

난소를 절제한 rats에서 폐경증후군에 대한 석류추출물의 효과

고려대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 전남대학교 수의과대학²

안기훈¹ · 이경욱¹ · 박현태¹ · 신정호¹ · 허준용¹
김영태¹ · 김선행¹ · 이규완¹ · 배춘식² · 김 탁¹

The effect of pomegranate on postmenopausal syndrome in ovariectomized rats

Ki Hoon Ahn, M.D.¹, Kyong Wook Yi, M.D.¹, Hyun Tae Park, M.D.¹, Jung Ho Shin, M.D.¹,
Jun Young Hur, M.D.¹, Young Tae Kim, M.D.¹, Sun Haeng Kim, M.D.¹,
Kyu Wan Lee, M.D.¹, Chun Sik Bae, D.V.M.², Tak Kim, M.D.¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University Medical Center, Korea University College of Medicine, Gwangju;

²Department of Veterinary Surgery, College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Seoul; Korea

Objective: To determine whether or not pomegranate extract can affect postmenopausal syndrome in ovariectomized rats.

Methods: Seventy-nine female Sprague-Dawley rats were used: A, no intervention; B, sham operation and distilled water; C, ovariectomy and distilled water; D, ovariectomy and 10% dilute pomegranate; E, ovariectomy and 20% pomegranate; and F, ovariectomy and 40% pomegranate. The study samples were obtained 4 weeks later. The following parameters were investigated for analyses: the thickness of urogenital epithelium, tail skin temperature, serum levels of sex hormones, lipid profile, homocysteine, and thiobarbituric acid reactive substances.

Results: 20% pomegranate had a transient thickening effect of bladder epithelial layer. There was an intermittent lowering effect of tail skin temperature of pomegranate extract, however, it was not consistent. There were lowering effect in serum homocysteine and elevating effect in serum high density lipoprotein-cholesterol. Pomegranate did not reverse post-ovariectomy reduced sex hormone levels.

Conclusion: Pomegranate extract showed a tendency to reverse ovariectomy-related urothelial changes. Also pomegranate had a serum homocysteine-lowering effect.

Key Words: Pomegranate, Postmenopausal syndrome

폐경은 난소호르몬의 감소로 인한 비노생식기의 위축, 안면홍조, 지질대사 및 항산화과정의 이상을 특징으로 하는 시기이다.¹⁻⁴ 에스트로겐의 효과를 가지는 많은 약물들

이 폐경으로 인한 증상들을 개선하기 위해 이용되어 오고 있지만,^{5,6} 유방 및 심혈관계 조직에 대한 에스트로겐의 부정적인 영향에 대한 걱정을 지울 수 없는 현실이다.^{7,8} 이 와 발맞추어 생체동등성 호르몬제, 허브, 영양제 같은 천연물질에 대한 관심이 증가되어 왔다. 석류는 그 과즙 및 씨앗에 에스트로겐 뿐 아니라, testosterone, β -sitosterol, coumesterol 같은 호르몬을 함유하고 있어 오랫동안 민간 요법으로 폐경 증상의 치료에 이용되어 왔다.⁹⁻¹¹ 에스트로

접 수 일 : 2010. 3. 22.

채 택 일 : 2010. 3. 31.

교신저자 : 김 탁

E-mail : tkim@kumc.or.kr

* 본 연구는 (주)건강사랑의 지원으로 진행되었음.

겐의 혈관운동장애 및 비노생식기 위축 개선 효과, 항산화 효과, 지질대사 개선 효과를 고려하면,^{3,12-14} 에스트로겐을 함유한 석류 역시 폐경으로 인한 변화에 긍정적인 효과를 가질 것으로 예상된다. 그러나 석류추출물이 혈중 총 콜레스테롤과 저밀도 지단백 (low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤을 감소시키며¹⁵ 당뇨병자에서 산화스트레스의 인자로 알려진 혈청 thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)를 감소시켰다는 보고가 있지만,¹⁶ 지금까지 폐경모델을 대상으로 한 연구는 없었다. 본 연구에서는 난소를 절제한 폐경모델 rats에 석류추출물을 투여하여 비노생식기 상피세포, 혈관운동장애, 혈청 성호르몬, 지질, 산화대사물에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 실험동물

