

ВЕТЕРИНАРИЯ И ЗООТЕХНИЯ

УДК 616-003.725

DOI: 10.53083/1996-4277-2026-261-7-32-37

Л.П. Ермакова, О.Ю. Леденева, Х.Х. Ким,
Н.Н. Горб, С.Н. Гудков, Е.С. Коновалов
L.P. Ermakova, O.Yu. Ledeneva, H.H. Kim,
N.N. Gorb, S.N. Gudkov, E.S. Konovalov

ТОКСИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ ГИНЗЕНОЗИДА ШЕСТИЛЕТНЕГО КОРНЯ ЖЕНЬШЕНЯ

TOXICITY OF A DIETARY SUPPLEMENT BASED ON GINSENOSIDE OF 6-YEAR-OLD GINSENG ROOT

Ключевые слова: биологически активная добавка, мышь, иммунитет, токсичность, печень, легкие, масса, женьшень, виварий, иммунитет.

В лабораторном эксперименте использовали биологически активную пищевую добавку «Золото императора. Иммунитет» в форме пастилки (7 г). Добавка представляет собой комплекс природных компонентов растительно-животного происхождения. Для приготовления суспензии использовался физиологический раствор (0,9% NaCl). Исследование проводили в лаборатории ФИЦ ИЦиГ СО РАН на линейных лабораторных мышах-самках СВА (n = 40, масса 21-22 г). Цель исследования – изучение токсических свойств добавки на основе 6-летнего корня женьшеня на биологических моделях в условиях вивария. Задача исследования – провести сравнительный анализ гистологических изменений органов подопытных биомоделей относительно изменений, выявленных в интактной группе. Введение БАДа и физиологического раствора мышам-самкам линии СВА осуществлялось принудительно с помощью специального атравматического зонда и инсулинового одноразового шприца интрагастрально. Перед началом эксперимента случайным образом сформированы 2 группы по 20 мышей в каждой. Гистологические срезы анализировали на микроскопе Axiostar plus, оснащенный камерой Axiocam MRc5 («Zeiss», Германия). Патоморфологическое исследование тканей печени, почек и сердца проводили при увеличении $\times 400$, исследование легких – при увеличении $\times 200$. С каждого образца было получено не менее 5 срезов. В каждом срезе приводили оценку не менее 10 полей зрения. Результаты, полученные при оценке токсичности в рекомендуемых дозировках биологически активной добавки, не указывают на то, что токсического воздействия исследуемая добавка не оказыва-

ла на организм биологических моделей в условиях вивария. В ходе эксперимента не была зарегистрирована гибель ни одного животного. Полученные в ходе эксперимента результаты свидетельствуют об отсутствии у добавки атипичных эффектов, которые могли бы проявляться в виде токсического воздействия на органы. Результаты, полученные при оценке токсичности в рекомендуемой дозировке биологически активной добавки, не оказали негативного воздействия на организм подопытных мышей в условиях вивария.

Keywords: dietary supplement, mouse, immunity, toxicity, liver, lungs, weight, ginseng, vivarium, immunity.

The dietary supplement “Gold of the Emperor. Immunity” was used in the laboratory experiment in the form of a pastille (7 g). The dietary supplement represents a complex of natural components of plant and animal origin. A saline solution (0.9% NaCl) was used to prepare the suspension. The study was conducted in the laboratory of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences on linear female laboratory CSA mice (n = 40, weight 21-22 g). The research goal was to study the toxic properties of the dietary supplement based on 6-year-old ginseng root in biological models in a vivarium. The objective was to conduct a comparative analysis of the histological changes in the organs of experimental biomodels regarding the changes detected in the intact group. The administration of the dietary supplement and saline solution to female CBA mice was performed forcibly using a special atraumatic probe and an intragastric disposable insulin syringe. Before starting the experiment, 2 groups of 20 mice were randomly formed. Histological sections were analyzed on an Axiostar plus microscope equipped with an Axiocam MRc5 camera

(Zeiss, Germany). Pathomorphological examination of liver, kidney and heart tissues was performed at magnification $\times 400$; lung examination was performed at magnification $\times 200$. At least 5 slices were obtained from each sample. At least 10 visual fields were evaluated in each slice. The results obtained when assessing the toxicity in the recommended dosages of the dietary supplement did not indicate that the studied dietary supplement had no toxic effect on the body of biological mod-

els in the vivarium. No animals died during the experiment. The results obtained demonstrated that the dietary supplement did not have any atypical effects that could manifest themselves in the form of toxic effects on organs. The results obtained when assessing the toxicity in the recommended dosage of the dietary supplement did not have any negative effects on the body of experimental mice in the vivarium.

