

jednym z najbardziej znanych jest Julius Csotonyi, który w swoich rysunkach przedstawia rekonstrukcje życia dinozaurów na tle ówczesnych środowisk. Jego specjalnością są fotorealistyczne ilustracje balansujące między naukowymi dowodami, spekulacjami i estetycznym wyglądem. Następnym znanym artystą jest Raul Martin tworzący zarówno cyfrowo jak i tradycyjnymi technikami. Jego ilustracje z dinozaurami posiadają realistyczne, rozbudowane szczegółowo tła. Z kolei ilustracje powstałe poprzez łączenie malowania farbami z grafiką komputerową są znakiem rozpoznawczym włoskiego ilustratora Davida Bonadonny, ściśle współpracującego ze znanymi paleontologami, takimi jak Paul Sereno i Andrea Cau. Rekonstrukcje szkieletów są domeną Scotta Hartmana. Jednym z najbardziej nagradzanych twórców rzeźb mezozoicznych gigantów jest Tyler Keillor, rekonstruujący znaleziska kręgowców

dokonane przez Paula Sereno. Natomiast najczęściej na ekranie telewizorów można zobaczyć modele wykonane przez artystów należących do grupy Crawley Creatures, tworzącej na potrzeby programów paleontologicznych dla stacji takich jak BBC czy National Geographic.

W historii odtwarzania wyglądu dinozaurów zdarzały się gatunki lub rodzaje, których wizerunek przeszedł więcej zmian, jak na przykład spinozaur (Ryc. 5). W przypadku rodzaju *Spinosaurus* było to spowodowane nielicznymi i bardzo niekompletnymi szczątkami, o budowie mocno odmiennej od innych przedstawicieli jego grupy. Uogólniając, wizerunki dinozaurów przedstawiane przez paleoartystów przeszły drogę od wielkich jaszczurów, poprzez ogromne charakterystyczne i powolne gady oraz gady aktywne, do (nie zawsze dużych) ptaków.

Szymon Górnicki jest magistrem geologii (Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu), Kalisz. E-mail: sgornicki@o2.pl

JAK CHEMICY POSZUKUJĄ LEKÓW?

Adam Hogendorf (Kraków)

Prawdopodobnie pierwsze przypadki leczenia chorób przy pomocy roślin i minerałów miały miejsce już w czasach prehistorycznych. Próby te miały charakter empiryczny, bardzo często powiązane były z używaniem określonego gatunku rośliny jako pożywienia. Medycyna w obecnym tego słowa znaczeniu narodziła się niezależnie w cywilizacjach starożytnego Egiptu, Babilonu, Indii i Chin. Znaczący postęp tej gałęzi nauki zawdzięczamy starożytnym Grekom, a zwłaszcza szkole Hipokratesa. Grecy około 400 roku p.n.e. używali kory wierzbowej jako leku przeciwzapalnego.

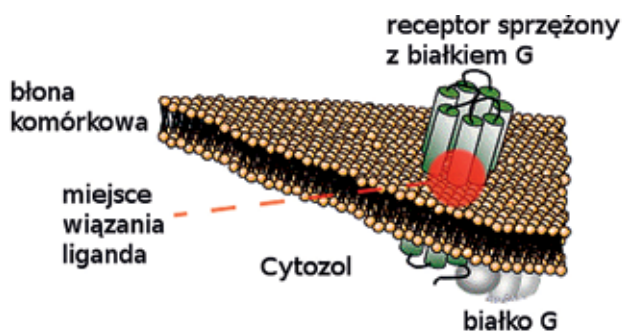
Dopiero na przełomie XV i XVI wieku, wraz z początkiem epoki renesansu, usystematyzowano sposób poszukiwania nowych terapeutyków. Za ojca współczesnej farmakologii uznaje się Paracelsusa (właśc. Philippusa Aureolusa Theophrastusa Bombastusa von Hohenheima). Paracelsus odrzucił wcześniejsze poglądy wiążące stan zdrowia z działaniem sił nadprzyrodzonych, propagując jednocześnie medycynę opartą o eksperymenty. W jego czasach stosowano kilka skutecznych medykamentów jak opium, chinina czy wspomniana kora wierzby; poza tym ludzie często eksperymentowali używając silnie działających

substancji, na przykład soli metali ciężkich, co niejednokrotnie kończyło się zgonem chorego.

