

УДК 615.32:577.115.3:543.544.5.068.7

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.187>

А. М. Москаленко, Н. В. Попова

Національний фармацевтичний університет

## ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ЖИРНИХ КИСЛОТ БЕЗСМЕРТНИКА ПРИКВІТКОВОГО (*HELICHRYSUM BRACEATUM*)

**Актуальність.** Рослинна сировина має велике значення для розробки і виробництва лікарських препаратів і дієтичних добавок. Останнім часом намітилася стійка тенденція до зростання потреби в лікарській рослинній сировині, тому важливим напрямком наукових досліджень є збільшення сировинної бази лікарських рослин для фармацевтичної промисловості.

**Метою** є визначення якісного складу та вмісту жирних кислот за допомогою хроматографічних методів у сировині (траві і квітках) безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*).

**Матеріали та методи.** Для дослідження використовували подрібнену сировину безсмертника приквіткового. Для вивчення якісного складу та вмісту вуглеводів використовувався метод газової хроматографії з мас-спектрометричним детектором (ГХ/МС).

**Результати та їх обговорення.** В результаті проведеного дослідження було виявлено у квітках 8 жирних кислот, серед яких 2 ненасичені і 6 насичених жирних кислот. У траві були виявлені 11 жирних кислот, серед яких 3 ненасичені і 8 насичених жирних кислот. У квітках безсмертника знаходяться у значних кількостях жирні кислоти: з ненасичених – лінолева (4,10 мг/г) і  $\alpha$ -ліноленова кислота (2,07 мг/г), з насичених жирних кислот – пальмітинова кислота (3,32 мг/г). У траві у великих кількостях також представлені ці кислоти, але в інших кількостях: пальмітинова кислота (3,61 мг/г), лінолева (2,85 мг/г) і  $\alpha$ -ліноленова кислота (2,23 мг/г). Інші визначені жирні кислоти зустрічаються у значно меншій кількості.

**Висновки.** Вперше було здійснено визначення якісного складу та вмісту жирних кислот за допомогою хроматографічних методів у сировині (траві і квітках) безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*). У квітках і траві знаходяться у значних кількостях пальмітинова, лінолева,  $\alpha$ -ліноленова кислота, а також інші жирні кислоти. Безумовно, такий багатий вміст жирних кислот буде обумовлювати високу біологічну активність, і ця рослина може розглядатися як перспективна для повного фітохімічного вивчення та створення лікарських засобів.

**Ключові слова:** безсмертник приквітковий; жирні кислоти; газова хроматографія з мас-спектрометричним детектором

А. Moskalenko, N. Popova

### Study of immortelle (*Helichrysum bracteatum*) fatty acids

**Topicality.** It is very important to use raw materials for the development and production of medicines and dietary supplements. Recently there has been a persistent tendency to increase the demand for medicinal plant, that's why, the increase of plant-based medications in pharmaceutical industry is an important direction of scientific research.

**Aim.** To study the qualitative composition and content of fatty acids using chromatographic methods in herbal drugs of immortelle (*Helichrysum bracteatum*).

**Materials and methods.** Raw materials of immortelle were used for the study. To study the qualitative composition and content of fatty acids, the gas chromatography method with a mass spectrometric detector (GC/MS) was applied.

**Results and discussion.** As a result of the study, 8 fatty acids were detected in flowers, among them 2 unsaturated and 6 saturated. In the herb were found 11 fatty acids among which 3 unsaturated and 8 saturated. In flowers, fatty acids are found in significant amounts: unsaturated – linoleic (4.10 mg/g) and  $\alpha$ -linolenic acid (2.07 mg/g), saturated fatty acids – palmitic acid (3.32 mg/g). In the herb in large quantities, these acids are also represented, but in other amounts, respectively: palmitic acid (3.61 mg/g), linoleic (2.85 mg/g) and  $\alpha$ -linolenic acid (2.23 mg/g). Other identified fatty acids occur significantly less.

