

감마선에 조사된 생쥐에 있어서 방사선방어효과 평가를 위한 생물학적 파라메타

천기정 · 김봉희* · 이영근 · 김진규[#]

한국원자력연구소, *충남대학교 약학대학

(Received March 8, 1999)

Biological Parameters for Assessing Radioprotective Effects in γ -irradiated Mice

Ki-Jung Chun, Bong-Hee Kim*, Young-Keun Lee and Jin Kyu Kim[#]

Korea Atomic Energy Research Institute

*College of Pharmacy, Chung Nam National University

Abstract—This study deals with the biological changes in mice after γ -irradiation. Four weeks old BALB/c mice were irradiated with 6.5Gy of γ -ray on the fifth day after oral administration of radioprotectants such as ascorbic acid, tocopherol and cysteine. Control group was irradiated with 6.5Gy without pre-administration of radioprotectors. Blood cells and sperm cells were counted and body, testis and spleen were weighed 3 days after irradiation. And also liver antioxidant activity and range of spleen immune cells were measured. Differences in most biological parameters were not clearly distinguished between experimental groups. However, the relative spleen weight, the relative testis weight and the population size of spleen immune cells such as T helper cells, B cells and macrophages measured by means of FACS showed significant difference between irradiated and radioprotectant administered group. It is concluded that the relative spleen weight, the relative testis weight and the population size of spleen immune cells are easy and useful parameters for assessing the effect of radioprotective substances and for quantifying biological damage of radiation, as well.

Keywords □ Blood cell, FACS, immune cell, liver antioxidant activity, radioprotective effect, sperm cell.

오늘날은 원자력 시설의 이용 증대와 방사선 및 방사성 동위원소의 의학적 이용 증가로 인하여 인체가 방사선에 피폭 받을 빈도가 증가하고 있다. 이에 대한 대처 방안이 여러가지 방사선 방어제를 개발하여 방사선에 피폭될 경우 방사선 피폭을 최소화하는 것이다. 현재까지 잘 알려진 방사선 방어제는 주로 일반 약제들이 대부분이나 오늘날은 이러한 화학합성에 의한 일반 약제보다는 천연 생약제 등에 대한 관심이 높아 방사선 방어제를 비롯한 의약품 개발이 크게 각광을 받고 있는 실정이다. 또한 이들 천연 생약제는 생체에 합성의약품보다 부

작용이 적고 일상생활에서 사람들이 쉽게 접할 수 있으므로 이들에 대한 개발의 필요성이 강조된다. 현재까지 가장 잘 알려진 방사선 방어제는 대부분 aminothiols, immunomodulator, antioxidant 및 그밖에 radical scavenging agent 등이 차지한다.¹⁾ 방사선에 의한 생물학적 장애는 중추신경 장애, 위장관 장애, 골수 장애 등 모든 생체에 나타나게 된다. 따라서 방사선 방어제의 연구에는 실험동물의 *in vivo* 및 *in vitro* 연구 등이 있으며 이와 같은 여러 가지 장애에 대한 종합적인 검색이 요구되나 일단 방사선 방어제의 효과를 평가하는데 *in vivo* 실험에는 여러가지 방법으로 DNA나 bone marrow, chromosome 등 다양하나 시료 얻기가 용이하고 실험기간이 단기간 등 장점이 있는 항목을 선택하는 것

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 042-868-2057 (팩스) 042-862-5496

이 효과적이며 타당하리라고 생각된다.

따라서 본 연구는 기능성 방사선 방어제의 개발에 앞서 기존 방사선 방어효과가 있는 것으로 잘 알려진 화학물질중 아스코르빈산(비타민 C), 토코페롤(비타민 E) 및 씨스테인을 생쥐 BALB/c에 5일간 경구투여한 후 중등도 선량의 감마선을 전신 조사하여 조혈세포, 정자 생존여부, 체중 및 지라무게 변화, 간에서의 항산화력 및 지라에서의 면역세포 분포 등을 관찰하였다.

