

## 식이 중에 첨가한 Coenzyme Q<sub>10</sub>과 Vitamin E가 Adriamycin을 투여한 흰쥐의 간 지질대사에 미치는 영향

양경미 · 정영아 · 서정숙<sup>†</sup>

영남대학교 식품영양학과

### Effects of Dietary Coenzyme Q<sub>10</sub> and Vitamin E on Hepatic Lipid Metabolism in Adriamycin-Treated Rat

Kyung-Mi Yang, Young-Ah Joung and Jung-Sook Seo<sup>†</sup>

Dept. of Food and Nutrition, Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea

#### Abstract

The present study was designed to evaluate the effects of dietary coenzyme Q<sub>10</sub> and vitamin E on hepatic lipid metabolism changes in adriamycin(ADR)-treated rats. ADR treatment significantly increased the plasma levels of lipid peroxide in rats. But this increase was reduced by dietary supplementation of coenzyme Q<sub>10</sub> or vitamin E. Catalase and glutathione peroxidase activities were not greatly changed by ADR treatment, but the activities were significantly increased by dietary coenzyme Q<sub>10</sub>. There was a tendency of lower superoxide dismutase activity in ADR-treated rats. However, coenzyme Q<sub>10</sub> administration induced this enzyme activity. The contents of cholesterol and phospholipid in liver were elevated by ADR-treated. Dietary coenzyme Q<sub>10</sub> reduced the increased hepatic cholesterol content in ADR-treated rat.

**Key words :** lipid metabolism, adriamycin, vitamin E, coenzyme Q<sub>10</sub>

#### 서 론

항암제로 이용되고 있는 adriamycin (ADR)은 생체 내에서 oxyradical을 형성하여 지질과산화물을 유도함으로써 세포손상을 초래할 수 있는 것으로 보고되고 있다<sup>1)</sup>. 이러한 부작용에 대한 보호기전으로 생체에는 지질과산화물을 대사시키는 효소적 체계에 의한 방어기전을 가지고 있으며 이들이 ADR에 의한 oxyradical을 완화시킬수 있는 것으로 보고되고 있다<sup>2)</sup>. 또한 비효소

적 방어체계의 일부로서 항산화 기능을 가진 vitamin E와 이것과 유사한 구조를 가진 coenzyme Q<sub>10</sub>의 효과에 대한 관심이 대두되고 있다.

ADR에 의해 유도된 지질과산화 반응에서  $\alpha$ -tocopherol이 저해작용을 하는 것으로 보고되고 있는데<sup>3)</sup>, vitamin E는 생체막에서 유리기를 제거하는 가장 풍부하고 효과적인 포착제이며<sup>4)</sup>, 사람과 흰쥐의 경우 다른 조직에 비해 간과 지방조직에 vitamin E가 빠르게 축적되는 것으로 알려져 있다<sup>5)</sup>. Coenzyme Q<sub>10</sub>은 생체막에서의 유리기 생성량과 역비례 관계가 있는 것으로 보고되어져 있다<sup>6)</sup>. 이와 더불어 본 연구자들이 수행한 심장에서의 지질과산화 반응에 대한 선행된 연구에서도 coenzyme Q<sub>10</sub>의 항산화 작용 효과를 제시한 바 있다<sup>7)</sup>.

<sup>†</sup>To whom all correspondence should be addressed  
이 논문은 1991년도 영남대학교 학술연구 조성비의 지원에 의하여 수행되었음

또한 Novoselova 등은<sup>8</sup> 막의 coenzyme Q<sub>10</sub> 농도의 감소로 인하여 막 성분비 이상이 초래되며, 그 결과 막에서의 free radical에 대한 민감도가 증진되어 지질과산화 반응이 촉진된다고 보고하였다.

본 연구에서는 ADR 투여에 따른 간 지질 대사의 변화와 이에 대한 coenzyme Q<sub>10</sub>과 vitamin E의 급여로써 어떠한 영향을 주는가를 검토하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물 및 식이

실험동물은 이유한지 3일된 Sprague-Dawley종 흰쥐를 1주일간 적응시킨 후 체중에 따라 처리당 10마리씩 4군으로 임의 배치한 후 일정조건(온도 22±1°C, 습도 60±1%, 채광 8:00 AM~8:00 PM)에서 6주간 사육한 후 희생시켰다. ADR의 투여는 매주 일정시각에 일정량(2mg/kg)을 복강내 주사로 투여했다. 각 실험군에 대한 처리는 Table 1과 같이 대조군(C), ADR 투여군(AF), vitamin E 급여군(AE), coenzyme Q<sub>10</sub> 급여군(AQ)으로 구분하였다. 본 실험에 사용한 basal diet의 구성 성분은 Table 2에 나타내었다.

