예 방 의 학 회 지 : 제 2 2 권 제 1 호
Korean J. of Preventive Medicine
Vol. 22, No. 1, March 1989

고압산소환경이 신생 및 성숙백서의 폐 superoxide dismutase 활성도에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

서울대학교 의과대학 예방의학교실

안 형 식·조 수 헌·윤 덕 로

서울대학교 의과대학 약리학교실

이 동 율·김 용 식

= **Abstract** =

Effect of Hyperbaric Oxygenation on Pulmonary Superoxide Dismutase Activity in Neonatal and Adult Rats

Hyeong Sik Ahn, Soo-Hun Cho, Dork Ro Yun

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Dong Ryool Lee, Yong Sik Kim

Department of Pharmacology, College of Medicine Seoul National University, Seoul, Korea

To investigate the effect of hyperbaric oxygenation on superoxide dismutase activity, neonatal rats (7-10 days old) and adult rats (approximately 100 days old) were continuously exposed to hyperbaric oxygen environment of 2.4ATA for 8 hours and their superoxide dismutase activity were measured. Neonatal rats, all survived through exposure, showed significant increases in the pulmonary superoxide dismutase activity at immediately and 24 hours after exposure.

Adult rats, whose 8 hour survival rates were 14%, did not show any significant increase in the activity of pulmonary superoxide dismutase as compared to the control adult rats. These findings are indicating that increased tolerance to oxygen toxicity in neonatal animals during exposure may be attributed to the increase in activity of superoxide dismutase in neonatal rats.

Ⅰ. 서 론

산소는 생명현상 유지에 있어서 필수적인 가스이지만 체내에 과도하게 흡입하면 독성을 나타내게 된다. 특히 최근에 이르러 고압산소 요법의 적용질환이 확대되어 일산화탄소중독, 감압병의 치료 이외에도 방사선 조사에 의한 조직괴사, 연조직의 감염증 등에 광범위하게 사용됨에 따라 고압산소 환경하에서 나타나는 산소중독이 중요한 의학적 문제로 대두되고 있으며, 실제로 어느 고압산소 치료 센터에서는 치료회수 기준으로 약 1%의 급성산소중독의 발생을 보고하고 있다.

* 이 논문의 일부는 1988학년도 서울대학교의과대학 조교 연구비 보조로 이루어졌음.

산소중독의 발생기전으로는 효소계의 비활성화, 내분비계의 이상 등이 주장되어 왔으나 세포 단위에서 생성되는 유리산소기(oxygen free radical) 특히 superoxide anion (O_2^-)의 생성이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다(Frank등, 1980).

Superoxide anion은 산소분자에서 하나의 전자가 환원되어 생기며 산소로 인한 세포손상을 촉발하는 역할을 한다. 산소분압에 비례하여 생성되는 superoxide anion은 세포막의 불포화지방산과 반응하여 일련의 과산화 과정을 일으키며 이 과정에서 생성된 hydrogen peroxide(H_2O_2), hydroxyl radical(OH^-)등의 산물과 함께 세포막, 효소, 핵산등에 손상을 주는 것으로 알려져 있다. 이러한 superoxide anion은 매우 불안정하여 적은 농도로도 세포에 위해를 줄 수 있으나 산소를 흡입하는 생체내에는 superoxide dismutase라는 효소가 있어 이 유리산소기를 적은 독성을 갖는 물질로 변환 시킴으로써 생체를 보호하는 작용을 하고 있다.

Superoxide dismutase는 산소를 이용하는 미생물과 포유류등 모든 동물에 분포하고 있으며 다음의 반응과정을 통하여 superoxide anion을 제거한다.

$$2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

산소중독과 superoxide dismutase의 관계에 관하여서는 실험동물에 이효소를 투여하거나(Yusa, 등 1984) 외부의 자극을 통하여 실험동물 내부에서 이 효소의 활성도가 증가되었을 때(Grapo 등, 1974 ; Kimball 등, 1976) 산소중독에 대한 내성이 증가한다는 사실등에 비추어 이 효소가 산소중독으로부터 생체를 보호함에 있어 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다.

