

ЖЕЛЕЗИСТО-ЛИМФОИДНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В ТОЛЩЕ ЯЗЫКА И В СТЕНКАХ ГЛОТКИ У ЧЕЛОВЕКА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Олсуфьева А.В., Бодрова И.В., Васянина К.А., Олсуфьев С.С.

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия*

Резюме. Статья имеет целью изучение железисто-лимфоидных взаимоотношений пищеварительного тракта в постнатальном онтогенезе и представляет особый интерес для клинической иммунологии. Макроскопическим и гистологическим методом нами исследованы слюнные железы, полученные от трупов 299 человек (язычные железы), начиная от новорожденных и до периода долгожительства, исследованы трупы представителей мужского и женского пола. Материал забирали в судебно-медицинских моргах Бюро СМЭ Департамента здравоохранения г. Москвы, что разрешено Постановлением Правительства РФ, Федеральный закон № 323, ст. 47, 4180-1, 355н. В фактический материал для исследования не включали случаи, когда при судебно-медицинском исследовании трупа выявляли патологические изменения пищеварительной системы. Микропрепараты (поперечные срезы) были окрашены гематоксилином-эозином и пикрофуксином по ван Гизону.

Малые слюнные железы, язычные и глоточные, располагаясь в толще языка и стенках глотки, выполняют важную эндокринную функцию – участвуют в обеспечении реакций местного иммунитета в ротовой полости. Множество публикаций посвящено регенеративным изменениям слизистой оболочки рта под действием секреторного иммуноглобулина А, который выполняет основную роль в регуляции местного иммунитета. В статье отражены важные аспекты возрастных изменений малых желез (язычных и глоточных). Характерная немногочисленность желез в детском возрасте обусловлена однотипностью питания в данном возрастном периоде, а снижение выработки секреторного иммуноглобулина А закономерно ведет к возникновению частых воспалительных процессов в полости рта и глотки. С возрастом устья желез расширяются и увеличивается их количество, что влечет за собой усиление местного иммунитета в ротовой полости и ротовой части глотки. Начиная с пожилого и старческого возраста наблюдаются инволютивные изменения, которые сопровождаются снижением выработки секреторного иммуноглобулина А и, соответственно, снижением показателей местного и гуморального иммунитета. Эти результаты полностью отражают топографические взаимоотношения желез с клетками лимфоидного ряда, и приведенные данные весьма актуальны для клинической иммунологии.

Ключевые слова: полость рта, местный иммунитет, лимфоидная ткань, слюнные железы, язык, глотка, секреторный IgA

Адрес для переписки:

*Олсуфьева Анна Викторовна
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский
университет)
125009, Россия, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10.
Тел.: 8 (926) 396-52-24.
E-mail: anna.anatom@mail.ru*

Address for correspondence:

*Olsufieva Anna V.
First Moscow State I. Sechenov Medical University
125009, Russian Federation, Moscow, Mokhovaya str., 11,
bldg 10.
Phone: 7 (926) 396-52-24.
E-mail: anna.anatom@mail.ru*

Образец цитирования:

*А.В. Олсуфьева, И.В. Бодрова, К.А. Васянина,
С.С. Олсуфьев «Железисто-лимфоидные
взаимоотношения в толще языка и в стенках глотки
у человека в постнатальном онтогенезе»
// Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 5.
С. 981-986. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-981-986
© Олсуфьева А.В. и соавт., 2019*

For citation:

*A.V. Olsufieva, I.V. Bodrova, K.A. Vasiyanina, S.S. Olsufiev
“Relationships between glandular and lymphoid tissues in
human tongue and pharyngeal walls in postnatal ontogenesis”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2019, Vol. 21, no. 5, pp. 981-986.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-981-986
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-981-986*

RELATIONSHIPS BETWEEN GLANDULAR AND LYMPHOID TISSUES IN HUMAN TONGUE AND PHARYNGEAL WALLS IN POSTNATAL ONTOGENESIS

Olsufieva A.V., Bodrova I.V., Vasianina K.A., Olsufiev S.S.

First Moscow State I. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The article aims for description of glandular/lymphoid interactions within digestive tract over the postnatal ontogenesis which is of special importance for clinical immunology. We have examined lingual salivary glands obtained from 299 autopsies, using macroscopic and histological techniques. Their age ranged from newborns to senile individuals; both males and females were included. The biological material was sampled at the local pathology departments at the Moscow Bureau for Forensic and Medical Expertise, according to approval by Russian federal law (No. 323, art. 47, 4180-1, 355H). The cases with pathological changes of digestive system revealed upon autopsies were excluded from evaluation. The transverse tissue sections were stained with H&E and picro fuchsin by van Gieson technique.

