

일산화탄소 폭로후 고압산소 투여가 흰쥐 신장에서의 malondialdehyde 함량과 catalase 및 superoxide dismutase 활성에 미치는 영향

신인철* · 강주섭 · 고현철 · 하지희
한양대학교 의과대학 약리학교실

Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on the Malondialdehyde Level and Activities of Catalase and Superoxide Dismutase in the Kidney of the Rats Exposed to Carbon Monoxide

In Chul SHIN*, Ju Seop KANG, Hyun Chul KOH, and Ji Hee HA

Department of Pharmacology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea

(Received February 20, 1999; accepted June 5, 1999)

Abstract – In an attempt to define the effects of hyperbaric oxygen treatment on the lipid peroxidation and oxygen free radical reactions in rats exposed to carbon monoxide, we studied malondialdehyde (MDA) level and activities of catalase and superoxide dismutase in the kidney of the rats exposed to carbon monoxide. Male Sprague-Dawley albino rats weighing 240 to 260 gm were used. Experimental groups consist of Control group (=breathing with air), HBO group (=exposed to hyperbaric oxygen [HBO, 3ATA, 100%] after air breath), CO group (=exposed to CO[3,970 ppm] after air breath), CO-Air group (=exposed to CO after air breath followed by air breath) and CO-HBO group (=exposed to CO after air breath followed HBO treatment). The CO group showed significantly higher MDA level, catalase activity and SOD activity as compared to that of control group. The CO-HBO group showed significantly lower MDA level as compared to that of CO group, and did not show significantly lower catalase activity and SOD activity as compared to that of CO group. These results suggest that the excessive oxygen free radicals is an important determinant in pathogenesis of CO-induced nephrotoxicity and HBO inhibits the lipid peroxidation caused by excessive oxygen free radicals in the kidney of the rats exposed to carbon monoxide.

Keywords □ Kidney, Carbon monoxide, Hyperbaric oxygen (HBO), Malondialdehyde (MDA), Catalase, Superoxide dismutase (SOD)

일산화탄소의 중독은 우리 나라의 경우 최근의 감소추세에도 불구하고 아직 국민건강상의 중요한 문제로 남아있고, 세계적으로 난방, 조리 및 교통기관 등에 화석연료가 주로 사용되는 한 일산화탄소 중독의 발생은 계속될 것이다. 일산화탄소 중독의 기전은 주로 일산화탄소와 혈액소(hemoglobin)의 강한 결합력(산소의 약 200배)때문에 산소가 혈액소와 결합하는 것을 억제하고, 동시에 말초 조직에서의 산소 해리마저 저하시키며, 또한 cytochrome oxidase의 억제를 통해서 조직의 산소 이용을 저해하여 급속한 조직의 저산소 상태를 유발한다. 일산화탄소 폭로후에는 뇌의 광범위한 영역에 손상을 가져오며(Okeda 등, 1981; Okeda 등, 1982) 이러한 일산화탄소 중독 치료에 고압산소

요법이 오늘날 최선의 치료방법으로 이용되고 있다.

한편 호기성 세포에서는 superoxide radical(O₂⁻), hydroxyl radical(OH[·]) 및 hydrogen peroxide(H₂O₂)가 발생될 수 있으며, 어떤 유해물질이나 약물 등에 폭로되었을 때나 병적상태에서는 이들이 과다하게 생성되어 조직에 치명적인 손상을 입힐 수 있다(Goldberg와 Stern, 1977; Simon 등, 1981; Moody와 Hassan, 1982; Weiss와 Lobuglio, 1982; Fantone과 Ward, 1985; Baud와 Ardaillou, 1986; Junqueira 등, 1986; Weiss, 1986). Shin 등(1998)은 일산화탄소 폭로후 흰쥐 심장에서 지질 과산화, catalase 활성 및 superoxide dismutase 활성이 증가하였으며, 이 반응은 고압산소 투여로 감소하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 일산화탄소 폭로후 흰쥐 신장에 대한 독작용은 보고된 바가 없고 일산화탄소 폭로후 흰쥐 신장에 대한 독작용은 알려

*To whom correspondence should be addressed.

