

## 어유섭취가 난소를 절제한 흰쥐 대동맥에 미치는 영향에 관한 형태학적 연구

전영희 · 백태경\* · 정호삼\* · 장유경

한양대학교 가정대학 식품영양학과, 한양대학교 의과대학 해부학교실\*

### Morphological Changes of the Aorta Induced by Fish Oil Feeding in Bilateral Oophorectomized Rats

Chun, Yonug Hee · Baik, Tai Kyoung\* · Chung, Ho Sam\* · Chang, Yu Kyung

*Department of Food and Nutrition, Hanyang University, Seoul, Korea*

*Department of Medial Science,\* Hanyang University, Seoul, Korea*

#### ABSTRACT

Effect of fish oil feeding was investigated on morphological changes of thoracic aorta in female rats after bilateral oophorectomy(OVX). Fifty four healthy female rats of Sprague-Dawley strain, were divided into sham group, OVX group and, OVX and fish oil feeding group. Experimental animals were sacrificed at the end first, eighth week and sixteenth week after operation, thoracic aorta and blood sample were collected. The results obtained were as follows : 1) Total cholesterol and LDL-cholesterol contents in serum were significantly higher in the sham and OVX groups than fish oil feeding group. Serum HDL-cholesterol levels among three experimental group were lowest in the OVX group. 2) In the sham operation group, as experimental period prolonged the endothelial cells were distorted round shape and enlarged, and the subendothelial layer was widened in tunica intima. The elastic lamina were disrupted in tunica media. The changes in the OVX group was more prominent than those in the sham operation group. In the fish oil feeding group, the endothelial cells and subendothelial layer in tunica intima, and the elastic lamina in tunica media were intact. From the present results, it was suggested that fish oil feeding may prevent the atherosclerotic changes in thoracic aorta and serum cholesterol induced by oophorectomy in the rats. (*Korean J Nutrition* 29(2) : 166~176, 1996)

**KEY WORDS** :  $\omega$ 3 fatty acid · fish oil · oophorectomy(OVX) · aorta.

#### 서 론

최근 우리나라에서는 식생활 양상이 서구화되어감에 따라 지방의 섭취량이 꾸준히 증가되고 있으며, 육류 및 식물성유지에 다량 함유된 포화 지방산과  $\omega$ 6계 지방산의 섭취는 증가되는 것에 반하여 어패류의 섭취량은 현상을 유체택일 : 1995년 12월 13일

지하고 있으므로 상대적으로  $\omega$ 3계 지방산의 섭취는 감소하는 추세이다. 이러한 식생활 양상의 변화 및 기타 요인으로 인하여 심혈관계질환의 유병률이 매년 급속히 증가되고 있으므로 이에 대한 예방책에 관심이 집중되고 있다. 특히 어유에 함유되어 있는  $\omega$ 3계 지방산인 docosahexaenoic acid(DHA)와 eicosapentaenoic acid(EPA)는 심혈관계질환에 대한 예방인자로서 지난 10여년간 연구의 대상이 되어왔다.

심혈관계질환을 유발시키는 여러 위험인자중에서 식이 cholesterol과 포화지방산은 혈중 cholesterol을 상승시키며<sup>1)</sup>, 다가불포화 지방산인 ω6계 지방산이 다량 함유된 식물성 기름은 포화 지방산을 다량 함유하는 동물성 기름에 비하여 동맥경화증 예방에 효과적이다<sup>2)</sup>, DHA와 EPA를 다량 함유하고 있는 ω3계 다가불포화 지방산이 ω6계에 비하여 심혈관계질환의 예방에 더욱 효과적이다<sup>3)</sup>. Harris등은<sup>4)</sup> ω3계 지방산이 혈중 중성지방을 감소시키고 HDL-cholesterol을 증가시키므로 항동맥경화 기능을 가진다고 보고하였다. Thromboxane A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)의 생성을 감소시키며 Prostaglandin I<sub>3</sub>(PGI<sub>3</sub>)의 합성을 증가시킴으로 혈관을 팽창시킬뿐 아니라 혈소판을 비활성화시켜서 혈전의 생성을 억제하며 혈압을 강하시키는 기능을 나타낸다<sup>5,6)</sup>.

심혈관계질환의 발병은 비정상적인 지질대사뿐 아니라 연령 및 성별에 의해서도 좌우된다. 40-45세 이전에는 동맥경화로 인한 사망률이 남성이 여성에 비하여 상당히 높으나, estrogen의 생성이 저하되는 폐경 이후에는 여성의 사망률이 현저히 증가된다<sup>7)</sup>. 여성에게 있어서 혈장 지단백의 주요성분은 월경주기에 따른 estrogen 분비에 의해서 차이를 나타내며 특히 estrogen의 생성이 왕성한 황체기에는 혈청내 중성지방 및 LDL-cholesterol의 함량이 낮아지고 HDL-cholesterol의 함량이 높았으나<sup>8)</sup> 폐경 이후 estrogen의 생성이 저하되면 혈중 콜레스테롤치가 현저히 증가된다. 이와함께 폐경 초기 여성은 대동맥 및 장골동맥(common iliac artery)에 동맥경화성 폐색(atherosclerotic occlusion)의 발병률이 증가된다<sup>9)</sup>.

이상의 여러 보고를 종합한 바, 폐경시 estrogen 분비의 저하는 동맥경화증의 발병과 유의한 관계가 있으며, 폐경시 빈발하는 심혈관계질환에 대한 ω3계 불포화 지방산의 예방효과가 여러 연구들에 의해 보고되었으나, 이에 대한 형태학적 연구는 보고된 바 없었다. 그러므로 난소절제에 의한 인위적 폐경시 ω3계 지방산의 항동맥경화 효과를 형태학적인 측면에서 관찰하고자 본 연구를 수행하였다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 실험동물

본 실험에서 사용된 실험동물은 한양대학교 의과대학 해부학교실에서 사육중인 순종 Sprague-Dawley계 흰 쥐를 교배하여 얻은 새끼중에서 건강한 암컷만을 54마리 취하였으며, 출생 8주후에 실험을 시작하였고, 이때의 평균체중은 190.83 ± 2.94gm이었다.