산소중독을 유발할 수 있는 전제조건인 과산소 상태에 폭로되었을때 생체내부에서 superoxide dismutase 활성도의 변화여부에 대하여서도 부분적으로 몇 가지 점들이 알려져 있다. Hassan 등(1977)은 Escherichia coli 와 Streptococcus fecalis등 호기성 세균에 95%이상의 산소를 주었을 때 superoxide dismutase의 활성도가 증가함을 관찰하였고 Gregory 등(1974)은 유핵세포인 Saccharomyces cervisialis를 과산소 상태에서 배양할 경우 역시 활성도가 증가되는 현상을 확인하였다.

한편 포유동물을 이용한 몇편의 연구 결과 (Crapo 등 1974, Kimball 등 1976 ; Crapo 등 1980)에서 85%의 산소를 투여한 백서폐의 superoxide dismutase 활성도는 뚜렷이 증가하였으나 100% 산소를 흡입한 군에서는 3일간의 폭로에도 증가가 없거나 감소하는 경향을 보였다. 이와같이 포유동물에 있어서는 과산소상태가 superoxide dismutase의 합성에 미치는 영향과 현상이 완전히 구명되지 않고 있다. 또한 높은 산소분압으로 인하여 산소중독의 가능성이 큰 고압산소 환경에서 superoxide dismutase의 활성도는 어떠한 변화를 보이는가 하는 의문이 제시되고 있다.

생체의 산소중독에 대한 내성은 외부에서 항산화제등의 약제를 투여하거나 고농도의 산소에 간헐적으로 폭로되는 경우에 증가하며, 연령에 따라서도 상이한 것으로 알려져 있다. 즉 미성숙한 동물들이 성숙한 것에 비하여 산소중독에 의한 폐손상에 대하여 강한 내성을 보인다(Clark 등, 1974 ; Frank 등, 1977 ; Frank 등, 1978).

이에 비추어 superoxide dismutase 같은 항산화 효소의 합성도 연령에 따라 차이가 있을 것이라 짐작할 수 있으나 이런 현상이 초래되는 생화학적인 기전이 뚜렷이 밝혀져 있지는 않다. Frank 등(1977)은 대기에서 100%의 산소에 24시간 폭로된 신생백서의 폐에서 superoxide dismutase활성도가 증가한 사실을 보고하였으나 단시간에 산소중독이 유발되는 고압산소환경하에서의 변화에 대해서는 보고된 바 없다.

따라서 본 연구에서는 치료목적으로 널리 쓰이는 2.4기압의 고압산소 환경에 신생 및 성숙백서군을 8시간 폭로시켜 산소중독의 지표로서 사망현상을 관찰하고 폭로후 즉시 및 24시간 경과후 양군의 폐 superoxide dismutase 활성도의 변화를 측정하여 증가 여부를 알아보고 성숙도에 따라 상이한 산소중독 감수성을 보이는 현상 및 그 기전의 일단을 구명함을 연구의 목적으로 하였다.

II. 연구재료 및 방법

1. 연구재료

1) 실험동물

성숙백서는 Sprague-Dawley계의 수컷백서를 서울의대 동물실에서 8주이상 동일한 조건에서 사육한 것 중 생후 100－120일이고, 체중이 300－350g에 도달한 것으로 하였다. 신생백서는 암컷과 수컷을 1 : 1로 혼사시켜 임신한 백서를 사육분만한 후 생후 7－10일 되는 수컷을 사용하였다.

2) 시약

Xanthine, xanthine oxidase, cytochrome-C, bovine se-

rum albumin 등은 미국 Sigma 회사 것을 사용하였고 sucrose, potassium cyanide, potassium chloride등은 미국 Merck사의 제품을 구입하여 사용했다.

