

## 김(*Porphyra sp.*)에서 추출한 PDRN (polydeoxyribonucleotide)의 나일틸라피아(*Oreochromis niloticus*)에서의 상처 치유 효과

양찬영<sup>1\*</sup> · 한지성<sup>2\*</sup> · 이원세<sup>2</sup> · 배준성<sup>1</sup> · 이채원<sup>1</sup> · 정은하<sup>1</sup> · 김관희<sup>1</sup> · 박관하<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>전라북도 군산시 대학로 558 군산대학교 해양과학대학 수산생명의학과

<sup>2</sup>부산광역시 남구 신천로 365 부경대 용당캠퍼스 학생회관 307호 올인원진텍

### The effect of wound healing of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) using PDRN (polydeoxyribonucleotide) extracted from seaweed (*Porphyra sp.*)

Chan Yeong Yang<sup>1\*</sup>, Ji Sung Han<sup>2\*</sup>, Won Se Lee<sup>2</sup>, Jun Sung Bae<sup>1</sup>, Chae Won Lee<sup>1</sup>,  
Eun Ha Jeong<sup>1</sup>, Gwan Hui Kim<sup>1</sup> and Kwan Ha Park<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Departments of Aquatic Life Medicine, College of Ocean Science and Technology,  
Kunsan National University, Gunsan City, Jeonbuk, Republic of Korea

<sup>2</sup>All-in-one Jintec, Student Center, 307, Yongdang Campus, Bukyeong National University,  
Nam-gu, Busan, Republic of Korea

Polydeoxyribonucleotide (PDRN) is known to accelerate wound healing process by acting on specific adenosine receptors. Differently from the PDRN substances obtained so far from piscine tissues, unique PDRN was prepared recently from *Porphyra*, a seaweed species. In this study, effects of the *Porphyra* PDRN was evaluated by inducing artificial skin wounds in Nile tilapia *Oreochromis niloticus*. The wound recovered almost completely in 2 weeks without any treatment, however only a partial recovery was done after one week. Facilitated healing was observed by PDRN fed for 5 days before wound induction at 10 or 20 mg/kg, against the partially recovered 1-week old wound. The healing effects were identified not only by visual observation, wound area measurement, but also by colorimetric estimations. These novel wound healing effects suggest beneficial therapeutic utility of *Porphyra*-derived PDRN for wound treatments in fishes occurring from various causes.

**Key words:** *Porphyra*-derived polydeoxyribonucleotide (PDRN), Wound healing effects, Nile tilapia

## 서 론

일반적으로 어류의 피부는 물리적, 생물학적 및

화학적 인자 등의 환경요인에 대한 최외측 방어벽으로서 면역체계에 있어 중요한 역할을 한다(Wahli *et al.*, 2003). 따라서 어류의 피부 상태는 각종 질병에 대해 중요한 역할을 하며, 피부 병변은 양식업에서 생산성을 저하시키고(Takle *et al.*, 2015), 대다수 양식종의 성장을 저해한다(Groff, 2001). Huh (1992)에 따르면 어류의 피부는 자연환경이 아닌

\*These authors contributed equally to this work

†Corresponding author: Kwan Ha Park

Tel: +82-63-469-1885, Fax: +82-63-463-9493

E-mail: khpark@kunsan.ac.kr

인공적인 사육환경에서 피부의 항상성이 쉽게 파괴될 수 있다고 언급하였다. 최근 우리나라의 양식 환경은 점점 고밀도로 사육하고 있는 추세이며 인공적인 사육환경에서 고밀도로 양식하는 경우 피부에 상처가 발생할 확률이 높아지고(Shin *et al.*, 2020) 이동, 포획, 선별 등의 상황에서 체표에 창상이 발생하여 이로 인한 면역력 감소와 병원체의 침입으로 2차 감염이 빈번히 발생한다. 그러므로 상처 회복 능력은 상품성에 큰 영향을 미칠 뿐만 아니라 양식과정에서 2차 감염의 예방목적으로도 중요하다.

어류의 피부에 상처가 발생되면 이를 치유하려는 반응이 시작된다. 상처 치유 과정은 작은 상처로부터 표피화가 일어나며 수축, 육아조직 형성, 교원질 합성 등을 포함한 복잡한 과정을 통해 이루어진다(Park *et al.*, 1998). 이러한 상처 회복 과정에서 염증을 소실시키기 위해 염증원을 제거하고 생체 반응 및 증상을 감소시키는 작용을 하는 물질을 소염제라고 한다(Yun *et al.*, 2015). 현재 축산산업에서 주로 사용되는 소염제는 페닐부타존(phenylbutazone), 플루닉신(flunixin), 프레드니솔론(prednisolone) 등이 있으며(KFDA, 2021), 수산양식업의 경우에는 의약품으로 개발된 것은 없지만 아연(Jensen *et al.*, 2015)과 비타민 C(Wahli *et al.*, 2003)와 같은 필수영양소를 강화하거나, 영양소 이외의 약리학적 성분으로서  $\beta$ -glucan(Przybilska-Diaz *et al.*, 2013), silver monoparticle(Seo *et al.*, 2017), 식물성분인 asiaticoside(Verma *et al.*, 2017), 감초엑기스(Heo, 1996), phytosterol(Shin *et al.*, 2020) 등이 상처 회복을 촉진시킨다고 보고되어 있다.

