

*Anatol Panasiuk, Joanna Pogorzelska, Danuta Prokopowicz*

## CZYNNIKI WZROSTOWE W PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna, Akademia Medyczna w Białymstoku  
Kierownik Kliniki: Danuta Prokopowicz

*Przeprowadzono badania, których celem było określenie zależności stężenia czynników wzrostowych HGF, PDGF i cytokin prozapalnych IL-6, TNF- $\alpha$  w odniesieniu do aktywności zapalnej oraz stopnia włóknienia w wątrobie u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pwzw C).*

*Słowa kluczowe: czynniki wzrostowe, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C*  
*Key words: growth factors, chronic hepatitis C*

### WSTĘP

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest jedną z najczęściej występujących zakaźnych chorób wątroby w Polsce (1). Większość zakażeń HCV przechodzi w postać przewlekłą, wynika to z trudności w rozpoznawaniu i eliminowaniu tych patogenów przez układ immunologiczny. Konsekwencją długotrwałej choroby jest postępujące zmniejszenie liczby hepatocytów z rozplemem tkanki łącznej do przebudowy marskiej włącznie (2). Nasilenie zmian zapalnych oraz procesów włóknienia w wątrobie regulowane jest m.in. przez czynniki wzrostowe. Uszkodzeniu wątroby w następstwie procesów zapalnych i immunologicznych towarzyszą zjawiska regeneracji i apoptozy komórek wątrobowych (3). Istotną rolę w regeneracji wątroby pełnią czynniki wzrostowe, wydzielane zarówno przez komórki wątrobowe, jak też przez komórki immunologiczne i zapalne (4).

Czynnik wzrostowy hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF) odgrywa istotną rolę naprawczą, poprzez pobudzanie wzrostu komórek, w tym hepatocytów, komórek nabłonkowych i hematopoetycznych (5). Stężenie HGF znacznie wzrasta w ostrych stanach zapalnych, takich jak posocznica, zapalenie płuc oraz zakażeniach wirusowych m.in. zapaleniu wątroby (6, 7). HGF stymuluje produkcję alfa 2-makroglobuliny- białka ostrej fazy oraz albumin (8). Duży wpływ na wydzielanie czynników wzrostowych mają cytokiny prozapalne. Do takich należy m.in. IL-6, która reguluje syntezę białek ostrej fazy, pobudza naprawę uszkodzonych hepatocytów oraz przyspiesza podziały i różnicowanie komórek

krwiotwórczych szeregu megakariocytowego, limfocytów T i B. Naruszenie integralności hepatocytów jest przyczyną migracji komórek jednojądrzastych, komórek nieparenchymalnych, makrofagów oraz płytek krwi do mięszu wątroby (9). Aktywacji procesów zapalnych i immunologicznych w wątrobie towarzyszy uwalnianie czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) oraz płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet derived growth factor* - PDGF) (10). TNF- $\alpha$  zwiększa produkcję IL-6, która jest istotnym mediatorem reakcji zapalnej, programowanej śmierci komórki, a także proliferacji komórek. W wątrobie TNF- $\alpha$  jest nie tylko mediatorem zapalenia, lecz także bierze udział w procesach naprawy mięszu poprzez aktywację proliferacji hepatocytów (11).

Celem przeprowadzonych badań była ocena stężenia HGF, PDGF oraz cytokin prozapalnych IL-6, TNF- $\alpha$  w surowicy chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Określono zależność stężenia czynników wzrostowych i cytokin w stosunku do aktywności zapalnej oraz stopnia włóknienia w wątrobie.

## MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono u 75 chorych: 21 kobiet i 54 mężczyzn w wieku 18-64 lat (średnio  $38 \pm 14$  lat) z pzwz C w różnych stadiach choroby. Do badań włączono osoby kwalifikowane do leczenia przeciwwirusowego. Z badań wyłączono chorych z ostrą chorobą infekcyjną, z zakażeniem HBV, HIV i uprzednio leczone przeciwwirusowo. U wszystkich chorych rutynowo wykonano oligobiopsję prawego płata wątroby. Tkanekę wątrobową poddano typowej obróbce histopatologicznej z wykorzystaniem barwienia H+E oraz kwasem pikrynowym na obecność tkanki łącznej. Ocena histopatologiczna uwzględniała aktywność zapalną: wrotną/okołowrotną (G1), śródzrazikową (G2) (*grading*) i stopień włóknienia (*staging*) w skali 0 – 4, zgodną z klasyfikacją wirusowych zapaleń wątroby wg *Scheuera*. W surowicy krwi chorych z pzwz C oznaczono stężenia HGF, PDGF, IL-6, TNF- $\alpha$  (R&D System Oxon, UK) metodą ELISA. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób (12 kobiet, 8 mężczyzn w wieku  $27 \pm 8$  lat).

Opracowanie statystyczne: analiza statystyczna parametrów klinicznych i laboratoryjnych została dokonana przy użyciu testów U Manna – Whitney’a, korelacji Spearmana oraz korelacji ANOVA Kruskala – Wallisa.

## WYNIKI

Charakterystykę kliniczną grupy badanej przedstawiono w tabeli 1. W ocenie histologicznej biopsji wątroby wg klasyfikacji *Scheuera* u 14 chorych stwierdzono zmiany zapalne określane jako *minimal hepatitis*, u 24 łagodne, aktywne, przewlekłe zapalenie wątroby (*mild chronic active hepatitis*), u 32 chorych aktywne, przewlekłe zapalenie wątroby (*moderate chronic active hepatitis*), a u 5 badanych stwierdzono ciężkie przewlekłe aktywne zapalenie wątroby (*severe chronic active hepatitis*). Analizując intensywność włóknienia tkanki wątrobowej u 50 chorych stwierdzono niewielkiego stopnia włóknienie okołowrotne (S1), u 14 włóknienie okołowrotne z mostkami wrotno - wrotnymi (S2), u 5 badanych stwierdzono mostki wrotno-wrotne i wrotno-centralne (S3), a u 4 chorych stwierdzono marskość wątroby (S4).

Tabela I. Podstawowe dane kliniczne

Table I. Basic clinical data

Wiek (średnia, min., max.), lata	41 (18 - 64)
Liczba mężczyzn / kobiet, n	54 / 21
Biopsja wątroby - wyniki	
G1 (średnia, min., max.)	2.5 (0 - 4)
G2 (średnia, min., max)	2.0 (0 - 4)
S (średnia, min., max)	1.0 (0 - 4)
ALT, U/L	115.5 ± 10.3
AST, U/L	68.5 ± 5.8
Bilirubina, mg/dl	1.4 ± 0.3
Wskaźnik protrombinowy, %	94.0 ± 2.0
Albumina, g/dl	4.0 ± 0.1
γ-globuliny, g/dl	4.4 ± 1.5
Liczba płytek krwi, 1x10 <sup>3</sup> /μl	197.1 ± 6.4

U wszystkich chorych z pwzw C stwierdzono istotny statystycznie wzrost osoczkowego stężenia HGF (762.5 ± 30.4 vs. 594.3 ± 42.0; p < 0.05), PDGF (3043.4 ± 52.7 vs.; 2639.3 ± 89.4; p < 0.05) oraz TNF-α (7.86 ± 0.24 vs. 5.49 ± 0.21; p < 0.001), (tab. II) w stosunku do wartości

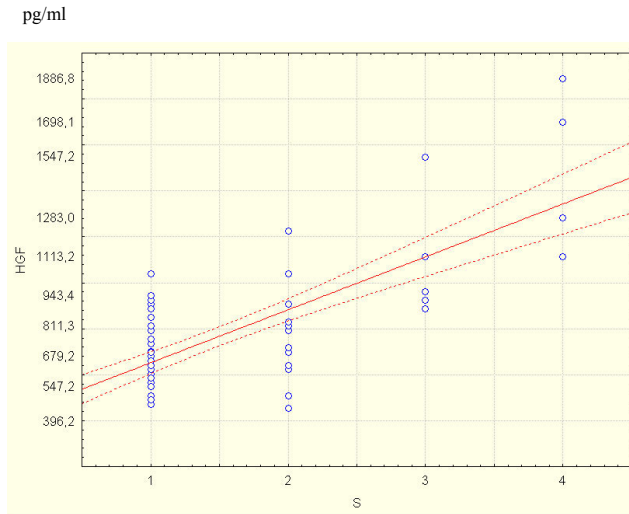
Tabela II. Średnie stężenie HGF, PDGF, TNF-α i IL-6 w surowicy krwi osób z pwzw C oraz w grupie kontrolnej

