



УДК [591.1:577.7]:599.321.8
DOI <https://doi.org/10.32782/naturaljournal.12.2025.4>

ДИНАМІКА ВМІСТУ ЦИНКУ, МАГНІЮ ТА МІДІ В КЛІТИНАХ ТИМУСА ТВАРИН ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ СУЛЬФАТІВ ЦИХ МЕТАЛІВ

Н. В. Григорова¹

Цинк, магній і мідь є дуже важливими елементами в організмі людини та тварин. Вони впливають на діяльність різних фізіологічних систем, у тому числі імунної. Ці метали визначають роботу всіх ланок імунітету, а також виличкової залози – центрального органа імуногенезу. Дефіцит цинку, магнію та міді супроводжується поступовою атрофією тимуса та призводить до значного порушення процесів клітинного й гуморального імунітету. Тому дослідження вмісту металів у клітинах імунної системи, зокрема виличкової залози, є актуальними. Метою дослідження було вивчення змін вмісту цинку, магнію та міді в тимусних епітеліальних клітинах (ТЕК) мишей і щурів за умов введення сульфатів цих металів. Раніше такі дослідження не проводилися через брак досконалих методів цитохімічного визначення цих металів у клітинах виличкової залози. Розробка в нашій лабораторії цитохімічних реакцій 8-(паратолуолсульфоніламіно)-хіноліну на цинк, люмомагнезону на магній і люмокупферону на мідь у ТЕК дала можливість провести такі дослідження. Обчислювали коефіцієнт кореляції Пірсона (r) для оцінки ступеня зв'язку між змінами досліджених показників. Встановлено, що в клітинах виличкової залози мишей і щурів після введення сульфатів цинку та магнію підвищувався вміст цих металів на тлі нестачі міді. Під впливом сульфату міді в ТЕК тварин спостерігалися накопичення міді, а також дефіцит цинку та магнію. Проведений кореляційний аналіз засвідчив синергічний характер взаємин цинку та магнію у клітинах, антагоністичні відносини цих металів з міддю. Практичне значення роботи полягає в тому, що отримані результати дають можливість корегувати препаратами цинку, магнію та міді, а також дієтою, збагаченою на ці метали, порушення імунологічного статусу.

Ключові слова: внутрішньоклітинні метали, імунна система, кореляційні зв'язки, цитохімічні реакції.

¹ кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри фізіології, імунології і біохімії
з курсом цивільного захисту та медицини
(Запорізький національний університет, м. Запоріжжя)
e-mail: nvgrigorova@ukr.net
ORCID: 0009-0001-6195-7717

DYNAMICS OF ZINC, MAGNESIUM AND COPPER CONTENT IN THYMUS CELLS OF ANIMALS UPON ADMINISTRATION OF SULFATES OF THESE METALS

N. V. Hryhorova

Zinc, magnesium and copper are very important elements in the human and animal body. They affect the activity of various physiological systems, including the immune system. These metals determine the work of all links of immunity, as well as the thymus gland – the central organ of immunogenesis. Zinc, magnesium and copper deficiency is accompanied by gradual atrophy of the thymus and leads to a significant disruption of the processes of cellular and humoral immunity. Therefore, studies of the content of metals in cells of the immune system, in particular the thymus gland, are relevant. The aim of the study was to study changes in the content of zinc, magnesium and copper in thymic epithelial cells (TEC) of mice and rats upon administration of sulfates of these metals. Previously, such studies were not conducted due to the lack of perfect methods for the cytochemical determination of these metals in thymus cells. The development in our laboratory of cytochemical reactions of 8-(paratoluenesulfonylamino)-quinoline on zinc, lumomagnesone on magnesium and lumocupferone on copper in TEC allowed us to conduct the following studies. Pearson's correlation coefficient (r) was calculated to assess the degree of relationship between changes in the studied parameters. It was found that in the thymus cells of mice and rats after the administration of zinc and magnesium sulfates, the content of these metals increased against the background of copper deficiency. Under the influence of copper sulfate, copper accumulation was observed in the TEC of animals, as well as zinc and magnesium deficiency. The correlation analysis conducted showed the synergistic nature of the relationship in the cells of zinc and magnesium, and the antagonistic relationship between these metals and copper. The practical significance of the work lies in the fact that the results obtained make it possible to correct immunological status disorders with zinc, magnesium and copper preparations, as well as a diet enriched with these metals.