져 있어서 일산화탄소의 흰쥐 신장에 대한 독작용과 일산화탄소 폭로후 고압산소 요법의 효과간의 oxygen free radicals와의 관계를 규명하고자 본 실험을 시도하였다.

실험방법

실험동물

실험동물은 체중 240-260 gm의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 사용하였으며 실험기간중 사료와 물은 임의로 섭취하게 하였고, 각 실험조건에 10마리씩 실험하였다.

시험물질에의 폭로

일산화탄소와 산소 폭로를 위하여 내경 37 cm, 외경 40 cm, 길이 80 cm의 원통형 아크릴 수지로 제작된 실험용 고압 폭로장치를 사용하였다. 초기에 일산화탄소 또는 대기, 산소를 실험조건의 농도를 상승시키기 위하여 분당 30 리터로 10분간 관류한후 각 조건에서 30분씩 폭로하였다. 동일 실험군에서 조건을 바꿀 때에도 역시 분당 30리터로 10분간 관류한후 해당조건의 가스의 관류를 분당 10리터로 유지하였다. 일산화탄소(CO)는 흰쥐에서 중간 치사량인 4,000 ppm을, 고압산소(hyperbaric oxygen, HBO)는 100% 의료용을 사용하였다. 대조군은 폭로장치 내에서 대기만을 호흡케 하였으며(대기→대기→대기), CO군은 30분간 대기 호흡후 다시 대기와 일산화탄소로 각 30분간 호흡시켰고(대기→대기→CO), HBO군은 30분간 대기 호흡후 다시 대기와 3기압 100% 산소로 각 30분간 호흡시켰다(대기→대기→HBO). CO-대기군은 30분간 대기 호흡후 일산화탄소와 대기로 각 30분간 호흡시켰으며, CO-HBO군은 30분간 대기 호흡후 일산화탄소와 3기압 100% 산소로 각 30분간 호흡시켰다.

MDA 함량, Catalase 및 SOD 활성 측정

폭로후 즉시 동물을 단두도살한후 개복하여 phosphate buffered saline(PBS)을 복부동맥을 통해 오른쪽 신장내로 관류시킨후 오른쪽 신장을 떼어내어 피질과 수질로 분리하여 피질을 pellet pestle tube에 넣고 potassium phosphate buffer(pH 7.3)로 균질화(homogenization) 시킨후 초음파 세포막 분쇄기(ultrasonic cell membrane disruptor, Sonics & Materials Co., Danbury, USA)로 세포막을 파괴 하여thiobarbituric acid를 이용한 Shah 등(1983)의 방법으로 Pellet pestle tube에 0.5 ml potassium phosphate buffer(PB)와 신장조직을 넣고 조직을 homogenization과 sonication 시킨후 Test tube에 4.5 ml PB와 sonication 시킨 조직을 vortex mixing 한다. Homogenate 1 ml를 취한후 17.5% TCA 1 ml를 첨가하고, 0.6% thiobarbituric acid 1 ml를 첨가한다. 100°C 수조에서 15분간 반응시키고 식힌후 70% TCA 1 ml를 넣고 실온에서 20분간 방치한후 3000 rpm에서 30분간 원심분리시킨 상층액의 흡광도를 분

광광도계(Gilford 260, Ohio, USA)로 bovine serum albumin (BSA)을 표준으로하여 파장 534 nm에서 지질 과산화 정도를 malondialdehyde(MDA) 함량으로 측정 하였다.

한편 KMnO₄ 적정을 이용한 Cohen 등(1970)의 방법으로 480 nm에서 그 흡광도를 분광광도계로 측정하여 catalase 활성을 측정 하였다.

그리고 pyrogallol의 autoxidation 억압을 이용한 Marklund와 Marklund(1974)의 방법으로 Pellet pestle tube에 0.5 ml의 10 mM potassium phosphate buffer(PB)와 30 mM KCl 이다 신장조직을 넣고 조직을 homogenization 시킨후 4.5 ml의 10 mM potassium phosphate buffer (PB)에 30 mM KCl를 첨가하고 sonication 시키고 원심분리 시킨후 상층액 990 μ l를 취하여 100% ethanol 10 μ l를 첨가한다. Sample, Blank 및 SOD Standard에다 Tris-acetate buffer 9.8 ml를 넣고 vortex mixing한후 pyrogallol 100 μ l를 첨가한후 흡광도를 분광광도계로 bovine kidney SOD를 표준으로 하여파장 420 nm에서 측정하여 superoxide dismutase(SOD) 활성을 측정 하였다.

