

인삼 Saponin이 Mouse의 Pentobarbital수면 Circadian Rhythm에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 약리학교실

신 상 구·김 명 석

= Abstract =

Effect of Ginseng Saponin on the Circadian Rhythm of Pentobarbital-induced Sleep in Mouse

S.G. Shin and M.S. Kim

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

Circadian susceptibility of sleeping induced by pentobarbital was observed in male DDO mouse treated with phenobarbital and ginseng saponin. The pentobarbital elimination rate was also measured in the same animal.

The mouse had been maintained for one week under 12 hours of artificial illumination extending from 06:00 to 18:00 hours alternating with 12 hours of darkness. During the period the animals were administered intraperitoneally with 100mg/kg of phenobarbital for three days or 10mg/kg and 100mg/kg of ginseng saponin for seven days. At 24 hours after last injection pentobarbital sleeping time and elimination rate were measured following intraperitoneal administration of 50mg/kg of pentobarbital sodium.

In a control group treated with saline, the duration of pentobarbital-induced sleep varied with circadian rhythmicity, which had a trough at 02:00 hours of light phase and a crest at 14:00 hours of dark phase. And the elimination rate measured at 02:00 hours was faster than that at 14:00 hours. Pretreatment with phenobarbital markedly shortened the pentobarbital sleeping time and abolished the circadian rhythmicity. Those were correlated with the increased pentobarbital elimination by phenobarbital throughout light and dark phases examined.

Ginseng saponin, given for seven days in a dose of 10mg/kg or 100mg/kg, did not affect the circadian rhythmicity of sleeping and the elimination rate. Sleeping time during light phase, however, was somewhat shortened in ginseng treated animals, which was not matched with the finding of unaltered elimination rate. It seemed that the central nervous system stimulating effect of ginseng saponin might be involved in the findings observed.

서 론

과거 수 십년 동안 생물학적 리듬에 대한 수많은 실험논문이 보고 되었으며, 이제는 일반적으로 생체의 거의 모든 생물학적현상이 주기성을 지닌다고 인식되

고 있다. 생리적 리듬의 주기는 신경세포의 초단위 이하의 리듬에서 호흡 또는 심박 주기 등의 수초에서 수분에 이르는 리듬과 수시간, 수일 또는 월별 및 계절에 따른 리듬도 존재한다고 알려져 있다. 근자에 와서 생물학적 리듬에 대한 가장 큰 관심도는 24시간을 주기로하는 일중변동(circadian rhythm)에 대한 것으로

이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

생체에 투여한 약물의 작용이나, 생체의 약물에 대한 감수성 및 약물의 대사 배설도 circadian rhythm을 보인다 하며, mouse에서 lidocaine¹⁷⁾, ouabain¹⁸⁾, chlordiazepoxide¹⁶⁾ 등에 대한 반응의 circadian rhythm이 보고 되었고 penicillin, histamine 등에 대한 흥반성 알러지 반응까지도 circadian rhythm을 보인다고 보고되었다²¹⁾. 이러한 약물에 대한 생체 반응의 circadian rhythm의 원인으로 Fredrick 등은¹¹⁾ 간세포내의 약물대사 효소계의 활성도가 혈중 corticosteroid의 일중 변동 리듬에 따라 이차적인 리듬 현상을 보이기 때문일 것으로 추정하고 있다.

Pentobarbital에 대한 생체 반응의 리듬성에 대해서는 Lawrence¹⁶⁾ 등은 rat를 이용한 인공조명하에 동조시킨 실험에서 수면시간이 명백한 circadian rhythm을 보였다고 보고 하였다. Pentobarbital은 간세포 microsomal 효소계에서 side chain oxidation에 의한 대사 과정을 받으며¹²⁾, Fredrick¹¹⁾ 등의 간세포 산화대사 효소계의 활성도의 circadian rhythm의 존재를 유추해 볼 때 간세포 pentobarbital 대사효소계의 활성도의 리듬이 pentobarbital수면시간의 circadian rhythm을 유도하는 인자임을 추측할 수 있다.