Table II. Mean serum concentration of HGF, PDGF, TNF-α, IL-6 in HCV infected patients and control group

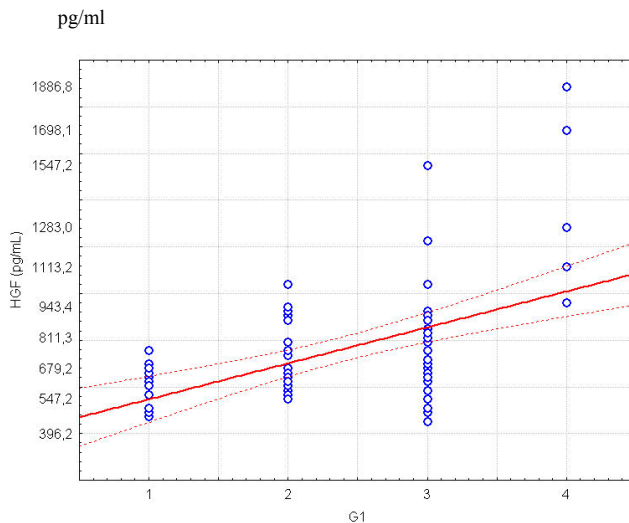
	HGF, pg/ml	PDGF, pg/ml	TNF-α, pg/ml	IL-6, pg/ml
Grupa kontrolna, n = 20	594.3 ± 42.0	2639.3 ± 89.4	5.49 ± 0.21	1.31 ± 0.17
Chorzy z pwzw C, n=75	762.5 ± 30.4*	3043.4 ± 52.7*	7.86 ± 0.24**	1.65 ± 0.15

\* P < 0,05, \*\* P < 0,001 w stosunku do grupy kontrolnej (test U Manna-Whitney'a)

w grupie kontrolnej. W grupie chorych wykazano dodatnią zależność między stężeniem HGF a IL-6 (r 0.30, p < 0.01) oraz TNF-α a IL-6 (r 0.256, p < 0.05). Stwierdzono zależność pomiędzy stężeniami czynników wzrostu w osoczu chorych z pwzw C a biochemicznymi cechami uszkodzenia wątroby, jak również nasileniem zmian histologicznych (ryc. 1-3). Stężenie HGF w surowicy wykazało dodatnią korelację ze stopniem zaawansowania zmian zapalnych i włóknienia w tkance wątrobowej (test ANOVA Kruskala- Wallisa), (tab. IV). Najwyższe stężenie HGF stwierdzono u chorych z największym nasileniem zapalenia okołowrotnego (G4: 907.5 ± 88.9 pg/mL) oraz włóknienia (S4: 1495,3 ± 179,2 pg/ml), (tab. III). Ocena zależności stężenia HGF w osoczu w stosunku do biochemicznych wskaźników wydolności wątroby wykazała wyraźną, dodatnią korelację z aktywnością aminotransferazy alaninowej (r 0.28, p < 0.05) i asparaginianowej (r 0.34, p < 0,01), GGTP (r 0.28, p < 0.05) oraz ujemną korelację ze wskaźnikiem protrombinowym (r -0.34, p < 0.01), albuminą (r -0.42, p < 0.05), γ-globulinami (r -0.42, p < 0.05) i liczbą płytek krwi (r -0.24, p < 0.05), (tab. V). Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku stężenia tej cytokiny ze stężeniem bilirubiny czy też zawartością białka całkowitego (tab. IV). Wykazano korelację stężenia

