

Rola metabolizmu tryptofanu jest kluczowa w manifestacji alergii – Już fakt czy jeszcze hipoteza?

Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko

Kierownik Zakładu Alergologii
i Rehabilitacji Oddechowej UM
Łódź

D I A G N O S T Y K A

The tryptophan metabolism role is important in allergy appearance.
Is it the fact yet or still's a hypothesis?

S U M M A R Y

Recent genetic and pharmacological studies in animals suggest that the immune modulatory enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), key enzyme in the tryptophan degradation pathways, identified as an important mediator in allergic airway disease. Some preliminary study demonstrates that serum tryptophan metabolism could serve as a biomarker in patients with allergic rhinitis (AR) and particularly in atopic bronchial asthma (ABA). Tryptophan and kynurenine serum concentrations were higher in AR patients than in controls and were also higher out of pollen season than during this season. An up regulation of IDO expression may provide a novel immune-intervention strategy for asthma and rhinitis treatment. Statins enhance the effect of inhaled corticosteroids in asthmatic patients through induction of IDO. The IDO pathway is important for tolerance induction during allergen immunotherapy, as central to allergic inflammation.

Niedawne genetyczne i farmakologiczne badania u zwierząt sugerowały, że immunomodulacyjny enzym 2,3- dioksygenaza indoleaminy (IDO), kluczowy w ścieżce degradacji tryptofanu, może być uznany za ważny mediator alergicznej choroby dróg oddechowych. Niektóre wstępne badania u ludzi potwierdziły, że surowicze metabolity tryptofanu mogą służyć, jako biomarkery u chorych z alergicznym nieżytem nosa (ANN), a zwłaszcza z astmą oskrzelową atopową (AOA). Surowicze stężenia tryptofanu i kynureniny były wyższe u pacjentów z ANN niż w grupie porównawczej, a także były wyższe poza sezonem pylenia niż w czasie jego trwania. Regulacyjny wpływ na ekspresję IDO może stanowić nową strategię immuno- interwencji w leczeniu AOA oraz ANN. Statyny wzmacniają efekt wziewnych glikokortykosteroidów u chorych z astmą poprzez indukcję IDO. Ponadto szlak patogenetyczny IDO, jako centralny obszar zapalenia alergicznego, okazał się ważny dla wywołania tolerancji podczas immunoterapii alergenem.

Buczyłko K.: Rola metabolizmu tryptofanu jest kluczowa w manifestacji alergii – Już fakt czy jeszcze hipoteza?. Alergia, 2012, 2: 32-35

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy kluczową rolę w powstawaniu zapalenia alergicznego, a także w rozwoju objawów klinicznych choroby uczuleniowej, przypisuje

się komórkom prezentującym antygen (Antigen- presenting- cells- APC), reakcji antygen-przeciwciała IgE i uwolnieniu prozapalnych mediatorów[1]. Na podstawie kolejnych odkryć opracowano współczesne leki hamujące wybrane procesy, a oznaczanie stężenia sIgE stanowi wciąż podstawowy kierunek diagnostyki przyczynowej chorób alergicznych. Mimo dokładnie poznanej patogenezы alergii istnieją pewne sprzeczności i niekonsekwencje. Zauważono dziwne zjawisko dodatnich testów alergicznych u zdrowych ludzi, bez jakichkolwiek symptomów np. kataru nosa. Alergołodzy praktycy spotykają chorych na ewidentną astmę lub nieżyt nosa, u których wszelkie testy skórne i oznaczenia sIgE pozostają negatywne. Opisane sytuacje stworzyły podstawę do poglądu, że oprócz klasycznej drogi obserwowanej i opisywanej w rozmaitych alergozach od momentu kontaktu antygen-przeciwciała, może istnieć odrębny lub nakładający się, mechanizm prowadzący zarówno do rozwoju i nasilenia jak i nie występowania lub zahamowania manifestacji klinicznej zapaleń alergicznych w fazie prezentacji antygeny przez APC. Na tej mało jeszcze poznanej płaszczyźnie sporo uwagi poświęca się ostatnio roli szlaku przemian metabolicznych tryptofan- 5 hydroksytryptofan –5 hydroksytryptamina (serotonina) i jej aktywnym metabolitem[2], głównie enzymowi 2,3-dioksygenazie indoleaminy (indoleamine 2,3-dioxygenase -IDO)[3].