MDA 함량과 SOD 활성의 분석은 mg 단백질에 대한 함량과 활성으로 표현되며, 단백질은 Lowry 등(1951)의 방법으로 측정하였다.

통계처리

HBO군, CO군, CO-대기군 및 CO-HBO군과 대조군과의 각각의 비교와, CO-대기군 및 CO-HBO군과 CO군과의 각각의 비교는 ANOVA's test를 이용하여 통계처리하였고, 각 데이터는 평균±표준편차로 나타내었다.

실험결과

MDA 함량(nmol/mg protein)

대조군에서는 2.53 ± 0.29 이고, HBO군, CO군, CO-대기군 및 CO-HBO군에서는 각각 2.48 ± 0.18 (대조치의 98%), 3.37 ± 0.37 (대조치의 133%), 2.92 ± 0.28 (대조치의 115%), 2.35 ± 0.35 (대조치의 93%)로 CO군에서는 대조군보다 유의하게($P < 0.005$) 증가되었으나, CO-HBO군에서는 CO군에서의 증가가 유의하게($P < 0.005$) 억제되었다(Fig. 1).

Catalase 활성(k/mg protein)

대조군에서는 56.28 ± 17.34 이고, HBO군, CO군, CO-대기군 및 CO-HBO군에서는 각각 47.29 ± 11.26 (대조치의 84%), 167.43 ± 35.21 (대조치의 297%), 149.25 ± 38.37 (대조치의 265%), 163.21 ± 42.13 (대조치의 290%)로 CO군, CO-대기군 및 CO-HBO군에서는 대조군보다 유의하게($P < 0.005$) 증가되었다(Fig. 2).

Superoxide dismutase 활성(unit/mg protein)

대조군에서는 13.90 ± 1.12 이고, HBO군, CO군, CO-대기군 및 CO-HBO군에서는 각각 15.97 ± 1.57 (대조치의 115%),

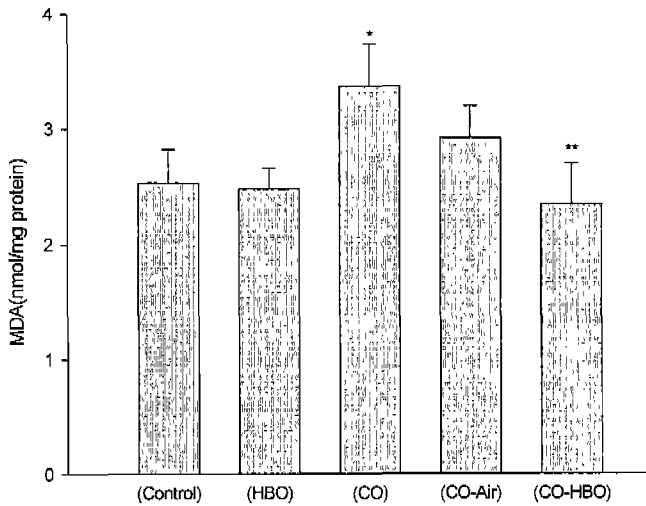


Fig. 1. Malondialdehyde (MDA) level in the kidney of the Air-treated (Control), HBO-treated, CO-treated, CO+Air-treated and CO+HBO-treated group. * $P < 0.01$ (N=10) vs Control. ** $P < 0.01$ (N=10) vs CO. The data represent the mean \pm S.D.