The minor salivary lingual and pharyngeal glands, being located in the depth of tongue and pharyngeal walls, perform an important endocrine function, i.e they participate in oral immunity responses. A lot of publications concerns regenerative changes of oral mucosa caused by secretory IgA which plays a main role in regulation of local immunity. The article describes important age-dependent changes of both lingual and pharyngeal minor salivary glands. Typical scarcity of the glands in childhood may be caused by the uniform nutrition at this age, whereas decreased secretory IgA production, is generally leading to development of common inflammatory events in the oropharyngeal area. With increasing age, the glandular apertures become wider and more numerous, thus leading to increased local immunity in oral cavity and oropharynx. Sufficient involutional changes are observed in old and senile age cohorts, accompanied by diminished secretory IgA production, and, respectively, by decreased indexes of local and humoral immunity. These results are entirely reflecting topographical interrelations between the glands and lymphoid cells, and appropriate data are quite important for clinical immunology.

Keywords: oral cavity, local immunity, lymphoid tissue, salivary glands, tongue, pharynx, secretory IgA

Введение

В последние десятилетия активно развивается такая отрасль клинической иммунологии, как иммунология полости рта. Столь стремительное развитие данного направления можно объяснить, в частности, появлением множества новых данных о противомикробной активности иммуноглобулина А в полости рта [5]. Как известно, его количество в слюне превышает все показатели в сравнении с другими иммуноглобулинами, что позволило задуматься о высокой значимости этого компонента слюны при обеспечении местного иммунитета. В полости рта слюна вырабатывается большими и малыми слюнными железами, при этом 30% всей вырабатываемой слюны приходится на работу малых слюнных желез [2]. В состав секрета, вырабатываемого этими органами, входит множество пищеварительных ферментов, антибактериальные компоненты, такие как лизоцим, а также иммунные клетки. Наличие всех этих компонентов обеспечивает скорейшее восстановление целостности слизистой оболочки в полости рта при ее травматизации и инфицировании. Среди факторов, определяющих резистентность слизистых в полости рта, важное зна-

чение имеет секреторный иммуноглобулин А [1]. Железистые структуры стенок полых внутренних органов играют значительную роль в процессах жизнедеятельности как в норме, так и при патологии [3]. В последние годы значительно расширились и углубились научные представления о морфофизиологии желез пищеварительного тракта, включая и малые железы, располагающиеся в его стенках, в нашем случае в стенках глотки [9]. Ранее физиологическая роль глоточных желез ограничивалась, по мнению многих авторов, защитой слизистой оболочки органа при помощи секрета от повреждений при прохождении воздушной струи и пищевого комка, сейчас данное положение пересматривается. В научной литературе глоточные железы рассматриваются с точки зрения их эндокринной активности [6] в плане участия их, так же как и язычных желез, в реализации механизмов местного иммунитета. Таким образом, секрет малых желез не только способствует скорейшей регенерации слизистой оболочки в полости рта, но и принимает участие в формировании «барьера» при проникновении антигенов в верхние дыхательные пути и начальные отделы пищеварительной системы [3, 5]. Хо-

рошо изучены железы тонкой и толстой кишки и их топографические взаимоотношения с лимфоидной тканью человека и животных в норме и в экспериментальных условиях [11].

Однако до настоящего времени морфология язычных желез и желез глотки человека, а также их взаимоотношения с лимфоидной тканью изучены недостаточно. В связи с этим данные об особенностях железисто-лимфоидных взаимоотношений в толще языка и верхних отделах глотки приобретают особую научно-практическую значимость. Актуальность этого вопроса определяется участием желез, наряду с иммунными структурами, в обеспечении механизмов гомеостаза, что доказано многочисленными публикациями о железисто-лимфоидных микротопографических взаимоотношениях в слизистой оболочке различных внутренних органов [4].

Материалы и методы

Макроскопическим и гистологическим методом нами исследованы слюнные железы, полученные от трупов 299 человек (язычные железы), начиная от новорожденных и до периода долгожительства, исследованы трупы представителей мужского и женского пола. Материал забирали в судебно-медицинских моргах Бюро СМЭ Департамента здравоохранения г. Москвы, что разрешено Постановлением Правительства РФ, Федеральный закон № 323, ст. 47, 4180-1, 355н. В фактический материал для исследования не включали случаи, когда при судебно-медицинском исследовании трупа выявляли патологические изменения пищеварительной системы. Микропрепараты (поперечные срезы) были окрашены гематоксилином-эозином и пикрофуксином по ван Гизону.