Tryptofan i jego dotychczasowe znaczenie kliniczne

Tryptofan (trf), kwas L-alfa-amino-beta-indolopropionowy, jest ważnym neurotransmiterem oraz środkiem zwężającym naczynia(vasoconstrictor), a po przekształceniu przez enzym IDO do serotoniny – staje się „hormonem szczęścia”.

Odpowiedni poziom trf jest niezbędny dla prawidłowego przebiegu wielu procesów fizjologicznych, które poza układem nerwowym obejmują także układ trawienny. Niedobory trf powodować mogą zniżkę nastroju i bezsenność, a nawet depresję czy zaburzenia neurologiczne. Ekspresję IDO ujawnia wiele komórek biorących udział w katabolizmie trf w kierunku kynureniny [4].

Rola metabolitów tryptofanu w regulacji odporności lub tolerancji

Jak wspomniano, komórki prezentujące antygen mogą wywoływać tolerancję lub odporność. Munn i wsp. [1], prawdopodobnie pierwsi opisali podtyp ludzkich APC z ekspresją enzymu IDO, które hamują proliferację komórek T in vitro. IDO-dodatnie APC (IDO+APC) stanowią odrębną subpopulację, rozpoznawalną poprzez współwystępowanie na powierzchni komórek markerów CD123 oraz CCR6. Początkowo wiązano IDO z funkcją regulacyjną w przebiegu ciąży oraz w trakcie przewlekłego zapalenia w rozwoju guzów czy infekcji [3]. Wkrótce potwierdzono, że IDO – enzym limitujący metabolizm tryptofanu – jest istotny w wytwarzaniu tolerancji w obszarze wzajemnego oddziaływania pomiędzy płodem a matką. [5] W rozwoju komórki dendrytycznej (dendritic cell – DC) aktywność hamująca mediowana przez IDO była obecna zarówno w komórkach w pełni dojrzałych, jak również niedojrzałych CD 123+DCs. Omawiane IDO+DCs są łatwo wykrywalne in vivo, co sugeruje, iż mogą reprezentować subpopulację regulacyjną komórek dendrytycznych u ludzi [1]. Zdaniem Azzaoui i wsp.[6], generowanie DC wywołujących tolerancję przez CCL18 jest związane z produkcją IDO w mechanizmie mediowanym interleukiną 10.

Co zaskakujące, gdy komórki dendrytyczne pochodzą od pacjentów z alergią, wywołujący tolerancję wpływ CCL18 zanika, prawdopodobnie wskutek obniżonego wiązania z jego domniemanym receptorem. Cytowane badania po raz pierwszy opisują zdolność chemokiny do wytwarzania tolerancji DC. Okazuje się, że ta

właśnie funkcja jest nieobecna u alergików, co może odpowiadać za obniżoną tolerancję, charakterystyczną dla chorób alergicznych.

Receptor mannozowy (mannose receptor – MR) jest lektyną typu C komórek dendrytycznych. Wykazano, że MR mediuje internalizację rozmaitych komponent alergenów z roztoczy (Der p 1 i Der p 2), karalucha (Bla g 2), orzeszków ziemnych (Ara h 1) poprzez ich części węglowodanowe. Wszystkie wymienione alergeny wiążą lektynę typu C podobnymi domenami węglowodanowymi 4-7 MR. Okazało się, iż wyciszenie ekspresji MR na pochodzących z monocytów DC, odwraca skłonność komórek Th2 do polaryzacji pod wpływem ekspozycji alergenowej Der p 1, właśnie poprzez podwyższenie aktywnościIDO. [7]

Najwcześniej odkryto znaczenieIDO w infekcjach i nowotworach

U podstaw powstawania i progresywnego rozwoju raka i wielu innych chorób leży przewlekłe zapalenie, jednak nie została dotąd w pełni sprecyzowana specyficzna istota zjawiska. Niedawne badania genetyczne i farmakologiczne u myszy sugerują, że immunomodulujący enzymIDO, znany, jako ważny mediator “ucieczki immunologicznej” w nowotworze, posiada także wpływ na powstawanie zmian patologicznych w odniesieniu do modelu przewlekłego zapalenia stawów. [8] SygnalizacjaIFN- γ orazIDO pomiędzy komórkami dendrytycznymi, a komórkami T dawcy reguluje reakcję przeszczep przeciw gospodarzowi oraz przeszczep przeciw białaczce [9]

