

Effect of Propolis on Blood Components and Tissues of Mouse after Low dose X-ray Irradiation

Tae-Jeong Ji, Byung-In Min¹ and Eul Won Seo^{2†}

Department of Radiological Science, Kaya University, Goryeong 717-802, Korea.

¹*Department of Radiation Applied Engineering, Inje University, Gimhae 621-749, Korea.*

²*Department of Biological Science, Andong National University, Andong 760-749, Korea*

Present study aimed to investigate recovering effect of propolis on blood components and tissues of mouse after low dose irradiation. It is verified that the contents of Fe, Mg, P, Zn and Cu in propolis dosed blood are increased slightly than irradiated blood, however, the contents of Ba and Pb are decreased to one tenth than irradiated blood and the contents of Fe and P are increased to 10% than control group. We consider this result as the propolis acts a role of defence factor minimizing changes of elements caused by irradiation in blood. Among the blood components, Glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) value is increased after the radiation but after dosed with propolis and irradiated the value is decreased, suggesting that propolis as a buffering material against irradiation. After dosed with propolis, a number of spermatogenic cells are lowered in testis tissue, however, nucleus and cytoplasm are clearly observed in spermatogonia, spermatocytes and spermatid cells. And nucleus and membrane of cells in the proximal convoluted tubule of renal tissue are clearly observed. Also, cytoplasm and membrane of surface mucous cells in stomach tissue are appeared in normal which is almost like those of control group. We consider that the propolis used in this study is preventing deformations of cells increasing resistance capacity against irradiation rather than recovering damaged tissues.

Key Words: Propolis, Mineral, X-ray irradiation, Blood component

서 론

일반적으로 체세포에 방사선을 조사하게 되면 표적세포는 직접 이온화 시키거나 유리 라디칼에 의한 간접적인 작용을 통해 세포의 손상이 일어나게 되는데 (Stewart, 1984; Hall, 1999), 사람의 경우 대부분 간접적인 작용에 의해 세포가 손상된다 (Bowen, 1978). 세포는 약 80%가 수분으로 이루어져 있기 때문에 방사선을 조사하였을 경우 방사선은 물 분자와 반응하여 ion radical이 형성되고 생성된 ion radical은 또 다른 물 분자와 반응하여 반응성이 높은 hydroxy radical이 된다 (Robert, 1978; Kim, 1987; Stewart, 1984). 이와 같은 hydroxy radical은 DNA 등의 거대 분자에 산화적 손상을 입혀 DNA 이중나선의 파괴를 초래하게 되며 이러한 결과 방사선에 노출된 세포는 apoptosis 과정을 거치게 된다 (Thompson, 1995). 이러한 일반적인 체세포 외에도 혈액도 방사선에 대한 감수

성이 매우 높은 것으로 알려져 있다. 혈액에는 필수 영양소와 미량원소들도 함유 되어 있는데 이 중 미량원소의 결핍은 각종 질병의 원인이 되고 있다. 미량원소는 인체 내 전기 에너지의 흐름을 원활하게 해주는 기능을 발휘하고 있는데 이것이 결핍되거나 균형의 손상이 일어나면 인체세포의 신진대사가 느려지게 되어 빈혈, 성장장애, 탈모, 피부염, 심부전, glucose intolerance 등의 다양한 증상이 나타나게 된다 (Raynolds et al., 1994; Freund et al., 1979). 따라서 방사선에 민감한 혈액에서도 방사선 조사에 의해 이러한 미량원소의 결핍이나 불균형이 초래될 수 있으며 이에 따라 방사선 치료에 의한 부작용이 일어나기도 한다.

