

ORIGINAL ARTICLE

남극해 크릴 분말과 NaF 처리가 흰쥐의 혈청 및 조직에 미치는 영향

강동수 · 진동혁¹⁾ · 오다영¹⁾ · 이영근¹⁾ · 김한수¹⁾*

전남대학교 해양바이오식품학과, ¹⁾부산대학교 식품공학과

Effects of Antarctic Ocean Krill Meal with NaF Oral Administration on Serum and Tissues in Rats

Dong-Soo Kang, Dong-Hyeok Jin¹⁾, Da-Young Oh¹⁾, Young-Geun Lee¹⁾, Han-Soo Kim¹⁾*

Department of Food Science and Technology, Pusan National University, Miryang 50463, Korea

¹⁾Department of Marine Bio Food Science, Chonnam National University, Yeosu 59626, Korea

Abstract

The purpose of this study was to probe the influences of krill (*Euphausia superba*) meal with NaF oral administration on a dose-effect relationship between fluoride levels of krill meal and serum enzyme activity such as alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and lactate dehydrogenase (LDH) in rats fed experimental diets for 5 weeks. There were no significant decreases in the activities of ALP, AST, ALT, and LDH in sera among krill meal diet groups (KF10, KF20, KF30). However, these groups were significantly ($p < 0.05$) lower enzyme activities than normal diet (ND) plus NaF 10 mg group (NF). The fluoride levels of serum and organ tissues (liver, brain, heart, lung, kidney) in NaF 10 mg groups (NF, KF10, KF20, KF30) were significantly increased by adding krill meal in comparison with normal diet group. The results indicate that a difficult to found toxicity to the tissues from krill meal diet groups.

Key words : Krill (*Euphausia superba*) meal, Serum enzyme activity, Fluoride, Aminotransferase (AST, ALT)

1. 서론

남극해에 서식하는 krill (*Euphausia superba*)은 난 바다곤쟁이목에 속하는 갑각류로 남극해의 생태계를 유지하는데 중요한 역할을 하고 있으며, 어획량이 풍부하며 양질의 지질과 단백질 함량이 높고 그 중 인지질, DHA (docosahexaenoic acid), EPA (eicosapentaenoic acid)와 같은 오메가-3 지방산 및 필수 아미노산이 다량

함유되어 식품 및 가공품으로의 활용도가 높아 미래 식량자원으로 주목받고 있다(Clarke, 1980; Schuchardt et al., 2011; Kim et al., 2014). 영양학적 가치가 우수함에도 어획 후 가공, 변색 등의 이유로 아직 국내 식품에 활용하지 못하고 있으며, 그 중 갑각에 내포된 높은 불소함량이 가장 큰 원인으로 알려져 있다(Yoshitomi et al., 2007), 불소화합물은 주로 플루오르화소듐(NaF), 모노 플루오르인산소듐($\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$), 플루오르화주석(II)(SnF_2)

Received 3 July, 2018; Revised 27 August, 2018;

Accepted 6 September, 2018

*Corresponding author: Han-Soo Kim, Department of Food Science and Technology, Pusan National University, Miryang 50463, Korea

Phone : +82-55-350-5351

E-mail : kimhs777@pusan.ac.kr

The Korean Environmental Sciences Society. All rights reserved.

© This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

형태로 식품 가공, 치약, 구강 청결제, 음식, 음료의 형태로 일상에서 사용되는데, 적절한 양(0.8~1.2 ppm)일 때는 충치예방과 변색방지 등의 장점이 있지만 매일 일정량 이상 장기간 섭취한다면 신경조직에 독성 효과를 뇌 발달에 영향을 주며(Mittal and Flora, 2006), 간, 신장, 척수 등의 동물과 인간의 기관, 주로 골격 시스템에 많은 손상을 야기한다고 보고되어 있다(Dote et al., 2000; Wang et al., 2004). 또한 불소와 골경화증, 호흡기 질환 사이의 관계가 아직 명확히 규명 되지 않았다는 것으로 보고되어 있다(US Public Health Service, 1991; Mullenix et al., 1995). 또한 일정 이상 농도의 불소에 장기간 노출되었을 때 체내의 여러 산화적 스트레스를 유발하여 혈중 포화/불포화지방산 비율 증가 및 테스토스테론의 농도를 감소시키고 간장과 신장, 남성 생식 기관에 악영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Wang et al., 2000; Ghosh et al., 2002; Xiong et al., 2007). 이에 국내의 krill 내 불소 제거에 관한 연구(Rhee and Kim, 1999)와 기능성(Kim et al., 2000), 독성(Berge et al., 2000), 안정성(Robertson et al., 2014) 등 krill의 식용화를 위한 연구와 노력이 계속되고 있다. 따라서 본 연구는 krill meal의 NaF 함량 및 NaF 10 mg을 경구 투여한 krill meal 첨가 식이 흰쥐의 장기에서 축적된 NaF 함량 등을 조사하여 혈청 효소활성에 미치는 영향을 알아보았다.