2. 연구방법

1) 실험설계

실험은 평압대기 폭로군으로 신생 및 성숙백서 5마리씩을 대조군으로 하고 실험군으로 신생백서 35마리, 성숙백서 20마리를 절대기압 2.4기압의 고압산소환경에 8시간 동안 폭로하여 각군의 사망율을 관찰하였으며 신생 및 성숙백서 5마리씩을 무작위추출하여 폭로후 즉시 그리고 24시간 경과후 폐의 superoxide dismutase 활성도를 측정하였다(Fig 1).

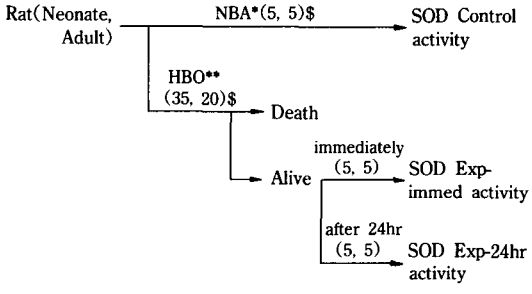

Fig 1. Experimental design
* : Normobaric aeration
** : Hyperbaric oxygenation for 24hr at 2.4 ATA
$: numbers in parenthesis are number of neonatal and adult rats, respectively

2) 고압산소 폭로

직경 30cm, 길이 80cm, 두께 1cm의 원통형 아크릴 수지로 제작된 실험용 고압산소장치를 사용하였다. 실험장치내의 산소농도를 98 vol.% 이상으로 유지하기 위하여 1기압내에서 100% 산소를 5분동안 장치내로 계속 유입관류시켰으며 그후 분당 1기압씩 가압하여 2.4기압에 도달한 후에도 압력을 유지하면서 산소를 분당 3 L씩 계속 유입시켰다. 폭로가 완료된 후에는 급격한 압력감소로 인한 장애를 방지하기 위하여 분당 1기압씩 서서히 감압하였다.

3) 사망의 관찰

산소중독에 대한 감수성의 지표로서 사망율을 종속변수로 사용하였는데(이승규, 1986 ; 이상일, 1986) 폭로가 시작된 이후 장치내의 실험동물의 행동, 호흡상태를 관찰하여 운동성 소실 및 호흡정지를 보인 백서중 실험종료후 촉진으로 심정지가 확인된 백서를 사망한 것으로 간주하여 사망율을 산출하였다.

4) 효소액의 추출

폭로실험종료후 각 실험군에서 5마리씩을 무작위 추출하여 폭로후 즉시 및 24시간 실온방치시킨 백서를 척추탈골로 희생시킨 후 양쪽 폐를 폐문부에서 절단하여 기관과 동, 정맥을 제거하고 생리식염수로 4-5회 반복하여 혈구를 제거하였다. 세척된 폐 일정량(5 *gm*)을 취하여 미리 냉각시킨 0.1 mM EDTA를 함유한 5 mM 인산염 완충액(pH 7.8)을 4배 용량 가한 후 Teflon pestle homogenizer로 3분간 homogenize 하여 homogenate를 만들었다. 이를 Sorval refrigerated centrifuge로 0°C에서 700 G 로 5분간 원심분리하여 핵분획을 제거하였다. 상층액을 다시 14,000 G로 15분간 원심분리하여 세포질과 mitochondria 분획을 얻었다.

이와같이 하여 얻은 상층액을 0.25 M sucrose를 함유한 10 mM 인산염 완충액에 부유시킨 후 15,000 G에서 15분간 원심분리하여 상층액을 제거하였으며, 이와 같이 2회 반복 세척하여 mitochondria를 정제하였다. 정제된 mitochondria는 0.1 mM EDTA를 함유한 50 mM 인산염 완충액(pH 7.8) 5배 용량에 부유시켰다. 이 mitochondria 부유물을 동결 및 융해를 2회 반복한 후 ultrasonicator (Quiley-Rochester, 125 watts)로 4°C에서 5분간 sonicate하고 20,000 G에서 60분간 원심분리하여 상층액을 수집하였다. 이와같이 얻은 상층액을 효소액으로 사용하였다.