인삼의 효능 내지 약리학적 작용에 대해서는 그동안 많은 연구가 있었으며 특히 중추 신경계에 대한 작용과 항 stress 작용에 관한 많은 연구가 발표되었다. 인삼의 중추신경계에 대한 작용에 대해서는 논란이 많으나, 일반적으로 소량에서는 중추신경계에 흥분적으로 작용하고 대량에서는 억제적으로 작용한다고 생각되고 있으며²⁾, Breckhman^{6,7)} 등과 뢰동²⁾은 stress를 가한 상태에서 인삼은 비특이적으로 저항력을 항진시켜 유해 상황에 대한 방어 능력을 증가시키므로서 정상유지하려는 adaptogenic action을 지닌다고 하였다. 또한 인삼이 pentobarbital수면시간에 미치는 효과에 대해서는 뢰동²⁾은 소량에서 수면시간 단축을, 대량에서는 연장을 보고하였고, 홍동⁴⁾은 밤낮의 활동성의 주기에 대한 인삼의 효과를 관찰하고 낮시간의 수면은 별 차이가 없으나 밤시간의 수면시간의 현저한 감소를 보고하였다. 숲동¹⁾은 인삼이 mouse pentobarbital수면시간의 감소를 일으킴을 관찰하고, 인삼이 간세포 RNA, DNA의 생합성 및 생체내 단백질 합성능을 증가시킨다는 보고등^{14,15,20)}으로 미루어 체내 pentobarbital대사효소의 생성에 인삼이 촉진적으로 작용할 가능성을 시사하였다.

본 실험에서는 인공조명으로 일정 명암 주기에 동조

시킨 조건에서 pentobarbital수면시간을 측정하여 생체반응 양상을 관찰하고, 체내 pentobarbital대사의 지표로 elimination rate를 측정하여 pentobarbital수면의 일중 변동 양상을 설명코저 하였고 이에 대한 인삼 saponin의 효과를 관찰코저 하였다.

실험 방법 및 재료

1) 인삼 Saponin의 재료

인삼근에서 상법에 의해 에타놀 추출물을 에틸로 처리하여 정유성분을 제거한 후 n-butanol을 가하여 진탕한 후 n-butanol로 이행된 분획을 감압 증류하여 saponin을 얻어 실험에 사용하였다.

2) Pentobarbital수면시간 및 elimination rate의 일중변동

체중 20g 내외의 거의 일정한 연령과 체중의 순종 웅성 DDO mouse 120마리를 saline투여군, 대조약물로 phenobarbital 100mg/kg투여군, 인삼 saponin 10mg/kg투여군, 인삼 saponin 100mg/kg투여군으로 나누고 각 약물군을 다시 6개의 소시간 군으로 나누어 06:00시부터 4시간 간격으로 나누었다. 각군의 실험 동물은 일정한 온도를 유지한 조건에서 06:00시부터 18:00시까지 인공조명으로 밝게 해주고 18:00시부터 다음날 06:00시까지 어둡게 해준 인공 조건하에서 먹이나 물을 제한없이 공급하면서 일주일 동안 12시간의 명암 주기에 동조토록 했으며, 이러한 적응기간 동안 상기한 약물들을 각시간 소군의 해당시간에 복강 주사 하였다. 약물 투여는 phenobarbital 전처치군은 pentobarbital수면시간 측정 3일전부터 사흘간 주사 하였으며 인삼 saponin 및 saline투여는 일주일간 계속하였다. 일주일의 동조기간이 끝난 후 24시간이 경과한 때부터 각시간 소군의 해당시간에 pentobarbital sodium을 pentobarbituric acid로 계산해서 50mg/kg의 양을 복강 주사하여 수면을 유도하후 정향반사(righting reflex)가 소실된 시각부터 다시 회복되는 시각까지를 측정하여 pentobarbital수면시간으로 하였다.

Pentobarbital elimination rate를 측정하기 위해서, 각 약물군을 다시 14:00시와 02:00시의 두 시간 군으로 나누어 pentobarbituric acid 50mg/kg에 해당양을 복강 주사하고 주사시각부터 30분 간격으로 동물을 처사시킨 후 표피를 박리하고 전체를 Waring blender에 homogenation하여 체내에 남아있는 pent-

obarbital의 양을 측정하여 각군에서의 pentobarbital elimination half-life를 계산하였다.