암환자에게 방사선 치료를 하게 되면 숙취나 탈모, 백혈구 감소증 (Kim et al., 2002), 피로, 구토, 소화불량증 등의 치료를 지연시키는 부작용이 나타나고 있다 (Grdina et al., 1985) 이러한 방사선 치료의 부작용을 줄이기 위한 많은 연구가 진행되고 있는데 여러 연구 중 천연물에서 추출한 물질의 방사선 방어효과에 대한 연구가 일부 진행되고 있으며 인삼 추출액은 방사선에 의해 손상된 조혈기관의 회복을 촉진하거나 골수세포의 손상을 막는 것으로 보고 되어 있다 (Tatsuno et al., 1981; Pulatova et al., 1999). 그러나 방사선 방어제로서의

*논문 접수: 2005년 12월 13일

수정재접수: 2006년 3월 2일

†교신저자: 서울원 (우) 760-749, 경북 안동시 송천동, 안동대학교 생명과학과

Tel: 054-820-5462, e-mail: ewseo@andong.ac.kr

천연물 추출액에 대한 연구는 매우 미흡한 실정이다. 이러한 천연물 추출액 중에 프로폴리스 (Propolis)는 꿀벌이 다양한 식물로부터 모아온 수지상 물질과 타액 효소가 혼합되어 있는 것으로 오래 전부터 천연항생물질로 알려져 왔다 (Porkhun et al., 1970; Brumfitt et al., 1990). 프로폴리스는 항산화 효과 (Madarova, 1980; Pascual et al., 1994)와 항균 항염증 작용 (Scifo et al., 2004)이 있으며 방사선 방어제로서 역할을 하는 것으로 알려져 있으나 구체적인 기전에 관해서는 알려진 것이 없다.

따라서 본 연구에서는 질병의 진단과 치료에 사용되고 있는 진단용 X-선 조사에 따른 부작용을 최소화하기 위한 새로운 방어제의 개발을 위하여 천연물 추출액인 프로폴리스가 진단용 X-선에 조사된 mouse의 혈액 성분과 조직의 회복 기능에 미치는 영향을 조사하였다.

재료 및 방법

1. 실험용 mouse 준비 및 방사선 조사

실험동물은 20~26℃로 유지되는 사육실에서 체중 20~25 g의 6주된 BALB/c mouse 12마리를 실험동물로 사용하였다. 이중 4마리는 대조군으로 사용하였고, 4마리는 방사선 조사를 하였으며 나머지 4마리는 propolis를 먹인 후 방사선을 조사하였다. 방사선 조사는 mouse를 case 상자 속에서 마취를 하지 않은 상태로 투시용 방사선 발생장치 (800 mA 150 kVp R/F, Toshiba)를 이용하여 80 kVp 320 mA 0.5 sec (160 mAs)로 조건을 고정 후 1회에 20분간 전신 X-선을 조사하였으며, X-선 조사의 크기는 콜리메터를 사용하여 20 cm×20 cm로 하였으며 초점과 조직과의 거리를 100 cm으로 고정한 후 6일간 6회 (120분) 조사 후 7일에 희생시킨 정상군과 비교하여 실험하였다. 이와 같은 실험을 3회 반복하여 평균값으로 데이터 정리를 실시하였다.

2. Propolis 투여

Propolis는 국내산 버드나무, 참나무, 오리나무, 옻나무에서 얻은 것으로 에틸 알코올에 녹여 교반한 다음 100일 이상 숙성과정을 거친 후 여과 추출한 propolis를 사용하였다. 마우스의 먹이는 사료 100 g당 20 g의 propolis를 섞어 60℃에서 완전 건조 후 사용하였으며 수분섭취는 0.5% propolis가 포함된 식수를 방사선 조사 10 일전부터 자유롭게 섭취토록 하였다.

3. 혈액의 미량원소 분석

혈액은 마우스를 전신마취 후 심장에서 채혈하였다. 혈액 내 미량원소는 유도결합 플라즈마 분광기 (ICP/AES)와 원자 흡수 분광기 (AAS, Spectra A 220-FS)를 사용하여 분석하였다.