Polydeoxyribonucleotide (PDRN, 분자량 50-1,500 kDa의 혼합물)은 DNA 중합체로서 생체 내에 존재하는 세포조직 재생 활성화 물질이다(Yun *et al.*, 2015). PDRN은 purine과 pyrimidine nucleotides의 monomeric units인 phosphodiester bonds에 의해 결합된 deoxyribonucleotide linear polymers로서 adenosine 수용체 subtype인  $A_2$  purinergic receptor에 선택적으로 작용하여 세포성장과 혈관신생을 도우며, 특히 창상치유나 화상과 같은 피부손실이 있는 상처에 조직 복구를 자극하여 상처 회복에 도움

을 주는 것으로 알려져 있다(Guizzardi *et al.*, 2003; Lazzarotto *et al.*, 2004; Magi *et al.*, 1991; Kim *et al.*, 2010). 현재 PDRN은 몇 종의 수생동물로부터 얻을 수 있으며 약리학적 활용성 또한 광범위한 것으로 알려져 있다. 현재까지 *in vitro* 시험, 동물 시험 또는 인간에서의 임상 시험에서 사용되어 온 PDRN은 어류인 무지개송어, 홍연어, 대서양연어 등의 정자 DNA를 주로 사용하여 왔으며 최근에는 철갑상어도 그 추출원으로 활용하고 있다(Squadrito *et al.*, 2017).

최근 올인원진텍사는 지금까지 보고된 수산동물 이외에도 수산식물인 김도 PDRN의 추출재료가 될 수 있음을 발견하였으며, 그 결과 5-1,000 kDa 범위의 분자량을 가진 PDRN을 순수하게 분리하는데 성공하였다(특허 제 10-2246949호). 따라서 본 연구에서는 이미 어류유래 소재의 경우 상처 치료 효과가 증명된 바 있는 Yun *et al.* (2015) 및 Lee *et al.* (2018)과 같이 김(*Porphyra sp.*)에서 추출하고 저분자화를 통해 얻어진 PDRN도 상처 치유 촉진효과가 있는지를 평가하였다.

## 재료 및 방법

### 시험어 및 사육관리

군산대학교 부설 양식장에서 평균 약 100 g 전후의 건강한 나일틸라피아(*Oreochromis niloticus*) 30마리를 입수하여 600 L의 순환여과수조에서 3일간 순치시킨 후 시험에 사용하였다. 사육수의 수온은  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , pH는 7.0-8.0을 유지하였으며, 지속적으로 폭기를 하여 용존산소는 6.0 ppm 이상을 유지하였다.

### 시험물질

시험에 사용한 물질은 김(*Porphyra sp.*)에서 추출한 저분자 polydeoxynucleotide (PDRN)와 polynucleotide (PN)의 5-1,000 kDa의 넓은 분자량 범위의 혼합물로, 올인원진텍사(부산광역시 남구)에서 제조하였다.

### 시험군 구성 및 사료 조제

시험군은 시험물질을 사료에 혼합하여 사료 kg

당 10, 20 mg 및 대조군의 총 3개 군으로 구성하였으며 각 군당 10마리씩 총 30마리로 시험을 수행하였다.

시험에 사용한 사료는 틸라피아용 배합사료인 피쉬탑 파워 1호(우성사료주식회사, 대전광역시)이며, 제공 받은 시험물질을 균일하게 흡착시켜 실온에서 건조하였다. 이 후 총 사료량의 2% fish oil (Sigma- Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 코팅하여 섭취 전 시험물질의 유실을 방지하였다. 조제된 사료는 투여 전까지 -20°C에 냉동 보관하였다. 대조군의 경우 해당량의 증류수를 흡착시킨 후 fish oil을 코팅하여 사용하였다.

### 상처 유발 방법

상처의 유발은 Sveen *et al.* (2019)의 방법에 따라 수행하였다. 일회용 biopsy punch (Kai Medical, Tokyo, Japan)를 사용하여 틸라피아의 우측 등 근육 부위에 각각 직경 1, 2 및 4 mm의 크기로 인위적으로 경계면을 절개하였으며 punching 후 그 단면을 해부용 가위로 제거하여 근육의 상처를 유발하였다. 1 mm의 경우 경계면은 절개하였지만 상처의 크기가 작기 때문에 단면은 절개하지 않고 시험에 사용하였다.