2. 재료 및 방법

2.1. 실험재료

본 실험에 사용된 krill meal은 국립수산물품질관리원으로부터 동결건조시킨 후 처리된 것을 제공받아 사용하였다.

2.2. 실험 동물

평균 체중 200±10 g인 7주령된 Sprague Dawley 계 수컷 흰쥐(DAEHAN BIOLINK Co., LTD, Chungcheongbukdo, Korea)를 7% 콩기름(Ottogi, soybean oil, Gyonggido, Korea)을 함유하는 기초식으로 1주일간 예비 사육하여 적응시킨 후 난괴법(randomized complete block design)에 의해 6마리씩 5군으로 metabolic cage (JD-C-71, Jeongdo, Korea)에 나누어 5주간 실험 사육하였다. 실험 사육실의 온도 20±1℃ 및 습도 50±10%는 일정하게 유지시켰고, 명암

은 12시간(7:00~19:00) 주기로 조명하였다(Kim et al., 2014). 예비사육 및 실험사육 등 동물실험은 부산대학교 동물윤리위원회의 승인(PNU-2012-0004)과 관리 감독 하에 실시되었다.

2.3. 식이조성 및 실험군

식이조성 및 실험군은 Table 1과 같다. 기본 식이를 섭취시킨 대조군(control)인 ND군, 기본식이에 NaF 10 mg씩 경구 투여한 NF군과 10%, 20%, 30% krill meal 첨가 식이에 NaF 10 mg씩 경구 투여한 KF10군, KF20군, KF30군으로 나누었다.

2.4. 실험 동물의 처리

실험 사육 최종일에 7시간 동안 절식시키고 에테르 마취하에 심장채혈법으로 혈액을 취하여 4℃에서 1시간 방치한 후 분당 3,000 cycle로 20분간 원심분리하여 혈청 및 간장, 뇌, 심장, 폐, 및 신장 등의 각 조직을 얻어 실험에 사용하였다(Kim et al., 2014).

2.5. 혈청 중 효소활성의 측정

2.5.1. Alkaline phosphatase (ALP) activity 측정
혈청 중 alkaline phosphatase (ALP, EC 3.1.3.1) 활성은 혈청 ALP측정용 kit 시약(NEW-K-PHOS, Eiken, Tokyo, Japan)을 이용하여 생화학분석기(Hitachi 7150, Tokyo, Japan)로 측정하였으며, 혈청 1.0 mL당 unit으로 표시하였다.

2.5.2. Aminotransferase (AST, ALT) activity 측정
Aspartate aminotransferase (AST, EC 2.6.1.1)와 alanine aminotransferase (ALT, EC 2.6.1.2)는 효소법에 의해 조제된 시약(혈청 transaminase 측정시약, Eiken, Tokyo, Japan)을 사용하여 혈청 중 AST 및 ALT활성을 측정하였으며, 혈청 1.0 mL당 unit으로 표시하였다.

2.5.3. Lactate dehydrogenase (LDH) activity 측정
Lactate dehydrogenase (LDH, EC 1.1.1.27)는 효소법에 의해 조제된 kit시약(Eiken, Tokyo, Japan)을 사용하여 생화학분석기(Hitachi 7150, Tokyo, Japan)로 측정하였다(Kim, 2006).