Key words: correlations, cytochemical reactions, immune system, intracellular metals.

Вступ

Цинк, магній і мідь є дуже важливими елементами в організмі людини та тварин. Цинк є кофактором великої групи ферментів, що беруть участь у білковому й інших видах обміну, тому він необхідний для нормального перебігу багатьох біохімічних процесів: синтезу білків, у т. ч. колагену для формування опорно-рухового апарату; функціонування десятків ферментів (антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази); інсуліну підшлункової залози, забезпечує стабільність клітинних мембран; відіграє найважливішу роль у процесах регенерації шкіри, росту волосся та нігтів, секреції сальних залоз, загоєння ран (Зайченко та ін., 2021; Акімов та ін., 2023; Kiouri et al., 2023; Wang et al., 2024). Одна з найголовніших функцій міді полягає в синтезі гемоглобіну. Крім цього, йони Cu входять до складу меланіну. Мідь бере участь у фізіологічних та біохімічних процесах організму людини, зокрема в окисно-відновних реакціях у клітинах, імунних процесах, секреції колагену, підтриманні стабільності ліпопротеїнових мембран та зміцненні кісткової тканини (Srivastava & Wanjari, 2024). Магній є кофактором близько 40 ферментів вуглеводневого обміну, понад 30 фермен-

тів метаболізму ліпідів і ще понад 200 інших біологічно активних речовин потребують магнію для активації. Таким чином, магній впливає на велику кількість процесів в організмі тварин і людини, а саме: на обмін протеїнів, згортання крові, регуляцію кров'яного тиску та рівня глюкози в крові, синтез глутатіону – одного з найважливіших антиоксидантів, окисне фосфорилування тощо. Йони магнію зміцнюють мембрани клітин завдяки зв'язуванню негативно заряджених карбоксильних груп. Магній регулює кальцієві та натрієві канали в мембранах клітин, а отже, концентрацію цих металів у клітинах. Нормальна робота іонних каналів захищає м'язові клітини та нервові від гіперактивності, підтримує серцевий ритм. Цей макроеlement є важливим для росту й розвитку кісток через те, що він є активатором вітаміну D (Fiorentini et al., 2021).

Цинк, мідь і магній впливають на діяльність різних фізіологічних систем, зокрема імунної. Для проліферації і функціонування імунітетів потрібні цинк і магній щ огляду на їх роль у процесах реплікації ДНК, транскрипції РНК, ділення й активації клітини (Зайченко та ін., 2021; Fiorentini et al., 2021; Kiouri et al., 2023). Цинк визначає роботу всіх ланок імунітету, а також вилюч-

кової залози – центрального органа імунотенезу (Зайченко та ін., 2021; Prykhodko et al., 2023). Тимулін – гормон, який синтезується епітеліальними клітинами тимуса та бере участь у розвитку Т-лімфоцитів, проявляє активність тільки за умови комплексування з іонами Zn^{2+} у співвідношенні 1 : 1 (Reggiani et al., 2009; Abramson & Anderson, 2017). Відомо також про взаємодію тимуліну з прозапальними цитокінами. Протизапальна дія тимуліну та його аналога PAT («пептидний аналог тимуліну») виявляється як у периферичних тканинах, так і в головному мозку. Активація холінергічних рецепторів частково пов'язана із цим ефектом. Використання тимуліну та PAT є перспективним для лікування нейродегенеративних станів, викликаних умовно-патогенною або гострою інфекцією (Reggiani et al., 2009; Зайченко та ін., 2021). В експериментах на кількох моделях запалення підтверджено позитивний ефект тимуліну. Захисна дія гормону відмічена на експериментальних моделях тиреоїдиту, міокардиту, нефротоксичності, хронічного коліту і т. ін. Ефект тимуліну пов'язаний із пригніченням експресії прозапального цитокіну ІЛ-6 та інгібуванням p38 MAPK (Reggiani et al., 2014; Renata et al., 2023). Під час експериментів із вивчення впливу тимуліну на запалення, індуковане ліпополісахаридом, встановлено, що його захисний ефект може бути пов'язаний із запобіганням накопиченню прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини альфа (ФНПа) та γ -інтерферону в плазмі крові та зниженням синтезу білка теплового шоку HSP70 у лімфоцитах селезінки, який, як відомо, підвищується за гіперактивації імунних клітин у разі запалення (DiSilvestro et al., 2021). На моделях гострого аутоімунного енцефаломієліту, індукованого основним мієліновим білком, у мишей NZW тимулін знижував ступінь вираженості захворювання шляхом впливу на каскад ядерного фактора NF- κ B (NF-9B), знижуючи рівень фосфорилювання сигнального білка IKK та продукції білка HSP72 (Reggiani et al., 2014; Renata et al., 2023). Було встановлено, що активність тимуліну *in vitro* залежить від концентрації цинку, що забезпечує активну конформацію гормону (DiSilvestro et al., 2021; Renata et al., 2023; Rizwan et al., 2025). Він є необхідним елементом трансформації претимуліну в тимулін (Reggiani et al., 2014). Так, у пацієнтів з гіпоцинкемією цей гормон перебуває в крові в «неактивній» конформа-