### 시험물질 투여 및 상처부위의 피부 회복

시험사료의 투여는 시험 시작 후 5일 동안 체중의 1.5%를 1일 3회로 균등하게 나누어 9시, 12시 및 18시에 지속적으로 사료를 투여하였다. 시험사료의 투여가 끝난 다음 날인 6일째에 인위적인 상처를 유발하였으며, 상처를 유발한 날을 0일로 계산하여 0, 4, 7 및 14일 마다 상처를 관찰하였다 (Fig. 1). 상처를 유발한 당일에는 시험사료를 투여하지 않았으며, 다음날부터 시험 종료 시까지 지속적으로 시험사료를 투여하였다. 상처부위의 피부 회복 평가를 위해 mobile phone의 카메라를 실

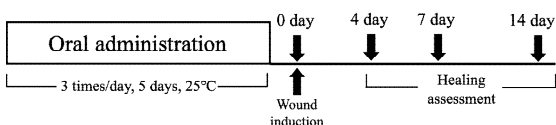


Fig. 1. Schematic presentation of wound-healing estimation.

체현미경에 연결하여 상처부위에서 약 10 cm 떨어진 거리에서 촬영하여 상처의 변화를 육안적으로 관찰하였다. 또한 객관적 지표로 나타내기 위해 촬영한 사진을 ImagineJ program (Abramoff *et al.*, 2004)을 사용하여 상처의 면적을 측정하였으며 color printer로 인쇄한 뒤 색차계(CM-2600d, Konica Minolta, Tokyo, Japan)를 사용하여 상처의 색도를 측정(colormetric evaluation)하였다. 한편, 1 mm 크기의 상처의 경우 경계면은 절개하였지만 단면은 절단하지 않아 면적과 색도를 측정하지 않았다.

### 성장 실험

시험사료 투여에 따른 성장률을 측정하기 위하여 틸라피아를 입수한 날 최초 무게를 측정하였고, 이 후 시험이 종료된 날 개별적으로 최종 무게를 측정하였다. 실제 사료의 섭취량은 사료 투입 10분 후 섭취하지 않은 사료를 전부 채취하여 건조시킨 후 공급한 사료의 양에서 제외하였다.

### 통계처리

본 연구의 시험결과는 평균±표준편차(standard deviation, S.D.)로 나타내었다. 각 그룹 간의 통계적 유의성은 ANOVA test 및 Duncan test를 적용하였으며  $P < 0.05$  이하일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결 과

### 상처부위 회복의 현미경을 이용한 평가

대조군에서 인위적 상처 유발에 따른 피부의 재생 과정을 육안적으로 관찰하였을 때 다음과 같은 순서로 나타났다. 첫 단계에서는 상처가 하얀색이 되며 회복이 되고, 두 번째로 근육이 붉은 빛을 내며 검은색 표피가 덮히지며, 마지막으로 상처가 완전히 회복되어 주변 표피와 같아졌다. 본 시험에서는 두 번째 과정까지 진행된 상처를 육안적 평가에서 회복으로 판단하였다.

상처부위 회복의 육안적 평가 결과는 Table 1과 Figs. 2-4에 나타내었다. 즉, 직경 1, 2 및 4 mm의 biopsy punch를 사용하여 인위적인 상처를 가한

Table 1. Wound healing process of Nile tilapia examined by visual observation (frequency) and area measurement (area)

Skin damage diameter (mm)	Visual observation (number of animal exhibition recovery)			Area measurement (area of wound, mm <sup>2</sup> )		
	Control (n=10)	10 mg/kg (n=10)	20 mg/kg (n=10)	Control (n=10)	10 mg/kg (n=10)	20 mg/kg (n=10)
Day 4	1	0	0	N.T.	N.T.	N.T.
	2	0	0	3.14±0.02	3.14±0.02	3.14±0.02
	4	0	0	12.56±0.03	12.56±0.01	12.56±0.02
Day 7	1	1	4	N.T.	N.T.	N.T.
	2	0	1	2.38±0.43	1.96±0.71*	1.22±0.71*
	4	0	0	12.69±1.68	12.91±1.03	9.39±3.43*
Day 14	1	10	10	N.T.	N.T.	N.T.
	2	10	10	C.R.	C.R.	C.R.
	4	7	10	3.2±0.49	C.R.*	C.R.*

N.T. : Not tested

C.R. : Completely recovery

\*Statistically significant ( $P<0.05$ ) between control and experiment group

후 4일째 되는 날 모든 그룹에서 차이가 나타나지 않았으나 7일째 되는 날 10 및 20 mg/kg 투여군 모두 대조군과 비교하였을 때 검은색 표피가 덮혀지면서 유의적인 상처 회복 효과가 나타났으며, 14일째 되는 날에는 대조군을 포함하여 거의 모든 군의 상처 회복이 이루어졌다.

