

Propolis가 토끼의 全層 皮膚 創傷治癒에 미치는 影響

鄭成一 · 姜成秀 · 趙成九* · 崔錫和¹

충북대학교 수의과대학 및 동물의학연구소, *충북대학교 농과대학

Effect of Propolis on Healing of Full-thickness Skin Wound in Rabbits

Seong-II Joeng, Seong-soo Kang, Seong-koo Cho* and Seok-hwa Choi¹

College of Veterinary Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine,

*College of Agriculture, Chungbuk National University, 361-763, Korea

ABSTRACT : The effects of vaselin, silver sulfadiazine and propolis on healing of full-thickness skin defects were evaluated in rabbits. Two wounds measuring 2×2 cm were created bilaterally (4 wounds/rabbit) on the dorsolateral aspect of the trunk of 17 New Zealand white. Wound treatments were evenly distributed 4 sites, using a Latin square design. Treatments evaluated were: vaselin (group A), silver sulfadiazine (group B), 5% propolis (group C) and 10% propolis (group D). On days 3, 7 and 14, mean percentage of wound contraction and mean percentage of total wound healed in group D exceeded those wounds in groups A, B, and C. On days 21 and 28, mean percentage of wound contraction in group D were significantly higher than those of groups B and C, but were not higher than that of group A. Microscopically fibrosis and epithelialization were noticed on days 14 and 28 after wounding in all group. Rates of fibrosis of collagen fiber and epithelialization of groups C and D were exceeded those of groups A and B. All wounds in all group achieved 100% healing during the 28-day study period. Results indicate that use of propolis as wound ointment on full-thickness skin wounds in rabbits increase rate of healing.

Key words : propolis, skin wound, healing, rabbits

서 론

Propolis란 식물의 표피에서 일벌들이 수집한 점성(黏性)의 수지상(樹脂狀) 물질로 bee glue, bee wax, vitamin P 및 봉고(蜂膠) 라고도 한다. 이는 식물의 꽃이나 잎, 그리고 수목들의 성장점(若芽, bud)을 보호하기 위해 생성한 물질과 나뭇가지의 껍질 등이 상처가 나서 벗겨진 부위에 미생물로 부터의 오염을 막기 위하여 분비한 보호물질인 수지(resin)들을 꿀벌들이 모아다가 육아봉의 대시선에서 만들어 낸 타액의 효소와 혼합하여 만들어진 교상(膠狀) 물질이다^{12,28}. 이들 교상물질에는 미생물을 방어하는 항생물질이 있다²².

꿀벌들이 수집해 온 propolis는 봉상(蜂箱)의 출입구와 외부와의 틈새 등에 진하게 발라놓아 기후의 변화에 대비하고 외부로부터 유해 미생물의 침입을 철저히 차단하며 소비(巢脾) 축조용 밀납의 점도를 높여

주어 소비를 견고하게 해주며 특히, 여왕벌이 산란하기 전에 미리 소비(巢房) 표면에다 넓게 발라놓아 알과 유충 및 왕유(王乳, royal jelly)를 유해한 미생물들로부터 보호하여 안전하게 키우는데 이용한다¹⁰.

Propolis의 조성은 양봉장 주변의 수목류에 따라 다소 차이는 있지만 플라보노이드류, 페놀류 그리고 에스테르를 함유한 수지류가 45-55%, 봉랍과 지방산이 약 25-35%, 정유(essential oils)가 10%, 16개의 아미노산으로 구성된 단백질을 함유한 화분(pollen)이 5%로 구성되어 있다. Propolis의 주 성분은 flavonoids와 phenolics인데, propolis내에는 20-30여 종의 농후한 형태의 flavonoids가 함유되어 있으며 이중 특정 성분이 특히 암이나 바이러스 등에 효과가 있는 것으로 알려져 있다²⁸. 이외에도 항염 작용, 항균 작용, 항산화 작용 및 항기생충 작용 등이 있다^{1,19}.

창상에는 전신적인 상태, 비타민 결핍 또는 과잉 섭취, 투여 혹은 도포되는 약제 등이 영향을 주며¹⁶ 저단백혈증, 빈혈 그리고 요독증일 때는 창상 치유가 지연되고, 코티손 제제와 비타민 E의 동시 처치시에는

¹Corresponding author.

창상치유를 지연시키며 비타민 A의 투여는 창상치유를 촉진시킨다¹⁹.