Z upływem czasu poszukiwanie nowych metod leczenia ewoluowało do postaci odrębnej dziedziny nauki – farmakologii. W dzisiejszych czasach, podobnie jak na przestrzeni dziejów, znalezienie nowego, skutecznego leku często jest dziełem przypadku. Dzięki odkryciom chemii i fizyki poczynionym w XIX i XX wieku obecnie możliwe jest racjonalne poszukiwanie nowych leków. Zintensyfikowany wysiłek interdyscyplinarnych zespołów pozwala skutecznie odkrywać nowe cele biologiczne istotne w patogenie chorób oraz zawężać przeszukiwaną przestrzeń chemiczną (zbiór wszystkich możliwych stabilnych związków chemicznych) i tym sposobem znacznie zwiększać szansę znalezienia leku.

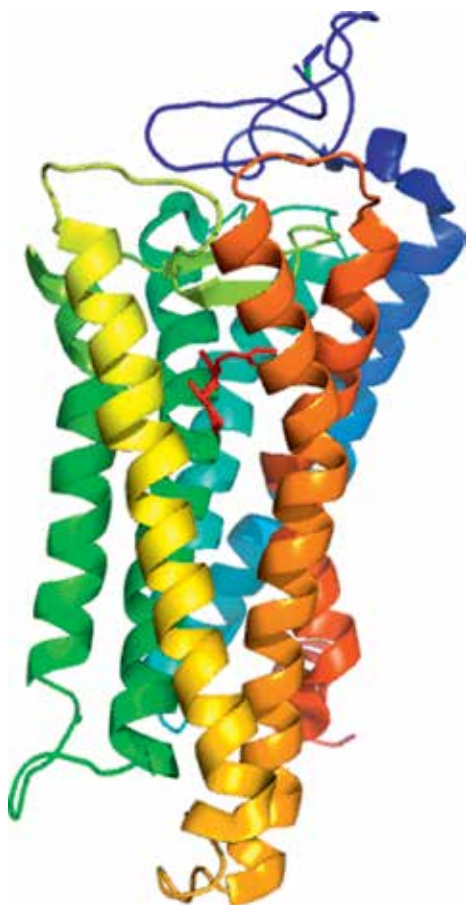
Około 40% używanych obecnie leków działa poprzez interakcje z receptorami sprzężonymi z białkiem G (GPCR – ang. *G-Protein Coupled Receptors*). Opisane receptory są dużą (ponad 800 genów) rodziną białek transbłonowych. Każdy z nich składa się z siedmiu helikalnych domen przechodzących w poprzek błony komórkowej, połączonych pętlami (Ryc. 1).

Białka te pełnią kluczową rolę w ścieżkach sygnalizacyjnych organizmów żywych; ich funkcja polega na przekazywaniu i wzmacnianiu sygnału docierającego z otoczenia do wnętrza komórki. Sygnałem akty-



Ryc. 1. Schemat przedstawia receptor siedmiotransbłonowy zlokalizowany w błonie komórkowej. Na czerwono zaznaczono lokalizację kieszeni wiążącej – pomiędzy helisami. Ligand wnika do kieszeni od strony zewnętrznej komórki.

wującym receptor jest zwykle cząsteczka chemiczna, np. hormon, związek zapachowy, neuroprzekaznik. Niezwykłymi przykładami receptorów siedmiotransbłonowych są opsyny, m.in. rodopsyna (Ryc. 2).



Ryc. 2. Struktura rodopsyny wyizolowanej z bydła domowego (wyznaczona metodą krystalograficzną). Helikalne fragmenty łańcucha białkowego rodopsyny zostały schematycznie oznaczone kolorowymi sprężynkami. Na czerwono zaznaczono cząsteczkę kofaktora – retinalu. Absorpcja fotonu powoduje izomeryzację retinalu, zmiana geometrii cząsteczki powoduje aktywację receptora. Strukturę pobrano z bazy PDB (2I35).

Opsyny są aktywowane przez absorpcję fotonu – proces ten stanowi molekularną podstawę działania wzroku zwierząt i ludzi. Receptory światłoczułe są obecne również u roślin i grzybów, umożliwiając fototaksję, czyli przemieszczanie w kierunku światła oraz fototropizm – wzrost w kierunku źródła światła. Cząsteczki, które wiążą się z receptorem, będą w dalszej części artykułu nazywane jego **ligandami**.