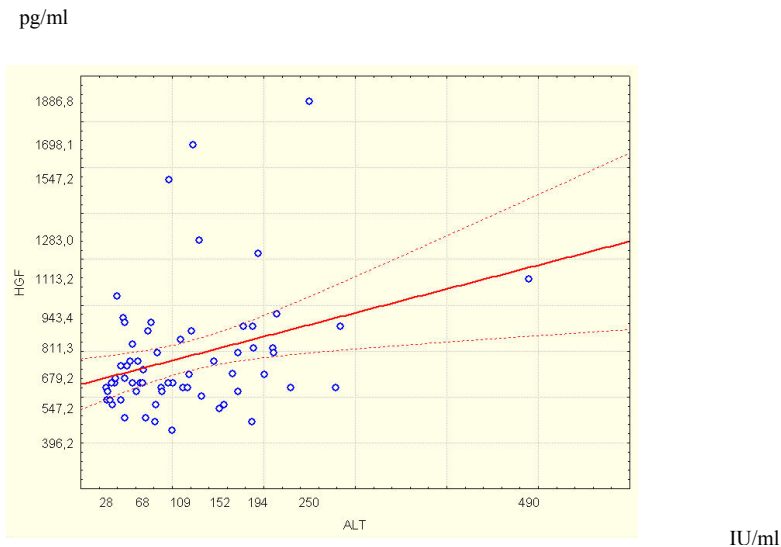


Ryc. 1. Zależność stężenia HGF od nasilenia włóknienia u chorych z pzwz C  
 Fig. 1. Correlation of HGF concentration and fibrosis in HCV infected patients



Ryc. 2. Zależność stężenia HGF od nasilenia zapalenia okołowrotnego (G1) u chorych z pzwz C  
 Fig. 2. Correlation of serum HGF concentration and inflammatory activity in HCV infected patients

TNF- $\alpha$  w osoczu badanych pacjentów do aktywności aminotransferaz: alaninowej ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.01$ ) i asparaginianowej ( $r = 0.2$ ,  $p = 0.014$ ). Ponadto zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem PDGF a stężeniem  $\gamma$ -globulin ( $r = -0.63$ ,  $p < 0.01$ ) oraz dodatnią z płytkami krwi ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.01$ ).



Ryc. 3. Zależność stężenia HGF od aktywności ALT w surowicy krwi chorych z pzwz C  
 Fig. 3. Correlation of serum HGF and ALT concentration in HCV infected patients

Tabela III. Stężenia HGF, PDGF, TNF- $\alpha$  i IL-6 w surowicy krwi w grupach chorych z uwzględnieniem nasilenia zmian zapalnych oraz włóknienia, test U Mann-Whitney'a

Table III. Serum concentration of HGF, PDGF, TNF- $\alpha$ , IL-6 in patients' groups in consideration with inflammatory intensity and fibrosis, U Mann-Whitney test

Stopień aktywności	HGF, pg/ml	PDGF, pg/ml	TNF- $\alpha$ , pg/ml	IL-6, pg/ml
<b>Aktywność zapalna wrotna/okolowrotna (G1)</b>				
1	598,4 $\pm$ 23,9†	3122,0 $\pm$ 86,10	7,34 $\pm$ 0,47	1,18 $\pm$ 0,23
2	725,2 $\pm$ 30,3*†	3130,8 $\pm$ 105,6	7,5 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,4*
3	752,4 $\pm$ 38,7*†	2990,5 $\pm$ 78,9	8,4 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,2†
4	907,5 $\pm$ 88,9*	2814,0 $\pm$ 96,1	8,3 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,3*
<b>Aktywność zapalna śródzrazikowa (G2)</b>				
1	630,6 $\pm$ 29,9	3180,7 $\pm$ 95,8	7,5 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,2
2	709,6 $\pm$ 22,8*#†	2955,7 $\pm$ 70,4	8,3 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,4#
3	870,3 $\pm$ 109,5*	3079,5 $\pm$ 173,5	8,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,5†
4	1113,2 $\pm$ 0,1*	2927,0 $\pm$ 582,0	7,6 $\pm$ 0,0	4,2 $\pm$ 0,7*†
<b>Włóknienie (S)</b>				
1	672,7 $\pm$ 17,7	3057,0 $\pm$ 61,6	7,6 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,2
2	770,9 $\pm$ 55,1#†	3127,2 $\pm$ 117,8	8,7 $\pm$ 0,4*	1,4 $\pm$ 0,3
3	1312,7 $\pm$ 153,4*	2781,5 $\pm$ 195,8	8,3 $\pm$ 0,9	2,0 $\pm$ 0,3
4	1495,3 $\pm$ 179,2*	2787,7 $\pm$ 363,8	7,4 $\pm$ 1,3	2,8 $\pm$ 0,8