실험방법

방사선 조사 및 시료채취 - 생후 4주(체중 20 g)된 생쥐 BALB/c계 숫컷 100마리를 한국 화학연구소 독성 연구실로부터 구입하여 5개 실험군으로 나누고 한 실험군은 20마리로 구성하였다. 하나의 실험군은 정상 대조군으로서 제공되고 나머지 실험군은 방사선조사군, 비타민 C 섭취군, 비타민 E 섭취군 및 씨스테인 섭취군으로 나누었다. 방사선 조사군은 한국 원자력 연구소 소개 10,000Ci 코발트-60 저준위 조사시설에서 6.5Gy(선량률: 1Gy/min.)를 전신조사시켰다. 비타민 C 섭취군, 비타민 E 섭취군 및 씨스테인 섭취군은 각각 매일 8 mg²⁾, 0.57 mg³⁾씩 및 0.8 mg⁴⁾씩 1일 1회로 5일간 경구투여하고 감마선을 6.5Gy 전신조사하였다. 방사선 조사후 3일 경과한 후에 생쥐의 심장으로부터 혈액을 채취하고 지라, 간, 부고환 및 고환을 적출하여 실험재료로 사용하였다.

혈액 검사 및 체중, 지라 무게 측정 - 혈액은 Finos 법⁵⁾에 준하여 Minos-ST로 백혈구수, 적혈구수 및 혈소판수를 관찰하였으며 체중은 방사선 조사직전과 방사선 조사후 3일 경과시 측정하였으며 지라는 무게를 측정하여 상대 지라무게는 방사선 조사 3일 경과시 체중 데이터로부터 얻었다.

고환의 무게, 부피측정 및 정자수 관찰 - 고환은 무게를 측정하고 가로 및 세로 길이를 측정하여 체적을 구하고 정자수를 관찰하였으며 부고환에서는 정자수를 관찰하였다. 정자수는 고환 및 부고환 양쪽을 적출하여 1 ml의 1% sodium citrate 용액에 담근 후 가위로 잘게 잘라 30분간 방치한 다음 혈구계수기(hemocytometer)로 측정하였다.

간에서의 항산화력 측정 - 간에서는 항산화력(antioxidant)을 측정하였는데 Thiobarbituric acid assay(TBA assay)⁶⁾를 이용하였다. 간 0.1 g을 평량하고

PBS(pH7.0)로 homogenize하고 9000×g에서 30분간 원심분리하고 상등액 일정량을 취하여 0.05N HCl 3 ml를 잘 혼합한 후에 0.67퍼센트 TBA용액 1 ml를 가하고 100도 water bath에서 30분간 끓인 후 butanol 4 ml를 가하고 잘 혼합하여 흔든 후 9000×g에서 10분간 원심한 다음 상등액을 UV spectrophotometer(UV 1601 PC, Shimadzu)를 이용하여 파장 535 nm에서 흡광도를 구하여 malondialdehyde농도로서 항산화력을 관찰하였다.

BALB/c mouse

↓ Sacrifice of mouse by cervical dislocation
 ↓ Excise the spleen out

Spleen

↓ Transfer onto a prewetted 100mesh stainless-steel screen

↓ Cut into pieces

↓ Squeeze through the screen

↓ Transfer to a 15ml conical tube

↓ Keep for 5 mins. on ice

↓ Take the upper layer

↓ Wash 2 times with buffer (PBS w/o Ca²⁺ & Mg²⁺)

↓ Hemolysis with 0.83% NH₄Cl

↓ Adjust the cell concentration to 5×10⁶ cells/ml in 10% FCS-RPMI 1640

Scheme 1 - Preparation of splenic leukocyte suspension.

지라 면역세포 변화 측정

지라 임파구 현탁액 제조 - 각각의 시료를 투여한 후 방사선 조사시킨 BALB/c를 방사선조사 30일 후에 경추달골로 도살한 다음 지라를 적출하고 Scheme 1 및 2에서와 같이 지라 임파구 현탁액을 조제하였다. 세포 처리 및 형광 염색용 완충액으로는 Ca^{2+} 과 Mg^{2+} 이 들

Cell culture

Pool the cells into 5ml tube

Wash 3 times with the staining buffer

Resuspend in 0.5ml of the staining buffer

Cell suspension(8 μ l)

Add 80 μ l of the primary Ab

Incubate for 30 mins.

