proLékaře.cz | 14.12.2025

Využitie salivárnych markerov v nefrológii

Ľudmila Podracká[1], Peter Celec[2], Katarína Šebeková[2]

[1]I. detská klinika LF UK a DFNsP Bratislava, Slovenská republika
[2]Ústav molekulárnej biomedicíny LF UK Bratislava, Slovenská republika

Súhrn
Sliny majú široký diagnostický potenciál, ktorý možno využiť na detekciu rôznych patologických stavov vrátane renálneho zlyhania. V slinách možno merať koncentráciu močoviny a kreatinínu aj ďalších markerov renálnych funkcií. Salivárna urea i kreatinín dobre korelujú s koncentráciami v plazme a sú použiteľné pre skríning pacientov s CKD. Odber slín je neinvazívny a jednoduchý, vhodný aj pre malé deti a starých ľudí. Dnes sú už dostupné testovacie prúžky na semikvantitatívne vyšetrenie močoviny v slinách. Klinická aplikácia diagnostického potenciálu slín môže mať prínos v nefrologickej praxi.

Kľúčové slová: chronická obličková choroba – renálne zlyhanie – salivárne markery – testovacie prúžky na vyšetrenie slín

Utilisation of salivary markers in nephrology

Summary
Saliva has a broad diagnostic potential which can be used for detection many pathological conditions including renal dysfunction. In saliva can be measured concentration of urea and creatinine as well as the other uremic markers. Saliva urea nitrogen and creatinine and blood urea and creatinine highly correlated therefore might be used for screening in patients with CKD. Saliva collection is truly non-invasive and is especially suitable for small children and elderly patients. Recently, semiquantitative saliva urea test strip is available. Saliva might become promising diagnostic biofluid in nephrological practice.

Key words: chronic kidney disease – renal failure – salivary dipstick – salivary markers

Úvod

Epidemiologické prieskumy v širokej populácii potvrdili celosvetový nárast incidencie a prevalencie závažných nefropatií, ktoré progredujú do chronického zlyhania obličiek (chronic kidney disease – CKD) už v mladom veku [1,2]. Postupný zánik funkčných nefrónov sprevádzajú nezávisle od primárneho obličkového ochorenia závažné metabolické komplikácie a rozvoj včasnej aterosklerózy, čo významne prispieva k vysokej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite chorých s CKD. Varujúce demografické dáta majú veľký klinicky význam a pre vysoké ekonomické bremeno prestavujú aj značný celospoločenský problém. Včasná diagnostika a liečba je preto otvorenou a naliehavou výzvou klinických nefrológov. K dôležitým iniciatívnym prístupom patrí hľadanie nových možnosti skríningu na diagnostiku a monitorovanie renálnych funkcií. Z tohto hľadiska sa perspektívnou metódou javí vyšetrenie salivárnych biomarkerov. Vďaka moderným senzitívnym technológiám možno v slinách stanoviť nielen koncentrácie viacerých základných biochemických parametrov, ale aj cytokínov či biomarkerov na detekciu a predikciu niektorých chorôb, ako sú napr. periodontopatie, kardiovaskulárne choroby či niektoré formy rakoviny [3]. Biochemická analýza slín je atraktívnou oblasťou výskumu aj z pohľadu nefrológie.

Sekrécia a zloženie slín

Slina je telesná tekutina so širokým diagnostickým potenciálom. V klinickej praxi sa využívajú vzorky sliny na genotypizáciu ľudskej DNA, analýzu ústneho mikrobiómu a kvantifikáciu celého spektra látok vrátane hormónov, cytokínov či iných biomarkerov [4]. Zo systémovej cirkulácie prenikajú do slín najmä látky s nízkou molekulovou hmotnosťou, pričom salivárne a plazmatické koncentrácie týchto solútov čiastočne korelujú [5,6]. To otvára široké možnosti pre jednoduchú a neinvazívnu diagnostiku či vhodnú alternatívu skríningových programov vo vybraných skupinách populácie.

