



Original Article / 원저

ICR 마우스를 이용한 오미자박 추출물의 소핵 시험

김석호¹, 김선연², 김영숙³, 임종민³, 구본화³, 곽경태¹, 전병엽^{1*}

¹(주)큐비엠, ²(주)크로엔, ³(주)글루칸

Erythrocyte Micronucleus Test of Pomace *Schisandra chinensis* Extracts Using ICR Mouse

Seokho Kim¹, Sun Youn Kim², Young-Suk Kim³, Jong-Min Lim³, Bon-Hwa Ku³,
Kyeong Tae Kwak¹, Byeong Yeob Jeon^{1*}

¹QBM Co. Ltd., ²Croen Inc., ³Glucan Co. Ltd.

ABSTRACT

Objectives : In this study, erythrocyte micronucleus test of pomace *Schisandra chinensis* extracts was conducted in order to up-cycling to a high value-added industry using by-products discarded in the production process of *Schisandra chinensis* products and active ingredients such as dibenzocyclooctadiene lignans in *Schisandra chinensis*.

Methods : The micronucleus test was performed according to the 'OECD Guidelines'. Including the negative control group(0 mg/kg) and the positive control group(CPA 70 mg/kg), pomace *Schisandra chinensis* extracts were orally administered to ICR mouse at doses of 500, 1,000, and 2,000 mg/kg. After sacrificing the experimental animals bone marrow cells were collected and micronucleated polychromatic erythrocyte were counted. And genetic toxicity was confirmed according to the frequency of micronucleus.

Results : As a result of the micronucleus test, there were no changes in body weight, clinical signs, or death in any group. But, a significant increase was observed in the frequency of micronucleated polychromatic erythrocyte among polychromatic erythrocytes in the positive control group administered with CPA compared to the negative control group($p < 0.05$). Whereas, no significant increase was observed in the group administered with pomace *Schisandra chinensis* extracts compared to the negative control group.

Conclusions : Pomace *Schisandra chinensis* extracts did not induce micronucleus in bone marrow cells of ICR mouse up to a concentration of 2,000 mg/kg, and it was judged that no genetic toxicity was observed.

Key words : Pomace *Schisandra chinensis*, up-cycling, genetic toxicity, erythrocyte micronucleus test, OECD.

I. 서론

오미자(五味子)는 목련과에 속하는 식물로 오미자(*Schisandra*) 속에 포함되는 20~30 종 중 일부 종을 제외하고는 모두 동아시아와 동남아시아에 자연 서식한다¹⁾. 특히, *Schisandra chinensis*는 중국전통의학과 현대중국의 학에서 잘 알려진 종으로 한반도에서도 널리 분포하고 있다²⁾. 오미자의 자홍색 열매는 신맛, 쓴맛, 단맛, 매운맛, 짠맛의 5가지 맛을 가지고 있어 오미과(五味果)라고 불리며, 식품의 원료나 풍미를 위한 첨가제로서 사용하고 있다³⁾. 그뿐만 아니라, 오미자 내 생리학적 활성 성분은 약으로서 오랫동안 위장관 질환, 호흡 부전, 심혈관 질환, 신체 피로 및 허약, 발한 및 불면증의 치료를 위하여 사용되어 왔다⁴⁾. 오미자 내 생리학적 활성 성분은 lignans, triterpenes, phenolic acids, flavonoids, essential oils, and polysaccharides 등이 있으며^{5, 6, 7)}, schisandrin, schisandrol, gomisin과 같은 dibenzocyclooctadiene lignans 성분은 오미자에게 특정되어 있어 오미자 리그난으로 언급되어져 왔다^{1, 4)}. 오미자 리그난은 간 보호⁸⁾, 항염 및 항암⁹⁾, 신경 질환 및 인지 장애 개선¹⁰⁾, 항비만¹¹⁾, 근육 감소 개선¹²⁾ 등 다양한 기능성에 대한 연구들이 꾸준히 보고되고 있으며 현재도 많은 연구들이 진행되고 있다.

