

## Rat에 있어서 S-bioallethrin 독성에 관한 연구

홍 사 옥·김 형 식·정 규 혁\*

성균관대학교 약학대학, \*국립과학수사연구소

### Toxic Effect of S-bioallethrin in Rats

Sa Uk Hong, Hyung Sik Kim, Kyu Hyuck Chung\*

*College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University*

*\*National Institute of Scientific Investigation*

#### ABSTRACT

The object of this study is to investigate the toxicity of S-biol (d-allethron-d-trans-chrysanthemate) and the mode of action between other synthetic pyrethroid insecticides and S-biol in rats. Rats were treated daily with S-biol (25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg) by oral administration for 5 weeks.

The experimental results were summerized as follows:

Biochemical parameters such as LDH and Glucose in serum were much more increased in control groups. No significant hematological change excepts for MCHC in rats treated with S-biol 100 mg/kg were observed in all groups compared to control groups.

In animals treated with S-biol for 4~5 weeks, the levels of cytochrome P-450 in the liver were significantly increased. In renal microsomal fractions, however, no significant changes of cytochrome P-450 contents were observed.

The activitis of ATPase in groups treated with S-biol (50 mg/kg, 100 mg/kg) were decreased compared to those in other groups.

TBA values and activities of glucose-6-phosphatase in the liver were increased a little in the groups treated with S-biol (100 mg/kg) for 5 weeks.

The activities of cholinesterase in hepatic and serum were not significantly changed in all groups but slightly decreased in animals treated with high dose of S-biol (100 mg/kg).

The activities of carboxylesterase in serum and in the liver were slightly increased

but not significantly changed.

## 서 론

최근 살충효과를 높이는 동시에 사람이나 동물에 미치는 독성을 감소시키는 방향으로 살충제의 합성과 배합 등의 연구가 활발히 진행되면서 새로운 살충제의 창출에 박차를 가하고 있다.

근래 살충제로 많이 사용되어 왔던 pyrethrin의 구조를 변경하여 천연 pyrethrin보다 안정성이 높고 포유동물에 대한 독성이 적은 합성 pyrethroid계 살충제의 개발이 진행되어 가고 있다<sup>1-4)</sup>.

합성 pyrethroid계 살충제는 급성 및 아급성 실험에서 돌연변이성, 발암성, 최기형성 등의 병변이 나타나지 않았다고 보고<sup>5)</sup>되어 있다. 그러나 다량섭취할 때는 신경계에 도달하여 sodium channel과 Ca<sup>2+</sup>-ATPase에 영향을 미친다고 한다<sup>6,7)</sup>. 일반적으로, 대부분의 pyrethroid계 살충제에서는 cytochrome-P 450 과 NADPH-cytochrome c reductase를 약간 유도하나 CN이 함유된 pyrethroid계에서는 유도하지 않는다고 한다<sup>8)</sup>.

S-bioallethrin (d-allethron-d-trans-chrysanthemate)는 allethrin의 8가지 이성체 중에서 살충력이 우수한 d-trans체만을 순수 분리한 것이며<sup>9)</sup> 대기중에서 태양광선에 의하여 광분해되기 쉬운 미황색의 지용성 물질이다. S-bioallethrin (이하 S-biol)의 대사, 배설 경로에 관해서는 Elliot 등<sup>10)</sup>이 rat에 투여하여 연구한 바 있다.

그러나 S-biol에 대한 일반독성이나 대사효소에 미치는 영향 및 신경계에 관여하는 효소에 대한 연구는 별로 보고된 바가 없다. 따라서 저자 등은 S-biol의 투여량에 따르는 일반독성 및 약물대사 효소와 신경계에 작용하는 효소에 미치는 독성을 연구하는데 착수하였다. 실험동물로 rat를 사용하여 S-biol를 저용량과 고용량으로 구분하여 경구투여한 후 혈액상과 혈청 생화학적 변화를 조사하는 동시에 cytochrome P-450 및 NADPH-cytochrome c reductase, aniline hydroxylase, glucose-6-phos-

phatase, carboxylesterase 등의 대사효소 및 cholinesterase, ATPase 등 신경계 관여효소의 활성변화를 조사하여 흥미있는 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## 실험방법

### 1. 실험동물 및 약물투여 방법

체중 200 g 내외의 건강한 웅성 Sprague-Dawley계 rats를 삼육축산에서 분양(경기도 화성군) 받아 1주일간 실험실 환경에 적응시킨후 1개군에 10마리로 하여 poly carbonate cage 내에서 사육하였다. 사료는 시판배합 고형사료(신촌사료 주식회사)를 급식하였으며 급수는 수도수를 사용하였다. 실험군은 다음과 같이 구분하여 약물을 1일 1회씩 1~5주간 각각 경구투여하였으며 희생전 24시간 물만 공급하고 절식시켰다. 사료의 조성은 조단백질 22.1% 이상, 조지방 3.5% 이상, 조섬유 5.0% 이하, 조회분 8.0% 이하, Ca 0.6% 이상, P 0.4% 이상이었다.

#### ① 대조군

Corn oil를 5.0 ml/kg씩 경구투여하였다.

#### ② 약물투여군

S-biol을 corn oil에 용해하여 25 mg/kg, 50 mg/kg 및 100 mg/kg을 각각 대조군과 동일한 방법으로 투여하였다.

### 2. 체중, 간장 및 신장의 중량측정

약물투여 전의 체중과 최종약물투여 24시간 후의 체중을 측정하여 약물 투여 전후의 체중증감비율을 산출하였다. 체중을 측정한 rat는 ether로 마취시키고 신속히 복부정중선을 절개하여 복부대동맥에서 채혈하였다. 채혈후 간장 및 신장을 원형을 유지하면서 saline 용액으로 관류하여<sup>8,11,12)</sup> 혈액을 제거한 후에 적출하고 saline 용액으로 깨끗이 씻어 여지로 수분을 제거한 다음 즉시 칭량하였다.

### 3. 혈액학적 및 혈청생화학적 변화측정

복부대동맥에서 채혈한 혈액의 일부는 coulter counter로 혈액학적 검사를 하였으며 일부는 혈청을 분리하여 blood autoanalyzer를 사용하여 혈청생화학적 검사를 하였다.

### 4. 간장 및 신장 microsome 분획의 분리

적출한 간장 및 신장을 세공하여 Potter Elverhjem homogenizer를 사용하여 0.25 M sucrose 용액으로 homogenize시켰다. 10~20%의 간장 homogenate를 Kamath 등<sup>13)</sup>의 방법을 개량한 Cinti 등<sup>11)</sup>의 방법에 따라 원심분리한 다음 그 pellet을 microsome 분획으로 사용하였다.

여기서 얻은 pellet을 동량의 0.15 M KCl을 가하여 세척한 후 재현탁시키고 다시 27,000 g에 15분간 원심분리한 다음 그 pellet을 microsome 분획으로 사용하였다.

#### ① Cytochrome P-450 함량측정

Microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량측정은 Omura와 Sato<sup>12)</sup>의 방법을 참조하고 Matsubara 등<sup>14)</sup>의 변법에 준하여 differential spectrophotometry로 450 nm와 500 nm에서 흡광도를 측정하고 그 차이를 molar extinction difference를  $104 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 로 하여 cytochrome P-450의 함량을 계산하였다.

#### ② NADPH-cytochrome c reductase 활성 측정

Masters 등<sup>15)</sup>의 방법 및 Mazel<sup>16)</sup>의 방법에 준하여 조작한 후 reaction rate가 linear하게 되는 3~4분 사이에 550 nm에서 1분간의 흡광도 차를 측정하고 molar extinction difference를  $19.1 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 로 하여 NADPH-cytochrome c reductase의 활성을 계산하였다.

#### ③ Microsomal protein 함량측정

Microsome 분획중 단백질 함량은 Lowry 등<sup>17)</sup>의 방법에 준하여 bovin serum albumin을 표준 용액으로 사용하여 정량하였다.

#### ④ Aniline hydroxylase 활성측정

간 microsome 분획중 aniline hydroxylase의 활성측정은 Kato와 Gillette<sup>18)</sup>의 방법에 준하여 조작한 후 640 nm에서 흡광도를 측정하여 산정하였다<sup>19)</sup>.

#### ⑤ 간장 microsome 분획중 과산화지질 측정

Oishi<sup>20)</sup>의 방법에 준하여 조작한 후 표준액으로 1.1.3.3-tetraethoxypropane 5 n mole을 사용하여 532 nm에서 흡광도를 측정하였다.

### 5. 간장 및 신장의 heavy microsomal membrane 분획의 분리

적출한 간장 및 신장을 잘게 썰어서 homogenizing medium (5 mM EDTA, 0.1% deoxycholic acid, 30 mM Tris-HCl을 함유하는 0.25 M sucrose 용액, pH 7.5)을 가하고 Potter Elverhjem homogenizer를 사용하여 homogenize한 다음 Katz 등<sup>21)</sup>의 방법에 따라 조작하여 얻은 heavy microsomal membrane fraction에 homogenizing medium을 가하여 사용하였다.