상처부위 면적의 평가

인위적 상처 유발 후 상처 면적을 측정된 결과는 Table 1에 나타내었다. 상처 유발 후 4일째 되는 날에는 육안적으로 상처의 회복이 나타나지 않

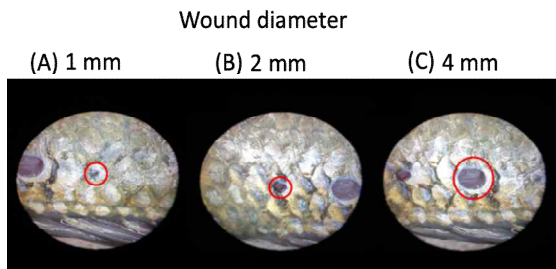


Fig. 2. Representative images of the skin observed with stereoscopic microscope showing wound healing process after artificial wound treatment in control group. (A) wound size, 1 mm; (B) wound size, 2 mm; (C) wound size, 4 mm.

아 면적을 측정하지 않았다. 7일째 되는 날 2 mm의 상처에서 10 및 20 mg/kg 모두 상처 회복 효과가 나타났으며, 4 mm의 상처에서는 20 mg/kg만이

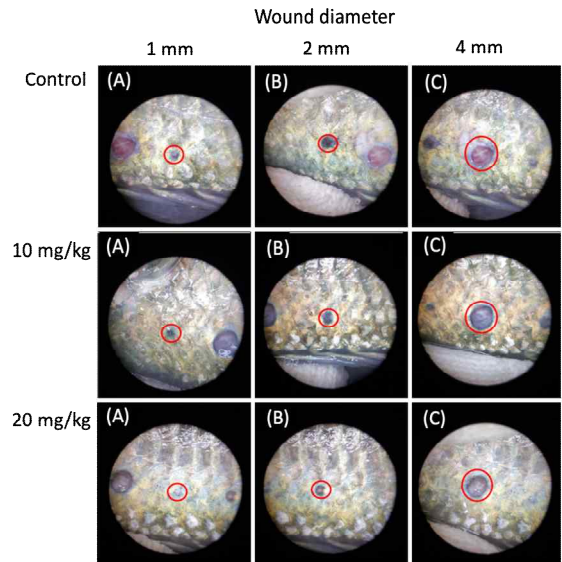


Fig. 3. Representative images of the skin observed with stereoscopic microscope showing wound healing process after 7 days in control and experiment groups. (A) wound size, 1 mm; (B) wound size, 2 mm; (C) wound size, 4 mm.

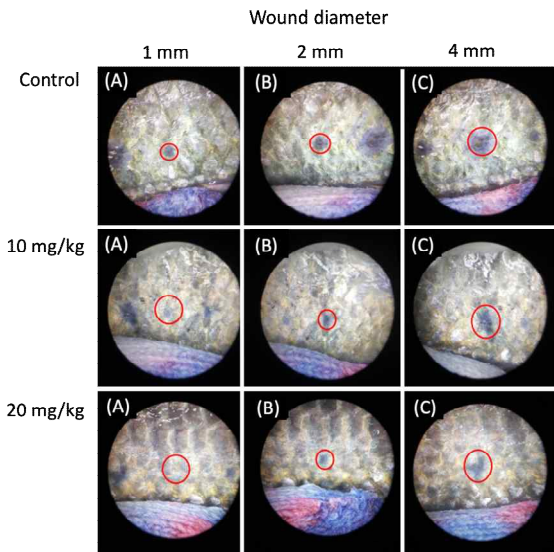


Fig. 4. Representative images of the skin observed with stereoscopic microscope showing wound healing process after 14 days in control and experiment groups. (A) wound size, 1 mm; (B) wound size, 2 mm; (C) wound size, 4 mm.

상처 회복 효과를 나타냈다. 14일째 되는 날 모든 군에서 2 mm의 상처가 회복되었으며 4 mm의 상처는 대조군과 비교하였을 때 10 및 20 mg/kg에서 유의적으로 상처 회복 효과가 나타났다.

### 상처부위 색도의 변화에 대한 평가

인위적 상처 유발 후 상처의 색도를 측정 한 결과는 Table 2에 나타내었다. 상처 유발한 날을 0일로 계산하여 4일째 되는 날 육안적으로 상처의 회복이 나타나지 않아 색도를 측정하지 않았다. 상처의 색도는 회복됨에 따라 명도(L)가 증가하며, 적색도(a)와 황색도(b)는 감소되었다. 상처가 완전히 회복되어 주변 표피와 구분이 불가능한 개체를 제외하고 색도를 측정 한 결과 대조군과 비교하였을 때 10 및 20 mg/kg 모두 상처 회복 효과가 나타났다.