이들 실험동물은 sham 수술군, 난소절제군 및 난소절제 후 어유 섭취군으로 구분하였고, 각각은 수술후

1주, 8주 및 16주 경과군으로 세분하였으며, 각 군마다 6마리씩 배당하였다.

수술후 sham 수술군과 난소절제군에는 10%(w/w) 대두유(해표식용유)를, 난소절제 후 어유 섭취군에는 α-tocopherol을 첨가한 10%(w/w)의 어유(동원참치 주식회사 연구소 제공, DHA 28%, EPA 5%)를 공급하였으며 기타 성분은 동일한 조건으로 첨가하여 사육하였다. 식이 섭취량은 매일 일정한 시간에 측정하였으며 체중은 일주일에 1회씩 측정하였다.

## 2. 실험방법

### (1) 실험동물의 수술 및 시료의 수집

각 실험군들은 체중 kg당 50mg의 urethan을 복강내에 주사하여 마취한 후 sham 수술군은 하복부를 절개하였다가 그대로 봉합하였으며, 난소절제군과 난소절제 후 어유 섭취군은 하복부 절개 후 양측 난소를 노출시켜서 난소동맥과 자궁동맥의 출혈을 막기 위하여 난소의 양단을 봉합사로 묶고 양측 난소를 적출한 후 봉합하였다<sup>10)</sup>. 수술 후 감염 방지를 위하여 수술 부위를 1주일간 1일 1회씩 베타딘을 도포하여 소독하였으며, 수술 후 1일 경과시부터 각 실험군마다 물과 각기 다른 식이를 공급하였다.

각 실험동물은 식이섭취 기간이 끝나는 1주, 8주 및 16주 경과후에, 희생시키기전 12시간 동안 절식시키고 마취하여 심천자술(heart puncture)로 혈액을 채취하였고 실온에서 30분간 방치한 후 3,000rpm에서 20분간 원심분리하여 혈청만을 취하고 분석시까지 -20℃의 조건에서 보관하였다.

혈액 채취후 개용하여 흉부대동맥을 절취한 후 10% 중성 완충 포르말린(neutral buffered formaldehyde) 용액으로 4℃에서 고정하였다.

### (2) 시료의 분석

#### 1) 혈청 지질 농도 측정

혈청 지질 농도는 kit를 사용하여 효소비색법으로 분석하였다. Total cholesterol(영동제약)은 spectrophotometer 500nm에서 흡광도를 측정하였고, LDL-cholesterol(국제시약주식회사)은 505nm에서, HDL-cholesterol(Eiken 화학주식회사)은 555nm에서 흡광도를 측정하였다.

#### 2) 조직염색<sup>11)</sup>

고정한 흉부대동맥의 일부 조직은 12시간 수세후, ethyl alcohol로 점차 농도를 높여서(70% → 80% → 90% → 95% → 무수 alcohol) 탈수시키고 alcohol 제거

를 위하여 xylene으로 청명 과정을 거친 후 paraffin에 포매하여 6µm 두께의 조직절편을 제작하였고, hematoxylin-eosin 염색을 시행한 후 광학현미경으로 대동맥 내막의 내피세포와 내피하층에서 일어나는 조직변화를 관찰하였으며, 나머지 일부조직은 대동맥 중막내 탄성섬유판의 형태적 변화를 보기 위하여 Verhoeff van Gieson 염색을 시행하여 광학현미경으로 관찰하였다.

3. 통계처리

본 연구의 실험결과는 SPSS(statistical package for social science)를 이용하여 통계처리를 하였으며 각 결과들을 실험군별 평균치와 표준오차를 산출한 후 two way ANOVA에 의해 상호작용을 배제한 randomized block design을 이용하였다. 유의성은  $\alpha = 0.05$  수준에서 검증하였다.

실험결과

1. 혈청 total cholesterol, LDL-cholesterol 및 HDL-cholesterol 농도의 정량분석

Table 2에 제시한 바와 같이, 혈중 총 cholesterol의 농도는 sham 수술군, 난소절제군 및 난소절제 후 어유 섭취군에서 유의적인 차이를 나타내었으며, 1주, 8주 및 16주 경과군간에도 유의적인 차이가 있는 것으로 나타났다. 특히 난소절제군에서 농도가 높았고 시간이 경과함에 따라 증가되는 경향을 띠었으며, 난소절제 후 어유 섭취군에서는 낮은 경향을 나타내었다(Fig. 19).

LDL-cholesterol은 sham 수술군, 난소절제군 및 난소절제 후 어유 섭취군에서 유의적인 차이를 나타내었으며, 1주, 8주 및 16주 경과군간에 유의적인 차이가 있는 것으로 나타났다. LDL- cholesterol의 농도는 난소절제군에서 현저히 높게 나타났고 시간 경과에 따라 다소 증가되었으며, 난소절제 후 어유 섭취군에서는 다른 실험군에 비하여 적은 폭으로 증가되어 비교적 낮은 수치를 나타내었다(Fig. 20).

HDL-cholesterol의 농도는 sham 수술군, 난소절제군 및 난소절제 후 어유 섭취군에서 유의적인 차이를 나타내었으나, 1주, 8주 및 16주 경과군간에는 유의적인 차이가 없는 것으로 나타났다. HDL-cholesterol 농도는 난소절제군에서 낮았고 시간이 경과함에 따라 수치가 감소되는 경향을 보였으며 sham 수술군에서도 시간이 경과함에 따라 HDL-cholesterol의 농도가 다소 감소되는 경향을 나타내었다. 이에 반하여 난소절제 후 어유 섭취군에서는 시간 경과에 상관없이 일정한 농도를 유지하였고 다른 실험군들에 비하여 높은 경향을 나타내었다

(Fig. 21).