Záujem klinických a vedeckých nefrológov o diagnostický potenciál slín sa datuje už od roku 1951 a od tohto obdobia boli publikované série klinických štúdií na väčšom či menšom počte pacientov, ktoré skúmali, aká je výpovedná hodnota salivárnych „uremických" markerov pri obličkových chorobách [7–9].

proLékaře.cz | 14.12.2025

Slinné žľazy sú rovnako ako obličky exkrečný orgán a ich niektoré funkcie majú podobnú činnosť ako renálne tubulárne bunky [10]. Tvorba a sekrécia slín začína v acínoch slinných žliaz tvorbou izotonickej tekutiny. Následne sa v interlobulárnych pre vodu nepriepustných salivárnych vývodoch vstrebáva chlorid sodný a aktívne sa do ich lúmenu vylučuje draslík, bikarbonát, magnézium a fosfor [11]. Dospelý človek vyprodukuje za deň približne 1 l slín. Salivárne pH kolíše v rozmedzí 6,0–7,0, čo je optimálne rozpätie pre tráviaci účinok enzýmov, ako je napr. ptyalín. Substancie z krvi alebo plazmy prenikajú do slín buď pasívnou difúziou, aktívnym transportom alebo hydrostaticky indukovanou ultrafiltráciou extracelulárnych tekutín cez tesné spojenia medzi acinárnymi bunkami [12].

V „definitívnej" sline sú bohato zastúpené rôznorodé biologicky aktívne látky. Okrem už uvedených solútov obsahuje aj vápnik, zinok, močovinu, kreatinín, cystatín a amoniak [13]. Slinami sa tiež vylučujú antimikrobiálne látky ako lyzozýmy, aglutiníny, sekrečný IgA, laktoferín, peroxidáza a ďalšie. V súčasnosti je identifikovaných až 2 400 rôznych proteínov, pričom mnohé z nich môžu v klinike slúžiť ako biomarkery na detekciu rôznych patologických stavov vrátane zlyhania obličiek [14].

Faktory ovplyvňujúce sekréciu slín

Degradačné produkty metabolizmu, ako je močovina, kreatinín a nitrity, sa kumulujú v plazme a prechádzajú do slín buď priamo alebo vylučovaním slinnými žľazami. Výsledné zloženie slín ovplyvňuje tiež lokálne millieu, čo môže byť zdrojom určitých nepresností a sťažuje interpretáciu získaných výsledkov. Názorným príkladom môže byť urea, ktorej hladinu znižujú baktérie s ureázovou aktivitou nachádzajúce sa v ústnej dutine, malondialdehyd a produkty pokročilej glykácie, ktoré priamo či nepriamo ovplyvňuje ústny mikrobióm a diétne faktory [15]. Navyše, ak dosiahne močovina v salivárnej tekutine vysokú koncentráciu, môže sa reabsorbovať sliznicou v ústnej dutine [16]. Z patofyziologického pohľadu sú veľmi zaujímavé animálne štúdie. V experimente u psov sa prekvapivo zistilo, že intenzita exkrécie močoviny v jednotlivých slinných žľazách kolíše. Napr. sliny pochádzajúce zo submandibulárnej a sublinguálnej žľazy obsahujú významne menej močoviny ako z parotídy [17]. Ako je to u ľudí, nie je známe, lebo štúdie so selektívnym odberom slín z jednotlivých slinných žliaz u ľudských jedincov s takýmto zameraním neboli realizované.