3. 체내 잔류 pentobarbital의 측정

코피를 박리하여 homogenation한 mouse 조직에서의 대사되지 않은 pentobarbital의 측정은 Brodie⁶⁾의 방법에 준하여 측정하였다. Homogenation한 조직 3 ml에 1 ml의 pH 5.5 phosphate 완충액, 1.5 g의 sod. chloride, 60 ml의 petroleum ether(1.5% isoamyl alcohol 포함)을 가하여 45분 진탕으로 pentobarbital을 petroleum ether 층으로 이행시킨 후 petroleum ether 층을 40 ml 취하고 이에 pH 11 phosphate 완충액 4.0 ml을 가해 3분 진탕으로 완충액층에 다시 이행시켜 UV-spectrophotometry로 240 m μ 의 파장에서 pentobarbital의 농도를 측정하였다.

실험 결과

1) Pentobarbital 수면시간의 일중변동

일정 온도하에서 12시간의 명암주기에 동조시킨 saline 투여군의 각시간에 따른 pentobarbital 수면시간은 Fig. 1에서와 같이 mouse의 비활동 시간인 14:00시에 93.6분으로 최장 수면시간을 보였으며 02:00(활동시간)에 54.3분으로 최단 pentobarbital 수면시간을 보였고 이들 시간 간의 수면시간의 차는 통계적으로 유의하였으며($p < 0.005$, Table 1 참조), 주기성을 보이는 양상으로 나타났다. 간세포내 약물대사 산화효소의 활성도의 증가를 일으키는 것으로 알려진 대조약물인 phenobarbital 100 mg/kg 투여군의 경우에는 Fig. 1에서와 같이 낮시간 및 밤시간 모두의 각시간군에서 현저한 pentobarbital 수면시간의 감소를 나타냈으며($p < 0.005$, Table 1. 참조), 이들 각 시간군간의 수면시간은 통계적으로 유의치 않았고 밤낮의 주기에 따른 pentobarbital 수면시간의 circadian rhythm을 볼 수 없었다.

인삼 saponin 전처치군에서의 pentobarbital 수면시간은 10 mg/kg 투여군에서는 10:00시에서 18:00시까지의 mouse의 비활동시간에 있어서는 saline 투여군에 비해 유의한 감소를 나타내었으며, 밤시간에서의 pentobarbital 수면시간은 22:00시에서 약간의 감소를 보이나 별 차이를 볼 수 없었다(Fig. 2 및 Table 1 참조). 또한 인삼 saponin 10 mg/kg 투여군의 최장 최단 수면시간의 차는 통계적으로 유의치 않았다. 인삼 saponin 100 mg/kg 투여군에서는 양적인 차이는 있

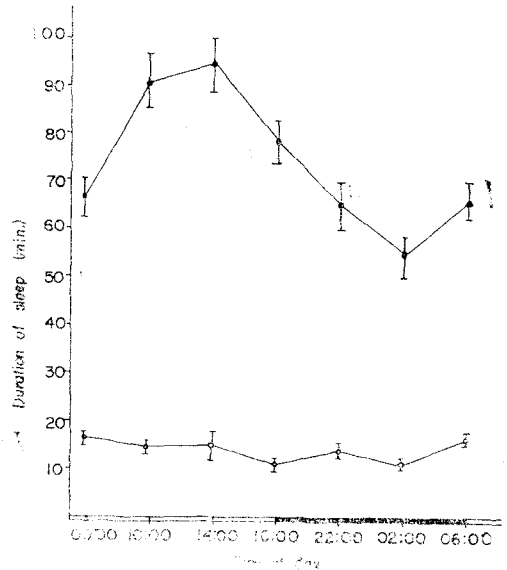


Fig. 1. Circadian variations of Pentobarbital sleeping time in male DDO mouse. ●—● Control, ○—○ Phenobarbital 100 mg/kg. Light 06:00~18:00, Dark 18:00~06:00.