#### ① Total ATPase 활성 측정

Microsome 분획내의 ATPase 활성 측정은 Boyer와 Reno의 방법<sup>22)</sup>을 수정하여 incubation medium [100 mM NaCl, 20 mM KCl, 10 mM imidazole buffer (pH 7.5), 5 mM  $\text{MgCl}_2$ ]에 enzyme protein (heavy microsomal membrane suspension) 0.5 ml을 가하고 37°C에서 3분간 preincubation시킨 다음 2 mM ATP- $\text{Na}_2$  용액을 가하여 총 반응액을 5 ml로 한 다음 정확히 10분간 반응시킨 후 반응결과로서 유리되어 나온 무기인 (Pi)의 함량을 상등액 2 ml을 취하여 Fiske-Subbarow<sup>23)</sup> 방법으로 측정하였다.

#### ② $\text{Mg}^{2+}$ ATPase 및 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase 활성 측정

$\text{Mg}^{2+}$  ATPase 활성을 측정하기 위한 medium 조성은 total ATPase를 측정하기 위한 medium의 조성과 같으나 20 mM KCl 대신에 1 mM ouabain을 넣어  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPase 활성을 저해시킨 후 동일한 방법으로 측정하였다.  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPase의 활성은 total ATPase의 활성에서  $\text{Mg}^{2+}$  ATPase

활성의 차를 구하여 산정하였다.

#### 6. 간장 Glucose-6-phosphatase의 활성측정

적출한 간장을 냉각된 0.1 M pH 6.2 Tris-maleate 완충액으로 세척하여 닦아낸 다음 무게를 칭량하고 homogenizer를 사용하여 냉각된 pH 6.2 Tris-maleate 완충액으로 20% (w/v) 간장 homogenate를 조제한 후 다시 냉각된 pH 6.2 Tris-maleate 완충액으로 단계적으로 희석하여 농도가 20 mg/ml가 되도록 하였다.

Triawger와 Plaa<sup>24)</sup>의 변법에 따라 pH 6.2 Tris-maleate 완충액 0.4 ml와 glucose-6-phosphate 용액 0.5 ml를 시험관에 넣어 metabolic shaking incubator에서 37°C로 가온한 다음 20 mg/ml의 간장의 균일한 현탁액 0.2 ml를 넣어 20분간 반응시켰다.

이 반응을 10% trichloroacetic acid (TCA) 5.0 ml를 넣어 중지시킨 다음 원심분리하고 그 상등액을 2.0 ml 취하여 Fiske-Subbarow<sup>39)</sup> 방법에 따라 무기인산을 측정하였다.

#### 7. 간장 및 혈청 cholinesterase 활성측정

간장 cholinesterase의 활성은 간 1g에 0.036 M phosphate buffer (pH 7.6) 10 ml를 homogenizer에 넣고 저온에서 충분히 마쇄한 후 동일 buffer로 10 mg/ml로 희석한 다음 검체로 사용하였고 혈청은 증류수로 50~100배 희석한 다음 검체로 사용하였다. 이 검체를 Ellman 등<sup>25)</sup>의 방법에 따라 실험하여 410 nm에서 흡광도를 측정하였다.

#### 8. 간장 및 혈청 carboxylesterase 활성측정

간장 carboxylesterase 활성은 간 1g에 0.25 M sucrose 10 ml를 넣어 저온에서 homogenizer한 후 1,500 rpm으로 원심분리하여 침전물을 제거한 후 상등액을 검체로 하였으며, 혈청은 증류수로 50~100배 희석하여 검체로 하였다. 이 검체를 Nachlas 등<sup>26)</sup>의 방법에 따라 조작한 후 실험하였다.

상기의 방법에서 얻은 Ethyl acetate층을 540

nm에서 흡광도를 측정하였으며 따로  $\beta$ -naphthol을 사용한 표준곡선을 이용하여 검체에서 생성된  $\beta$ -naphthol의 양을 계산하여 활성을 측정하였다.

### 실험결과 및 고찰

S-biol은 cypermethrin, deltamethrin 등과는 달리 CN치환체가 없는 합성 pyrethroid계 살충제이며 그 구조는 allethrin과 같이 d-allethron-d-trans-chrisanthamate로 되어 있다. 합성 pyrethroids계의 중독증상은 말초신경계에 작용하는 T-syndrome (T; tremor) 과 중추신경계에 작용하는 CS-syndrome (CS; choreoathetosis/salivation)으로 구분된다. T-syndrome군은 주로 CN치환체가 없는 군이며 rat에서 외부자극에 대한 과민성, aggressive sparring, 전신적경련 및 허탈증세를 나타내고 CS-syndrome군에는 CN치환체가 함유되어 있으며 그 증상은 pawing, burrowing behavior, 타액분비과다, 간대성경련 등을 나타낸다고 한다<sup>4,27~30)</sup>. 본 실험에서도 S-biol을 투여할 때 T-syndrome이 나타났다. 증상은 전신적 경련 및 외부자극에 대해 매우 민감하게 반응하는 경향을 관찰할 수 있었으며 약물투여 용량 및 투여횟수의 증가에 따라 점차 심화됨을 볼 수 있었다. 특히 고용량 투여군에서는 흥분성이 높아 도약상의 운동이 활발해졌으며 尿失禁, 설사 등을 유발하는 경향도 관찰되었다.

#### 1. LD<sub>50</sub>치의 측정

S-biol을 corn oil에 녹여 rat에 경구투여하고 24 시간 후 Behrens-Kärber법에 의하여 LD<sub>50</sub>치를 구한 결과 S-biol의 LD<sub>50</sub>치는 640 mg/kg으로 독성이 비교적 약한 것으로 나타났다.

합성 Pyrethroid계 살충제를 기타 기존의 살충제와 비교하여 볼 때 포유동물과 해충에 대한 독성의 selectivity ratio [rat oral LD<sub>50</sub>/insect topical LD<sub>50</sub> (mg/kg)]는 타계열 살충제에 비하여 합성 pyrethroid계가 약 50~300배 정도로 매우 높다<sup>10)</sup>. S-biol을 polyethyleneglycol (PEG)에 용해하여

male rat에 경구투여할 때 LD<sub>50</sub>치는 620~784 mg/kg<sup>31)</sup>이고 또 S-biol을 corn oil에 용해하여 rat에 경구투여할 때 680~780 mg/kg이라고 보고되어 있어<sup>32)</sup> 본 실험과 유사하였다.

2. 체중, 간장 및 신장의 중량변화

① 체중변화

S-biol 투여할 때 체중변화는 Table 1에서 보는 바와 같다. 대조군에서는 체중증가율이 1주에 6.24%, 2주에 12.97%이며 5주에는 35.51%로 나타났다. 그러나 S-biol을 50 mg/kg 및 100 mg/kg 투여한 군에서 약간 감소하는 증후가 보이거나 대체로 대조군과 거의 유사한 경향을 나타내었다. S-biol 0.01~0.3%를 90일~180일간 사료에 섞어서 사육하였을 때 고농도 투여군에서는 체중의 증가가 억제된다고 보고한 바 있다<sup>32)</sup>. S-biol은 매우 약하기는

하나 체중증가를 억제하는 작용이 있는 것으로 사료된다.

② 간장 및 신장의 중량변화

간장 및 신장의 중량변화는 Table 2에서 보는 바와 같다. S-biol 투여군에서 각 약물의 농도 및 투여횟수가 증가함에 따라 간장 및 신장의 중량 대 체중에 대한 비율은 증가하는 경향이 있었다. Bond 등<sup>33)</sup>은 천연 pyrethrin 1.875 mg/kg을 rat에 90일간 매일 경구투여하였을 때 체중증가율은 감소하나 간장의 중량은 증가됨을 보고하였다.

Parker 등<sup>34)</sup>은 1,000 ppm의 fenralerate를 함유한 사료를 2년간 투여한 rat에서 체중의 증가가 억제되거나 뇌, 간장, 비장의 중량 대 체중의 비율이 증가함을 보고하였다. Neskovic<sup>35)</sup>은 2,000 ppm의 carbaryl를 함유한 사료를 60일간 rat에 투여하였을 때 대조군에 비해 통계학적으로 유의성있는 체중변화를 관찰할 수 없었지만 웅성 rat에서 간 중량이

Table 1. Effect of S-bioallethrin on Body Weight in Rats.

Group	Weeks	Initial b.w	Final b.w	Gained (%)
Control	1	200.2±5.23	213.7±3.26	6.24
	2	205.8±9.85	232.5±4.92	12.97
	3	204.2±5.21	247.3±4.60	21.10
	4	205.4±4.31	268.5±7.25	30.72
	5	208.4±7.21	282.4±5.21	35.51
S-biol (25 mg/kg)	1	205.5±5.19	216.7±4.05	5.45
	2	205.7±9.61	231.0±7.49	12.64
	3	207.4±7.51	248.9±9.44	20.01
	4	206.4±5.20	268.3±8.55	29.99
	5	205.8±5.32	275.1±8.90	33.67
S-biol (50 mg/kg)	1	205.0±4.47	212.6±8.61	3.70
	2	200.8±2.04	220.9±9.01	10.00
	3	200.0±8.16	235.9±5.01	17.95
	4	202.1±3.94	259.6±6.04	28.45
	5	209.7±4.75	277.1±4.05	32.14
S-biol (100 mg/kg)	1	203.7±2.15	209.4±2.49	2.80
	2	202.9±3.93	219.0±7.45	8.41
	3	210.0±6.95	245.7±8.28	17.00
	4	200.7±7.31	256.8±7.21	28.00
	5	204.4±5.35	270.9±9.45	32.59

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Table 3. Effect of S-bioallethrin Average Feed Efficiency in Rats.