Wash 3 times with the staining buffer

mAb-bound cells

Add 50 μ l of F(ab)₂ fragment of FITC-conjugated goat anti-rat Ig

Incubate for 30 mins on ice

Wash 2 times with the staining buffer

Resuspend in 0.5ml of staining buffer

IF-stained cell

Scheme 2 - Staining with fluorescein conjugated antibody.

어있지 않은 staining buffer를 사용하였다. 적출한 지라를 100 mesh(sigma)에 올려놓고 주사기 피스톤 뒷부분으로 가볍게 문질러 조직을 분쇄하였다. 15 ml conical tube(Becton dickinson)에 옮겨 약 5분간 방치하여 조직덩어리를 침전시킨 후 상층액을 취해 3회 세척하고 0.83% NH_4Cl 용액을 넣고 5분간 incubation 시켜 적혈구를 용혈시켰다. 다시 2회 세척하고 RPMI 1640-2% FBS로 5×10^6 cells/ml가 되도록 희석하였다.

면역형광 염색(immunofluorescence staining) - 면역형광 염색은 전 과정을 0~4°C에서 실시하였고 배양한 지라세포를 회수하여 PBS로 3회 세척한 후 5 ml FACS tube(Becton Dickinson, U.S.A)에 0.3 ml의 staining buffer를 넣고 vortex한 후 원심분리(1,300 rpm, 5 min)하였다. 각각의 1차 항체 culture suspension을 100 μ l씩을 5 ml FACS tube에 넣고 vortex한 후 40분간 얼음에서 반응시켰다. 사용한 1차 항체는 3회 세척 후 fluoresceinisothiocyanate(FITC)-conjugated goat anti-rat Ig F(ab)₂ fragment 1:100(Tago, U.S.A) 희석액 50 μ l를 가하여 40분간 반응시키고 300회 세척 후 0.3 ml staining buffer를 넣고 vortex한 후 FACS can(Becton dickinson, U.S.A.)으로 분석하였다.

면역세포 분석 - 염색이 완료된 세포들을 0.3 ml의 staining buffer에 부유시켜 FACS can (Becton dickinson, U.S.A.)를 이용하여 분석하였다. 시료당 5,000개의 세포에 대하여 list mode로 자료를 취합하였으며 CONSORT 30 프로그램을 이용하여 분석하였다. 데이터의 분석은 forward scatter(FSC)와 side scatter(SSC)의 dual parameter를 이용한 dot plot상에서 전체 지라세포와 small lymphocyte영역 및 lymphoblast 영역을 구분하여 그 중의 B 세포, T-helper 세포 그리고 Mac-1⁺ 세포의 비율(%)을 산출하였다.

통계 처리 - 실험결과는 means \pm standard error로 나타내었으며(n=20) 대조군에 대한 유의성 검정은 Student's t-test를 사용하였다.

결과 및 고찰

혈액 변화 - 방사선으로 조혈조직이 손상되면 골수 및 면역기능이 저하되어 백혈구 감소, 출혈, 빈혈, 기타 감염이 증가하며⁷⁻⁹⁾ 이것은 여러가지 2차적인 부작용을

Table I—Effect of ascorbic acid, tocopherol and cysteine on the number of WBC, RBC and platelet of mice irradiated with 6.5Gy on the fifth day after oral administration (M±S.E.)

Experimental group	No. of WBC	No. of RBC	No. of platelet
Untreated control	4.70±0.17	7.89±0.45	596.0±24.80
Irradiated control	0.38±0.07	7.66±0.14	581.4±48.66
Ascorbic acid	0.28±0.03	8.38±0.20**	593.3±37.18
Tocopherol	0.38±0.07	7.97±0.17	637.0±21.36
Cysteine	0.38±0.05	8.65±0.24***	512.3±58.44

** p<0.01, *** p<0.001, significantly different from irradiated control.

초래하여 심한 경우는 치명적인 결과를 초래할 수 있으므로 방사선요법의 부작용으로부터 정상조직을 보호하는 방사선 방어제에 대한 연구가 활발하다.¹⁰⁻¹¹⁾