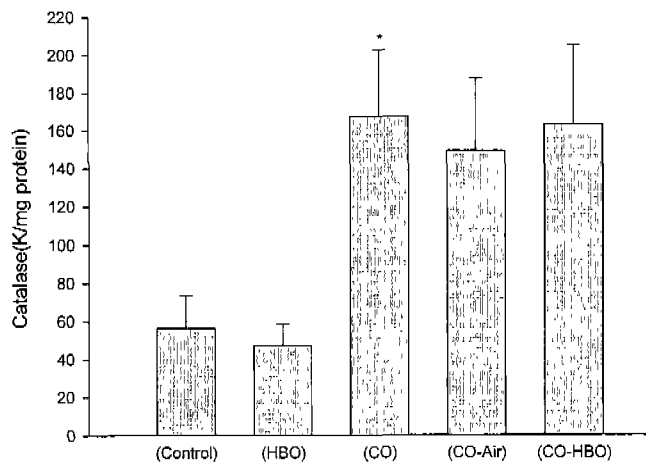


Fig. 2. Catalase activity in the kidney of the Air-treated (Control), HBO-treated, CO-treated, CO+Air-treated and CO+HBO-treated group. * $P < 0.01$ (N=10) vs Control. The data represent the mean \pm S.D.

23.49 \pm 1.03(대조치의 169%), 21.74 \pm 1.97(대조치의 156%), 21.34 \pm 1.06(대조치의 154%)로 CO군, CO-대기군 및 CO-HBO군에서는 대조군보다 유의하게 ($P < 0.005$) 증가되었다(Fig. 3).

고 찰

고압산소요법은 일산화탄소중독, 감압병, 가스괴저, 혐기성 세균 감염, 만성 골수염 및 방사선 조사에 의한 가스괴저 등의 질환에 광범위하게 사용되고 있다(Myers와 Schnitzer, 1985; Gerald, 1986). 특히 일산화탄소의 중독

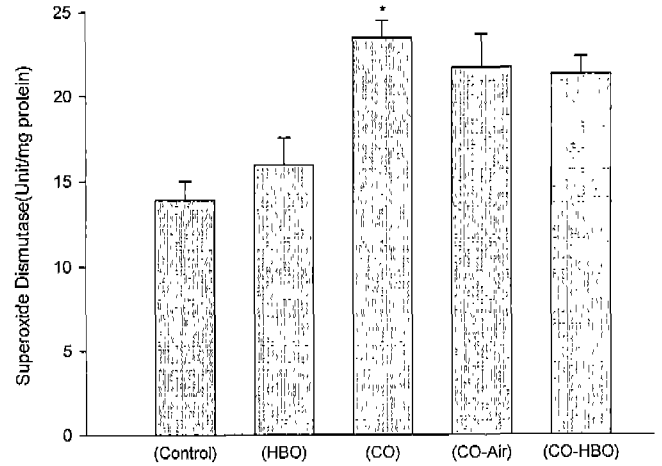


Fig. 3. Superoxide dismutase activity in the kidney of the Air-treated (Control), HBO-treated, CO-treated, CO+Air-treated and CO+HBO-treated group. * $P < 0.01$ (N=10) vs Control. The data represent the mean \pm S.D.

은 우리 나라의 경우 최근의 감소추세에도 불구하고 아직 국민건강상의 중요한 문제로 남아있고, 세계적으로 난방, 조리 및 교통기관 등에 화석연료가 주로 사용되는 한 일산화탄소중독의 발생은 계속될 것이다. 일산화탄소 중독에 의한 생체의 손상은 조직의 산소 이용 능력의 상실로 오는 조직 저산소증에 의하여 모든장기에 다양한 조직 병변을 나타낼 수 있다. 특히 저산소증에 대한 감수성이 예민한 간장, 심장, 폐장 및 신장 등의 장기에 심각한 병변을 유발하는 것으로 알려져 있다(Fukuki 등, 1987). 일산화탄소 폭로후에는 뇌의 광범위한 영역에 손상을 가져오며(Okeda 등, 1981; Okeda 등, 1982) 이러한 일산화탄소 중독 치료에 고압산소요법이 오늘날 최선의 치료방법으로 이용되고 있다. 일산화탄소 중독에 대한 고압산소요법은 3기압 100% 산소를 사용하고 있고 고압산소치료의 기전은 혈액소로부터 일산화탄소를 해리하여 산소운반능력을 회복하여조직에 이르러서는 반대로 산소의 해리, 이용을 촉진하는 농도효과와, 혈장 속에 더 많은 산소를 용해, 운반케 하는 압력효과, 그리고 hemoglobin-CO complex를 분해하여 조직의 산화를 회복시키는 약리효과 등 세가지로 설명된다(David와 Hunt, 1977).