Rodzina receptorów GPCR dzieli się na sześć klas, największą i najważniejszą z punktu widzenia farmakologów jest klasa A, do której zaliczają się receptory rodopsyno-podobne. Receptory klasy A posiadają miejsce wiążące ligand w części transbłonowej, pomiędzy helisami. Receptory klasy C, na przykład metabotropowe receptory glutaminergiczne, które są potencjalnym celem terapeutycznym leków antypsychotycznych, uspokajających, posiadają nieco inną budowę – ligand wiążąc się z zewnątrzkomórkową domeną powoduje jej zamknięcie. Przypomina to złapanie muchy przez mucholówkę (stąd angielska nazwa *Venus Flytrap Domain*). Do klasy A należą receptory β -adrenergiczne. Ich naturalnym agonistą jest adrenalina i noradrenalina. Aktywacja tych receptorów powoduje m.in. skurcz naczyń krwionośnych i przyspieszenie akcji serca, a blokada powoduje obniżenie ciśnienia krwi. Leki działające w ten sposób, zwane beta-blokerami, są powszechnie używane w terapii nadciśnienia i arytmii. Klasa A jest celem m.in. leków psychotropowych, przeciwbólowych, przeciwalergicznym, obniżających ciśnienie krwi, przeciwmigrenowym, prokognitywnym, a także w terapii choroby wrzodowej.

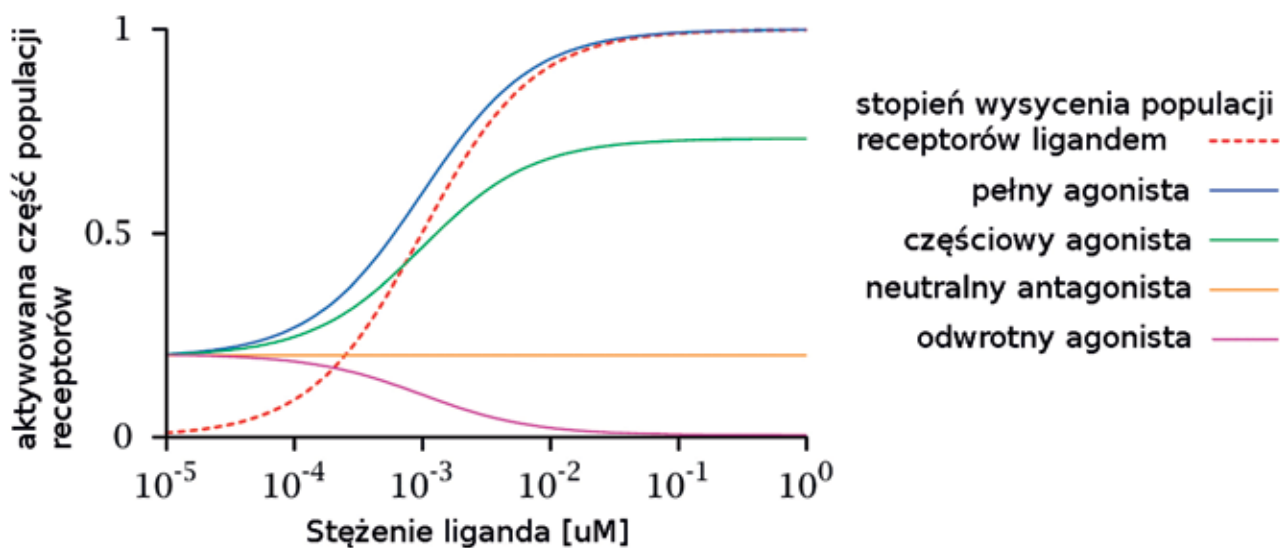
Receptory GPCR są obecnie najważniejszym celem biologicznym dla farmakologów. Za badania nad mechanizmem działania receptorów sprzężonych z białkiem G w 2012 r. uhonorowano nagrodą Nobla Briana Kobilkę i Roberta Lefkowitza, jednak ogółem aż siedem nagród Nobla było związanych z badaniami GPCR.