5) 효소 활성도의 측정

Superoxide dismutase 활성도는 xanthine과 xanthine oxidase의 존재하에 생성되는 superoxide에 의하여 ferricytochrome-C의 환원을 억제시켜주는 반응원리에 의하여 측정하였다 (McCord 등, 1969 ; Crapo 등, 1978). 즉 3 ml 용량의 cuvette에 0.1 mM EDTA를 함유한 50 mM 인산염 완충액(pH 7.8) 2.3 ml, 0.1 mM ferricytochrome-C 0.3 ml 및 0.5 mM xanthine 0.3 ml 그리고 추출한 효소액 0.1 ml씩을 각각 가한 후 잘 혼합하고 25°C 물 중탕에서 내용물이 평형을 이루게 하였다.

이 cuvette에 0.1 ml의 xanthine oxidase를 가하고 파장 550 nm에서 흡광도의 증가되는 속도를 측정하였다. 이때

흡광도의 증가가 매분당 0.020 이 되도록 xanthine oxidase의 농도를 조정하였다. 또한 다른 cuvette에는 앞에서와 같은 조건으로 하되 단지 효소액만을 첨가하지 않고 흡광도의 변화속도를 측정하였다. 위와 같은 반응조건에서 ferricytochrome-C의 환원속도를 50% 억제시키는 때의 효소의 양을 1 unit로 하였다. 효소액의 단백질을 Lowry법으로 측정하여 단백질 단위당 효소의 unit를 효소의 활성도로 하였다.

6) 자료의 분석

사망율은 Kaplan-Meier법에 의하여 계산하였고, 실험군 간의 사망율 비교에는 log rank 법을 사용하였다. 각 군간의 효소의 활성도의 비교에 쓰인 통계기법은 비모수검정법인 Kruskal-Wallis법이다.

III. 결 과

1. 사망율

성숙백서에서는 대조군의 사망예는 없었고 폭로군인 경우 폭로 4시간이후부터 사망이 나타나기 시작하여 총 폭로시간인 8시간동안에 20마리중 7마리가 사망하여 8시간 사망율은 14 %였다. 신생백서의 경우 양군 모두 사망례가 없었으며 성숙백서와 신생백서 폭로군간의 사망율은 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$) (Fig. 2).

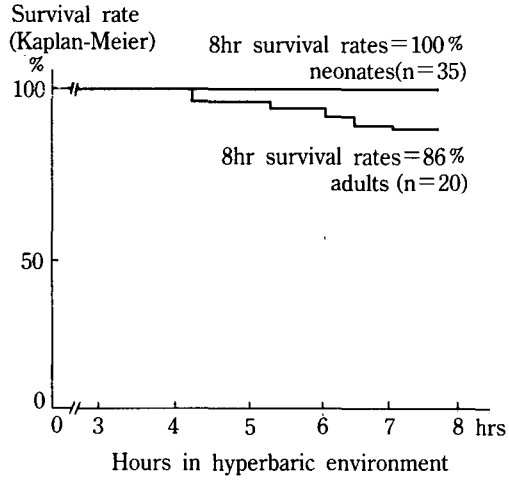

Fig. 2. Survival rates in neonatal and adults rats exposed to hyperbaric oxygenation for 8 hours

2. 폐 superoxide dismutase 활성도

성숙백서에서는 대조군, 폭로후 즉시 희생군, 폭로후 24시간 경과후 희생군의 superoxide dismutase 활성도는 각각 평균 0.96, 1.04, 1.05 unit/mg protein 으로서 각 군간의 유의한 차이가 없었는데 반하여, 신생백서의 경우에는 대조군의 0.86 units/mg protein 에 비해 폭로후 즉시, 24시간 경과후 희생군은 1.32, 1.78 units/mg protein 으로 유의한($p<0.05$) 증가를 보였고 증가폭은 시간이 경과함에 따라 커지는 경향을 보였다(Table 1).