오미자 리그난 성분의 기능성 입증과 소비자들의 건강에 대한 관심은 오미자 관련 건강기능식품 및 화장품에 대한 수요로 이어졌지만, 아직까지 오미자 관련 시장은 오미자즙 또는 오미자농축액 형태의 제품들이 주를 이루고 있다. 오미자 관련 가공품의 생산과정에서 착즙 또는 농축 과정을 거치면 오미자 부산물인 오미자박이 남게 되는데, 오미자박은 영양성분이 다량 함유되어 있음에도 불구하고 폐기물로서 버려지고 있다. 이러한 문제들을 해결하고자 오미자 관련 가공품을 생산하고 남은 폐기물인 오미자박을 식품의 원료로 recycling하여 불필요한 산업 폐기물을 없애고, 더 나아가 오미

자박 유효성분을 up-cycling 하여 건강기능식품 및 화장품 등 새로운 부가가치를 창출하고자 제안한다.

오미자박을 recycling 및 up-cycling 하기 위하여 오미자박의 안전성 검증 및 섭취량 산출이 필요하며, 일차적으로 독성시험 평가가 진행되어야 한다. 한국의 식품의약품안전처와 미국 FDA의 안전성 검증에 대한 OECD 가이드라인에 따르면 독성시험 평가는 크게 단회투여독성, 반복투여독성 및 유전독성3종시험으로 나누어진다^{13, 14)}. 유전독성3종시험은 박테리아 균주를 이용한 복귀돌연변이시험(유전자 돌연변이), 시험관 내 포유 동물 세포를 이용한 염색체이상시험(구조적 염색체 이상) 및 생체 내 포유동물을 이용한 소핵시험(수치적 염색체 이상)으로 세분되어 유전독성 가능성 여부를 조사한다¹⁵⁾. 유전독성시험 중 소핵시험은 세포 분열 및 세포 분열 억제 활성에 대한 물질을 확인하는 유용한 방법이며¹⁶⁾, 본 연구에서는 ICR 마우스를 이용하여 소핵시험을 진행하고 오미자박 추출물의 유전독성 여부를 평가하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 오미자박 추출물

본 연구에서 사용한 오미자박은 큰들농업회사법인주식회사(경상북도 문경시)에서 구매하였다. 오미자박 추출물은 오미자박 대비 9배수의 60% 주정으로 60±5°C에서 약 6시간동안 추출하였으며, 1 μm 필터로 여과 및 30 bx로 농축 후 분무건조를 진행하여 얻었다.

2) 실험동물

실험동물은 소핵시험에 널리 사용되는 수컷 및 암컷 ICR 마우스를 (주)오리엔트 바이오(경기도 성남시)에서 구매하였다(Table 1). 실험동물의 사육조건은 Table 2와 같다.

*Corresponding author: Byeong Yeob Jeon, QBM Co. Ltd., 6F, 7-25 Gangnam-daero 27-gil, Seocho-gu, Seoul, 06752, Republic of Korea.
Tel : +82-2-2057-8118, Fax : +82-2-2057-5115, E-mail : byjeon01@qbm.co.kr

•Received : November 4, 2022 / Revised : November 8, 2022 / Accepted : November 14, 2022



Table 1. ICR mouse gender, number of animals, age and weight range

Study	Sex		Male	Female
Preliminary study	Number of animals	At purchase		10
		At the start of administration		9
	Age(weeks)	At purchase		7
		At the start of administration		8
	Body weights(g)	At purchase	31.50~35.19	24.87~28.25
		At the start of administration	33.94~37.01	26.68~28.75
Main study	Number of animals	At purchase	28	-
		At the start of administration	25	-
	Age(weeks)	At purchase	7	-
		At the start of administration	8	-
	Body weights(g)	At purchase	31.02~35.14	-
		At the start of administration	34.70~38.38	-

Table 2. ICR mouse breeding environment

Room number	Number 2
Cage	W20 x L26 x H13 cm
Density	Acclimatization period : 5 animals/cage Study period : 3~5 animal/cage
Temperature	20.69°C ~ 31.02°C
Relative humidity	23.80% ~ 49.37%
Ventilation	20 times/hour
Lighting cycle	12 hours (lights on at 8:00 a.m. - lights off at 8:00 p.m.)
Illuminance	150~300 lx
Management	The cage, feeder and water bottle were exchanged once a weeks.

2. 방법

1) 소핵시험

소핵시험은 ‘OECD Guideline For Testing Of Chemicals No. 474 Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test’에 따라 GLP 인증기관인 (주)크로엔 (경기도 수원시)에서 진행하였으며, ‘동물보호법’에 따라 동물실험윤리위원회에 의해 승인되었다(승인번호 : 22M001).