4. 혈액 성분의 분석

실험동물에서 얻은 혈액을 3,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 혈장만을 취한 후 혈액분석기 (Hitachi 7600-110/7170)를 이용하여 Albumin, Total protein, GOT, GPT, Total Cholesterol의 함량을 측정하였다.

5. 광학 현미경 조직관찰

진단용 X-선 조사 후 고환, 신장, 위조직을 적출하여 paraffin method에 따라 표본을 제작하였다 (Fujita H and Fujita T, 1988). 조직은 10% FAA (Formalin Acetic Alcohol Solution) 용액에 24시간 고정 후 ethanol을 이용하여 탈수하였고, xylene으로 치환한 후 paraffin block을 만들었다. 표본은 H-E 염색 후 관찰하였다.

결 과

1. Propolis 투여에 의한 혈액 내 미량원소의 변화

혈액 내 미량원소는 K (칼륨), Na (나트륨), S (황), Ca (칼슘), Fe (철), Mg (마그네슘), P (인), Zn (아연), Cu (구리), Rb (루비듐), Mn (망간), Co (코발트), Ni (니켈), Se (셀레늄), Sr (스트로늄), Cs (세슘), Ba (바륨), Pb (납)을 분석하였다. 방사선 조사 전이나 후의 K, Na, S, Cu, Se의 함량은 특이한 변화가 없었으나 Ca, Fe, Mg, P, Zn, Co에서는 대조군 보다 방사선 조사 후 미량 증가하였고 Mn, Sr, Cs는 방사선 조사 후에 대

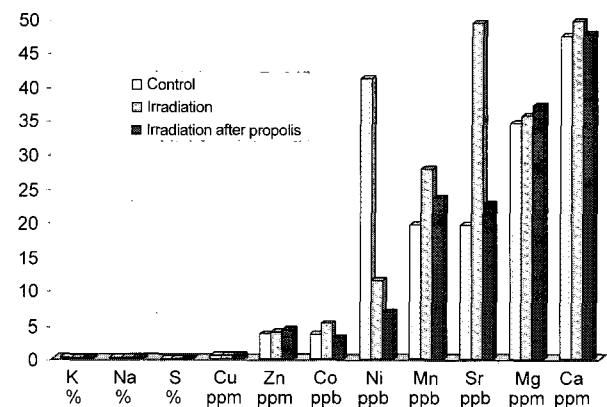


Fig. 1. Changes of element contents in three groups of BALB/c mouse which one is dosed with propolis and then irradiated, another is just irradiated and the other is control group; The contents of K, Na, S and Cu which are major element are not different from the contents of control group and the contents of Co, Mn, Sr and Ca are high remarkably. In a group which is dosed with propolis and irradiated, most contents are not different from the contents of control group, however, the contents of Mg and Zn are higher than the irradiated group. Especially, the content of Sr is increased to 150% and the content of Ni is decreased to one third of control group's.

조군 보다 2배 증가하였다 (Fig. 1). 그러나 Rb, Ni의 함량은 오히려 줄었다. 한편 혈액 내 함량이 비교적 높은 Fe, P의 경우 방사선 조사 후 오히려 함량이 증가하였다 (Fig. 2).

Propolis 투여 후 방사선을 조사한 혈액에서도 K, Na, S, Pb, Ba는 특이한 함량의 차이를 나타내지 않았다. 그러나 Zn의 함량은 약 10% 증가하였고 Cu도 약간 증가하였으며 Rb, Co, Ni은 propolis를 투여한 군이 대조군에 비해 약 15% 정도 함량이 증가 한 것으로 조사 되었다 (Fig. 1). Propolis 투여 후 방사선을 조사한 실험군과 방사선만 조사한 실험군에서 Ca, Mn, Ni, Sr의 함량은 propolis 투여군에서 낮게 나타났으며 Mg, Zn은 높게 나타났다. 또한 Fe, P의 경우 대조군 보다 propolis 투여 후 방사선을 조사한 실험군에서 가장 높은 함량을 나타내었다 (Fig. 2). 유해 원소인 Ba, Pb는 방사선 조사군에서는 대조군에 비해 10배 정도 증가했으나 propolis 투여군에 비해서는 소량 증가한 것으로 확인 되었다 (Fig. 3).