ції. Постачальником Zn^{2+} для тимуліну слугує металотіонеїн, який продукується ТЕК (Wang et al., 2024). Дефіцит цинку супроводжується поступовою атрофією тимуса та призводить до значного порушення процесів клітинного й гуморального імунітету (Акімов та ін., 2023; Renata et al., 2023; Rizwan et al., 2025). Прискорення інволюції тимуса, зменшення активності В- і Т-клітин спостерігається також у разі недостатності магнію (Fiorentini et al., 2021; Saglietti et al., 2023). Мідь має виражену імуномодуючу дію, що чітко виявлено в дослідженні первинної і вторинної імунної відповіді (Renata et al., 2023). Сполуки міді здатні збільшувати проліферацію повільно осідаючої фракції тимоцитів; порушення імунологічного статусу шляхом тимектомії призводить до негативного її балансу (Jin et al., 2023; Srivastava & Wanjari, 2024).

Враховуючи роль цинку, магнію та міді у функціонуванні тимуса, значний інтерес становить дослідження внесення солей цих металів на їх вміст у клітинах залози. Раніше такі дослідження не проводилися через брак досконалих методів цитохімічного визначення цинку, магнію та міді в клітинах виличкової залози. Розробка механізму цитохімічних реакцій 8-(паратолоуолсульфоніламіно)-хіноліну, люмомагнезону та люмокупферону в тимусних епітеліальних клітинах (ТЕК) дала можливість провести такі дослідження.

Мета дослідження – вивчити вплив сульфатів цинку, магнію та міді на вміст цих металів у ТЕК мишей і щурів.

Матеріал і методи

Матеріалом досліджень слугували зрізи виличкової залози білих безпородних 47 мишей і 49 щурів віком 6 місяців. Розчини сульфатів цинку та магнію вводили внутрішньочеревно в дозі 10 мг/кг ваги тіла, а розчин сульфату міді вводили в такий самий спосіб у дозі 5 мг/кг. У всіх експериментах 14 інтактних мишей і 16 інтактних щурів слугували контролем, тому що після дослідження контрольної групи тварин (тварини, яким вводили фізіологічний розчин) та інтактної групи (тварини без втручань) були отримані дані, які між собою статистично не відрізнялися. Тварин забивали декапітацією через 12 год після введення розчинів солей металів. У забитих мишей і щурів вилучали шматочки тимуса для проведення цитохімічних досліджень. Дослідження з використанням лабораторних тварин проводились згідно з вимогами ст. 26 Закону

України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції про захист хребетних тварин» (Страсбург, 1986) та принципів біоетики.

Для цитохімічного визначення цинку шматочки залози фіксували в холодному (4 °C) ацетоні, а для цитохімічного визначення магнію та міді – у 70° холодному (4 °C) спирті, насиченому сірководнем. У випадку з постановкою цитохімічної реакції на цинк шматочки проводили через два ксилоли (по 15 хв у кожному), а у випадку з постановкою цитохімічних реакцій на магній і мідь – через спирти зростаючої міцності (80°, 90°, 96°, 100° – по 4 год у кожному). Потім була стандартна процедура проведення шматочків тимуса через суміш 50% ксилолу та 50 % парафіну (30 хв за +40 °C), два рідкі парафіни (по 1,5 год у кожному за +56 °C) з подальшою заливкою в парафін. Парафінові зрізи 10 мкм завтовшки обробляли двома ксилолами та спиртами (по 3 хв у кожному). Парафінові зрізи 5–10 мкм завтовшки обробляли двома ксилолами та спиртами (по 3 хв у кожному). У випадку постановки цитохімічної реакції на цинк зрізи забарвлювали 0,1%-м спиртовим розчином 8-(п-толуолсульфоніламіно)-хіноліну (8-TSX), на магній – 1%-м водним розчином люмомагнезону (ЛМ), мідь – 0,1%-м водним розчином люмокупферону (ЛК). Забарвлені зрізи промивали дистильованою водою, замикали в гліцерин, масляну імерсію та розглядали під люмінесцентним мікроскопом (світлофільтри ФС-1, ЖС-18). На препаратах у тимусних епітеліальних клітинах визначалася жовто-зелена люмінесценція

