

ДОСЛІДЖЕННЯ МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ КВІТОК І ТРАВИ РОТИКІВ САДОВИХ (*ANTIRRHINUM MAJUS L.*)

Софія Ільїна, Ірина Журавель

Національний фармацевтичний університет
України

Вступ. Рослини є джерелом біологічно активних речовин, які застосовуються для профілактики та лікування багатьох захворювань. Одним із таких видів є ротики садові (*Antirrhinum majus L.*) – трав'яниста рослина, що належить до родини подорожникові (Plantaginaceae). Ця декоративна рослина широко використовується в садівництві завдяки яскравому забарвленню та характерній формі квіток. У природі вона поширена від центральної Франції до північно-східної Іспанії та Балеарських островів [1]. В Україні ротики садові культивують, що забезпечує сировинну базу.

Історично рослина знайшла застосування у традиційній медицині різних країн світу. Настій квіток використовували для тамування головного болю, при водяниці та диспное, зовнішньо – для лікування виразок та фурункулів. Із листя робили чай та застосовували для лікування хвороб печінки та нирок, при метеоризмі та жовтяниці [1].

У сучасному світі фармакологічну активність ротиків садових було досліджено закордонними вченими. Спеціалісти Малайзійського наукового університету вивчали ранозагоювальну, протизапальну та протимікробну активність сировини [2,3]. Також в університеті Inha University (Корея) було досліджено інгібувальну дію екстракту квіток рослини на ріст клітин деяких видів раку та зниження їх метастатичних властивостей [4].

Визначені активності можуть бути пов'язані з мінеральним складом. У попередніх дослідженнях, проведених вченими Польського університету West Pomeranian University of Technology, було доведено наявність у сировині ротиків садових таких елементів як: калій, кальцій, фосфор, натрій, магній та ферум [5].

Калій бере участь у регуляції функції серця, нервової системи, скелетних і гладеньких м'язів [6]. Йони кальцію необхідні для формування кісткової тканини, передачі нервових імпульсів, скорочення м'язів, регуляції роботи серця та згортання крові [7]. Фосфор важливий для формування й розвитку зубів і кісток, функціонування нирок, нервів, м'язів, серця. Натрій бере участь у скороченні м'язів, передачі нервових імпульсів, утворенні шлункового соку; регулює кислотно-лужний баланс, гідрофільність тканин, функції крові, лімфи, нирок; активує ферменти

підшлункової й слинних залоз [8]. Магній є важливим для формування кісток, регуляції функції нервів та м'язів, білкового, ліпідного, вуглеводного й енергетичного обміну, структурування ДНК і РНК, зміцнює зубну емаль. Ферум необхідний для синтезу гемоглобіну, міоглобіну, каталази й пероксидази, відіграє значну роль у прямих і опосередкованих окисних процесах та забезпеченні нормального функціонування імунної системи [9].

Для використання квіток та трави ротиків садових у доказовій медицині необхідно стандартизувати цю сировину. Державна Фармакопея України регламентує критерії стандартизації лікарської рослинної сировини, зокрема вміст важких металів, величину втрати в масі при висушуванні та вміст загальної золи [10]. Тому визначення цих показників є актуальним і необхідним.

Метою роботи було дослідження мінерального складу трави та квіток ротиків садових, визначення втрати в масі при висушуванні та вмісту загальної золи у цій сировині.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були трава та квітки ротиків садових (*Antirrhinum majus L.*) сортів Увертюр та Снеппі. Сировина була заготовлена у фазі цвітіння рослин у серпні 2023 р. у Харківській області (Україна).

Для аналізу вмісту мінеральних елементів застосовували атомно-емісійний спектроскопічний метод, який заснований на випаровуванні зразків з кратерів графітових електродів у дузі змінного струму та реєстрації отриманих спектрів на фотопластинці ПФС-02.