Aktualne dowody roliIDO w patomechanizmie zapalenia alergicznego dróg oddechowych

Immunologiczne podłoże astmy atopowej czy alergicznego nieżytu nosa obejmuje przewagę odporności typu Th2. Równoległe odpowiedź typu Th1 jest hamowana przez cytokiny typu Th2. W konsekwencji mogą być zaburzone szlaki biochemiczne uruchamiane przezIFN- γ , jako cytokinę typu Th1, w tym degradacja trf przezIDO oraz wytwarzanie neopteryny.[10] Szereg aktualnych badań wskazuje, że immunoregulacyjny szlak katabolizmu trf, który rozpoczyna aktywność enzymuIDO, jest kluczowym uczestnikiem zapalenia alergicznego.[3] Bardziej szczegółowe badania udowodniły, żeIDO hamuje czynność komórek T CD(+) szczególnie poprzez zdolność do metabolizowania ważnego dla komórki aminokwasu - tryptofanu. [11] AktywnośćIDO wydaje się korzystnie modyfikować stan zapalenia alergicznego w atopii czy alergii.[3] W odniesieniu do astmy, lecz niekoniecznie w przypadkach nieżytu nosa, podobnego zdania są także przedstawiciele grupy badaczy z Finlandii. Honkanen i wsp.[4] podkreślają, żeIDO może odgrywać rolę w alergicznym zapaleniu dróg oddechowych. Wykazano, że rozmnażanie pobudzonych limfocytów CD4+ T ulega zahamowaniu przezIDO[12].

Wykazano, że nadmierna ilośćIDO w obrębie nabłonka dróg oddechowych stanowi nowy mechanizm, poprzez który szereg komórek T jest werbowanych do płuc, a ich zdolność do wytwarzania cytokin może być zmniejszona w modelu alergicznej choroby dróg oddechowych. Wyniki te wyjaśniają też kluczową rolę komórek dendrytycznych w oddziaływaniu przeciwastmatycznymIDO indukowanym przez GPG DNA [11].

W przedstawionej Tabeli I uwidoczono teoretyczny przebieg zapalenia alergicznego w drogach oddechowych według najnowszych koncepcji. Oparto się głównie na tegorocznym opracowaniu von Bubnoff i Bieber [3].Rozpatrując przytoczone schematycznie etapy rozwoju zapalenia alergicznego można bez trudu zauważyć, że pozycje 1,2,3 oraz 11,13 i 14 nie odbiegają od obecnie obowiązującej wiedzy. Do

zapropozowanego modelu dodano wciąż nieudowodnioną hipotezę spadku wydychanego tlenu azotu (NO), dodajmy nieudowodnioną w związku z cyklem IDO. Mimo wciąż podnoszonych zastrzeżeń i wątpliwości, pomiar NO za pomocą aktualnie dostępnych urządzeń stanowi coraz szerzej stosowaną i coraz życzliwiej ocenianą metodę monitorowania, zarówno leczenia astmy jak i skuteczności immunoterapii alergenem. Trudno nie dostrzec wyraźnych analogii do obszarów modulowanych przez IDO. Dla osób powątpiewających dotychczas w ważną rolę NO w procesie zapalenia alergicznego informacja ta zapewne będzie zaskoczeniem, choć oczywiście wciąż pozostaje w dyskusji, choć już tylko w zakresie bezobjawowego zapalenia, czyli skazy atopowej. Według aktualnych przekonań zmiany w poziomie NO stymulują szlaki tryptofanu przez IDO [13]. Podobnie jak, zdaniem piszącego niniejszy przegląd autora, dzieje się w nosie, gdy zmiany stężenia NO regulują tzw. cyklem nosowym, a nie odwrotnie.