성적으로 성숙한 10~12주령 암컷 Sprague-Dawley rats (230~280 g) 79마리를 이용하였다. 9마리는 아무런 처치를 하지 않았고 14마리는 가장수술, 56마리는 양쪽 난소절제술을 시행하였다. 수술 후 케이지당 3~4마리의 rats를 배정하였고 온도는 20~22°C를 유지하였으며 12시간씩 교대로 낮과 밤 주기를 조절하였다. 음식과 물은 양껏 먹을 수 있게 하였다. 실험기간 중 24시간 먹이 섭취량을 매일 계산하였다. Rats는 동물실험에 관한 가이드라인에 따라 다루었다.

2. 수술

가장수술 및 난소절제술을 받은 rats는 ketamine HCl (Ketamine; Huons Co., Seoul, Korea) 70 mg/kg와 xylazine (Rompun; Bayer Healthcare Korea, Seoul, Korea) 2 mg/kg을 섞어 마취하였고 양측 옆구리를 약 1 cm 절개하여 양쪽 난소를 절제하였다. 가장수술의 경우 난소만 절제하지 않고 같은 방법으로 시행하였다. 피부는 3-0 polyglactin 910 (Vicryl; Ethicon, Seoul, Korea)으로 봉합하였다.

3. 약물 투여 및 실험 계획

석류주스농축액 (65 brix; 이후 석류추출물)은 이란에서 생산되었으며 (주)건강사랑 (Anyang, Korea)에서 공급받았다. 석류추출물은 다음과 같은 성분을 포함하였음을 확인하였다. 17 β -estradiol (E2; 3.05 mg/100 mL), estriol (E3; 11.87 mg/100 mL), genistein (0.39 mg/100 mL), daidzein (0.35 mg/100 mL), catechin (8.19 mg/100 mL), quercetin (2.72 mg/100 mL). 석류추출물은 증류수를 이용하여 40, 20, 10%로 희석하였다. Rats는 다음과 같이 여섯 군으로 나누었다. A (n=9), 정상군으로 난소 절제하지 않고 약물 투여하지 않은 군; B (n=14), 가장수술 후 증류수 투여군; C (n=14), 난소 절제 후 증류수 투여군; D (n=14), 난소 절제 후 10% 석류추출물 투여군; E (n=14), 난소 절제 후 20% 석류추출물 투여군; F (n=14), 난소 절제 후 40% 석류추출물 투여군. 수술 2일 뒤부터 4주간 약물을 투여하였다. 석류추출물은 각 rat에 몸무게 g당 0.01 mL씩 매일 오전 9시에 경구 투여하였다. 약물 투여 4주 후 모든 개체를 대상으로 혈액을 채취하고 질, 방광을 얻었다. 실험 기간 중 일주일에 두 번 오후 1시에 쥐꼬리 온도를 측정하였다. 모든 약물은 강제로 경구 투여하였다.

4. 혈액검사

혈청 E2, testosterone, homocysteine, TBARS는 chemiluminescence immunoassay (Dxl 800; Beckman Coulter, Brea, CA, USA)로 측정했다. 고밀도 지단백 (high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방, 총 콜레스테롤은 enzyme assay (Hitachi 7600; Hitachi, Tokyo, Japan)로 검사하였다.

5. 비노생식기 상피세포

각 rat에서 분리해낸 질과 방광을 포르말린에 고정한 뒤 Hematoxylin & Eosin 염색을 시행한 후 각 슬라이드에서 3군데의 상피세포층의 수를 세어 평균을 내었다.

6. 꼬리온도측정

온도계 (TH-5; Physitemp Instruments Inc., Clifton, NJ, USA)를 이용하여 꼬리의 시작부터 2 cm 지점에서 온

도를 측정하였으며 10초간 변화가 없는 온도를 기록하였다. 일주일에 두 번 오후 1시에 쥐꼬리온도를 측정하였다.