Table 1. Experimental design

Group	Diet composition	Treatment
C	Basal diet	Saline <sup>a</sup>
AF	Basal diet	ADR <sup>b</sup>
AE	Basal diet + Vitamin E <sup>c</sup>	ADR
AQ	Basal diet + Coenzyme Q <sub>10</sub> <sup>b</sup>	ADR

<sup>a</sup>0.5g of  $\alpha$ -tocopheryl acetate / kg of diet

<sup>b</sup>0.5g of coenzyme Q<sub>10</sub> / kg of diet

<sup>c</sup>2.0ml of saline / kg body weight / week

<sup>d</sup>0.1mg of adriamycin in saline / kg of body weight / week

### 생화학적 분석

실험식이로 6주간 사육한 흰쥐를 ether로 마취시켜 복부 대동맥에서 heparin을 처리한 주사기로 채혈한 다음 600 × g에서 10분간 냉장 원심분리하여 혈장을 분리하여 과산화지질 정량에 사용하였다. 간 조직은 0.9% saline으로 perfusion시킨 후 1mM EDTA를 포함한 0.25M sucrose로 여러번 세척하고 여과지로 수분을 완전히 제거시킨 다음 Mela와 Seitz의 방법을<sup>9</sup> 준하여 미토콘드리아 분획과 사이토졸 분획을 분리하였다.

지질과산화물의 측정은 Okawa 등의<sup>10</sup> 방법으로 하

Table 2. Composition of basal diet

Ingredient	Content (%)
Vitamin free-casein	23.5
Corn starch	40.4
Glucose	11.5
Sucrose	5.8
Soybean oil	10.0
$\alpha$ -cellulose	4.0
Mineral mixture <sup>a</sup>	3.5
Vitamin mixture <sup>b</sup>	1.0
DL-methionine	0.3

<sup>a</sup>Mineral mixture based on the pattern of Rogers and Harper (1965)<sup>11</sup> contained the following (g/100g Mixture) : CaCO<sub>3</sub> 29.29, CaHPO<sub>4</sub>(2H<sub>2</sub>O) 0.43, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 34.31, NaCl 25.06, MgSO<sub>4</sub>(7H<sub>2</sub>O) 9.98, Fe (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>) 0.623, CuSO<sub>4</sub>(5H<sub>2</sub>O) 0.156, MnSO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 0.121, ZnCl<sub>2</sub> 0.02, KI 0.0005, (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>(4H<sub>2</sub>O) 0.0025, Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>(5H<sub>2</sub>O) 0.0015

<sup>b</sup>100g of vitamin mixture contained the following :

Vitamin A acetate 50,000 IU, Vitamin D 10,000 IU, Vitamin E acetate 500mg, Vitamin K 500mg, Thiamin HCl 120mg, Pyridoxine HCl 800mg, Cyanocobalamin 0.05mg, Ascorbic acid 3,000mg, D-biotin 2mg, Folic acid 20mg, Calcium pantothenate 500mg, PABA 500mg, Niacin 600mg, Inositol 600mg, Choline chloride 20,000mg, Riboflavin 400mg

였고 표준용액으로는 1,1,3,3-tetraethoxypropane(TEP)을 사용하였다. 간 조직에 있어서의 catalase 활성도는 Aebi 방법을<sup>11</sup> 이용하여 1분동안 1 $\mu$ M의 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 분해시키는 catalase 활성도를 1 unit로 하였다. Glutathione peroxidase 효소 활성은 Paglia와 Valentine<sup>12</sup> 및 Lawrence와 Burk의 방법을<sup>13</sup> 준하여 측정하였다. 효소의 활성단위는 mg protein당 1분동안 산화되는 NADPH nM 수로 하였다. Superoxide dismutase(SOD) 활성도는 riboflavin의 photochemical 환원으로 생성된 O<sub>2</sub>에 의한 nitrobluetetrazolium(NBT)의 환원을 억제하는 정도로써 측정된 Winterbourn 등의 방법을<sup>14</sup> 사용하였다. 효소의 활성도는 검량곡선에서 산출하였으며 NBT의 최대환원을 50% 저지한 SOD의 양을 1unit로 하였고 단백질 농도를 기준으로 하여 SOD의 unit를 표기하였다. 간 조직에서의 지방산 조성변화는 Folch 등의 방법으로<sup>15</sup> 지질을 추출한 후 Metcalfe와 Schwarz의 방법을<sup>16</sup> 이용하여 BF<sub>3</sub>-methanol로 지방산을 methyl ester화 시켜 gas chromatography를 이용하여 지방산 조성을 분석하였다. 간 조직의 total lipid는 Folch 등의 방법에<sup>15</sup> 의하여 추출하였고, cholesterol은 Zlatkis 등의 방법으로<sup>17</sup>, phospholipid는 Eng 등의 방법으로<sup>18</sup> 분석하였다.