### 성장에 미치는 효과

전체 시험기간 동안 시험물질 투여에 따른 폐사율, 섭취량 및 증체량은 대조군과 시험군을 비교 하였을 때 유의적인 차이를 보이지 않았다(Table 3). 사료 섭취량의 경우 인위적으로 상처를 유발한 날부터 3일간 사료 섭취는 전혀 일어나지 않았으나, 4일째 되는 날부터 섭취량이 서서히 회복되었다(Fig. 5).

## 고 찰

본 연구는 PDRN에 의한 상처 회복 효과를 평가 하기 위해 사료에 PDRN 10 및 20 mg/kg을 5일간

Table 2. Colorimetric evaluation of Nile tilapia wound healing

Skin damage diameter (mm)		Control (n=10)	10 mg/kg (n=10)	20 mg/kg (n=10)
Day 7	2	L: 55.0±5.9	L: 61.3±6.8*	L: 60.8±6.3*
		a: 6.2±2.5	a: 5.0±3.6	a: 2.6±2.1
		b: -17.1±2.4	b: -19.3±4.3	b: -21.2±3.4
Day 14	4	L: 62.0±3.4	L: 65.9±4.8	L: 66.6±7.3
		a: 10.5±2.0	a: 8.8±3.9*	a: 8.3±2.5*
		b: -18.0±4.1	b: -22.2±3.2*	b: -22.4±3.5*
Day 14	2	L: 59.9±6.0	L: 65.5±3.8*	L: 70.4±4.6*
		a: -0.8±0.7	a: -0.9±0.7	a: -2.2±1.4
		b: -15.8±3.2	b: -21.0±2.7*	b: -20.3±3.7*
Day 14	4	L: 65.4±7.6	L: 68.2±2.8	L: 68.2±4.4
		a: 0.7±0.3	a: -0.6±0.7	a: -1.4±0.9
		b: -18.3±1.7	b: -20.3±3.8	b: -19.3±1.6

L, Brightness; a, Redness; b, Yellowness

\*Statistically significant ( $P<0.05$ ) between control and experiment group

Table 3. Growth of Nile tilapia after PDRN administration

Experimental group	Cumulative mortality (%)	Initial body weight (g)	Final body weight (g)	Weight gain (g)
Control	0	94.8±7.8	111.9±8.7	17.1±7.4
10 mg/kg	0	99.3±10.1	114.3±7.9	15.0±8.5
20 mg/kg	0	97.7±9.4	110.8±9.8	13.1±7.9

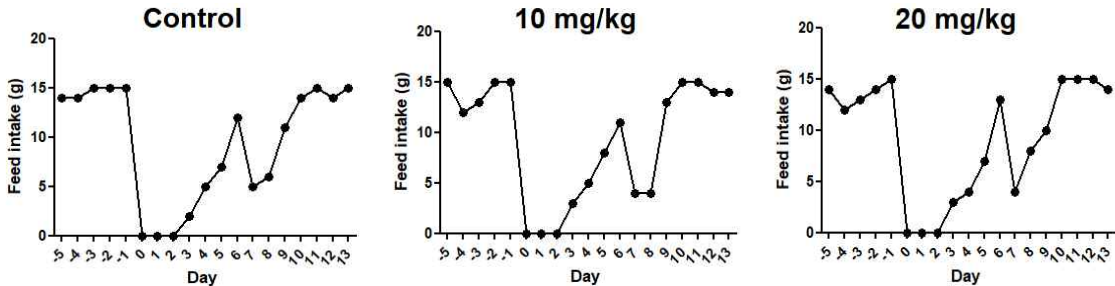


Fig. 5. Daily feed intake of Nile tilapia after PDRN administration.

사료로 투여한 뒤 틸라피아 체표에 인위적으로 상처를 유발하였고, 이 후 최대 14일까지 상처 회복 과정을 관찰하였다. 상처 회복의 정량적 평가를 위해 육안적, 면적, 색도를 측정하여 평가하였다. 결과를 종합적으로 평가하면 상처 유발 후 7일째 되는 날 대부분의 지표에서 대조군과 비교하였을 때 10 및 20 mg/kg 모두 유의적인 차이를 보였다.

PDRN은 adenosine 수용체의 일종인 A<sub>2</sub>에 결합하는 물질로서 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)의 증가를 통해 혈관형성을 유발하고(Bitto *et al.*, 2008a; Bitto *et al.*, 2008b) 섬유세포 자극을 통해 조직을 복구한다고 보고되어 있다(Sini *et al.*, 1999; Galeano *et al.*, 2008). PDRN은 주로 nucleotide로 구성되어 있으며, nucleotides와 nucleosides는 여러 유형의 세포성장을 촉진시키며 핵산의 합성 및 창상치유를 촉진하고 가속화시키는 것으로 알려져 있다(Victor-Vega *et al.*, 2002; Montesinos *et al.*, 2002). 이는 투여된 PDRN이 핵산을 합성 원료로 이용됨으로서 salvage pathway를 촉진하고(Yamaoka *et al.*, 1997; Carver, 1994) A<sub>2</sub> purinergic receptor를 활성화하기 때문인 것으로 보고되었다. A<sub>2</sub> 수용체의 활성화는 항염증 매개체를 억제함으로써 항염증 효과를 나타낸다(Abracchio and Burnstock, 1998).