(показник вмісту цинку в клітинах) і рожева люмінесценція (показник вмісту магнію в клітинах). Під люмінесцентним мікроскопом мідь також виявлялася за жовто-зеленим світінням.

Вміст магнію та міді оцінювали за інтенсивністю флуоресценції клітин і виражали в ум. од., а вміст цинку – в мкг/г. Експериментальні дані обробляли за допомогою t-критерію Стьюдента, що пояснюється нормальним характером розподілу варіант у вибірках (критерій Колмогорова – Смирнова, Statistica, 6.0). Обчислювали коефіцієнт кореляції Пірсона (r) для оцінки ступеня зв'язку між змінами досліджених показників.

Результати й обговорення

Було встановлено, що під впливом сульфату цинку в тимусі мишей збільшувався вміст цинку на 32% ($P < 0,01$), магнію – на 24% ($P < 0,05$) і знижувалася кількість міді на 43% ($P < 0,001$). Після дії сульфату магнію підвищення вмісту цинку та магнію становило відповідно 22% ($P < 0,05$) і 37% ($P < 0,01$), а зниження рівня міді – 28% ($P < 0,01$). У тварин, які отримали сульфат міді, відмічалася зниження вмісту внутрішньоклітинних цинку та магнію на 39% ($P < 0,001$) і 25% ($P < 0,05$) та збільшення вмісту міді на 43% ($P < 0,001$) (табл. 1).

Подібні зміни вмісту, магнію та міді в клітинах виличкової залози спостерігались у щурів, яким вводили солі цих металів (табл. 2).

Уведення сульфату цинку щурам викликало в клітинах епітелію тимуса збільшення вмісту цинку на 40% ($P < 0,01$), магнію –

Таблиця 1

Вміст цинку, магнію та міді в ТЕК ($M \pm m$) і їх взаємозв'язок (r) у мишей за умов введення солей цинку, магнію та міді

Група тварин	Метод 8-TSX, мкг/г	Метод ЛМ, ум. од.	Метод ЛК, ум. од.	r_1	r_2	r_3
Контроль (n = 14)	41 ± 3,4	67 ± 5,0	58 ± 4,2	0,56*	-0,75**	-0,81***
Тварини, які отримали сульфат цинку (n = 10)	54 ± 2,9**	83 ± 5,8*	33 ± 1,7***	0,50*	-0,80***	-0,40*
Тварини, які отримали сульфат магнію (n = 12)	50 ± 2,1*	92 ± 6,7**	42 ± 2,5**	0,42*	-0,91***	-0,40*
Тварини, які отримали сульфат міді (n = 11)	25 ± 1,7***	50 ± 4,2*	83 ± 5,8***	0,60*	-0,43*	-0,54*

Примітка: тут і далі: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ порівняно з контролем; r_1 – коефіцієнт кореляції змін вмісту цинку та магнію в ТЕК; r_2 – коефіцієнт кореляції змін вмісту цинку та міді в ТЕК; r_3 – коефіцієнт кореляції змін вмісту магнію та міді в ТЕК.