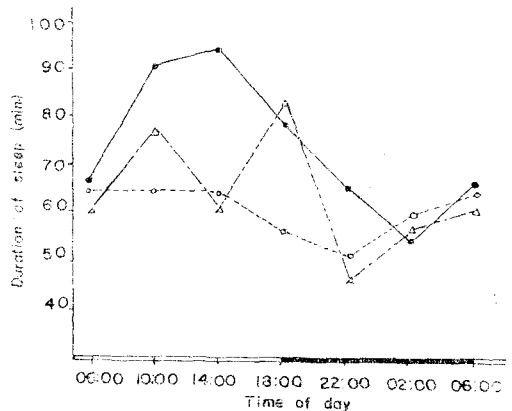


Fig. 2. Circadian variations of Pentobarbital sleeping time in male DDO mouse. ●—● Control, ○····○ Ginseng saponin 10 mg/kg, △····△ Ginseng saponin 100 mg/kg. Light 06:00~18:00, Dark 18:00~06:00.

으나 수면시간의 경시적인 양상은 10 mg/kg 투여군과 유사하였으며 pentobarbital 수면시간의 24시간 주기성의 뚜렷한 양상을 볼 수 없었다(Fig. 2 Table 1 참조).

2) Pentobarbital elimination rate의 일중변동

DDO mouse에서의 pentobarbital 수면시간의 일중변동 양상에서 saline 전처치군에서 14:00시에 최장의 수면시간을 02:00시에 최단 수면시간을 관찰하였다.

Table 1. Duration of pentobarbital-induced sleep in male DDO mouse(min.)

	Light				Dark	
	06:00	10:00	14:00	18:00	22:00	02:00
Control	67.43±8.53	92.92±13.14	93.60±12.97	78.15±11.19	65.77±12.88	54.31±9.49
Phenobarbital	17.56±4.51 ($<.005$)	14.75±3.29 ($<.005$)	15.48±7.38 ($<.005$)	10.77±1.53 ($<.005$)	14.04±3.77 ($<.005$)	11.73±1.69 ($<.005$)
GSP 10 mg/kg	62.84±19.15 (N.S.)	62.75±17.86 ($<.025$)	65.73±24.98 ($<.01$)	57.97±12.40 ($<.05$)	50.84±6.83 ($<.01$)	59.31±8.34 (N.S.)
GSP 100 mg/kg	60.61±7.62 (N.S.)	77.80±18.62 (N.S.)	60.65±12.34 ($<.005$)	83.20±13.05 (N.S.)	46.64±11.95 ($<.05$)	57.13±9.42 (N.S.)

() : P-value, Between Control and Drugs at the same time period

또한 phenobarbital전처치군에서 circadian rhythm이 없는 현저한 수면시간의 감소를 보이고, 인삼 saponin 투여로 낮시간에서의 수면시간의 감소 및 circadian rhythm이 약화 되는 현상을 설명코저 02:00시와 14:00시에서 각 약물 전처치군의 pentobarbital elimination half-life를 측정하였다.

Saline 투여군에 있어서는 14:00시에는 50.4분, 02:

00시에는 36.8분의 elimination half-life를 보여 밤 시간에 통계적으로 유의하게 elimination rate가 증가 되어 있음을 보였다(Table 2 참조). Phenobarbital 100 mg/kg 전처치 군에서는 14:00시와 02:00시에 모두 saline 투여군에 비해 현저히 elimination rate가 증가되었음을 볼 수 있었으며($p<0.005$, Fig. 3, 4, Table 2 참조) 14:00시와 02:00시 사이의 elimination rate의 차는 통계적으로 유의치 않았다. 인삼 saponin 투