본 연구에서 관찰한 상처 회복 효과의 경우 모든 지표에서 대조군과 비교하였을 때 유의적인 차이를 보였으며, 10 mg/kg과 20 mg/kg을 비교하였을 때 고용량에서 상처 치유 효과가 더 강하게 나타난 것을 확인할 수 있었다. Jeong *et al.* (2017)의 경우 rat에 PDRN을 8 mg/kg의 용량으로 3일 및 7일간 복강 내로 투여한 결과, 투여 종료 후 7일째부터 7일간 투여한 군에서 상처 치유 효과가 촉진된다고 보고하였다. 현재의 연구를 통해 PDRN이 포유류뿐만 아니라 어류에서도 동일한 효과를 나타내며, 투여량이 증가함에 따라 상처 회복 효과가 더 빠르게 일어나는 것을 확인할 수 있었다.

PDRN을 투여한 후 성장률을 측정한 결과, 증체량의 경우 대조군과 비교하였을 때 유의적인 차이를 보이지 않았다. Bitto *et al.* (2008a)과 Kim *et al.* (2014)에 따르면 PDRN의 안전성, 특히 급성 및 만성 독성을 평가하는 조직학적 시험에서 PDRN이 사람의 간, 폐, 뇌, 골격, 근육 및 심장에 어떠한 독성학적 영향도 없다는 연구결과를 보고하였다. 이 연구를 통해 PDRN이 어류에서도 성장을 저해하는 어떠한 독성학적 영향이 없을 것으로 예상된다. 실제로 사료 섭취율의 경우 대조군과 비교하였을 때 유의적인 차이를 보이지 않았으며, 이를 통해 PDRN이 적어도 어류의 사료 섭취율이나 성

장에는 부정적인 영향이 없다는 것을 확인할 수 있었다.

현재까지 어류유래의 PDRN에서 증명된 약리 작용은 주사(예, 근육 또는 복강) 투여를 통해 관찰되었다는 점이다. PDRN이 경구투여 후 약리효과가 관찰된 예가 있기는 하나, 이 경우에는 동물의 위에서 증명된 염증 저감현상(Ko *et al.*, 2020)이었으므로 현재의 연구와 같이 투여 후 전신으로 흡수되었을 때 나타나는 효과와는 다소 차이가 있다. 결국 김으로부터 제조되어 경구 투여된 PDRN이 그 자체, 또는 틸라피아의 위 장관내에서 생성된 대사물은 어떤 경로를 통해서든 상처가 발생한 근육부위까지 이동한 것으로 추정된다. PDRN이 약효를 발휘하기 위해서는 어떤 단계에서는 adenosine A<sub>2</sub> 수용체에 결합되어야 하며, 경구투여 후 틸라피아의 위장내에서 먼저 활성형태로 대사되어 흡수가 가능한 분자의 크기로 전환이 되었을 것으로 추정된다. 이 현상은 지금까지 어류유래의 PDRN이 주로 혈장내 분해효소(nuclease)의 도움으로 활성형태로 전환된 후 약효를 발휘하는 것(Squadrito *et al.*, 2017)과는 달리, 약효를 발휘하는 기전이 존재하는 것이 아닌가 하고 추정된다. 그러나 위 장관내에서 합성형태로 먼저 전환된 후 흡수되어 이 부분은 추가적인 연구를 통해 규명되어야 할 것이다.

결론적으로, 김에서 유래한 PDRN은 경구투여 후 틸라피아에 상처 치유 효과를 발휘하는 것을 본 연구에서 증명하였다. 어류에서의 상처 발생은 어류의 선별, 이동, 투약을 위한 포획 등과 관련하여 발생하는 물리적인 자극에 의한 손상과 개체간의 싸움이나 바이러스, 세균 및 기생충의 감염 등 다양한 원인으로 발생하며, 상처 치료 속도를 촉진시키는 효과는 질병의 빠른 회복에 도움을 주는 효과로서 중요한 의미가 있다.

## 요 약

Polydeoxyribonucleotide (PDRN)은 특정 adenosine 수용체에 작용하여 상처 치유 과정을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 지금까지 어류의 조직에서 얻어진 PDRN과는 다르게, 최근 해초류인 *Porphyra*

로부터 추출된 PDRN이 개발되었다. 본 연구는 나일틸라피아(*Oreochromis niloticus*)에서 인공적으로 피부의 상처를 유발한 뒤 *Porphyra*에서 추출한 PDRN을 이용하여 상처 치유 효과를 평가하였다. 상처의 회복은 시험 시작 후 1주내에는 일부만 회복되었지만, 2주내에 거의 완전히 회복되었다. 상처를 유발하기 전 PDRN을 10 및 20 mg/kg의 용량으로 5일간 사료로 투여한 후 상처 치유 효과를 관찰하였다. 상처 치유 효과는 육안적, 면적 및 색도 측정으로 평가하였다. 본 연구에서 관찰된 *Porphyra* 유래의 PDRN에 의한 상처 치유 효과는 다양한 원인에 의해 발생하는 어류의 상처 치유 목적으로의 활용 가능성을 보여준다.