예비시험은 500, 1,000 및 2,000 mg/kg 용량으로 각 군당 암, 수 3마리씩 1일 1회, 24시간 간격으로 2일 동안 오미자박 추출물을 경구투여한 후 일반증상 및 사망 유무를 관찰하였다.

본시험은 음성대조군(0 mg/kg), 오미자박 추출물군(500, 1,000, 2,000 mg/kg) 및 Cyclophosphamide(CPA) 70 mg/kg 용량의 양성대조군으로 각 군당 수컷의 동물만을 사용하여 3마리씩 총 5군으로 설정하였다. 음성대

조군 및 오미자박 추출물군은 1일 1회, 24시간 간격으로 2일간 경구투여하였으며, 양성대조군은 골수 채취 24시간 전에 1회 경구투여하였다.

2) 골수세포 채취 및 검체 제작

골수세포는 마지막 투여 후 24시간에 채취하였다. 모든 동물은 골수세포 채취 직전에 CO₂로 안락사 시킨 후, 대퇴골을 적출하고 가위를 이용하여 양 끝단을 제거하였다. 약 0.5 mL의 Fetal bovine serum(FBS)을 적출한 대퇴골의 끝단에 관류시켜 골수세포를 채취하였다. 골수세포 부유액은 4 °C, 1,000 rpm에서 5분간 원심분리시킨 후 상층액은 버리고 침전된 골수세포를 잘 혼합하였다. 깨끗하게 건조된 슬라이드 위에 골수 현탁액을 떨어뜨려 고르게 도말하였다. 개체당 2매의 슬라이드를 제작하였다. 슬라이드를 공기중에 충분히 건조시킨 후, 5분간 메탄올로 고정하였다. 고정된 검체는

5% Giemsa 용액으로 약 20분간 염색하였다. 염색한 검체를 Gurr Buffer Tablet을 이용한 인산완충용액 (Phosphate Buffer Saline, PBS, pH 6.8)과 0.004% citric acid 용액을 이용하여 세척한 후 공기중에 충분히 건조시켰다. 건조된 슬라이드는 커버글라스를 이용하여 봉입시켰다.

3) 검체의 관찰

검체 중 1매는 코드화하고 1,000배 배율의 현미경 (Eclipse E200, Nikon, Japan)으로 관찰하였다. 다염성 적혈구가 4,000개가 되도록 계수하여 다염성 적혈구 중 소핵을 가지고 있는 다염성적혈구(MNPCE, Micronucleated polychromatic erythrocyte)의 비(MNPCE/4,000 PCE)를 구하였다. 개체당 다염성적혈구(PCE, Polychromatic erythrocyte)와 정염성 적혈구(NCE, Normochromatic erythrocyte)의 합이 500개가 되도록 계수하여 총 적혈구 중 다염성적혈구의 비[PCE/(PCE+NCE)]를 구하였

다.

4) 통계 처리

통계분석에는 SPSS(IBM® SPSS statistics, ver. 24) 프로그램을 사용하였다. 소핵의 유발빈도는 Fisher's exact test로 검증하였다($p < 0.05$). 다염성적혈구의 출현 빈도와 체중은 정규성 검정 후 ANOVA test를 실시하여 통계적으로 유의성을 검증하였다($p < 0.05$).

III. 결과

1. 오미자박 추출물을 이용한 예비시험

본시험의 최고용량을 결정하기 위하여 암, 수 각 500, 1,000 및 2,000 mg/kg 용량으로 예비시험을 실시하였다. 그 결과, 모든 실험동물에서 일반증상 및 사망개체가 관찰되지 않았다(Table 3).

Table 3. Clinical signs in preliminary study

Test Substance	Dose (mg/kg)	Sex	No. of animals	Clinical signs	Days after dosing		
					1	2	3
Pomace <i>Schisandra chinensis</i> extracts	500	Male	3	NAD	3	3	3
		Female	3	NAD	3	3	3
	1,000	Male	3	NAD	3	3	3
		Female	3	NAD	3	3	3
	2,000	Male	3	NAD	3	3	3
		Female	3	NAD	3	3	3

NAD : No abnormalities detected

2. 오미자박 추출물에 의한 일반증상 및 사망동물

오미자박 추출물 투여 후 일반증상 및 사망동물을 관

찰한 결과, 모든 투여군에서 일반증상과 사망동물이 관찰되지 않았다(Table 4).