본 연구에서는 토끼의 배측부 피부를 정사각형으로 절개 및 박리하여 유발한 전층 피부 창상에 propolis 연고제를 도포하여 피부 창상의 창상 연축율과 창상 재생피화율, 창상 치유율, 창상부위의 병리조직학적 검사를 하였다.

재료 및 방법

공시 동물과 실험군 배치

임상적으로 건강하다고 판정된 생후 3개월령의 체중 2.2 ± 0.1 kg인 New Zealand White 토끼 17마리를 1주일간 실험환경에 적응시킨 후 실험동물로 공시하였다. 실험기간동안 토끼용 펠릿사료(삼양사료)와 깨끗한 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다.

실험군은 silver sulfadiazine을 도포하는 군과 5% propolis를 도포하는 군, 10% propolis를 도포하는 군과 vaselin을 도포하는 대조군으로 분류하였다.

창상유발

토끼를 보정틀에 복와자세로 보정한 후 배부의 피모를 전모하고 xylazine HCl(림폰, 5 mg/kg, 한국바이엘)을 근육으로 주사하여 전마취시킨 후 ketamine HCl(케타라, 50 mg/kg, 유한양행)을 근육으로 주사하여 전신마취를 유도하였다. 마취된 토끼 배부의 정중선을 중심으로 5 cm의 간격으로 좌상, 좌하, 우상, 우하부에 4개의 정사각형(20×20 mm)을 그린 후 정사각형 선을 따라 피부의 피하층까지 절개하고 피하조직을 둔성 분리하여 피부의 전층을 제거하여 전층 피부창상을 유발하였다. 창상에 염증을 가중시키기 위해서 생명공학연구소(KCTC)의 유전자은행에서 분양 받은 *Staphylococcus aureus subsp aureus*(KCTC 1621)를 이용하여 3대이상 연속 계대한 후, 37°C에서 24시간 배양하여 단일집락을 취하여 nutrient broth에 접종하고, 5×10^7 cfu/ml의 농도로 조절하여 멸균면봉으로 창상부에 도포하였다.

실험약물 및 투여

실험에 이용한 propolis는 1999년 5월에 충북 청주의 서양종 꿀벌 (*Apis mellifera ligustica*)의 봉상에서 채취한 것으로, 70% 에탄올에 용해시켜 일차적으로 추출한 후 여기에 멸균증류수를 1:1로 혼합하고 일정기간 침전시킨 후 filter paper (Whatman No. 2)에 여과시켜 잔유물을 제거하고 순수한 propolis를 추출

하였다²⁰. Propolis 연고는 vaselin(성광제약)을 가제로 하여 propolis를 각각 5%와 10%를 첨가하여 propolis 연고를 제조하였다.

실험 약품은 멸균 면봉을 이용하여 매일 1회씩 28일동안 5% propolis와 10% propolis 그리고 silver sulfadiazine(Silvadene[®], 동화약품)의 연고 0.5 g을 창상부위에 각각 도포하였고, 대조군에는 vaselin(성광제약) 0.5 g을 창상 부위에 도포하였다.

창상부 면적측정

창상부의 면적은 창상 유발 후 Ramsey 등¹⁷의 방법에 따라 0일, 3일, 7일, 14일, 21일 그리고 28일 째에 측정하였다. 측정은 토끼를 보정틀에 보정한 다음, 멸균된 투명 polyethylene film을 사용하여 창상부위에 대고 가는 유성펜으로 정상조직과 창상의연, 창상내 상피화되지 않은 창상부의 외곽선을 그린 후 각각의 film을 Scanner(Power Scan 1200S⁺, Acer Peripherals Inc., Taiwan)에서 확대한 후 창상의 외연 면적과 창상부의 면적을 측정하였다.

창상 치유 효과

창상연축 면적은 창상유발 직후의 최초의 창상 외연 면적(W_0)에서 측정일별 연축된 창상외연 면적(W_i)을 제하여 구하였다($W_0 - W_i$). 창상 재생피화 면적은 측정일별 창상외연 면적(W_i)에서 측정일별 창상부 면적(U_i)을 제하여 구하였고, 재생피화 면적은 창상유발 후 7일 째부터 측정하였다($W_i - U_i$).