Aby zrozumieć, dlaczego poszukiwanie nowych leków działających na receptory GPCR jest zadaniem trudnym i nieszablony, należy najpierw prześledzić mechanizm ich działania. W dalszym opisie agonistą nazywamy będziemy związek, który powoduje aktywację receptora, częściowym agonistą związek, który nawet w bardzo dużym stężeniu powoduje tylko częściową aktywację receptora, antagonistą związek blokujący dostęp do kieszeni wiążącej receptora i nie powodujący jednocześnie jego aktywacji, odwrotnym agonistą nazwiemy związek, który działa przeciwstawnie do agonisty (Ryc. 3). Działanie odwrotnego agonisty związane jest z faktem, że niektóre receptory GPCR wykazują aktywność

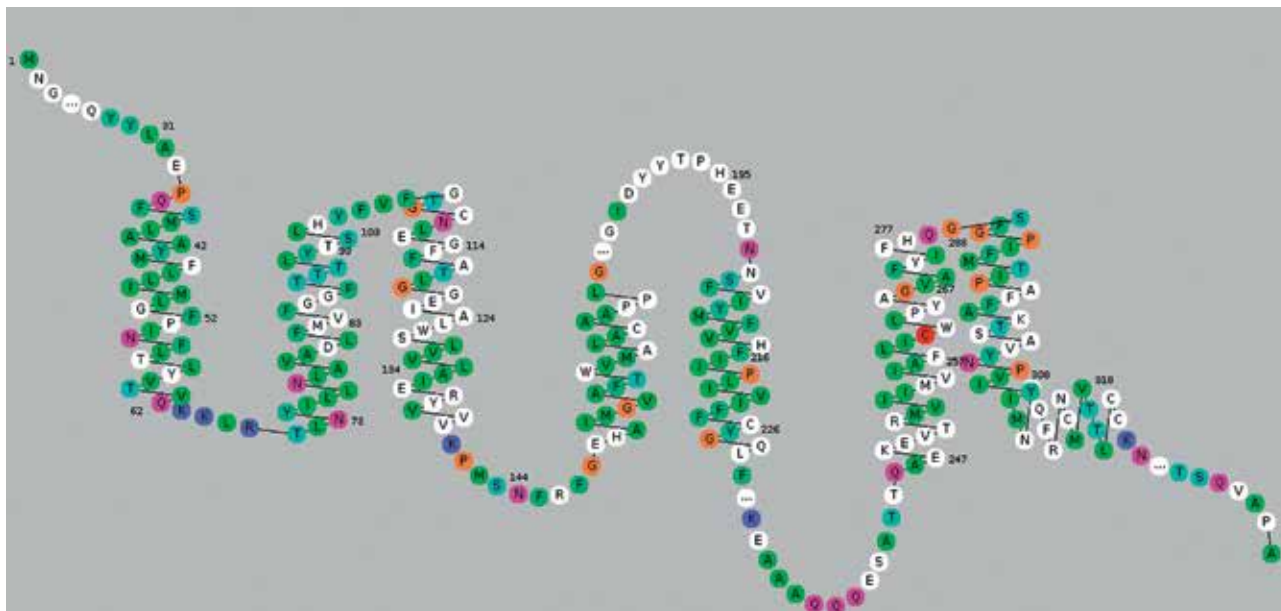
“spoczynkową”, tj. są częściowo aktywne przy braku liganda w kieszeni wiążącej. Związanie agonisty (np. endogennego neuroprzekaźnika lub hormonu) do receptora powoduje zmianę jego kształtu. Zmiana ta powoduje aktywację białka G związanego z receptorem po stronie wewnątrzkomórkowej. Dalszy mechanizm zależy od rodzaju białka G, ogólnie polega

w ten sposób sygnał zostaje wzmożony. Najważniejszym przekaźnikiem II rzędu jest cykliczny adenozyno monofosforan (cAMP), który jest odpowiedzialny m.in. za regulację metabolizmu.

Podstawowym problemem przy poszukiwaniu nowych leków działających na GPCR jest fakt, że do tej pory udało się ustalić strukturę jedynie 22 spośród



Ryc 3. Na osi poziomej zaznaczono stężenie liganda, na osi pionowej poziom aktywacji receptora. Kolorem niebieskim zaznaczono krzywą stężeniową agonisty; przy wysokim stężeniu osiągnięta jest pełna aktywacja receptora. Kolorem zielonym oznaczono działanie częściowego agonisty; przy wysokim stężeniu osiągnięta jest tylko częściowa aktywacja receptora, charakterystyczna dla liganda. Kolorem żółtym oznaczono antagonistę – związek blokuje kieszeń wiążącą receptora, uniemożliwiając wniknięcie tam innych cząsteczek, nie aktywuje jednak receptora. Kolorem fioletowym oznaczono odwrotnego agonistę. Czerwona przerywana linia obrazuje populację receptorów związaną z ligandem.