또한 triglyceride는 Mendez 등의 방법으로<sup>19)</sup> 분석하였다. 단백질 정량은 bovine serum albumin 표준단백질 용액을 사용하여 Lowry 등의 방법<sup>20)</sup>으로 측정하였다.

#### 통계처리

본 실험에서 얻어진 결과는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였고 각 처리군간의 평균치의 통계적 유의성은 Duncan's new multiple range test를 이용하여 검증하였다.

### 결과 및 고찰

#### 과산화지질 함량의 변화

Table 3과 같이 혈장에서의 과산화지질 함량 변화는 대조군에 비해 모든 처리군들에서 증가되었다. 이때 vitamin E와 coenzyme Q<sub>10</sub> 급여로 지질과산화물 함량이 유의적으로 감소되었으며, vitamin E가 coenzyme Q<sub>10</sub>보다 더 좋은 방어 효과를 나타내었다.

Pascoe는<sup>21)</sup> vitamin E가 ADR 독성에 대해 간 세포를 보호하며 이의 최대 방어는 세포의  $\alpha$ -tocopherol 농도에 직접적으로 의존한다고 주장하였다. 또한 이의 작용은 연쇄반응을 차단하는 지질 친화성 chain-breaking 항산화제이며, 이것은 막에 존재하여 수용성 물질보다 더 효율적으로 막의 산화적 손상을 억제한다고 보고하고 있다<sup>22)</sup>. 전자전달계의 조효소로서 미토콘드리아의 산화적 인산화에 중요한 역할을 한다고 알려져 있는<sup>23)</sup> coenzyme Q<sub>10</sub> 또한  $\alpha$ -tocopherol과 같은 정도로 지질 과산화 자극을 저해한다는 보고가 있다<sup>24)</sup>.

본 실험의 결과는 전보에서<sup>7)</sup> 심장 미토콘드리아에서 vitamin E 급여가 coenzyme Q<sub>10</sub> 급여보다 ADR에 의한 지질과산화물 함량의 감소에 더 좋은 효과를 나타낸 것과 같은 경향이었다.

#### 과산화지질 대사효소 활성도 변화

간에서 ADR 부여에 따른 catalase 활성도는 Table 3에 제시된 것과 같이 별다른 변화는 없었다. 이것은 심장에서의 실험결과와 유사하였으며<sup>25)</sup>, vitamin E의 급여군은 catalase 활성을 약간 증가시켰으나 유의적이지는 않았고 coenzyme Q<sub>10</sub> 급여군은 유의적인 활성 증가를 나타내었다.

Catalase는 간과 적혈구를 주로 하여 모든 동물 조직에서 발견되고 있으며, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 물로 환원시킴으로써 지질과산화에 의한 세포 손상을 방어하는 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>. Mimnaugh<sup>24)</sup>와 Babson 등은<sup>25)</sup> ADR을 투여시켜 과산화 반응을 유도했을 때 catalase가 과산화 억제에 별다른 영향을 미치지 못했다는 보고가 본 실험결과와 유사하였으나, Blakely 등은<sup>26)</sup> 옥수수 기름에 의해 유도된 지질과산화에 대한 방어로 catalase 활성도가 지방수준에 비례하여 감소된다는 본 연구와는 다른 결과를 보고하였다.