2. 흰쥐 대동맥의 내막과 중막의 조직 소견

(1) Hematoxylin and Eosin 염색소견

① Sham 수술군

Sham 수술군은 수술 1주후 흰쥐의 대동맥 내막에서

Table 1. Composition of experimental diets (g/kg)

	Sham & OVX Group	Fish Oil Feeding Group
Casein	150	150
Corn starch	450	450
Sucrose	200	200
$\alpha$ -cellulose	50	50
Vit mixture <sup>1)</sup>	10	10
Mineral mixture <sup>2)</sup>	35	35
Choline chloride	2	2
DL-Methionine	3	3
Oil		
Soybean oil	100	
Fish oil		100
$\alpha$ -tocopherol		0.08

1) Vitamin Mixture (mg/100g) : VD<sub>3</sub> 0.582,  $\alpha$ -tocopherol-acetate 1200.0, Retinol-acetate 93.2, VK<sub>3</sub> 6.0, Thiamin-HCl 59.0, VB<sub>12</sub> 0.2, VC 588.0, Pyridoxine-HCl 29.0, D-biotin 1.0, Folic acid 2.0, Inositol 1176.0, Capantothenate 235.0, Riboflavin 59.0, Nicotinic acid 294.0, Sucrose 96257.017

2) Mineral Mixture (g/100g) : 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>) · 6H<sub>2</sub>O 0.623, CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O 0.156, MnSO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O 0.121, (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, ZnCl<sub>2</sub> 0.02, KI 0.0005

Table 2. Fatty acid compositions of the dietary oils used in the experiment<sup>1)</sup> (% w/w total fatty acid)

Fatty acid	Soybean oil	Fish oil
14 : 0 <sup>2)</sup>	- <sup>3)</sup>	3.70
15 : 0	-	1.39
16 : 0	10 - 12	20.40
16 : 1	-	6.32
17 : 0	-	3.21
17 : 1	-	1.27
18 : 0	3 - 5	4.79
18 : 1	20 - 27	14.27
18 : 2( $\omega$ 6)	53 - 56	1.65
18 : 3( $\omega$ 3)	6 - 10	0.50
20 : 5( $\omega$ 3)	-	5.53
22 : 6( $\omega$ 3)	-	28.15
unknown	< 8	8.82
$\omega$ 3 PUFA	6 - 10	34.18

1) 해표식용류 주식회사 및 동원참치 주식회사 연구소 제공

2) carbon number : number of double bonds

3) not detected

**Table 3.** Total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol contents in serum of experimental rats.1) (mg/dl)

	TC	LDL-c	HDL-c
1 week			
Sham	89.47 ± 8.39	66.03 ± 10.10	35.39 ± 2.38
OVX	113.67 ± 28.23	68.36 ± 34.26	34.69 ± 7.92
Fish	82.69 ± 8.29	57.81 ± 10.09	35.01 ± 1.06
8 weeks			
Sham	118.81 ± 14.03	80.10 ± 7.22	29.04 ± 2.12
OVX	161.39 ± 16.03	98.20 ± 7.90	23.96 ± 3.07
Fish	110.77 ± 5.67	61.15 ± 8.12	36.13 ± 7.03
16 weeks			
Sham	126.18 ± 16.91	93.66 ± 12.61	27.31 ± 5.43
OVX	233.47 ± 34.23	137.24 ± 13.27	19.13 ± 2.72
Fish	94.44 ± 9.17	84.44 ± 10.02	36.01 ± 7.70
significant factor <sup>2)</sup>	G, T	G, T	G

1) Mean ± S.E.

2) G : Values between groups (Sham, OVX, Fish) are significant at the p<0.05 level by two way ANOVA.

T : Values according to time (1, 8, 16 weeks) are significant at the p<0.05 level by two way ANOVA.

단층의 편평한 내피세포(small arrow)가 관찰되었고 내피하층은 거의 관찰되지 않았으며 굴곡이 잘 발달된 내탄성막(arrow head)이 존재하였다. 대동맥내 중막에서는 여러층의 탄성섬유판(large arrow)이 일정하게 연속적인 굴곡을 이루고 있었으며 탄성섬유판 사이에서 평활근 세포가 관찰되었다(Fig. 1).

Sham 수술 8주후 흰쥐의 대동맥 내막에서는 원형의 내피세포(small arrow)가 단층으로 배열되어 있었고, 내피세포와 파형을 이루고 있는 내탄성막 사이에서는 내피하층이 거의 관찰되지 않았다. 중막의 탄성섬유판은 1주 경과군에 비하여 다소 분절(★)되어 있었다(Fig. 4).

Sham 수술 16주후 흰쥐의 대동맥 내막에서는 1주 및 8주 경과군에 비하여 큰 원형의 내피세포와 다소 두꺼워진 내피하층이(\*) 관찰되었고 내탄성막은 직선상으로 뻗어있었으며 부분적으로 분절(★)되어 있었다. 중막내 탄성섬유판은 크게 뻗어 있었고 심하게 분절되어 있었으며 탄성섬유판간의 간격이 1주 sham 수술군에 비하여 넓어진 양상을 보였다(Fig. 7).

②난소절제군

난소절제군은 난소절제 1주후 흰쥐 대동맥의 내막에서 둥근 형태의 내피세포(small arrow)가 존재하였고 내피하층은 거의 관찰되지 않았으며 내탄성막의 굴곡이 잘 관찰되었고, 중막내 일정한 파형을 나타내는 탄성섬유판과 섬유판들 사이에서는 평활근 세포들이 관찰되었다(Fig. 2).

난소절제 8주후 흰쥐 대동맥의 내막에서는 1주 경과군에 비하여 내피세포(small arrow)의 크기가 증가하였고 내피하층은 두꺼워졌으며(\*) 내탄성막 및 중막내 탄성섬유판은 일부 직선상으로 뻗은 양상을 나타내었다

(Fig. 5).

난소절제 16주후 흰쥐 대동맥의 내막에서는 foam cell(large arrow)과 둥근 형태의 내피세포(small arrow)가 관찰되었고 내피하층(\*)이 다른 실험군들에 비하여 현저히 두꺼웠으며 내탄성막이 분절(★)된 양상을 나타내었다. 중막내 탄성섬유판간의 간격이 다른 실험군들에 비하여 현저히 넓어졌으며 크게 뻗어 있었다(Fig. 8).