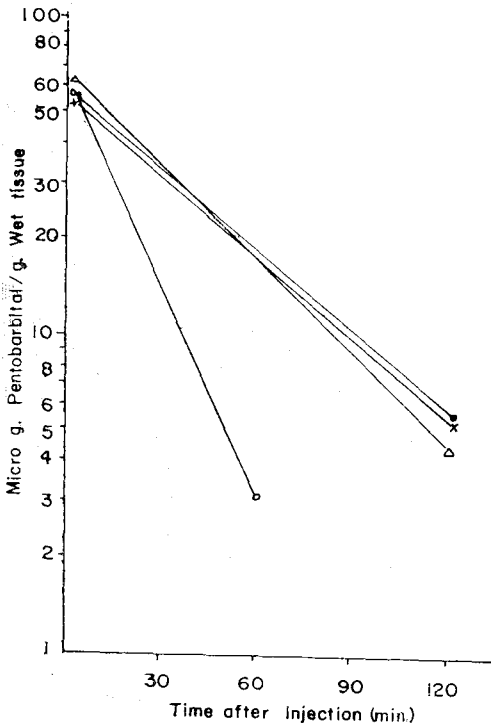


Fig. 3. The elimination of Pentobarbital by male DDO mouse in Light phase(14:00). ●—● Control, ○—○ Phenobarbital 100 mg/kg, △—△ Ginseng saponin 10mg/kg, ×—× Ginseng saponin 100 mg/kg.

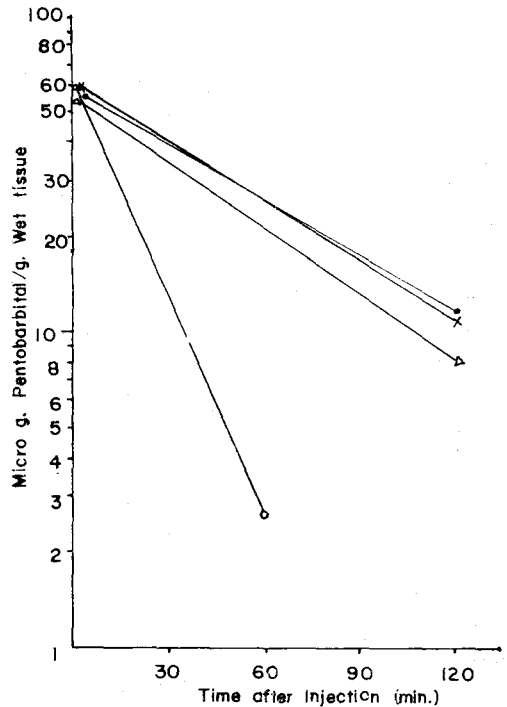


Fig. 4. The elimination of Pentobarbital by male DDO mouse in Dark phase(02:00). ●—● Control, ○—○ Phenobarbital 100 mg/kg, △—△ Ginseng saponin 10 mg/kg, ×—× Ginseng saponin 100 mg/kg.

Table 2. Elimination half-life of pentobarbital in male DDO mouse (min.)

	Light (14 : 00)	Dark (02 : 00)
Control	50.37±5.18	36.84±5.54
Phenobarbital	13.49±3.04	14.96±4.24
GSP 10 mg/kg	43.31±9.84	31.87±6.62
GSP 100 mg/kg	47.64±4.77	36.94±9.24

여군에서는 10 mg/kg 투여군, 100 mg/kg 투여군 모두에서 각군내에서 밤시간의 elimination rate가 낮시간보다 증가되어 있으나 통계적으로는 유의하지 않았으며, 밤낮시간 각각에서 saline 투여군과의 elimination rate의 차를 인지할 수 없었다.

고 찰

약물에 대한 생체의 감수성 및 약물의 대사, 배설에 있어서 circadian rhythm이 나타남이 많은 문헌에서 보고되어 왔다. Reinberg 등²¹⁾은 penicillin, histamine 등에 대한 알리지 반응도 circadian rhythm을 보이며, 이러한 반응이 혈중 corticosteroid의 리듬과 비례적으로 변화함을 보고하였다. 또한 Fredrick 등¹¹⁾은 lidocaine¹⁷⁾, chlorpromazine¹⁸⁾ ouabain¹³⁾ 등의 약물에 대한 반응의 circadian rhythm의 기전을 설명하기 위해 간세포 약물대사 효소계의 활성도를 경시적으로 측정하여 효소계 활성도의 circadian rhythm과 약물에 대한 생체 반응 양상이 일치함을 보고하였고, 약물대사 효소계 중 산화대사 효소계는 혈중 corticosteroid의 리듬에 영향을 받음을 보고하였다.