2. 혈액 성분의 분석

혈장 내 알부민의 농도는 대조군에서 1.97 g/dl이었으나 방사선 조사 후나 propolis 투여군에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다 (Table 1). 혈중 총단백질 농도도 대조군과 방사선 조사군 및 propolis 투여군에서 커다란 차이가 나타나지

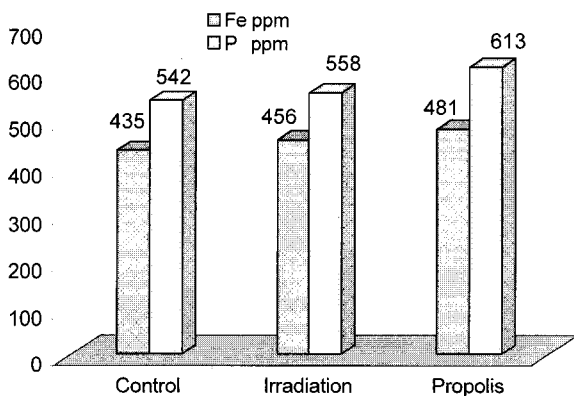


Fig. 2. Comparison with contents of Fe, P in blood of BALB/c mouse; Mineral contents of the group dosed with propolis are the highest and the contents of the group irradiated are higher than the contents of control group.

않았다. 반면 Glutamate Oxaloacetate Transaminase (GOT)는 대조군에 비해 방사선 조사 시 10% 이상 증가하였으며 propolis 투여 후 방사선 조사를 한 실험군에서는 대조군 보다 오히려 낮은 농도를 나타내고 있다. 또한 Glutamate Pyruvate Transaminase (GPT)는 방사선 조사 시 농도가 감소하였으나 propolis 투여 후 방사선 조사 실험군에서 대조군보다 오히려 높게 나타났다. 총콜레스테롤의 함량은 방사선 조사군과 propolis 투여군에서 모두 대조군 보다 훨씬 높은 농도를 함유하고 있는 것으로 나타났다.

3. Propolis가 정소, 신장, 위조직에 미치는 변화

방사선 조사된 세정관 (seminiferous tubules)의 직경은 propolis 투여 후에도 차이가 없었으나 정원세포가 세정관에 불규칙하게 배열되어 있고 정모세포는 염색질과 중심부 인의 위치가 일정하지 않고 거대화 된 것이 관찰되었다 (Fig. 4B). Propolis 투여한 조직에서는 type A 정원세포가 특이하게 작은 것이 관찰되었고 type B 정원세포는 세정관에서 일정하게 관찰되었으며 sertoli cells도 보였다. 간질세포인 leydig cells은 무리를 이루지 않고 일부만 관찰되었다 (Fig. 4C).

방사선을 조사한 신장조직에서는 피질의 근위극세뇨관 (PCT)의 형태가 일정하게 유지되고 있었으며 핵의 수가 대조군에 비하여 적게 관찰되었고 핵막이 깨어져 일정한 모양

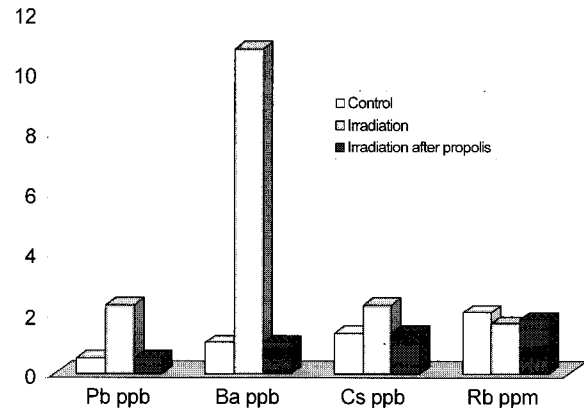


Fig. 3. Changes of noxious elements in three groups of BALB/c mouse; The contents of Pb, Ba, Cs are increased after irradiation. The contents of noxious elements in the group dosed with propolis are not different from the control group's and the content of Rb is not quite different from the control group's as well.