2.6. 불소 함량 측정

총 불소 함량은 Singer and Ophaug(1979)의 방법에

Table 1. Compositions of experimental diet and groups (%)

Ingredient	Groups				
	ND	NF	KF10	KF20	KF30
Casein	22.00	22.00	14.10	6.20	1.50
Corn starch	50.95	50.95	48.85	46.75	41.45
Sucrose	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Cellulose	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Mineral Mix ²⁾	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
Vitamin Mix ³⁾	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Soybean oil	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
L-cystine	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Choline bitartrate	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Krill meal	-	-	10.00	20.00	30.00
NaF ⁴⁾	-	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

¹⁾ND is normal diet (control), NF is normal diet + NaF 10 mg, KF10 is 10.0% krill meal + NaF 10 mg, KF20 is 20.0% krill meal + NaF 10 mg, KF30 is 30.0% krill meal + NaF 10 mg. ²⁾According to AIN-93G diet composition. ³⁾AIN-93G-VX vitamin mixture (MP Biomedicals, LLC, Illkirch, France). ⁴⁾p.o. injection.

준하여 측정하였다. 시료를 nickel 도가니에 칭량한 다음, 0.5 M의 NaOH 용액을 2.0 mL 주입하여 혼합한 후 도가니를 hot plate 위에 놓고 증발, 건조시킨 후 550°C에서 5시간 동안 연소시켰다. 도가니를 냉각한 다음, 증류수 7.0 mL 가하여 시료 용액을 15.0 mL conical tube에 옮기고 pH를 1.2 mol HCl 용액으로 pH 7.5까지 조절한 후 10.0 mL에 정용하였다. 이 중 2.0 mL를 취하여 TISAB III (Total Ionic Strength Adjust Buffer III) 용액 0.2 mL 가한 후 완전히 혼합하여 불소이온전극(9609 BNWP and 960900 fluoride combination electrode, Thermo Scientific, U.S.A.)을 pH/mv 메타(Orion dual star, pH/ISE benchtop, Thermo Scientific, U.S.A.)와 연결하여 측정하였다. 시료의 불소 함량은 불소 이온의 sodium fluoride 표준검량곡선에 의하여 정량하였다.

2.7. 통계 처리

분석 결과의 통계처리는 실험군 당 평균치의 표준편차를 계산하였고, 군간의 유의적인 차이는 one-way ANOVA로 분석 한 뒤 $p < 0.05$ 수준에서 Duncan's multiple range test에 의하여 각 실험군 간의 유의성을 검증하였다. 통계처리에 대한 프로그램은 IBM SPSS statistic ver. 22를 사용하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. Alkaline phosphatase (ALP) 활성

실험에 사용된 흰쥐 혈청에서의 alkaline phosphatase (ALP, EC 3.1.3.1) 활성은 Fig. 1과 같다. 기본식에 NaF 10 mg 경구 투여한 NF군의 ALP 활성은 30.6 ± 0.8 unit/mL로 다른 군에 비해 유의적으로 높게 나타났으며 ($p < 0.05$), KF20군 29.1 ± 0.5 unit/mL, KF10군 28.8 ± 0.6 unit/mL, ND군 27.8 ± 1.1 unit/mL, KF30군 27.5 ± 0.7 unit/mL 순으로 관찰되어, Krill meal 식이군에서 KF10군과 KF20군간의 krill meal 함량에 따른 유의적 차이는 관찰되지 않았으나 NaF 10 mg 경구 투여와 30% krill meal 식이를 급여한 KF30군에서 유의적으로 가장 낮은 ALP 활성이 관찰되었다($p < 0.05$). ALP는 간 세포의 담관에 존재하는 효소로서 골절, 성장 등의 이유로 조골세포(osteoblast)를 합성할 때 중요한 역할을 하며(Anderson et al., 2004; Eune et al., 2005), 주로 이상지질혈증 및 담즙산 배설 장애 등에 의해 간 손상이 일어났을 경우 그 수치가 증가하여 만성 감염, 간경변, 면역성 간염 등의 간검사 지표로 사용 된다고 알려져 있다(Kaplan and Righetti, 1970; Ooi et al., 2007).

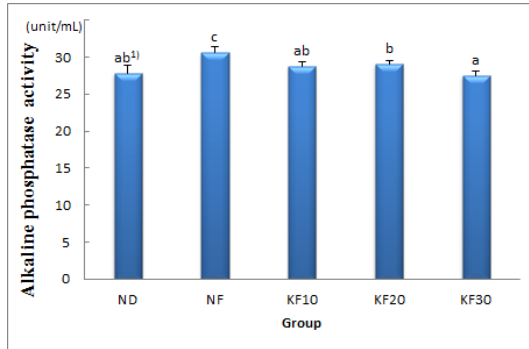


Fig. 1. Effects of krill (*Euphausia superba*) meal on alkaline phosphatase (ALP, EC 3.1.3.1) activities in serum of experimental rats.