실험동물 생쥐(BALB/c)에 있어서의 혈액중 백혈구, 적혈구 및 혈소판의 수는 Table I과 같다. 정상의 백혈구수, 적혈구수 및 혈소판수는 각각 $4.7 \pm 0.17 \times 10^3 / \text{mm}^3$, $7.89 \pm 0.45 \times 10^6 / \text{mm}^3$, $596 \pm 24.8 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 였으며 6.5Gy의 방사선 조사후에는 백혈구수는 각각 $0.4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 정도로 거의 1/10로 감소됨을 나타내었으며 적혈구수는 $7.5 \times 10^6 / \text{mm}^3$ 정도로 큰 변화는 없었으며 혈소판수는 $581 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 로 약간 감소하는 경향을 보였다. 이미 방어제로 알려진 비타민 C나 비타민 E의 경우에는 백혈구가 거의 방사선 조사군과 비슷하였으며 적혈구에서는 약간 증가하는 경향을 보였으며 혈소판수에서도 감소되지 않음을 보여주고 있다. 또한 씨스테인의 경우에도 백혈구에서는 거의 방사선 조사군과 비슷하였으며 혈소판수에는 약간의 감소를 보여주었다. 본 실험에서 사용된 방어제에서 백혈구에서 방사선 조사군보다 감소 경향이 비슷하였으며 혈소판수에서 비타민 C와 비타민 E는 감소경향이 나타나지 않았으나 씨스테인인 경우에는 혈소판의 감소가 나타났다. 따라서 방어제의 종류에 따라 혈액변화 초래 경향이 다소 차이를 알 수 있었다. Linn(1996)¹²⁾ 등에 의하면

ICR 생쥐를 이용하여 낮은 감마선 선량(5, 50, 100cGy)으로 전신조사 후 백혈구수를 측정 한 결과, 100과 50cGy 감마선 전신조사 후에는 감소되었으나 가장 낮은 선량인 5cGy는 백혈구수에 고려할 만한 손상을 없음을 보고하여 본 연구결과와 같이 6.5Gy의 고선량에서는 상당한 백혈구의 감소를 보여주었으나 방어제 투여에 따라 백혈구의 감소를 본 실험동물안에는 현저히 감소 시키지는 못하였다.

체중, 지라 및 고한 무게의 변화 - 방사선 조사 3일 후에 실험동물의 체중을 조사한 결과, 정상군은 104%로 3일간 약간 체중이 증가하는 경향을 보인 반면 방사선 조사군은 96%로 4%가 감소하였다. 비타민 C와 비타민 E 및 씨스테인 섭취군에서는 방사선 조사군에 비해 현저한 증가는 없이 동등한 효과를 나타내었다. 지라는 신체에서 면역을 담당하는 중요한 기관으로 방사선 조사에 따라 지라 무게에 상당한 변화를 초래하여 지라 무게가 감소함을 나타내었다. 이로써 방사선에 의해 지라 무게가 상당히 감소함에 따라 정상군에 비해 면역력이 상당히 저하하리라 생각된다. 이러한 감소를 보다 정확히 평가하기 위하여 체중을 이용하여 지라 무게를 나누어 relative spleen wt.를 구해본 결과는 Table II와 같다. 정상 생쥐에서는 0.36인 것이 방사선 조사군에서는 0.14로 가장 낮았으며 방어제인 씨스테인 섭취군에

Table II—Effect of ascorbic acid, tocopherol and cysteine on body weight, relative spleen weight and relative testis weight of mice irradiated with 6.5Gy on the fifth day after oral administration(M±S.E.)

Experimental group	Body wt. % to that on the third day after irradiation	Relative spleen wt. (mg/g body wt.)	Relative testis wt. (g/g body wt.)
Untreated control	104.3±0.81	0.359±0.009	0.76±0.01
Irradiated control	96.0±0.58	0.142±0.01	0.73±0.02
Ascorbic acid	95.66±0.28	0.183±0.02*	0.79±0.03*
Tocopherol	95.73±0.44	0.172±0.01*	0.78±0.03
Cysteine	95.07±0.51	0.172±0.02	0.75±0.03

* p<0.1, significantly different from irradiated control.