Таблиця 2

Вміст цинку, магнію та міді в ТЕК ($M \pm m$) і їх взаємозв'язок (r) у щурів за умов введення солей цинку, магнію та міді

Група тварин	Метод 8-ТСХ, мкг/г	Метод ЛМ, ум. од.	Метод ЛК, ум. од.	r_1	r_2	r_3
Контроль (n = 16)	50 ± 3,8	83 ± 5,8	42 ± 2,5	0,47*	-0,95***	-0,49*
Тварини, які отримали сульфат цинку (n = 10)	70 ± 4,6**	108 ± 7,5*	25 ± 3,3***	0,44*	-0,59*	-0,42*
Тварини, які отримали сульфат магнію (n = 12)	63 ± 2,5*	117 ± 9,2**	33 ± 1,7**	0,33*	-0,73**	-0,40*
Тварини, які отримали сульфат міді (n = 11)	29 ± 1,7***	58 ± 4,2***	58 ± 5,0**	0,62*	-0,62*	-0,97***

на 30% ($P < 0,05$) та зниження міді на 40% ($P < 0,001$). Після введення сульфату магнію зміни досліджених показників становили відповідно 26% ($P < 0,05$), 41 і 21% ($P < 0,01$). У випадку призначення тваринам сульфату міді відмічалася зниження рівня внутрішньоклітинного цинку на 42%, магнію – на 30% ($P < 0,001$) і підвищення вмісту міді на 38% ($P < 0,01$).

Отже, солі цинку та магнію викликають накопичення цих металів і зниження кількості міді в ТЕК мишей і щурів. Під впливом сульфату міді, навпаки, вміст цього металу збільшувався на тлі дефіциту цинку та магнію. Проведений кореляційний аналіз свідчить про достовірні позитивні зв'язки цинку та магнію та негативні – вказаних металів із міддю. Отримані дані також свідчать про синергійний характер взаємин у клітинах цинку й магнію, антагоністичні відносини – цинку й міді.

Уведення сульфату цинку тваринам викликає акумуляцію в клітинах значної частки цього металу в складі металотіонеїнів (МТ) – молекул специфічних білків, багатих на цистеїн. МТ є головним цинк-зв'язувальним білком, а цинк – його фізіологічним індуктором. МТ здатні зв'язуватися також з іншими металами. Мідь, що надходить з кров'ю через систему ворітної вени в гепатоцити, зв'язується спочатку МТ, знайденим у печінці людини та більшості тварин. Синтез МТ регулюється вмістом цинку та міді в печінці на рівні транскрипції мРНК. Утворення цього білка індукують обидва елементи, але цинк більш активний, а мідь формує більш стійкі комплекси з МТ.

Фізіологічний антагонізм міді та цинку розігрується на рівні МТ у процесі всмоктування. МТ відіграють значну роль у процесах росту, розвитку, проліферації і диференціювання клітин, головним чином у зв'язку з важливою роллю цинковмісних протеїнів у нормальному розвитку. МТ регулюють імунну функцію *in vivo* через зміни активності факторів транскрипції (Зайченко та ін., 2021; Kręzel & Maret, 2021).

Порівняльний аналіз власних результатів з іншими науковими дослідженнями засвідчує, що надмірне використання сульфату цинку для максимізації продуктивності свійських тварин може призвести до низької біодоступності інших мінералів, зокрема міді, що, зі свого боку, негативно впливає на метаболізм заліза (Xie et al., 2019). Взаємодію між міддю та цинком у раціоні, що визначалася концентрацією мікроелементів у тканинах, досліджували на самцях щурів лінії Sprague-Dawley. Отримані результати показують, що цинк у раціоні впливав на рівень міді в тканинах (мозок, яєчка, селезінка, серце, печінка, кишківник) переважно за дефіциту міді в раціоні, мідь у раціоні не впливала на цинк у тканинах, як дефіцит цинку, так і дефіцит міді впливали на рівень заліза в тканинах (Keen et al., 1985). В інших експериментах оцінювали вплив заміни сульфату цинку нижчим рівнем метіоніну цинку (ZnMet) на імунні функції відлучених поросят. Засвоюваність цинку ($P < 0,05$), вміст імуноглобуліну А ($P < 0,001$) та індекс тимуса ($P < 0,05$) збільшувалися, коли щонайменше 50% сульфату цинку замінювали на ZnMet (Xie et al.,

2019). Також на відлучених поросятах були проведені дослідження з метою визначення впливу рівня та джерела цинку на показники росту, концентрацію цинку в тканинах, внутрішньоклітинний розподіл цинку й імунну відповідь. Встановлено, що вага органів, концентрація та внутрішньоклітинний розподіл цинку в печінці, підшлунковій залозі та селезінці не залежали ($P = 0,12$) від рівня або джерела цинку (Heugten et al., 2003). Дослідження впливу низьких доз цинку [306 мкмоль (20 мг) /день] на імунологічні показники у людей похилого віку довели, що добавки цинку дали змогу частково, але значно відновити активність тимуліну в сироватці крові, а отже, тимчасовий статус без відомих недоліків високих доз цинку (Boukaiba et al., 1993).