¹⁾The values are means±standard deviation ($n=6$). Bars with the different letters are significantly different ($p<0.05$) by Duncan's multiple range tests.

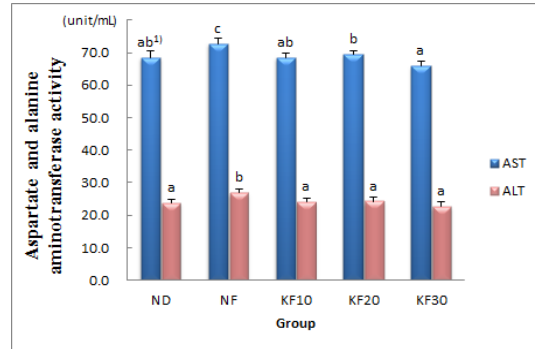


Fig. 2. Effects of krill (*Euphausia superba*) meal on aspartate and alanine aminotransferase (AST, EC 2.6.1.1 ; ALT, EC 2.6.1.2) activities in serum of experimental rats.

¹⁾The values are means±standard deviation ($n=6$). Bars with the different letters are significantly different ($p<0.05$) by Duncan's multiple range tests.

3.2. Aminotransferase (AST, ALT) activity

흰쥐 혈청 중의 aspartate aminotransferase (AST, EC 2.6.1.1) 및 alanine aminotransferase (ALT, EC 2.6.1.2) 활성은 Fig. 2에 나타내었다. ND군과 NF군, krill meal 식이군(KF10, KF20, KF30)에서의 AST 및 ALT 활성은 같은 경향으로 나타났으며 NF군의 AST 및 ALT 활성은 72.8±1.5 unit/mL, 26.9±1.1 unit/mL로 다른 군에 비해 유의적으로 높게 나타났($p<0.05$). 또한, ND군의 AST 및 ALT 활성은 68.5±1.9 unit/mL, 23.8±1.2 unit/mL, KF10군은 68.5±1.2 unit/mL, 24.1±1.1 unit/mL, KF20군 69.5±1.2 unit/mL, 24.3±1.2 unit/mL로 나타났다. KF30군은 65.9±1.3 unit/mL, 22.8±1.2 unit/mL로 가장 낮은 수치가 관찰되었으며, AST 활성은 KF30군이 KF20군에 비해 유의적으로 낮은 결과로 나타났으나 ALT 활성에서는 ND군과 krill meal 식이군 사이의 유의적 차이는 없는 것으로 나타났다($p<0.05$). AST 및 ALT는 간, 심장, 신장, 뇌 등에 존재하는 효소로 주로 알코올성 간염, 지방간, 간 세포 손상에 의해 활성이 증가하며(Kim et al., 2004), 이는 체질량 지수, 허리 둘레, triglyceride, 낮은 HDL (High Density Lipoprotein) cholesterol, 고혈압, 2형 당뇨병과 같은 비만 및 대사 증후군과도 관련이 있다고 알려져 있다(Clark et al., 2003).

3.3. Lactate dehydrogenase (LDH) activity

흰쥐 혈청 중 lactate dehydrogenase (LDH, EC 1.1.1.27) 활성은 Fig. 3에 나타내었다. NF군에서의 LDH 활성은 975.8±20.4 unit/mL로 다른 군에 비해 유의적으로 높게 관찰 되었으며($p<0.05$), KF10군 957.8±18.8 unit/mL, KF20군 935.8±17.6 unit/mL, ND군 934.2±18.2 unit/mL, KF30군 923.7±19.5 unit/mL로 대조군 및 krill meal 첨가 식이군 사이에서의 유의적인 차이는 없는 것으로 관찰되었지만 그 중 KF30군에서 LDH 활성이 가장 낮은 것으로 나타났($p<0.05$). LDH는 세포 조직에 분포되어 있으며 pyruvic acid와 lactic acid 간의 가역적 반응에 관여하는 것으로 알려져 있다(Joo and Lim, 2009). 또한 중앙세포, 간세포와 같이 LDH를 내포한 조직이 파괴될 때 LDH를 혈액 중으로 방출하여 세포독성 및 Tumor Necrosis Factor (TNF)의 활성에 LDH 수치가 이용되는 것으로 알려져 있다(Decker and Lohmann-Matthes, 1988). 혈청 ALP, AST, ALT 및 LDH 등은 간 손상 지표로 사용되며(Wu et al., 2004), 혈액에서의 질소 산화물 저항, 지속발기증, 다리 궤양, 폐 고혈압, 겸상 적혈구 빈혈의 바이오 마커로 사용될 수 있다고 보고되고 있다(Kato et al., 2006).