Glutathione peroxidase(GSH-Px) 활성은 ADR 부여에 의해 감소하는 경향이었는데, coenzyme Q<sub>10</sub>의 공급으로 활성의 감소가 억제되었다. 이 효소는 식이 요인에 의존하고 selenium과 vitamin E가 활성에 필요하며<sup>27)</sup> 간에서 생체막에 결합되어 있는 과산화 지질을 해독시키는 작용을 가지고 있다<sup>28)</sup>. Pascoe와 Reed는<sup>21)</sup> 토끼와 쥐에게 ADR을 투여했을 때 간에서 GSH-Px의 활성도가 현저히 감소하였고 그 독성이 완화되었다고 보고했는데, 본 실험에서도 같은 경향을 나타내었다. 또한 간에서 지질과산화물 생성이 증가함에 따라 GSH-Px 활성이 감소하였다는 Leibovitz의 보고와<sup>29)</sup> 이때 vitamin E 급여군에서는 별 변화가 없었다고 한 Sklan과 Donogue의 보고와도<sup>30)</sup> 일치하였다.

Table 3에 제시된 바와 같이 SOD 활성도는 대조군과 비교해 볼 때, ADR의 투여로 유의적으로 감소되었고, vitamin E 급여는 별 영향을 주지 못한 반면 coen-

Table 3. Effect of vitamin E and coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on plasma lipid peroxide level and hepatic lipid metabolizing enzyme activities in adriamycin-treated rats

Group	LPO*** (MDA n mole/ml)	SOD	Catalase unit/mg protein	GSH-Px
C	3.92 $\pm$ 1.64 ***	148.13 $\pm$ 58.00 <sup>a</sup>	0.97 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	41.20 $\pm$ 9.72 <sup>a</sup>
AF	9.07 $\pm$ 1.68 <sup>b</sup>	129.30 $\pm$ 44.53 <sup>a</sup>	0.88 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	36.28 $\pm$ 11.40 <sup>a</sup>
AE	4.63 $\pm$ 1.73 <sup>ab</sup>	137.99 $\pm$ 27.45 <sup>a</sup>	1.12 $\pm$ 0.99 <sup>a</sup>	37.12 $\pm$ 12.63 <sup>a</sup>
AQ	5.99 $\pm$ 1.13 <sup>b</sup>	207.93 $\pm$ 93.82 <sup>c</sup>	2.19 $\pm$ 1.27 <sup>b</sup>	47.53 $\pm$ 12.36 <sup>b</sup>

\*Values are mean  $\pm$  S.D.(n=10)

\*\*Means with the same letter are not significantly different (p<0.05)

\*\*\*LPO : TBA-reacting substances

zyme Q<sub>10</sub> 공급이 유의적인 효과를 나타내었다. 이와 같은 결과는 Liesuy와<sup>31)</sup> Sazuka의 보고에서<sup>32)</sup> ADR에 의해 유도된 지질과산화 반응에서 SOD의 활성이 감소 되었음을 나타내는 결과와 상통하는 것이다. SOD는 superoxide anion이 hydrogen peroxide로 변화되는 것을 촉매하는 효소로서 생체 이물질에 의해 변화가 일어나게 된다. Doroshow의 연구에서는<sup>33)</sup> ADR 투여로 산소 소비량이 증가되어 심장 세포질에서 superoxide 생성이 10배 이상 높아졌을 때 세포내의 SOD 활성이 유도되어 세포 및 조직 손상에 보호작용을 하게 된다고 하여 이를 뒷받침하고 있다.

이와같이 과산화지질대사 효소활성도의 변화는 coenzyme Q<sub>10</sub> 급여군이 ADR 단독급여군에 비해 유의적으로 증가된 결과를 나타내었다. 이는 coenzyme Q<sub>10</sub>이 과산화 방지에 직접적으로 작용함과 더불어 이들 효소들의 활성을 유도하여 방어하는 효과도 가지는 것으로 사료된다.

**지방산 조성의 변화**

간 미토콘드리아 분획의 지방산 조성 변화는 Table 4와 같다. Lauric acid(12:0), myristic acid(14:0), palmitic acid(16:0), stearic acid(18:0), linoleic acid(18:2) 그리고 arachidonic acid(20:4)가 90% 이상을 차지하고 있었고, 그 외 docosahexaenoic acid(22:6)의 소량으로 구성되어 있었다. ADR 같은 약물로 인한 미토콘드리아 손상은 막 구성 성분을 변화시켜 지방산 조성에 영향을 미친다는 보고가<sup>34)</sup> 있으나 본 실험에서는 ADR, coenzyme Q<sub>10</sub>이나 vitamin E 급여가 뚜렷한 변화를 나타내지 못하였다. 전보와<sup>7)</sup> Sazuka 등에<sup>35)</sup> 의한 연구에서 ADR에 의한 지질과산화 현상은 간에서보다 심장에서 더 높게 나타남을 관찰할 수 있었다.