Застосовувався спектрограф ДФС-8, дугу змінного струму отримували за допомогою генератора ІВС-28, використовували спектральні графітові електроди «ОСЧ». Градувальні зразки та підготовлені проби поміщали в кратери нижніх (глибиною 4 мм, діаметром 4,5 мм) і верхніх електродів (глибиною 5 мм, діаметром 1,9 мм). Встановлювали такі умови вимірів: сила струму дуги змінного струму – 16 А; фаза підпалу – 60 °С, частота підпалювальних імпульсів – 100 розрядів за секунду, аналітичний проміжок – 2 мм, ширина щілини – 0,015 мм, експозиція – 60 с. Спектри фотографували у діапазоні 240-350 нм.

Для досліджуваних хімічних елементів за результатами аналізів розраховували за різницею в затемненні ліній емісії та фону. За допомогою калібрувального графіка визначали кількісний вміст хімічного елемента (%) до основи. Результати було опрацьовано методом математичної статистики.

Втрату в масі при висушуванні та вміст загальної золи у сировині визначали гравіметричним методом, згідно ДФУ [10].

Результати та обговорення

Експериментально ідентифіковано та визначено вміст 19 мінеральних елементів у траві та квітках ротиків садових двох досліджуваних сортів. Серед ідентифікованих елементів 5 належать до макроелементів (калій, натрій, кальцій, фосфор, магній), 11 – до мікроелементів

(ферум, манган, цинк, купрум, силіцій, стронцій, молібден, нікол, кобальт, алюміній, арсен) та 3 – до токсичних (плюмбум, кадмій, гідраргірум). Результати досліджень наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Вміст мінеральних елементів у сировині ротиків садових (мг/100 г)

№	Елемент	Вміст елементу, мг/100 г			
		Сировина ротиків садових			
		Квітки, сорт Увертюра	Трава, сорт Увертюра	Квітки, сорт Снеппі	Трава, сорт Снеппі
1	K*	2 400,00 ± 72,00	2 700,00 ± 81,00	2 520,00 ± 75,60	2 550,00 ± 76,50
2	Ca*	690,00 ± 20,70	810,00 ± 24,30	700,00 ± 21,00	680,00 ± 20,40
3	Mg*	345,00 ± 10,30	385,00 ± 11,55	350,00 ± 10,50	340,00 ± 10,20
4	P*	146,00 ± 4,38	151,00 ± 4,53	148,00 ± 4,44	110,00 ± 3,30
5	Na*	69,00 ± 2,07	71,00 ± 2,13	48,00 ± 1,44	85,00 ± 2,55
6	Si**	86,00 ± 2,58	50,00 ± 1,50	78,00 ± 2,34	47,00 ± 1,41
7	Sr	7,30 ± 0,22	10,10 ± 0,30	10,40 ± 0,31	11,00 ± 0,33
8	Fe**	10,30 ± 0,30	10,10 ± 0,30	13,00 ± 0,30	7,60 ± 0,23
9	Al	7,70 ± 0,23	6,60 ± 0,19	15,70 ± 0,47	4,70 ± 0,14
10	Mn**	2,10 ± 0,06	2,30 ± 0,07	1,50 ± 0,04	1,30 ± 0,04
11	Zn**	1,70 ± 0,05	1,70 ± 0,05	1,60 ± 0,05	1,30 ± 0,04
12	Cu**	0,28 ± 0,01	0,50 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,38 ± 0,01
13	Mo**	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,15 ± 0,01
14	Ni***	0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01
15	Pb	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
16	Co**	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
17	Cd	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
18	Hg	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
19	As***	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Сумарно		3 765,60 ± 112,97	4 198,50 ± 125,95	3 886,67 ± 116,60	3 838,47 ± 115,15

Примітка: * – есенціальні макроелементи, ** – есенціальні мікроелементи, *** – умовно есенціальні мікроелементи.

Серед ідентифікованих елементів мінерального складу були виокремлені есенціальні, тобто життєво необхідні для нормального функціонування імунної та інших систем людини [11]. Усі визначені 5 макроелементів належать до есенціальних (калій, натрій, кальцій, фосфор, магній), також 7 мікроелементів було віднесено до есенціальних (силіцій, ферум, манган, цинк, купрум, молібден, кобальт), та 2 – до умовно есенціальних мікроелементів (нікол, арсен). Порівнюючи вміст есенціальних елементів у сировині ротиків садових, було визначено найбільше значення у траві сорту Увертюра, а найменше – у квітках того ж сорту. Різні види сировини сорту Снеппі за вмістом цих елементів майже не відрізнялися.