\* różnice istotne statystycznie względem wartości z grupy 1; # grupy 3; † grupy 4

Tabela IV. Zależność pomiędzy nasileniem zmian zapalnych (G1, G2) oraz włóknieniem (S) a stężeniem HGF, PDGF, TNF- $\alpha$  i IL-6 oraz wybranymi parametrami biochemicznymi u chorych z pzwz C, test ANOVA Kruskala-Wallis

Table IV. Correlation of inflammatory activity (G1, G2), fibrosis (S), serum HGF, PDGF, TNF- $\alpha$ , IL-6 concentration and chosen biochemical results in HCV infected patients, Kruskal-Wallis Anova test

	G1	G2	S
<b>HGF</b>	H=21.7, p <0.001	H=19.2, p<0.001	H=23.5, p<0.001
<b>PDGF</b>	ns	ns	ns
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	ns	ns	H=8.5, p<0.05
<b>IL-6</b>	H=9.1, p<0.05	H=8.6, p<0.05	ns
<b>ALT</b>	H=13.4, p<0.05	H=7.7, p<0.05	H=9.5, p<0.05
<b>Wskaźnik protrombinowy</b>	ns	ns	H=9.6, p<0.05
<b><math>\gamma</math>-globuliny</b>	H=9.1, p<0.05	ns	H=8.3, p<0.05
<b>Płytki krwi</b>	ns	ns	H=9.5, p<0.05

ns – brak istotności statystycznej

Tabela V. Korelacje pomiędzy stężeniem HGF, PDGF, TNF- $\alpha$  i IL-6 a parametrami biochemicznymi u chorych z pzwz C (test korelacji Spearmana).

Table V. Correlation of HGF, PDGF, TNF- $\alpha$ , IL-6 concentration and biochemical results in HCV positive patients (Spearman's Rank Correlation Test).

	<b>HGF (pg/ml)</b>	<b>PDGF (pg/ml)</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>
<b>ALT</b>	r0.28, p<0.05	ns	r0.34, p<0.01
<b>AST</b>	r0.34, p<0.01	ns	r0.2, p<0.014
<b>GGTP</b>	r0.28, p<0.05	ns	ns
<b>Bilirubina</b>	ns	ns	ns
<b>Wskaźnik protrombinowy</b>	r-0.34, p<0.01	ns	ns
<b>Albuminy</b>	r-0.42, p<0.05	ns	ns
<b><math>\gamma</math>-globuliny</b>	r0.51, p<0.05	r-0.63, p<0.01	ns
<b>Płytki krwi</b>	r-0.24, p<0.05	r0.48, p<0.01	ns

ns- różnice nieistotne statystycznie

## DYSKUSJA

Na przebieg procesów zapalnych i włóknienia w wątrobie ma wpływ wiele czynników zapalnych i immunologicznych. Poznanie zjawisk warunkujących te procesy ma istotne znaczenie, pozwoli bowiem zrozumieć patogenezę pzwz C. Proces regeneracji hepatocytów obok procesu apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki, odgrywa kluczową rolę w patogenezie pzwz C. Regeneracja uszkodzonych, w wyniku zakażenia wirusami hepatotropowymi, komórek jest regulowana m.in. przez czynniki wzrostowe, jak czynnik wzrostu hepatocytów, płytkopochodny czynnik wzrostu, które mogą w istotny sposób interferować z białkami wpływającymi na proces apoptozy.