**Table 4. Fatty acid composition of the liver mitochondria in adriamycin-treated rats (%)**

Fatty acid\Group	C	AF	AE	AQ
12:0	1.11	0.98	1.72	1.24
14:0	0.43	0.37	0.28	0.58
16:0	21.61	20.29	28.75	20.16
18:0	9.72	17.86	27.01	19.44
18:1	13.93	13.32	8.33	7.30
18:2	21.24	17.63	13.06	18.11
18:3	0.46	0.48	0.68	0.38
18:4	0.89	0.58	0.77	0.25
20:4	23.63	22.16	14.36	24.81
22:6	7.00	6.32	5.03	7.73
Total	100.02	99.99	99.99	100.00

**총 지질, triglyceride, cholesterol 및 phospholipid의 함량 변화**

간 조직의 지질 성분 변화는 총지질함량은 변화가 없었으나 triglyceride 함량이 ADR 단독 투여로 감소되었다. 또한 cholesterol 양은 ADR 투여로 유의적인 증가를 보여주었고 이때 coenzyme Q<sub>10</sub> 급여군에서 대조군 수준으로 감소되었다. Phospholipid는 ADR 투여군 모두에서 유의적인 증가를 나타내었다. 일반적으로 혈장 cholesterol과 triglyceride의 증가는 동맥경화증의 발생을 초래하는 중요인자로 알려져 있다. 간은 cholesterol의 분배작용 및 합성과 혈장 지단백의 재조절과 관련된 기관으로 이의 지질성분 변화는 중요한 의미를 갖는다고 볼 수 있다<sup>36)</sup>. Vitamin E 첨가급여는 혈장 triglyceride, total cholesterol 함량을 감소시킨다고 보고되고 있으며<sup>37)</sup> 본 실험에서는 vitamin E보다는 coenzyme Q<sub>10</sub> 급여에 의하여 cholesterol 함량이 유의적으로 감소되었다. 항산화 효과를 가진 vitamin들에 의한 동맥경화증의 예방은 지질과산화로 인한 지단백질들의 변화에 대하여 이들 vitamin들이 방어작용을 할 수 있기 때문에 설명될 수 있지만, 이러한 작용이외에도 항산화 vitamin들의 세포나 면역수준에서의 부수적 효

**Table 5. Effect of vitamin E and coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on total lipid, triglyceride, cholesterol and phospholipid contents in adriamycin-treated rat liver**

Group \ lipids	Total lipid	mg/g liver		
		Triglyceride	Cholesterol	Phospholipid
C	69.19 ± 15.43 ****	21.85 ± 3.79 <sup>b</sup>	11.13 ± 1.68 <sup>a</sup>	5.70 ± 1.00 <sup>a</sup>
AF	60.66 ± 10.09 <sup>a</sup>	17.46 ± 6.20 <sup>a</sup>	14.35 ± 2.81 <sup>b</sup>	6.35 ± 1.62 <sup>b</sup>
AE	64.17 ± 11.91 <sup>a</sup>	20.79 ± 6.52 <sup>b</sup>	12.51 ± 2.75 <sup>b</sup>	6.87 ± 1.06 <sup>b</sup>
AQ	56.45 ± 10.98 <sup>a</sup>	18.01 ± 3.82 <sup>b</sup>	10.91 ± 1.98 <sup>a</sup>	7.28 ± 0.98 <sup>b</sup>

\* Values shown are mean ± S.D.(n=10)

\*\*Means with the same letter are not significantly different (p<0.05)

과를 배제할 수는 없는 것으로 보고되고 있다<sup>38)</sup>.