**Conclusions.** At the first time, the qualitative composition and content of fatty acids were determined by chromatographic methods in herbal drugs (herb and flowers) of immortelle (*Helichrysum bracteatum*). In flowers and herb there are significant amounts of palmitic, linoleic,  $\alpha$ -linolenic acid, as well as other fatty acids. Such way a rich content of fatty acids will determine high biological activity and this plant can be considered as promising for creating medicines.

**Key words:** immortelle; fatty acids; gas chromatography with a mass spectrometric detector

А. Н. Москаленко, Н. В. Попова

### Исследование жирных кислот бессмертника прицветникового (*Helichrysum bracteatum*)

**Актуальность.** Растительное сырьё имеет большое значение для разработки и производства лекарственных препаратов и диетических добавок. В последнее время наметилась стойкая тенденция к возрастанию потребности в лекарственном растительном сырье, поэтому важным направлением научных исследований является увеличение сырьевой базы лекарственных растений для фармацевтической промышленности.

**Целью** является определение качественного состава и содержания жирных кислот с помощью хроматографических методов в сырье бессмертника прицветникового (*Helichrysum bracteatum*).

**Матеріали і методи.** Для дослідження використовували измельчене сир'є бессмертника прицветникового. Для изучения качественного состава и содержания жирных кислот использовался метод газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (ГХ/МС).

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного исследования в цветках было выявлено 8 жирных кислот, среди которых 2 ненасыщенные и 6 насыщенных. В траве были обнаружены 11 жирных кислот, среди которых 3 ненасыщенные и 8 насыщенных. В цветках бессмертника находятся в значительных количествах жирные кислоты: из ненасыщенных – линолевая (4,10 мг/г) и  $\alpha$ -линоленовая кислота (2,07 мг/г), из насыщенных жирных кислот – пальмитиновая кислота (3,32 мг/г). В траве в больших количествах также представлены эти кислоты, но соответственно в других количествах: пальмитиновая кислота (3,61 мг/г), линолевая (2,85 мг/г) и  $\alpha$ -линоленовая кислота (2,23 мг/г). Другие идентифицированные жирные кислоты встречаются в значительно меньшем количестве.

**Выводы.** Впервые было осуществлено определение качественного состава и содержания жирных кислот с помощью хроматографических методов в сир'є (траве и цветках) бессмертника прицветникового (*Helichrysum bracteatum*). В цветках и траве находятся в значительных количествах пальмитиновая, линолевая,  $\alpha$ -линоленовая кислоты, а также другие жирные кислоты. Безусловно, такое богатое содержание жирных кислот будет обуславливать высокую биологическую активность, и это растение может рассматриваться как перспективное для создания лекарственных средств.

**Ключевые слова:** бессмертник прицветниковый; жирные кислоты; газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектором

## ВСТУП

В останні роки лікарські препарати на основі лікарських рослин стають все більш популярними для терапії багатьох захворювань. Лікарські препарати на основі лікарських рослин чинять комплексний та багатofакторний вплив на організм. Це обумовлюється дією як окремих біологічно активних речовин, так і їх комбінацій.

Біологічна роль насичених жирних кислот полягає в тому, що вони для організму людини служать головною формою запасання енергії і вуглецю, можуть бути попередниками інших життєво важливих сполук. Вони є основним компонентом біологічних мембран, беруть участь у синтезі гормонів, перенесенні і засвоєнні вітамінів та мікроелементів.