Висновки

1. Встановлено, що вміст цинку в клітинах епітелію виличкової залози мишей і щурів достовірно збільшується після введення сульфату цинку на 32–40%, сульфату

магнію – на 22–26%, зменшується в разі введення сульфату міді на 39–42%.

2. У ТЕК тварин спостерігається вірогідне збільшення вмісту магнію після введення сульфату цинку на 24–30%, сульфату магнію – 37–41%, а також зниження вмісту цього металу в разі призначення сульфату міді на 25–30%.

3. Вміст міді в клітинах тимуса мишей і щурів достовірно зменшується після призначення сульфату цинку на 40–43%, сульфату магнію – на 21–28%, але збільшується в разі введення сульфату міді на 38–43%.

4. Позитивна кореляція змін вмісту цинку та магнію у досліджених клітинах тварин вказує на синергічний характер їх взаємин, а негативна кореляція змін вмісту цих металів із міддю – на їх антагоністичні відносини.

Перспективами подальших досліджень є вивчення впливу солей металів на їх вміст в інших клітинах імунної системи тварин.

Список використаної літератури

- Акімов О.Є., Кузнецова Т.Ю., Соловйова Н.В., Міщенко А.В., Заколадна О.Е., Соловйов В.В. Роль цинку в організмі людини та шляхи подолання його дефіциту. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023. Т. 23. № 3. С. 246–249. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.246>.
- Зайченко Г.В., Горчакова Н.О., Шумейко О.В., Клименко О.В., Дорошенко А.І. Фармакологічні властивості препаратів цинку. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6. № 3. С. 37–44. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.03.037>.
- Abramson J., Anderson G. Thymic epithelial cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2017. Vol. 35. P. 85–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052320>.
- Boukaiba N., Flament C., Acher S., Chappuis P., Piau A., Fusselier M., Dardenne M., Lemonnier D. A physiological amount of zinc supplementation: effects on nutritional, lipid, and thymic status in an elderly population. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993. Vol. 57. № 4. P. 566–572. <https://doi.org/10.1093/ajcn/57.4.566>.
- DiSilvestro R.A., Dardenne M., Joseph E. Comparison of thymulin activity with other measures of marginal zinc deficiency. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021. Vol. 199. № 2. P. 585–587. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02159-y>.
- Fiorentini D., Cappadone C., Farruggia G., Prata C. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*. 2021. Vol. 13. № 4. P. 1–44. <https://doi.org/10.3390/nu13041136>.
- Heugten E., Spears J.W., Kegley E.B., Ward J.D., Qureshi M.A. *J. Anim. Sci.* 2003. Vol. 81. № 8. P. 2063–2071. <https://doi.org/10.2527/2003.8182063x>.
- Jin S., He L., Yang C., He X., Chen H., Feng Y., Tang W., Li J., Liu D., Li T. Crosstalk between trace elements and T-cell immunity during early-life health in pigs. *Sci. China Life Sci.* 2023. Vol. 66. № 9. P. 1994–2005. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2339-0>.
- Keen C.L., Reinstein N.H., Goudey-Lefevre J., Lefevre M., Lönnerdal B., Schneeman B.O., Hurley L.S. Effect of dietary copper and zinc levels on tissue copper, zinc, and iron in male rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 1985. Vol. 8. № 2. P. 123–136. <https://doi.org/10.1007/BF02917466>.
- Kiouri D.P., Tsoupra E., Peana M., Perlepes S.P., Stefanidou M.E., Chasapis C.T. Multifunctional role of zinc in human health: an update. *EXCLI J.* 2023. Vol. 22. № 4. P. 809–827. <https://doi.org/10.17179/excli2023-6335>.
- Krezel A., Maret W. The Bioinorganic Chemistry of Mammalian Metallothioneins. *Chem. Rev.* 2021. Vol. 121. № 23. P. 14594–14648. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00371>.