Biomarkery renálnych funkcií v slinách

Už v roku 1951 sa prvýkrát zistilo, že močovinu je možné stanoviť v slinách, ale senzitivita vyšetrenia bola nízka a na meranie koncentrácie vtedajšími laboratórnymi metódami bolo potrebné veľké množstvo slín [18]. Až citlivejšie analytické techniky jednoznačne potvrdili, že močovina v sére a slinách signifikantne koreluje u zdravých aj u chorých s obličkovými chorobami [19]. Dokumentujú to série analýz 150 vzoriek slín u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s chronickými nefropatiami [20]. Výpovedná hodnota laboratórnych parametrov vo vyšetrovanom súbore bola vysoká, koeficient variácie pre intra-assay a inter-assay bol < 5 %. Opierajúc sa o tieto výsledky sa za detekčný limit pre močovinu považuje rozpätie od 0,6 mmol/l až po hornú hranicu 7,5 mmol/l. Použitím tohto detekčného limitu sa zistilo, že **salivárna močovina (salivary urea nitrogen – SUN)** u pacientov s CKD je 3krát vyššia ako v kontrolnej skupine a pozitívne koreluje s kreatinínom v sline [21]. Je zaujímavé, že v slinách je urea senzitívnejším markerom CKD ako kreatinín, a to najmä vo včasných štádiách renálnej insuficiencie [8]. Podobne aj deti s CKD majú až 5-násobne vyššiu salivárnu močovinu v porovnaní s ich zdravými rovesníkmi [22]. Aj dynamické zmeny SUN po hemodialýze dobre korešpondujú so sérovými koncentráciami močoviny [23]. Urea v slinách po dialýze strmo klesá, ale ostáva vyššia ako u zdravých [24]. O korelácií s renálnymi funkciami svedčia tiež signifikantne nižšie koncentrácie SUN u transplantovaných ako u dialyzovaných pacientov. SUN je vhodná aj na pravidelné monitorovanie funkcie štepu. V skupine transplantovaných pacientov pretrvávala vyššia močovina v sline v porovnaní so zdravými kontrolami počas prvého roku po transplantácii obličky [25].

Salivárny kreatinín

V slinách je kreatinín niekoľkonásobne nižší ako v sére a vykazuje veľkú interindividuálnu variabilitu [26]. Salivárny kreatinín na rozdiel od SUN nekoreluje so sérovým kreatinínom u zdravých, ale iba u chorých so zníženou glomerulovou filtráciou. Analýzy slín 25 pacientov s renálnou insuficienciou zistili, že salivárna koncentrácia kreatinínu reprezentuje 10–15 % sérovej kreatinémie. Pomer medzi sérovým a salivárnym kreatinínom kolíše od 4 až 30 a svedčí pre vysokú interindividuálnu variabilitu [26]. Kým u zdravých sa hodnota kreatinínu v slinách pohybovala v rozmedzí 6–18 µmol/l, u pacientov bola signifikantne vyššia v rozmedzí 18–591 µmol/l [27]. Aj ostatní autori dospeli k podobným nálezom a potvrdili, že korelačný vzťah medzi kreatinínom v sére a sline platí len v skupine chorých. Jedným z vysvetlení sú biologické charakteristiky kreatinínu. Ide o relatívne veľkú molekulu s nízkou rozpustnosťou v tukoch, ktorá sa tým pádom na rozdiel od močoviny nedostane cez cytoplazmatickú membránu voľnou difúziou. Do slín prestupuje len ťažko, a to cez tesné medzibunkové spojenia. U chorých s CKD sa však uľahčuje prestup kreatinínu do slín cez zvýšený koncentračný gradient a porušenú permeabilitu buniek slinných žliaz. Z pohľadu klinickej perspektívy sa môže salivárny kreatinín využívať najmä v skríningovom programe ako kvalitatívny parameter na rozlíšenie medzi zdravými resp. chorými jedincami.

V slinách sú merateľné aj ďalšie uremické parametre, ktoré sú užitočné v diagnostike alebo sprievodných metabolických komplikácií renálneho zlyhania. Patrí k nim napr. **β_2-mikroglobulín** v porovnaní s kontrolami [28]. V klinickej praxi sa vyšetrenie β_2-mikroglobulínu v slinách dá využiť na selektovanie dialyzovaných pacientov s vyso-

proLékaře.cz | 14.12.2025

kým rizikom amyloidózy [29]. Na druhej strane, salivárny β_2-mikroglobulín len slabo koreluje so sérovou močovinou a kreatinínom, a preto nie je vhodným indikátorom CKD [29]. V slinách sa dá stanoviť aj cystatín C aj NGAL, ale je zaujímavé, že doteraz sa študovali len pri periodontitíde a nie vo vzťahu k renálnej dysfunkcii [30,31]. Z praktického hľadiska je meranie cystatínu C a NGAL v slinách sľubnou oblasťou aplikovaného výskumu v nefrológii.