창상 치유면적은 최초의 창상외연 면적(W_0)에서 각 측정일별 창상부 면적(U_i)을 제하여 구하였다($W_0 - U_i$). 창상치유의 효과 비교는 각각의 측정된 면적을 이용하여 창상 연축율과 창상 재생피화율, 창상 치유율로 나누어 다음과 같은 공식을 사용하여 계산하고 각각 처치군 간의 창상 치유효율을 비교하였다.

$$\text{창상 연축율}(\%) = 100 \times ((W_0 - W_i) / W_0),$$

$$\text{창상 재생피화율}(\%) = 100 \times ((W_i - U_i) / W_0),$$

$$\text{창상 치유율}(\%) = 100 \times ((W_0 - U_i) / W_0)$$

창상치유가 완전하게 이루어진 것은 창상부 면적이 '0'이 되고, 창상 치유율이 100%인 시점으로 하였다.

병리조직학적 검사

창상유발 14일째와 28일째에 토끼를 도살한 후 창상부의 조직을 절취하여 10% 중성 포르말린액으로

고정한 후 파라핀으로 포매하고 5 μm로 절편하여 조직표본을 제작하였다. 조직은 hematoxylin과 eosin으로 염색하였고 광학현미경으로 조직을 관찰하였다.

교원섬유의 생성율은 Masson's trichrome으로 3중 염색하여 청색으로 염색되는 교원섬유를 관찰하고, 횡 단면을 scanning한 후에 image analysis (Image-Pro Plus, 미국)를 이용하여 교원섬유의 염색된 면적과 전체 면적을 산출한 후 교원섬유의 생성면적을 전체 면적에 대한 백분율로 구하였다.

통계처리

각 처리군의 창상치유 면적과 창상 연속율, 창상 재상피화를 및 창상 치유율에 대한 평균과 표준편차를 구한 후 이에 대한 유의성은 Student's t-test로 검정하였다.

결 과

창상면적 변화

창상 외연의 면적은 5% propolis 도포군에서는 창상유발 3일 째에, 10% propolis 도포군에서는 창상유발 3일, 7일 그리고 14일 째에 대조군보다 감소하였다 (Table 1).

비상피화 육아조직의 면적은 silver sulfadiazine 도포군은 대조군에 비하여 별 다른 변화는 없었지만 5% propolis 도포군은 창상유발 3일 째에 감소하였고, 10% propolis 도포군은 창상유발 3일과 7일 째에 감소하였다 (Table 2). 모든 실험군들은 창상 유발 28일 후에 완전히 치유되었다.

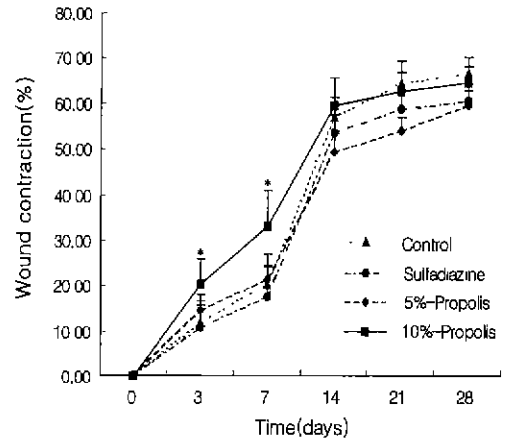


Fig 1. Mean percentage of wound contraction for each treatment group. * p<0.01

Table 1. Changes of area within outer wound border after treatment

Group	Days after treatment					
	0	3	7	14	21	28
Control	448.79 ± 15.23	394.48 ± 16.24	357.93 ± 21.23	192.49 ± 19.48	159.68 ± 21.54	149.40 ± 16.56
Silver-sulfadiazine	450.93 ± 27.77	402.09 ± 30.49	370.67 ± 23.47	209.21 ± 19.62	185.12 ± 16.19	176.70 ± 14.22
5%-propolis	439.67 ± 33.79	371.24 ± 29.96*	343.21 ± 32.44	222.12 ± 18.02	199.28 ± 16.32	175.55 ± 14.67
10%-propolis	437.68 ± 24.98	348.01 ± 23.46*	291.60 ± 29.61*	176.54 ± 22.79*	163.18 ± 15.74	154.22 ± 12.88

Data are expressed as mean±S.D.