Table 4. Clinical signs in main study

Sex : male

Test Substance	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Mortality (%)	Morbidity (%)	Clinical signs	Days after dosing		
						1	2	3
Water for injection	0	5	0	0	NAD	5	5	5
Pomace	500	5	0	0	NAD	5	5	5
<i>Schisandra chinensis</i> extracts	1,000	5	0	0	NAD	5	5	5
	2,000	5	0	0	NAD	5	5	5
CPA	70	5	0	0	NAD	-	5	5

NAD : No abnormalities detected

CPA : Cyclophosphamide



3. 오미자박 추출물에 의한 체중변화

오미자박 추출물 투여 후 체중 측정결과, 모든 투여

군에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 5).

Table 5. Body weights in main study

Sex : male

Test substance	Dose (mg/kg)	Animal ID	Body weight(g) at the time	
			Group assignment	Sacrifice
Water for injection	0	1101	34.70	34.34
		1102	36.26	36.30
		1103	36.29	36.95
		1104	37.24	38.34
		1105	37.47	38.00
		Mean	36.39	36.79
		S.D.	1.09	1.59
Pomace <i>Schisandra chinensis</i> extracts	500	1201	35.18	34.55
		1202	36.18	35.36
		1203	36.35	37.30
		1204	37.17	37.23
		1205	37.71	36.58
		Mean	36.52	36.20
		S.D.	0.97	1.21
	1,000	1301	35.36	35.09
		1302	35.68	36.41
		1303	36.39	37.06
		1304	37.05	37.47
		1305	37.78	37.93
		Mean	36.45	36.79
		S.D.	0.99	1.10
2,000	1401	35.36	36.23	
	1402	35.57	35.89	
	1403	36.40	36.49	
	1404	36.96	37.72	
	1405	38.20	38.03	
	Mean	36.50	36.87	
	S.D.	1.15	0.95	
CPA	70	1501	35.40	34.91
		1502	35.44	35.44
		1503	36.46	37.75
		1504	36.59	36.38
		1505	38.38	37.79
		Mean	36.45	36.45
		S.D.	1.21	1.31

CPA : Cyclophosphamide

S.D. : Standard deviation

4. 소핵 다염성적혈구 및 다염성적혈구의 출현빈도

음성대조군 및 오미자박 추출물군 500, 1,000, 및 2,000 mg/kg 용량에서 다염성적혈구 중 소핵 다염성적혈구의 출현빈도의 평균은 각 0.4, 0.0, 0.8 및 0.2로 오미자박 추출물군의 다염성적혈구 중 소핵 다염성적혈

구의 출현빈도는 음성대조군과 비교하여 유의한 증가가 관찰되지 않았으며, 양성대조군의 소핵 다염성적혈구의 출현빈도는 103.4로 음성대조군과 비교하여 유의한 차이가 관찰되었다($p < 0.05$). 또한, 음성대조군, 오미자박 추출물군 및 양성대조군의 총 적혈구 중 다염성적혈구

의 빈도는 0.482, 0.491, 0.499, 0.498 및 0.490으로 각 군간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 6).

Table 6. Result of bone marrow in main study

Sex : male

Test substance	Dose (mg/kg)	Animal ID	PCE : NCE	PCE/(PCE+NCE)	MNPCE/4,000PCE
Water for injection	0	1101	231 : 269	0.462	1
		1102	244 : 256	0.488	1
		1103	241 : 259	0.482	0
		1104	248 : 252	0.496	0
		1105	242 : 258	0.484	0
		Mean	-	0.482	0.4
		S.D.	-	0.013	0.55
Pomace <i>Schisandra chinensis</i> extracts	500	1201	254 : 246	0.508	0
		1202	231 : 269	0.462	0
		1203	252 : 248	0.504	0
		1204	251 : 249	0.502	0
		1205	239 : 261	0.478	0
		Mean	-	0.491	0.0
		S.D.	-	0.020	0.00
Pomace <i>Schisandra chinensis</i> extracts	1,000	1301	263 : 237	0.526	1
		1302	241 : 259	0.482	0
		1303	251 : 249	0.502	2
		1304	262 : 238	0.524	0
		1305	231 : 269	0.462	1
		Mean	-	0.499	0.8
		S.D.	-	0.027	0.84
Pomace <i>Schisandra chinensis</i> extracts	2,000	1401	237 : 263	0.474	0
		1402	265 : 235	0.530	0
		1403	267 : 233	0.534	1
		1404	247 : 253	0.494	0
		1405	229 : 271	0.458	0
		Mean	-	0.498	0.2
		S.D.	-	0.034	0.45
CPA	70	1501	236 : 264	0.472	93
		1502	238 : 262	0.476	109
		1503	236 : 264	0.472	103
		1504	251 : 249	0.502	100
		1505	265 : 235	0.530	112
		Mean	-	0.490	103.4*
		S.D.	-	0.025	7.50