TABELA 1 Odmienny przebieg zapalenia w jawnej chorobie alergicznej i utajonej skazie atopowej, lub podczas immunoterapii, może zależeć od metabolizmu tryptofanu

Lp	Kolejne elementy zapalenia (*ważne wytłuszczono)	Przebieg zapalenia w alergii objawowej (*choroba alergiczna)	Przebieg reakcji w atopii bezobjawowej lub podczas immunoterapii
1.	Alergen	Wiązanie z sIgE	Wiązanie z sIgE
2.	swoiste przeciwciało E (sIgE)	Wiązanie z alergenem	Wiązanie z alergenem
3.	receptor IgE wysokiego powinowactwa (FcεRI)	Powierzchnia monocytu – indukcja zapalenia	Powierzchnia monocytu – indukcja zapalenia
4.	tlenek azotu (NO)	WZROST, stymuluje wzrost ekspresji IDO	SPADEK* – obniża ekspresję IDO* (*hipoteza KB)
5.	2,3 dioksygenaza indoleaminy (IDO)	SPADEK pod wpływem NO	WZROST
6.	tryptofan (trp)	WZROST	SPADEK
7.	kynurenina (KYN)	SPADEK w astmie[wg 3], Wzrost w ANN [wg 15]	WZROST
8.	3-hydroksy kynurenina (3-OH-KYN)	Spadek	Wzrost

9.	kwaskasanturenowy (XA)	Spadek	Wzrost
10.	Kwas antranilinowy (AA)	Spadek	Wzrost
11.	EOZYNOFILE	LICZNE, POBUDZONE	REDUKCJA przez IDO
12.	regulacyjne komórki dendrytyczne (DC reg)	ZAHAMOWANE	AKTYWACJA poprzez IDO, wpływ na Treg
13.	Treg: limfocyty T regulacyjne	Niepobudzone,	Wygenerowane, powodują supresję TH2
14.	Th2: limfocyty pomocnicze	AKTYWACJA	SUPRESJA
15.	Objawy kliniczne(*)	JAWNE: Asthma oskrzelowa Alergiczny nieżyt nosa	UTAJONE: skaza bezobjawowa, stan po skutecznej SIT

Zmodyfikowano(*) na podstawie D. von Bubnoff i T. Bieber. Allergy, 2012,67,6,718-725.

Dalsze kluczowe zjawiska odróżniające opisywaną koncepcję od wiedzy zastanej oznaczono numerami 5,6,7.8.9.10 i 12. Omówiono je w odpowiednich miejscach pracy, tu warto podać uogólnienie.

Nieoczekiwane wbudowanie dotychczas odrębnego od zjawisk alergicznych szlaku metabolicznego tryptofanu stawia przed badaczami nowe wyzwania, ale jednocześnie wskazuje obiecującą drogę, na której może już wkrótce dojść do istotnych zmian diagnostycznych i terapeutycznych, z korzyścią dla pacjentów z astmą i ANN.

Znaczenie IDO w rozwoju objawów choroby alergicznej

W dotychczasowych modelach doświadczalnych zapalenia stawów czy zapalenia alergicznego dróg oddechowych, zastosowanie IDO łagodziło ciężkość choroby (por. Tabela I, punkt 15). Ocena piśmiennictwa w zakresie badań przedklinicznych wskazuje na fakt, że IDO działa raczej poprzez modyfikowanie stanu zapalenia, niż zwykle tłumienie aktywności immunologicznej.[8] Zmiany patologiczne związane z zapaleniem alergicznym dróg oddechowych pozostają w dużym stopniu niedokonane u myszy poddanej ekspozycji IDO w nabłonku oddechowym [11]. Przedłożono pogląd, według którego wywołanie IDO w tkance objętej przewlekłym zapaleniem może kształtować stopień jego nasilenia, co wspiera i podtrzymuje, albo w pewnych przypadkach, spowalnia proces patogenezy oraz nasilenie objawów choroby [8]. Stopień ekspresji IDO pozostawał niski u

osób zdrowych z grup odniesienia, a także nieoczekiwane niski u pacjentów uczulonych na pyłek brzozy. Nie odnotowano równocześnie różnic w stopniu ekspresji IDO w czasie trwania sezonu wobec okresu po sezonie ani u osób zdrowych, ani w przypadkach alergii [14]. Komentując cytowany wynik w części dotyczącej osób zdrowych wszystko wydaje się zrozumiałe, lecz w odniesieniu do chorych z alergią jest doprawdy zastanawiające, tym bardziej, gdy porównamy opinię Luukkainena z badaniem Ciprandi i wsp. [15] u ludzi lub z doświadczeniem na zwierzętach, które wykonali Odemuyiwa i wsp. [5]. Oto jego skrócony opis: powtarzane donosowe podawanie OVA wywoływało tolerancję oraz zapobiegało wtórnej alergizacji za pomocą OVA stosowanej drogą dootrzewnową. Odpowiedź ta została zahamowana u myszy otrzymujących peletę z wolno uwalniającym się 1-MT (inhibitor IDO2). Skuteczne przywrócenie tolerancji było możliwe po zastosowaniu, u zwierząt z wszczepioną peletą, mieszaniny kynureniny (KYN) i kwasu hydroksyantranilowego. Te ostatnie to podstawowe metabolity tryptofanu, powstające pod wpływem IDO [5].