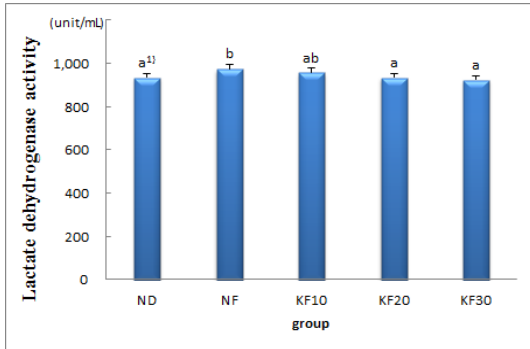


Fig. 3. Effects of krill (*Euphausia superba*) meal on lactate dehydrogenase activity in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks.

¹⁾The values are means±standard deviation (n=6). Bars with the different letters are significantly different (p<0.05) by Duncan's multiple range tests.

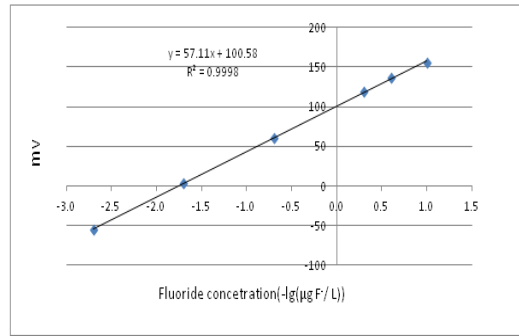


Fig. 4. Standard curve of fluoride standard solution.

3.4. Krill meal, 혈청 및 장기조직의 불소 함량

불소 함량 계산에 사용된 검량선은 Fig. 4에 표시하였으며(Jin et al., 2018), 식이 조제에 사용된 krill meal의 불소 함량은 1,262.40±10.53 µg F/g이었고(Jin et al., 2018), 흰쥐의 혈청 및 장기조직의 불소 함량은 Table 2에 나타내었다. 기본식이를 급여한 ND군은 혈청 및 간, 장, 뇌, 심장, 폐, 신장에서 다른 군에 비해 유의적으로 가장 낮은 결과가 나타났으며(p<0.05), NF군 및 krill meal의 함량을 달리한 급여군에서의 불소 함량은 혈청 및 각 조직 중 뇌 조직의 불소 함량이 가장 높았고, 폐와 신장에서 높은 불소 함량이 관찰되었다. 또한, 혈청 및 각 조직에 있어서 불소함량은 krill meal 함량에 따라 유의적으로 증가하는 경향이 관찰되었다(p<0.05). 이는 krill

meal 섭취 시 혈청 및 장기 조직에 불소가 축적되는 정도 차이에 의해 이와 같은 결과가 나타난 것으로 사료된다. Kim et al.(2013)의 krill 불소 추출물의 간세포 독성 및 산화적 스트레스에 대한 연구에서 krill 불소 추출물은 산화적 스트레스에 영향을 주지 않으며 독성이 나타나지 않은 것으로 보고하였다.

4. 결론

7주령된 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐에게 5주간의 NaF 10 mg 경구 투여 및 krill meal 첨가 식이 급여가 혈청 효소활성과 혈청 및 장기조직의 불소 함량에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 본 실험을 실시하였다. 기본

Table 2. Determination of fluoride (F) contents in serum and tissue of the rats fed experimental diet for 5 weeks

Group	Serum	Liver	Brain	Heart	Lung	Kidney
	µg F/mL					
ND	0.31 ± 0.02 ^{a1)}	0.41 ± 0.02 ^a	2.74 ± 0.04 ^a	0.27 ± 0.04 ^a	0.95 ± 0.02 ^a	0.86 ± 0.03 ^a
NF	0.46 ± 0.02 ^b	0.54 ± 0.03 ^b	3.56 ± 0.04 ^b	0.46 ± 0.03 ^b	2.35 ± 0.04 ^b	1.53 ± 0.04 ^b
KF10	0.49 ± 0.02 ^b	0.59 ± 0.03 ^c	3.64 ± 0.01 ^{bc}	0.52 ± 0.03 ^{bc}	2.41 ± 0.02 ^b	1.61 ± 0.03 ^c
KF20	0.54 ± 0.01 ^c	0.63 ± 0.02 ^{cd}	3.66 ± 0.09 ^c	0.55 ± 0.01 ^{cd}	2.62 ± 0.11 ^c	1.69 ± 0.01 ^d
KF30	0.55 ± 0.02 ^c	0.66 ± 0.02 ^d	4.14 ± 0.01 ^d	0.61 ± 0.07 ^d	2.83 ± 0.04 ^d	1.83 ± 0.04 ^e