Ермакова Людмила Петровна, к.в.н., доцент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет инженерии и биотехнологий», г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: sagnuk@mail.ru.

Леденева Ольга Юрьевна, к.в.н., доцент, зав. кафедрой ветеринарно-санитарной экспертизы, биологической и пищевой безопасности, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет инженерии и биотехнологий», г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: kafedravse_106@mail.ru.

Ким Хак Хен, директор, ООО ИБК «Золото Сахалина», г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: chost82@mail.ru.

Горб Наталья Николаевна, к.в.н., доцент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет инженерии и биотехнологий», г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: natalya-gorb@mail.ru.

Гудков Сергей Николаевич, к.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет инженерии и биотехнологий», г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: gudkovsergey@gmail.com.

Коновалов Евгений Сергеевич, ст. преподаватель, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет инженерии и биотехнологий», г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: ggematogen@mail.ru.

Ermakova Lyudmila Petrovna, Cand. Vet. Sci., Assoc. Prof., Siberian State University of Engineering and Biotechnology, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: sagnuk@mail.ru.

Ledeneva Olga Yurevna, Cand. Vet. Sci., Assoc. Prof., Siberian State University of Engineering and Biotechnology, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: kafedravse_106@mail.ru.

Kim Hak Hyun, Director, ООО ИБК «Zoloto Sakhalina», Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: chost82@mail.ru.

Gorb Natalya Nikolaevna, Cand. Vet. Sci., Assoc. Prof., Siberian State University of Engineering and Biotechnology, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: natalya-gorb@mail.ru.

Gudkov Sergey Nikolaevich, Cand. Bio. Sci., Siberian State University of Engineering and Biotechnology, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: gudkovsergey@gmail.com.

Konovalev Evgeniy Sergeevich, Asst. Prof., Siberian State University of Engineering and Biotechnology, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: ggematogen@mail.ru.

Введение

Биологически активная пищевая добавка, применяемая в медицине, представляет собой комплекс природных компонентов растительно-животного происхождения. В состав исследуемой добавки «Золото Императора. Иммунитет» входит аквилария, корень шестилетнего корейского красного женьшеня, панты марала, чага, ягоды годжи, куркума, мед [1-4]. Химический состав: витамин А – менее 0,16 мг/кг, витамин Д – 0,37, витамин Е – 65,3 мг/кг. Рекомендованная дозировка – 14 г в сутки.

Цель исследования – изучение возможных токсических свойств добавки на биологических моделях в условиях вивария.

Задачи исследования:

1) провести сравнительный анализ гистологических изменений органов подопытных живот-

ных относительно изменений, выявленных в интактной группе;

2) выявить возможное негативное воздействие добавки на организм подопытных животных.

Объекты и методы исследования

Исследование проводили в лаборатории ФИЦ ИЦиГ СО РАН на линейных лабораторных мышах-самках СВА (n = 40, масса 21-22 г). В эксперименте использовали биологически активную пищевую добавку «Золото императора. Иммунитет» растительно-животного происхождения в брикетированной форме [5]. Для приготовления суспензии использовался 0,9%-ный физиологический раствор (Обновление ПФК АО, Россия). Эксперименты с мышами были проведены в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейско-