③난소절제 후 어유 섭취군

난소절제 후 어유 섭취군은 어유 섭취 1주후 흰쥐 대동맥의 내막에서 내피하층이 거의 없었고 편평한 내피세포(small arrow)가 단층으로 내탄성막에 부착되어 있었다. 중막내 탄성섬유판은 일정한 간격으로 파형을 유지하며 배열되어 있었고 그 사이에 평활근 세포가 열을 지어 존재하였다(Fig. 3).

난소절제 후 어유 섭취 8주후의 흰쥐 대동맥에서는 내막에서 내피하층(small arrow)이 거의 관찰되지 않았고 편평한 내피세포와 연속되는 내탄성막 및 탄성섬유판이 관찰되었다(Fig. 6).

난소절제 후 어유 섭취 16주후의 흰쥐 대동맥 내막에서 내피하층이 sham 및 난소절제 후 16주 경과군에 비하여 현저히 얇았으며 중막내 탄성섬유판이 연속적인 굴곡을 이루고 있었다(Fig. 9).

(2) Verhoeff van Gieson 염색소전

①Sham 수술군

Sham 수술군은 수술 1주후 흰쥐의 대동맥에서 내강에 접한 내탄성막(small arrow)과 중막내 여러층의 탄성섬유판(large arrow)이 연속적인 굴곡을 이루고 있었으며 탄성섬유판 사이에서 평활근 세포(arrow head)들

이 존재하였고, 탄성섬유판 주변 및 외막에서는 분홍색으로 염색된 교원섬유(\*)가 관찰되었다(Fig. 10).

Sham 수술 8주후 흰쥐의 대동맥 중막에서는 1주 경과군에 비하여 탄성섬유판간의 간격이 넓어지고 탄성섬유판이 대부분 일직선상으로 뻗은 양상이 관찰되었다(Fig. 13).

Sham 수술 16주후 흰쥐의 대동맥 중막에서는 탄성섬유판의 배열이 불규칙한 선상 구조를 나타내었고 분절(★)되어 있었으며 섬유판간의 간격이 다소 넓은 양상을 나타내었다(Fig. 16).

### ② 난소절제군

난소절제군은 난소절제 1주후 흰쥐 대동맥의 중막에서 내강을 향해서 동심원상으로 배열된 탄성섬유판의 연속적인 굴곡이 관찰되었다(Fig. 11).

난소절제 8주후 흰쥐 대동맥의 중막에서 탄성섬유판들이 일직선상으로 뻗어 있었고 부분적으로 분절(★)되었으며 탄성섬유판간의 간격이 넓어진 양상을 나타내었다(Fig. 14).

난소절제 16주후 흰쥐 대동맥의 중막에서 탄성섬유판들이 직선상으로 뻗어 있었고 가지(arrow)를 치거나 심하게 분절(★)된 양상을 나타내었다(Fig. 17).

### ③ 난소절제 후 어유 섭취군

난소절제 후 어유 섭취군은 어유 섭취 1주후 흰쥐 대동맥의 중막내 탄성섬유판 및 내탄성막이 일정하게 연속적인 파형을 유지하고 있었다(Fig. 12).

난소절제 후 어유 섭취 8주후 흰쥐의 대동맥에서는 중막의 탄성섬유판과 내탄성막이 일정하게 배열되어 있었으며 난소절제 후 어유 섭취 1주후 비하여 탄성섬유판간의 간격이 다소 증가되었으나, sham 및 난소절제 후 8주후에 비해서는 매우 조밀한 배열 양상을 나타내었다(Fig. 15).

난소절제 후 어유 섭취 16주후 흰쥐의 대동맥에서는 파형의 내탄성막과 탄성섬유판이 규칙적으로 배열되어 있었으며 분절되거나 가지를 친 형태는 관찰되지 않았다(Fig. 18).

## 고 . 찰

동맥경화증(arteriosclerosis)은 동맥이 단단해지는 질환으로서 동맥벽이 두꺼워지고 탄력성이 소실된다. 특히 죽상동맥경화증(atherosclerosis)은 대형 및 중형동맥의 내막에 지질로 구성된 죽종반(fibroatheromatous plaque)이 형성되는 것을 특징으로 한다<sup>12)</sup>. 동맥경화증의 발생 초기에는 내막에서는 평활근 세포와 세포간 기질, 특히 actin 미세사(微細絲) 다발이 과량 증식되어 내피하층이

두꺼워지며 내피세포의 크기도 증가되고<sup>13)14)</sup> 내막의 내피하층이 팽대되며 중막의 평활근 세포가 괴사되어 크기가 감소되고 칼슘과 지방질이 축적된 양상이 관찰된다<sup>15)</sup>.

광범위한 역학적 연구 결과에 의하면 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 비만증, 연령, 흡연, 당뇨병, 운동부족, 스트레스 및 성별 등의 여러가지 요인이 동맥경화증의 위험인자로 알려져 있으나, 이중 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 비만증과 흡연 등이 가장 중요한 요인으로 꼽히고 있다<sup>16)</sup>. 체내에서 LDL은 콜레스테롤의 주요 운반체로서 LDL receptor 경로나 scavenger 경로에 의해 콜레스테롤을 체조직으로 운반하는 반면, HDL은 체조직내의 지방을 간장으로 운송하는 역할을 한다<sup>17)</sup>. 즉, HDL의 free cholesterol은 혈장에서 lecithin cholesterol acyl transferase(LCAT)에 의해 lecithin의  $\beta$ -위치에 존재하는 다가불포화 지방산과 에스테르결합된 후 일부는 간장에서 담즙산으로 전환되어 장을 통해 배설되므로 콜레스테롤을 빨리 제거하려면 lecithin의 다가불포화 지방산과 HDL 기질이 필수적이고, 정상적인 상태에서는 간장과 말초조직 사이에 콜레스테롤 및 기타 지방의 흐름을 유지하나 지단백 체계의 균형이 깨지는 경우 동맥벽에 콜레스테롤이 축적되어 죽종이 형성된다<sup>18)</sup>. 이는 동맥경화증이 지질대사의 비정상화와 깊은 상관관계가 있음을 암시한다. 이에 미국심장협회에서는 동맥경화증의 유발을 감소시키기 위하여 1일 지방섭취를 총 칼로리의 35%로, P/S ratio를 1이상, 콜레스테롤은 300mg 이하로 섭취할 것을 권장하였다<sup>19)</sup>. 본 실험에서 sham 수술군에게 10%의 대두유가 함유된 식이를 먹인 결과 시간의 경과에 따라 혈중 총 cholesterol, LDL-cholesterol치가 다소 증가되는 반면 HDL-cholesterol은 감소되었으며, 동맥내막의 내피세포가 둥근 형태로 변형되었고 내피하층이 결합섬유의 증식으로 인하여 비후되는 양상을 나타내었으며 중막내 탄성섬유판은 분절되고 탄성섬유판간의 간격이 넓어졌다. 이는 연령이 증가함에 따라 동맥경화증이 진행되는 것으로 사료된다.

