


original article | UDC 636.09:616-071:616-002.17 | doi: 10.31210/visnyk2022.03.19

TO THE PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL LUNG FIBROSIS IN ANIMALS (CLINICAL AND HEMATOLOGICAL RESEARCH)

Y. Surtaieva*

ORCID  [0000-0002-7197-3075](https://orcid.org/0000-0002-7197-3075)

A. Mazurkevich

ORCID  [0000-0003-3573-6600](https://orcid.org/0000-0003-3573-6600)

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, 15 Heroyiv Oborony Str., Kyiv 03041, Ukraine

*Corresponding author

E-mail: y.surtaieva@nubip.edu.ua

How to Cite

Surtaieva, Y., & Mazurkevich, A. (2022). To the pathogenesis of experimental lung fibrosis in animals (clinical and hematological research). *Bulletin of Poltava State Agrarian Academy*, (3), 144–149. doi: 10.31210/visnyk2022.03.19

The group of diseases called "interstitial lung diseases" in veterinary medicine, as well as in human medicine, is understudied. These diseases are based on irreversible diffuse changes in lung tissue. This is a fairly large heterogeneous group of disorders of non-infectious, non-neoplastic origin, which are characterized by a variety of manifestations in the form of inflammation and fibrosis. Establishing the mechanisms of lung tissue recovery due to fibrosis is extremely important for the search and use of effective means of eliminating this pathological process and restoring the functional capacity of the lungs. Purpose: to investigate the clinical manifestations and features of changes in hematological indicators in animals with experimental pulmonary fibrosis in order to substantiate their significance in the diagnosis and treatment of its clinical forms. The experimental form of pulmonary fibrosis in female Wistar rats was modeled by the method of one-time transthoracic installation of bleomycin hydrochloride solution, which is known to specifically induce the development of the fibrotic process in lung tissue and the development of pulmonary fibrosis. In order to control the changes in the animals' bodies during the formation of experimental pulmonary fibrosis, regular clinical examinations of experimental animals were carried out, as well as analysis of laboratory blood test indicators. Blood samples for laboratory analyzes were taken at baseline and on the 7th, 14th, 30th, and 45th days after administration of bleomycin hydrochloride solution to the animals in accordance with the experimental scheme. The main hematological indicators were determined in the blood samples using an automatic hematological analyzer according to the instructions attached to it. According to the results of the conducted research, we established changes in a number of other hematological indicators, namely, probable changes in the quality indicators of erythrocytes - the development of heterogeneity (heterogeneity) of erythrocyte populations in the form of anisocytosis (changes in the average volume of erythrocytes) as a result of increased intensity of erythrocyte decay and disruption of erythrocyte maturation processes or as a result of their destruction. Conclusions: the pathogenesis of fibrotic lung diseases in animals is insufficiently studied. This requires further in-depth study of the main pathogenetic mechanisms of the course of the pathological process, on experimental models of this disease for the development and further application of new methods and means of effective treatment.

Keywords: lung tissue, bleomycin solution, pathological process, fibrotic disease, idiopathic pulmonary fibrosis.

ДО ПАТОГЕНЕЗУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ФІБРОЗУ ЛЕГЕНЬ У ТВАРИН (КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Ю. В. Суртасва, А. Й. Мазуркевич

Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

Група захворювань під назвою «інтерстиціальні захворювання легень» у ветеринарній медицині, як і в гуманній медицині, мало досліджені. В основі цих захворювань лежать незворотні дифузні зміни легеневої тканини. Це достатньо велика гетерогенна група розладів неінфекційного, не пухлинного походження, які характеризуються різноманітністю проявів у вигляді запалення та фіброзу. Встановлення механізмів відновлення легеневої тканини за фіброзу надзвичайно важливе для пошуку і використання ефективних засобів усунення цього патологічного процесу та відновлення функціональної здатності легень. Мета: дослідити клінічні прояви та особливості зміни гематологічних показників у тварин за експериментального легеневого фіброзу для обґрунтування їх значущості у діагностиці та лікуванні клінічних його форм. Експериментальну форму легеневого фіброзу моделювали на щурах-самицях породи Wistar шляхом одноразової інсталяції трансторакально розчину гідрохлориду блеоміцину, який, як відомо, специфічно індукує розвиток фібротизуючого процесу в легеневій тканині та розвиток фіброзу легень. Для контролю змін в організмі тварин в процесі формування експериментального фіброзу легень проводили регулярне клінічне обстеження дослідних тварин, а також аналіз показників лабораторного дослідження крові. Зразки крові для лабораторних аналізів відбирали у вихідному стані та на 7, 14, 30 і 45 добу після введення тваринам розчину гідрохлориду блеоміцину у відповідності до схеми досліді. В зразках крові визначали основні гематологічні показники, використовуючи автоматичний гематологічний аналізатор згідно доданої до нього інструкції. За результатами проведених досліджень нами встановлені зміни ряду інших гематологічних показників, а саме: вірогідні зміни якісних показників еритроцитів – розвиток гетерогенності (різноманітності) популяцій еритроцитів у формі анізоцитозу (змінах величини середнього об'єму еритроцитів) як наслідок посилення інтенсивності розпаду еритроцитів та порушення процесів дозрівання еритроцитів або внаслідок їх руйнування. Висновки: патогенез фібротизуючих захворювань легень тварин недостатньо досліджений. Це потребує подальшого поглибленого вивчення основних патогенетичних механізмів перебігу патологічного процесу, на експериментальних моделях цього захворювання для розробки і подальшого застосування нових методів і засобів ефективного лікування.

Ключові слова: легенева тканина, розчин блеоміцину, патологічний процес, фібротизуюче захворювання, ідіопатичний фіброз легень, гематологічні показники.

Вступ

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) є найпоширенішим і найбільш небезпечним для життя ідіопатичних інтерстиціальних захворювань легень [1]. Хронічні захворювання складно моделювати. Ситуація з ІЛФ ще складніша, оскільки етіологія і природна історія захворювання до кінця не з'ясована. Впродовж останнього часу було розроблено різні моделі фіброзу легень. Серед них більш використовувані: променеве ураження легень; інсталяція блеоміцину, кремнію або азбесту; метод використання трансгенних мишей або перенесення генів із застосування фіброгенних цитокінів [2, 3].

Моделювання фіброзу легень на клінічно здорових тваринах дає можливість відтворити аналогічний патологічний процес та детально, покроково відслідкувати розвиток окремих типових патогенетичних явищ отримати науково обґрунтовану відповідь на низку мало вивчених механізмів, які відіграють визначальну роль у розвитку хвороби. Саме такий підхід дозволить отримати нові знання, необхідні для діагностики та лікування хвороби. Найчастіше використовують, визнаний як стандартний, метод індукції експериментального фіброзу легень у тварин за допомогою блеоміцину [4, 5]. Введення блеоміцину призводить до окислювального стресу і гострого запалення легень, за якого згодом розвивається легеневий фіброз [6, 7].

Перші повідомлення про відтворення експериментального фіброзу легень у собак з використанням блеоміцину були опубліковані у 1971 році [8], пізніше у мишей [9], хом'яків [10] та щурів [11]. Він викликає запальні та фіброзні реакції впродовж короткого періоду, особливо після внутрішньотрахеальної його інстиляції [12, 13].

Гостре ураження легень, спричинене шкідливим подразником, супроводжується утворенням медіаторів (цитокінів, хемокінів тощо), які індують накопичення нейтрофілів в альвеолах. Еміграція нейтрофілів з альвеолярних капілярів у повітряний простір погіршує функцію альвеол, ушкоджуючи клітини альвеолярного епітелію [14]. Тому накопичення нейтрофілів фактично запобігає ушкодженню легень під час гострої фази [15]. Натомість накопичення нейтрофілів сприяє також відновленню (регенерації) епітелію легень. Ця репаративна функція накопичення нейтрофілів частково обумовлена очищенням клітинного дебрису (уламків) з пошкоджених клітин з метою створення нового матриксного листа для регенерації епітелію [15]. Також повідомлялося, що нейтрофіли безпосередньо активують відповідь на відновлення епітелію [16, 17].