Significant differences of marked data were evident with control. * p<0.05

Table 2. Changes of area in unepithelialized granulation tissue within wound area after treatment

Group	Days after treatment					
	0	3	7	14	21	28
Control	448.79 ± 15.23	394.48 ± 16.24	244.06 ± 25.48	61.46 ± 22.07	20.36 ± 12.56	0
Silver-sulfadiazine	450.93 ± 27.77	402.09 ± 30.49	246.18 ± 24.46	62.12 ± 20.28	18.97 ± 13.21	0
5%-propolis	439.67 ± 33.79	371.24 ± 29.96*	245.88 ± 33.83	80.52 ± 29.96	46.60 ± 15.96	0
10%-propolis	437.68 ± 24.98	348.01 ± 23.46*	206.97 ± 25.00*	61.02 ± 17.00	19.61 ± 9.79	0

Data are expressed as mean±S.D.

Significant differences of marked data were evident with control. * p<0.05

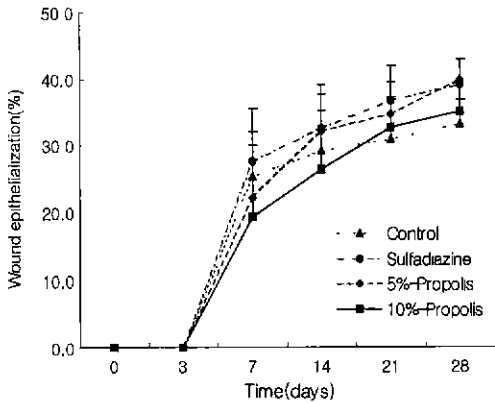


Fig 2. Mean percentage of wound epithelialization for each treatment group.

창상 연속물의 비교

Propolis 도포군들은 창상유발 3일째와 7일째에 다른 군들 보다 높은 창상 연속율을 보였다. 10% propolis 도포군의 창상 연속율은 창상유발 3일과 7일째에 대조군보다 높았으며, silver sulfadiazine 도포군에 비해 창상 치유 전기간에 걸쳐 높은 결과를 보였다 (Fig 1).

창상 재생피화율의 비교

Silver sulfadiazine 도포군이 가장 재생피화율이 높았으며, propolis 도포군들은 창상유발 14일 후부터 다른 군들 보다 창상 재생피화율이 증가하였으며, 5% propolis 도포군과 10% propolis 도포군은 각각 창상유발 14일째와 28일째에 대조군보다 높은 재생피화율을 보였다 (Fig 2).

창상 치유율의 비교

창상 치유율은 10% propolis 도포군이 창상유발 3일째와 7일째에 대조군보다 많이 치유되었으며, 창상유발 14일 후부터 대조군과 실험군들 간에 유의적인 차이는 인정되지 않았다 (Fig 3).

교원섬유 생성을 비교

교원섬유 생성율은 창상유발 14일째에 10% propolis 도포군과 5% propolis 도포군은 대조군과 silver sulfadiazine 도포군보다 더 높은 생성율을 보였다. 창상유발 28일째에는 10% propolis 도포군, 5% propolis 도포군 및 silver sulfadiazine 도포군이 대조군보다 약 30%정도 더 높은 교원섬유 생성율을 보였다 (Fig 4).

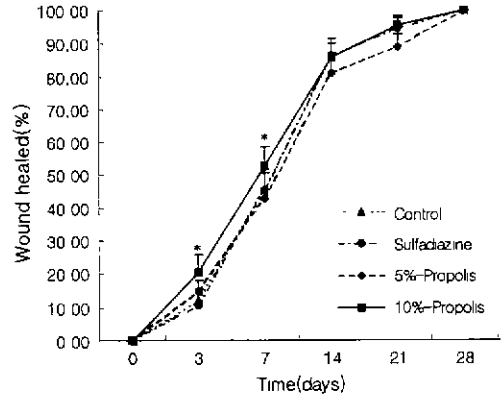


Fig 3. Mean percentage of wound healed for each treatment group. * p<0.01.

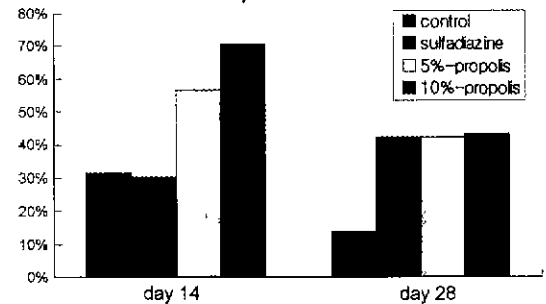


Fig 4. Percentages of collagen fiber area in connective tissue of wound skin after therapeutic drugs administration.