## 요 약

Adriamycin(ADR)에 의해 유도된 지질과산화로 인한 세포손상에 대한 vitamin E 및 coenzyme Q<sub>10</sub>의 효과를 검토하기 위하여 이종 Sprague-Dawley 흰쥐를 4군(대조군, coenzyme Q<sub>10</sub>과 vitamin E 무첨가군, coenzyme Q<sub>10</sub> 급여군, vitamin E 급여군)으로 나누어 6주간 사육하였다. 대조군을 제외한 모든 실험군에게 매주 1회씩 일정시각에 ADR(2mg/kg)을 복강주사하였다. 혈장에서의 지질과산화물 함량, 간 cytosol의 지질과산화물 대사 효소활성도, 간 미토콘드리아의 지방산 조성 과 간 지질함량을 측정하였다. 혈장에서의 지질과산화물 함량은 대조군에 비해서 모든 처리군에서 증가되었으나 vitamin E와 coenzyme Q<sub>10</sub>의 급여로 유의적인 감소를 나타내었다. Catalase와 GSH-Px 활성도는 ADR 투여로 크게 변화되지 않았으나 coenzyme Q<sub>10</sub>의 급여로 그 활성이 유의적으로 증가되었다. SOD 활성도는 ADR 투여로 유의적인 감소를 나타내었으며 coenzyme Q<sub>10</sub> 공급만이 그 활성도를 크게 유도하였다. 간 지질함량의 변화는 ADR 투여로 대조군에 비해 cholesterol과 phospholipid 양이 증가되었고, cholesterol함량에 있어서는 coenzyme Q<sub>10</sub> 급여로 억제효과를 나타내었다.

## 문 헌

- Mimnaugh, E. G., Trush, M. A. and Gram, T. E. : Stimulation by adriamycin of rat heart and liver microsomal NADPH-dependent lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 2797(1981)
- Dormandy, T. L. : Free-radical oxidation and antioxidants. *Lancet*, **1**, 647 (1978)
- Okamoto, K. and Ogura, R. : Effects of vitamins on lipid peroxidation and suppression of DNA synthesis induced by adriamycin in Ehrlich cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **31**, 129(1985)
- Mascio, P. D., Murphy, M. E. and Sies, H. : Antioxidant defense systems : The role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 194s(1991)
- Chung, E. J., Park, Y. M. and Lee, Y. C. : Effects of dietary polyunsaturated fatty acid and vitamin E supplementation vitamin E levels of serum, liver and brain in chicks at different ages. *Korean J. Nutr.*, **22**, 209(1989)
- Davies, K. J. A. and Hochstein, P. : Ubiquinone radicals in liver : Implications for a mitochondrial Q cycle in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **107**, 1292(1982)
- Seo, J. S., Yang, K. M. and Jung, Y. A. : Effects of dietary coenzyme Q<sub>10</sub> and vitamin E on lipid peroxidation in adriamycin-treated rat. *J. Korean Soc. Food Nutr.*, **20**, 320(1991)
- Novoselova, E. G., Kolomyitseva, I. K., Obolnikova, E. A., Samokhvalov, G. I. and Kuzin, A. M. : The role of ubiquinones in the regulation of lipid peroxidation of lipid metabolism in rat thymocytes. *Bull. Exp. Biol. Med.*, **4**, 440(1985)
- Mela, L. and Seitz, S. : Isolation of mitochondria with emphasis on heart mitochondria from small amounts of tissue. *Methods in Enzymology*, **55**, 39 (1979)
- Okawa, H., Ohish, N. and Yagi, K. : Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.*, **95**, 351(1979)
- Aebi, H. : Catalase. In "Methods of enzymatic analysis" Hans Ulrich Bergmeyer (eds.), p.673(1974)
- Paglia, D. E. and Valentine, W. N. : Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.*, **70**, 158(1967)
- Lawrence, R. A. and Burk, R. F. : Glutathione peroxidase activity in selenium deficient rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **71**, 952(1976)
- Winterbourn, C. C., Hawkins, R. E., Brian, M. and Carrell, R. W. : The estimation of red cell superoxide dismutase activity. *J. Lab. Clin. Med.*, **85**, 337(1975)
- Folch, J., Lees, M. and Sloane-Stanley, G. H. : A simple method for the isolation and purification of total lipids from source. *J. Biol. Chem.*, **226**, 497(1957)
- Metcalfe, L. D. and Schwitz, A. A. : The rapid preparation of fatty acid esters for gas chromatographic analysis. *Anal. Chem.*, **33**, 363(1961)
- Zlatkis, A. and Zak, B. : Study of new cholesterol reagent. *Anal. Biochem.*, **29**, 143(1969)
- Eng, L. F. and Noble, E. P. : The maturation of rat brain myelin. *Lipids*, **3**, 157(1968)
- Mendez, J., Franklin, B. and Gahagan, H. : Simple manual procedure for determination of serum triglycerides. *Clin. Chem.*, **21**, 768(1975)
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. T. : Protein measurement with the folin-phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265(1951)
- Pascoe, G. A. and Reed, D. J. : Vitamin E protection against chemical-induced cell injury. II. Evidence for a threshold effect of cellular  $\alpha$ -tocopherol in prevention of adriamycin toxicity. *Arch. Biochem. Biophys.*, **256**, 159(1987)
- Niki, E. Y., Yamamoto, E. K. and Sato, K. : Membrane damage due to lipid oxidation. *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 201s(1991)
- Crain, F. L. : Physiological coenzyme Q<sub>10</sub> function and pharmacological reactions. In "Biochemical and