Table 1. Biochemical analysis of blood components in BALB/c mice

	Albumin g/dl .	Total protein g/dl	GOT(AST) IU/L	GPT(ALT) IU/L	Total Cholesterol (mg/dl)
Cotrol	1.97	5.61	156	42	159
Irradiation	1.91	5.53	171	35	198
Irradiation after propolis	1.92	5.52	146	65	191

* Each value is mean \pm SE of 3 experiments



Fig. 4. Light micrographs of seminiferous tubules stained by H-E technique in BALB/c mouse testis; (A) Testis tissue of normal Balb/c mouse (B) Testis tissue of irradiated BALB/c mouse; A number of spermatogenic cells are lowered in seminiferous tubule and observed irregularly. Some spermatocyte membranes are enlarged (S1) and some spermatogenic cells are changed into the vacuole (S2). And spermatid cells in abnormal figure are observed (S3). (C) Testis tissue of BALB/c mouse dosed with propolis and irradiated; A number of spermatogenic cells are lowered, however, nucleus and cytoplasm is clearly observed in spermatogonia, spermatocytes and spermatid cells. Ser; Sertoli cells, S1; Primary Spermatocytes, S2; Type a spermatogonia, S3; Type b spermatogonia, S4; Spermatids, Ld; Leydig cell.

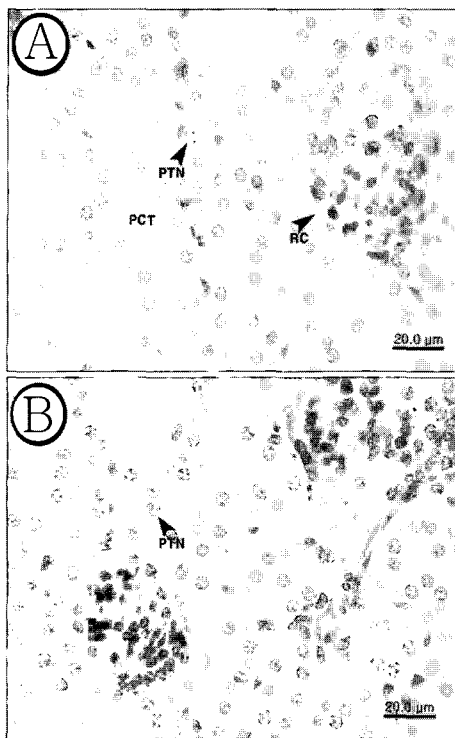


Fig. 5. Light micrographs of renal cortex stained by H-E technique in BALB/c mouse; (A) Renal cortex of irradiated BALB/c mouse; Vacuolation (PTN arrow) of some cell's nucleus is observed in the proximal convoluted tubule and membrane of tubule is indistinctly observed. (B) Renal cortex of Balb/c mouse dosed with propolis and irradiated; Nucleus and membrane of PTC are clearly observed (PTN arrow). PCT; proximal convoluted tubule, DCT; distal convoluted tubules.

을 하지 않고 불규칙하게 관찰되었다 (Fig. 5A). Propolis를 투여한 신장조직에서는 PCT속의 핵이 선명하게 관찰된 것을 확인할 수 있었다 (Fig. 5B).

방사선을 조사한 위조직의 경우 표면 점막세포가 거대화



Fig. 6. Light micrographs of stomach tissue stained by H-E technique in BALB/c mouse; (A) Surface mucous cells in stomach tissue of irradiated BALB/c mouse; Membrane of surface mucous cells are irregular and vacuolations of some cells are observed (N). (B) BALB/c mouse dosed with propolis and irradiated; Cytoplasm and membrane of surface mucous cells are normal. SM; Surface mucous cell.