Жирні кислоти як насичені, так і ненасичені відіграють важливу роль у життєдіяльності організму. Зокрема лінолева кислота виконує ряд важливих функцій, якими, перш за все, є утворення в печінці жовчних кислот, регуляція обмінних процесів, синтез простагландинів, підтримання необхідного гормонального балансу. Лінолева кислота відноситься до класу Омега-6 і перетворюється в організмі на  $\gamma$ -ліноленову, яка є більш активною і трансформується в простагландин  $E^1$ , основна роль якого полягає в модуляції імунітету. Також утворюється ряд простагландинів, які беруть участь у регуляції роботи мозку, чинять профілактичну дію щодо виникнення захворювань серцево-судинної системи, нормалізують роботу нервової системи, регулюють обмін речовин і забезпечують, в тому числі, фізіологічний рівень інсуліну.

Ліноленова кислота відноситься до класу Омега-3. Вона бере участь у синтезі ряду простагландинів, нормалізує артеріальний тиск і рівень холестерину в крові. Жирні кислоти володіють властивостями специфічних регуляторів внутрішньоклітинних метаболічних перетворень, беруть участь у здійсненні міжклітинних взаємодій, проведенні нервового імпульсу, м'язовому скороченні [1].

Останнім часом велика увага приділяється визначенню вмісту окремих класів біологічно активних речовин, у тому числі насичених та ненасичених жирних кислот у лікарській рослинній сировині як додатковий, а іноді і як основний показник якості при стандартизації.

Бессмертник приквітковий (*Helichrysum bracteatum*) – трав'яниста рослина, що відноситься до родини Айстрові, (складноцвіті, *Asteraceae*) роду Цмин (*Helichrysum*). Природним ареалом є Австралія, рослина поширена по всій території континентальної частини материка. Бессмертник приквітковий є багаторічною рослиною, але при культивуванні, як правило, він вирощується як однорічна. *Helichrysum bracteatum* широко використовується у флористиці для створення квіткових композицій і букетів завдяки властивості рослини зберігати колір при висушуванні [2].

Рослина широко культивується практично у всіх країнах Європи, а також в Україні. Найбільш поширеними у світі сортами є: Файербаль, Віолет, Уайт, Іеллоу, Дабл Мікст, Анвін Саммер Спектрум. В Україні створено ряд сортів, зокрема: Сомбреро, Сафарі і Мореско.

Попередніми фітохімічними дослідженнями встановлено, що сировина бессмертника приквіткового має різноманітний склад біологічно активних речовин. Були виявлені 16 амінокислот: 7 незамінних (треонін, валін, метіонін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, лізін), 9 замінних (аспарагінова кислота, аланін, гліцин, глутамінова кислота, пролін, серин, аргінін, гістидин, тирозин). Також були ідентифіковані 15 фенольних похідних: флавоноїди, флавоноглікозиди, гідроксикоричні кислоти. Крім цього, був вивчений мінеральний склад. Трава і квітки містять 5 макроелементів і 10 мікроелементів, серед яких: натрій, кальцій, калій, магній, фосфор, залізо, алюміній, кремній, марганець [3, 4, 5].

**Мета** даної роботи полягала в ідентифікації та визначенні вмісту жирних кислот у сировині бессмертника приквіткового з використанням газової

хроматографії з мас-спектрометричним детектором (ГХ/МС).

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні в якості об'єкта використовували квітки і траву безсмертника приквіткового, яка була заготовлена в період цвітіння на фармакопейній ділянці ботанічного саду НФаУ (2017 р). Після збору сировину сушили, приводили у стандартний стан відповідно до загальних вимог GACP [6].

Визначення якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних у траві та квітках безсмертника приквіткового проводили методом ГХ/МС метилових естерів кислот жирних на газовій хромато-мас-спектрометричній системі Agilent 6890N/5973inert (Agilent Technologies, США). Колонка капілярна HP-5ms (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм, Agilent Technologies, США). Температура випарника – 250 °С, температура інтерфейсу – 280 °С. Поділ проводили в режимі програмування температури – початкову температуру 60 °С витримували впродовж 4 хв, піднімали з градієнтом 4 °С/хв до 250 °С, витримували 6 хв, з градієнтом 20 °С піднімали до 300 °С, витримували 5 хв.