심혈관계질환의 발병률은 연령이 증가할수록 증가되며 성별에 따라서도 차이를 나타낸다. 남성은 여성에 비해 심혈관계질환의 발생 빈도가 높은 경향을 보이나 폐경된 여성에게서 발병률이 급속히 증가되므로<sup>20)</sup> 이에 자연 폐경 및 난소절제로 인한 인위적 폐경을 맞은 여성의 건강문제에 관심이 집중되고 있다.

폐경기 여성에게 있어서 여성 호르몬인 estrogen의 생성 변화로 인해 나타나는 신체증상으로는 안면홍조, 비뇨생식기계 질환, 골다공증 및 동맥경화증등을 들 수 있으며, 동맥경화증과 관련하여 50세 이후의 여성은 혈청 지질치와 콜레스테롤치가 현저히 증가되고 폐경시 es-

trogen과 지단백과의 관계를 조사한 바, 폐경여성에서 estradiol이 2.5pg/ml 이하로 감소됨과 동시에 HDL2 cholesterol 및 apolipoprotein A-I가 감소되었으며 LDL cholesterol은 증가되었다<sup>21)</sup>.

본 실험에서 난소를 절제한 후 10%의 대두유를 섭취한 흰쥐에서는 총 cholesterol, LDL-cholesterol의 증가 및 HDL-cholesterol의 감소가 현저하였으며 대동맥에서는 동일한 식이를 섭취한 sham 수술군에 비하여 내막의 내피하층 증식이 현저하였고 중막내 탄성섬유판이 퍼지고 분절되는 양상이 심화되었으며, 탄성섬유판간의 간격이 매우 넓어졌다. 이상의 결과로 미루어 난소절제시 혈중 지질치를 변화시키고 동맥내 형태적인 변형을 초래하여 동맥경화증의 진행이 현저히 촉진되는 것으로 사료된다.

동맥경화증은 지질대사의 이상으로 진행되므로 약물 처치뿐 아니라 식이요법이 동시에 진행되어야 함은 널리 알려진 사실이다. 저지방 식이 및 채식이 동맥경화증의 예방에 효과적이며<sup>22)</sup>, 대두, 식이 섬유소, selenium 및 비타민 E 등은 동맥경화증을 억제하는 효과를 나타내는 것으로 알려져있고<sup>23)24)25)</sup>, 특히 최근 어유에 들어있는 DHA와 EPA가 항동맥경화 인자로 주목받고 있다<sup>26)</sup>. 1978년 Dyerberg 및 Bang<sup>27)</sup>이 어유를 주식으로 섭취하는 Greenland 에스키모인을 대상으로 식이조사를 한 바, 이들 주민에게는 순환기계질환이 거의 없다고 보고한 이래, 이와같은 효과를 나타내는 어유의 성분에 대한 연구가 다수 진행되고 있다<sup>28)29)</sup>.

Krombout 등은 852명의 중년 남성을 대상으로 20년간 조사한 바<sup>30)</sup> 하루 평균 30gm의 어유를 섭취한 경우 관상동맥경화로 인한 사망률이 50%나 감소되었다고 보고하였으며, 이와같은 효과를 나타내는 기전으로 어유 섭취시 혈중 지질 농도의 변화를 들수 있다. 어유 섭취시 혈중 중성지방, VLDL, LDL-cholesterol 및 apolipoprotein B가 현저히 감소되며<sup>31)32)33)</sup> EPA는 microsomal acyl CoA : 1,2- diacylglycerol acyltransferase의 활성을 방해하여 hepatic triacylglycerol의 합성을 감소시키며<sup>34)</sup> 이와같이 어유의 저중성지방과 저콜레스테롤 효과는 EPA와 DHA에 의한 것으로 특히 EPA는 혈장 중성지방에, DHA는 콜레스테롤에 작용한다<sup>35)</sup>.

ω3계 지방산이 eicosanoid 대사 및 기능에 미치는 효과에 관한 연구도 다수 진행되고 있으며, arachidonic acid와 EPA는 cyclooxygenase에 의하여 prostanoids를 생성하며, arachidonic acid에 의해 과다 생성된 thromboxane A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)는 혈관수축 및 혈소판 응집 작용으로 심근경색이나 혈전성 뇌졸중(thrombotic stroke)을 유발하는 반면, EPA는 혈관수축의 활성이 약

한 TXA<sub>2</sub>를 합성하고 혈관을 확장시키는 PGI<sub>3</sub>, PGD<sub>3</sub> 등을 과량 생성하여 심혈관계질환에 대한 보호작용을 한다<sup>36)</sup>.