го Союза по охране животных, используемых в научных целях [6]. Животные содержались в клетках с подстилкой из опилок, получали корм (полнорационная диета) *ad libitum* и имели постоянный доступ к воде. Введение осуществлялось принудительно с помощью специального атравматического зонда и инсулинового одноразового шприца интрагастрально. Перед началом эксперимента случайным образом сформированы 2 группы по 20 мышей в каждой. Группе 1 – интактная – задавался физиологический раствор в течение 21 дня; группа 2 – экспериментальная группа – рекомендованная производителем доза БАДа в течение 21 дня с расчетом на лабораторную модель. Наблюдение за животными проводилось в течение периода введения добавки и 7 сут. после отмены путем фиксации массы тела в динамике и возможных клинических симптомов интоксикации. Осмотр животных проводился ежедневно с целью выявления их возможной гибели, а также описания их общего состояния и особенностей поведения. Внутренние органы (печень, почки, легкие, сердце) фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине (BioVitrum, Россия), затем производили обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации, просветляли ксилолом и заключали в парафин HISTOMIX (BioVitrum, Россия). Парафиновые срезы толщиной до 5 мкм окрашивали **гематоксилин-эозином** [7]. Гистологические срезы анализировали на микроскопе Axiostar plus, оснащенный камерой Axiocam MRc5 (Zeiss, Германия). Патоморфологическое исследование тканей печени, почек и сердца проводили при увеличении $\times 400$, исследование легких – при увеличении $\times 200$. С каждого образца было получено не менее 5 срезов. В каждом срезе приводили оценку не менее 10 полей зрения.

Результаты исследований

Все животные были пропорционального телосложения, в меру упитаны. Шерсть экспериментальных мышей была гладкой, блестящей. Видимые слизистые оболочки ротовой и носовой полости, а также конъюнктивы были беловато-розовыми. Морфологическая картина грудной и брюшной полостей, органов кровообращения, дыхания, пищеварения, кроветворения, мочевыводящей, половой и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, обнаруженная после эвтаназии и патологоанатомического вскрытия всех экспериментальных мышей, не

отличалась от таковой, наблюдаемой у интактных животных. В ходе эксперимента не была зарегистрирована гибель ни одного животного; на протяжении опыта у мышей во всех группах не отмечалось угнетение двигательной активности, поведение было стабильным видотипичным, внешний вид шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек не отличались от таковых у интактных биомоделей.

При гистологическом исследовании выявлено, что печень мышей как контрольной, так и экспериментальной групп имела типичное строение: печеночные дольки многогранной формы со слабо выраженными междольковыми соединительнотканными прослойками. Гепатоциты округлой или овальной формы формируют печеночные балки, расположенные радиально по отношению к центральным венам. Ядра гепатоцитов округлой формы располагаются преимущественно в центре клеток и содержат 1-2 ядрышка. Гистоархитектоника печени не нарушена как в контрольной, так и в экспериментальной группах, каких-либо деструктивных изменений в этих группах выявлено не было (рис. 1, 2).

Почки контрольной и экспериментальной групп имеют типичное строение, структура почек представлена корковым и мозговым слоями. На мочевом полюсе, расположенном напротив сосудистого полюса, клубочковая капсула открывается в проксимальный извитой каналец, выстланный однослойным кубическим эпителием и переходящий в петлю Генле. Мозговой слой почек сформирован в основном собирательными трубками, покрытыми кубическим и призматическим эпителием. При гистологическом исследовании почек мышей контрольной группы были выявлены незначительные дистрофические изменения эпителия проксимальных канальцев. Структура почек мышей экспериментальной группы не отличалась от контроля, в них также были выявлены дистрофические изменения эпителия проксимальных канальцев (рис. 5, 6).

Легкие мышей контрольной и экспериментальной групп имели типичное строение. Большая часть паренхимы легких представлена легочными альвеолами, между которыми располагаются бронхи разного калибра. Межальвеолярные перегородки состоят из густо расположенных клеточных элементов и соединительнотканых волокон. Слизистая оболочка бронхов любого калибра образует складки, выстланные однослойным призматическим эпителием (рис. 3, 4).

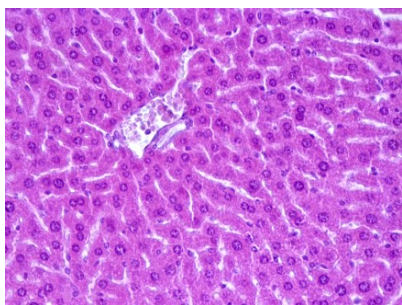


Рис. 1. Интактная группа. Печень.
Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 400 (об. 40, ок. 10)

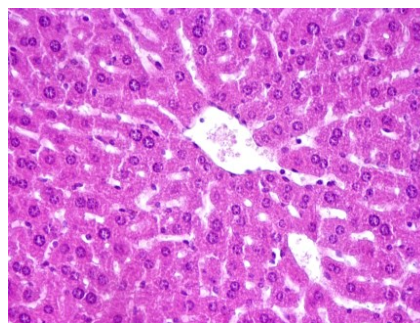


Рис. 2. Экспериментальная группа с рекомендованной дозировкой. Печень.
Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 400 (об. 40, ок. 10)