CPA : Cyclophosphamide

PCE : Polychromatic erythrocyte

NCE : Normochromatic erythrocyte

MNPCE : Micronucleated polychromatic erythrocyte

S.D. : Standard deviation

* : Significantly different from negative control by Fisher's exact test($p < 0.05$)

IV. 고찰

오미자는 전세계적으로 널리 퍼져있지만 중국에서 가장 풍부한 식물이며, *Schisandra chinensis*와 *Schisandra sphenanthera*가 일반적으로 사용되는 종이다¹⁷⁾. 한국에서 재배되는 오미자는 *Schisandra chinensis*로 그 열매는 부드럽고 광택이 있으며, 선홍색의 불규칙한 원형 또는 타원형이 특징이다^{18, 19)}. 오미자는 중국 및 동아시아에서 오랫동안 사용된 약용 식물 중 하나이며, 오미자 리그난인 dibenzocyclooctadiene lignans은 오미자의 대표적인 약리학적 성분이다²⁰⁾. 오미자 내 리그난 함량은 종자별 및 재배 조건에 따라서 상이할 수 있지만, 부위별로 씨앗, 열매, 꽃, 잎, 줄기 순으로 오미자 리그난이 많이 함유되어 있으며, 오미자 리그난 중 schisandrol A, schisandrin B, schisandrin A, schisandrol B, angeloylgomisin H, schisandrin C, tigloylgomisin H 순으로 많이 함유되어 있다²¹⁾. 현재까지 오미자 리그난에 대한 다양한 기능성 연구가 꾸준히 보고되고 있으며, 건강기능식품 및 화장품 시장에서도 오미자를 이용한 제품들이 출시되고 있다¹⁷⁾. 그러나 오미자 가공품을 생산하는 과정에서 부산물인 오미자박이 남으며, 오미자박은 산업적 폐기물로서 버려진다. 오미자 뿐만 아니라 오미자박에 대한 기능성 연구도 일부 진행되어왔으며^{22, 23)}, 버려져 왔던 오미자박을 식품, 건강기능식품 및 화장품으로 이용할 수 있다면 산업적, 환경적 측면에서 큰 의의가 있다고 본다. 오미자박을 recycling 하고 더 나아가 오미자박 내 유효성분을 up-cycling 하여 새로운 부가가치를 창출하고자 오미자박의 안전성 검증 및 섭취량 산출을 위한 독성시험 평가가 필요하다.

이에 본 연구에서는 독성시험 평가 항목 중 'OECD Guideline'에 따라 유전독성평가인 소핵시험을 진행하였으며, ICR 마우스의 골수세포에서 소핵 유발성 지표를 검토하여 오미자박 추출물의 생체내 염색체이상의 유발 또는 유사분열기구에 대한 이상 유발 여부를 평가하였다. 소핵시험은 염색체의 파괴나 이상 장애가 있는 유사분열 세포가 후기 분포 장애의 관찰로 이어진다는 기반을 두며^{24, 25)}, 소핵은 이러한 염색체에서 형성되고 염색체 이상을 유발하는 모든 물질은 소핵을 생성시킨다²⁶⁾. 또한, 시험 과정이 단순하여 1970년대 도입되어 현재까지 유전독성 여부를 조사하기 위한 방법으로 사용되고 있다^{16, 27)}.