되고 핵이 불규칙하게 관찰되었고 parietal cell에서는 일부 세포에서 세포질이 두꺼워진 것으로 보였으며 (Fig. 6A), propolis를 투여한 위조직의 표면 점막세포에는 특이한 변화가 없었고 parietal cell 중 일부 세포의 세포질이 두꺼워진 것을 관찰할 수 있었다 (Fig. 6B).

고 찰

미량원소의 함량이 결여되거나 불균형해지면 사람은 많은 질병에 걸리게 된다. 미량원소는 체내에서 각기 독특한 기능을 나타내는데 Ca은 뼈와 치아의 성분을 이루며 혈액응고에 필요하며, P은 발육불량, 구루병, 남자의 성기능 장애, 신경 및 뇌기능 장애를 주며, Mg은 부족 시 혈관확장, 단백질 대사 장애, 부정맥, 심장발작 등을 일으키고 Zn은 불임증이나 전립선비대증 당뇨병 탈모증을 유발한다 (Burtis and Ashwood, 1999). 또한 최근에는 Si가 노화현상과도 관련된 보고가 있으며, Ge은 산소결핍에 의한 각종 성인병을 발생시키고 Na은 부종이나 위암, 위궤양을 유발한다고 알려져 있다 (Rinstad et al., 1993; Hinks et al., 1987; Di Toro et al., 1987). 이와 같이 체내 미량원소는 생명현상에 매우 중요한 각기 다양한 기능을 나타내고 있지만 방사선 조사에 따른 미량원소의 변화와 이에 따른 부작용에 관한 연구는 거의 없는 실정이다.

본 연구에서 진단용 방사선을 이용하여 혈액의 미량원소의 함량에 대한 변화를 조사해 보면 방사선 조사 후 미량원소의 함량에 변화가 있음을 확인하였다. 주요 원소인 K, Na, S의 함량에는 뚜렷한 변화가 없었으나 Ca, Fe, Mg, P, Zn, Mn, Co, Sr은 대조군에 비해 함량이 증가 되었다. 유해원소인 Ba, Pb의 함량은 대조군에 비해 방사선 조사 후에 증가하였다. 즉 방사선 조사로 인해 체내 미량원소 함량의 변화가 나타나고 있고 이러한 사실은 방사선 조사에 따라 인체는 부분적으로 미량원소 함량의 불균형을 초래하여 질병 등과 같은 부작용을 유발할 가능성을 내포하는 것으로 사료된다.

방사선 조사에 따른 부작용은 결국 치료 본래의 목적보다 다른 질병을 유발하는 요인이 될 수 있기 때문에 방사선에 대한 천연물 완충제의 개발이 시급한 실정에 있다. Chun과 Chang (1993)은 생쥐에 감마선을 조사한 후 홍삼 추출물을 투여하여 생쥐 간에서 각종 효소의 활성도를 측정하였으며, Kim 등 (1994)은 홍삼이 생쥐 간의 항산화 억제제와 지질과산화에 미치는 영향을 연구한 바 있다. 본 연구에서도 천연 항생물질로 알려진 propolis를 먹인 후 방사선을 조사한 혈액에서는 방사선만 조사하였을 때 보다 Fe, Mg, P, Zn, Cu의 함량은 미량 증가되나 유해원소인 Ba, Pb의 함량은 방사선 조사 군에 비해 10배 정도 낮아졌으며 Fe, P의 함량은 대조군에 비해 10% 증가하는 것으로 확인 되었는데 이러한 결과는 propolis가 부분적으로 방사선 조사에 따른 혈액 내 미량원소의 변화를 최소화해주는 완충제로서의 역할을 하는 것으로 생각된다.