Groups	Weeks	Total intake (g)	Net gain (g)	Efficacy (%)
Control	1	815	101	12.4
	2	1927	240	12.5
	3	3114	389	12.5
	4	4326	530	12.1
	5	5672	690	12.1
S-biol (25 mg/kg)	1	810	90	11.1
	2	1914	212	11.0
	3	3008	376	12.5
	4	4226	469	11.1
	5	5379	598	10.7
S-biol (50 mg/kg)	1	804	89	11.0
	2	1892	210	11.1
	3	2885	320	10.9
	4	4017	446	11.4
	5	5214	579	10.8
S-biol (100 mg/kg)	1	801	89	11.0
	2	1890	189	10.5
	3	2842	316	11.2
	4	4002	445	11.1
	5	5198	577	11.2

**Table 2. Effect of S-bioallethrin on Liver and Kidney Weight per Body Weight Ratio (%) in Rats.**

Groups	Weeks	Liver W.	Liver W./b.w	Kidney W.	Kidney W./b.w
Control	1	6.72±0.22	3.16±0.09	1.70±0.07	0.78±0.05
	2	7.25±0.31	3.12±0.05	1.79±0.09	0.77±0.03
	3	7.85±0.28	3.17±0.08	1.85±0.04	0.76±0.06
	4	8.43±0.32	3.14±0.06	1.94±0.05	0.72±0.05
	5	8.91±0.19	3.16±0.05	1.98±0.05	0.70±0.03
S-biol (25 mg/kg)	1	6.89±0.14	3.18±0.07	1.71±0.06	0.76±0.02
	2	7.25±0.35	3.14±0.08	1.81±0.04	0.78±0.04
	3	8.01±0.27	3.22±0.05	1.87±0.05	0.76±0.03
	4	8.73±0.39	3.25±0.09	1.90±0.04	0.73±0.05
	5	9.17±0.15	3.33±0.10	1.94±0.06	0.71±0.02
S-biol (50 mg/kg)	1	6.92±0.27	3.28±0.06	1.72±0.07	0.81±0.03
	2	7.28±0.34	3.30±0.05	1.75±0.15	0.79±0.04
	3	8.04±0.24	3.41±0.09	1.80±0.20	0.76±0.09
	4	8.81±0.45	3.39±0.08	1.98±0.09	0.76±0.07
	5	9.41±0.39	3.40±0.07	2.07±0.07	0.75±0.05
S-biol (100 mg/kg)	1	7.03±0.22	3.36±0.08	1.70±0.21	0.81±0.10
	2	7.40±0.25	3.37±0.06	1.72±0.19	0.75±0.07
	3	8.31±0.30	3.38±0.05	1.96±0.09	0.80±0.09
	4	8.87±0.26	3.40±0.09	2.05±0.13	0.79±0.04
	5	9.32±0.28	3.42±0.07	2.06±0.15	0.76±0.07

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

W; weight b.w; Body weight.

증가하였음을 보고하였다. 본 실험에서도 간장 및 신장 중량 대 체중 비율은 S-biol 투여군에서 약간씩 증가하였다. 이는 약물을 투여할 때 간이 약간 비대하여 전대영향이 있으리라고 사료된다.

각 군에서 1~5주간 평균 사료 섭취량은 Table 3에서 보는 바와 같다. S-biol 투여군에서는 대조군에 비해 거의 감소하지 않았으며 체중의 감소량과 사료 섭취량이 서로 유사하였다.

### 3. 혈액상 및 혈청 생화학적 변화

#### ① 혈액상의 변화

S-biol을 투여할 때 혈액상의 변화는 Table 4에서 보는 바와 같다. LYMPH에서 S-biol 100 mg/kg을 투여하였을 때 약간 증가하는 경향이 있으나 통계학적 유의성은 없었고 WBC, RBC, Hgb, Hct 등의 타항목에서도 별변화가 없었다. Rat에 S-biol 0.3~0.01% 함유한 사료를 90~180일간 사육한 아

급성 및 만성 독성시험에서는 WBC, RBC, Hgb, Hct 등의 혈액상의 변화에서는 이상이 발견되지 않았다고 하였다<sup>31)</sup>. Parker 등<sup>34)</sup>은 0~1,000 ppm의 fenvalerate를 함유한 사료를 rat에 2년간 경구투여하였을 때 혈액상의 변화를 발견하지 않았다고 보고하였으며 홍 등<sup>36)</sup>은 cypermethrin 10 mg/kg을 rat에 2주간 투여하였을 때 WBC가 약간 감소하였을 뿐 타항목에서는 대조군과 유사하였다고 보고하였다.

본 실험에서도 S-biol 투여에 의한 혈액상의 변화는 모든 항목에서 대조군과 비교할때 별변화가 보이지 않았다.

Alkaline phosphatase(이하 ALP) 활성은 S-biol 저용량 투여군은 대체로 대조군과 유사하였으며 고용량 투여군은 투여횟수가 증가할수록 점차 상

**Table 4. Effect of S-bioallethrin on Blood Parameters in Rats.**

Groups	Weeks	WBC (10 <sup>3</sup> )	RBC (10 <sup>6</sup> )	Hgb (g/dL)	Hct (%)	MCV (μm <sup>3</sup> )	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	RDW (%)	PLT (10 <sup>3</sup> )	MPV (μm <sup>3</sup> )	LYMPH (%)
Control	1	11.8± 1.23	7.3± 0.09	14.4± 1.23	41.6± 2.71	56.9± 1.17	19.6± 1.14	34.5± 3.11	15.8± 0.91	798± 23.4	7.9± 0.23	81.6± 5.43
	2	11.5± 0.97	7.4± 0.04	14.4± 1.09	42.0± 3.04	56.9± 2.92	19.5± 0.98	34.3± 2.01	16.1± 0.87	801± 37.2	7.7± 0.41	81.1± 7.21
	3	11.7± 0.85	7.6± 0.05	14.9± 1.31	43.5± 2.09	56.8± 3.45	19.4± 1.36	34.2± 2.43	16.2± 1.01	771± 19.6	7.5± 0.09	82.5± 6.66
	4	11.6± 0.12	7.5± 0.12	15.0± 0.99	42.8± 4.01	57.9± 4.15	19.7± 1.92	35.1± 1.11	15.7± 1.31	725± 30.4	7.8± 0.27	84.3± 5.72
	5	11.9± 0.43	8.0± 0.93	14.9± 1.71	43.7± 3.72	57.4± 2.63	18.9± 1.93	34.3± 3.54	15.1± 1.04	755± 28.5	7.7± 0.14	85.4± 6.06
S-biol (25 mg/kg)	1	12.1± 0.92	7.2± 0.05	14.7± 1.04	41.7± 1.04	58.3± 1.96	20.5± 2.01	35.1± 2.04	16.1± 1.17	778± 40.1	7.3± 0.25	82.2± 4.21
	2	11.3± 0.92	7.5± 0.14	14.9± 1.36	43.0± 3.43	57.5± 3.82	19.9± 1.17	34.7± 1.19	15.2± 2.01	807± 37.5	7.1± 0.19	84.9± 3.72
	3	11.5± 0.43	7.6± 0.12	14.8± 0.96	45.2± 2.11	55.5± 5.10	18.3± 0.98	32.9± 2.00	16.8± 0.98	759± 15.4	7.4± 0.34	87.4± 7.85
	4	11.4± 0.12	7.6± 0.09	14.8± 0.78	43.3± 4.15	56.4± 2.77	19.2± 1.43	34.2± 1.17	15.9± 1.14	781± 17.1	7.5± 0.26	84.6± 4.15
	5	11.6± 0.71	8.1± 0.17	15.1± 0.41	45.1± 4.97	54.5± 3.08	17.9± 1.22	33.1± 2.04	15.7± 1.83	795± 20.4	7.6± 0.24	88.9± 6.28
S-biol (50 mg/kg)	1	11.2± 0.54	7.1± 0.13	14.2± 0.71	41.6± 2.44	53.6± 2.99	19.6± 2.65	30.5± 1.17	15.2± 1.14	766± 21.1	7.2± 0.17	80.1± 5.01
	2	11.4± 0.38	7.7± 0.09	14.5± 0.91	45.2± 3.01	54.3± 3.01	19.4± 3.00	31.5± 3.05	15.7± 0.72	725± 29.6	7.3± 0.25	85.1± 4.33
	3	11.9± 0.91	7.4± 0.17	14.1± 0.84	44.3± 1.59	52.9± 1.75	17.9± 2.74	29.4± 2.75	15.2± 2.01	763± 30.4	7.4± 0.21	87.6± 3.72
	4	11.2± 0.41	7.1± 0.11	15.0± 1.09	40.9± 4.03	56.4± 4.36	17.8± 2.51	32.9± 3.34	15.0± 1.15	720± 37.1	7.1± 0.30	86.4± 4.84
	5	11.0± 0.67	7.6± 0.07	14.0± 1.14	41.6± 3.27	54.2± 4.99	18.2± 3.54	32.2± 1.16	15.3± 0.96	759± 19.6	7.0± 0.19	87.7± 4.09
S-biol (100 mg/kg)	1	11.3± 0.13	7.2± 0.43	13.7± 0.97	42.7± 2.75	55.7± 3.71	18.4± 2.93	31.4± 1.54	15.7± 1.36	776± 27.7	7.2± 0.21	83.7± 7.21
	2	11.5± 0.29	7.3± 0.92	14.1± 1.25	43.6± 3.14	57.2± 3.77	19.1± 3.33	30.6± 3.07	15.4± 1.67	759± 19.5	7.3± 0.34	84.6± 5.49
	3	11.6± 0.47	7.5± 0.87	14.2± 2.01	45.7± 2.96	54.6± 2.78	18.6± 4.11	30.8± 3.09	15.1± 1.54	770± 30.6	7.5± 0.27	85.9± 5.56
	4	11.5± 0.39	7.0± 0.64	14.7± 1.78	47.4± 3.72	57.6± 4.11	19.0± 2.57	30.9± 4.13	15.9± 0.91	741± 41.4	7.6± 0.36	86.4± 4.72
	5	11.0± 0.72	7.1± 0.78	13.9± 1.29	48.4± 4.44	52.9± 4.55	18.6± 3.99	29.8± 2.56	15.1± 1.97	790± 13.7	7.3± 0.11	88.9± 3.34