호기성 세포에서는 superoxide radical, hydroxyl radical 및 hydrogen peroxide가 발생될 수 있어 조직에 손상을 입힐 수 있으며(Goldberg와 Stern, 1977; Simon 등, 1981; Moody와 Hassan, 1982; Junqueira 등, 1986), 신장 허혈 시에는 조직내의 adenosine triphosphate(ATP)감소와 ATP 분해 산물인 adenosine, inosine 및 hypoxanthine의 증가를 초래하며 hypoxanthine의 축적에 의하여 매우 반응적인 oxygen free radicals인 superoxide radical, hydroxyl radical 및 hydrogen peroxide가 생성되어 사립체, 용해소

체막 및 원형질막의 지질 과산화반응을 통한 세포손상을 야기시킨다(Paller 등, 1984). Lee 등(1994)은 염화 제2수은의 흰쥐 신장에 대한 독작용의 기전으로 oxygen free radicals에 의한 손상을 보고하였고, Shin과 Koh(1994)는 염화 제2수은의 흰쥐 간장에 대한 독작용의 기전으로 oxygen free radicals에 의한 손상을 보고하였다. 한편 정상적으로 조직은 내인성 제거제(endogenous scavengers)를 함유하여 oxygen free radicals 손상에 대해 방어적으로 작용하고 있어(Chance 등, 1979; Wendel과 Feuerstein, 1981) 비정상적으로 증가하는 oxygen free radicals의 제거를 위하여 그 활성이 높아지는 것으로 알려져 있으며, 이러한 제거제로 superoxide radical 제거제로는 superoxide dismutase, hydroxyl radical 제거제로는 alpha-tocopherol (vitamin E), dimethylthiourea, dimethylsulphoxide, ascorbate, histidine 및 tryptophan 등, hydrogen peroxide 제거제로는 catalase와 glutathione peroxidase 등이 있고 허혈동안에는 제거제의 공급이 고갈된다(Paller 등, 1984; Wasil 등, 1987)고 하며, 이러한 oxygen free radicals는 sulfhydryl oxidation을 통하여 단백질 손상을 야기시킬 수 있다(Freeman과 Crapo, 1982; Band와 Ardaillou, 1986)고 한다. 신독성유발 약물인 gentamicin(Walker와 Shah, 1988)과 puromycin aminonucleoside(Thakur 등, 1988)의 독성에도 hydroxyl radical이 관여되며(Halliwell과 Grootveld, 1987), 특히 cadmium에 폭로된 동물실험에서는 superoxide anion과 hydrogen peroxide의 생성이 증가되고(Sajiki 등, 1983) 지질 과산화반응이 촉진된다고 하였다(Klimczak 등, 1984; Jamall과 Smith, 1985; Hussain 등, 1987). 이러한 oxidative stress는 DNA 손상과 그결과 생기는 치명적인 nicotinamide nucleotide 고갈을 초래케 하는데 그 주요기전은 금속이온 의존성 hydroxyl radical의 생성이므로 deferoxamine같은 착화제(chelating agents)의 투여는 금속이온 의존성 hydroxyl radical의 생성을 억압할 수 있다(Rehan 등, 1984; Halliwell과 Grootveld, 1987). Halliwell과 Gutteridge(1983)는 금속이온이 oxygen free radicals에 의해 자극된 지방 과산화반응에 필수적이며 지질 과산화물의 세포독성물질인 aldehydes로의 분해를 촉진시킨다고 하였다. Seldin과 Giebisch(1985)는 급성 신부전을 일으킨 실험동물에서의 독성물질에 의해 침해받는 주된 표적기관은 신세뇨관이고 영향받는 세포내 미세구조는 세포막과 사립체막이며, 세포막과 사립체막의 표지효소인 alkaline phosphatase, Na-K adenosine triphosphatase, cytochrome C 산화효소 등의 활성감소를 초래한다고 하였다. 신조직내에서 산화성 반응이 증가하면 산화성 대사산물로서 oxygen free radicals 생성이 증가하게 되는데 이들 oxygen free radicals들은 prostaglandin 합성(Baud와 Ardaillou, 1986)과 cyclic nucleotide 대사(Shah, 1984)를