Основною метою дослідження було дослідити зміни гематологічних показників у лабораторних щурів породи Wistar за експериментального фіброзу легень.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання: вивчити особливості патогенезу фіброзних захворювань легень; визначити клінічні прояви фіброзу легень; визначити гематологічні змін за наявності патології.

Матеріали і методи досліджень

Експериментальне дослідження проводили на базі навчально-наукової лабораторії «Центр клітинних технологій у ветеринарній медицині» кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І. О. Поваженка НУБіП України.

В дослідях використовували самиць щурів породи Wistar віком 4 міс. з масою тіла $269,6 \pm 1,80$ г. Утримання і використання тварин в експерименті відповідало вимогам Директиви Європейського Союзу 2010/63/ЄС та чинних вітчизняних нормативно-правових документів щодо захисту використовуваних тварин в наукових цілях [18]. Зокрема, дослідні тварини утримувалися у віварії з 12-годинним світловим днем при температурі повітря $20-23$ °C з вільним доступом до води та корму, а проведення різних маніпуляцій під час експерименту (отримання зразків крові тощо) здійснювали під наркозом із застосуванням Телазолу 100 мг/мл у дозі 30 мг/кг внутрішньом'язово та комбінацією Медісон $0,1$ % у дозі $0,25$ мг/кг внутрішньом'язово [19].

Дозвіл на використання тварин в дослідженнях за відповідною схемою отримано від локальної комісії з біоетики НУБіП України (від 27.10.2020 р.), протокол № 31-1.

Перед моделюванням патологічного процесу в легеневій тканині (вихідний стан) у тварин визначали гематологічні показники.

Експериментальний легеневий фіброз у тварин викликали одноразовою інстиляцією в легені розчину гідрохлориду блеоміцину з розрахунку $1,0$ мг/100 г маси тіла в $0,3$ мл фізіологічного розчину, розчин гідрохлориду блеоміцину вводився трансторакально безпосередньо у легеневу тканину [20].

Спостереження за розвитком експериментального легеневого фіброзу, його клінічних проявів та відповідних морфофункціональних змін, проводили впродовж 45 днів відповідно до схеми досліду (підготовчий період).

У тварин кожної групи рандомізовано відбирали зразки крові на 7, 14, 30 та 45 добу після введення розчину гідрохлориду блеоміцину. Отримані показники в динаміці розвитку хвороби порівнювали з відповідними показниками тварин у вихідному стані.

Цифровий матеріал за результатами досліджень оброблений статистично за допомогою програми Microsoft Excel 2010. Вираховували середньоарифметичну величину – M ; середню помилку середньої величини – m . Визначали вірогідність між показниками контрольною (вихідний стан) та експериментальною групою за t -критерієм Стьюдента, достовірні значення вважали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні прояви експериментального фіброзу легень, спричиненого введенням розчину блеоміцину, зареєстровані вже на початкових етапах розвитку патологічного процесу: зниження апетиту, млявість, кашель, прискорене та ускладнене дихання. З 14-ї доби відмічали ціаноз та/або блідість видимих слизових оболонок, тьмяний колір шерстного покриву, небажання тварин доглядати за собою та спілкуватися з іншими тваринами (намагалися відсторонитися один від одного). На 30-ту добу при аускультатії грудної клітки відмічали хрипи подібні до звуку «липучки».

Протягом усього періоду спостереження маса тіла у цих тварин, в порівнянні із тваринами інтактної групи, не збільшувалась.

ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА

Результати дослідження кількісних і якісних змін еритроцитів та лейкоцитів в крові дослідних щурів в динаміці у підготовчий період (формування експериментального легеневого фіброзу) наведені в табл. 1 та 2.

1. Зміни гематологічних показників у щурів за моделювання фіброзу легень у підготовчий період, $M \pm m$, $n=5$

Період патологічного процесу	Показники			
	кількість еритроцитів, Т/л	середній об'єм еритроцита, фл	гематокрит, %	вміст гемоглобіну, г/л
Вихідний стан	7,92±0,10	41,34±0,77	33,48±0,46	10,88±0,76
7 діб	7,00±0,15***	45,58±3,57	32,70±1,95	12,20±0,47
14 діб	7,28±0,19**	38,74±0,42**	27,60±1,62*	10,90±0,57
30 діб	8,88±0,05***	37,96±0,09**	34,04±0,27	12,88±0,09*
45 діб	8,61±0,20**	38,70±0,27**	31,80±1,17	13,16±0,45**

Примітки: – * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ – порівняно з вихідним станом.