## 사 사

본 논문은 2021년도 군산대학교 자체 국내연구 교수 학술경비로 지원되었음.

## References

- Abbracchio, M.P., and Burnstock, G.: Purinergic signaling: pathophysiological roles. *Jpn. J. Pharmacol.*, 78:113-145, 1998.
- Abbramoff, M.D., Magalhães, P.J., and Ram, S.J.: Image processing with Image J. *Biophotonics Int.*, 11:36-42, 2004.
- Bitto, A., Galeano, M., Squadrito, F., Minutoli, L., Polito, F., Dye, J. F., Clayton, E.A., Calò, M., Venuti, F.S., Vaccaro, M. and Altavilla, D.: Polydeoxyribonucleotide improves angiogenesis and wound healing in experimental thermal injury. *Crit. Care Med.*, 36: 1594-1602, 2008a.
- Bitto, A., Polito, F., Altavilla, D., Minutoli, L., Migliorato, A., and Squadrito, F.: Polydeoxyribonucleotide (PDRN) restores blood flow in an experimental model of peripheral artery occlusive disease. *J. Vasc. Surg.*, 48:1292-1300, 2008b.
- Carver, J.D.: Dietary nucleotides: cellular immune, intestinal and hepatic system effects. *J. Nutri.*, 124: 144S-148S, 1994.
- Galeano, M., Bitto, A., Altavilla, D., Minutoli, L., Polito, F., Calò, M., Cascio, P.L., d'Alcontres, F.S. and Squadrito, F.: Polydeoxyribonucleotide stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically

- diabetic mouse. *Wound Rep. Reg.*, 16:208-217, 2008.
- Groff, J.M.: Cutaneous biology and diseases of fish. *Vet. Clin. North Am. Exotic Anim. Pract.*, 4:321-411, 2001.
- Guizzard, S., Galli, C., Govoni, P., Boratto, R., Cattarini, G., Martini, D., Belletti, S. and Scandroglio, R.: Polydeoxyribonucleotide (PDRN) promotes human osteoblast proliferation: A new proposal for bone tissue repair. *Life Sci.*, 73:1973-1983, 2003.
- Heo, G.J.: A study on efficacy of the mixed digestive in cultured fish, *Cyprinus carpio* and *Oncorhynchus mykiss*. *J. Lab. Ani. Sci.*, 12:31-36, 1996.
- Huh, M.D.: The histological structure and the pathologic lesions of teleost skin. *J. Fish Pathol.*, 51:59-164, 1992.
- Jensen, L.B., Wahli, T., McGurk, C., Eriksen, T.B., Obach, A., Waagbø, R., Handler, A. and Tafalla, C.: Effect of temperature and diet on wound healing in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Fish Physiol. Biochem.*, 41:1527-43, 2015.
- Jeong, W.H., Yang, C.E., Roh, T.S., Kim, J.H., Lee, J. H. and Lee, W.J.: Scar Prevention and Enhanced Wound Healing Induced by Polydeoxyribonucleotide in a Rat Incisional Wound-Healing Model. *Int. J. Mol. Sci.*, 18:1-12, 2017.
- KFDA (Korea Food & Drug Administration): Pesticides and veterinary drugs information. <https://www.foodsafetykorea.go.kr/residue/main.do>, 2021.
- Kim, J.Y., Pak, C.S., Park, J.H., Jeong, J.H. and Heo, C.Y.: Effects of polydeoxyribonucleotide in the treatment of pressure ulcers. *J. Kor. Med. Sci.*, 29: S222-227, 2014. [SEP]
- Kim, Y.H., Lee, J.H., Min, K.H., Hong, S.H., Lee, W. M. and Jun, J.H.: The wound healing effects of PDRN (polydeoxyribonucleotide) material on full thickness skin defect in the mouse. *J. Kor. Soc. Plast. Reconstr. Surg.*, 37:220-226, 2010.
- Ko, I.K., Jin, J.J., Hwang, L., Kim, S.H., Kim, C.J., Han, J.H., Kwak, M.S., Yoon, J.Y. and Jeon, J.W.: Evaluating the mucoprotective effects of polydeoxyribonucleotide against indomethacin-induced gastropathy via the MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 874(172952):1-9, 2020.
- Lazzarotto, M., Tomasello, E.M. and Caporossi, A.: Clinical evaluation of corneal epithelialization after photorefractive keratectomy in patients treated with polydeoxyribonucleotide (PDRN) eye drops: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. J. Ophthalmol.*, 14:284-289, 2004.
- Lee, J.H., Han, J.W., Byun, J.H., Lee, W.M., Kim, M. H. and Wu, W.H.: Comparison of wound healing effects between *Oncorhynchus keta*-derived polydeoxyribonucleotide (PDRN) and *Oncorhynchus mykiss*-derived PDRN. *Arch. Craniofac. Surg.*, 19:20-34, 2018.
- Magi, G., Antonelli, P. and Nardoian, V.: Phleboscopia and valvular systems. *Phlebologie*, 44:635-638, 1991.
- Montesinos, M. C., Desai, A., Chen, J. F., Yee, H., Schwarzschild, M. A., Fink, J. S. and Cronstein, B. N.: Adenosine promotes wound healing and mediates angiogenesis in response to tissue injury via occupancy of A<sub>2A</sub> receptors. *Amer. J. Pathol.*, 160: 2009-2018, 2002.
- Park, I.S., Im, J.H., Kim, J.H. and Kim, D.S.: Wound healing of surgical incisions in *Rhynchocypris oxycephalus*. *J. Aquacul.*, 11:167-172, 1998.
- Przybylska-Diaz, D., Schmidt, J., Vera-Jimenez, N., Steinhagen, D. and Nielsen, M.E.:  $\beta$ -Glucan enriched bath directly stimulates the wound healing process in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Fish Shellfish Immunol.*, 35:998-1006, 2013.
- Seo, S.B., Dananjaya, S.H.S., Nikapitiya, C., Park, B. K., Gooneratne, R., Kim, T.Y., Lee, J., Kim, C.H. and De Zoysa, M.: Silver nanoparticles enhance wound healing in zebrafish (*Danio rerio*). *Fish Shellfish Immunol.*, 68:536-545, 2017.
- Shin, J.H., Lee, C.R., Kim, Y.J., Shin, J.B., Lim, H.W., Yun, K.S. and Lee, K.J.: Dietary supplementation of phytosterol for olive flounder *Paralichthys olivaceus*. *J. Fish. Aquat. Sci.*, 53:191-202, 2020.
- Sini, P., Denti, A., Cattarini, G., Daglio, M., Tira, M. E., and Balduini, C.: Effect of polydeoxyribonucleotides on human fibroblasts in primary culture. *Cell Biochem. Function.*, 17:107-114, 1999.
- Squadrito, F., Bitto, A., Irrera, N., Pizzino, G., Pallio, G., Minutoli, L. and Altavilla, D.: Pharmacological Activity and Clinical Use of PDRN. *Front. Pharmacol.*, 8:224, 2017.
- Sveen, L.R., Timmerhaus, G., Krasnov, A., Takle, H., Handeland, S. and Ytteborg, E.: Wound healing in post-smolt Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Sci. Rep.*, 9:1-16, 2019.
- Takle, H., Ytteborg, E., Sveen, L., Karlsen, C., Sørum, H. and Colquhoun, D.: In Norwegian "Sårproblematikk og hudhelse i laks-og regnbueørretoppdrett". English abstract: Wounds and skin welfare in Atlantic salmon and Rainbow trout. *Nofima Rep.*, 108, 2015.



- Verma, N., Kumari, U., Mittal, S. and Mittal, A.K.: Effect of asiaticoside on the healing of skin wounds in the carp *Cirrhinus mrigala*: An immunohistochemical investigation. *Tissue Cell*, 49:734-745, 2017.
- Victor-Vega, C., Desai, A., Montesinos, M. C. and Cronstein, B. N.: Adenosine A<sub>2</sub> A Receptor Agonists Promote More Rapid Wound Healing Than Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor (Becaplermin Gel). *Inflammation*, 26:19-24, 2002.
- Wahli, T., Verlhac, V., Girling, P., Gabaudan, J. and Aebischer, C.: Influence of dietary vitamin C on the wound healing process in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquacult.*, 225:371-386, 2003.
- Yamaoka, T., Kondo, M., Honda, S., Iwahana, H., Moritani, M., Ii, S., Yoshimoto, K. and Itakura, M.: Amidophosphoribosyltransferase limits the rate of cell growth-linked de novo purine biosynthesis in the presence of constant capacity of salvage purine biosynthesis. *J. Bio. Chemi.*, 272:17719-17725, 1997.
- Yun, J.K., Yoon, H.E., Park, J.K., Kim, M.R. and Kim, D.I.: Wound healing effect of low molecular PDRN on experimental surgical excision rat model. *J. Soc. Cosmet. Sci.*, 41:401-411, 2015.

---

Manuscript Received : Aug 27, 2021

Revised : Sep 17, 2021

Accepted : Sep 30, 2021