본 실험에서 난소절제 후 10%의 어유를 섭취한 흰쥐에서는 시간의 경과 따라 혈중 LDL-cholesterol치가 다소 증가되었으나 증가의 폭이 sham 수술군, 난소절제군에 비하여 현저히 적었고 HDL-cholesterol은 sham 수술군, 난소절제군에서 저하된 것에 반하여 어유 섭취군에서는 일정한 수치를 유지하였으며, 대동맥에서는 내막의 내피세포 변형과 내피하층의 증식이 관찰되지 않았고, 연속적인 내탄성막 및 탄성섬유판이 일정한 간격을 유지하였다. 이와같이 어유 섭취군은 sham 수술군 및 난소절제군과 비교하면 혈중 지질치가 상반된 수치를 나타내었고 조직내 변화가 없었으므로, ω3계 지방산의 항동맥경화 효과를 입증하는 결과를 나타내었다.

이상의 결과를 종합하면, 난소절제 후 대두유(ω6계 지방산) 섭취시에는 총 cholesterol 및 LDL-cholesterol이 증가되며, 대동맥의 내피세포가 변형되고 내피하층이 비후되며 탄성섬유판의 파손이 초래된다. 이는 동맥내 내피세포가 지방을 함유하는 foam cell로 변형되고, 동맥벽이 두꺼워지므로 혈류의 유동에 장애를 초래하며, 또한 동맥의 탄력성이 저하되어 심혈관계질환의 유발률을 증가시키는 것으로 사료된다. 이에 반하여 난소절제 후 어유(ω3계 지방산) 섭취시에는 대두유 섭취시에 비하여 혈중 총 cholesterol 및 LDL-cholesterol의 농도가 증가되지 않고 동맥내 형태적인 변화가 발생되지 않았으므로 ω3계 지방산은 심혈관계질환을 예방할 것으로 사료된다.

## 결론 및 요약

의학 발전 및 경제향상과 더불어 인류의 평균 수명이 연장되면서 동시에 성인성 질환의 발병률이 증가되고 있으며, 특히 폐경 이후의 여성에게 심혈관계질환이 급증되는 것으로 알려져 있다. 어유에 다량 함유되어 있는 ω3계 지방산인 DHA와 EPA는 심혈관계질환의 예방을 억제하는 효과가 있는 것으로 알려져 있으므로 폐경시 estrogen의 생성 저하로 초래되는 심혈관계질환에 ω3계 지방산이 미치는 영향을 조사하고자, 본 실험을 시도하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈중 총 cholesterol 및 LDL-cholesterol의 농도는 기간 및 처치군간에 유의적인 차이를 나타내었으며, 난소절제군에서는 시간이 경과함에 따라 총 cholesterol 및 LDL-cholesterol치가 상당히 증가된 반면 난소절제 후 어유 섭취군에서는 낮은 수치를 나타내었다. HDL-cholesterol은 sham 수술군, 난소절제군 및 난소절제 후 어

유 섭취군간에 유의적인 차이를 나타내었으며 난소절제군에서 시간 경과에 따라 HDL-cholesterol이 다소 감소되는 양상을 나타내었다.

2) Sham 수술군에서는 시간의 경과에 따라 내막의 내피세포가 원형으로 변태되었고 크기가 증가되었으며 내피하층이 비후되었고 중막의 탄성섬유판이 파괴된 양상을 나타내었다.

3) 난소절제군에서는 시간의 경과에 따른 내막의 형태적인 변형이 sham 수술군에 비하여 더욱 현저한 양상을 나타내었으며 중막내 탄성섬유판은 직선상으로 뾰고 심하게 분절되었으며 탄성섬유판 사이의 간격이 매우 넓어졌다.

4) 난소절제 후 어유 섭취군에서는 시간 경과시에도 내막내 내피세포의 변태 및 내피하층의 비후가 관찰되지 않았고 중막의 탄성섬유판이 일정한 굴곡을 유지하고 있었다.

이상의 결과를 종합하면, 난소절제 후 대두유( $\omega$ 6계 지방산) 섭취시에는 총 cholesterol 및 LDL-cholesterol이 증가되며, 대동맥의 내피세포가 변형되고 내피하층이 비후되며 탄성섬유판의 파손이 초래된다. 이는 동맥내 내피세포가 지방을 함유하는 foam cell로 변형되고, 동맥벽이 두꺼워지므로 혈류의 유통에 장애를 초래하며, 또한 동맥의 탄력성이 저하되어 심혈관계질환의 유병률을 증가시키는 것으로 사료된다. 이에 반하여 난소절제 후 어유( $\omega$ 3계 지방산) 섭취시에는 대두유 섭취시에 비하여 혈중 총 cholesterol 및 LDL-cholesterol의 농도가 증가되지 않고 동맥내 형태적인 변화가 발생되지 않았으므로  $\omega$ 3계 지방산은 심혈관계질환을 예방할 것으로 사료된다.

Literature cited

1) Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. *Metabolism* 14 : 747-758, 1965

2) Kramer FB, Greenfield M, Tobey TA, Reaven GM. Effect of moderate increase in dietary polyunsaturated : saturated fat on plasma triglyceride and cholesterol levels in man. *Br J Nutr* 47 : 259-266, 1982

3) Simopoulos AP. Omega-3-fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 54 : 438-463, 1991

4) Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans : a critical reviews. *J Lipid Res* 30 : 785-807, 1983

5) Gorlin R. The biological actions and potential clinical significance of dietary  $\omega$ 3 fatty acids. *Arch Intern Med* 148 :

2043-2048, 1988

6) Lorenz R, Spengler U, Fisher S, Duhm J, Weber PC. Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the western diet with cod liver oil. *Circulation* 67(3) : 504-511, 1983

7) Winkelstein W, Stenchever MA, Lilienfeld AM. Occurrence of pregnancy abortion and artificial menopause among women with coronary artery disease : A preliminary study. *J Chron Dis* 7(4) : 273-286, 1958

8) Kim HJ, kalkhoff RK. Changes in lipoprotein composition during the menstrual cycle. *Metabolism* 28(6) : 663-668, 1979

9) Weiss N. Premature menopause and aortoiliac occlusive disease. *J Chron Dis* 25 : 133-138, 1971

10) 최용귀 · 전영희 · 백태경 · 백두진 · 정호삼. 난소절제가 흰쥐 대동맥의 미세구조에 미치는 영향. *The Korean J Anat* 27(2) : June 219-235, 1994

11) 제갈승주. 조직 기술학 이론과 실제. 고려의학.