Table III— Effect of ascorbic acid, tocopherol and cysteine on the number of sperms and testis volume of mice irradiated with 6.5Gy on the fifth day after oral administration (M±S.E.)

Experimental group	No. of sperms/mm ³		Volume of Testis (mm ³)
	Testis	Epididymis	
Untreated control	527±166.8	718±236	94.39±5.32
Irradiated control	670±104	1015±130	102.25±4.4
Ascorbic acid	702±122	775±97	78.17±4.9***
Tocopherol	742±119	865±200	74.62±4.12****
Cysteine	730±132	587±184*	89.84±5.2*

* p<0.1, *** p<0.005, significantly different from irradiated control.

서는 0.15, 비타민 C 섭취군은 0.18, 비타민 E 섭취군은 0.17로 방사선 조사군보다 다소 높아 신체 장기중 방사선 방어제의 평가에 중요한 지표가 될 수 있음을 알 수 있었다. Linn(1996)¹³⁾ 등에 의하면 체중 및 지라의 무게가 저선량의 ¹³⁷Cs 감마선 전신조사(100cGy 이하)에서 감소하였으나 5cGy에서는 실험기간 중에 실험생쥐에서 분명한 억제 효과가 없음을 보고하여 5 cGy 이상에서 체중 및 지라 무게가 감소함을 나타냄을 알 수 있으나 본 실험에서의 6.5Gy의 조사에서는 실험기간 동안 체중에서는 약간의 감소를, 지라의 무게는 현저한 무게 변화를 보여주었으며 개체를 고려하여 체중으로 relative spleen wt.를 구하여 방사선 조사군과 방사선 방어제 투여군을 비교하면 방사선 방어제에 대한 비교적 정확한 효능을 감지할 수 있음을 알 수 있었다.

또한 고환의 무게를 측정하고 개체마다의 요인을 일률적으로 적용하기 위해 체중을 이용하여 relative testis wt.를 구해본 결과, 정상생쥐의 경우는 0.76이었으며 방사선 조사군은 다소 감소하여 0.73이었으며 그 밖에 씨스테인 섭취군은 0.75, 비타민 E 섭취군은 0.78, 비타민 C 섭취군은 0.79로 약간 높음을 나타내어 이것 역시 방사선 방어제의 평가에 중요한 지표가 될 수 있음을 알 수 있었다.

정자수 및 고환체적 변화 - 고환 및 부고환에서의 정자수 및 고환체적은 Table III과 같다. Table III에서와 같이 정상고환에서보다 방사선 조사군에서 정자수가 약간 증가하는 경향을 보였으며 방사선 방어제 투여군에서는 방사선 조사군보다 정자수가 훨씬 더 증가하는 경향을 보였으며 부고환에서는 방사선 조사군에서 정자수가 상당히 증가하며 방사선 방어제중 비타민 C와 비타민 E 섭취군은 정상생쥐의 부고환에서보다는 약간 증가를 보였으나 씨스테인 섭취군에서는 약간 감소함을 보여주었으며 고환의 체적의 경우에는 방사선

Table IV— Effect of ascorbic acid, tocopherol and cysteine on the antioxidant activity in livers of mice irradiated with 6.5Gy on the fifth day after oral administration (M±S.E.)

Experimental group	Antioxidant activity (MDA μmol/g liver)
Untreated control	18.25±3.75
Irradiated control	33.86±11.4
Ascorbic acid	40.2±14.3
Tocopherol	19.2±2.66
Cysteine	21.25±3.29

조사군은 정상군보다 체적이 늘어나는 경향이 있었으나 방사선 방어제 투여군 모두에서는 정상군의 체적보다 다소 감소하는 경향을 나타내고 있어 방사선 방어제 투여나 방사선 조사에 따른 정자수나 고환체적 변화에 대하여는 증감여부가 일률적인 경향을 보이지 않고 있으나 확실히 방사선에 의해 예민하게 반응함을 나타내고 있음을 알 수 있었다.