상피조직과 결합조직의 형성 비교

창상유발 14일째에는 실험군 간에 큰 차이가 없었으나 28일째에 수복된 상피층은 10% propolis 도포군이 대조군에 비해 두껍게 형성되었으며 상피의 형태는 대조군, 5% propolis 도포군 그리고 sulfadiazine 도포군보다 표면이 부드럽고 상피층의 두께가 일정하며 진피층의 형성도 10% propolis 처치군이 대조군에 비해 조직간격이 더 치밀하고 땀샘과 모낭 등이 형성되었다 (Fig 5).

창상유발 후 14일째에는 10% propolis 도포군이 대조군에 비해 조직형성 층이 두껍고 조직이 치밀하며 일정한 방향으로 가지런하게 생성되었다 (Fig 6). 28일째에는 propolis 도포군들이 타 처치군에 비해 조직이 치밀하고 피하내 구조물들이 원상태 가까이 수복되었고, 교원섬유가 생성된 부분은 파랗게 염색되었는데(점선으로 둘러싸인 부분) 10% propolis 도포군이 타 처치군들보다 더 많이 생성되었다 (Fig 7).

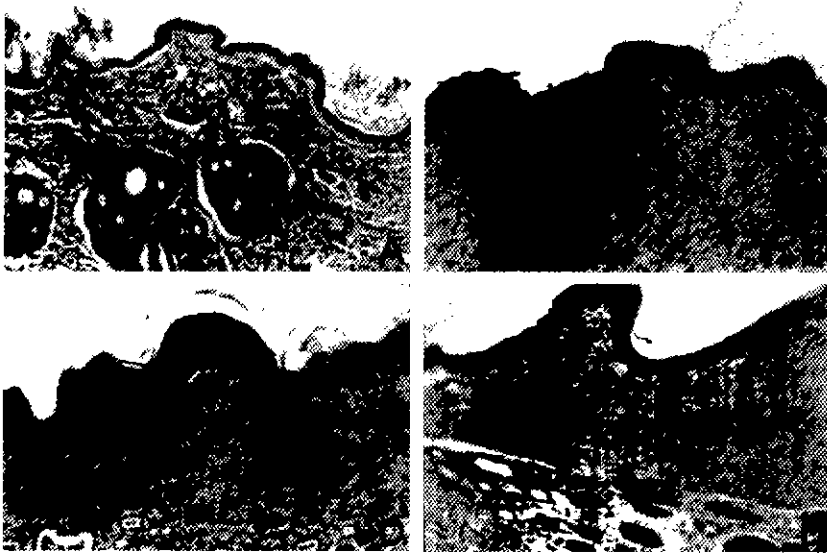


Fig 5. Light microscopical findings of the skin of rabbits on day 28 treated with vaselin (A), sulfadiazine (B), 5% propolis (C), and 10% propolis (D) The thickness of epithelia at B, C and D were thicker than this at A. Connective tissue of D is most clear than those of others. H&E stain, $\times 100$.

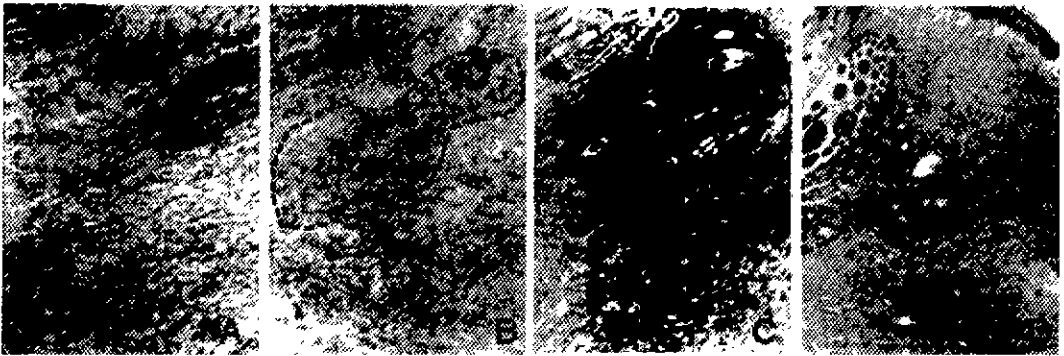


Fig 6. Light microscopical findings of the skin of rabbits on day 14 treated with vaselin(A), sulfadiazine(B), 5% propolis(C), and 10% propolis(D). Connective tissues and collagen fibers of C and D were more compact than those of A and B. Area of collagen fiber is expressed by surrounding of dot line. Masson's Trichrome, $\times 100$.