Аналіз загального вмісту мінеральних елементів

у досліджуваній сировині виявив їх дещо більший вміст у траві сорту Увертюра у порівнянні з іншими видами сировини (4198,50 ± 125,95 мг/100 г). Найменший вміст досліджених елементів було зафіксовано у квітках того ж сорту (3765,60 ± 112,97 мг/100 г). Хоча перелік наявних мікроелементів був ширшим, за кількісним вмістом макроелементи переважали у досліджуваній сировині, ультрамікроелементи визначені у слідових кількостях, що відображено у таблиці 1.

Серед макроелементів калій, кальцій, магній та фосфор за вмістом переважали в усіх видах сировини. Трава сорту Снеппі накопичувала дещо більшу кількість натрію. Квітки сорту Увертюра за вмістом калію поступалися траві, у квітках і траві сорту Снеппі різниця

у значеннях була не суттєвою. Вміст кальцію та фосфору у квітках обох сортів знаходився на приблизно однаковому рівні та поступався траві. Вміст магнію переважав у траві сорту Увертюра. Наступні щаблі посіли силіцій, стронцій, ферум та алюміній. Вміст цих мікроелементів у траві обох досліджуваних сортів мав близькі значення. Аналіз квіток показав, що магній, а також стронцій, ферум та алюміній переважали у сировині сорту Снеппі, у квітках сорту Увертюра спостерігався більший вміст силіцію. Манган, цинк, купрум, молібден, нікол, плумбум та кадмій накопичувались у незначних кількостях та суттєво не відрізнялися за вмістом в усіх видах сировини ротиків садових.

Сумарний вміст макроелементів був більшим у траві сорту Увертюра ($3732,00 \pm 111,96$ мг/100 г), трава та квітки сорту Снеппі мали близькі значення ($3425,00 \pm$

Таблиця 2. Показники вмісту загальної золи та втрати в масі при висушуванні у зразках сировини ротиків садових

Сировина ротиків садових	Вміст загальної золи, %	Втрата в масі при висушуванні, %
Квітки, сорт Увертюра	$8,60 \pm 0,26$	$12,35 \pm 0,36$
Трава, сорт Увертюра	$10,14 \pm 0,30$	$12,23 \pm 0,32$
Квітки, сорт Снеппі	$8,70 \pm 0,26$	$12,57 \pm 0,39$
Трава, сорт Снеппі	$8,46 \pm 0,25$	$12,28 \pm 0,33$

Вміст загальної золи у траві ротиків садових сорту Снеппі склав $8,46 \pm 0,25$ %, сорту Увертюра – $10,14 \pm 0,30$ %. У квітках обох досліджуваних сортів значення цього показника майже не відрізнялось ($8,60 \pm 0,26$ %, сорт Увертюра та $8,70 \pm 0,26$ %, сорт Снеппі). Найвищий вміст загальної золи визначено у траві ротиків садових сорту Увертюра, найменший – у траві сорту Снеппі.

Значення втрати в масі при висушуванні дорівнювало $12,28 \pm 0,33$ % у траві ротиків садових сорту Снеппі та $12,23 \pm 0,32$ % – у траві сорту Увертюра. У квітках цього сорту втрата в масі при висушуванні складала $12,35 \pm 0,36$ %, сорту Снеппі дещо більше – $12,57 \pm 0,39$ %.

Висновки

Проведено дослідження мінерального складу трави та квіток ротиків садових, визначено втрату в масі при висушуванні та вміст загальної золи у цій сировині. У траві та квітках за вмістом переважали калій, кальцій, магній, фосфор, натрій та силіцій. Вміст інших елементів був меншим. Отримані результати показали, що сировина досліджуваних сортів за складом та вмістом мінеральних елементів, загальної золи та втратою маси при висушуванні відрізнялися не суттєво. Вміст токсичних речовин не перевищував межі гранично-припустимих концентрацій.