¹⁾The values are means±SD (n=6). Values with the different letters in the same column are significantly different (p<0.05) by Duncan's multiple range tests.

식을 급여한 대조군인 ND군과 NaF 10 mg 경구 투여 처리에 기본식을 급여한 NF군, krill meal 첨가 급여군인 KF10군(krill meal 10%), KF20군(krill meal 20%), KF30군(krill meal 30%) 5가지 군으로 나누어 사육하였으며, 혈청 중 alkaline phosphatase (ALP), aminotransferase (AST, ALT) 및 lactate dehydrogenase (LDH)의 효소 활성은 NF군 보다 krill meal 첨가 군에서 감소하였으며 대조군인 ND군보다 약간 높거나 유의적인 차이가 없는 것으로 나타났다($p < 0.05$). 흰쥐의 혈청 및 장기조직의 불소 함량은 krill meal의 함량에 따라 불소함량도 함께 증가하는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과들을 미루어 볼 때, krill meal 첨가 식이가 흰쥐의 혈청 및 장기조직에 불소를 축적하는 것으로 나타났지만 ALP, AST, ALT, LDH 효소활성을 감소시키는 것으로 보아 krill meal에 함유된 비타민 및 아미노산과 같은 다른 생리활성물질들의 작용에 의해 이러한 영향을 주는 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Anderson, H. C., Sipe, J. B., Hesse, L., Dharmyramaju, R., Atti, E., Camacho, N. P., Millán, J. L., 2004, Impaired calcification around matrix vesicles of growth plate and bone in alkaline phosphatase-deficient mice, *Am. J. Pathol.*, 164(3), 841-847.
- Berge, K., Robertson, B., Burri, L., 2015, Safety assessment of Superba™ Krill powder: Subchronic toxicity study in rats, *Toxicol. Rep.*, 2, 144-151.
- Clark, J. M., Brancati, F. L., Diehl, A. M., 2003, The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States, *Am. J. Gastroenterol.*, 98(5), 960-967.
- Decker, T., Lohmann-Matthes, M. L., 1988, A Quick and simple method for the quantitation of lactate dehydrogenase release in measurements of cellular cytotoxicity and Tumor Necrosis Factor (TNF) activity, *J. Immunol. Methods*, 115(1), 61-69.
- Dote, T., Kono, K., Usuda, K., Nishiura, H., Tagawa, T., Miyata, K., Shimahara, M., Hashiguchi, N., Senda, J., Tanaka, Y., 2000, Toxicokinetics of intravenous fluoride in rats with renal damage caused by high-dose fluoride exposure, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 73(1), S90-S92.
- Eune, J. J., Lee, E. S., Rim, J. S., Jang, H. S., Woo, H. I., 2005, Changes of serum alkaline phosphatase after enucleation of cysts in the jaws, *Kor. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.*, 31(5), 417-421.
- Ghosh, D., Das, S., Maiti, R., Jana, D., Das, U. B., 2002, Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress, *Reproductive Toxicol.*, 16(4), 385-390.
- Jin, D. H., Oh, D. Y., Lee, Y. G., Kang, D. S., Kim, H. S., 2018, Effects of antarctic ocean krill (*Euphausia superba*) supplementation on hepatic functional enzyme activities and fluoride levels in rats, *J. Oil Applied Sci.*, 35(2), 485-491.
- Kato, G. J., McGowan, V., Machado, R. F., Little, J. A., Taylor, J., Morris, C. R., Nichols, J. S., Wang, X., Poljakovic, M., Morris Jr, S. M., Gladwin, M. T., 2006, Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease, *Blood*, 107(6), 2279-2285.
- Kaplan, M. M., Righetti, A., 1970, Induction of rat liver alkaline phosphatase: the mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction, *J. Clin. Invest.*, 49(3), 508.
- Kim, D. S., Do, J. R., Park, I. S., Rhee, S. K., 2000, Study on the manufacturing of chitosan using Krill (*Euphausia superba* Dana) and quality characteristics, *J. Kor. Soc. Appl. Biol. Chem.*, 43(4), 309-313.
- Kim, H. C., Nam, C. M., Jee, S. H., Han, K. H., Oh, D. K., Suh, I., 2004, Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study, *BMJ*, 328(7446), 983-988.
- Kim, H. S., 2006, Effects of the *Saururus chinensis* Baill hot-water extract intake on the lipid components and metabolic enzyme activities in hyperlipidemic rats, *Kor. J. Exercise Nutrition*, 10(2), 99-106.
- Kim, H. S., Kim, M. A., Duan, Y., Kang, D. S., Jang, S. H., Ryu, J. Y., Lee, C. S., Lee, W. K., 2014, Studies on the nutritional components and amino acid compositions of krill (*Euphausia superba*), *J. Environ. Sci. Int.*, 23(2), 165-170.
- Kim, H. S., Kim, M. A., Jang, S. H., 2014, Influences of Korean haw (*Crataegus pinnatifida* Bunge) on lipid concentration in hypercholesterolemia, *J. Environ.*