Badania własne wykazały, że u chorych z pzwz C istotnie wzrasta w surowicy krwi stężenie HGF wraz ze stopniem nasilenia zmian zapalnych i stopnia włóknienia w wątrobie. Stwierdzono również, że wzrost HGF towarzyszył biochemicznym cechom uszkodzenia wątroby, czego odzwierciedleniem była dodatnia korelacja z aktywnością aminotransferazy

alaninowej. HGF to najsilniejszy stymulator proliferacji hepatocytów działający mitogenicznie i mutagenicznie (12). W licznych pracach wykazano, iż pwzw C towarzyszy wzrost stężenia HGF, które zmniejsza się w wyniku leczenia interferonem z rybawiryną. Yamagami i wsp. (13) w swoich badaniach porównywali stężenie HGF w ostrych i przewlekłych zapaleniach wątroby oraz w marskości wątroby. Najwyższe stężenia zanotowano w ostrych zapaleniach wątroby oraz w marskości. W przewlekłych zapaleniach stężenie HGF utrzymywało się powyżej granicy normy oraz było znacznie wyższe w przypadku nasilonego włóknienia. Zylberg i wsp. (14) wykazali, iż TNF- $\alpha$  może być dobrym wykładnikiem nasilenia włóknienia wątroby w pwzw C. W badaniach własnych podwyższone wartości tej cytokiny w surowicy krwi obserwowano szczególnie u pacjentów z zaawansowanymi zmianami zapalnymi w wątrobie i z marskością. TNF- $\alpha$  stymuluje powstawanie fibroblastów, nasila procesy włóknienia, może indukować apoptozę lub hamować proliferację zmienionych komórek.

Płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) będący składnikiem alfa ziarnistości jest wydzielany w następstwie aktywacji płytek. Przewlekłym chorobom wątroby często towarzyszą zaburzenia czynnościowo-morfologiczne płytek krwi. Hamujący wpływ na megakariocytopenię wykazuje PDGF oraz TNF- $\alpha$ , których stężenie wzrasta zwłaszcza w marskości wątroby. PDGF wykazuje działanie mitogenne na komórki satelitarne w wątrobie, które odgrywają istotną rolę we włóknieniu wątroby. W procesie gojenia się ran PDGF pobudza syntezę kolagenu I i III oraz glikozaminoglikanów. PDGF pobudza produkcję wolnych rodników tlenowych, bierze udział w regulacji wzrostu i różnicowania się wielu komórek oraz jest ważnym czynnikiem biorącym udział w angiogenezie, procesie niezbędnym dla regeneracji uszkodzenia wątroby (14). Przeprowadzone badania wykazały wzrost stężenia PDGF wraz z nasileniem aktywności zapalnej, co może wyjaśniać zwiększone procesy fibroplazji i fibrogenyzy w wątrobie.

Na podstawie przeprowadzonych badań wydaje się, że HGF odgrywa istotną rolę w przebiegu pwzw C. Stężenie HGF może być związane z histologicznymi cechami zapalenia oraz włóknienia, a także biochemicznymi cechami aktywności choroby. Poznanie roli czynników wzrostowych w pwzw C pozwoli na lepsze zrozumienie etiopatogenezy HCV, a także może mieć znaczące implikacje terapeutyczne.

*A Panasiuk, J Pogorzelska, D Prokopowicz*

## GROWTH FACTORS IN CHRONIC HEPATITIS C

### SUMMARY

Growth factors: HGF, PDGF, TNF- $\alpha$ , IL-6 have important role in liver regeneration. The aim of our study was the evaluation of serum growth factors concentration in chronic hepatitis C. Studied growth factors and cytokines levels were analyzed in relation to inflammatory and fibrotic changes in liver.

Material and methods: Seventy-five chronic hepatitis C patients were enrolled in this study. All patients had liver biopsy performed and the microscopic examination of liver tissues were analyzed according to Scheuer's classification. Serum concentrations of growth factors in patients' serum were assessed by use of ELISA method. The control group consisted of 20 healthy individuals.