Як видно із даних, наведених в таблиці 1, на 7 добу розвитку фіброзу спостерігається достовірне зменшення кількості еритроцитів на 12 % відносно вихідного стану ($P < 0,001$). В подальшому, на 14 добу, відмічалось достовірне наростання кількості еритроцитів ($P < 0,01$), яке на 30 та 45 добу експерименту вже перевищувала показник у вихідному стані на 12,1 % ($P < 0,001$) та 8,7 % ($P < 0,01$) відповідно.

Як відомо, наростання еритроцитозу та підвищення густини крові, в свою чергу, негативно впливає на циркуляцію крові та посилює розвиток гіпоксії дихального і циркуляторного походження. Очевидно, поява абсолютного еритроцитозу у дослідних тварин являється наслідком дихальної гіпоксії, яка розвивається за патологічного процесу в легеневій тканині. Зокрема, такі зміни в перші 7 діб патологічного процесу (запалення) в легенях і токсичного стресу, очевидно, є наслідком впливу на цілісний організм введеного токсину – гідрохлориду блеоміцину. В подальшому розвиток запального процесу в легенях та поступовий перехід його в хронічну форму зумовлює посилення процесів еритропоезу на 7 добу, що підтверджується тенденцією до збільшення середнього об'єму еритроцита на 10% та підвищення вмісту гемоглобіну на 11 %. Наші дані співпадають із даними інших авторів, які реєстрували збільшення середнього об'єму еритроцита разом зі збільшенням вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові за активації еритропоезу [21]. Підвищення еритропоезу в червоному кістковому мозку, в свою чергу, зумовлює появу в крові еритроцитів із зменшеним та збільшеним середнім об'ємом еритроцита (анізоцитозу), що підтверджується появою в полі зору мазка крові під мікроскопом еритроцитів різних розмірів. На 14 добу експерименту відмічали достовірне зниження середнього об'єму еритроцитів на 6 % ($P < 0,01$), на 30 добу на 8 % ($P < 0,01$) та на 45 добу на 6 % ($P < 0,01$).

Показник відношення об'єму еритроцитів до об'єму рідкої частини крові (гематокрит) суттєвих змін не зазнав. Так, на 7 добу експерименту він мав тенденцію до зниження на 2% відносно вихідного стану. На 14 добу відмічали вже достовірне зниження гематокриту на 17 % ($P < 0,05$), що, очевидно, свідчить про наявність хронічного запалення, яке супроводжується крововтратою та руйнуванням еритроцитів у перші дні експерименту під впливом розчину гідрохлориду блеоміцину. Розпочинаючи із 30 доби, відмічали підвищення показника гематокриту на 1,5 %. На 45 добу показник гематокриту збільшився, але був нижчий на 5% відносно вихідного стану, що, очевидно, пов'язано із гіпоксією як наслідок патологічного процесу в легеневій тканині.

Поступове підвищення вмісту гемоглобіну візуалізували протягом усього періоду дослідження. Так, на 7 добу вміст гемоглобіну збільшувався на 10 %, на 14 добу було незначне збільшення на 0,2 %. Значне та достовірне збільшення відмічали на 30 добу на 16 % ($P < 0,05$). Найбільший вміст гемоглобіну відмічали на 45 добу на 17 % ($P < 0,01$). Максимальне збільшення вмісту гемоглобіну в цей період відбувається як компенсаторна реакція організму на недостачу кисню в організмі, котре було зумовлене захворюванням легеневої тканини. Таким чином, недостатність функції респіраторної системи і зменшення надходження кисню у клітини організму зумовлюється підвищеною продукцією еритроцитів (абсолютний еритроцитоз).

ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА

2. Зміни загальної кількості лейкоцитів у щурів за моделювання фіброзу легень у підготовчий період, $M \pm m$, $n=5$ (Г/л)

Період патологічного процесу	Показники
Вихідний стан	10,00±0,75
7 діб	16,60±4,03
14 діб	19,58±0,36***
30 діб	13,04±0,28**
45 діб	12,70±0,15**

Примітки: – ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ – порівняно з вихідним станом.

Зміни показників кількості лейкоцитів у крові досліджуваних тварин у підготовчий період підтверджують наявність гострого запального процесу в організмі досліджуваних тварин. Так, вже на 7 день експериментального моделювання фіброзу легень зареєстровано зростання показника на 5,6 %. На 14 добу відмічено вже достовірне збільшення загальної кількості лейкоцитів на 49 % ($P < 0,001$). Як відомо, гостре запалення легень, викликане ін'єкцією розчину гідрохлориду блеоміцину, вже з 14 доби переходить у хронічну форму [22]. Поступово наростає і рівень дихальної гіпоксемії. На 30 та 45 добу дослідження спостерігати зменшення кількості лейкоцитів, проте ці показники все ще були вищі відповідно на 23 % ($P < 0,01$) та 21 % ($P < 0,01$) порівняно із цим показником у вихідному стані, що свідчить про наявність запального процесу в хронічній формі.

Висновки

1. Встановлено, що моделювання фіброзу легень шляхом однорозового введення розчину гідрохлориду блеоміцину трансторакально, безпосередньо в легеневу тканину у дозі 1,0 мг/100 г маси тіла викликає розвиток запального процесу в легенях, який супроводжується морфофункціональними змінами, характерними для формування легеневого фіброзу.

2. На 45 добу моделювання експериментального фіброзу легень зареєстровано зміни гематологічних показників: достовірне збільшення ($P < 0,01$) кількості еритроцитів, лейкоцитів та вмісту гемоглобіну, відповідно, на 8,7 %, 21 % та 17% відносно вихідного стану, а також зниження середнього об'єму еритроцита на 6 % ($P < 0,01$) і показника гематокриту на 5 % ($P < 0,01$).

3. Найбільш характерними клінічними ознаками експериментального фіброзу легень у щурів було зниження апетиту, млявість, кашель, прискорене та ускладнене дихання, хрипи.

Перспективи подальших досліджень. Для подальшого поглибленого вивчення патогенезу експериментального фіброзу легень необхідно провести дослідження динаміки показників біохімічних та імунологічних аналізів крові та гістологічних змін в легеневій тканині.

References

1. Travis, W. D., King, T. E., Bateman, E. D., Lynch, D. A., Capron, F., Center, D., Colby, T., & McLoud, T. C. (2002). American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165, 277–304. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01
2. Jana, A., Romana, P., & Daniela, M. (2019). Experimental Models of Pulmonary Fibrosis and their Translational Potential. *Acta Medica Martiniana*, 19 (3), 95–102. doi: 10.2478/acm-2019-0013
3. Moore, B. B., Lawson, W. E., Oury, T. D., Sisson, T. H., Raghavendran, K., & Hogaboam, C. M. (2013). Animal models of fibrotic lung disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 49 (2), 167–179. doi: 10.1165/rcmb.2013-0094TR
4. Kodavanti, U. P. (2014). *Respiratory toxicity biomarkers. Biomarkers in Toxicology*. Academic Press, 217–239. doi: 10.1016/B978-0-12-404630-6.00012-9
5. Martinez, F. J., Collard, H. R., Pardo, A., Raghu, G., Richeldi, L., Selman, M., Swigris, J. J., Taniguchi, H., & Wells, A. U. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17074, doi: 10.1038/nrdp.2017.74
6. Moeller, A., Ask, K., Warburton, D., Gauldie, J., & Kolb, M. (2008). The bleomycin animal model: A useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 40 (3), 362–382. doi: 10.1016/j.biocel.2007.08.011
7. Chua, F., Gauldie, J., & Laurent, G. J. (2005). Pulmonary fibrosis: Searching for model answers. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 33 (1), 9–13. doi: 10.1165/rcmb.2005-0062TR