Pentobarbital은 단시효성 barbital계 수면약으로 간세포 microsomal 효소계에 의해서 side chain oxidation으로 alcohol 유도체로 불활성화된다¹²⁾. Pentobarbital 수면시간의 circadian rhythmicity에 대해서는 Lawrence 등¹⁶⁾은 12시간 주기의 명암조건에 동조시킨 rat에서의 양상과 24시간 계속 명조명 상태하에서 키운군에서의 수면 리듬을 비교 보고하였고, Davis¹⁰⁾ 및 김등¹⁾도 mouse에서 pentobarbital 수면시간이 circadian rhythm을 보이며 낮시간 중간에 최장 수면시간을 보인다고 보고하였다.

본 연구에서는 12시간의 명암주기에 동조시킨 웅성 DDO mouse의 pentobarbital 수면시간의 리듬양상은 대조군에서 14 : 00시에 최장 02 : 00시에 최단 수면시간을 보이는 circadian rhythm을 보였으며, 이는 Fredrick¹⁶⁾ 및 김등¹⁾의 결과와 유사하였고, 생체내 pentobarbital elimination rate의 측정 결과에서 밤

시간에서의 유의한 elimination rate의 증가를 보여 밤시간에서의 수면시간 단축 양상을 일면 대변해준 결과로 보인다. 그러나 pentobarbital에 의한 중추신경 억제 정도와 기간은 신경세포의 흥분 정도와 간세포의 비특이적 대사 효소계의 활성도에 의함을 고려할 때¹⁶⁾ 중추 신경계내 신경세포의 흥분 역치의 리듬에 따른 수면 리듬의 변동 가능성도 관여하리라 생각된다.

Conney 등⁹⁾은 phenobarbital과 polycyclic carbon 및 많은 약물이 zoxazolamine, phenylbutazone, hexobarbital, aminopyrine 등을 대사하는 간세포 microsomal 효소계의 활성도를 증가시키며, 이러한 활성도의 증가는 상기 약물의 작용시간과 일치하며, phenobarbital의 경우 3일간의 전처치시 효소의 활성화가 최대로 나타난다고 보고하였다. 본 실험에서는 phenobarbital 3일간 전처치 후 pentobarbital 수면시간은 현저히 감소하여 circadian rhythm을 볼 수 없었으며, elimination rate도 phenobarbital 전처치로 현저히 증가하였고 밤낮에 따른 차이를 볼 수 없었다. 이는 Conney 등⁹⁾이 보고한 phenobarbital 전처치는 간세포 약물산화 대사효소계의 활성도가 거의 최대로 항진되어 효소 활성도의 circadian rhythm이 소실됨을 감안해 볼 때 elimination rate의 거의 최대 항진으로 pentobarbital 수면 리듬이 소실된 것으로 사료되었다.

洪등⁴⁾은 인삼 투여가 rat의 밤낮의 활동성에 미치는 효과를 관찰해 본 바 인삼 투여군에서는 대조군에 비해 낮시간의 수면은 별 차이가 없었으나 밤시간의 수면은 현저히 감소하였고 기타의 활동성이 증가하였음을 보고하였고 땃등²⁾은 인삼의 ethanol 액기스 및 이의 분획투여시 소량 투여군에서는 pentobarbital 수면의 단축을 대량 투여군에서는 수면시간의 연장을 보고하는 등 여러 상반되는 보고들이 있었다. 김¹⁾등은 인삼 saponin 투여가 pentobarbital 수면 리듬에 미치는 효과를 관찰하고, 인삼 saponin은 mouse pentobarbital 수면의 일중 리듬에는 큰 영향을 주지 않았으나 대조군에 비해 짧은 수면시간을 보고하였다. 본 연구에서 인삼 saponin 투여가 pentobarbital 수면의 circadian rhythm에 미치는 효과는 낮시간 수면시간을 현저히 단축시켰으며, 밤시간에는 대조군에 비해 별 차이를 주지 못했고, 전반적인 circadian rhythm의 양상에는 큰 영향을 주지 않고 리듬의 폭의 경감을 나타냈는데 이는 김등¹⁾의 보고와 유사하였다. 그러나 인삼 saponin 투여는 밤낮 모두에 생체내 pentobarbital elimination rate에는 별 영향을 주지 않고 pentoba-