- Sci. Int., 23(5), 793-800.
- Kim, J. G., Yoon, H. D., Park, S., Kim, P. H., Mok, J. S. and Hong, Y., 2013, Effects of krill *Euphausia superba* fluoride extract on toxicity and oxidative stress in liver cell, Kor. J. Fish. Aquat. Sci., 46(6), 682-688.
- Mittal, M., Flora, S. J. S., 2006, Effects of individual and combined exposure to sodium arsenite and sodium fluoride on tissue oxidative stress, arsenic and fluoride levels in male mice, Chemico-biological Interactions, 162(2), 128-139.
- Mullenix, P. J., Denbesten, P. K., Schunior, A., Kernan, W. J., 1995, Neurotoxicity of sodium fluoride in rats, Neurotoxicol. Teratol., 17(2), 169-177.
- Ooi, K., Shiraki, K., Morishita, Y., Nobori, T., 2007, High molecular intestinal alkaline phosphatase in chronic liver diseases, J. Clinical Lab. Anal., 21(3), 133-139.
- Rhee, S. K., Kim, D. S., 1999, The effective utilization techniques of Krill resources in antarctic ocean as new protein food, J. Kor. Prof. Eng. Assoc., 32(1), 90-98.
- Robertson, B., Burri, L., Berge, K., 2014, Genotoxicity test and subchronic toxicity study with Superba™ Krill oil in rats, Toxicol. Rep., 1, 764-776.
- Schuchardt, J. P., Schneider, I., Meyer, H., Neubronner, J., von Schacky, C., Hahn, A., 2011, Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations-a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil, Lipids Health Dis., 10(1), 145-151.
- Singer, L., Ophaug, R., 1979, Total fluoride intake of infants, Pediatrics, 63(3), 460-466.
- US Public Health Service, 1991, Review of fluoride benefits and risks, Washington, DC, Dep. Health Human Service, 1-134.
- Wang, A. G., Xia, T., Ru, R., Yuan, J., Chen, X., Yang, K., Yang, K., 2004, Antagonistic effect of selenium on oxidative stress, DNA damage, and apoptosis induced by fluoride in human hepatocytes, Fluoride, 37(2), 107-116.
- Wang, Y. N., Xiao, K. Q., Liu, J. L., Dallner, G., Guan, Z., 2000, Effect of long term fluoride exposure on lipid composition in rat liver, Toxicology, 146(2), 161-169.
- Wu, H. J., Chen, K. Y., Shee, B. W., Chang, H. C., Huang, Y. J. and Yang, R. S., 2004, Effects of 24 h ultra-marathon on biochemical and hematological parameters, World J. Gastroenterology: WJG, 10(18), 2711-2714.
- Xiong, X., Liu, J., He, W., Xia, T., He, P., Chen, X., Yang, K., Wang, A., 2007, Dose - effect relationship between drinking water fluoride levels and damage to liver and kidney functions in children, Environ. Res., 103(1), 112-116.
- Yoshitomi, B., Aoki, M., Oshima, S., 2007, Effect of total replacement of dietary fish meal by low fluoride Krill (*Euphausia superba*) meal on growth performance of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in fresh water, Aquaculture, 266(1), 219-225.