고 찰

창상치유 과정에는 크게 염증기와 수복기로 나눌 수 있으며 염증기를 단축시킴으로써 창상치유를 촉진시킬 수 있다¹⁶. 염증기를 단축시킬 목적으로 창상 초기에 항균제와 소독제를 이용하고 있으나 이를 과잉 또는 장기간 적용시 상피화 및 섬유아세포의 출현을 억제시킬 수 있으며, 소독제는 창상치유를 지연시키고 항균제는 제제에 따라 그 효과가 다르다²¹.

소독제는 povidone iodine과 chlorhexidine이 많이

이용되고 있으며 이들은 창상 초기에는 창면에 존재하는 세균을 박멸하는 데는 효과가 있지만 식염수에 비하여 창상연축 정도가 억제되고²¹ 창상치유에는 효과가 없거나 나쁜 영향을 준다^{10,29}.

항균 연고제로 bacitracin, neomycin 및 polymixin 합제는 항균작용 외에 창상의 수복기에 재상피화를 촉진한다⁷. Silver sulfadiazine은 광범위한 항균효과 뿐만 아니라 항진균 작용도 있어 일반 외상 및 화상에 많이 사용되고 있으며^{3,7}, 재상피화 작용은 촉진되지만 창상 치유를 지연시킨다²⁷. Nitrofurazone과 gentamicin

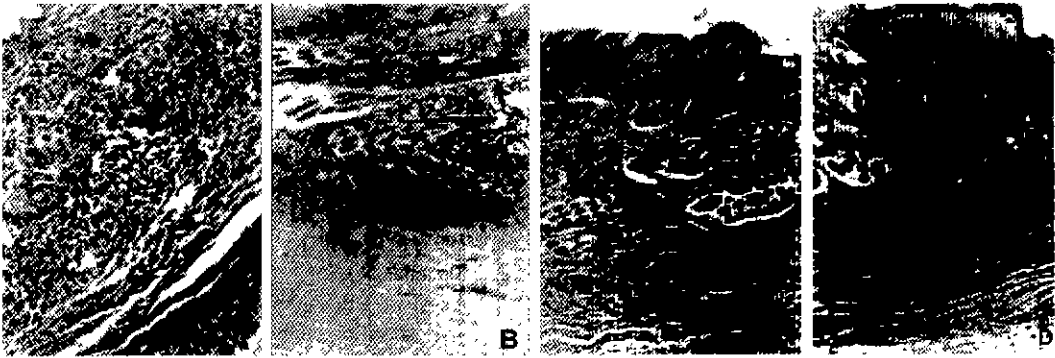


Fig 7. Light microscopical findings of the skin of rabbits on day 28 treated with vaselin(A), sulfadiazine(B), 5% propolis(C), and 10% propolis(D). The thickness of connective tissues at C and D were more than those at A and B. Masson's Trichrome, $\times 100$.

도 창상치유를 지연시킨다⁴. 창상치유에 영향을 미치는 요인으로 사용되는 기제를 들 수 있는데 많이 사용되고 있는 petrolatum은 조제방법과 물리적인 성질에 따라 크게 달라지는데 petrolatum은 창상치유 기간을 약 17%정도 지연시키거나^{2,23} 창상치유에 영향을 주지 않는다². 본 연구에서는 silver sulfadiazine 도포군의 창상연축율은 낮았으나 상피화율은 타 처치군들에 비해 높은 증가율을 보였는데 이러한 결과는 여러 창상 치료제를 이용한 창상치유 효과에 대한 보고²⁶와 서로 일치되는 소견이었다.

Propolis는 항균작용^{8,13,18}과 항염작용, 항백혈구 함유 작용, 항암작용, 면역조절 기능에 강력하게 작용하며¹⁵, 항산화 효과도 있다^{1,2,25}. Propolis는 국소 화농부의 치유²⁴, 랫드의 각막상피의 창상¹⁴ 및 피부창상의 상피수복¹¹을 촉진시키고 골절에는 골재생을 촉진하여 회복기간을 반으로 단축시킨다²⁰. 마취효과는 lidocaine과 동일하며 국소 진통작용은 procaine의 10배이다¹⁵. 본 연구에서 propolis가 창상면에 존재하는 세균성 병원균에 항균작용으로 타 처치군들에 비해 창상 치유율이 창상유발 3일째에서 7일째까지 propolis 도포군들이 실험제 도포군보다 더 좋은 결과를 보여서 이를 뒷받침하는 것으로 생각되었다. Propolis의 농도에 따른 창상치유는 5% 첨가가 10% 첨가에 비해 창상 치유율과 병리조직학적 검사에서 창상치유 효과가 낮은 경향을 보였지만, propolis 첨가 농도는 앞으로 더 연구하여야 할 것으로 생각된다.