Pre zaujímavosť treba uviesť, že unikátne zloženie „salivárneho milieu" u chorých s urémiou, ktoré typicky charakterizuje zvýšená koncentrácia divalentných iónov (magnézium a fosfor) sa úspešne farmakologicky využíva v žuvacích tabletách na liečbu hyperfosfatémie [32].

Výhody využitia slín ako diagnostickej tekutiny

Metóda odberu slín je neinvazívna a jednoduchá, nevyžaduje žiadnu špeciálnu prípravu. Pacient môže odber realizovať sám a doma, nie je potrebný zdravotný personál, ani špeciálne vybavenie. Vhodná je aj pre malé deti a starých ľudí. Navyše, odber vzorky slín je lacnejší ako venepunkcia, možno ho opakovať bez rizika infekcie, či poškodenia cievy. Slina sa dá ľahšie uskladniť a transportovať, nie je potrebná rýchla centrifugácia. Z analytického hľadiska sú sliny vhodnejším médiom na meranie biomarkerov ako moč aj kvôli nižšej variabilite koncentrácií.

Limitácie sliny ako diagnostickej tekutiny

Salivárna diagnostika má isté obmedzenia. V slinách sa nedajú analyzovať látky s veľkou molekulovou hmotnosťou, lebo neprechádzajú z plazmy do slín. Salivárna koncentrácia menších molekúl je v slinách oveľa nižšia ako v plazme, a preto si vyžaduje oveľa citlivejšie analytické techniky a väčší objem vzorky. Presnosť merania ovplyvňuje predchádzajúce jedenie, pitie a žuvanie žuvačky alebo umývanie zubov. Presnosť merania môžu ovplyvniť aj zvyšky jedla, fajčenie a lokálny zápal v ústnej dutine [33].

Testovacie prúžky na semikvantitatívnu diagnostiku salivárnych markerov

Klinický dôkaz validity SUN pri renálnej dysfunkcii otvoril dvere pre vývoj testovacích prúžkov (papierikové stripy) na semikvantitatívne meranie SUN na analogickom princípe ako močové testovacie prúžky. Krátko na to sa salivárne testovacie prúžky zaviedli aj do praxe a spustili sa klinické štúdie zamerané na overenie ich výpovednej hodnoty. V pilotnej rakúsko-americkej štúdií Raimann et al vyšetrovali testovacími prúžkami SUN u 68 pacientov s CKD v 1.–5. štádiu. Z nich 34 chorých bolo na pravidelnej dialýze a 8 pacientov po transplantácií obličky s GFR zodpovedajúcou 2. štádiu CKD. U všetkých pacientov paralelne vyšetrili slinné vzorky biochemickou analýzou a tiež testovacími prúžkami. Autori potvrdili citlivosť semikvantitatívnych testovacích prúžkov detegovať močovinu v sére už nad 4,15 mmol/l. Vypočítaná senzitivita a špecificita diagnostických prúžkov bola prekvapivo vysoká 0,85, resp. 0,88 [7]. Z celého počtu 83 vzoriek slín iba 3 vzorky vykazovali falošnú pozitivitu (3,6 %). Vzhľadom na dobrú výpovednú hodnotu autori odporúčajú testovacie salivárne prúžky na skríning rizikovej populácie s podozrením na obličkové zlyhanie.

V USA sú už bežne dostupné testovacie prúžky na vyšetrenie močoviny, kyseliny močovej a nitritov v slinách a podobne ako močové testovacie prúžky sa semikvantitatívne vyhodnocujú podľa farebnej škály. Testovacie prúžky majú široké využitie v ambulantnej praxi, v skríningovom programe a na rýchle orientačné „bedside" vyšetrenie. Užitočné je napr. pri akútnom renálnom zlyhaní s potrebou okamžitej tekutinovej resuscitácie alebo pri limitovanej dostupnosti laboratória. Vhodné sú tiež na selfmonitoring pacientov s renálnou insuficienciou, či po transplantácii obličky. SUN prúžky sa dajú využiť aj pri skríningových programoch (spolu s močovými prúžkami) u pacientov so suspektnou poruchou obličkových funkcií.