Table 1. Pulmonary superoxide dismutase activity in neonatal and adult rats exposed to hyperbaric environment

Experimental group	Superoxide dismutase activity(unit/mg prot)	
	Neonate (*n*%5)	*Adult*# (*n*%5)
Control	0.81 ± 0.08	0.96± 0.05
Exp-immed$	1.32*± 0.19	1.04± 0.37
Exp-24hr$$	1.78*± 0.09	1.05± 0.30

* statistically significant compared to control by Wilcoxon rank sum test($p<0.05$)

\# statistically non significant by Kruskal-Wallis test ($p<0.05$)

$ sacrificed immediately after exposure

$ $ sacrificed at 24hr after exposure

IV. 고 찰

Superoxide dismutase의 분자량은 34,000 으로서 2가지 종류의 효소가 있음이 알려져 있는데 이중 하나는 mitochondria에서 분리되는 망간을 함유한 것이며 다른 하나는 유핵세포의 세포질에서 분리되는 구리와 아연을 함유한 superoxide dismutase이다. 이들 두 효소는 그 이화학적인 성질이 서로 달라 cyanide 및 ethanol-chloroform 혼합액의 처리에 대하여 상반된 반응을 보인다. 즉 구리와 아연을 함유한 superoxide dismutase는 cyanide에 의하여 활성이 억제되나 망간을 함유한 이 효소는 억제되지 않는다.(Weisiger 등, 1973).본 실험에서는 흰쥐의 폐조직에서 mitochondria를 추출하고 cyanide를 사용하여 망간을 함유한 superoxide dismutase 의 활성도를 측정하였는바, Stevens등(1977), Kimball등(1976)의 실험에서 산소에 폭로된 생체에 있어 활성도가 증가된 superoxide dismutase 는 mitochondria에 있는 망간을 함유한 것이었음을 볼 때 본 실험에서 측정한 효소도 실험동물내의 증가양상을 반영하였다고 할 수 있다. 망간을 함유한 su-

peroxide dismutase활성도 측정방법은 본 실험에서 이용한 xanthine-xanthine oxidase에 의해 생성되는 superoxide anion을 억제시키는 효소의 성질을 이용한 것 이외에 pyrogallol을 이용하는 방법, epinephrine 이 adrenochrome을 산화시키는 원리를 이용하는 방법등이 있으나 기존의 연구결과를 볼 때 생체내 변화 반영에 무리는 없다고 생각한다.

본 실험의 폭로 도중 사망을 보인 성숙백서는, 비슷한 조건의 기존의 연구결과(임현술, 1986 ; 황성주, 1987)를 볼 때 산소중독에 의한 것이라고 할 수 있다. 실험조건하에서 superoxide dismutase 활성도가 대조군에 비해 유의한 변화를 보이지 않은 현상은 Crapo 등(1978), Kimball 등(1976)이 3일간 100% 산소에 노출한 백서에서 폐의 superoxide dismutase의 별다른 변화를 관찰하지 못했고 Keele등(1972)이 6기압하에서의 1시간 고압산소폭로에서도 별다른 차이를 보이지 않은 것을 관찰한 현상과 부합된다. 본 실험의 고압산소환경에서 생체내의 superoxide anion이 상당량 증가하였을 것임에도 성숙백서에서 superoxide dismutase 활성도가 증가하지 않은 것은, 폭로기간 효소가 유도되기에는 그 시간이 짧았을 가능성은 있으나, 단시간내에 고농도의 산소흡입으로 인하여 생체가 위협을 받는 상황에서도 효소유도기전이 작동하지 않거나 존재치 않는다고 할 수 있다. 그러나 이같은 사항을 확인하기 위해서는 시간 및 압력등을 변화한 다양한 폭로조건에서의 확인이 필요할 것이다.