오미자박 추출물에 대한 독성시험 평가에 대한 선행 연구가 없어 본시험의 최고용량을 결정하기 위해 암, 수 각 500, 1,000 및 2,000 mg/kg 용량으로 예비시험을 실시하였다. 그 결과, 암, 수 모두 모든 실험동물에서 일반증상 및 사망 동물이 관찰되지 않았다. 예비시험에서 성별간의 차이가 관찰되지 않음에 따라 본시험은 수컷의 동물을 사용하여 2,000 mg/kg을 최고용량으로 하고 공비 2의 총 3용량(500, 1,000 및 2,000 mg/kg)으로 설정하였다. 또한, 음성대조군(0 mg/kg) 및 양성대조군(CPA, 70 mg/kg)을 추가로 설정하였다. CPA는 핵산을 알킬화하여 염색체를 손상시키거나²⁸⁾, DNA를 알킬화하여 돌연변이를 일으키는 물질로서 일반적으로 소핵시험의 양성대조군에 사용된다²⁹⁾. 본시험 결과, 예비시험과 마찬가지로 모든 투여군에서 일반증상 및 사망률이 관찰되지 않았다. 유전독성 여부를 확인할 수 있는 다염성적혈구 중 소핵 다염성적혈구의 출현빈도의 경우, 시험물질인 오미자박 추출물군에서 음성대조군과 비교하여 유의한 증가가 관찰되지 않았다. 반면에, 양성대조군에서는 다염성적혈구 중 소핵 다염성적혈구의 출현빈도가 음성대조군과 비교하여 유의하게 증가하였다. 또한, 총적혈구에 대한 다염성적혈구의 출현빈도는 모든 투여 용량군에서 음성대조군과 비교하여 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이상의 결과로부터 본시험 조건 하에서 시험물질 오미자박 추출물은 마우스의 골수세포에서 소핵을 유발하지 않는 것으로 판단하였다.

V. 결론

본 연구는 시험물질 오미자박 추출물의 유전독성을 평가하기 위하여 ICR 마우스의 골수세포를 이용하여 소핵 유발 여부를 검토하였다. 소핵시험 결과, 오미자박 추출물군에서 다염성적혈구 중 소핵 다염성적혈구의 출현빈도가 음성대조군과 비교하여 CPA를 투여한 양성대조군에서 유의한 증가가 관찰되었던 반면에, 오미자박 추출물을 투여한 군에서는 유의한 증가가 관찰되지 않았다. 이에 본 연구의 조건하에서 오미자박 추출물은 ICR 마우스의 골수세포에서 소핵을 유발하지 않는 것으로 판단하였다.

감사의 글

본 결과물은 환경부의 재원으로 한국환경산업기술원

의 야생생물 유래 친환경 신소재 및 공정기술개발사업 (과제번호 : 2021003270008)의 지원을 받아 연구되었습니다.