Собственные данные

Начальные части желез задней трети языка находятся в толще мускулатуры и рыхлой волокнистой соединительной ткани, они располагаются под язычной миндалиной (глубже ее) (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Возле задних язычных желез и в их строме у людей пожилого, старческого возрастов и у долгожителей обычно определяется жировая ткань (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки). Взаимоотношения желез языка и его лимфоидной ткани аналогичны для всех отделов этого органа, но несколько изменяются на протяжении постнатального онтогенеза человека. У новорожденных в толще языка железисто-лимфоидные взаимоотношения минимальные. Возле выводных протоков желез и их начальных отделов в период новорожденности и у грудных детей клетки лимфоидного ряда (лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки и др.) немногочисленные; в строме железы эти клетки выявляются также эпизодически и в небольшом количестве,

скопления клеток лимфоидного ряда в строме желез в эти возрастные периоды не наблюдается.

Лимфоидные узелки и диффузная лимфоидная ткань выявляются и в рыхлой волокнистой соединительной ткани, между мышечными волокнами, около начальных отделов желез всех трех групп (передних, средних и задних желез языка). Клетки лимфоидного ряда и их скопления, обычно неправильной формы, определяются и в толще рыхлой волокнистой соединительной ткани, разделяющей начальные части и их группы (дольки желез) (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки). Эти клетки определяются как в строме железы возле исчерченных выводных протоков (рис. 4, см. 2-ю стр. обложки), так и возле общего выводного протока желез (рис. 5, см. 2-ю стр. обложки).

Эти клетки, преимущественно лимфоциты, в виде ободка из 3-5 рядов окружают выводные протоки на всем их протяжении. Возле задней части общего выводного протока (его устья) определяются лимфоидные узелки с центром размножения и без него.

В старческом возрасте и у долгожителей возле общего выводного протока железы и выводных протоков 1-го порядка лимфоидные узелки определяются редко (не более чем на 5-7% микропрепаратов) и в малом количестве, центры размножения у этих лимфоидных узелков всегда отсутствуют. Диффузная лимфоидная ткань возле всех желез языка в эти возрастные периоды также не выражена. В строме самого начального отдела язычных желез в эти возрастные периоды клетки лимфоидного ряда малочисленные (рис. 6, см. 2-ю стр. обложки).

По данным Усмановой А.М. (2003), при изучении глоточных желез в том же аспекте и определении их топографических взаимоотношений с лимфоидной тканью глотки были выявлены следующие последовательности в их локализации. На протяжении всего периода новорожденности и у грудных детей лимфоидная ткань всегда определяется как в собственной пластинке слизистой оболочки, так и в подслизистой основе этого органа. Вместе с тем, несмотря на постоянное наличие желез в этом возрасте, лимфоидные клетки возле выводных протоков и начальных отделов немногочисленны. В строме глоточных желез у новорожденных и грудных детей лимфоидные клетки единичные. Они постоянно выделяются возле желез лишь начиная с подросткового возраста. После юношеского возраста можно видеть выраженные железисто-лимфоидные ассоциации. В юношеском, зрелом и пожилом возрастах клетки лимфоидного ряда имеются постоянно и возле начальных отделов железы, образуя скопления неправильной формы в строме самих начальных отделов. Лимфоциты также можно видеть между гландулоцитами начальных частей.

В старческом возрасте, а также в период долгожительства лимфоидные узелки в стенках глотки не встречаются. Возле выводных протоков желез и в строме в эти возрастные периоды лимфоидные клетки немногочисленные.

Обсуждение и выводы

На протяжении постнатального онтогенеза топографические взаимоотношения язычных желез и лимфоидной ткани в толще языка имеют возрастные особенности. У новорожденных клетки лимфоидного ряда относительно немногочисленны возле желез. В подростковом, зрелом и пожилом возрасте клетки лимфоидного ряда и их скопления постоянные около начальных отделов желез, в их строме и возле выводных протоков. В старческом возрасте и у долгожителей клетки лимфоидного ряда рядом с язычными железами имеются непостоянно и в небольшом количестве. Аналогичные возрастные особенности железисто-лимфоидных взаимоотношений ранее были описаны в стенках пищевода [12], гортани [7] и некоторых других органов. Вероятно, относительно небольшое содержание осуществляющих иммунный надзор клеток лимфоидного ряда, располагающихся возле язычных желез в первые месяцы жизни, может быть связано с однотипностью питания в этом возрасте (его режима, набора пищевых продуктов и др.) по сравнению с другими возрастными периодами.