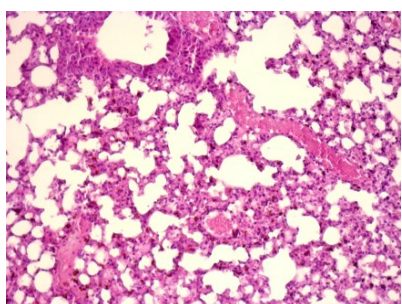


Рис. 3. Интактная группа. Легкие.
Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 400 (об. 40, ок. 10)

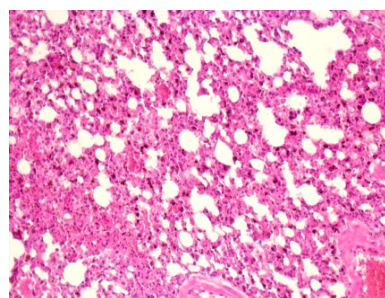


Рис. 4. Экспериментальная группа с рекомендованной дозировкой. Легкие.
Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 400 (об. 40, ок. 10)

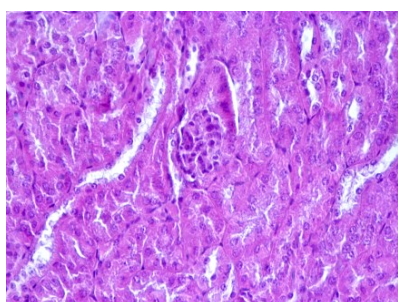


Рис. 5. Интактная группа. Почки.
Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 400 (об. 40, ок. 10)

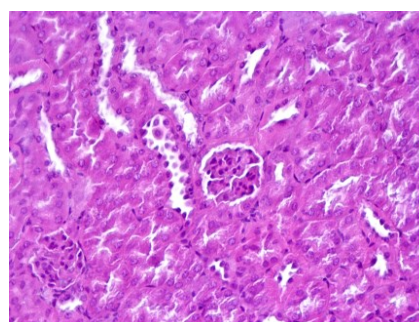


Рис. 6. Экспериментальная группа с рекомендованной дозировкой. Почки.
Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 400 (об. 40, ок. 10)

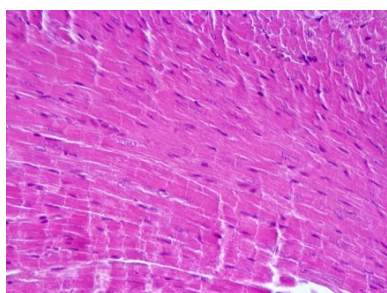


Рис. 7. Интактная группа. Сердце.
Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 400 (об. 40, ок. 10)

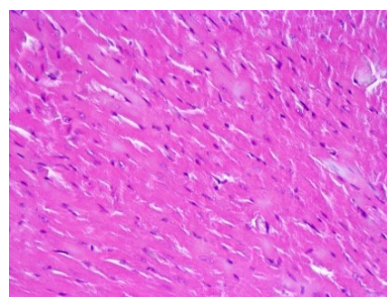


Рис. 8. Экспериментальная группа с рекомендованной дозировкой. Сердце.
Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 400 (об. 40, ок. 10)

Сердце мышей контрольной и экспериментальной групп имеет типичное строение и состоит из мышечного компонента, представленного кардиомиоцитами, стромы, представленной соединительнотканскими волокнами, и сосудов. Кардиомиоциты в миокарде расположены в виде плотно упакованных параллельных пучков или пучков с различной ориентацией и имеют поперечную исчерченность (рис. 7, 8).

Заключение

Каких-либо патологических изменений в структуре миокарда, почек, легких, сердца как контрольной, так и экспериментальной групп выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии у препарата атипичных эффектов, которые могли бы проявляться в виде токсического воздействия на органы. Результаты, полученные при оценке токсичности в рекомендуемой дозировке БАДа, не оказали негативного воздействия на организм подопытных мышей в условиях вивария.