7. 통계분석

자료는 평균±표준편차로 표현하였다. 분산분석을 이용하여 값들을 비교하였다. 군 간의 차이는 Tukey법을 이용하여 사후분석 하였다. 통계처리는 SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고 $P<0.05$ 을 통계학적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

혈청 E2는 난소 절제 후 감소하였으나 석류의 투여로 회복되지 않았다 (Table 1). 혈청 testosterone은 10%, 40% 석류 투여군에서만 정상군에 비해 감소하였다. 총 콜레스

테롤은 난소 절제 후 증가하였으나 10%, 20%, 40% 석류 투여군들 모두에서 감소하였다 ($P=0.006$). 중성지방의 경우 40% 석류추출물 투여 후 석류를 투여하지 않은 군에 비해 유의하게 증가하였다 ($P=0.000$). 석류 투여 후 혈청 HDL은 증가, LDL은 감소하는 경향을 보였으나 20% 석류추출물의 LDL에 대한 효과 외에는 통계학적으로 유의하지 않았다. 혈청 homocysteine은 난소를 절제한 군에서 감소하였고 석류를 투여한 후 20%와 40% 투여군에서만 석류를 투여하지 않은 군에 비해 감소하였다. 혈청 TBARS는 난소 절제 및 석류 투여에 의해 유의한 변화를 보이지 않았다.

질과 방광상피세포층의 수는 난소 절제 후 모두 유의하게 감소하였다 (Table 2). 석류추출물은 농도와 관계없이 질상피세포층수의 유의한 변화를 일으키지 못했지만 20% 석류추출물은 4주 후 방광상피세포층수를 증가시켰다.

일주일에 두 번 꼬리온도를 측정한 결과 측정 3일째 40% 석류 투여군에서 유의하게 온도를 낮추었으나

Table 1. The comparison of serum sex hormones, lipid profile, homocysteine, and TBARS among study groups

Variables	A (n=9)	B (n=14)	C (n=14)	D (n=14)	E (n=14)	F (n=14)	P-value
Estradiol (pg/mL)	54.9±27.8	55.8±36.0 [†]	24.6±2.6	25.8±3.1	22.0±2.8	27.5±4.9	0.003
Testosterone (ng/mL)	0.3±0.1 [†]	0.5±0.4 [†]	0.02±0.0 [*]	0.02±0.0 [*]	0.02±0.0	0.1±0.2 [*]	0.000
HDL (mg/dL)	26.1±1.1	26.9±4.5	28.0±3.8	27.2±4.2	33.3±4.6	33.2±6.5	0.028
LDL (mg/dL)	12.8±3.8	14.4±3.8	20.0±6.3	13.6±7.0	9.2±1.3 [†]	13.0±1.3	0.013
Triglyceride (mg/dL)	16.3±6.9	8.7±4.1	7.7±1.7	12.7±4.5	16.4±7.8	26.6±10.9 [†]	0.000
Total cholesterol (mg/dL)	80.3±9.8	82.9±14.3 [†]	106.7±12.0	83.1±15.1 [†]	79.6±10.1 [†]	77.4±17.7 [†]	0.006
Homocysteine (μmol/L)	19.8±4.3	18.7±3.9	15.7±2.8	12.6±2.4 [*]	8.4±1.5 ^{*,†}	8.9±1.6 ^{*,†}	0.000
TBARS (nmol/mL)	17.8±5.8	16.6±5.5	16.1±7.5	15.8±5.5	21.0±8.8	17.7±3.2	0.440

Analysis of variance (ANOVA).

TBARS: thiobarbituric acid reactive substances, A: intact, B: sham operation, C: ovariectomy, D: ovariectomy plus 10% pomegranate, E: ovariectomy plus 20% pomegranate, F: ovariectomy plus 40% pomegranate.

^{*}Statistically significant compared to group A.

[†]Statistically significant compared to group C.

Table 2. The comparison of the thickness of urogenital epithelium among study groups

The number of epithelial layer	A (n=9)	B (n=14)	C (n=14)	D (n=14)	E (n=14)	F (n=14)	P-value
Vagina	8.3±1.7 [†]	7.5±3.0 [*]	2.6±1.0 [*]	1.9±1.1 [*]	3.5±3.1 [*]	2.6±1.5 [*]	0.000
Bladder	3.0±0.0 [†]	2.0±0.6	1.3±0.5 [*]	1.6±0.5 [*]	2.5±1.0 [†]	1.7±0.5 [*]	0.002

Analysis of variance (ANOVA).

A: intact, B: sham operation, C: ovariectomy, D: ovariectomy plus 10% pomegranate, E: ovariectomy plus 20% pomegranate, F: ovariectomy plus 40% pomegranate.