Уменьшение количества лимфоидной ткани в слизистой оболочке языка в старческом возрасте является проявлением общей редукции лимфоидной ткани в эти возрастные периоды. Усмановой А.М. [10] было также выявлено, что железисто-лимфоидные взаимоотношения в стенках глотки существенно варьируют на протяжении постнатального онтогенеза человека. Показано, что у новорожденных и в грудном возрасте, несмотря на существенное развитие лимфоидных структур, лимфоидные образования крайне редко выявляются в непосредственной близости от слюнных желез. Лишь в обла-

сти слюнной и трубной миндалин у детей этих возрастных групп лимфоидные клетки имеются почти постоянно. Немногочисленность иммунных клеток возле слюнных желез, так же как и возле язычных слюнных желез, обусловлена, вероятно, опять же однотипностью питания в данном возрастном периоде. В юношеском, зрелом и старческом возрасте железисто-лимфоидные взаимоотношения наиболее ярко выражены как у язычных, так и у слюнных желез. Отдельные иммуноциты выявляются и в эпителии начальных частей желез, распределяясь при этом между секреторными клетками. Лимфоидные клетки всегда окружают проксимальные отделы протокового аппарата железы. Вероятно, такая микротопография может быть объяснена непосредственной ролью этих клеток в продукции иммуноглобулинов А, которые выделяются через выводной проток желез вместе с ее секретом на поверхность слизистой оболочки [8]. По мнению Усмановой А.М., уменьшение выраженности железисто-лимфоидных взаимоотношений в стенках глотки у людей старческого возраста и в период долгожительства может быть связано как с общей инволюцией лимфоидной ткани в данных возрастных периодах, так и с общими особенностями образа жизни и питания. Таким образом, пищеварительная система занимает особое место в формировании общего и местного иммунитета [13].

Именно такими топографическими взаимоотношениями малых желез и клеток лимфоидного ряда и их скоплений обусловлено наличие в секрете этих органов лимфоцитов, которые, наравне с секреторным иммуноглобулином А, обеспечивают реакции местного иммунитета в полости рта. В связи с этим в клинической иммунологической практике также необходимы фундаментальные знания о нормальной морфологии малых желез для более точного понимания механизмов развития процессов, связанных с обеспечением местного иммунитета в полости рта и ротовой части глотки.

Список литературы / References

1. Базарный В.В., Веневская Е.А., Попова И.Г., Косарева О.В., Мандра Ю.В. Оценка секреторного иммунитета при герпетическом поражении полости рта // Клиническая лабораторная диагностика, 2015. № 7. С. 62-63. [Bazarny V.V., Venevskaya E.A., Popova I.G., Kosareva O.V., Mandra Yu.V. Evaluation of secretory immunity under herpetic lesions of the oral cavity. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2015, no. 7, pp. 62-63. (In Russ.)]
2. Боровский Е.В., Леус П.А. Карлес зубов. М.: Медицина, 1979. 342 с. [Borovsky E.V., Leus P.A. Dental caries]. Moscow: Medicine, 1979. 342 p.
3. Ибодов С.Т., Никитюк Д.Б. Макро-микроскопические характеристики железистого аппарата двенадцатиперстной кишки человека // Вестник Авиценны, 2011. № 1 (46). С. 102-105. [Ibodov T.S., Nikityuk D.B. Macro-microscopic features of glandular apparatus of human's duodenum. *Vestnik Avitsenny = Bulletin of Avicenna*, 2011, no. 1 (46), pp. 102-105. (In Russ.)]