12) Cotran R, Kumar V, Robbins SL. Pathologic basis of disease. 4th, CH.12. Blood vessels, 1989

13) Kádár A. Arterial remodeling following mechanical injury-The role and nature of smooth muscle cells. *Path Res Pract* 180 : 342-347, 1985

14) Gabbiani G, Elemer G, Guelpa C, Vallotton MB, Baddonnell MC, Huttner I. Morphologic and functional changes of the aortic intima during experimental hypertension. *Am J Pathol* 96 : 399-422, 1979

15) Kojimahara M. Age-induced changes in the aortas of rats. *Exp Path* 28 : 191-195, 1985

16) 서정돈. 관상동맥질환의 위험인자. 대한내과학회잡지 38(5) : 591-599, 1990

17) Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, Sipinens SU. High density lipoprotein-2 hepatic lipase : reciprocal changes produce by estrogen and norgestrol. *J Clin Endocrinol Metab* 54 : 1113-1117, 1982

18) 이기열 · 안홍석 · 이양자. 동맥경화증과 관련된 대사장애와 예방 및 치료 식이. *한국영양학회* 12(3) : 9-23, 1979

19) Muller JF. Dietary approach to coronary artery disease. *J Am diet Asso* 62 : 613-616, 1973

20) Tracy RE. Sex difference in coronary disease : Two opposing views. *J Chron Dis* 19 : 1245-1251, 1966

21) Kuller LH, Gutai JP, Mellaha E, Matthens KA, Plantinga P. Relationship of endogenous sex steroid hormones to lipids and apoproteins in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 10 : 1058-1066, 1990

22) Mare F, Peter HL, Bonnie W, Ira SO, Brian J, Mark HJ, Anita MN, Christine HV and James H. The Effect of vegetarian diets on plasma lipid and platelet levels. *Arch Intern Med* 146 : 1193-1197, 1986

23) Giuseppe D, Maria GG, Giulia M, Guido F, Raffaella C,

- Concetta P, Fausto L, Silvia P and Marisa P. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 339(9) : 1131-1134, 1992
- 24) James WA. Dietary Fiber, Lipids and Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 60 : 17G-22G, 1987
- 25) Lidia R, Barbara BW, Jerzy W, Leonidas S and Barbara K. Protective effect of selenium and vitamin E against changes induced in heart vessels of rabbits fed chronically on a high-diet. *Arch Exp Med* 64(4) : 183-192, 1991
- 26) Kim DN, Schmee J, Lee CS, Eastman A, Ross JS and Thomas WA. Comparison of effects of fish oil and corn oil supplements on hyperlipidemic diet induced atherogenesis in swine. *Atherosclerosis* 89 : 191-201, 1991
- 27) Dyerberg J, Bang HO. EPA of prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet* 117-117, 1978
- 28) Rustan AC, Nossen JO, Osmundsen H and Drevon CA. Eicosapentaenoic acid inhibits cholesterol esterification in cultured parenchymal cells and isolated microsomes from rat liver. *J Biol Chem* 263(17) : 8126-8132, 1988
- 29) Willis AL. Nutritional and pharmacological factors in eicosanoid biology. *Nutr Revs* 39(8) : 289-301, 1981
- 30) Krombout D, Bosschieter EB, Coulander CL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 312 : 1205-1209, 1985
- 31) Fehily AM, Burr ML, Phillips KM, Deadman NM. The effect of fatty fish on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 38 : 349-351, 1983
- 32) Lossonczy TO, Ruiter A, Bronsgeest-Schoute HC, Gent CM, Hermus RJJ. The effect of a fish diet on serum lipids in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* 31 : 1340-1346, 1978
- 33) Bronsgeest-Schoute HC, Gent CM, Luten JB, Ruiter A. The effect of various intakes of  $\omega$ 3 fatty acids on the blood lipid composition in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* 34 : 1752-1757, 1981
- 34) Rustan AC, Nossen JO, Osmundsen H, Drevon CA. Eicosapentaenoic acid reduced hepatic synthesis and secretion of triacylglycerol by decreasing the activity of acyl-coenzyme A : 1,2-diacylglycerol acyltransferase. *J Lipid Res* 29 : 1417-1426, 1988
- 35) Hang A, Hostmark AT. Lipoprotein lipase, lipoproteins and tissue lipids in rats fed fish oil or coconut oil. *J Nutr* 117 : 1011-1017, 1987
- 36) Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 318(9) : 549-557, 1988



## Legend of Figures

- Fig. 1.** Thoracic aorta of the rat at 1 week after sham operation. H-E stain, ×400.
- Fig. 2.** Thoracic aorta of the rat at 1 week after bilateral OVX. H-E stain, ×400.
- Fig. 3.** Thoracic aorta of the rat at 1 week after OVX and fish oil feeding. H-E stain, ×400.
- Fig. 4.** Thoracic aorta of the rat at 8 weeks after sham operation. H-E stain, ×400.
- Fig. 5.** Thoracic aorta of the rat at 8 weeks after bilateral OVX. H-E stain, ×400.
- Fig. 6.** Thoracic aorta of the rat at 8 weeks after OVX and fish oil feeding. H-E stain, ×400.
- Fig. 7.** Thoracic aorta of the rat at 16 weeks after sham operation. H-E stain, ×400.
- Fig. 8.** Thoracic aorta of the rat at 16 weeks after bilateral OVX. H-E stain, ×400.
- Fig. 9.** Thoracic aorta of the rat at 16 weeks after OVX and fish oil feeding. H-E stain, ×400.
- Fig. 10.** Thoracic aorta of the rat at 1 week after sham operation. Verhoeff van Gieson, ×400.
- Fig. 11.** Thoracic aorta of the rat at 1 week after bilateral OVX. Verhoeff van Gieson, ×400.
- Fig. 12.** Thoracic aorta of the rat at 1 week after OVX and fish oil feeding. Verhoeff van Gieson, ×400.
- Fig. 13.** Thoracic aorta of the rat at 8 weeks after sham operation. Verhoeff van Gieson, ×400.
- Fig. 14.** Thoracic aorta of the rat at 8 weeks after bilateral OVX. Verhoeff van Gieson, ×400.
- Fig. 15.** Thoracic aorta of the rat at 8 weeks after OVX and fish oil feeding. Verhoeff van Gieson, ×400.
- Fig. 16.** Thoracic aorta of the rat at 16 weeks after sham operation. Verhoeff van Gieson, ×400.
- Fig. 17.** Thoracic aorta of the rat at 16 weeks after bilateral OVX. Verhoeff van Gieson, ×400.
- Fig. 18.** Thoracic aorta of the rat at 16 weeks after OVX and fish oil feeding. Verhoeff van Gieson, ×400.