^{*}Statistically significant compared to group A.

[†]Statistically significant compared to group C.

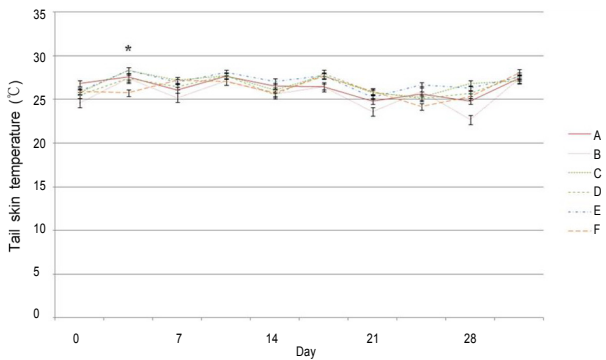


Fig. 1. The change of tail skin temperature. Analysis of variance (ANOVA). A: intact, B: sham operation, C: ovariectomy, D: ovariectomy plus 10% pomegranate, E: ovariectomy plus 20% pomegranate, F: ovariectomy plus 40% pomegranate.

*Statistically significant.

($P=0.000$), 난소를 절제한 군에서의 온도 상승이나 석류를 투여한 후의 온도 감소에 대한 경향성은 발견할 수 없었다 (Fig. 1).

고 찰

이번 연구는 rats를 이용하여 폐경증후군과 관련한 석류의 효과를 전반적으로 관찰했다는 데 의의가 있다. 특히 방광 및 질의 상피층수에 대한 연구, 안면홍조와 같은 혈관운동장애를 보기 위한 꼬리온도측정은 석류를 이용한 최초의 연구이다.

이번 연구에서 석류추출물은 20%에서 일시적인 방광상피세포층의 증가를 보여주었다. 이것은 에스트로겐에 의한 효과로 보이지만 10%, 20%, 40%의 석류추출물은 질 및 방광상피세포에서 지속적인 효과를 보이지 않았다. Rocha 등¹⁷의 연구에 의하면 하루에 합성 conjugated estrogen 50 μg /마리를 28일간 주었을 때 방광상피세포의 유의한 증가를 관찰할 수 있었다고 하였다. 이번 연구에 쓰인 20% 석류추출물의 경우 약 12 μg /마리의 E2가 투여된 것이므로 E2의 역가가 conjugated estrogen보다 낮음을 고려하면 이번 연구에서 쓰인 석류추출물의 에스트로겐 농도는 비노생식기에 있어 기존의 연구에 쓰인 농도보다 다소 낮은 것을 알 수 있고 이것이 비노생식기의 상피세포에 뚜렷하고 지속적인 에스트로겐 효과를 주지 못한 원인으로 생

각된다. 향후 비노생식기계의 효과를 보기 위한 보다 높은 농도의 석류추출물을 이용한 연구가 필요하다.

본 연구 결과에서 보듯 석류의 지질대사에 대한 효과는 에스트로겐의 효과와 일치하였는데, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤은 감소시켰고, HDL 콜레스테롤, 중성지방은 증가시켰다. 그러나 난소 절제 후 중성지방의 증가는 10%, 20% 석류 투여군에서는 유의하지 않았다. 이에 더해 심혈관계 질환의 위험인자로 알려진 homocysteine이 석류 투여 후 유의하게 감소하였다.¹⁸ 정확한 기전은 아직 불분명하나 homocysteine은 손상된 혈관내피세포 및 평활근세포에 간접적인 영향을 주고 혈관 긴장상태에 직접적인 영향을 주어 심혈관계 질환을 야기하는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁻²¹ Morris 등²²은 55세 이상의 에스트로겐을 복용하는 여성에서 평균 homocysteine 농도가 복용하지 않은 여성에 비해 유의하게 낮음을 보여주었고 몇몇 무작위 대조 연구에서도 에스트로겐과 프로게스테인의 병합요법으로 혈청 homocysteine의 감소를 보고한 바 있어^{23,24} 이번 연구에서의 석류 투여 후 혈청 homocysteine의 감소는 에스트로겐의 효과일 가능성이 높다. 엽산 및 비타민 B12의 부족이 혈청 homocysteine수치를 높이는 것으로 알려져 있으나^{25,26} 석류에 엽산과 비타민 B12가 함유되어 있다는 보고는 지금까지 없었다. 따라서 적절한 농도의 석류추출물이 심혈관계에 좋은 효과를 나타낼 것으로 보인다. 석류의 항산화 효과를 보기 위한 혈청 TBARS검사에서 석류추출물은 유의한 효과를 보여주지 못했다. TBARS는 지질의 과산화과정의 최종산물로 산화스트레스의 표지자로 알려져 있고, Mittal 등³은 난소를 절제한 rat에서 TBARS가 증가했으며 E2 투여 후 감소함을 보여주었다. 그러나 이번 연구에서 그러한 효과를 볼 수 없었던 것은 석류의 다른 성분들에 의한 상호작용이거나 이용된 석류의 농도가 낮아 에스트로겐 농도가 낮았을 가능성이 있다.