- clinical aspects of coenzyme Q<sup>10</sup>*, Folkers, K. and Yamamura, Y. (eds.), Elsevier, Amsterdam, 5, 3(1977)
24. Mimnaugh, E. G., Trush, M. A., Bhatnagar, M. and Gram, T. E. : Enhancement of reactive oxygen-dependent mitochondrial membrane lipid peroxidation by the anticancer drug adriamycin. *Biochem. Pharma.*, **34**, 847(1985)
  25. Babson, J. R., Abel, N. S. and Reed, D. J. : Protective role of the glutathione redox cycle against adriamycin-mediated toxicity in isolated hepatocytes. *Biochem. Pharma.*, **30**, 2299(1981)
  26. Blakley, S. R., Slaughter, S. R., Adkin, J. and Knight, E. V. : Effects of  $\beta$ -carotene and retinyl palmitate on corn oil-induced superoxide dismutase and catalase in rats. *J. Nutr.*, **118**, 152(1988)
  27. Chow, C. K., Reddy, K. and Tappel, A. L. : Effect of dietary vitamin E on the activities of the glutathione peroxidase system in rat tissues. *J. Nutr.*, **103**, 618 (1973)
  28. Little, C. and O'Brien, P. J. : An intracellular GSH-peroxidase with a lipid peroxide substrate. *Biochem. Biophys. Res. Common.*, **31**, 145(1968)
  29. Leibovitz, B., Hu, M. L. and Tappel, A. L. : Dietary supplements of vitamin E,  $\beta$ -carotene, coenzyme Q<sub>10</sub> and selenium protect tissues against lipid peroxidation in rat tissue slices. *J. Nutr.*, **120**, 97(1990)
  30. Sklan, P. and Donogue, S. : Vitamin E response to high dietary vitamin A in the chick. *J. Nutr.*, **112**:759 (1982)
  31. Llesuy, S. F. and Arnaiz, S. L. : Hepatotoxicity of mitoxantrone and doxorubicin. *Toxicology*, **63**, 187 (1990)
  32. Sazuka, Y., Tanizawa, H. and Takino, Y. : Effect of adriamycin on the activities of superoxide dismutase, glutathion peroxidase and catalase in tissue of mice. *Jpn. J. Cancer Res.*, **80**, 89(1989)
  33. Doroshow, J. H., Locker, G. Y. and Myers, C. E. : Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites. Alterations produced by doxorubicin. *J. Clin. Invest.*, **65**, 128(1980)
  34. Goormaghtigh, E., Chatelain, P., Caspers, J. and Ruyschaert, J. M. : Evidence of a complex between adriamycin derivatives and cardiolipin : Possible role in cardiotoxicity. *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 3003(1980)
  35. Sazuka, Y., Yoshikawa, K., Tanizawa, H. and Takino, Y. : Effect of doxorubicin on lipid peroxide levels in tissues of mice. *Jpn. J. Cancer Res.*, **78**, 1281(1987)
  36. Mirai, K., Nakano, T., Katayama, Y. and Amagase, S. : Serum cholesterol levels and the ratio of polyunsaturated to saturated fatty acid as and indicator of lipid metabolism in rat liver. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **31**, 279(1988)
  37. Chen, L. H., Liao, S. and Packett, L. V. : Interaction of dietary vitamin E and protein level or lipid source with serum cholesterol in rats. *J. Nutr.*, **102**, 729 (1972)
  38. Gey, K. F. : Lipids, lipoproteins and antioxidants in cardiovascular dysfunction. *Cardiovascular Dysfunction*, **18**, 1041(1990)
  39. Rogers, Q. R. and Harper, A. E. : Amino acid diets and maximal growth in the rat. *J. Nutr.*, **87**, 267(1965) (1992년 6월 3일 접수)