□ 전 · 백 · 정 · 장 논문 사진부도 ① □

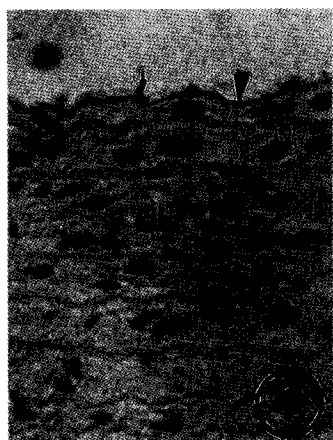


Fig. 1.

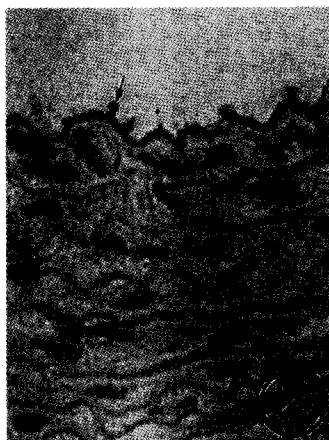


Fig. 2.

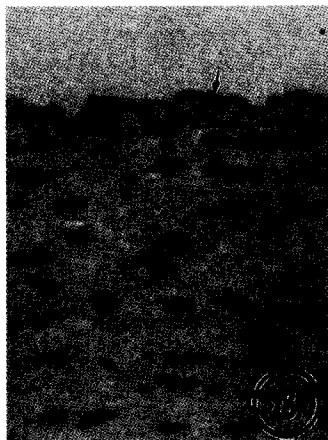


Fig. 3.



Fig. 4.

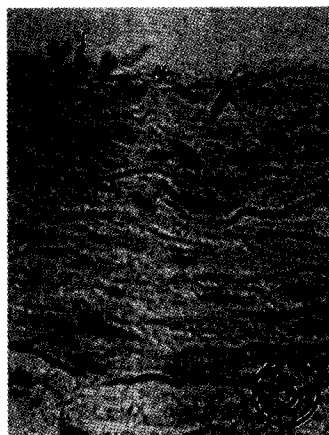


Fig. 5.



Fig. 6.

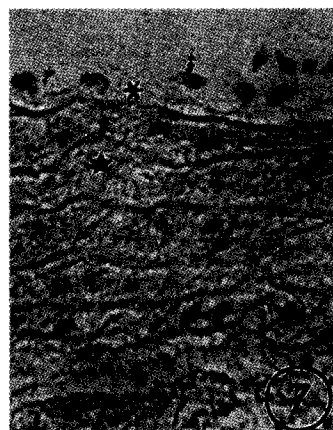


Fig. 7.

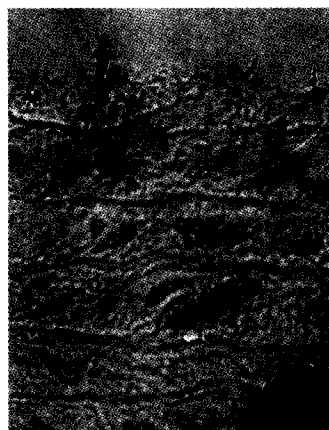


Fig. 8.

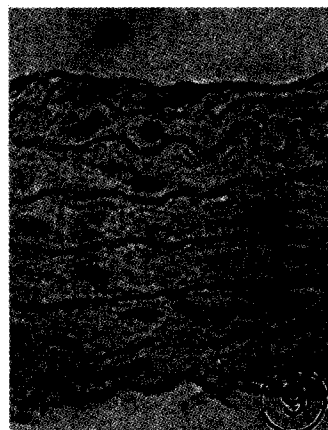


Fig. 9.

□ 전 · 백 · 정 · 장 논문 사진부도 ② □

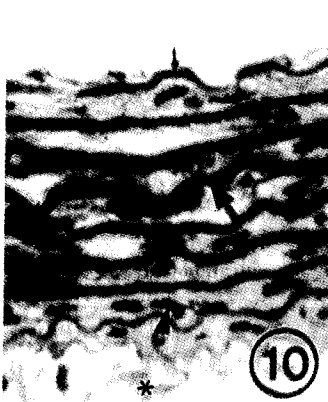


Fig. 10.



Fig. 11.



Fig. 12.



Fig. 13.



Fig. 14.



Fig. 15.

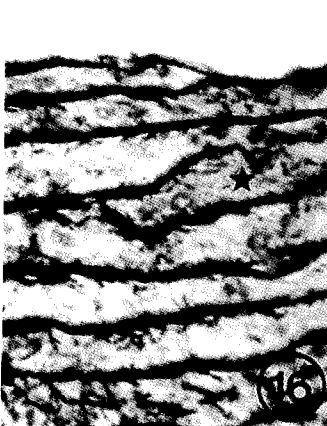


Fig. 16.

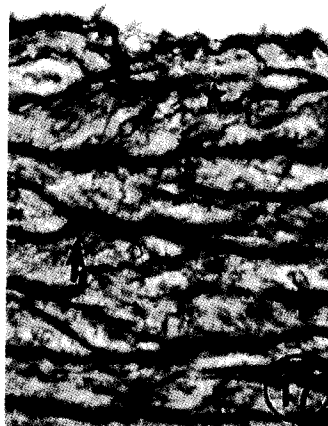


Fig. 17.



Fig. 18.