- Prykhodko O., Avilova O., Dmytruk S., Ponyrko A., Gordienko O., Prykhodko E. Histoultrastructural features of thymocytes due to the impact of the experimental general dehydration of a mild degree. *Wiad. Lek.* 2023. Vol. 76. № 8. P. 1709–1716. <https://doi.org/10.36740/WLek202308101>.
- Reggiani P., Morel G., Console G.M., Barbeito C.G., Rodriguez S.S., Brown O.A., Bellini M.J., Pléau J., Dardenne M., Goya R. The thymus-neuroendocrine axis: physiology, molecular biology, and therapeutic potential of the thymic peptide thymulin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. Vol. 1153. P. 98–106. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140130211157>.
- Reggiani P.C., Schwerdt J.I., Console G.M., Roggero E.A., Dardenne M., Goya M.R. Physiology and therapeutic potential of the thymic peptide thymulin. *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol. 20. № 29. P. 4690–4696. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03964.x>.
- Renata R.N., Arely G.A., Gabriela L.A., Esther M.M. Immunomodulatory role of microelements in COVID-19 outcome: a relationship with nutritional status. *Biol. Trace Elem. Res.* 2023. Vol. 201. № 4. P. 1596–1614. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03290-8>.
- Rizwan M., Cheng K., Gang Y., Hou Y., Wang C. Immunomodulatory effects of vitamin d and zinc on viral infection. *Biol. Trace Elem. Res.* 2025. Vol. 203. № 1. P. 1–17. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04139-y>.
- Saglietti F., Girombelli A., Marelli S., Vetrone F., Balzanelli M. G., Tabae Damavandi P. Role of magnesium in the intensive care unit and immunomodulation: a literature review. *Vaccines (Basel)*. 2023. Vol. 11. № 6. P. 1112–1122. <https://doi.org/10.3390/vaccines11061122>.
- Srivastava T., Wanjari N. Copper and its isotopes: a brief overview of its implications in geology, environmental system, and human health. *Isotopes Environ. Health Stud.* 2024. Vol. 60. № 6. P. 642–667. <https://doi.org/10.1080/10256016.2024.2410290>.
- Wang X., Zhang M., Ma J., Tie Y., Wang S. Biochemical markers of zinc nutrition. *Biol. Trace Elem. Res.* 2024. Vol. 202. № 12. P. 5328–5338. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04091-x>.
- Xie Y., Zhang Q., Wang L., Wang Y., Cheng Zh., Yang Z., Yang W. The effects of partially or completely substituted dietary zinc sulfate by lower levels of zinc methionine on growth performance, apparent total tract digestibility, immune function, and visceral indices in weaned piglets. *Animals (Basel)*. 2019. Vol. 9. № 5. P. 236. <https://doi.org/10.3390/ani9050236>.

References

- Akimov, O.Ye., Kuznetsova, T.Yu., Soloviova, N.V., Mishchenko, A.V., Zakolodna, O.E., & Soloviov, V.V. (2023). Rol tsynku v orhanizmi liudyny ta shliakhy podolannia yoho defitsytu [The role of zinc in the human body and ways to overcome its deficiency]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii* [Current problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy], 23 (3), 246–249. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.246> [in Ukrainian].
- Zaichenko, H.V., Horchakova, N.O., Shumeiko, O.V., Klymenko, O.V., & Doroshenko, A.I. (2021). Farmakolohichni vlastyvoli preparativ tsynku [Pharmacological properties of zinc preparations]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu* [Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports], 6 (3), 37–44. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.03.037> [in Ukrainian].
- Abramson, J., Anderson, G. (2017). Thymic epithelial cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 35, 85–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052320> [in English].
- Boukaiba, N., Flament, C., Acher, S., Chappuis, P., Piau, A., Fusselier, M., Dardenne, M., Lemonnier, D. (1993). A physiological amount of zinc supplementation: effects on nutritional, lipid, and thymic status in an elderly population. *Am. J. Clin. Nutr.*, 57 (4), 566–572. <https://doi.org/10.1093/ajcn/57.4.566> [in English].
- DiSilvestro, R.A., Dardenne, M., & Joseph, E. (2021). Comparison of thymulin activity with other measures of marginal zinc deficiency. *Biol. Trace Elem. Res.*, 199 (2), 585–587. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02159-y> [in English].
- Fiorentini, D., Cappadone, C., Farruggia, G., & Prata, C. (2021). Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*, 13 (4), 1–44. <https://doi.org/10.3390/nu13041136> [in English].
- Heugten, E., Spears, J.W., Kegley, E.B., Ward, J.D., Qureshi, M.A. (2003). *J. Anim. Sci.*, 81 (8), 2063–2071. <https://doi.org/10.2527/2003.8182063x> [in English].
- Jin, S., He, L., Yang, C., He, X., Chen, H., Feng, Y., Tang, W., Li, J., Liu, D., & Li, T. (2023). Crosstalk between trace elements and T-cell immunity during early-life health in pigs. *Sci. China Life Sci.*, 66 (9), 1994–2005. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2339-0> [in English].