간에서의 항산화력 - 항산화력 측정은 TBA(Thio-barbituric acid)법에 의해 간에서의 malondialdehyde의 양을 측정하여 항산화력을 산정한 결과는 Table IV와 같다. 정상군에서는 MDA 18.25±3.75 μmole/liver-g이었으며 방사선 조사군은 MDA 33.86±11.4 μmole/liver-g으로 약간 감소하였으며 비타민 C, 비타민 E 및 씨스테인 섭취군은 각각 40.2±14.3, 19.2±2.66, 21.25±3.29로서 비타민 C의 경우만 방사선 조사군보다 높은 항산화력을 나타내었으며 비타민 E와 씨스테인 섭취군의 간에서의 항산화력에는 정상군과 비슷하여 큰 영향이 없음을 알 수 있었다. Linn(1996)¹³⁾ 등에 의하면 tea infusion 및 plant flavonoid의 방사선 방어효과를 생쥐의 골수와 지라에서 lipid peroxidation의 억제효과를 관찰하여 hydroxyl radical과 같은 free radical쪽에 그들의 scavenging력

Table V—The FACS effects of ascorbic acid, tocopherol and cysteine on leucocytes of BALB/c mice irradiated with 6.5Gy on the fifth day after oral administration

Experimental group	Percentage of Cells		
	T helper cell	B cell	Macrophage
Untreated control	1.94	9.0	6.25
Irradiated control	2.68	14.63	6.66
Ascorbic acid	5.69	13.8	7.56
Tocopherol	2.02	22.36	17.15
Cysteine	5.62	9.32	9.61

에 기여할 지 모름을 암시하여 차, 야채, 과일에 포함된 flavonoid는 인간 음식에서 항산화제로서 중요함을 보고하고 있다. 본 실험에서는 생쥐의 간을 실험대상으로 하여 항산화력을 측정한 결과, 정상군과 실험군간에 현저한 차이는 없이 비슷한 경향을 나타내어 실험군 투여량 및 실험기간 등이 간의 항산화력을 평가할 만한 충분한 자료로 제공되지 못함을 인지할 수 있었다.

지라 면역세포 변화 - 지라는 생체의 조혈 기능(hematopoiesis)의 주요 부위이며 면역세포를 위주로 한 혈구와 혈소판의 저장기관으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 사람에게 있어서 성인의 경우 조혈기능이 대부분 골수에서 일어나지만 태아기나 골수의 비정상적인 확장에 의한 질환이 있을 경우는 지라에서도 조혈작용이 일어난다.¹²⁾ 그러므로 동물에서의 지라는 면역기능과 조혈기능의 실험재료로서 적절히 여겨지고 있다.

본 실험에서는 유세포분석기(FACS)에 의한 비장내의 면역세포 변화를 관찰하였는데 Table V에서와 같다. 방사선을 조사한 경우 대조군에 비해 T helper 세포에서 약간 증가하고 B 세포에서는 상당한 증가를 초래하였으며 대식세포에서는 거의 변화가 없었다. 그밖에 3개의 실험군에서는 일률적이지는 않지만 각각의 세포군에서 방사선조사보다 약간씩 증가를 보여 면역세포에 대한 방사선의 방어효과를 다소 인지할 수 있었다. 즉 비타민 C 섭취군에서는 T helper 세포과 대식세포에서, 비타민 E 섭취군에서는 B 세포와 대식세포에서, 씨스테인 섭취군에서는 T helper 세포와 대식세포에서 방사선 조사군보다 다소 증가하는 경향을 보여 주었다.

이러한 결과는 김¹⁵⁾의 실험결과와 유사한 것으로 가미지황탕, 가미4군자탕, 가미군자지황탕등 한약제를 이용하여 방사선 부작용 억제효과를 관찰한 결과, 가미4군자탕은 T 세포와 T helper 세포의 활성 증가작

용이 있었으며 가미지황탕은 B 세포의 활성 증가작용이 있었으며 가미군자지황탕은 상기의 면역세포 모두에서 효과적인 면역세포 활성증가작용을 나타내어 한약제에 따라 면역세포의 종류가 다르게 활성 증가작용을 나타냄을 보고하여 한약제에 따라 방사선 조사에 의해 지라에서의 면역세포 분포가 각각 다르다는 것을 알 수 있었다.