신생백서가 산조중독에 대하여 저항력이 크다는 것은 널리 알려져 있으나 그 기전에 대해서는 규명되어 있지 않다. 본 실험에서 신생동물에 있어서 폭로후 superoxide dismutase의 활성도가 유의하게 증가한 것은 생체내에서 일어나는 산소중독에 대한 강한 내성기전의 일부가 이 효소의 활성도 증가에 의한 것이라고 해석된다. 이것은 대기압에서 95% 이상의 산소를 이용하여 신생백서를 폭로한 후 superoxide dismutase를 측정한 Stevens등(1977), Yam등(1978)의 연구결과와 일치한다. 또 효소활성도 증가가 폭로후 1일간 경과한 군에서 더 큰 증가를 보인 것은 효소의 합성에 소요되는 시간이 필요한 것으로 여겨지며 이것은 앞의 연구들에서도 폭로후 24시간에서 최대활성도를 관찰한 결과와도 부합한다. 그러나 폭로후 즉시 활성도를 측정한 군에서도 유의하게 증가한 현상을 볼 때 신생백서에서는 효소합성이 매우 신속하게 이루어진다고 할 수 있다.

이상에서 superoxide dismutase가 산소중독으로 부터 생체를 보호하는 데 있어 중요한 역할을 한다고 여겨진다. 그러나 이런 결과가 산소중독에 대한 효소계작용의 전부라고 할 수는 없고 기타 Glutathione peroxidase, catalase등의 항산화효소의 역할에 관한 연구도 이루어져야 할 것이다. 한편 Crapo등(1980)은 superoxide dismutase 활성도가 증가한 폐에서의 조직학적 소견을 관찰하여 Type II 세포가 증식했음을 관찰한 바 있는바 신생백서의 경우에서도 이러한 조직학적인 연구도 차후 수행되어야 할 것으로 믿는다.

V. 결 론

고압산소 환경하에서 신생 및 성숙백서의 폐 superoxide dismutase 활성도의 변화를 보기 위하여 치료목적으로 쓰이는 고압산소요법의 한계압력인 2.4기압에 8시간동안 신생백서 35마리, 성숙백서 20마리를 폭로하여 사망율을 관찰하고 폭로후 즉시 및 24시간 경과후 폐의 superoxide dismutase의 활성도를 측정하여 다음의 결론을 얻었다.

1. 신생백서는 폭로도중 사망례가 없었으며 성숙백서는 폭로에 의해 14%의 8시간 사망율을 보였다.
2. 신생백서의 폭로후 즉시 그리고 24시간 경과후 폐 superoxide dismutase활성도는 평균 1.32, 1.78 units/mg prot으로서 대조군의 0.81 units/mg prot에 비하여 유의하게 증가하였다.
3. 이에 반해 성숙백서의 실험군에서의 폐 superoxide dismutase활성도는 대조군에 비하여 유의한 변화가 없었다.
4. 이러한 신생 및 성숙백서의 폐 superoxide dismutase활성도의 차이는 산소중독에 대한 내성이 생화학적인 기전과 연관이 있을 것으로 여겨지나, 그 실체에 대해서는 다른 효소계나 조직학적인 연구가 앞으로 수행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

권종만, 이동욱, 이희성. 사람 태반 미토콘드리아의 superoxide dismutase의 정제 및 성상. 중앙의대지 *1983; 8: 1-11*

이광재, 권년수, 이동욱, 이희성. *Phenylhydrozine* 으로 유발된

빈혈에 대한 방어기전으로서의 *superoxide dismutase*의 역할. 중앙의대지 *1983; 8: 219-229*

이상일. *Glutathione*과 *Vitamine E*가 산소중독에 미치는 효과에 관한 실험적 연구. 석사학위논문. 서울, 서울대학교대학원, *1986,* 쪽 *1-27*

이승규. 산소중독에 대한 *Vitamine E*의 보호효과에 관한 실험적 연구. 박사학위논문. 서울, 서울대학교대학원, 쪽 *1-31*

이증연, 권년수, 이희성. 마우스장기에서의 *superoxide dismutase*의 분포. 중앙의대지 1983; 8: 87-95

임현술, 산소중독에 대한 *Glutathione*과 *Chlorpromazine*의 보호효과에 관한 실험적 연구. 박사학위논문. 서울, 서울대학교대학원, *1986,* 쪽*1-31*