rbital 수면시간에 영향을 미친 결과를 보였다. 이러한 결과는 林동³⁾의 인삼 saponin 투여에 의한 pentobarbital 수면시간의 감소가 간세포 pentobarbital 대사 효소계의 활성도의 증가없이 나타난 결과와 일치하였다. 따라서 인삼 saponin 투여에 따른 pentobarbital 수면시간의 낮시간에서의 현저한 감소의 가능한 기전을 추측해 볼 때, 본 실험의 결과와 林동³⁾의 보고에서 인삼 saponin은 pentobarbital 대사 효소계의 활성도의 변화를 일으켜 pentobarbital 수면시간의 circadian pattern에 영향을 유도하지 않았음은 명백하며 혈중 corticosteroid의 일중변동에도 별 영향이 없을 것으로 사료된다. 가능한 기전으로는 중추 신경계에 대한 작용을 생각할 수 있다. 인삼의 중추신경계에 대한 작용으로는 용탕에 따라 흥분 또는 억제등의 많은 상반된 보고들이 있으나, 일반적으로는 스량에서는 흥분성이 증가하고 대량에서는 흥분성이 감소하는 것으로 알려져 있다²⁾. 또한 인삼은 화학적 stress를 주는 약물들인 amphetamine, cocaine, metrazole, picrotoxin 등에 대한 독작용의 출현의 억제 및 생존기간의 연장등이 보고되었고^{2,5,19)}, Brekhman 등⁶⁾은 chloral hydrate, medinal 및 aminasin 등의 중추 신경 억제작용도 경감시킨다고 보고하고 있어 인삼은 stress에 대한 비특이적 생체 저항력의 항진 즉 유해 상황에 대한 방어능력을 증가시켜 정상을 유지하려는 비특이적인 작용인 adaptogenic action을 지닌다고 주장되고 있다^{2,6,7)}. 따라서 본 실험 결과의 낮시간에서의 약물대사능 축진을 동반치 않은 pentobarbital 수면시간 단축은 인삼 saponin의 중추신경계의 신경세포의 흥분성의 역치 변동과 stress에 대한 비특이적 adaptogenic action의 결과가 아닌가 사료된다.

결 론

mouse에서 saline, 인삼 saponin, phenobarbital을 전처치한 후 pentobarbital 수면시간의 일중 변동(circadian rhythm)을 관찰하고, 밤 낮에 따른 생체내 pentobarbital elimination rate의 변동을 측정하였다.

일정한 인공 조명조건의 12시간 명암 주기하에 일주일간 동조시킨 대조군에서의 pentobarbital 수면시간은 14:00시에 최장, 02:00시에 최단 수면시간을 보이는 circadian rhythm을 보였으며, pentobarbital elimination rate도 밤시간(02:00)에서 낮시간(14:00)보다 증가되어 있었다.

Phenobarbital 100 mg/kg를 3일간 전처치한 군에서는 대조군에 비해 전 실험기간에 걸쳐 현저히 pentobarbital 수면시간이 단축되었으며 circadian rhythm을 인지할 수 없었고, pentobarbital elimination rate는 밤낮에 현저히 증가되었으며 밤낮의 차이를 보이지 않았다.

인삼 saponin 10 mg/kg, 100 mg/kg 7일간 전처치한 군들에서는 pentobarbital 수면시간은 낮시간에 대조에 비해 유의한 감소를 보였으며, circadian rhythm의 양상을 보이거나 통계적으로 유의치 않았고 리듬의 폭의 감소를 보였다. 반면 pentobarbital elimination rate는 대조에 비해 밤낮 모두에서 유의한 차를 보이지 않았고 군내의 밤낮의 차이도 유의치 않았다. 따라서 pentobarbital 대사의 축진을 동반치 않은 수면시간의 감소와 circadian rhythm 양상의 변화는 인삼 saponin의 중추신경계에 대한 작용의 결과일 것으로 추측하였다.

