

염화N, N'-비스(살리칠리덴)에틸렌디아민망간(MBC)의 급성독성 및 아급성독성

김현일, 리형관, 김광원

위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《최신의학과학기술성과에 기초한 새로운 의약품과 현대적인 의료기구를 치료예방사업에 대담하게 받아들여 진단과 치료방법을 빨리 세계적수준에 올려세워야 하겠습니다.》

(《김정일선집》 증보판 제11권 77페이지)

염화N, N'-비스(살리칠리덴)에틸렌디아민망간(MBC)은 수퍼록시드디스무타제(SOD), 카탈라제(CAT), 페록시다제(POD) 등 항산화효소활성을 동시에 가지고있는것[3, 4]으로 하여 활성산소관련질병의 치료와 로화방지에 적용할 가능성[6, 7]이 있다.

우리는 MBC를 생체내에 적용하는데서 나서는 중요한 문제의 하나인 생물학적안전성을 밝히기 위하여 흰쥐 및 흰생쥐를 대상으로 MBC의 급성독성 및 아급성독성실험을 하였다. 지금까지 염화3-메톡시-N, N'-비스(살리칠리덴)에틸렌디아민망간(EMC)[1], 초산3-메톡시-N, N'-비스(살리칠리덴)에틸렌디아민망간(MEBA)[2] 등 살렌-망간계항산화효소모의화합물들의 독성검사가 진행되었지만 MBC에 관한 자료는 제기된것이 없다.

재료 및 방법

재료 MBC는 선행연구[3]에 준하여 제조하였으며 실험동물로는 몸질량이 (21 ± 2) g되는 흰생쥐와 (80 ± 6) g되는 흰쥐를 리용하였다.

독성실험은 선행연구방법[5]에 준하여 하였다.

급성독성실험 우선 흰생쥐를 10마리씩 5개 무리로 가른 다음 실험 24h전에 흰생쥐를 굶기였다. 다음 대조무리를 제외한 4개 무리에 대하여 몸질량 1kg당 16g까지의 각이한 농도의 MBC 0.8mL를 존대법으로 경구투여한 다음 72h동안의 죽은 마리수를 측정하는 방법으로 독성정도를 판정하였다.

아급성독성실험 흰쥐를 10마리씩 4개의 무리로 가르고 실험 24h전에 굶긴 흰쥐 3개 무리(대조무리는 제외)에 대하여 몸질량 1kg당 0.8g까지의 각이한 농도의 MBC 0.8mL를 존대법으로 30일동안 실험무리에 투여한 다음 매 농도의 MBC를 흰쥐몸질량 1kg당 8g을 한번에 투여하고 7일동안에 죽은 마리수를 측정하는 방법으로 MBC의 축적성을 검토하였다.

아급성독성검토에 리용된 흰쥐혈액의 생화학적지표들은 혈액자동분석기 《H-704》를 리용하여 분석하였다.

결과 및 논의

MBC의 급성독성 각이한 농도의 MBC 0.8mL를 경구투여한 다음 시간에 따르는 흰생쥐의 생존률을 조사한 결과는 표 1과 같다.

표 1. MBC투여량 및 경과시간에 따르는 흰생쥐의 생존률

투여한 MBC량 (g · kg ⁻¹)	실험동물수 /마리	생존수/마리			생존률 /%
		24h	48h	72h	
0	10	10	10	10	100
4.0	"	"	"	"	"
8.0	"	"	"	"	"
12.0	"	"	"	"	"
16.0	"	"	"	"	"

표 1에서 보는바와 같이 MBC를 16g/kg의 농도로 경구투여한 후 72h 지나서도 흰생쥐의 생존률은 100%였다.

일반적으로 어떤 물질을 흰생쥐에게 먹었을 때의 급성독성 지표인 LD₅₀값이 5g/kg이상일 때 그 물질을 급성독성이 매우 약한

물질(실제적으로 무독한 물질)로 분류하고있다.[5] 이렇게 놓고볼 때 우리의 실험결과는 MBC가 무독성물질이라는것을 보여준다.

MBC의 아급성독성 어떤 물질이 조금씩 오래동안 여러번 작용하면 유기체에 들어간 물질의 일부가 변화되어 배설되고 나머지는 몸안에 그대로 또는 변화되어 일정한 기간 남아있으면서 자기의 생물학적작용을 나타내는데 이것을 축적성이라고 한다. 우리는 죽임률에 의한 축적성평가방법[5]으로 생체내에서 MBC의 축적성을 검토하였다.