포함하는 사구체 질환 등에 중요한 몇가지 생물학적인 과정에 영향을 주고, 사구체 기저막을 파괴하며(Shah 등, 1987) 호중구 의존성 사구체 질환과 관계된다고(Boyce와 Holdsworth, 1986) 알려져 있으며 이들 oxygen free radicals는 catalase, superoxide dismutase 및 glutathione peroxidase와 같은 항산화효소에 의해 제거된다(Baud와 Ardaillou, 1986). Catalase는 다수의 과산화수소 생성효소들과 복합체를 형성하여 peroxisomes에 주로 분포하여(Chance 등, 1979) 과산화수소를 물과 산소로 분해함으로써 과산화수소 증가에 따른 조직손상을 방어하는 효과가 있다고 하였다(Frank와 Massaro, 1980). 방사선 조사나 약물 투여 등 생체내에서의 oxygen free radicals 생성을 증가시키는 조건에서 catalase 활성이 증가되며, 또한 catalase를 투여하면 oxygen free radicals의 과다생성으로 인한 조직손상을 방어할 수 있다고 하였다(Gutteridge 등, 1983; Yoshikawa 등, 1983). SOD는 hydrogen ion과 superoxide radical이 반응하여 과산화수소로 전환시키고 과산화수소는 catalase에 의해 물과 산소로 분해됨으로써(Baud와 Ardaillou, 1986) superoxide radical과 과산화수소 증가에 따른 조직손상을 방어하는 효과가 있고, superoxide radical과 과산화수소와의 반응이 생기지않아 hydroxyl radical의 생성이 생기지않음으로 hydroxyl radical 증가에 따른 조직손상을 방어하는 효과가 있다고 하였다(Frank와 Massaro, 1980).

한편 Shin 등(1998)은 일산화탄소 폭로후 흰쥐 심장에서 지질 과산화, catalase 활성 및 superoxide dismutase 활성이 증가하였으며, 이 반응은 고압산소 투여로 감소하였다고 보고하였고, 또한 일산화탄소 폭로후에는 뇌의 광범위한 영역에 손상을 가져오며(Okeda 등, 1981; Okeda 등, 1982), Thom(1990)은 일산화탄소 폭로후 2 또는 3기압 100% 산소의 투여에 비하여 대기나 1기압 100% 산소를 투여한 실험군이 뇌에서 MDA 발생을 증가시켰으며, 이를 근거로 일산화탄소중독의 경우 고압산소의 치료가 뇌에서 지질 과산화반응을 적게 유발 시킨 것으로 결론 지었다. 그러나 일산화탄소 폭로가 신장에 미치는 영향에 대해서는 보고된 바가 없으나 본 실험에서는 일산화탄소 폭로로 MDA 함량이 증가하였는데 이는 지질 과산화반응을 통한 세포손상을 의미하며, 일산화탄소 중독의 신장에 대한 독작용은 막지질의 과산화와 관련이 있는 것으로 사료된다. 한편 catalase와 SOD 활성이 증가하였는데 이는 일산화탄소중독에 대한 한 작용기전으로 oxygen free radicals 중의 하나인 hydroxyl radical과 superoxide radical이 주요인자로 작용함을 보여준 것이다. 일산화탄소 폭로로 catalase와 SOD 활성이 증가된 것은 oxygen free radicals의 증가로 인한 지질 과산화반응의 촉진을 감소시켜 신장손상을 감소시키기 위한 체내 항상성으로 사료된다. 일산화탄소 폭

로후 고압산소 투여한 군에서 일산화탄소 폭로한 군보다 MDA 함량이 감소하였고 일산화탄소 폭로후 고압산소 투여한 군에서 일산화탄소 폭로후 대기 투여한 군보다 MDA 함량이 더 감소하였으므로 일산화탄소 폭로후 고압산소 요법이 oxygen free radicals 증가로 인한 지질 과산화반응을 효율적으로 억제하는 것으로 사료된다. 그러나 catalase와 SOD 활성은 일산화탄소 폭로후 고압산소 투여한 군과 일산화탄소 폭로한 군 사이에 유의한 차이점이 없었으므로, 체내 장기별로 차이가 있는 것인지 등에 대한 더 깊은 연구가 필요하다고 사료되며, 일산화탄소 폭로후 신장 손상의 회복에 대한 하나의 지표로서 catalase와 SOD 활성보다 MDA 함량이 더 관련이 있는 것으로 예측된다.

