. M., & Wang, X. F. (2021). The roles of basophils in mediating the immune responses. *European Journal of Inflammation*, 19, 20587392211047644. <https://doi.org/10.1177/20587392211047644>

Honcharenko V.

graduate student at the Department of biology,
Nizhyn Mykola Gogol State University
incrediblesmaug@gmail.com
orcid.org/0000-0002-0173-2655

Sokolenko S.

Candidate of Biology, Associate professor,
Associate professor at the Department
of Cell Biology and Methods of Teaching,
Bohdan Khmelnytsky National University of Cherkasy
sokolenko@i.ua
orcid.org/0000-0002-7341-1762

**THE SIGNIFICANCE OF THE SEX FACTOR IN THE IMPLEMENTATION
OF THE NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AND OTHER INDICATORS
OF THE LEUKOCYTE FORMULA IN THE CONDITIONS OF STRESS
FACTORS OF THE PRESENT**

Among the factors that can influence stress-induced changes in immune responses, in particular, inflammatory processes, a person's gender is indicated. An important characteristic that combines stress response and inflammatory phenomena is the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), which demonstrates a dynamic relationship between the innate and adaptive cellular immune response and depends on many factors. However, the neutrophil-to-lymphocyte ratio cannot be considered in isolation from the stress response of the immune system as a whole. The components of the immune system act on challenges of different nature in an integrated manner. The purpose of our study is to analyze the significance of the gender factor in the reactions of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and other indicators of the leukocyte formula to the stress challenges of modern times in students aged 18-21. Leukocyte populations were assessed in 47 students. Among the examined people, there were 11 males and 36 females. For female students, the analysis was carried out in the follicular phase of the menstrual cycle. Some of the examined people had not previously been ill with COVID-19, some had been ill 6-9 months before the first examination in 2021. A second assessment of the indicators in these same students was made in 2023, during the period of martial law. It was found that among students aged 18-21, in the case of COVID-19 infection, the female sex is more prone to general mobilization of leukopoiesis, however, in the future it causes a lower response to subsequent stress factors. Such mobilization was reflected in an increase in the number of lymphocytes and monocytes in individuals of this cohort during the pandemic. The stressful conditions of martial law in 2023 caused a decrease in the number of lymphocytes, regardless of gender and previous COVID-19 disease, which confirms the susceptibility of lymphocytes to stress-induced apoptosis. The return of the number of monocytes in 2023 to the norm indicates a lower sensitivity of this link of cellular immunity to stress factors and a higher potential pro-inflammatory role of band neutrophils. It was this population of leukocytes that demonstrated an increased number, especially in females who had previously contracted COVID-19, during the pandemic, as well as in those examined of both sexes during martial law. This, in turn, against the background of a decrease in the number of lymphocytes in 2023, led to an increase in the neutrophil-to-lymphocyte ratio in all examined students. Pro-inflammatory phenomena during the pandemic were more pronounced in females, and clearly expressed signs of stress were evident in both sexes.

Keywords: gender, leukocytes, neutrophil-to-lymphocyte ratio, pro-inflammatory factors, monocytes, eosinophils, basophils, emotional stress, COVID-19 pandemic, martial law.

*Стаття до редакції надійшла 02.04.2026 року
Рецензія на статтю надійшла 11.04.2026 року*