Одержані експериментальні дані будуть використані для стандартизації рослинної сировини

102,75 мг/100 г та $3416,00 \pm 102,48$ мг/100 г відповідно) й зайняли другий щабель за кількістю макроелементів. Найменша їх кількість була визначена у квітках сорту Увертюра ($3\ 305,00 \pm 99,15$ мг/100 г). Вміст мікроелементів у досліджуваній сировині ротиків садових суттєво не відрізнявся. Найменший їх сумарний вміст було відзначено у траві сорту Снеппі ($413,51 \pm 12,40$ мг/100 г).

Вміст токсичних елементів, таких як кадмій, кобальт, гідраргірум, плумбум та арсен не перевищував межі гранично допустимих концентрацій, які встановлені Державною Фармакопеею України [10].

Вміст загальної золи та значення втрати в масі при висушуванні було встановлено в сировині 7 серій. Результати досліджень наведені у таблиці 2.

ротиків садових та розробки лікарських засобів на її основі.

Research of the mineral composition and determination of some quality indicators of the flowers and herbs of snapdragons (*Antirrhinum majus* L.)

Sophya Ilyina, Iryna Zhuravel

Introduction. Plants serve as a source of biologically active substances used for the prevention and treatment of various diseases. One such species is snapdragons (*Antirrhinum majus* L.) – an herbaceous plant belonging to the Plantain family (*Plantaginaceae*). This decorative plant is widely utilized in gardening due to its vibrant color and distinctive flower shape. In nature, it is distributed from central France to northeastern Spain and the Balearic Islands. In Ukraine, snapdragons are cultivated, providing a raw material base. Historically, the plant has found application in the traditional medicine of various countries worldwide. Infusions of the flowers were used to alleviate headaches, treat edema and dyspnea, while externally, they were applied to heal ulcers and boils. Tea made from the leaves was prepared and used to address liver and kidney ailments, meteorism, and jaundice. In the modern world, the pharmacological activity of snapdragon flowers has been investigated by foreign scientists. Researchers from the Malaysian Scientific University studied the wound-healing, anti-inflammatory, and antimicrobial activity of the raw material. Additionally, at Inha University (Korea), the inhibitory effect of the plant's flower extract on the growth

of certain cancer cell types and the reduction of their metastatic properties was examined. The determined activities may be associated with the mineral composition. In previous studies conducted by scientists from the Polish University West Pomeranian University of Technology, the presence of elements such as potassium, calcium, phosphorus, sodium, magnesium, and iron was demonstrated in the raw material of snapdragon flowers. Potassium is involved in regulating the function of the heart, nervous system, skeletal, and smooth muscles. Calcium ions are necessary for the formation of bone tissue, transmission of nerve impulses, muscle contraction, regulation of heart function, and blood clotting. Phosphorus is essential for the formation and development of teeth and bones, the functioning of kidneys, nerves, muscles, and the heart. Sodium participates in muscle contraction, transmission of nerve impulses, gastric juice formation; regulates acid-base balance, tissue hydrophilicity, blood, lymph, and kidney functions; activates enzymes of the pancreas and salivary glands. Magnesium is important for bone formation, regulation of nerve and muscle function, protein, lipid, carbohydrate, and energy metabolism, DNA and RNA structuring, and strengthens tooth enamel. Iron is necessary for the synthesis of hemoglobin, myoglobin, catalase, and peroxidase, playing a significant role in direct and indirect oxidative processes and ensuring the normal functioning of the immune system. For the utilization of snapdragon flowers and herb in evidence-based medicine, it is necessary to standardize this raw material. The State Pharmacopoeia of Ukraine regulates criteria for the standardization of medicinal plant raw materials, including heavy metal content, mass loss upon drying, and total ash content. Therefore, determining these indicators is relevant and necessary. **Materials and methods.** The objects of the study were the grass and flowers of snapdragons (*Antirrhinum majus* L.) of the varieties Overture and Snappy. The raw material was harvested during the flowering phase of the plants in August 2023 in the Kharkiv region, Ukraine. For the analysis of the mineral element content, an atomic emission spectrometric method was employed. This method is based on the vaporization of samples from craters of graphite electrodes in an alternating current arc and the registration of the obtained spectra on a photosensitive plate PFS-02. The DFS-8 spectrometer was used, and the alternating current arc was generated using the IBC-28 generator. Spectral graphite electrodes labeled "OSC" were employed. Graduation samples and prepared specimens were placed in the craters of the lower electrodes (depth 4 mm, diameter 4.5 mm) and upper electrodes (depth 5 mm, diameter 1.9 mm). The measurement conditions were set as follows: the current of the alternating current arc - 16 A; ignition phase - 60°C, frequency of ignition pulses - 100 discharges per second, analytical gap - 2 mm, slit width - 0.015 mm, exposure - 60 s. Spectra were photographed in the range of 240-350 nm. For the investigated chemical elements, the results of the analyses