급성독성검토실험결과에 기초하여 우리는 아급성독성검토를 위한 투여량을 0.4~0.8g/kg으로 정하였다.(표 2)

표 2. MBC투여량 및 경과시간에 따르는 흰쥐의 생존률

투여한 MBC량 (g · kg ⁻¹)	실험동물수 /마리	생존수/마리			생존률 /%
		15d	30d	40d	
0	10	10	10	10	100
0.4	"	"	"	"	"
0.6	"	"	"	"	"
0.8	"	"	"	"	"

각이한 농도의 MBC를 흰쥐에 경구투여하고 MBC의 축적성을 검토한 결과 표 2에서 보는바와 같이 흰쥐에서 0.8g/kg까지의 MBC농도에서 생존률이 100%였다.

선행연구[5]에 의하면 생존률이 50%이하이면 그 물질은 축적작용을 가지고있고 50%이상이면 축적성이 없는것으로 보고있다. 결국 흰쥐에 MBC를 하루에 0.8g/kg씩 30일이상 경구투여할 때 흰쥐에서 축적성이 없다고 볼수 있다.

한편 흰쥐에 MBC를 하루에 0.8g/kg씩 30일이상 경구투여했을 때 흰쥐의 일반생리지표와 혈액의 생화학적지표를 검토한 결과는 표 3, 4와 같다.

표 3에서 보는바와 같이 흰쥐에 MBC를 하루에 0.8g/kg씩 30일이상 경구투여한 경우에도 일반생리지표에서 중독증상은 나타나지 않았다. 실험무리에서 몸질량이 증가하였는데 EMC[1]나 MEBA[2]에서도 같은 현상이 나타났다.

또한 표 4에서 보는바와 같이 흰쥐혈액의 생화학적지표에서도 대조무리와 실험무리에서

유의한 차이가 없었다.

표 3. 각이한 농도의 MBC투여때 흰쥐의 일반생리지표

투여한 MBC량 /(g · kg ⁻¹)	실험동물수 /마리	몸질량/g		털상태	운동성	눈	귀
		시작	마감				
0	10	80±6	89±4	정상	정상	정상	정상
0.4	"	"	107±5	"	"	"	"
0.6	"	"	103±5	"	"	"	"
0.8	"	"	116±9	"	"	"	"

표 4. 아급성독성검토에 리용한 흰쥐혈액의 생화학적지표

투여한 MBC량 /(g · kg ⁻¹)	실험동물수 /마리	GPT /(U·L ⁻¹)	GOT /(U·L ⁻¹)	BUN /(mg·dL ⁻¹)	SCr /(mg·dL ⁻¹)	MDA /(nmol·mL ⁻¹)
0	10	33.7±5.4	40.1±9.2	43.4±4.1	1.70±0.40	3.57±0.71
0.4	"	32.5±3.3	41.9±8.2	43.7±3.6	1.65±0.39	3.61±0.80
0.6	"	33.2±4.6	43.7±6.0	42.8±4.4	1.68±0.37	3.68±0.68
0.8	"	32.4±5.8	42.2±6.6	43.5±4.3	1.60±0.45	3.64±0.59

GPT: 글루타민산-피루빈산트랜스아미나제, GOT: 글루타민산-싱아초산트랜스아미나제, BUN: 혈중요소질소량, SCr: 혈청크레아티닌, MDA: 말론산디알데히드

맺는말

- 1) 16g/kg까지의 MBC를 경구투여할 때 흰생쥐는 72h이후에도 생존률이 100%이다.
- 2) MBC를 0.8g/kg으로 흰생쥐에게 30일이상 경구투여할 때 MBC의 축적성은 나타나지 않으며 대조무리와 실험무리의 일반생리지표와 혈액의 생화학적지표에서는 유의한 차이가 나타나지 않는다.

참고문헌

- [1] 김일성종합대학학보(자연과학), 58, 4, 149, 주체101(2012).
- [2] 김일성종합대학학보(자연과학), 59, 2, 128, 주체102(2013).
- [3] 리형관 등; 조선민주주의인민공화국 과학원통보, 1, 49, 주체104(2015).
- [4] 리형관 등; 조선민주주의인민공화국 과학원통보, 2, 62, 주체104(2015).
- [5] 류준명; 위생중독실험법, 과학백과사전종합출판사, 89~106, 1988.
- [6] R. A. Rosenthal et al.; Anticancer Agents Med. Chem., 11, 359, 2011.
- [7] S. R. Doctrow et al.; Curr. Inorg. Chem., 2, 325, 2012.

주체104(2015)년 9월 5일 원고접수

The Acute and Subacute Toxicities of Manganese N, N'-bis(salicylidene)ethylenediamine Chloride(MBC)

Kim Hyon Il, Ri Hyong Gwan and Kim Kwang Won

When MBC of 16g per 1kg was injected to the white mouse, there was no toxicity after 72 hours.

When MBC of 0.8g per 1kg was injected to the rat in a day for more than 30 days, there was no accumulation of MBC. In the same condition, there was no difference in general physiological indicators and biochemical ones of blood between the control group and the test group.

Overall, this study suggests that MBC might safely serve *in vivo*.

Key words: MBC, toxicity, acute, subacute