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

**4. 간장 및 신장 microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량과 NADPH-cytochrome c reductase 활성변화**

간장 및 신장 microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량과 NADPH-cytochrome c reductase

활성의 변화는 Table 6에서 보는 바와 같다.

간 microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량은 S-biol 50 mg/kg 및 100 mg/kg 투여군에서는 시간에 따라 유의성있게 증가하였으나 25 mg/kg의 투여군에서는 약간 증가하는 경향이 있으나 통계학적 유의성은 없었다.

Table 5. Effect of S-bioallethrin on Biochemical Parameters in Serum of Rats.

Groups	Weeks	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)	ALP (U/L)	Glucose (mg/dL)	TG (mg/dL)	Cholest. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Protein (g/dL) total	albumin
Control	1	115.7±4.75	47.0±3.21	569.5±29.65	192.5±17.63	95.0±8.39	56.6±4.75	56.8±6.24	16.2±1.05	6.9±0.15	2.8±0.09
	2	113.9±5.41	47.9±2.98	577.4±31.43	195.7±19.32	96.4±7.51	58.7±5.21	59.4±5.78	17.3±1.27	6.7±0.17	2.9±0.14
	3	118.4±4.05	49.5±3.43	570.7±24.51	186.4±17.49	98.2±8.47	57.5±3.72	57.6±4.96	17.1±1.09	6.5±0.21	2.8±0.12
	4	117.3±7.21	49.2±4.01	572.4±31.54	190.2±16.72	97.6±7.05	57.4±6.05	57.2±3.47	17.9±1.65	6.8±0.14	2.9±0.14
	5	119.6±5.44	49.7±7.21	581.4±29.72	192.5±15.44	98.4±8.76	59.2±4.73	59.4±6.05	17.6±0.98	6.9±0.15	2.9±0.09
S-biol (25 mg/ kg)	1	118.4±6.21	46.3±2.97	597.6±31.45	188.4±12.72	110.7±8.71	60.7±5.43	55.4±4.05	16.3±1.04	6.7±0.25	2.6±0.15
	2	119.7±2.75	49.6±3.21	610.4±29.72	193.7±16.49	111.8±7.09	62.7±4.97	59.4±7.21	17.3±1.72	6.8±0.29	2.8±0.24
	3	120.5±7.52	49.9±7.21	613.7±31.43	197.5±14.51	116.5±6.59	63.9±7.21	58.6±3.75	16.2±1.65	6.9±0.73	2.7±0.06
	4	120.6±6.96	50.2±6.43	620.9±27.65	191.6±13.75	116.9±5.72*	61.3±7.48	60.9±6.59	16.9±1.43	6.9±0.46	2.8±0.15
	5	121.7±5.47	50.7±5.76	621.8±30.72	198.4±12.36	118.2±4.76*	64.3±6.59	65.9±2.76	16.0±1.59	6.9±0.21	2.8±0.14
S-biol (50 mg/ kg)	1	116.5±7.44	48.9±3.72	600.9±29.43	195.6±17.03	112.9±6.45	61.5±4.21	58.4±3.92	17.2±1.07	7.1±0.14	3.0±0.12
	2	117.2±6.59	49.7±2.96	615.3±31.72	192.4±16.43	114.4±5.27	62.7±3.69	58.2±2.75	17.9±2.43	7.2±0.42	3.2±0.25
	3	119.6±6.94	49.9±3.65	620.4±32.49	196.5±17.48	116.2±8.72	63.5±7.49	59.6±3.79	16.8±1.42	7.4±0.59	3.5±0.14
	4	118.7±7.46	52.4±4.01	618.5±19.56	198.7±14.52	119.4±7.22*	62.1±6.54	60.4±4.05	17.0±2.01	7.4±0.44	3.6±0.26
	5	120.6±5.43	56.5±2.74	627.5±16.49	192.6±13.73	119.9±6.92*	64.3±6.25	62.7±3.96	17.2±1.05	7.5±0.47	3.7±0.41
S-biol (100 mg/ kg)	1	118.7±9.21	50.2±4.25	615.4±28.04	193.8±12.09	112.4±5.41	62.4±3.29	57.4±4.72	17.3±1.72	7.1±0.27	3.2±0.09
	2	119.6±7.59	52.6±3.72	621.5±31.46	191.7±17.43	118.5±4.29*	63.1±4.02	59.2±5.21	17.5±1.63	7.2±0.36	3.2±0.12
	3	120.5±6.72	52.9±2.48	637.2±36.44	196.5±14.75	120.6±5.95*	63.7±5.49	60.1±4.03	16.9±0.98	7.2±0.49	3.5±0.15
	4	119.5±4.95	56.7±4.77	650.4±31.72	194.2±12.65	122.4±4.76**	64.8±7.21	62.7±5.21	17.4±0.91	7.3±0.21	3.7±0.49
	5	121.6±8.47	55.9±3.72	663.8±25.76	198.6±13.95	123.2±5.72**	62.9±3.76	60.5±4.31	16.9±0.75	7.6±0.44	3.8±0.21

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Significant difference between control & treated groups (\*; P<0.05, \*\*; P<0.01).

간 microsome 분획중의 NADPH-cytochrome c reductase 활성은 대체로 cytochrome P-450 함량의 증가와 유사한 경향을 보였다. Springfield<sup>9)</sup> 및 Riviere 등<sup>41)</sup>은 천연 pyrethrins (pyrethrins, cinerins) 이 약물대사효소를 약하게 유도한다고 보고하였으며, Carlson 등<sup>8)</sup>은 CN 치환체가 없는 합

성 pyrethroid계인 permethrin이 cytochrome P-450과 NADPH-cytochrome c reductase를 유도하지만 permethrin의  $\alpha$ -cyano analog는 이러한 약물대사 효소를 유도하지 않는다고 보고하였다. Tang 등<sup>42)</sup>은 CN치환체가 있는 fenvalerate가 in vivo에서 cytochrome P-450을 유도하였으나 in



vitro에서는 유도하지 않았는데 이는 fenvalerate가 생체내에서 대사된 후 약물대사 효소를 유도하기 때문이라고 보고하였다.

대부분의 pyrethroid계 살충제는 체내에서 약물대사 효소에 의해 분자내 ester의 분해, 방향족 및 methyl기의 hydrxylation에 의해 대사된 후 배설되는데<sup>4,43,44</sup> 이때 CN 치환체가 있는 pyrethroid계가 CN치환체가 없는 pyrethroid계 보다도 약물대사 효소를 억제한다고 한다. 특히 fenvalerate와 deltamethrin은 여기에 관여하는 esterase과 oxidase 활성에 저항성이 크다고 한다<sup>43,45</sup>. 본 실험에서도 S-biol 투여할 때 약물대사효소를 유도하였

으며 투여횟수가 증가함에 따라 더욱 유의성있는 증가를 하였다.