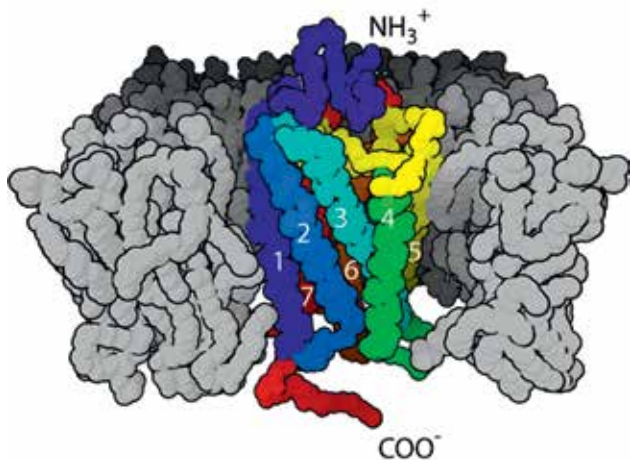


Ryc. 4. Sekwencja rodopsyny bydła domowego (struktura krystaliczna przedstawiona na rycinie 2). Obrazek wygenerowany przy pomocy serwisu GPCRDB.

na wytworzeniu wielu cząsteczek tzw. przekaźnika drugiego rzędu. Jedna cząsteczka agonisty związana z receptorem powoduje więc wydzielenie wielu cząsteczek przekaźnika II rzędu do wnętrza komórki –

co najmniej 800 receptorów siedmiotransbłonowych. Dlaczego tak trudno ustalić strukturę receptora, skoro znamy jego sekwencję (Ryc. 4)? Wynika to ze specyficznej budowy białek receptorowych, które należą

do tzw. białek integralnych, czyli silnie związanych z dwuwarstwą lipidową, w której są zanurzone (Ryc. 5).



Ryc. 5. Receptor GPCR zanurzony w błonie komórkowej (zaznaczona na szaro). Siedem domen transbłonowych zaznaczono kolorami i cyframi. N-koniec białka znajduje się po stronie zewnątrzkomórkowej, C-koniec po stronie wewnątrzkomórkowej. Źródło obrazka: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:7TM4_%28GPCR%29.png

Z tego względu aminokwasy wystające na zewnątrz receptora, graniczące z cząsteczkami lipidów i cholesterolu, z których złożona jest błona, mają silnie lipofilowy charakter. Receptory są białkami fleksyjnymi – ich kształt zależy od środowiska, w którym się znajdują. Wyżej wymienione właściwości powodują, że ustalenie struktury metodą krystalograficzną jest niezwykle trudne. Krystalograficzne ustalenie struktury białka w skrócie polega na jego wykrystalizowaniu i otrzymaniu obrazu dyfrakcyjnego promieni Roentgena; rolę siatki dyfrakcyjnej spełnia sieć krystaliczna białka. Posługując się odpowiednim aparatem matematycznym z obrazu dyfrakcyjnego zapisanego przez aparatę możemy odtworzyć strukturę białka w kryształ. Ograniczeniem tej metody jest potrzeba otrzymania odpowiednio wysokiej jakości kryształów danego białka. Aby wykrystalizować receptor jest on wcześniej poddawany obróbce. Konieczne jest wprowadzenie mutacji punktowych, użycie silnych detergentów do oddzielenia błony komórkowej, wprowadzenie liganda do kieszeni wiążącej oraz dodanie specjalnych substancji stabilizujących. Operacje te powodują, że otrzymana struktura oddaje rzeczywistość tylko w pewnym przybliżeniu. Dla receptorów, których struktura nie została ustalona eksperymentalnie, możliwe jest tworzenie tzw.