참 고 문 헌

- 1) 김명석, 신상구, 정명희 : 인삼 saponin이 가토 및 마우스의 circadian rhythm에 미치는 영향. 서울의대학술지, 17:200, 1976.
- 2) 오진섭, 박찬용, 문동연 : 인삼의 중추신경계에 대한 작용. 대한약리학회지, 5:23, 1969.
- 3) 임정규, 김명석, 정명희 : 인삼이 간세포 약물대사 효소활성도에 미치는 영향. 서울의대학술지, 17:56, 1976.
- 4) 홍사악, 장현갑, 홍순근 : 인삼이 흰쥐의 일반활동 및 굶주림에 의한 생존기간에 미치는 영향. 최신의학, 15:187, 1972.
- 5) Amirov, R.O, E.B. Abudulova: *The problem of the non-specific elevation by drugs and the resistance of the body to the action of toxic substance. Abstract of Korean Ginseng Studies. The Research Institute, Office of Monopoly. R. O.K., 1975.*
- 6) Brekhman, I.I., I.V. Dardymov: *New substances of plant origin with increasing non-specific resistance. Ann. Rev. Pharmacol., 9:419, 1969.*
- 7) Brekhman, I.I., I.V. Dardymov: *Pharmacological investigation of glycosides from ginseng and Eleutherococcus. Lloydia, 32(1):46, 1969.*
- 8) Brodie, B.B., J.J. Burns, L.C. Mark, P.A. Lief, E. Bernstein: *The fate of pentobarbital*

- in man and dog and a method for its estimation in biological material. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 109:26, 1953.
- 9) Conney, A.H., C. Davison, R. Gastel, J.J. Burns: *Adaptive increase in drug metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 130:1, 1960.
- 10) Davis, M.W.: *Day-night periodicity in pentobarbital response of mice and the influence of socio-psychological conditions. Experientia*, 18:235, 1962.
- 11) Fredrick, M.R., W.F. Bousquet: *Daily rhythmic variation in hepatic drug metabolism in the rat and mouse. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 163:229, 1968.
- 12) Goldstein, A., L. Aronow, S.M. Kalman: *Principles of drug action. 2nd ed. Wiley, 1974.*
- 13) Halberg, F., Haus, E., Stephens, A.: *Susceptability to ouabain and physiological 24-hour periodicity. Fed. Proc.*, 18:63, 1973.
- 14) Han, B.H., Kim, C.H., Han, Y.N.: *Stimulating effect of Panax saponins on the C¹⁴-leucine incorporation. Korean Biochem. J.*, 6:63, 1973.
- 15) Hiai, S.H., H. Oura, K. Tsukada, Y. Hirai: *Stimulating effect of Panax ginseng extract on RNA polymerase activity in rat liver nucleus. Chem. Pharm. Bull.*, 19:1656, 1971.
- 16) Lawrence E.S., D.F. Verdall, J.E. Pauly: *A circadian susceptibility rhythm in rats to pentobarbital sodium. Anatomical Record*, 160:741, 1968.
- 17) Lutsch, E.F., Morris, R.W.: *Circadian periodicity in susceptibility to lidocaine hydrochloride. Science*, 156:100, 1967.
- 18) Marte, E., Halberg, F.: *Circadian susceptibility rhythm of mice to librium. Fed. Proc.*, 20:305, 1961.
- 19) Moon, Y.B.: *Influence of Panax ginseng and chlorpromazine on metrazole and picrotoxin convulsion. Chunnam Uidae Chapchi*, 1:131, 1964.
- 20) Oura, H., K. Tsukada, H. Nakagawa: *Effect of Radix ginseng on cytopolysome in rat liver. Chem. Pharm. Bull.*, 20:219, 1972.
- 21) Reinberg, A., Zagula-Mally Z., Ghata, J., Halberg F.: *Circadian reactivity rhythm of human skin to house dust, penicillin and histamine. J. Allergy*, 44:292, 1969.