신장 microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량 및 NADPH-cytochrome c reductase의 활성도 S-biol을 투여할 때 약간 증가하였으나 유의성은 없었다. S-biol은 주로 간에서 대사되어 alcohol, aldehyde, carboxylic acid체를 형성한 다음 쉽게 뇨로 배출된다. 이와같은 대사산물은 거의 신장의 약물대사효소를 유도하지 않는다고 보고된 바 있다<sup>10</sup>. 본 실험에서는 S-biol을 투여할 때 신장에서의 약물대사효소가 미세한 활성증가의 경향이 보이는 것은 일부 미대사산물이 신장에 도달되어

**Table 6. Effect of S-bioallethrin on Hepatic & Renal Microsomal Cytochrome P-450 Contents, NADPH-cytochrome C Reductase Activity in Rats.**

Groups	Weeks	Liver		Kidney	
		P-450	Cyto. c red	P-450	Cyto c red
Control	1	0.076±0.05	115.50± 8.73	0.519±0.02	9.15±0.72
	2	0.772±0.07	119.57± 7.49	0.543±0.03	9.35±0.64
	3	0.785±0.04	113.42± 9.25	0.527±0.05	9.22±0.76
	4	0.773±0.04	120.38± 6.43	0.537±0.10	9.44±0.59
	5	0.771±0.06	116.89± 5.72	0.542±0.04	9.54±0.43
S-biol (25 mg/kg)	1	0.837±0.07	120.56± 7.49	0.601±0.03	10.03±0.98
	2	0.921±0.09	124.41± 9.21	0.609±0.03	10.81±1.04
	3	0.945±0.12	125.39± 7.43	0.614±0.09	10.95±0.72
	4	0.946±0.04	129.68±11.59	0.625±0.08	10.62±0.99
	5	0.950±0.15	130.87±10.41	0.632±0.12	10.76±1.06
S-biol (50 mg/kg)	1	0.854±0.17	124.25± 7.86	0.612±0.04	10.32±1.04
	2	0.962±0.09	128.47± 9.25	0.618±0.09	10.66±0.96
	3	1.056±0.07*	130.67±13.14	0.624±0.04	10.52±0.49
	4	1.087±0.09**	132.67±12.72	0.644±0.07	11.72±0.91
	5	1.094±0.14**	134.56± 9.65	0.644±0.09	11.08±1.01
S-biol (100 mg/kg)	1	0.857±0.13	126.41± 3.43	0.607±0.13	10.58±1.04
	2	0.971±0.12	128.59± 9.62	0.634±0.08	10.61±0.96
	3	1.072±0.09*	130.36±10.54	0.635±0.10	11.09±1.17
	4	1.089±0.07**	132.47±11.43	0.649±0.09	10.47±1.04
	5	1.099±0.05**	135.37± 5.72*	0.645±0.04	11.36±0.92

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Significant difference between control & treated group (\*; P<0.05, \*\*; P<0.01).

Unit: cytochrome P-450 (n mole/mg protein).

NADPH-cytochrome c reductase (Cyt. c red) (n mole cyt. c. reduced/min/mg protein).

약하게 약물대사효소 유도에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

#### 5. 간장 및 신장 microsome 분획중의 protein 함량 변화

간장 및 신장 microsome 분획중의 protein 함량의 변화는 Table 7에서 보는 바와 같다. 간장 microsome 분획중의 protein 함량은 S-biol을 고용량(100 mg/kg) 투여한 군에서 유의성있게 증가하였으며 투여횟수가 증가할수록 그 증가폭도 컸다. 그러나 신장 microsome 분획중의 protein 함량은 각 실험군에서 거의 변화가 없이 유사한 경향을 나타내었다.

일반적으로 microsome 분획중의 protein 함량은 약물대사효소의 활성과 간 중량에 관계가 있으며 본

실험에서도 protein 함량 증가는 약물대사 효소의 활성증가와 아울러 간중량 증가에도 비례하는 경향을 보여주고 있다.

#### 6. 간장 microsome 분획중의 aniline hydroxylase의 활성변화

간장 microsome 분획중의 aniline hydroxylase 활성 변화는 Table 8에서 보는 바와 같다. S-biol 저용량(25 mg/kg 및 50 mg/kg)을 투여한 군에서는 모두 별변화가 없었으며 S-biol 고용량(100 mg/kg) 투여군에서는 투여횟수가 증가함에 따라 약간씩 증가하는 경향은 보이나 유의성은 없었다.

Riviere 등<sup>41)</sup>은 japaness 메추리에서 cypermethrin을 투여할 때 간 microsome aniline hydroxylase가 감소한다고 보고하였으며 Tang 등

Table 7. Effect of S-bioallethrin on Hepatic and Renal Microsomal Protein Concentration (mg/g wet weight) in Rats.

Group	Period	Liver	VP (%) <sup>a</sup>	Kidney	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	22.83±0.75	—	18.01±0.49	—
	2	22.79±0.55	—	18.57±0.52	—
	3	23.15±0.87	—	19.21±0.48	—
	4	23.26±0.73	—	19.27±0.56	—
	5	23.20±0.58	—	19.20±0.41	—
S-biol (25 mg/kg)	1	23.74±0.89	3.99	19.51±0.54	8.34
	2	23.91±0.69	4.91	19.89±0.62	7.11
	3	24.39±0.48	5.36	20.98±0.73	9.21
	4	24.72±0.56	6.28	20.99±0.68	8.93
	5	24.77±0.54	6.77	21.00±0.80	9.36
S-biol (50 mg/kg)	1	24.73±0.62	8.32	19.69±0.76	9.34
	2	25.39±0.67*	11.41	20.28±0.65	8.67
	3	25.92±0.73*	11.97	20.84±0.52	8.49
	4	26.01±0.68*	11.82	20.88±0.35	8.35
	5	26.24±0.80**	13.10	21.15±0.49	10.16
S-biol (100 mg/kg)	1	24.89±0.74	9.02	19.60±0.85	8.83
	2	25.63±0.89*	12.46	20.38±0.51	9.75
	3	25.98±0.71*	12.22	20.81±0.62	8.34
	4	26.14±0.69**	12.38	21.12±0.59	9.60
	5	26.31±0.54**	13.40	21.16±0.84	10.21

Each value the mean±S.E. of 8~10 rats.

Significant difference between control & treated groups (\*; P<0.05, \*\*; P<0.01).

a; variation percent.

<sup>42)</sup>은 fenvalerate를 투여한 rat의 microsome 분획 중에서 aniline hydroxylase 활성증가를 관찰하였는데 이는 fenvalerate가 체내에서 대사된 후 간 microsome 효소의 활성증가에 영향을 미친다고 한다. 이러한 microsome 효소의 활성증가는 효소분자의 구조변경 또는 효소단백질 합성증가에 기인하는 것이라고 보고하였다. 홍 등<sup>36)</sup>은 cypermethrin 10 mg/kg을 2주간 투여하였을 때 대조군에 비해 이 효소의 활성이 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 그러므로 aniline hydroxylase의 활성증가는 CN기의 유무에 영향을 받을 뿐만 아니라 약물의 구조적인 특성에도 관련이 있다고 사료된다. 본 실험에서는 S-biol 투여에 의해서 약간의 aniline hydroxylase 활성증가를 나타냈다.

**Table 8. Effect of S-bioallethrin on Hepatic Microsomal Aniline Hydroxylase Activity in Rats.**

Groups	Weeks	AH	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	8.234±0.13	—
	2	8.328±0.25	—
	3	8.405±0.27	—
	4	8.409±0.31	—
	5	8.409±0.22	—
S-biol (25 mg/kg)	1	8.695±0.20	5.59
	2	9.054±0.25	8.72
	3	9.093±0.37	8.19
	4	9.101±0.25	8.71
	5	9.125±0.13	8.51
S-biol (50 mg/kg)	1	8.976±0.24	9.01
	2	9.227±0.30	10.79
	3	9.526±0.21	13.34
	4	9.578±0.26	14.41
	5	9.724±0.42	15.64
S-biol (100 mg/kg)	1	8.992±0.28	9.21
	2	9.265±0.32	11.25
	3	9.549±0.26	13.61
	4	9.572±0.32	14.33
	5	9.732±0.34	15.73

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.  
Unit; p-aminophenol formed nM/mg protein/20 mins.  
a; variation percent.

**Table 9. Effect of S-bioallethrin on Hepatic Microsomal TBA-Value in Rats.**

Groups	Weeks	TBA-value	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	1.521±0.032	—
	2	1.543±0.016	—
	3	1.547±0.015	—
	4	1.536±0.012	—
	5	1.552±0.017	—
S-biol (25 mg/kg)	1	1.579±0.021	3.81
	2	1.602±0.030	3.82
	3	1.621±0.031	4.78
	4	1.633±0.025	6.32
	5	1.659±0.054	6.89
S-biol (50 mg/kg)	1	1.583±0.036	4.08
	2	1.621±0.054	5.06
	3	1.630±0.036	5.37
	4	1.642±0.028	6.90
	5	1.675±0.048	7.93
S-biol (100 mg/kg)	1	1.602±0.021	5.33
	2	1.633±0.034	5.83
	3	1.655±0.029	6.98
	4	1.672±0.031	8.01
	5	1.679±0.082	8.18

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.  
Unit; nM/min/mg protein.  
a; variation percent.

**7. 간장 microsome 분획중의 과산화지질의 변화**

간장 microsomal 분획중의 과산화지질의 변화는 Table 9에서 보는 바와 같다. S-biol 투여군에서는 모두 대조군에 비해 약간씩 증가하였으나 유의성은 없었다.

**8. 간장 및 신장 microsomal membrane fraction 중의 ATPase 활성변화**

간장 및 신장 microsomal membrane fraction 중의 total ATPase, Mg<sup>2+</sup> ATPase와 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase 활성변화는 Table 10에서 보는 바와 같다. 간장 microsomal membrane fraction중의 total ATPase 활성변화는 S-biol 고용량(100 mg/

kg) 투여군에서 투여횟수가 증가할수록 매우 유의성있는 감소를 나타내고 있다. 반면에 S-biol 저용량(25 mg/kg 및 50 mg/kg) 투여군에서는 약간씩 감소하였으나 대조군과 거의 차이가 없었다.  $Mg^{2+}$  ATPase 활성의 변화는 감소하는 경향은 있으나 통계학적 유의성은 없었다.  $Na^+-K^+$  ATPase 활성 변화는 total ATPase 활성보다도 더욱더 유의성있는 감소를 나타내고 있다. 대체적으로 S-biol 고용량 투여에 의해서 나타나는 total ATPase의 활성저하는  $Na^+-K^+$  ATPase 활성저하에 의한 감소라고 사료된다.