감사의 말씀

본 연구는 1998년도 교내 연구비 지원에 의하여 수행하였기에 감사드립니다.

참고문헌

- Baud, L. and Ardaillou, R. (1986). Reactive oxygen species; Production and role in the kidney. *Am. J. Physiol.* **251**, F765-F776.
- Boyce, N. W. and Holdsworth, S. R. (1986). Hydroxyl radical mediation of immune renal injury by deferoxamine. *Kidney Int.* **30**, 813-819.
- Chance, B., Sies, H. and Boveris, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.* **59**, 527-605.
- Cho, Y. J. and Cho, K. C. (1993). Effects of cisplatin on free radical scavenging enzymes and inhibitions of cisplatin-induced nephrotoxicity by free radical scavengers. *J. Cath. Med. Coll.* **46**, 753-762.
- Cohen, G., Dembiec, D. and Marcus, J. (1970). Measurement of catalase activity in tissue extracts. *Analyt. Biochem.* **34**, 30-38.
- Davis, W. B. and Hunt, T. K. (1977). Hyperbaric oxygen therapy. Undersea Medical Society, Maryland.
- Fantone, J. C. and Ward, P. A. (1985). Polymorphonuclear leukocyte-mediated cell and tissue injury: oxygen metabolites and their relations to human disease. *Human Pathol.* **16**, 973-978.
- Frank, L. and Massaro, D. (1980). Oxygen toxicity. *Am. J. Med.* **69**, 117-126.
- Freeman, B. A. and Crapo, J. D. (1982). Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* **47**, 412-426.
- Fukuki, Y., Alane, A. and Takahashi, S. (1987). Derivative spectrophotometric studies on cytotoxic effects of carbon monoxide. *Foresic. Sci. Int.* **33**, 75-82.
- Gerald, H. C. (1986). Hyperbaric oxygen therapy. *Postgrad. Med.* **79**, 89-92.
- Goldberg, B. and Stern, A. (1977). The role of the superoxide anion as a toxic species in the erythrocyte. *Arch. Biochem. Biophys.* **178**, 218-225.
- Gutteridge, J. M. C., Beard, A. P. C. and Quinlan, G. J. (1983). Superoxide-dependent lipid peroxidation; Problems with the use of catalase as a specific probe for Fenton-derived hydroxyl radicals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **117**, 901-907.
- Halliwell, B. and Grootveld, M. (1987). The measurement of free radical reactions in humans. *Febs. Letters* **213**, 9-14.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. (1984). Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet* **23**, 1396-1397.
- Hussain, T., Shukla, G. S. and Chandra, S. V. (1987). Effects of cadmium on superoxide dismutase and lipid peroxidation in liver and kidney of growing rats: *In vivo* and *vitro* studies. *Pharmacol. Toxicol.* **60**, 355-358.
- Jamall, I. S. and Smith, J. C. (1985). Effects of cadmium and glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation in the rat heart: A possible mechanism of cadmium cardiotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **80**, 33-42.
- Junqueira, V. B. C., Simiz, K., Videla, L. A. and Barros S. B. M. (1986). Dose-dependent study of the effects of acute lindane administration on rat liver superoxide anion production, antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation. *Toxicology* **41**, 193-204.
- Klimczak, J., Wisniewska-Knypl, J. M. and Kolakowski, J. (1984). Stimulation of lipid peroxidation and heme oxygenase activity with inhibition of cytochrome P-450 monooxygenase in the liver of rats repeatedly exposed to cadmium. *Toxicology* **32**, 267-276.
- Lee, S. K., Ha, K. R., Koh, H. C., Shin, I. C. and Suh, T. K. (1994). Effects of mercuric chloride on the lipid peroxidation and catalase activity in renal cortex of the rats. *J. Hanyang Med. Coll.* **14**, 481-489.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275.
- Marklund, S. and Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur. J. Biochem.* **47**, 469-474.
- Moody, C. S. and Hassan, H. M. (1982). Mutagenicity of oxygen free radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **79**, 2855-2859.
- Myers, R. A. and Schnitzer, B. M. (1984). Hyperbaric oxygen use. *Postgrad. Med.* **76**, 83-95.
- Okeda, R., Funata, N., Song, S. J., Higashino, F., Takano, T., Yokoyama, K. (1982). Comparative study on pathogenesis of selective cerebral lesions in carbon monoxide poisoning and nitrogen hypoxia in cats. *Acta. Neuropathol.* **56**, 265-272.
- Okeda, R., Funata, N., Takano, T., Miyazaki, Y., Higashino, F., Yokoyama, K. and Manabe, M. (1981). The pathogenesis of carbon monoxide encephalopathy in the acute phase physiological and morphological conditions. *Acta. Neuropathol.* **54**, 1-10.
- Paller, M. S., Hoidal, J. R. and Ferris, T. F. (1984). Oxygen