창상 수복기에는 섬유아세포에 의해 collagen이 생성되어 창상 초기에 창상 신장강도를 크게 증가시키고 오랜 시간에 걸쳐 서서히 줄어든다²². 본 연구에서도 propolis 도포군들은 창상유발 3일째와 7일째인 창상

초기에 타 처치군들보다 창상연축율이 높았고, 병리조직 검사에서 창상유발 14일째와 28일째에 propolis 도포군들이 타 처치군들 보다 collagen 생성율도 좋았고 상피조직과 결합조직이 훨씬 치밀하고 양호하게 형성되었다. 이러한 결과는 propolis의 아미노산중 약 50% 가량을 차지하고 있는 arginine과 proline이 결합조직내 단백질 합성을 증가시켜 collagen과 elastin의 합성을 증진하여 창상치유를 촉진한다²⁸는 것을 뒷받침하였다.

이상의 결과에서 토끼의 전층 피부창상에 propolis 연고제는 항균물질 연고보다 더 높은 창상 치유효과를 나타내었고, propolis 농도는 5% 보다 10%가 더 좋은 창상 치유율을 보였다.

결 론

17주의 New Zealand White 성토의 배측부에 전층 피부 창상을 유발한 후 창상부에 vaselin, silver sulfadiazine, 5% propolis 그리고 10% propolis를 각각 도포하여 피부 창상의 치유효과를 조사하였다. 피부 창상을 유발한 후 28일간 치료약물을 각각의 피부창상에 도포한 후 창상유발 0일, 3일, 7일, 14일, 21일, 그리고 28일 째에 각 군들의 정상 상피와 연축 창상 외연의 면적, 창상내의 상피화되지 않은 창상부 면적을 측정하여 창상 연축율과 창상 재생피화율, 창상 치유율 등을 조사하였고 피부 조직표본을 H&E stain과 Masson's trichrome으로 염색하여 병리조직학적 검사를 하였다.

창상 연축율은 창상유발 후 3일과 7일째에 10% propolis군이 타 군들 보다 더 좋은 연축율을 보였다

($p < 0.05$). 창상 재생피화율은 silver sulfadiazine 도포군이 가장 높았고, 5% propolis 도포군은 창상유발 14일 후부터, 10% propolis 도포군은 약물 처치 21일 후부터 대조군보다 더 많은 상피화율을 보였다.

창상 치유율은 창상유발 3일째와 7일째에 10% propolis 도포군이 vaselin 도포군보다 더 높은 치유율을 나타내었다 ($p < 0.01$). 피하결합조직내의 교원섬유형성율은 propolis 도포군이 vaselin 도포군보다 더 좋은 형성율을 보였고, 상피조직의 재생정도는 propolis 도포군이 vaselin 도포군과 silver sulfadiazine 도포군에 비해 상피층의 두께가 두껍고 표층이 부드럽게 형성되었으며 결합조직의 재생정도도 propolis 도포군이 vaselin 도포군에 비해 결합조직층의 두께가 더 두껍고 조직상대도 일정한 방향으로 깨끗하고 치밀하게 생성되었다.

이상의 결과에서 토끼의 전측 피부창상에 10% propolis 도포가 창상치유 초기에는 창상 치유율을 높이고, 중·후기에는 재생피화를 증진함으로써 항균물질 도포보다 더 좋은 창상치유 효과를 보였다.