세포막은 독성물질에 의해서 영향을 받기 쉬우며 독성물질은 막의 단백질 성분 및 지질 성분과 반응하여 결국 수송기능과 cellular integrity에 변화를 준다.

간장 ATPase의 저해는 간세포의 비정상적인 퇴행성 변화를 일으켜 대사해독 및 담즙 분비에 영향을 주어 유리지방산과 암모니아가 증가되고 이 암모니아가 뇌  $Na^+-K^+$  ATPase를 저해시킨다고 하며<sup>46)</sup> 또한 신장 ATPase 저해는 뇨세관 수송에 결함을 주어 뇨세관성 이뇨 및 나트륨뇨 배설항진이 일어난다고 한다<sup>47)</sup>. 한편 심장의  $Na^+-K^+$  ATPase 저해는 calcium transient에 직접적으로 영향을 주어 이온과다 및 심장독성을 일으킨다고 알려져 있다<sup>48)</sup>.

Casida 등<sup>44)</sup>과 Wouters 등<sup>49)</sup>은 pyrethroid계 살충제가 수종의 ATPase를 저해하고 신경세포막에 있는 sodium channel에 영향을 미친다고 보고하였다. Matsumura<sup>7)</sup>는 합성 pyrethroid가 mitochon-

Table 10. Effect of S-bioallethrin on Hepatic and Renal Microsomal Membrane ATPase Activity in Rats.

Groups	Weeks	Liver			Kidney		
		Total	$Mg^{2+}$	$Na^+-K^+$	Total	$Mg^{2+}$	$Na^+-K^+$
Control	1	35.34±1.33	25.09±0.78	10.25±0.34	68.83±2.32	35.35±1.47	33.45±3.43
	2	35.52±0.77	24.15±0.68	11.37±0.29	70.55±1.97	37.29±0.97	33.26±1.69
	3	34.95±1.04	23.72±0.73	11.23±0.72	69.88±3.07	35.41±1.43	34.47±1.41
	4	34.23±1.12	22.45±0.92	11.78±0.96	66.49±5.43	32.78±3.25	33.71±2.31
	5	35.12±1.39	23.55±1.04	11.57±1.09	68.75±4.09	36.67±4.01	32.08±3.06
S-biol (25 mg/kg)	1	32.67±0.79	22.42±0.95	10.25±1.43	63.65±2.49	30.72±1.88	32.98±1.64
	2	30.51±1.01	21.26±1.05	9.25±1.92	62.98±3.43	29.37±1.92	32.61±2.75
	3	28.72±2.14	20.34±1.43	8.38±1.43	59.79±2.47	27.03±2.03	32.76±3.43
	4	25.84±1.43	18.72±1.92	7.12±2.56	54.49±3.69	26.75±3.01	27.74±2.65
	5	25.47±0.96	18.50±0.96	6.97±1.43	53.81±5.43	26.09±4.01	27.72±3.41
S-biol (50 mg/kg)	1	28.37±0.81	19.02±0.43	9.35±1.97	62.14±4.72	30.06±2.08	32.08±1.69
	2	24.50±1.43	18.56±0.92	5.94±0.43*	61.52±5.01	29.58±2.17	31.94±2.01
	3	23.68±1.15	18.27±0.76	5.41±0.72**	56.82±2.41	24.99±3.69	31.83±3.09
	4	20.23±1.92*	15.31±0.99	4.92±0.92**	54.07±2.96	24.86±4.15	29.21±2.43
	5	19.09±1.49*	14.83±1.04	4.26±0.47**	50.79±3.74	24.78±2.72	26.01±3.15
S-biol (100 mg/kg)	1	24.72±2.05	18.69±1.72	6.03±0.72	59.39±2.36	28.39±3.72	31.00±2.09
	2	24.82±1.47	18.10±1.43	5.72±0.43*	58.27±3.78	27.39±2.06	30.88±1.43
	3	19.76±1.96*	14.23±1.92	5.53±0.69**	52.38±5.04*	25.04±3.17	27.34±2.15
	4	19.37±2.52*	14.46±1.49	4.91±0.43**	50.56±4.15*	24.31±1.96	26.25±3.06
	5	18.84±2.16**	14.47±2.01	4.37±0.71**	50.10±3.97*	24.48±2.43	25.62±1.69

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Significant difference between control & treated groups (\*;  $P<0.05$ , \*\*;  $P<0.01$ ).

Unit;  $\mu M \dot{P}_i/mg \text{ protein/hr}$

drial ATPase를 저해한다고 보고하였다. 洪 등<sup>36)</sup>은 cypermethrin을 투여한 rat의 간장에서 total ATPase, Mg<sup>2+</sup> ATPase 및 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase의 활성을 저해한다고 보고하였다. 또한 Matsumura 등<sup>6,7)</sup>은 allethrin 및 천연 pyrethrin이 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> ATPase를 더 많이 저해한다고 보고하였다.

본 실험에서는 S-biol를 투여할 때 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase의 활성이 Mg<sup>2+</sup> ATPase 활성보다 현저하게 저해하는 경향이 있으므로 S-biol를 투여한 rat의 간 microsomal membrane fraction에 있어서는 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase 활성에 더 많은 영향이 미치는 것으로 사료된다.

S-biol를 투여한 rat의 신장 microsomal fraction중의 total ATPase 활성의 변화는 간장중의 total ATPase 활성감소보다 적었다. 특히 Mg<sup>2+</sup> ATPase 및 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase에 있어서는 약물 투여용량 및 투여횟수가 증가함에 따라 약간씩 감소하는 경향이 보이나 유의성은 없었다. 이것은 S-biol이 간장에서 대부분 대사된 대사산물이 신장 ATPase 활성변화에서는 작용을 하지 않는 것이라고 사료된다. 다만 고용량(100 mg/kg)의 S-biol를 투여한 군에 있어서는 간장에서 미처 대사되지 않은 미량의 S-biol이 신장의 ATPase에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

**9. 간장 glucose-6-phosphatase 활성변화**

간장 homogenate 중의 glucose-6-phosphatase 활성변화는 Table 11에서 보는 바와 같다. 고용량(100 mg/kg)의 S-biol를 투여한 군에서 약물투여 횟수가 증가함에 따라 대조군에 비해 활성이 감소되었으며 저용량(25 mg/kg 및 50 mg/kg)을 투여한 군에서는 대조군과 유사하였다.

Glucose-6-phosphatase는 endoplasmic reticulum과 관련이 있고 이 효소의 활성저하는 특이적으로 organella의 손상을 반영한다고 한다. Feuer 등<sup>50)</sup>은 10종의 간독성 물질을 rat에 투여하였을 때 모두 glucose-6-phosphatase 활성이 저해된다고 보고하였으며, Grice 등<sup>51)</sup>은 glucose-6-phosphatase 활성변화가 초기 간손상의 지표로 이

용되며 조직학적으로 검출되는 장기손상에 앞서서 일어난다고 보고하였다. 洪 등<sup>36)</sup>은 cypermethrin 10 mg/kg과 piperonyl butoxide 100 mg/kg을 2주간 혼합 투여한 실험에서 역시 이 효소의 활성감소를 보고하였다. 본 실험결과 S-biol 저용량을 투여한 군에서는 간장손상에 영향을 주지 않았지만 고용량에서 장시간 투여한 군에서는 간장의 손상을 일으키는 것으로 사료된다.

**10. 간장 및 Serum cholinesterase 활성변화**

간장 및 serum중의 cholinesterase 활성변화는 Table 12에서 보는 바와 같다. 간장 cholinesterase 활성변화는 S-biol의 투여횟수가 증가함에 따

**Table 11. Effect of S-bioallethrin on Hepatic Glucose-6-phosphatase Activity in Rats.**

Groups	Weeks	G-6-Pase	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	70.384±4.27	—
	2	69.057±4.37	—
	3	69.729±5.72	—
	4	69.154±6.89	—
	5	70.815±3.26	—
S-biol (25 mg/kg)	1	67.512±4.72	- 4.08
	2	64.829±7.24	- 6.03
	3	64.824±4.97	- 7.03
	4	63.096±6.75	- 8.76
	5	62.582±4.37	-11.25
S-biol (50 mg/kg)	1	65.519±3.26	- 6.91
	2	63.153±4.06	- 8.55
	3	60.982±4.07	-12.54
	4	60.021±3.72	-13.21
	5	59.536±2.73*	-15.57
S-biol (100 mg/kg)	1	64.724±5.07	- 8.04
	2	63.052±3.85	- 8.70
	3	61.506±4.22	-12.44
	4	60.009±3.29	-13.22
	5	58.914±2.73*	-16.46

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.  
 Significant difference between & treated groups (\*; P<0.05).  
 Unit; nM Pi/min/mg protein  
 a; variation percent.