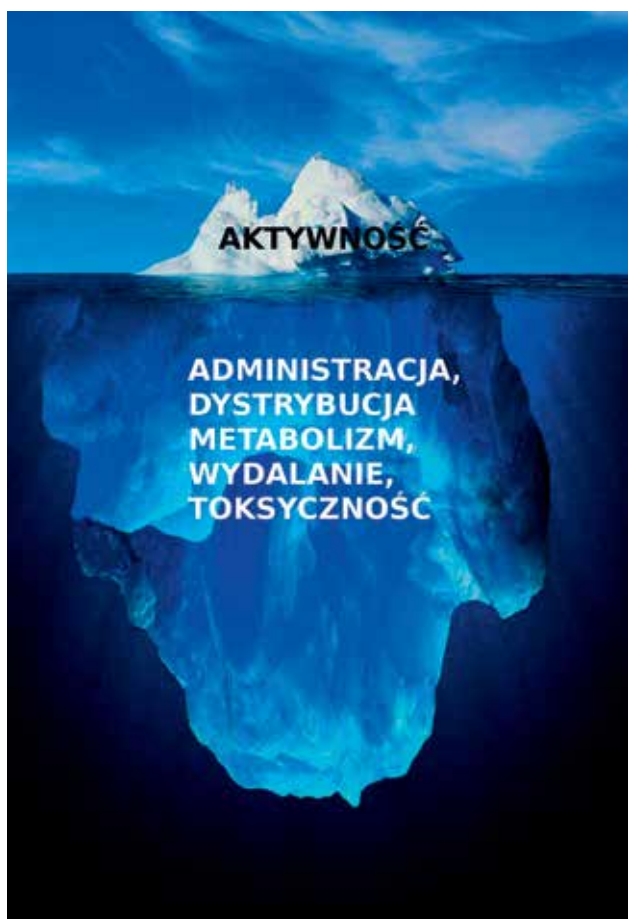
modeli homologicznych. Metoda ta wykorzystuje fakt wzajemnego podobieństwa różnych receptorów, można więc użyć podobny receptor o znanej strukturze jako “rusztowanie”, na które nałożona zostaje sekwencja innego receptora – w ten sposób powstaje model, który służy do poszukiwania nowych ligandów.

Aby zaprojektować i zsyntetyzować związek, który wiąże się z receptorem, zwykle używa się dwóch strategii. Pierwsza z nich to projektowanie oparte o znane ligandy. Takie podejście wymaga przede wszystkim znajomości pewnego zbioru aktywnych cząsteczek, na ich podstawie tworzy się modele farmakoforowe, czyli zbiór cech cząsteczki, które są niezbędne do jej związania z kieszenią receptora. Można też skutecznie tworzyć zestawy cech niedozwolonych. Podejście oparte o znane ligandy jest bardzo skuteczne, wymaga jednak znajomości dużego zestawu ligandów. Co zrobić w przypadku, gdy nie są znane żadne syntetyczne związki wiążące się z receptorem i znany jest jedynie jego endogenny ligand? Wtedy z pomocą przychodzi **modelowanie homologiczne**. Na jego podstawie można wyznaczyć podstawowe cechy, którymi powinien charakteryzować się potencjalny ligand. Ligandów poszukuje się w komercyjnie dostępnych bazach związków – są to chemiczne biblioteki zawierające setki tysięcy różnych związków organicznych. Biblioteki te są przeszukiwane w procedurze zwanej **skringiem wysokoprzepustowym** – polega ona na wykonywaniu olbrzymiej ilości eksperymentów *in vitro*, polegających na wypieraniu przez badany związek wzorcowego liganda, znakowanego izotopem promieniotwórczym, z komórek zawierających sztucznie zwiększoną ilość danego typu receptora. W ten sposób można przeszukać nawet dziesiątki tysięcy związków z bibliotek w poszukiwaniu nowych ligandów danego receptora. Procedura ta jest nieskomplikowana, jednak w przypadku przeszukiwania tak ogromnych baz związków generuje duże koszty. Aby zwiększyć efektywność, skringing wysokoprzepustowy jest wspomagany przez tzw. wirtualny skringing. Polega on na wstępnym odsianiu związków, dla których obliczone parametry fizykochemiczne nie odpowiadają zadanim kryteriom, na przykład nie spełniają reguły pięciu Lipińskiego.*

Samo znalezienie cząsteczki silnie łączącej się z receptorem to dopiero początek długiej drogi do skutecznego leku (Ryc. 6). Często związki, które bardzo dobrze oddziałują z receptorem, nie mają szans

* Lipiński w 1997 r. sformułował reguły, które opisują cząsteczkę przypominającą znane wówczas leki. Masa molowa cząsteczki powinna być niższa niż 500 Da, związek powinien posiadać nie więcej niż 5 donorów wiązań wodorowych, nie więcej niż 10 akceptorów wiązań wodorowych, współczynnik podziału oktanol-woda nie powinien przekraczać 5. Reguła Lipińskiego straciła nieco na aktualności, jest jednak nadal powszechnie używana.

zostać skutecznymi lekami, ponieważ nie posiadają odpowiednich właściwości fizykochemicznych lub nie są wystarczająco selektywne. Zestaw cech opisujących los związku po podaniu do organizmu nazywany jest akronimem **ADMET** (administracja, dystrybucja, metabolizm, wydalanie, toksyczność,