8. Fleischman, R. W., Baker, J. R., Thompson, G. R., Schaeppi, U. H., Illievski, V. R., Cooney, D. A., & Davis, R. D. (1971). Bleomycin-induced interstitial pneumonia in dogs. *Thorax*, 26 (6), 675–682. doi: 10.1136/thx.26.6.675
9. Adamson, I. Y. R., & Bowden, D. H. (1974). The pathogenesis of bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice. *American Journal of Pathology*, 77 (2), 185–198.
10. Snider, G. L., Celli, B. R., Goldstein, R. H., O'Brien, J. J., & Lucey, E. C. (1978). Chronic interstitial pulmonary fibrosis produced in hamsters by endotracheal bleomycin. Lung volumes, volume pressure relations, carbon monoxide uptake, and arterial blood gas studies. *American Review of Respiratory Disease*, 117 (2), 289–297. doi: 10.1164/arrd.1978.117.2.289
11. Thrall, R. S., McCormick, J. R., Jack, R. M., McReynolds, R. A., & Ward, P. A. (1979). Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat. Inhibition by indomethacin. *American Journal of Pathology*, 95 (1), 117–130.
12. Kim, H. J., Perlman, D., & Tomic, R. (2015). Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 109 (6), 661–670. doi: 10.1016/j.rmed.2015.02.002
13. Lederer, D. J., & Martinez, F. J. (2009). Idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 378 (19) 1811–1823. doi: 10.1056/NEJMr1705751
14. Selman, M., & Pardo, A. (2001). Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. *Respiratory Research*, 3 (1), 24. doi: 10.1186/rr175
15. Grommes, J., & Soehnlein, O. (2011). Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Molecular Medicine*, 17 (3–4), 293–307. doi: 10.2119/molmed.2010.00138
16. Hyde, D. M., Miller, L. A., McDonald, R. J., Stovall, M. Y., Wong, V., Pinkerton, K. E., Wegner C., Rothlein R., & Plopper, C. G. (1999). Neutrophils enhance clearance of necrotic epithelial cells in ozone-induced lung injury in rhesus monkeys. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 277 (6), L1190–L1198. doi: 10.1152/ajplung.1999.277.6.L1190
17. Zemans, R. L., Briones, N., Campbell, M., McClendon, J., Young, S. K., Suzuki, T., Yang, I., De Langhe, S., Reynolds, S., Mason, R., Kahn, M., Henson, P., Colgan, S., & Downey, G. P. (2011). Neutrophil transmigration triggers repair of the lung epithelium via β -catenin signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (38), 15990–15995. doi: 10.1073/pnas.1110144108
18. Zubchenko, N. I., & Korotkyi, T. R. (Ed.). (2016). *Mizhnarodno-pravove spivrobitnytstvo derzhav u sferi zabezpechennia dobrobutu tvaryn ta yikh zakhystu vid zhorstokoho povodzhennia*. Odesa: Feniks [In Ukrainian].
19. Plumb, D. C. (2008). *Plumb's Veterinary Drug Handbook Sixth Edition*. (1136 pp). Ames: Blackwell Publishing.
20. Boiko, D. N., Boiko, N. H., & Boiko, O. S. (2013). *Patent Ukrainy 79901*. Ukraine: Sposib modeliuvannia fibrozu lehen u shchuriv [In Ukrainian].
21. Haase, V. H. (2013). Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Reviews*, 27 (1), 41–53. doi: 10.1016/j.blre.2012.12.003
22. Puhalla, S., Bhattacharya, S., & Davidson, N. E. (2012). Hematopoietic growth factors: Personalization of risks and benefits. *Molecular Oncology*, 6 (2), 237–241. doi: 10.1016/j.molonc.2012.03.001

Стаття надійшла до редакції: 04.07.2022 р.

Бібліографічний опис для цитування:

Суртаєва Ю. В., Мазуркевич А. Й. До патогенезу експериментального фіброзу легень у тварин (клініко-гематологічні дослідження). *Вісник ПДАА*. 2022. № 3. С. 144–149.

© Суртаєва Юлія Вікторівна, Мазуркевич Анатолій Йосипович, 2022