일반적으로 방사선 조사 후에는 혈액 내 적혈구, 백혈구 및 혈소판의 수가 감소되며 혈액 성분의 양적 변화도 초래되지만 (IAEA, 1967; Kim et al., 2002), Kim (1991)은 홍삼의

추출물은 방사선 조사 후 ACP, ALP, GOT, GPT의 활성 회복에 효과가 있다고 보고한 바 있다. 본 연구에서 혈액 내 알부민과 총단백질의 양은 방사선 조사 후와 프로폴리스 투여 후에도 거의 차이가 없었으나 GOT는 방사선 조사 후 수치가 증가하였으나 propolis 투여 후에는 감소하는 것으로 보아 propolis가 방사선에 대한 완충 역할을 하는 것으로 생각된다.

일부 방사선에 민감한 조직에서는 방사선 조사 후에 세포의 손상이 나타나는데 정소의 경우 type A에서 B로 진행하는 정원세포는 방사선에 대한 감수성이 매우 높아 세포의 형태적 변화가 초래된다 (Oakberg, 1995). 위조직의 경우 표면 원주세포가 방사선에 대한 감수성이 가장 민감하여 방사선에 의해 불규칙한 형태를 보이고, 수명은 짧아지며, 위산을 분비하는 벽세포와 펩시노겐을 분비하는 주세포에서 저항성을 나타낸다 (Minami, 1977; Stenberg, 1980). Zaldvar 등 (1968)은 소장은 방사선에 가장 민감한 조직으로 방사선에 의한 폐사가 가장 빠르게 진행된다고 한 바 있다. 그러나 방사선에 대한 감수성이 비교적 낮은 신장조직의 경우에도 Co⁶⁰으로 330R 조사했을 경우 네프론의 수가 반으로 줄어들며, 피질의 수입모세혈관이 멍쳐지는 것과 같은 조직의 손상이 일어나는 것으로 보고 되고 있다 (Eisenbrandt and Phemister, 1977). 본 연구에서도 프로폴리스 투여 후에는 정소조직의 정자형성 세포의 수는 줄었으나 정원세포, 정모세포, 정세포의 핵과 세포질이 선명하게 관찰되었으며 신장조직의 근위 세뇨관의 핵과 막이 선명하게 관찰되었다. 또한 위조직의 표면 점액세포도 프로폴리스 투여 후에 대조군과 비슷하게 세포질과 막이 정상적으로 관찰되었다. 이러한 결과로 보아 본 연구에 사용된 프로폴리스는 방사선에 의한 손상된 조직을 원래 상태로 회복시키기 보다는 방사선에 대한 저항성을 키워 세포의 형태적 변형을 막아주는 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Bowen EK. Basic Radiological Physics: Philip Rubin, Clinical Oncology, 5th ed, 1978. pp 290-295. Rochester, Published by the American Cancer Society. NY, USA
- Brumfitt W, Hamilton-Miller, Franklin I. Antibiotic activity of natural products: 1. Propolis Microbios. 1990. 62: 19-22.
- Burtis CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. 1029-1055.
- Chun C, Chang JC. Kor J Ginseng Sci. 1993. 17: 29.
- Di Tore R, Galdo Capotorti M, Gialanella G, Miraglia del Giudice M, More R, Perrone L. Zinc and copper status of allergic children. Acta Paediatr Scand. 1987. 76: 612-617.
- Eisenbrandt DL, Phemister RD. Radiation injury in the neonatal canine kidney I. pathogenesis. Lab Invest. 1977. 37: 437-446.