were calculated based on the difference in emission line darkening and background. The quantitative content of the chemical element (%) relative to the base was determined using a calibration graph. The results were processed using mathematical statistical methods. The loss in mass upon drying and the content of total ash in the raw material were determined by the gravimetric method according to the State Pharmacopoeia of Ukraine. **Results and discussion.** Nineteen mineral elements were experimentally identified and their content determined in the grass and flowers of two investigated varieties of snapdragon. Among the identified elements, five belong to macroelements (potassium, sodium, calcium, phosphorus, magnesium), eleven to microelements (iron, manganese, zinc, copper, silicon, strontium, molybdenum, nickel, cobalt, aluminum, arsenic), and three to toxic elements (lead, cadmium, mercury). Among the identified mineral elements, essential elements were highlighted, meaning those vital for the normal functioning of the immune and other systems in humans. All the determined 5 macroelements are essential (potassium, sodium, calcium, phosphorus, magnesium). Additionally, 7 microelements were classified as essential (silicon, iron, manganese, zinc, copper, molybdenum, cobalt), and 2 were considered conditionally essential microelements (nickel, arsenic). Comparing the content of essential elements in the raw material of snapdragon, the highest values were found in the grass of the Overture variety, while the lowest were in the flowers of the same variety. Different types of raw materials from the Snappy variety showed almost no difference in the content of these elements. The analysis of the total content of mineral elements in the investigated raw material revealed a slightly higher content in the grass of the Overture variety compared to other types of raw material (4198.50 ± 125.95 mg/100 g). The lowest content of the examined elements was recorded in the flowers of the same variety (3765.60 ± 112.97 mg/100 g). Although the list of available microelements was broader, in terms of quantitative content, macroelements predominated in the investigated raw material. Among the macroelements, potassium, calcium, magnesium, and phosphorus predominated in all types of raw materials. The Snappy variety grass accumulated a slightly higher amount of sodium. The flowers of the Overture variety had a lower potassium content compared to the grass, while in the flowers and grass of the Snappy variety, the difference in values was not significant. The calcium and phosphorus content in the flowers of both varieties was approximately at the same level and lower than in the grass. The magnesium content was higher in the grass of the Overture variety. Silicon, strontium, iron, and aluminum were next in abundance. The content of these microelements in the grass of both varieties had similar values. The analysis of flowers showed that magnesium, as well as strontium, iron, and aluminum, predominated in the raw material of the Snappy variety, while in the flowers of the Overture variety, a higher silicon