Наважку препарату 500 мг (точна наважка) поміщали в скляну віалу і додавали реакційну суміш (метанол Р – толуол – сірчана кислота Р (44 : 20 : 2)) по 3,3 мл на пробу і розчин внутрішнього стандарту в гептані в кількості 1,7 мл. Досліджувану пробу витримували при температурі 80 °С впродовж 2 год, охолоджували до кімнатної температури, центрифугували 10 хв при 5000 об/хв. Відбирали 0,5 мл верхньої гексанової фази, що містить метилові естери кислот жирних.

Пробу об'ємом 1 мкл вводили в режимі поділу потоку 1 : 20. Детектування проводили в режимі SCAN в діапазоні (38-400). Швидкість потоку газу-носія через колонку складає 1,0 мл/хв. Ідентифікацію метило-

вих ефірів жирних кислот досліджуваної суміші проводили шляхом порівняння часу утримування стандартної суміші метилових естерів кислот жирних (Supelco, США). Використовували бібліотеку мас-спектрів NIST 02.

Кількісний аналіз проводили шляхом додавання розчину внутрішнього стандарту в досліджувані проби. В якості внутрішнього стандарту використовували розчин ундеканової кислоти [7, 8].

$$N = \frac{S_x \cdot m_{\text{вн.ст}} \cdot 1000}{S_{\text{вст}} \cdot m}$$

де:  $m_{\text{вн.ст}}$  – маса внутрішнього стандарту на пробу;  $m$  – наважка препарату;  $S_x$  – площа досліджуваної сполуки;  $S_{\text{вст}}$  – площа внутрішнього стандарту.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження було виявлено у квітках 8 жирних кислот, серед яких 2 ненасичені і 6 насичених жирних кислот. У траві були виявлені 11 жирних кислот, серед яких 3 ненасичені і 8 насичених жирних кислот.

Зразки ГХ/МС-хроматограм, отримані при проведенні аналізу трави і квіток безсмертника приквіткового, наведені на рис. 1-2, а зведені результати визначення наведені в табл. 1 і 2.

Серед визначених жирних кислот у квітках безсмертника знаходяться у значних кількостях жирні кислоти: з ненасичених – лінолева (4,10 мг/г) і  $\alpha$ -ліноленова кислота (2,07 мг/г), з насичених жирних кислот – пальмітинова кислота (3,32 мг/г). У траві безсмертника серед ідентифікованих жирних кислот у великих кількостях також представлені ці кислоти, але в інших кількостях: пальмітинова кислота (3,61 мг/г), з ненасичених – лінолева (2,85 мг/г) і  $\alpha$ -ліноленова кислота (2,23 мг/г). Інші визначені жирні кислоти зустрічаються у значно меншій кількості.