Ryc. 6. Odkrywanie leków to przede wszystkim poszukiwanie związków o odpowiednich parametrach ADMET (administracja, metabolizm, dystrybucja, wydalanie, toksyczność).

od angielskiego administration, distribution, metabolism, excretion, toxicity). Tylko związki o określonych właściwościach są w stanie skutecznie wniknąć do krwioobiegu po podaniu doustnym, wytrzymują działanie enzymów metabolicznych wątroby, ich stężenie utrzymuje się we krwi przez odpowiednio długi czas, nie są toksyczne i nie powodują efektów ubocznych.

Związki wstępnie wyselekcjonowane przez skryning, które silnie łączą się z receptorem, zostają skierowane do eksperymentu mającego na celu wyznaczenie ich aktywności wewnętrznej. Eksperyment odpowiada na pytanie, czy mamy do czynienia z agonistą, częściowym agonistą, antagonistą lub odwrotnym agonistą. Następnym etapem jest oznaczenie, czy dany związek jest stabilny metabolicznie. Jest to bardzo ważny etap, ponieważ bez zaangażowania

zwierząt doświadczalnych można ocenić czy związek będzie długo utrzymywał się we krwi. Jeżeli wyznaczony tzw. Klirens (objętość osocza, z której związek jest usuwany całkowicie w ciągu jednostki czasu) jest wyższy od przepływu krwi w żyłce wrotnej, to z góry wiadomo, że związek zostanie błyskawicznie rozłożony w wątrobie po dostaniu się do organizmu, a więc nie będzie skutecznym lekiem. Tak przebadane związki poddawane są testom *in vitro* mającym wykazać potencjalną toksyczność oraz ocenić szanse na wchłanianie związku z układu pokarmowego.

Substancje, które przeszły pozytywnie opisane wcześniej eksperymenty, mogą trafić do testów na zwierzętach. Pierwsze eksperymenty *in vivo* mają na celu wyznaczenie farmakokinetyki potencjalnego leku. Zwierzętom (zwykle szczurom lub myszom) podaje się związek określoną drogą (doustnie, pozajelitowo itd.). W określonych odstępach czasu od podania monitoruje się stężenie substancji w osoczu krwi i tkankach, do których lek powinien się dostać. Na tym etapie odpada bardzo wiele wstępnie wyselekcjonowanych związków.

Kolejnym sitem jest zestaw eksperymentów mających wykazać potencjalną toksyczność oraz testy mające wykazać selektywność danego związku. Sprawdzane jest również wiązanie do bardzo dużej liczby receptorów i innych istotnych biologicznie białek. Ważne jest też ustalenie tożsamości wszystkich powstających metabolitów oraz ich aktywności biologicznej.

Związki chemiczne, które spełniły wszystkie powyższe warunki i przeszły opisane testy oraz wykazały aktywność w zwierzęcych modelach danej choroby, mogą zostać podane ludziom. Testy kliniczne przeprowadzane są w pięciu fazach:

Faza 0 - ustalenie farmakodynamiki i farmakokinetyki u ludzi, jest wykonywana na małej grupie (10–15 osób) z zastosowaniem niewielkiej dawki substancji,

Faza 1 - sprawdzenie czy substancja jest bezpieczna. Badanie przeprowadza się na grupie 20–80 zdrowych ochotników,

Faza 2 - ustalenie efektywności leku w porównaniu do placebo oraz dalsze badania bezpieczeństwa stosowania, faza przeprowadzana na grupie 100–300 pacjentów,

Faza 3 - dalsze badania podobne do fazy drugiej, przeprowadzane na grupie 1000–3000 pacjentów,

Faza 4 - faza ta ma miejsce po trafieniu leku na rynek. Ma na celu wykazanie potencjalnych wad i zalet leku oraz opracowanie optymalnego sposobu stosowania.