라 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내고 있으나 모두 통계학적 유의성은 없었다. Serum cholinesterase 활성변화는 간장 cholinesterase 활성변화와 유사한 경향을 보이거나 간장에서보다도 더욱더 감소하는 경향이 있었다. Kagan 등<sup>52)</sup>은 합성 pyrethroid계 살충제인 deltamethrin, permethrin, cypermethrin, fenvalerate 및 isathrin 등이 간장, 적혈구 및 뇌의 cholinesterase 활성이 저해됨을 관찰하였다. 또한 그는 CN치환체를 가진 합성 pyrethroid계가 더 강한 독성을 나타내지만 cholinesterase 활성저하의 강도는 CN 치환체의 유무와는 관계없이 일어난다고 보고하였다.\*

Reinhold 등<sup>53)</sup>은 cholinesterase의 활성이 유기인계 살충제와 같이 acetylcholinesterase에 직접 작용하는 화합물에 의해 주로 억제되거나 간 손상이나 영양부족 상태에서도 감소된다고 보고한 바 있다.

일반적으로 유기인계 살충제를 위시하여 대부분의 살충제에 exposure될 때 대체로 cholinesterase가 심하게 억제되어 신경독성을 유발시키는 것으로 볼 때 본 실험에서도 S-biol에 의한 간장 및 serum cholinesterase 활성저하는 Kagan 등<sup>52)</sup>의 보고와 유사한 현상으로 사료된다.

#### 11. 간장 및 Serum carboxylesterase 활성변화

간장 및 Serum 중의 carboxylesterase의 활성변화는 Table 13에서 보는 바와 같다. 간장 homogenate중의 carboxylesterase 활성변화는 S-biol을 투여한 각각의 실험군에서 대조군과 별차이 없이 유사한 경향을 나타내고 있다. Serum carboxylesterase 활성변화는 간장의 carboxylesterase와는 달리 S-biol 100 mg/kg 투여에서 4, 5주에 증가하는 경향을 나타냈으나 통계학적 유의성

Table 12. Effect of S-bioallethrin on Hepatic and Serum Cholinesterase Activity in Rats.

Groups	Weeks	Liver	VP (%) <sup>a</sup>	Serum	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	3.915±0.25	—	2.557±0.15	—
	2	3.824±0.11	—	2.654±0.13	—
	3	3.821±0.21	—	2.624±0.08	—
	4	3.756±0.19	—	2.512±0.17	—
	5	3.752±0.26	—	2.528±0.11	—
S-biol (25 mg/kg)	1	3.724±0.01	- 4.88	2.349±0.09	- 8.13
	2	3.542±0.21	- 7.37	2.221±0.10	-16.31
	3	3.343±0.14	-12.50	2.105±0.11	-19.78
	4	3.215±0.16	-14.40	2.017±0.09	-19.70
	5	3.216±0.23	-14.29	2.025±0.07	-19.90
S-biol (50 mg/kg)	1	3.595±0.09	- 8.17	2.175±0.12	-14.94
	2	3.326±0.14	-13.02	2.153±0.09	-18.88
	3	3.295±0.12	-13.77	2.094±0.04	-20.19
	4	3.178±0.15	-15.39	1.998±0.08	-20.46
	5	3.154±0.21	-15.94	1.976±0.07	-21.84
S-biol (100 mg/kg)	1	3.478±0.23	-11.16	2.194±0.14	-14.20
	2	3.357±0.19	-12.21	2.105±0.11	-20.69
	3	3.154±0.25	-17.46	2.091±0.15	-20.31
	4	3.092±0.09	-17.68	1.972±0.09	-21.50
	5	3.072±0.14	-18.12	1.954±0.09	-22.71

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Unit; liver  $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$  (wet wt.), Serum;  $\mu\text{M}/\text{min}/\text{ml}$   
a; variation percent.

**Table 13. Effect of S-bioallethrin on Hepatic and Serum Carboxylesterase Activity in Rats.**

Groups	Weeks	Liver	VP (%) <sup>a</sup>	Serum	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	9.69±0.43	—	74.98±5.43	—
	2	9.48±0.71	—	72.43±7.21	—
	3	9.66±1.04	—	72.92±9.43	—
	4	9.70±1.72	—	73.21±7.92	—
	5	9.49±0.98	—	74.85±8.43	—
S-biol (25 mg/kg)	1	9.72±1.72	0.31	75.44±7.25	0.61
	2	9.68±2.01	2.11	75.26±9.01	3.91
	3	9.70±1.04	0.41	78.27±4.32	7.34
	4	9.76±1.17	0.62	78.29±5.01	6.94
	5	9.66±1.54	1.79	80.36±6.78	7.36
S-biol (50 mg/kg)	1	9.76±1.12	0.72	75.55±7.21	0.76
	2	9.74±1.09	2.74	76.37±8.04	5.44
	3	9.72±1.72	0.62	79.25±5.21	8.68
	4	9.78±1.91	0.82	78.36±6.43	7.03
	5	9.79±0.75	3.16	82.72±5.72	10.10
S-biol (100 mg/kg)	1	9.78±2.43	0.93	75.46±3.96	0.64
	2	9.80±2.15	3.38	78.88±7.01	8.91
	3	9.74±2.53	0.83	79.33±6.43	8.79
	4	9.82±2.71	1.24	80.49±7.06	9.94
	5	9.80±1.98	3.27	84.37±5.55	12.72

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Unit; Liver  $\mu\text{M}$   $\beta$ -naphthol/g (wet wt.)/hr.

Serum  $\mu\text{M}$   $\beta$ -naphthol/ml/hr.

a; variation percent.

은 없었다.

합성 pyrethroid계 살충제를 투여하였을 경우 대사작용은 esterase나 oxidase에 의해 ester의 분해 및 hydroxylation에 의한 대사경로를 통해서 해독이 일어난다. Barends 등<sup>28)</sup>에 의하면 pyrethroid계 살충제는 primary alcohol moieties와 secondary alcohol moieties 구조를 가지고 있는데 secondary alcohol ester 결합은 esterase의 작용을 받기 어렵다고 보고되어 있다. 또한 Casida 등<sup>3)</sup>에 의하면 primary alcohol ester 중에서도 trans체가 cis체보다도 6~77배 이상 빠르게 hydroxylation된다. 본 실험에서도 carboxylesterase 활성은 S-biol를 투여한 경우 Barends 등<sup>28)</sup>의 보고와 유사하였다.

## 결 론

S-biol를 고용량(100 mg/kg)군 및 저용량(25 mg/kg, 50 mg/kg)군으로 나누어 1주~5주간 rat에 경구투여하고 혈액상 및 혈청 생화학적 변화를 측정하는 동시에 약물대사효소에 미치는 영향을 조사하였다. 또한 간장, 신장의 세포막에 미치는 영향을 보기 위해 과산화지질, ATPase 및 glucose-6-phosphatase 활성의 변화를 관찰하였으며, esterase에 대한 영향을 보기 위해 cholinesterase와 carboxylesterase 활성의 변화를 측정하였다.

이상의 실험에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 혈액상의 변화에서는 S-biol(100 mg/kg) 투여군에서는 LYMPH(%) 값이 대조군에 비해 증가

하는 경향이 있었으며, 혈청 생화학적 변화는 LDH 활성 및 glucose량이 대조군에 비해 유의성있게 증가하였다.

2. S-biol 50 mg/kg 및 100 mg/kg 투여군에서 간장 cytochrome P-450 함량은 대조군에 비해 매우 유의성 있게 증가하였으나 신장 cytochrome P-450 및 간장, 신장의 NADPH-cytochrome c reductase 활성변화는 증가하는 경향은 있으나 유의성은 없었다.

3. 간장에서 과산화지질 및 glucose-6-phosphatase 활성변화는 유의성이 없었으나 S-biol 고농도(100 mg/kg) 투여군에서는 약간 증가하였다. 간장 ATPase 활성은 대조군에 비해 감소하였으며 특히  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase 활성이 매우 유의성있게 감소하였다. 그러나 신장 ATPase 활성은 간장 ATPase 활성보다 감소폭이 작았다.

4. Cholinesterase 및 carboxylesterase 활성변화는 간장, 혈청에서 모두 유사한 경향을 나타내었다. Cholinesterase는 S-biol(100 mg/kg) 투여군에서 약간 감소하는 경향이 있었으나 유의성은 없었고 carboxylesterase도 대조군에 비해 유의성있는 결과는 없었다.