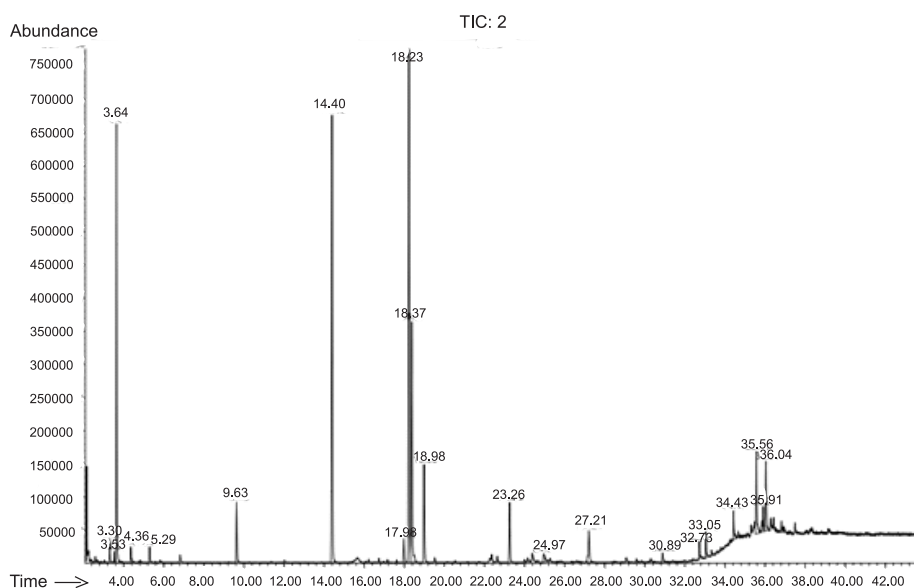


Рис. 1. Хроматограма жирних кислот у квітках безсмертника приквіткового

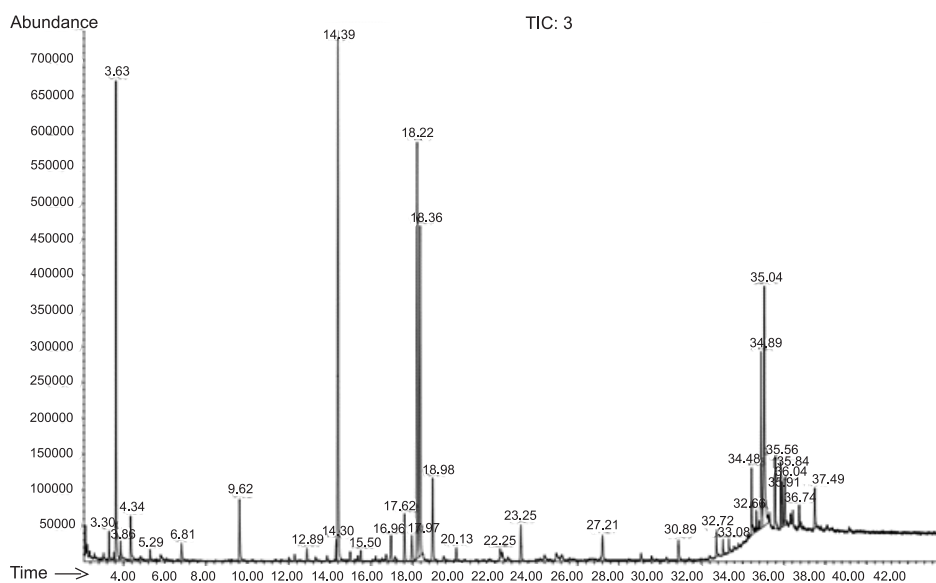


Рис. 2. Хроматограма жирних кислот у траві безсмертника приквіткового

Таблиця 1

## ЯКІСНИЙ СКЛАД І КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ЖИРНИХ КИСЛОТ У КВІТКАХ БЕЗСМЕРТНИКА ПРИКВІТКОВОГО

Назва	Час утримання	Вміст (мг/г)	Вміст (%)
Ундеканова кислота (ундецилова кислота)	Внутрішній стандарт		
Додеканова кислота (лауринова кислота)	5,29	0,11	0,94
Гексадеканова кислота (пальмітинова кислота)	14,40	3,32	29,32
Цис, цис-9,12-октадекадієнова кислота (лінолева кислота)*	18,23	4,10	36,27
Цис, цис, цис-9,12,15-октадекатрієнова кислота (α-ліноленова кислота)*	18,37	2,07	18,29
Октадеканова кислота (стеаринова кислота)	18,98	0,79	6,98
Ейкозанова кислота (арахінова кислота)	23,26	0,48	4,27
Докозанова кислота (бегенова кислота)	27,21	0,35	3,06
Тетракозанова кислота (лігноцерінова кислота)	30,89	0,10	0,87
Всього		11,32	100
Сума ненасичених жирних кислот		6,17	54,5
Сума насичених жирних кислот		5,15	45,5

Примітка: \* – ненасичені жирні кислоти.