Záver

Stúpajúci výskyt chronických progresívnych chorôb obličiek predstavuje veľký celospoločenský a ekonomický problém. Medicínskou výzvou pre klinických nefrológov je hľadanie jednoduchých neinvazívnych metód, ktoré dokážu vyselektovať rizikovú skupinu populácie. Sliny majú široký diagnostický potenciál, ktorý možno využiť na detekciu rôznych patologických stavov vrátane zlyhávania obličiek. Vďaka moderným metódam možno v slinách merať koncentrácie viacerých biomarkerov renálnych funkcií. Vyšetrenie týchto salivárnych biomarkerov je modernou a perspektívnou metódou na skríning a monitorovanie poruchy renálnych funkcií. Salivárna urea i kreatinín dobre korelujú s koncentráciami v plazme a sú použiteľné pre skríning pacientov s CKD. Koncentráciu biomarkerov v slinách možno analyzovať v biochemickom laboratóriu alebo orientačne semikvantitatívne pomocou testovacích prúžkov. Klinická aplikácia diagnostického potenciálu slín môže mať mimoriadny prínos v nefrologickej praxi.

Článok vznikol za podpory grantu VEGA 1/0172/14.

Literatúra

1. VanStralen KJ, Tizard EJ, Verrina E et al. European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) registry study group. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: 2007 annual report of the ESPN/ERA-EDTA registry. Pediatr Nephrol 2010; 25(7): 1379–1382. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467–010–1472–7>.

2. Kolvek G, Reijneveld SA, Podracka L et al. End-stage renal disease in Slovak children: epidemiology from a European perspective. Eur J Pediatr 2011; 170(11): 1445–1451. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431–011–1462–1>.

3. Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P et al. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. Clin Chem 2011; 57(5): 675–687. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2010.153767

4. Fábryová H, Celec P. On the origin and diagnostic use of salivary RNA. Oral Disease 2014; 20(2): 146–152. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12098>.

proLékaře.cz | 14.12.2025

5. Maier H, Triebel C, Heidland A. The flow-rate-dependent excretion of ionized calcium in pilocarpine-stimulated human submandibular saliva. Arch Oral Biol 1983; 28(10): 907–909.

6. Celec P, Tóthová Ľ, Šebeková K et al. Salivary markers of kidney function- potentials and limitations. Clin Chim Acta 2016; 453: 28–37. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.11.028>.

7. Raimann JG, Kirisits W, Gebetsroither E et al. Saliva urea dipstick test: application in chronic kidney disease. Clin Nephrol 2011; 76(1): 23–28.

8. Tomás I, Marinho JS, Limeres J et al. Changes in salivary composition in patients with renal failure. Arch Oral Biol 2008; 53(6): 528–532.

9. Mydlík M, Derzsiová K, Jenča A et al. Kyselina oxalová a askorbová v slinách pri chronickej renálnej insuficiencii. Aktuality v nefrológii 2006; 12(2): 41–44.

10. Grantham JJ, Wallace DP. Return of the secretory kidney. Am J Physiol Renal Physiol 2002; 282(1): F1-F9.

11. Cook DI, Van Lennep EW, Roberts ML et al. Secretion by the major salivary glands. In: Alpers DH, Johnson LR (Eds). Physiology of the Gastrointestinal Tract. Lippincott Williams & Wilkins; 3 Sub ed1994: 1061–1117. ISBN-13: 978–0781701327.

12. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. Periodontol 2000. 2016; 70(1): 11–25. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12116>.

13. Benn AM, Thomson WM. Saliva: an overview. N Z Dent J 2014; 110(3): 92–96.

14. Castagnola M, Picciotti PM, Messana I et al. Potential applications of human saliva as diagnostic fluid. Acta Otorhinolaryngol Ital 2011; 31(6): 347–357.