본 연구에서 안면홍조를 보기 위한 꼬리온도측정 결과 석류를 투여한 군에서 일시적인 꼬리온도의 감소를 관찰할 수 있었지만 그 효과가 일관되지 않았다. 안면홍조는 중심 온도의 상승 다음에 일어나는 말초혈관 확장과 발한의 증가로 특징지어지는데 이는 온도조절을 위한 중립구간이 매우 적어져 약간의 온도 상승만으로도 열 발산 기전이 작용하기 때문인 것으로 알려져 있다.²⁷ 석류의 주요 성분인 E2를 투여하였을 때 난소를 절제한 rats의 꼬리온도를 감소

시킨다는 연구 및 이러한 E2는 에스트로겐수용체- α 및 β 에 의해 혈관운동을 조절한다는 연구들이 이미 있었다.^{28,29} Okada 등²⁹은 본 연구와 유사하게 오후 1시에 꼬리온도를 측정하였고 피하 주사한 E2가 유의하게 꼬리온도를 낮추었음을 보고하였다. 이번 연구 결과에서 일관된 석류의 효과를 보지 못한 것은 이번 실험에 이용된 석류의 농도가 꼬리온도를 낮추기에 낮았을 가능성과 함께 안면홍조에 해당하는 혈관운동장애가 일시적으로 일어나는 증상이기 때문에 꼬리온도를 측정하는 시간에 맞추어 증상이 발생하지 않았기 때문일 수 있다. 이는 좀 더 높은 석류의 농도와 함께 Bowe 등³⁰의 연구에서처럼 24시간 동안 지속적인 온도 측정으로 극복할 수 있으리라 생각된다.

결론적으로, 이번 연구에서 석류추출물은 난소를 절제한 폐경모델 rats에서 방광상피세포의 변화를 회복시킬 수

있는 가능성을 보여주었다. 또한 석류추출물의 혈중 HDL 증가 및 총 콜레스테롤, LDL, homocysteine의 감소 효과를 관찰할 수 있었다. 석류추출물은 폐경으로 인한 신체의 변화에 대하여 일부 긍정적인 효과를 나타내는 것으로 보인다. 특히 방광기능의 개선, 심혈관계 질환의 예방에 있어 효과를 기대할 수 있다. 향후 전향적인 무작위 대조시험이 이러한 석류의 효과를 더욱 명확히 할 것이다. 또한 석류추출물의 많은 성분들 각각에 대한 체계적인 연구가 필요하리라 본다.

감사의 글

본 연구진은 힘든 작업임에도 묵묵히 따라준 한재웅 연구원에게 고마움을 전한다.