이상의 실험 결과 S-biol의 체내 대사에 관계하는 효소는 주로 esterase의 작용보다는 oxidation 과정에 의한 것이며 그 대사산물은 신장을 통해 신속하게 배설된다. 또한 대부분의 pyrethroid계 살충제가 membrane의 ATPase를 저해하는 것과 같이 S-biol도 이 효소의 활성저하를 현저하게 일으키는 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Head, S.W.; Composition of pyrethrum extract and analysis of pyrethrins. In Pyrethrum. *The Natural Insecticide* (edited by Casida, J.E.). New York, 25-53 (1973)
2. Elliot, M. and Janes, N.F.; Chemistry of the natural pyrethrins. In Pyrethrum. *The Natural Insecticide* (edited by Casida, J.E.). New York, 55-100 (1973)
3. Casida, J.E.; Pyrethrum Flowers and pyrethroid insecticides. *Environmental Health Perspectives*, **34**, 189-202 (1980)
4. Aldridge, W.N.; Toxicology of pyrethroids. *Pesticide Chemistry: Human welfare and the environment*, **3**, 485-490 (1983)
5. Miyamoto, J.; Degradation metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids. *Environ. Health Perspect*, **14**, 15-28 (1976)
6. Matsumura, F. and Ghiasuddin, S.W.; Neurotoxicology of insecticides and pheromones (edited by Narahashi, T.), pp. 245-247, *Plenum Press. New York* (1979)
7. Matsumura, F.; Influence of chlorinated and pyrethroid insecticides on cellular calcium regulatory mechanisms. *Pesticide Chemistry: Human welfare and environment.*, **3**, 3-13 (1983)
8. Carlson, G.P. and Schoenig, G.P.; Introduction of liver microsomal NADPH-cytochrome c reductase and cytochrome P-450 by some new synthetic pyrethroids. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 507-512 (1980)
9. Springfield, A.C., Carlson, G.P. and Defeo, J.J.; Liver enlargement and modification of hepatic microsomal drug metabolism in rats by pyrethrum. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **24**, 298-308 (1973)
10. Elliot, M., Janes, N.F., Kimmel, E.C., Casida, J. E.; Metabolic fate of pyrethrin I, pyrethrin II, and allethrin administered orally to rats. *J. Agr. Food Chem.*, **20**(2), (1972)
11. Cinti, D.L., Moldeus, P. and Schenkman, J.B.; Kinetic parameters of drug metabolizing enzymes in  $\text{Ca}^{2+}$ -sedimented microsomes from rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 3249-3256 (1972)
12. Omura, T. and Sato, R.; The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. *J. Biol. Chem.*, **239**, 2370-2378 (1964)



13. Kamath, S.A., Kummerow, F.A. and Narayan, K.A.; A simple procedure for the isolation of rat liver microsomes. *FEBS Letters.*, **17**, 90-92 (1971)
14. Matsubura, T., Koike, M., Touchi, A., Tochino, Y. and Sugeno, K.; Quantitative determination of cytochrome P-450 in rat liver homogenate. *Analytical Biochemistry.*, **75**, 596-603 (1976)
15. Masters, B.S.S., Willism, Jr. C.H. and Kamin, H.; The preparation and properties of microsomal TPNH-cytochrome c reductase from pig liver. In *enzymology (edited by Estabrook, R. W. and Pullman, M.E.)*, Academic Press. New York, **10**, 565-573 (1967)
16. Mazel, P.; Comparison of microsome from control and phenobarbital treated rats as to NADPH-cytochrome c reductase activity. In *fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition (edited by LaDu, E.N., Mandel, H.G. and Way, E.L.)*, 575-577 (1972)
17. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.; Protein measurement with the folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275 (1971)
18. Kato, R. and Gillette, J.R.; Sex differences in the effects of abnormal physiological states on the metabolism of drugs by rat liver microsomes. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **150**(2), 285-291 (1965)
19. Imai, Y., Ito, A. and Sato, R.; Evidence for biochemically different types of vesicles in the hepatic microsomal fraction. *J. Biochem.*, **60**, 417-428 (1966)
20. 大石誠子; 過酸化脂質 測定法. 最新醫學, **33**, 660 (1978)
21. Katz, A.I. and Epstein, F.H.; The role of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-activated ATPase in the reabsorption of sodium by the kidney. *J. Clin. Invest.*, **46**, 1999-2011 (1967)
22. Boyer, J.L. and Reno, D.; Properties of (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-activated ATPase in rat liver plasma membrane enriched with bile canaliculi. *Biochem. Biophys. Acta.*, **401**, 59-72 (1975)
23. Fiske, C.H. and Subbarow, Y.; The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.*, **66**, 375-400 (1925)
24. Traiger, G.J. and Plaa, G.L.; Differences in the potentiation of carbon tetrachloride in rats by ethanol and isopropanol pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **20**, 105-112 (1971)
25. Ellman, G.L., Courtney, K.D., Ander, JR., V. and Featherstone, R.M.; A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.*, **7**, 88-95 (1961)
26. Nachlas, M.M. and Seligman, A.M.; Evidence for the specificity of esterase and lipase by the use of three chromogenic substrates. *J. Biol. Chem.*, **181**, 343-355 (1949)
27. Verschoyle, R.D. and Barnes, J.M.; Toxicity of natural and synthetic pyrethrins to rats. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **2**, 308-311 (1972)
28. Barnes, J.M. and Verschoyle, R.D.; Toxicity of new pyrethroid insecticide. *Nature*, **248**, 710-711 (1974)
29. Ray, D.E. and Cremer, J.E.; The action of decamethrin (A synthetic pyrethroid) on the rat. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **10**, 333-340 (1979)
30. Verschoyle, R.D. and Aldridge, W.N.; Structure-activity relationships of some pyrethroids in rats. *Arch. Toxicol.*, **45**, 325-329 (1980)
31. 信州大學校 醫學部 (Japan) ; Unpublished data.
32. Baker, G.J. and Preiss, F.J.; A third generation pyrethroid, S-bioallethrin. *Soap Cosmetics Chemical Specialties*, **36**, 38-40, **44**, 50-52 (1973)
33. Bond, H., Mauger, K. and Defeo, J.J.; Interactions in the toxicity of pyrethrum, synergist and other chemicals to mammals. In *pyrethrum. The Natural Insecticide (edited by Casida, J.E.)*, Academic Press. New York, 174-194 (1973)
34. Parker, C.M., Patterson, D.R., Van Gelder, G.A.,

- Gorden, E.B., Valerio, M.G. and Hall, W.C.; Chronic toxicity and carcinogenicity evaluation of fenvalerate in rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, **13**, 83-97 (1984)
35. Neskovic, N.K.; Effect of subacute feeding of carbaryl on mixed function oxidase and on acute toxicity of parathion and propoxur in rats. *Environmental Research*, **20**, 148-153 (1979)
36. 洪思澳, 鄭奎赫; Cypermethrin과 piperonyl butoxide가 rats의 毒性반응에 미치는 영향. 大韓藥學會誌, **34**, 69-79 (1990)
37. Dikshith, T.S.S., Datta, K.K., Raizada, R.B. and Kushwah, H.S.; Effects of paraquat dichloride in male rabbits. *Indian Journal of Experimental Biology*, **17**, 926-928 (1979)
38. Cornish, H.H., Barth, M.L. and Dodson, V.N.; Isozyme profiles and protein patterns in specific organ damage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **16**, 411-423 (1970)
39. Lock, E.A. and Berry, P.N.; Biochemical changes in the rat cerebellum following cypermethrin administration. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, **8**, 623-626 (1980)
40. Lock, E.A. and Berry, P.N.; Biochemical changes in the rat cerebellum following cypermethrin administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 508-514 (1981)
41. Riviere, J.L., Bach, J. and Grolleau, G.; Effect of pyrethroid insecticides and N-(3,5-dichlorophenyl) dicarboximide fungicides on microsomal drug metabolizing enzymes in the Japanese Quail (*Coturnix*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 479-485 (1983)
42. Tang, C.Y., Wu, H.Q. and Liu, Y.G.; Effects of fenvalerate on enzymes of rat liver cell membranes and microsomes. *Journal of Tongji Medical University*, **6**, 15-20 (1986)
43. Soderlund, D.M. and Casida, J.E.; Effects of pyrethroid structure on rates of hydrolysis and oxidation by mouse liver microsomal enzymes. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **7**, 391-401 (1977)
44. Casida, J.E., Gammon, D.W., Glickman, A.H. and Lawrence, L.J.; Mechanisms of selective action of pyrethroid insecticides. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **23**, 413-438 (1983)
45. Khan, N.Y.; An Assessment of the hazard of pyrethroid insecticides to fish and fish habitat. *Pesticide Chemistry: Human welfare and the environment*, **3**, 437-450 (1983)
46. Ahmed, K. and Thomas, B.S.; The effect of long chain acids on sodium plus potassium ion-stimulated adenosine triphosphatase of rat brain. *J. Biol. Chem.*, **246**, 103-109 (1971)
47. Nechay, B.R.; Biochemical basis of diuretic action. *J. Clin. Pharmacol.*, **17**, 626-641 (1977)
48. Brody, T.M. and Akera, T.; Relations among  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase activity, sodium pump activity, transmembrane sodium movement, and contractility. *Fed. Proc.*, **36**, 2219-2224 (1977)
49. Wouters, W. and J. Van den Bercken; Review. Action of pyrethroids. *Gen. Pharmac.*, **9**, 387-389 (1978)
50. Recknagel, R.O. and Glende, E.A. Jr.; Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of lethal cleavage. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **2**, 263-297 (1973)
51. Grice, H.C.; The changing role of pathology on modern safety evaluation. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **1**, 119-152 (1972)
52. Kagan, Yu., S., Pan'shina, T.N. and Sasinovich, L.M.; Biochemical effects of the toxic activity of synthetic pyrethroid. *Gig. Sanit.*, **1**, 7-9 (1980)
53. Reinhold, J.G., et al.; Measurement of serum ChE activity. *Amer. J. Clin. Path.*, **23**, 645 (1953)