황성주. 산소중독에 대한 *MALTOL*의 보호효과에 관한 실험적 연구. 박사학위논문. 서울, 서울대학교대학원, *1987:* 쪽 *1-39*

Autor AP, Frank L, Roberts RJ. *Developmental characteristics of pulmonary superoxide dismutase: Relationship to idiopathic respiratory distress syndrome. Pediat Res 1976; 10: 154-158*

Clark JM, Lambertsen CJ: *Pulmonary oxygen toxicity: A review. Pharm Reviews 1971; 23: 38-133*

Crapo JD, Barry BE, Foscue HA, Shelburne J. *Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposures to lethal and adaptive doses of oxygen. Am Rev Resp Dis 1980; 122: 123-143*

Crapo JD, McCord MM, Fridovich I. *Preperation and assay of superoxide dismutase in "Methods in Enzymology" Fleischer S and Packer L(ed). Academic Press, L III, 1978, 382-392*

Crapo JD, Tierney DF. *Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. Am J Physiol 1974; 226(6): 1401-1407*

Frank L, Autor AP, Roberts RJ. *Oxygen therapy and hyaline membrane disease: The effect of hyperoxia on pulmonary superoxide dismutase activity and the mediating role of plasma or serum. J Pediat 1977; 90(1): 105-110*

Frank L, Bucher JR, Roberts RJ. *Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species. J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 1978; 45(5): 690-704*

Frank L, Massaro D. *Oxygen toxicity. J Am Med 1980; 69: 117-126*

Frank L, Wood DL, Roberts RJ. *Effect of diethyldithiocarbamate on oxygen toxicity and lung enzyme activity in immature and adult rats. Biochem Pharmacol 1978; 27: 251-254*

Gregory EM, Fridovich I. *Induction of superoxide dismutase by molecular oxygen. J Bacteriol 1973; 125: 543-548*

Hassan HM, Fridovich I. *Enzymatic defenses against the toxicity of oxygen and of streptionigrin in Escherichia coli. J Bacteriol 1977; 129: 1574-1583*

Keel BR, McCord JM, Fridovich I. *Superoxide dismutase from Escherichia coli. B (A new manganase-containing enzyme). J Biol Chem 1970; 245: 6176-6181*

Kimball RE, Reddy K, Peirce TH, Schwartz LW, Mustafa MG, Cross CE. Oxygen toxicity: *augmentation of antioxidant defense mechanisms in rat lung. Am J Physiol 1976; 230(5): 1425-1431*

McCord JM, Fridovidh I. *Superoxide dismutase. Enzymatic function of erythroprem (hemocuprem). J Biol Chem 1969; 244: 6049-6055*

Polgar G et al. *The effect of chronic exposure to 100% oxygen in newborn mice. Am J Med Science 1986; 110-117*

Rettermeiner PA, Gresham B., Myers RAM. *The incidence of acute oxygen toxicity in a clinical setting. Undersea Biomedical Research. 1985; 12(1): 50-51*

Stevens JB, Autor AP. *Induction of Superoxide dismutase by oxygen in neonatal rat lung. J Biol Chem 1977; 252 (10): 3509-3514*

Weisiger RA, Fridovich I. *Superoxide dismutase. J Biol Chem 1973; 248(10): 3582-3592*

Yam J, Frank L, Roberts RJ. Oxygen toxicity: *Comparison of lung biochemical responses in neonatal and adult rats. Pediat Res 1978; 12: 115-119*

Yost FJ, Fridovich I. *Superoxide and hydrogen peroxide in oxygen damage. Arch Bioch Biophys 1976; 175: 514-519*

Yusa J, Crap JD, Freeman BA. *Liposome-mediated augmentation of brain SOD and catalase inhibits CNS O_2 toxicity. J Appl Physiol: Respirat Environ Physiol 1984; 57(6): 1674-1681*