참고문헌

- Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1272-7.
- Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772-80.
- Mittal G, Chandraiah G, Ramarao P, Ravi Kumar MN. Pharmacodynamic evaluation of oral estradiol nanoparticles in estrogen deficient (ovariectomized) high-fat diet induced hyperlipidemic rat model. *Pharm Res* 2009; 26: 218-23.
- Bruschi F, Meschia M, Soma M, Perotti D, Paoletti R, Crosignani PG. Lipoprotein (a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 950-4.
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
- Bukulmez O, Al A, Gurdal H, Yarali H, Ulug B, Gurgan T. Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2001; 75: 737-43.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
- van Elswijk DA, Schobel UP, Lansky EP, Irth H, van der Greef J. Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (*Punica granatum*) using on-line biochemical detection coupled to mass spectrometry. *Phytochemistry* 2004; 65: 233-41.
- Kim ND, Mehta R, Yu W, Neeman I, Livney T, Amichay A, et al. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71: 203-17.
- Jurenka JS. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a review. *Altern Med Rev* 2008; 13: 128-44.
- Shah S, Bell RJ, Davis SR. Homocysteine, estrogen and cognitive decline. *Climacteric* 2006; 9: 77-87.
- Norelovitz M. Estrogen therapy in the management of problems associated with urogenital ageing: a simple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. *Maturitas* 1995; 22 Suppl: S31-3.
- Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1207-18.
- Basu A, Penugonda K. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutr Rev* 2009; 67: 49-56.
- Rosenblat M, Hayek T, Aviram M. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 187: 363-71.
- Rocha MA, Sartori MG, Girão MJ, De Jesus Simões M, Baracat EC, Rodrigues de Lima G. Histomorphometric study of the inferior urinary tract of adult female rats during the interval between castration and hormonal replacement. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 111-6.
- Herrmann W, Obeid R, Hubner U, Jouma M, Geisel J. Homocysteine in relation to C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol in assessment of cardiovascular risk. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2004; 50: 895-901.
- Ungvari Z, Pacher P, Rischak K, Szollar L, Koller A. Dysfunction of nitric oxide mediation in isolated rat arterioles with methionine diet-induced hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1899-904.
- van Guldener C, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 281-9.
- Smolders RG, Sipkema P, Kenemans P, Stehouwer CD, Van Der Mooren MJ. Homocysteine impairs estrogen-induced vasodilation in isolated rat arterioles. *Menopause* 2004; 11: 98-103.
- Morris MS, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 140-8.

23. Christodoulakos GE, Panoulis CP, Lambrinoudaki IV, Dendrinis SG, Rizos DA, Creatsas GC. Effect of hormone replacement therapy and tibolone on serum total homocysteine levels in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 74-9.
24. Chiantera V, Sarti CD, Fornaro F, Farzati A, De Francis P, Sepe E, et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause* 2003; 10: 286-91.
25. Miller AL. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Altern Med Rev* 2003; 8: 7-19.
26. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 614S-620S.
27. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 66-70.
28. Harris HA, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS. Characterization of the biological roles of the estrogen receptors, ERalpha and ERbeta, in estrogen target tissues in vivo through the use of an ERalpha-selective ligand. *Endocrinology* 2002; 143: 4172-7.
29. Okada M, Hayashi N, Kometani M, Nakao K, Inukai T. Influences of ovariectomy and continuous replacement of 17beta-estradiol on the tail skin temperature and behavior in the forced swimming test in rats. *Jpn J Pharmacol* 1997; 73: 93-6.
30. Bowe J, Li XF, Kinsey-Jones J, Heyerick A, Brain S, Milligan S, et al. The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flashes. *J Endocrinol* 2006; 191: 399-405.

= 국문초록 =

목적: 난소를 절제한 폐경모델 rats에서 석류추출물이 폐경증후군에 대해 효과가 있는지 알아보려고 하였다.

연구 방법: 79마리의 암컷 rats을 이용하였다. A, 난소 절제하지 않고 약물 투여하지 않은 군; B, 가장수술 후 증류수 투여군; C, D, E, F는 각각 난소 절제 후 증류수, 10%, 20%, 40% 석류 투여군. 약물 투여 4주째에 각 개체를 대상으로 실험을 진행하였다. 비뇨생식기 상피세포층의 수, 꼬리온도, 혈청 성호르몬, 지질대사, homocysteine, thiobarbituric acid reactive substances를 측정하였다.

결과: 20% 석류에서 방광상피세포층수의 유의한 증가가 관찰되었다. 간헐적으로 석류추출물이 쥐꼬리온도를 낮추었으나 일관된 효과를 발견하기 힘들었다. 석류추출물은 혈청 homocysteine의 감소 효과를 보여주었다. 또한 혈중 고밀도 지단백을 증가시켰다.

결론: 일부 석류추출물은 난소를 절제한 rats에서 방광상피세포의 변화를 회복시켰다. 또한 혈중 고밀도 지단백 증가 및 homocysteine 감소 효과를 관찰할 수 있었다.

중심단어: 석류, 폐경증후군