Библиографический список

1. Советкина, Т. М. Клеточный женьшень как источник биологически активных веществ для пищевой промышленности: 03.00.23 «Биотехнология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Советкина Татьяна Михайловна. – Владивосток, 2000. – 188 с. – Текст: непосредственный.
2. Yousefi M., Brigida A.V., Hoseini S.M. Panax ginseng essential oil as a dietary additive: growth and digestive enzyme benefits for rainbow trout // RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries. - 2024. - Vol. 19. - N. 4. - P. 651-658. doi: 10.22363/2312-797X-2024-19-4-651-658.
3. Противовоспалительное и анальгетическое действие полярных липидов пантов марала и торфа при экспериментальном воспалении / А. И. Венгеровский, В. Н. Буркова, Н. В. Юдина, А. И. Яценков. – Текст: электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, №. 6. – С. 31-35. – URL: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-6-31-35>.
4. Эффективность применения порошка пантов марала в тренировочный период годичного цикла подготовки спортсменов зимних циклических видов спорта / С. В. Верещагина, И. Н. Смирнова, С. В. Штейнердт [и др.]. – Текст: электронный // Спортивная медицина: наука и

практика. – 2020. – Т. 9, №. 2. – С. 72-78. – URL: <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2019.2.72>.

5. Изучение фармакологической активности добавки на основе гинзенозида шестилетнего корня женьшеня в отношении вируса инфекционного бронхита кур / О. Ю. Леденева, М. А. Ряснянский, Е. В. Дробот [и др.]. – Текст: электронный // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2025. – № 4 (77). – С. 204-216. – URL: <https://doi.org/10.31677/2072-6724-2025-77-4-204-216>.

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том Часть 1. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с. – Текст: непосредственный.

7. Изучение экспрессии функционально-значимых генов при терапии коронавирусной инфекции у цыплят / А. С. Бобикова, В. С. Черепушкина, Т. Е. Миронова [и др.]. – Текст: электронный // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2021. – Т. 51, №. 5. – С. 68-76. – URL: <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2021-5-8>.

References

1. Sovetkina, T. M. Kletochnyy zhenshen kak istochnik biologicheski aktivnykh veshchestv dlya pishchevoy promyshlennosti: dis. ... kand. biol. nauk. – Vladivostok, 2000. – 188 s.
2. Yousefi M., Brigida A.V., Hoseini S.M. Panax ginseng essential oil as a dietary additive: growth and digestive enzyme benefits for rainbow trout // RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries. - 2024. - Vol. 19. - N. 4. - P. 651-658. doi: 10.22363/2312-797X-2024-19-4-651-658.
3. Protivovospalitelnoe i analgeticheskoe deystvie polyarnykh lipidov pantov marala i torfa pri eksperimentalnom vospalenii / A. I. Vengerovskiy, V. N. Burkova, N. V. Yudina, A. I. Yatsenkov // Byulleten sibirskoy meditsiny. – 2012. – T. 11, No. 6. – S. 31-35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-6-31-35>.
4. Effektivnost primeneniya poroshka pantov marala v trenirovochnyy period godichnogo tsikla podgotovki sportsmenov zimnikh tsiklicheskih vidov sporta / S. V. Vereshchagina, I. N. Smirnova, S. V. Shteynerdt [i dr.] // Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. – 2020. – T. 9, No. 2. – S. 72-78. <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2019.2.72>.

5. Изучение фармакологической активности добавки на основе гинзенозида шестилетнего корня женьшеня в отношении вируса инфекционного бронхита кур / О. Ю. Леденева, М. А. Ряснянский, Е. В. Дробот [и др.] // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2025. – No. 4 (77). – С. 204-216. <https://doi.org/10.31677/2072-6724-2025-77-4-204-216>.

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный

центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Ч. 1. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.

7. Изучение экспрессии функционально-значимых генов при терапии коронавирусной инфекции у телят / А. С. Бобикова, В. С. Черепушкина, Т. Е. Мironova [и др.] // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2021. – Т. 51, No. 5. – С. 68-76. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2021-5-8>.