content was observed. Manganese, zinc, copper, molybdenum, nickel, lead, and cadmium were accumulated in small amounts and did not significantly differ in content in all types of snapdragon raw materials. The total content of macroelements was higher in the grass of the Overture variety (3732.00 ± 111.96 mg/100 g). The grass and flowers of the Snappy variety had similar values (3425.00 ± 102.75 mg/100 g and 3416.00 ± 102.48 mg/100 g, respectively) and occupied the second position in terms of the quantity of macroelements. The least amount was determined in the flowers of the Overture variety (3305.00 ± 99.15 mg/100 g). The content of microelements in the investigated raw material of snapdragons did not significantly differ. The smallest total content was observed in the grass of the Snappy variety (413.51 ± 12.40 mg/100 g). The content of toxic elements, such as cadmium, cobalt, mercury, lead, and arsenic, did not exceed the permissible limits set by the State Pharmacopoeia of Ukraine. The ash content and values of loss on drying were determined in the raw material of 7 series. The ash content in the grass of snapdragon varieties Snappy and Overture was 8.46 ± 0.25 % and 10.14 ± 0.30 %, respectively. In the flowers of both examined varieties, this indicator hardly differed (8.60 ± 0.26 % for Overture and 8.70 ± 0.26 % for Snappy). The highest ash content was determined in the grass of Snapdragon Overture, and the lowest was in the grass of Snappy. The loss in mass during drying was 12.28 ± 0.33 % in the grass of Snapdragon Snappy and 12.23 ± 0.32 % in the grass of Overture. In the flowers of Overture, the loss in mass during drying was 12.35 ± 0.36 %, and for Snappy, it was slightly higher at 12.57 ± 0.39 %. **Conclusions.** The study investigated the mineral composition of Snapdragon Snappy grass and flowers, determining the loss in mass during drying and the ash content in this raw material. Potassium, calcium, magnesium, phosphorus, sodium, and silicon predominated in both grass and flowers. The content of other elements was lower. The results obtained showed that the raw material of the studied varieties did not significantly differ in composition and content of mineral elements, total ash, and loss of mass during drying. The content of toxic substances did not exceed the permissible limits. The obtained experimental data will be used for the standardization of garden snapdragon plant material and the development of medicinal products based on it.

Keywords: *Antirrhinum majus* L., Snapdragon, mineral composition, essential elements

References

1. Olmstead RG, Depamphilis CW, Wolfe AD, et al. Disintegration of the scrophulariaceae. *American Journal of Botany*. 2001 Feb;88(2):348-61 DOI: 10.2307/2657024
2. Saqallah, FG (Saqallah, Fadi G.) ; Hamed, WM (Hamed, Wafaa M.) ; Talib, WH (Talib, Wamidh H.) In Vivo Evaluation of *Antirrhinum majus*' Wound-Healing DOI: 10.5281/zenodo.10255409
3. Saqallah, FG (Saqallah, Fadi G.), Hamed, WM (Hamed, Wafaa M.), Talib, WH (Talib, Wamidh H.), et al. Antimicrobial activity and molecular docking screening of bioactive components of *Antirrhinum majus* (snapdragon) aerial parts. *Heliyon*. 2022. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10391
4. Jina Seo, Jungjae Lee, Hyi Young Yang, et al. *Antirrhinum majus* L. flower extract inhibits cell growth and metastatic properties in human colon and lung cancer cell lines. *Food Science & Nutrition*. 2020. №8. p. 6259-6268. DOI: 10.1002/fsn3.1924
5. Grzeszczuk M., Stefaniak A., Meller E., et al. Mineral composition of some edible flowers. *Journal of Elementology*. J. Elem., 23(1): 151-162. DOI: 10.5601/jelem.2017.22.2.1352
6. Bryzitska, A.M. Potassium. *Pharmaceutical Encyclopedia*. National Pharmaceutical University. In Ukraine. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3401/kalij>
7. Bryzitska, A.M. Calcium. *Pharmaceutical Encyclopedia*. National Pharmaceutical University. In Ukraine. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3415/kalcij>
8. Ostashko, V.F. Macroelements. *Pharmaceutical Encyclopedia*. National Pharmaceutical University. In Ukraine. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1307/makroelementi>
9. Ostashko, V.F. Microelements. *Pharmaceutical Encyclopedia*. National Pharmaceutical University. In Ukraine. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1466/mikroelementi>
10. The State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes / State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. — 2nd edition. — Kharkiv: State Enterprise 'Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines,' 2015. — Vol. 1. — 96, 573 p. ISBN 978-966-97390-0-1. In Ukraine
11. Maria Antonietta Zoroddu, Jan Aaseth, Guido Crisponi et al The essential metals for humans: a brief overview. *Journal of Inorganic Biochemistry*. Vol. 195, June 2019, Pages 120-129. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.03.013.