참 고 문 헌

1. Crisan I, Zaharia CN, Popovici F, Jucu V, Belu O, Dascalu C, Mutiu A, Petrescu A. Natural propolis extract Nivcrisol in the treatment of acute and chronic rhinopharyngitis in children. Rom J Virol 1995; 46: 115-133.
2. Eaglestein WH, Mertz PM. 'Inert' vehicles do affect wound healing. J Invest Dermatol 1980; 74: 90-91
3. Eaglestein WH, Mertz, PM. Effect of topical medicaments on the rate of repair superficial wounds 1981: 150-167.
4. Eaglestein WH, Mertz PM, Alvarez OM. Effects of topically applied agents on healing wounds. Clin Dermatol 1984; 2: 112-118.
5. Erlich P, Hunt YK. Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. Ann Surg 1968; 167: 324.
6. Gabrys J, Konecki J, Krol W, Scheller S, Shani J. Free amino acids in bee hive product (propolis) as identified and quantified by gas-liquid chromatography. Pharmacol Res Commun 1986; 18: 513-518.
7. Geronemus RG, Merz PM, Eaglestein WH. Wound healing: The effects of topical antimicrobial agents. Arch Dermatol 1979; 115: 1311-1314.
8. Ikeno K, Miyazawa T. Effects of propolis on dental caries in rats. Honeybee Science 1994; 15: 1-6.
9. Johnsenm DE. Wound healing in skin. In: Plastic and reconstructive surgery. Vet Clin Nor Am 1990; 20: 1-25.
10. Lindenfelser LA. Antimicrobial activity of propolis. Am Bee J 1967; 107: 90-92.
11. Magro-Filho O, de Carvalho AC. Application of propolis to dental sockets and skin wounds J Nihon Univ Sch Dent 1990; 32: 4-13.
12. Mirzoeva OK, Sudina GF, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatian NV, Varfolomeev SD. Lipophilic derivatives of caffeic acid as lipoxygenase inhibitors with antioxidant properties. Bioorg Khim 1995; 21: 143-151.
13. Natarajan K, Singh S, Burke Jr. TR, Grunberger D, Aggarwal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B. Proc Natl Acad Sci 1996; 93: 9090-9095.
14. Ozturk F, Kurt E, Inan UU, Emiroglu L, Ilker SS. The effects of acetylcholine and propolis extract on corneal epithelial wound healing in rats. Cornea 1999; 18: 466-471.
15. Pauntz M, Metzner J. On the local anaesthetic action of propolis and some of its constituents. Pharmazie 1979; 34: 839-841.
16. Prost CW, Bright RM. Wound healing. In: Textbook of small animal surgery. 1985: 28-37.
17. Ramsey DT, Pope ER, Wager-Man C, Berg JN, Swaim SF. Effects of three occlusive dressing materials healing of full-thickness skin wounds in dogs, Am J Vet Res 1995; 56: 941-949.
18. Simuth J, Trnovsky J, Jelokova J. Inhibition of bacterial DNA-dependent RNA polymerases and restriction endonuclease by UV-absorbing components from propolis. Pharmazie 1986; 41: 131-132.
19. Starzyk J, Scheller S, Szflarski J, Moskwa M, Stojko A. Biological properties and clinical application of propolis. II. Studies on the antiprotozoan activity of ethanol extract of propolis. Arzneimittelforschung 1977; 27: 1198-1199.
20. Stojko A, Scheller S, Szwarnowiecka I, Tustanowski J, Ostach H, Obuszko Z. Biological properties and clinical application of propolis. VIII. Experimental observation on the influence of ethanol extract of propolis (EEP) on the regeneration of bone tissue Arzneimittelforschung 1978; 28: 35-37.
21. Swaim SF, Henderson RA. Wound dressing materials and topical medications, In: Small animal wound management, Lea & Febiger Co., Philadelphia, 1990. 44-49.
22. Swain T Secondary compounds as protective agents. Ann Rev Plant Physiol 1977; 28: 479-501.
23. Trce S, Marks R An explanation for the "placebo" effect of bland ointment bases. Br J Dermatol 1975; 92: 195-198.
24. Tsarev NI, Petrik EV, Aleksandrova VI. Use of propolis in the treatment of local suppurative

- infection. *Vestn Khir* 1985; 134: 119-122.
25. Volpert R, Elstner EF. Interactions of different extracts of propolis with leukocytes and leukocytic enzymes. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 47-51.
 26. Watcher MA, Wheeland RG. The role of topical agents in the healing of full-thickness wounds. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 1188-1195.
 27. 권오경. 가토 창상치유에 대한 항균연고제의 효과. *한국임상수의학회지* 1993; 10: 55-62.
 28. 박형기. 천연항생물질 propolis의 특성과 효용에 대한 고찰. *한국양봉학회지* 1994; 9: 168-177.
 29. 임성준, 권오경, 장광호. Chlorhexidine gluconate 및 povidone iodine이 가토의 창상치유에 미치는 효과. *한국임상수의학회지* 1992; 9: 17-21.
 30. 한승관, 박형기. 水抽出 Propolis (WEP)에 의한 육제품 보존에 관한 연구. *한축지* 1996; 38: 605-612.