Таблиця 2

## ЯКІСНИЙ СКЛАД І КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ТРАВІ БЕЗСМЕРТНИКА ПРИКВІТКОВОГО

Назва	Час утримання	Вміст (мг/г)	Вміст (%)
Ундеканова кислота (ундецилова кислота)	Внутрішній стандарт		
Додеканова кислота (лауринова кислота)	5,29	0,07	0,65
Цис-9-додеканова кислота (лауроолеїнова кислота)*	14,30	0,12	1,12
Гексадеканова кислота (пальмітинова кислота)	14,39	3,61	35,04
Гексанова кислота (капронова кислота)	15,50	0,07	0,71
Цис, цис-9,12-октадекадієнова кислота (лінолева кислота)*	18,22	2,85	27,71
Цис, цис, цис-9,12,15-октадекатрієнова кислота (α-ліноленова кислота)*	18,37	2,23	21,68
Октадеканова кислота (стеаринова кислота)	18,98	0,59	5,70
Ейкозанова кислота (арахінова кислота)	23,25	0,26	2,48
Докозанова кислота (бегенова кислота)	27,21	0,24	2,29
Тетракозанова кислота (лігноцерінова кислота)	30,89	0,18	1,71
Гексакозанова кислота (церотинова кислота)	33,33	0,09	0,91
Всього		10,32	100
Сума ненасичених жирних кислот		5,20	50,38
Сума насичених жирних кислот		5,12	49,61

Примітка: \* – ненасичені жирні кислоти.

### ВИСНОВКИ

1. Вперше було здійснено визначення якісного складу та вмісту жирних кислот за допомогою хроматографічних методів у сировині (траві і квітках) безсмертника приквіткового (*Helichrysum bra-seatum*). В результаті проведеного дослідження було виявлено у квітках 8 жирних кислот, з яких 2 ненасичені та 6 насичених. У траві були виявлені 11 жирних кислот, серед яких 3 ненасичені і 8 насичених жирних кислот.
2. У квітках безсмертника знаходяться у значних кількостях наступні жирні кислоти: лінолева (36,27 %), α-ліноленова кислота (18,29 %) і пальмітинова кислота (29,32 %). У значно меншій кількості представлені: стеаринова (6,98 %), арахінова (4,27 %), бегенова (3,06 %), лауринова (0,94 %) та лігноцеринова (0,87 %), в траві знаходяться у значних кількостях наступні жирні кислоти: пальмітинова (35,04 %), лінолева (27,71 %), α-ліноленова кислота (21,68 %), у значно меншій кількості представлені: стеаринова (5,70 %), арахінова (2,48 %), бегенова (2,29 %), лігноцеринова (1,71 %), лауроолеїнова (1,12 %), церотинова (0,91 %), капронова (0,71 %) та лауринова (0,65 %).
3. Отримані експериментальні дані свідчать про достатньо різноманітний та багатий вміст жирних кислот у сировині безсмертника приквіткового, що робить його перспективною рослиною для подальшого фітохімічного вивчення.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Simopoulos, Artemis P. Importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids: evolutionary aspects / P. Simopoulos Artemis // World Review of Nutrition and Dietetics Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio: The Scientific Evidence. – 2003. – P. 1–22. <https://doi.org/10.1159/000073788>
2. Gardner, C. A. Wildflowers of Western Australia (17-th ed.) / C. A. Gardner. – Perth, Western Australia : St. GeorgBooks, 1990. – 144 p.
3. Москаленко, А. Н. Изучение аминокислотного состава сырья бессмертника прицветникового (*Helichrysum bra-seatum*) / А. Н. Москаленко, Н. В. Попова, Е. В. Гладух // East Eur. Sci. J. – 2018 – Vol. 5 (33). – P. 49–55.
4. Москаленко, А. Н. Исследования фенольных соединений травы бессмертника прицветникового / А. Н. Москаленко, Н. В. Попова, В. И. Литвиненко // Фенольные соединения: свойства, активность, инновации: сб. науч. статей по матер. X Междунар. симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва, 14-19 мая 2018 г. / отв. ред. Н. В. Загоскина – М. : ИФР РАН, 2018 – С. 335–339.
5. Москаленко, А. М. Дослідження мінерального складу сировини безсмертника приквіткового (*Helichrysum bra-seatum*) / А. М. Москаленко, Н. В. Попова // Укр. біофармац. журн. – 2018. – № 1 (54). – С. 72–76. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.160>
6. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants // World Health Organization Geneva. – 2003. – 72 p.
7. Лебедев, А. Т. Масс-спектрометрия в органической химии / А. Т. Лебедев. – М. : БИНОМ, 2003. – 493 с.
8. Garces, R. One-step lipid extraction and fatty acid methyl esters preparation from fresh plant tissues / R. Garces, M. Mancha // Anal. Biochem. – 1993. – Vol. 211, № 1. – P. 139–143. <https://doi.org/10.1006/abio.1993.1244>