References

1. Szopa A, Ekiert R, Ekiert H. Current knowledge of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. (Chinese magnolia vine) as a medicinal plant species: a review on the bioactive components, pharmacological properties, analytical and biotechnological studies. *Phytochem Rev.* 2017;16(2):195-218.
2. Hu G, Qi Z, Wang A, Jia J. Effects of Deacidification on Composition of *Schisandra chinensis* Ethanolic Extract and Studies on Acute Toxicity in Mice. *Molecules.* 2020;25(24):6038.
3. Kopustinskiene DM, Bernatoniene J. Antioxidant Effects of *Schisandra chinensis* Fruits and Their Active Constituents. *Antioxidants* (Basel). 2021; 10(4):620.
4. Nowak A, Zak Ł os-Szyda M, B ł asiak J, Nowak A, Zhang Z, Zhang B. Potential of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. in Human Health and Nutrition: A Review of Current Knowledge and Therapeutic Perspectives. *Nutrients.* 2019;11(2):333.
5. Ekiert R.J., Szopa A., Ekiert H., Krzek J., Dzik E. Analysis of lignans in *Schisandra chinensis* fruits, leaves, biomasses from in vitro cultures and food supplements. *J. Funct. Foods.* 2013;5:1576-1581.
6. Mocan A., Crisan G., Vlase L., Crissan O., Vodnar D.C., Raita O., Gheldiu A.M., Toiu A., Oprean R., Tilea I. Comparative studies on polyphenolic composition, antioxidant and antimicrobial activities of *Schisandra chinensis* leaves and fruits. *Molecules.* 2014;19:15162-15179.
7. Szopa A., Ekiert H. The importance of applied light quality on the production of lignans and phenolic acids in *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. cultures in vitro. *Plant Cell Tissue Organ Cult.* 2016; 127:115-121.
8. Jiang Y, Fan X, Wang Y, et al. Hepato-protective effects of six *Schisandra* lignans on acetaminophen-induced liver injury are partially associated with the inhibition of CYP-mediated bioactivation. *Chem Biol Interact.* 2015;231:83-89.
9. Hu D, Yang Z, Yao X, et al. Dibenzocyclooctadiene lignans from *Schisandra chinensis* and their inhibitory activity on NO production in lipopolysaccharide-activated microglia cells. *Phytochemistry.* 2014;104: 72-78.
10. Jeong EJ, Lee HK, Lee KY, et al. The effects of lignan-riched extract of *Shisandra chinensis* on amyloid- β -induced cognitive impairment and neurotoxicity in the cortex and hippocampus of mouse. *J Ethnopharmacol.* 2013;146(1):347-354.
11. Park HJ, Cho JY, Kim MK, et al. Anti-obesity effect of *Schisandra chinensis* in 3T3-L1 cells and high fat diet-induced obese rats. *Food Chem.* 2012;134:227-234.
12. Kim J.W., Ku S.K., Han M.H., Kim K.Y., Kim S.G., Kim G.Y., Hwang H.J., Kim B.W., Kim C.M., Choi Y.H. The administration of *Fructus Schisandrae* attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy in mice. *Int. J. Mol. Med.* 2015;36:29-42.
13. Korea Food and Drug Administration. Notification No. 2009-116 Testing Guidelines for Safety Evaluation of Drugs. (2009) Aug 24;
14. Organization for Economic Co-Operation and Development. Guideline for the Testing of Chemicals TG No. 474. Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. (1997) Jul 21;
15. EFSA Scientific Committee (SC), More SJ, Bampidis V, et al. Guidance on aneugenicity assessment. *EFSA J.* 2021;19(8):e06770.
16. Chung IK, Cheon WH, Ku SK. Micronucleus Test of *Picrorrhiza Rhizoma* Aqueous Extract in Bone Marrow Cells of Male ICR Mice. *Toxicol Res.* 2011;27(2):119-123.
17. Li Z, He X, Liu F, Wang J, Feng J. A review of polysaccharides from *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*: Properties, functions and applications. *Carbohydr Polym.* 2018;184:178-190.
18. Panossian A, Wikman G. Pharmacology of *Schisandra*



- chinensis Bail.: an overview of Russian research and uses in medicine. *J Ethnopharmacol.* 2008; 118(2):183-212.
19. Choo SH, Sung HH, Chae MR, et al. Effects of *Schisandra chinensis* extract on the relaxation of isolated human prostate tissue and smooth muscle cell. *J Ethnopharmacol.* 2014;156:271-276.
 20. Lu Y, Chen DF. Analysis of *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*. *J Chromatogr A.* 2009;1216(11):1980-1990.
 21. Park WS, Koo KA, Bae JY, et al. Dibenzocyclooctadiene Lignans in Plant Parts and Fermented Beverages of *Schisandra chinensis*. *Plants (Basel).* 2021;10(2):361.
 22. Kim, H.-J., Seo, Y.-M., Lee, E.-J., Chung, C., Sung, H.-J., Sohn, H.-Y., ... Kim, J.-S. (2018). Anti-proliferative and Pro-apoptotic Activities by Pomace of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. and Schizandrin. *Journal of Life Science*, 28(4), 415-420.
 23. Park, B. N., & Lee, J.-W. Antioxidation activity of residue after omija (*Schisandra chinensis*) juice extract. *Journal of Applied Biological Chemistry.* 2017; 60(2) 95-100.
 24. von Ledebur M, Schmid W. The micronucleus test. Methodological aspects. *Mutat Res.* 1973;19(1): 109-117.
 25. Heddle J.A., Stuart E., Salamone M.F., Kilbey B.J, Legator M., Nichols W., Ramel C. The bone marrow micronucleus test in *Handbook of mutagenicity test procedures.* Elsevier; Amsterdam: (1984). pp. 441-457.
 26. Heddle JA, Hite M, Kirkhart B, et al. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res.* 1983;123(1):61-118.
 27. Heddle J.A. A rapid in vivo test for chromosome damage. *Mutat. Res.* (1973);18:187-190.
 28. Miyauchi A, Hiramane C, Tanaka S, Hojo K. Differential effects of a single dose of cyclophosphamide on T cell subsets of the thymus and spleen in mice: flow cytometry analysis. *Tohoku J Exp Med.* 1990;162(2):147-167.
 29. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res.* 2001; 475(1-2):123-139.