- free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J. Clin. Invest.* **74**, 1156-1164.
- Rehan, A., Johnson, K. J., Wiggins, R. C., Kunkel, R. G. and Ward, P. A. (1984). Evidence for the role of oxygen radicals in acute nephrotoxic nephritis. *Lab. Invest.* **51**, 396-403.
- Sajiki, J., Hirai, A. and Tamura, Y. (1983). The role of radical oxygen in the mechanism of incidence of injury in rat testis administered CdCl₂. *Jap. J. Infl.* **3**, 217-221.
- Seldin, D. W. and Giebisch, G. (1985). The kidney; Physiology and pathophysiology. 1st ed. Raven Press, New York, pp. 1885-1899.
- Shah, S. V. (1984). Effect of enzymatically generated reactive oxygen metabolites on the cyclic nucleotide content in isolated rat glomeruli. *J. Clin. Invest.* **74**, 393-401.
- Shah, S. V., Baricos, W. H. and Basci, A. (1987). Degradation of human glomerular basement membrane by stimulated neutrophils: Activation of a metalloproteinase by reactive oxygen metabolites. *J. Clin. Invest.* **79**, 25-33.
- Shah, S. V., Cruz, F. C. and Baricos, W. H. (1983). NADPH-induced chemiluminescence and lipid peroxidation in kidney microsomes. *Kidney International.* **23**, 691-698.
- Shin, I. C. and Koh, H. C. (1994). Effects of mercuric chloride on the lipid peroxidation and oxygen free radical scavenging enzymes activities in the liver of rats. *J. Applied Pharmacol.* **2**, 298-302.
- Shin, I. C., Koh, H. C. and Ha J. H. (1998). Effects of hyperbaric oxygen treatment on the malondialdehyde level and oxygen free radical reactions in the heart of the rats exposed to carbon monoxide. *J. Applied Pharmacol.* **6**, 9-13.
- Simon, R. H., Scoggin, C. H. and Patterson, D. (1981). Hydrogen peroxide causes the fatal injury to human fibroblasts exposed to oxygen radicals. *J. Biol. Chem.* **256**, 7181-7186.
- Thakur, V., Walker, P. D. and Shah, S. V. (1981). Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in puromycin aminonucleoside-induced proteinuria. *Kidney International.* **34**, 494-499.
- Thom, S. R. (1990). Antagonism against carbon monoxide mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **105**, 340-344.
- Walker, P. D. and Shah, S. V. (1988). Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *J. Clin. Invest.* **81**, 334-341.
- Wasil, M., Halliwell, B., Grootveld, M., Moorhouse, C. P., Hutchison, D. C. S. and Baum, H. (1987). The specificity of thiourea, dimethylthiourea and dimethylsulphoxide as scavengers of hydroxyl radicals. *Biochem. J.* **243**, 867-870.
- Weiss, S. J. (1986). Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta. Physiol. Scand.* **548**, 9-37.
- Weiss, S. J. and Lobuglio, A. F. (1982). Phagocyte generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab. Invest.* **47**, 5-18.
- Wendel, A and Feuerstein, S. (1981). Drug-induced lipid peroxidation in mice-I; Modulation by monooxygenase activity, glutathione and selenium status. *Biochem. Pharmacol.* **30**, 2513-2520.
- Yoshikawa, T., Murakami, M., Yoshida, N., Seto, O. and Kondo, M. (1983). Effects of superoxide dismutase and catalase on disseminated intravascular coagulation in rats. *Thromb. Haemostas.* **50**, 869-872.