### REFERENCES

1. Simopoulos, A. P. (2003). Importance of the Ratio of Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acids: Evolutionary Aspects. *Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio. The Scientific Evidence*, 1–22. <https://doi.org/10.1159/000073788>
2. Gardner, C. A. (1990). *Wildflowers of Western Australia* (17-th ed.). Perth, Western Australia: St. GeorgBooks, 144.
3. Moskalenko, A. N., Popova, N. V., Gladukh, E. V. (2018). *East European Scientific Journal*, 5 (33), 49–55.
4. Moskalenko, A. N., Popova, N. V., Litvinenko, V. I. (2018). *Fenolnye soedineniia: svoistva, aktivnost, innovatsii: sbornik nauchnykh statei po materialam X Mezhdunarodnogo simpoziuma «Fenolnye soedineniia: fundamentalnye i prikladnye aspekty»*. (14–19. 05. 2018). (pp. 335–339). Moskva: IFR RAN.
5. Moskalenko, A., & Popova, N. (2018). Research of mineral composition of *Helichrysum bra-seatum* herbal drugs. *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 1 (54), 72–76. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.160>
6. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. (2003). World Health Organization Geneva, 72.
7. Lebedev, A. T. (2003). *Mass-spektrometriya v organicheskoy khimii*. Moscow: BINOM, 493.
8. Garces, R., & Mancha, M. (1993). One-Step Lipid Extraction and Fatty Acid Methyl Esters Preparation from Fresh Plant Tissues. *Analytical Biochemistry*, 211 (1), 139–143. <https://doi.org/10.1006/abio.1993.1244>

#### Відомості про авторів:

Москаленко А. М., аспірант кафедри нутриціології та фармацевтичної броматології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: anmosk2002@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3110-6831>

Попова Н. В., д-р фарм. наук, професор, завідувач кафедри нутриціології та фармацевтичної броматології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: bromatology@nuph.edu.ua, nutriciologia@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-8310>

**Information about the authors:**

Moskalenko A., graduate student of the Department of Nutriciology and Pharmaceutical Bromatology, National University of Pharmacy.

E-mail: anmosk2002@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3110-6831>

Popova N., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Nutriciology and Pharmaceutical Bromatology,

National University of Pharmacy. E-mail: bromatology@nuph.edu.ua, nutriciologia@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-8310>

#### Сведения об авторах:

Москаленко А. Н., аспирант кафедры нутрициологии и фармацевтической броматологии, Национальный фармацевтический

университет. E-mail: anmosk2002@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3110-6831>

Попова Н. В., д-р фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой нутрициологии и фармацевтической броматологии, Национальный

фармацевтический университет. E-mail: bromatology@nuph.edu.ua, nutriciologia@rambler.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-8310>

Надійшла до редакції 22.09.2018 р.