Results and Conclusions: Serum HGF, PDGF, TNF- $\alpha$  level showed significant elevation in the chronic hepatitis C compared to healthy controls. There was a statistically significant correlation between serum HGF and inflammatory activity and fibrosis stage. HGF seems to play an important function during chronic HCV infection.



## PIŚMIENNICTWO

1. Dokument elektroniczny: [www.pzh.gov.pl/epimeld/2005/Ch\\_2005.pdf](http://www.pzh.gov.pl/epimeld/2005/Ch_2005.pdf)
2. Kozłowska J, Jabłońska J, Cianciara J. Włóknienie wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusami HBV i HCV. *Zakażenia 2005*; 5: 70-74.
3. Schinoni MT, Parana R, Cavalcane D. Apoptosis and progression of hepatic fibrosis in hepatitis C patients. *Braz J Infect Dis 2006*; 10: 117-121.
4. Jurczyszyn A, Wolska – Smoleń T, Skotnicki AB. Czynniki wzrostu hepatocytów: od diagnostyki do zastosowań klinicznych. *Przegl Lek 2003*; 60: 425-434.
5. Yao P, Zhan Y, Xu W, i in. Hepatocyte growth factor-induced proliferation of hepatic stem-like cells depends on activation of NF-kappaB. *J Hepatol 2004*; 40: 391-398.
6. Panasiuk A, Flisiak R, Prokopowicz D. Effect of interferon alpha2b plus ribavirin treatment on selected growth factors in respect to inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol 2006*; 12: 6198-6202.
7. Nayeri F, Nilsson I, Brudin L, i in. High serum hepatocyte growth factor levels in the acute stage of community-acquired infectious diseases. *Scand J Infect Dis 2002*; 34: 127-130.
8. Jeschke MG, Herndon DN, Wolf SE, i in. Hepatocyte growth factor modulates hepatic acute – phase response in thermally injured rats. *Crit Care Med 2000*; 28: 504-510.
9. Lotem J, Sachs L. Cytokines as suppressors of apoptosis. *Apoptosis 1999*; 4: 187-196.
10. Pavio N. The hepatitis C virus persistence: how to evade the immune system? *J Biosci 2003*; 28: 287-304.
11. Schwabe RF, Brenner DA. Mechanisms of Liver Injury. I. TNF-alpha-induced liver injury: role of IKK, JNK, and ROS pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006*; 290: 583-589.
12. Bilezikci B, Haberal AN, Demirhan B. Hepatocyte growth factor in patients with three different stages of chronic liver disease including hepatocellular carcinoma, cirrhosis and chronic hepatitis: An immunohistochemical study. *Can J Gastroenterol 2001*; 15: 159-165
13. Yamagami H, Moriyama M, Tanaka N, i in. Detection of serum and intrahepatic human hepatocyte growth factor in patients with type C liver diseases. *Intervirology 2001*; 44: 36-42.
14. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol, i in. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol 1999*; 30:185-191.
15. Panasiuk A, Dziecioł J, Prokopowicz D. P53 protein in chronic hepatitis C; effect of interferon alfa therapy. *Hepatogastroenterol 2005*; 52: 1176 –1179.
16. Koszałka P, Bigda J. Wpływ czynnika martwicy nowotworu (TNF) na łożysko naczyniowe nowotworów. *Postępy Biol Komórki 2002*; 28: 351-372.
17. Lebensztein DM, Sobaniec-Łotowska ME, Borzym-Kluczyk M i in. Biologia i morfologia włóknienia wątroby. *Hepatologia 2004*; 5: 5-11.
18. Koziel M. Cytokines in viral hepatitis. *Semin Liver Dis 1999*; 19: 157-69.
19. Kosone T, Takagi H, Horiguchi N i in. Hepatocyte growth factor accelerates thrombopoiesis in transgenic mice. *Lab Invest 2007*; 1: 29.

Otrzymano 5.03.2007

**Adres autorów:**

Dr hab. med. Anatol Panasiuk  
Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM w Białymstoku,  
ul. Żurawia 14; 15-540 Białystok  
tel./fax (48 - 85) 7- 41 - 69 – 21  
e-mail: [anatol@panasiuk.pl](mailto:anatol@panasiuk.pl)