Istnieje kontrowersja odnośnie roli IDO w obszarze górnych wobec dolnych dróg oddechowych, którą Luukkainen i wsp. [14] próbują tłumaczyć związkiem IDO z zazwyczaj bardziej nasilonym zapaleniem alergicznym w rozległych dolnych drogach oddechowych objętych astmą, w odróżnieniu od jego roli w jamie nosowej, przynajmniej w lekkich lub umiarkowanych, raczej krótkotrwałych postaciach alergicznego nieżyty nosa (pyłkowica brzozowa). Z kolei wspomniane już badania Ciprandi i De Amici [15] – a te nazwiska są w alergologii nader znaczące – objęły ocenę surowiczych stężeń tryptofanu, KYN, wzajemnych proporcji kynureniny do tryptofanu oraz poziomu neopteryny u chorych z alergicznym pyłkowym nieżytem nosa (APNN) podczas i po zakończeniu okresu pylenia równoległe z pomiarami u osób zdrowych. Surowicze poziomy tryptofanu i KYN były wyższe u pacjentów z APNN niż u zdrowych, a także były wyższe u pacjentów badanych w sezonie niż po zakończeniu pylenia. Autorzy podkreślając, że oceniano wyniki w fazie badań wstępnych konkludują: metabolizm tryptofanu oceniany w surowicy może służyć, jako biomarker u chorych z APNN. Tak też sprawę ujęto w Tabeli 1 pod numerami 5-10. Warto zwrócić uwagę na sprzeczność dotyczącą wzrostu lub spadku KYN. Najbliższa przyszłość pokaże, który z tych zespołów ma rację. Być może spór jest pozorny, gdyż u ludzi istnieją dwa warianty IDO o zróżnicowanej funkcji i nie do końca poznanych właściwościach: IDO1 oraz IDO2 [16].

Rola IDO w immunoterapii może być kluczowa

Aktywność IDO jest niezbędna do wywołania immunosupresji w przypadku choroby alergicznej dróg oddechowych, przez agonistów Toll- Like-Receptor 9 (TLR 9), oligonukleotydów składających się z nukleotydu cytozyny i guaniny powiązanych przez mostki fosfodiesterazy (CpG). Przy czym nie jest jasne czy ekspresja IDO na komórkach osiadłych nabłonka płuc ma wystarczający potencjał do wywołania tego efektu [11]. Niedojrzałe komórki dendrytyczne z ekspresją IDO indukują apoptozę komórek Th 2 i zmniejszają ich aktywację, w ten sposób redukując zapalenie alergiczne w drogach oddechowych myszy uczulonych za pomocą OVA [12]. Badania z wykorzystaniem 1-metylo-tryptofanu, swoistego inhibitora IDO 2, wykazały, że enzym ten jest ważny w zależnym od interferonu-gamma (IFN- γ) zahamowaniu zapalenia alergicznego w drogach oddechowych podczas immunoterapii [5]. Z przeprowadzonych badań wynika ważna przesłanka: Podwyższenie ekspresji IDO 2 może stanowić cel nowej strategii interwencji immunologicznej w leczeniu astmy [12].

Szczególnie interesujące jest doniesienie Bussmann i wsp. [17], którzy w trakcie monitorowanej immunologicznie immunoterapii na jad owadów (VIT) zaobserwowali znamienne zwiększoną degradację tryptofanu, równocześnie z podwyższoną ekspresją ILT4 na monocytach jak również wytwarzanie IL-10 przez komórki T CD3(+) w ciągu kilku godzin po pierwszej iniekcji szczepionki. Następnie 3. dnia zauważono podwyższenie

stężenia IL-10 w surowicy, apoptozę monocytów ze wzrostem wewnątrzkomórkowego poziomu cAMP monocytów, co było połączone z wyższą ekspresją ILT3 i wydzielaniem IL-10 mierzonych 5 dnia VIT. Sądzą oni, że uszczuplenie (depletio) tryptofanu, zahamowanie ILT3/4, wyższe wytwarzanie IL10 oraz wewnątrzkomórkowego cAMP mogą uczestniczyć we wczesnym indukowaniu mechanizmów chroniących przed reakcją alergiczną podczas VIT w fazie zwiększania dawek.