Jak widać, od czasów Paracelsusa poszukiwanie nowych leków zostało w dużym stopniu usystematyzowane i coraz częściej posiada znamiona algorytmu, a nie szczęśliwego trafu. Należy jednak mieć na uwadze, że obecnie związki przechodzą przez bardzo gęste sito wstępnych testów. Jest to spowodowane bardzo dużymi wymaganiami rynkowymi – do sprzedaży dostać się mogą tylko preparaty uznane za bardzo bezpieczne. Wart przytoczenia jest eksperyment myślowy – gdyby aspiryna została wynaleziona obecnie, a nie w 1897 r., to nie miałyby najmniejszych

szans trafić do aptek, ponieważ posiada zbyt wiele efektów ubocznych. Nie da się jednak zanegować faktu, że używanie aspiryny wydatnie przedłuża czas i poprawia jakość życia ludzi. Jest wielce prawdopodobne, że ze względu na rygor i schemat wykonywanych testów, w przyszłości rzadziej będą odkrywane leki, które uznane zostaną za rewolucyjne – jak to miało miejsce w przypadku opisanej wcześniej aspiryny. Jest to jednak koszt dużego progu bezpieczeństwa ustanowionego dla związków podawanych ludziom.

Adam Hogendorf, Instytut Farmakologii PAN, Kraków. Zakład Chemii Leków. E-mail: ahogendorf@gmail.com

ASTROCYTY A DEPRESJA

Maria Śmiałowska, Helena Domin (Kraków)

Choroby afektywne, a wśród nich depresja, stanowią ogromny i narastający problemem dotyczący ponad 120 milionów ludzi w Europie i Stanach Zjednoczonych. Psychiatrzy i neurologi, tacy między innymi jak Kessler i współpracownicy, Menard i współpracownicy, w badaniach z lat 90. XX w. i początków XXI wieku podają, iż depresja dotyka blisko 1/5 populacji ludzi. Wciąż jednak mechanizmy związane z patogenezą depresji nie są w pełni poznane, a leczenie jest nieskuteczne u około 30% pacjentów. Wysuwano różne hipotezy dotyczące przyczyn choroby depresyjnej (MD, ang. *Major depression*) wśród nich chroniczny stres, uszkodzenia neurogenezy i neuroplastyczności, dysfunkcja systemów monoaminergicznych (monoaminy to neuroprzekaźniki takie jak noradrenalina, dopamina i serotonina) i czynniki genetyczne. Wśród tych hipotez dominującą rolę odgrywa hipoteza monoaminergiczna, a leki przeciwdepresyjne stosowane obecnie ingerują właśnie w przekazywanie monoaminergiczne, poprawiając przeważnie przekazywanie serotonergiczne.

Ponieważ efekty terapeutyczne tych leków pojawiają się dopiero po kilku tygodniach podawania, dlatego uważa się, że w leczeniu MD istotne są, zachodzące przy takiej chronicznej terapii, efekty adaptacyjne.

Badania ostatnich kilkunastu lat wskazują na ważną rolę zaburzenia w mózgu równowagi dwóch podstawowych neuroprzekaźników – pobudzającego kwasu glutaminowego (glutaminian) (Glu) i hamującego kwasu gamma-aminomasłowego (GABA)

w patogenezie depresji, przy czym w depresji wykazywano nadczynność Glu. Właśnie ta koncepcja hiperaktywacji Glu wiąże się z poruszaną w niniejszym artykule rolą astrocytów w depresji, gdyż astrocyty odgrywają istotną rolę w regulacji równowagi Glu/GABA, wychwytyjąc Glu uwolniony do przestrzeni międzykomórkowych.

W naszym artykule opublikowanym w poprzednim numerze *Wszechświata*, zatytułowanym „Astrocyty a intelekt” (Tom 116, nr 7–9, str. 204–209) przedstawiliśmy rolę astrocytów w modelu synapsy trójdzielnej, zwłaszcza w regulacji przekazywania Glu. Opisałyśmy też typy komórek glejowych w mózgu ssaków, ze szczególnym uwzględnieniem budowy i funkcji astrocytów (jednego z typów komórek glejowych). Zwróciłyśmy uwagę na fakt, że astrocyty naczelnych, a zwłaszcza człowieka, tworzą więcej zróżnicowanych typów komórek, a ich domeny obejmują większe obszary i regulują więcej synaps niż astrocyty gryzoni. Obecny artykuł poświęcony będzie roli astrocytów w depresji.

Zaburzenia funkcji gleju, zwłaszcza astrocytów w patogenezie chorób afektywnych

Na istotną rolę komórek glejowych, zwłaszcza astrocytów, w depresji wskazują wyniki pośmiertnych badań mózgow ludzi chorych na MD. Okazało się bowiem, iż patologia gleju jest w tej chorobie stale powtarzającym się zjawiskiem (Tab. 1). Sześć lat badań anatomicznych i morfometrycznych wielu