- Keen, C.L., Reinstein, N.H., Goudey-Lefevre, J., Lefevre, M., Lönnerdal, B., Schneeman, B.O., Hurley, L.S. (1985). Effect of dietary copper and zinc levels on tissue copper, zinc, and iron in male rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 8 (2), 123–136. <https://doi.org/10.1007/BF02917466> [in English].
- Kiouri, D.P., Tsoupra, E., Peana, M., Perlepes, S.P., Stefanidou, M.E., & Chasapis, C.T. (2023). Multifunctional role of zinc in human health: an update. *EXCLI J*, 22 (4), 809–827. <https://doi.org/10.17179/excli2023-6335> [in English].
- Kreżel, A., & Maret, W. (2021). The Bioinorganic Chemistry of Mammalian Metallothioneins. *Chem. Rev.*, 121 (23), 14594–14648. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00371>.
- Prykhodko, O., Avilova, O., Dmytruk, S., Ponyrko, A., Gordienko O., & Prykhodko E. (2023). Histoultrastructural features of thymocytes due to the impact of the experimental general dehydration of a mild degree. *Wiad. Lek.*, 76 (8), 1709–1716. <https://doi.org/10.36740/WLek202308101> [in English].
- Reggiani, P.C., Schwerdt, J.I., Console, G.M., Roggero, E.A., Dardenne, M., & Goya, M.R. (2014). Physiology and therapeutic potential of the thymic peptide thymulin. *Curr. Pharm. Des.*, 20 (29), 4690–4696. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140130211157> [in English].
- Reggiani, P., Morel, G., Console, G.M., Barbeito, C.G., Rodriguez, S.S., Brown O.A., Bellini, M.J., Pléau, J., Dardenne, M., & Goya, R. (2009). The thymus-neuroendocrine axis: physiology, molecular biology, and therapeutic potential of the thymic peptide thymulin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1153, 98–106. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03964.x> [in English].
- Renata, R.N., Arely, G.A., Gabriela, L.A., & Esther, M.M. (2023). Immunomodulatory role of microelements in COVID-19 outcome: a relationship with nutritional status. *Biol. Trace Elem. Res.*, 201 (4), 1596–1614. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03290-8> [in English].
- Rizwan, M., Cheng, K., Gang, Y., Hou, Y., & Wang, C. (2025). Immunomodulatory effects of vitamin d and zinc on viral infection. *Biol. Trace Elem. Res.*, 203 (1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04139-y> [in English].
- Saglietti, F., Girombelli, A., Marelli, S., Vetrone, F., Balzanelli, M.G., & Tabae Damavandi, P. (2023). Role of magnesium in the intensive care unit and immunomodulation: a literature review. *Vaccines (Basel)*, 11 (6), 1112–1122. <https://doi.org/10.3390/vaccines11061122> [in English].
- Srivastava, T., & Wanjari, N. (2024). Copper and its isotopes: a brief overview of its implications in geology, environmental system, and human health. *Isotopes Environ. Health Stud.*, 60 (6), 642–667. <https://doi.org/10.1080/10256016.2024.2410290> [in English].
- Wang, X., Zhang, M., Ma, J., Tie, Y., & Wang, S. (2024). Biochemical markers of zinc nutrition. *Biol. Trace Elem. Res.*, 202 (12), 5328–5338. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04091-x> [in English].
- Xie, Y., Zhang, Q., Wang, L., Wang, Y., Cheng, Zh., Yang, Z., Yang, W. (2019). The effects of partially or completely substituted dietary zinc sulfate by lower levels of zinc methionine on growth performance, apparent total tract digestibility, immune function, and visceral indices in weaned piglets. *Animals (Basel)*, 9 (5), 236. <https://doi.org/10.3390/ani9050236> [in English].

Отримано: 24.04.2025
Прийнято: 15.05.2025