Surowicze stężenie trf było wyższe u atopików w porównaniu do dawców krwi, różnica była wysoce znamienna.

Poziom KYN nie różnił się w obu grupach. Pacjenci nieodpowiadający na podskórną immunoterapię (SCIT) wykazywali wyższą zawartość trf niż dobrze reagujący na SCIT, różnica była znamienna. Nie odnotowano jakichkolwiek innych różnic pomiędzy grupami.

Pomiar surowiczego stężenia tryptofanu może pomóc w prognozowaniu skuteczności odczulania w pyłkowicy. Wysokie stężenie trf może być wynikiem obniżonej aktywności IDO u atopików. [10]

Statyny wzmagają skuteczność wziewnych gks poprzez IDO

Wcześniej wykazano, że wziewne glikokortykosterydy (wgks) aktywują pobudzenie IDO poprzez wzrost sekrecji IL-10. Obecnie pojawiają się poglądy dowodzące korzystnego wpływu statyn na ten mechanizm, co ma prowadzić do wzmocnienia przeciwwzapalnego wpływu wgks.

W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym podano simwastatynę, jako lek dodatkowy pacjentom z umiarkowaną astmą otrzymującym niską dawkę wziewnego budesonidu oraz oceniono w płwocinie indukowanej ilość eozynofiliów, wydzielanie IL-10 oraz aktywność IDO. Wykazano, że wzmocnienie skuteczności wgks w astmie przez addytywny efekt statyn prawdopodobnie zachodzi drogą zmiany aktywności IDO w makrofagach [18]. Pojawiają się jednak różnice w reakcji chorych z astmą atopową i nieatopową. W związku z wpływem swej aktywności proteazowej, Der p 1 hamuje czynność IDO w komórkach dendrytycznych pobranych od chorych z astmą roztozczową. Jednocześnie wykazano, że Der p 1 poprawia aktywność IDO w DC od osób z astmą [19].

Profilaktyka choroby alergiczej – czy też związana z IDO?

Wydaje się, że produkty degradacji tryptofanu, poza ich rolą w zależnym od IFN- γ hamowaniu zapalenia alergicznego, odgrywają ważną rolę w zapobieganiu uczuleniom na potencjalne alergeny w drogach oddechowych. [5]

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych a IDO

Odmienna ekspresja IDO może prawdopodobnie wskazywać na różnice w patomechanizmie przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami lub bez nich, a także polipów choanalnych [4]. Temat ten wymaga jednak dalszych badań i dopiero wówczas stanie się przedmiotem analiz i porównań.

Podsumowanie

Mimo istniejących kontrowersji i niewielkiej ilości badań u ludzi, rola szlaku przemian związanych z metabolizmem tryptofanu poprzez IDO, staje się coraz bardziej logiczna i przekonywująca. Budzi nadzieję na poprawę losu naszych dojrzałych pacjentów perspektywa wzmocnienia działania przeciwwzapalnego wgks statynami,

najprawdopodobniej działającymi przez IDO. W stosunku do głównej części naszych podopiecznych – osób odczulanych- szczególnie obiecująca może być perspektywa określenia prognozy sukcesu i monitorowania przebiegu immunoterapii za pomocą nieznanych dotychczas markerów, o ile okażą się rzeczywiście trafne. Przedstawiając nową, intrygującą koncepcję roli IDO w alergii, autor niniejszego przeglądu ma świadomość, że zgoła nie wszystkie obiecujące koncepcje wytrzymują próbę czasu. Podjęte już w naszym ośrodku próby weryfikacji przedstawionej powyżej teorii przyniosą być może kolejne jej przybliżenie. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Adres autora: 90-553 Łódź, ul M. Kopernika 67/69 email: krzysztof.buczylko@umed.lodz.pl

Pracę nadesłano. 2012.06.28
Zaakceptowano do druku. 2012.07.04

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)