결 론

방사선 방어제에 대한 생물학적 검색에서 혈액검사, 지라, 고환무게 및 부피, 정자수, 간의 항산화력 및 지라 면역세포를 통해 기존 잘 알려진 비타민 C, 비타민 E, 씨스테인으로 항목검사를 실시한 결과, 여러 항목 검사 중 지라무게/체중을 이용한 상대 지라 무게와 고환무게/체중을 이용한 상대 고환 무게가 비교적 용이하게 방어력을 감지할 수 있음을 알 수 있었으며 그밖에 지라를 이용하여 면역작용에 관여하는 T helper 세포, B 세포 및 대식세포의 분포를 알 수 있는 FACS can이 유용하고 정확한 검색법이 됨을 알 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 과학기술부의 원자력연구개발사업의 일환으로 수행되었습니다.

문 헌

- 1) Durakovic A. : Radioprotective agents in medicine. *Arch. hig. rada. toksikol.* **44**, 331 (1993).
- 2) Khan P. K. and Sinha S. P. : Ameliorating effect of vitamin C on murine sperm toxicity induced by three pesticides(endosulfan, phosphamidon and mancozeb). *Mutagenesis*, **11**, 33 (1996).
- 3) Monget A. L., Richard M. J., Cournot M. P., Arnaud J., Galan P., Preziosi P., Herbeth B., Favier A., and Hercberg S. : Effect of 6 month supplementation with different combinations of an association of antioxidant nutrients on biochemical parameters and markers of the antioxidant defence system in the elderly. *Eur. J. Clin. Nutr.* **50**, 443 (1996).

- 4) el Daly E. S. : Protective effect of cysteine and vitamin E, Crocus sativus and Nigella sativa extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *J. Pharm. Belg.* **53**, 87 (1998).
- 5) 김정천 외 : 임상검사법제요. 서울 고문사. p 242, 249 (1984).
- 6) Ji-Hyeon Lee, Jong Cheol Park and Choi J. S. : The antioxidant activity of Ecklonia stolonifera. *Arch. Pharm. Res.* **19**, 223 (1996).
- 7) Makinodan T., James S. J. : T cell potentiation by low dose ionizing radiation: possible mechanism. *Health Physics.* **59**, 29 (1990).
- 8) Yarin A. A. : Action of ionizing radiation on lymphocytes (inhibition and activation effects). *Immunology.* **5**, 5 (1988).
- 9) Kalechman Y., Albeck M., Oron M., Sobelman D., Gurwith M., Seghal S. M., Sedni B. : Radioprotective effects of the immunomodulator A 101. *J. Immunol.* **145**, 1512 (1990).
- 10) Liebmann J., DeLuca A. M., Epstein A., Steinberg S. M., Morstyn G., Mitchell B. : Protection from lethal irradiation by the combination of stem cell factor and tempol. *Rad. Res.*, **137**, 400 (1994).
- 11) Olden K., Breton P., Grzegorzewski K., Yasuda T., Gause B., Oredipe O. A., Mewton S. A., White S. L. : The potential importance of Swansonine in therapy for cancers and immunology. *Pharmac. Ther.* **50**, 285 (1991).
- 12) Linn I. H., Hau D. M., Chen W. C., and Chen K. T. : Effects of low dose gamma-ray irradiation on peripheral leukocyte counts and spleen of mice. *Chin. Med. J.* **109**, 210 (1996).
- 13) Linn I. H., Hau D. M., Chen W. C., Chen K. T., and Lin J. G. : Effects of glycyrrhizae and glycyrrhizic acid on cellular immunocompetence of gamma-ray-irradiated mice. *Chin. Med. J.* **109**, 138 (1996).
- 14) 성호경 외 : 생리학 제 5판. 의학문화사. 94 (1991).
- 15) 김동희 : 가미지황탕, 가미4군자탕 및 가미군자지황탕의 항종양활성과 방사선부작용 감소효과. 대전대학교 박사학위논문 (1998).