4. Калинина Н.М., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В., Воробьев К.В., Алешина Г.М., Кокряков В.Н. Иммунологические механизмы хронического воспаления слизистой оболочки полости носа // Медицинская иммунология, 1999. Т. 1, № 3-4. С. 37. [Kalinina N.M., Khmel'nitskaya N.M., Tyrnova E.V., Vorobyev K.V., Aleshina G.M., Kokryakov V.N. Immunological mechanisms of chronic inflammation of the nasal mucosa. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 1999, Vol. 1, no. 3-4, p. 37. (In Russ.)]
5. Караев З.О., Гасанова Ф.М. Местный гуморальный иммунитет у больных кандидозом слизистых оболочек полости рта и кандидоносителей // Проблемы медицинской микологии, 2008. Т. 10, № 3. С. 9-11. [Karaev Z.O., Gasanova F.M. The local humoral immunity in patients with candidiasis of mucous membranes of the oral cavity and *Candida* carriers. *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems of Medical Mycology*, 2008, Vol. 10, no. 3, pp. 9-11. (In Russ.)]
6. Ключкова С.В., Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Кварацхелия А.Г. Макро-микроскопическая структурная характеристика желез глотки человека // Журнал анатомии и гистопатологии, 2016. Т. 5, № 3. С. 35-37. [Klochkova S.V., Alekseeva N.T., Nikityuk D.B., Kvaratskhelia A.G. Macro-microscopic structural characteristics of the pharyngeal glands of a person. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*, 2016, Vol. 5, no. 3, pp. 35-37. (In Russ.)]
7. Плявинь Л.А. Особенности топографии скоплений лимфоидной ткани в стенках пищевода человека в разные возрастные периоды. В кн.: Тез. докл. 14-й Всесоюз. конф. по физиологии пищеварения и всасывания. Тернополь, 1986. С. 22-23. [Plyavin L.A. Peculiarities of the topography of the accumulations of lymphoid tissue in the walls of the esophagus of a person in different age periods. In: Abstracts of the 14th All-Union Conference on physiology of digestion and absorption]. Ternopol, 1986, pp. 22-23.
8. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: Джангар, 2000. 184 с. [Sapin M.R., Nikityuk D.B. Immune system, stress and immunodeficiency]. Moscow: Dzhangar, 2000. 184 p.
9. Сапин М.Р., Николенко В.Н., Чава С.В., Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б. Вопросы классификации и морфогенеза малых желез стенок полых внутренних органов // Журнал анатомии и гистопатологии, 2013. Т. 2, № 1. С. 9-17. [Sapin M.R., Nikolenko V.N., Chava S.V., Alekseeva N.T., Nikityuk D.B. Classification and morphogenesis of small glands of the walls of the internal organs. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*, 2013, Vol. 2, no. 1, pp. 9-17. (In Russ.)]
10. Усманова А.М. К микроанатомической характеристике желез глотки человека // Медико-биологические проблемы Приднестровья: матер. науч.-практич. конф. Тирасполь, 2002. С. 35. [Usmanova A.M. To microanatomic characteristics of the glands of the human pharynx / Medical and biological problems of Transnistria: Materials of the scientific-practical conference]. Tiraspol, 2002, p. 35.
11. Четвертков В.С., Никитюк Д.Б., Швецов Э.В., Чава С.В. Структурные характеристики железистого аппарата двенадцатиперстной кишки мышей после облучения // Астраханский медицинский журнал, 2012. Т. 7, № 4. С. 266-270. [Chetvertkov V.S., Nikityuk D.B., Shvetsov E.V., Chava S.V. Structure characteristics of the duodenum of mice after irradiation. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*, 2012, Vol. 7, no. 4, pp. 266-270. (In Russ.)]
12. Шадлинский В.Б., Аллахвердиев М.Г., Мовсумов Н.Т., Гусейнова Г.А., Исаев А.Б., Хыдыров Э.Е., Гусейнов В.М. Макромикроскопическая и микроанатомическая характеристика лимфоидных образований некоторых внутренних органов в постнатальном онтогенезе // Аллергология и иммунология, 2016. Т. 17, № 1. С. 45. [Shadlinsky V.B., Allahverdiev M.G., Movsumov N.T., Guseynova G.A., Isaev A.B., Khydyrov Ye.E., Guseynov V.M. Macromicroscopic and microanatomic characterization of lymphoid formations of some internal organs in postnatal ontogenesis. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2016, Vol. 17, no. 1, p. 45. (In Russ.)]
13. Щеплягина Л.А., Круглова И.В. Местный иммунитет: педиатру на заметку // Поликлиника, 2011. № 6. С. 100-101. [Shalagina L.A., Kruglova I.V. Local immunity: pediatrician note. *Poliklinika = Polyclinic*, 2011, no. 6, pp. 100-101. (In Russ.)]

Авторы:

Олсуфьева А.В. — к.м.н., старший преподаватель кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Бодрова И.В. — д.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Authors:

Olsufieva A.V., PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Anatomy, First Moscow State I. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Bodrova I.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, First Moscow State I. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Васянина К.А. — к.м.н., старший преподаватель кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Vasianina K.A., PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Anatomy, First Moscow State I. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Олсуфьев С.С. — студент 1 курса фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Olsufiev S.S., Student, Faculty of Pharmacy, First Moscow State I. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 25.09.2018
Отправлена на доработку 17.10.2018
Принята к печати 29.10.2018

Received 25.09.2018
Revision received 17.10.2018
Accepted 29.10.2018