УДК 619:579:616-085.33

DOI: 10.53083/1996-4277-2026-261-7-37-41

Н.Н. Шкиль, Н.А. Шкиль
N.N. Shkil, N.A. Shkil

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА И КОРМОВОГО КОНСЕРВАНТА НА БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ *IN VITRO* И *IN VIVO*

EFFECT OF SILVER NANOPARTICLES AND FEED PRESERVATIVE ON MICROBIAL BIOFILM FORMATION *IN VITRO* AND *IN VIVO*

Ключевые слова: биоплёнкообразование микроорганизмов, Арговит®, Биосиб Ацид®, Аргоцид®, *S. enteritidis*, *Pr. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. Pneumoniae*.

Биоплёнка – конгломерат микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу. Биоплёнка обладает пространственной и метаболической структурой сообщества микроорганизмов, расположенных на поверхности раздела сред. Исследования влияния препарата «Аргоцид» на микроорганизмы *in vitro* показали снижение биоплёнкообразования у *St. aureus* ATCC 25953 на 63,8% (с $1,41 \pm 0,01$ до $0,51 \pm 0,01$), *St. epidermidis* ATCC 14990 – на 56,9% (с $1,23 \pm 0,03$ до $0,53 \pm 0,01$), *Str. pyogenes* ATCC 19615 – на 60,7% (с $1,12 \pm 0,02$ до $0,44 \pm 0,02$), *S. enteritidis* 182 – на 62,1% (с $1,24 \pm 0,01$ до $0,47 \pm 0,01$), *Pr. vulgaris* ATCC 6380 – на 56,4% (с $1,17 \pm 0,01$ до $0,51 \pm 0,02$), *P. aeruginosa* ATCC 27853 – на 67,9% ($1,17 \pm 0,01$ до $0,42 \pm 0,01$), *E. coli* ATCC 25922 – на 69,8% ($1,26 \pm 0,01$ до $0,38 \pm 0,01$), *K. pneumoniae* 71 – на 62,3% (с $1,22 \pm 0,06$ до $0,46 \pm 0,02$). Снижение этого показателя у препарата «Биосиб Ацида®» было выше (39,3-56,7%), чем у препарата «Арговит®» (14,3-32,0%). При лечении телят препаратом «Лексофлон®» отмечен рост показателя биоплёнкообразования у реизоллируемой микрофлоры. Так, у *S. enteritidis* увеличение значения составило 25,5% (с $0,90 \pm 0,03$ до $1,13 \pm 0,06$), *Pr. vulgaris* – 34,9% (с $0,83 \pm 0,01$ до $1,12 \pm 0,04$), *P. aeruginosa* – 22,1% (с $0,95 \pm 0,02$ до

$1,16 \pm 0,07$), *E. coli* – 34,9% (с $0,99 \pm 0,01$ до $1,2 \pm 0,06$), *K. pneumoniae* – 38,6% (с $0,88 \pm 0,05$ до $1,22 \pm 0,08$). Таким образом, применение лабораторного образца препарата «Аргоцид®» при лечении телят значительно снижает процесс биоплёнкообразования микроорганизмов в отличие от препарата «Лексофлон®», что обуславливает его терапевтический эффект и указывает на отсутствие негативных изменений в экологических характеристиках микроорганизмов.

Keywords: microbial biofilm formation, Argovit® product, Biosib Acid® product, Argocid product, *S. enteritidis*, *Pr. vulgaris*, *P. Aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*.

A biofilm is a conglomeration of microorganisms located on a surface with their cells attached to each other. A biofilm has a spatial and metabolic structure of a microbial community located on the interface between two media. The studies of the effect of Argocide product on microorganisms *in vitro* showed a decrease of biofilm formation in *St. aureus* ATCC 25953 by 63.8% (from 1.41 ± 0.01 to 0.51 ± 0.01), *St. epidermidis* ATCC 14990 - by 56.9% (from 1.23 ± 0.03 to 0.53 ± 0.01), *Str. pyogenes* ATCC 19615 - by 60.7% (from 1.12 ± 0.02 to 0.44 ± 0.02), *S. enteritidis* 182 - by 62.1% (from 1.24 ± 0.01 to 0.47 ± 0.01), *Pr. vulgaris* ATCC 6380 - by 56.4% (from 1.17 ± 0.01 to 0.51 ± 0.02), *P. aeruginosa* ATCC 27853 - by 67.9% (1.17 ± 0.01 to 0.42 ± 0.01), *E. coli* ATCC 25922 - by 69.8% (1.26 ± 0.01 to 0.38 ± 0.01),