15. De Filippis F, Vannini L, La Storia A et al. The same microbiota and a potentially discriminant metabolome in the saliva of omnivore, ovo-lacto-vegetarian and vegan individuals. PLoS One 2014; 9(11): e112373. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112373>.

16. Dawes C. Absorption of urea through the oral mucosa and estimation of the percentage of secreted whole saliva inadvertently swallowed during saliva collection. Arch Oral Biol 2006; 51(2): 111–116.

17. Watanabe J, Mizuno S, Masuda N et al. Salivary excretion of urea in dogs. J Pharmacolbiodyn 1984; 7(5): 294–303.

18. Wu DY, Wu H. Determination of urea in saliva. Proc Soc Exp Biol Med 1951; 76(1): 130–132.

19. Sein KT, Arumainayagam G. Correlation between serum urea and salivary urea. Clin Chem 1987; 33(12): 2303–2304.

20. Cardoso EM, Arregger AL, Tumilasci OR et al. Assessment of salivary urea as a less invasive alternative to serum determinations. Scand J Clin Lab Invest 2009; 69(3): 330–334. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00365510802588076>.

21. Zuniga ME, Estremadoyro LO, Leon CP et al. Validation of the salivary urea test as a method to diagnose chronic kidney disease. J Nephrol 2012; 25(3): 431–436. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5301/jn.5000022>.

22. Obry AB, Belcourt RM, Frank J et al. Biochemical study of whole saliva from children with chronic renal failure. ASDC J Dent Child 1987; 54(6): 429–432. Erratum in ASDC J Dent Child 1988; 55(2): 149.

23. Forland M, Shannon IL, Katz FH. Parotid-fluid urea nitrigen for the monitoring of hemodialysis. N Engl J Med 1964; 271: 37–38.

24. Bots CP, Brand HS, Veerman H et al. Acute effects of hemodialysis on salivary flow rate and composition. Clin Nephrol 2007; 67(1): 25–31.

25. Suresh G, Ravi Kiran A, Samata Y et al. Analysis of Blood and Salivary Urea Levels in Patients Undergoing Haemodialysis and Kidney Transplant. J Clin Diagn Res 2014; 8(7): ZC18-ZC20. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2014/8081.4553>.

26. Chiou WL, Pu FS. Creatinine VIII: saliva levels of endogenous "true" creatinine in normal subjects. Clin Pharmacol Ther 1979; 25(6): 777–782.

27. Lloyd E, Broughton EA, Selby C. Salivary creatinine assays as a potential screen for renal disease. Ann Clin Biochem 1996; 33(Pt 5): 428–431.

28. Michelis R, Sela S, Ben-Zvi I et al. Salivary beta2-microglobulin analysis in chronic kidney disease and hemodialyzed patients. Blood Purif 2007; 25(5–6): 505–509. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000113010>.

29. Assareh AA, Haybar H, Malekzadeh H et al. No relationship between serum and salivary beta2-microglobulin levels in a sample of adult diabetic men with chronic kidney disease without renal replacement therapy. Cell J 2014; 16(2): 179–186.

30. Westerlund U, Ingman T, Lukinmaa PL et al. Human neutrophil gelatinase and associated lipocalin in adult and localized juvenile periodontitis. J Dent 1996; 75(8): 1553–1563.

31. Ulker AE, Tulunoglu O, Ozmeric N et al. The evaluation of cystatin C, IL-1beta, and TNF-alpha levels in total saliva and gingival crevicular fluid from 11- to 16-year-old children. J Periodontol 2008; 79(5): 854–860. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2008.070422>.

32. Eknoyan G. Salivary Phosphorus Binding: A novel approach to control hyperphosphatemia. J Am Soc Nephrol 2009; 20(3): 460–462. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009010067>.

33. Malamud D. Saliva as a diagnostic fluid. Dent Clin North Am 2011; 55(1): 159–178. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2010.08.004>.

prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.
✉ **ludmila.podracka@dfnsp.sk**

I. detská klinika LF UK a DFNsP Bratislava, Slovenská republika
www.dfnsp.sk

Doručeno do redakce 29. 8. 2016
Přijato po recenzi 10. 10. 2016