- Freund H, Atamian S, Fischer JE. Chromium deficiency during total parenteral nutrition. *JAMA* 1979. 241: 496-498.
- Fujita H, Fujita T. *Textbook of Histology*, 1988 pp 1-9. Igaku-Shoin Ltd, Tokyo.
- Grdina DJ, Nagy B, Hill CK, Wells RL, Peraino C. The radioprotector WR1065 reduces radiation-induced mutations at the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase locus in V79 cells. *Carcinogenesis* 1985. 6: 929-931.
- Hall J, Angele S. Radiation, DNA damage and cancer. *Mol Med Today*. 1999. 5: 157-164.
- Hinks LJ, Young S, Clayton B. Trace element status in eczema and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 1987. 12: 93-97.
- IAEA. Effects of ionizing radiations on the haematopoietic tissue. IAEA 1967. Vienna.
- Kim DJ, Chang CC. The Effect of Red Ginseng Extract on Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Peroxidation of the kidney in γ -Postirradiated Mice. *Ko J Ginseng Sci*. 1994. 18: 25-31.
- Kim JY. *Basic Radiobiology*, 1987. pp 55-85. Ryo Moon Gak, Korea.
- Kim SH, Kim SR, Lee HJ, Lee YS, Kim TH, Ryu SY, Jo SK. Effects of Whole-body gamma-irradiation on the perioheral blood of ICR mouse. *Kor J Vet Res*. 2002. 42: 183-190.
- Madarova L. Antibacterial properties of propolis. *Cesk Stomatol*. 1980. 80: 304-307.
- Minami A. Histological changes in the canine stomach following massive electron beam irradiation. *Strahlentherapie* 1977. 153: 415-422.
- Montaser A, Golightly DW. *Inductively Coupled Plasma (ICP) Emission Spectroscopy*. 1992. VCH Publishers, Inc.
- Oakberg EF. Density and time of degeneration of Spermato-genic cells irradiation in various stages of maturation in the mouse. *Radiat Res*. 1995. 2: 369-391.
- Pascual C, Gonzalez R, Torricella RG. Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. *J Ethnopharmacol*. 1994. 41: 9-13.
- Porkhun FT, Borovaia Ala. Bactericidal effect of propolis and its use in clinical practice *Voen Med Zh*. 1970. 9: 65-66. Russian.
- Pulatova MK, Sharygin VL, Todorov IN. The activation of ribonucleotide reductase in animal organs as the cellular response against the treatment with DNA-damaging factors and the influence of radioprotectors on this effect. *Biochim Biophys Acta*. 1999. 1453: 321-329.
- Raynolds AP, Kiely E, Meadows N. Manganese in long term pediatric parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1994. 71: 527-528.
- Rinstad J, Kildebo S, Thomassen Y. Serum selenium, copper and zinc concentrations in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1993. 28: 605-608.
- Robert Sutherland. *Basic Principles of Radiation Biology*, in: Philip Rubin, *Clinical Oncology*, 5th ed, New York,; Rochester Co, Published by the American Cancer Society, 1978. 296-314.
- Scifo C, Cardile V, Russo A, Consoli R, Vancheri C, Capasso F. Resveratrol and propolis as necrosis or apoptosis inducers in prostate carcinoma cells. *Oncol Res*. 2004. 14: 415-426.
- Stenberg B, Risberg B, Peterson HI. Irradiation and gastro-intestinal fibrinolysis: an experimental study in the rat. *Eur J Clin Invest*. 1980. 10: 139-141.
- Stewart C, Bushong. *Radiologic Science for Technologist*. 1984. pp 425-504. Mosby Co, USA.
- Tatsuno I, Takeda I, Yamazaki T, Kamei T, Hattori, Ito H. Total body irradiation with linear accelerator for bone marrow transplantation in acute leukemia and lymphosarcoma (author's transl). *Rin Sho Hoshasen*. 1981. 26: 955-960.
- Thompson JA, Wlesner GL, Sellers TA, Vachon C, Ahrens M, Potter JD, Sumpmann M, Kersey J. Genetic services for familial cancer patients: a survey of National Cancer Institute cancer centers. *J Natl Cancer Inst*. 1995. 87: 1446-1455.
- Zaldvar R. Sequence of histopathologic event in the rat bowel after localized X-irradiation and urethan. *Strahlentherapie* 1968. 135: 241-249.