

돼지 분만 시기에 조절에 관하여 III. 자궁 평활근의 운동성에 대한 Histamine의 영향

박상은, 황보원, 변유성, 조광제

경상남도 가축위생시험소 증부지소

Control of Parturition Time on Pig III. Effect of Histamine on Uterine smooth muscle motility

Sang-Eun Park, Bo-Won Hwang, Yu-Seong Byun, Kwang-Je Cho

Central Branch of Kyongnam Veterinary Service Laboratory

Abstract

The effects of histamine were investigated on the uterine smooth muscle motility in the pig.

The results were summarized as follows :

1. Histamine caused the contraction of the porcine uterine smooth muscle and the contractile responses increased between the concentration of histamine 10^{-8} and 10^{-5} M with a dose-dependent manner.
2. The contractile response induced by histamine(10^{-6} M) was completely blocked by pretreatment with H_1 -histaminergic receptor blocker, pyrilamine(10^{-6} M)
3. The contractile response induced by histamine(10^{-6} M) was increased by pretreatment with H_2 -histaminergic receptor blocker, cimetidine(10^{-6} M)

From these results, it was concluded that the effects of uterine smooth muscle by histamine were the contraction mediated by H_1 -histaminergic receptor and the relaxation mediated by H_2 -histaminergic receptor in pig.

Key Words : Uterine smooth muscle motility, Histamine, H_1 -histaminergic receptor, H_2 -histaminergic receptor.

서 론

양돈 농가에서의 분만관리는 매우 큰 비중을 차지하는 사양관리의 일부분이다. 돼지 분만시기의 인위적 조절이란 분만후 자돈의 손실을 줄일 수 있을 뿐아니라 적정시간에 분만을 유도함으로써 분만관리를 편리하게 이끌 수 있다¹⁾.

돼지 자궁은 일반 유강장기와 같이 평활근으로 이루어져 있으며, 다른 부위의 평활근과 같이 자율신경계의 지배를 받고 있다. 그들의 기능은 교감신경과 부교감신경의 길항작용에 의해 조절되어지는 것으로 알려져 있다^{2, 3, 4)}.

Histamine은 국소 조절 호르몬으로써 쥐를 제외한 대부분의 동물에서 자궁 평활근을 수축시키며⁵⁾, 결장뉴⁶⁾와 회장 평활근⁷⁾에서 수축작용을 일으킨다.

Histamine의 약리작용을 두 종류의 receptor(H_1 , H_2 -

receptor)를 통해서 나타나는 것으로 알려져 있는데⁸⁾, 그 중 Pyrilamine 등에 의해 차단되는 H₁-receptor를 통한 효과는 알리지반응, 기관지경련 및 혈관의 수축을 일으키며⁹⁻¹³⁾, cimetidine 등에 의해 차단되는 H₂-receptor를 통한 효과는 위산분비, 자궁근의 이완 및 심장근의 이완 및 심장에 대한 positive chronotropic action이 중요한 작용이다¹⁴⁻¹⁶⁾.

그래서 본연구자들은 인위적 분만시기의 조절을 위한 연구의 일환으로 돼지 자궁 평활근의 운동성에 대한 histamine의 효과를 밝힘으로써 분만생리 연구에 대한 기초자료를 제공코져 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물

임상적인 건강하다고 인정되는 Landrace종 암돼지 50두(체중 80±5kg)를 사용하였다.

자궁 평활근 절편의 제작

실험동물을 타격에 의해 실신시킨 후 복강을 열고 자궁을 적출하여 95% O₂와 5% CO₂의 혼합 가스가 공급되는 4℃의 냉한 정상 생리적 영양액에서 길이 1.5cm, 폭 0.5cm되게 자궁 평활근 절편을 제작하였다.

영양액의 조성

정상생리적 영양액은 NaCl, 136; KCl, 2.7; CaCl₂, 1.8; MgCl₂, 1.0; Glucose, 5.5; Tris-HCl, 24.0 mM로 하여 37℃에서 pH 7.4가 되도록 조성하여 사용하였다.

운동성의 기록

제작한 자궁 평활근 절편을 20ml용 organ bath에 옮겨서 한쪽 끝은 organ bath 밑바닥에 고정시키고 다른 쪽 끝은 상하 높이를 조절할 수 있도록 준비된 근 수축변환기(isometric force transducer, FT03, Grass)에 연결하여 Physiograph(MD4, Bioscience)를 통하여 자궁 평활근의 등척성 수축(isometric contraction)을 기록하였다.

약물처리 방법과 사용된 약물

약물처리는 20ml organ bath에 200 µ이하의 약물을 처리하여 100배 이상 희석되도록 하였으며, 약물처리 후 정상 생리적 영양액으로 3번 이상 세척하여 1시간 이상 평형시킨 후 다음 실험을 실시하였다. 본 실험에 사용된 약물은 histamine dihydrochloride, pyrilamine maleate, cimetidine으로 Sigma 제품을 사용하였다. 그 외 모든 시약은 특급시약을 사용하였다.

결 과

1. Histamine 농도변화에 따른 자궁 평활근의 운동성에 대한 영향

Histamine 농도변화에 따른 수축반응은 10⁻⁸ M에서 10⁻⁵ M까지 농도 증가에 비례하여 수축정도가 증가하였으며, histamine 10⁻⁵ M 농도에서 100 mM K 수축에 대해 80.0%의 수축력으로써 최대 수축반응을 나타내었으며(그림 1), histamine의 ED₅₀은 6.5×10⁻⁷ M이었다. Histamine에 의해 나타난 수축현상은 정상 생리적 영양액으로 3번 이상 세척하면 다시 본래의 기초장력으로 되돌아가는 가역적 반응이 관찰되었다.

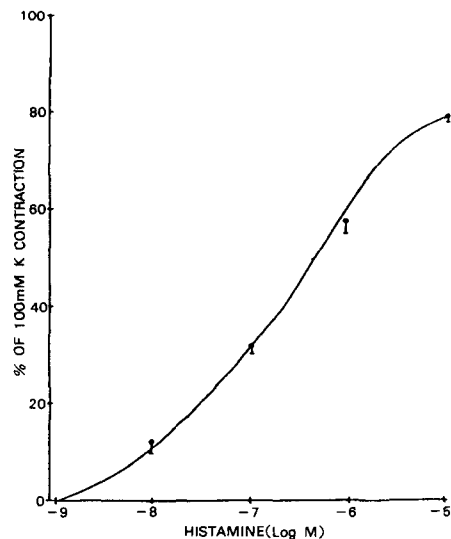


Fig 1. Effect of histamine on contractile activity in uterine smooth muscle of pig.

2. Pyrilamine이 histamine에 의한 수축효과에 미치는 영향

돼지 자궁 평활근에서 histamine의 수축효과가 H_1 -histaminergic receptor와는 어떤 관계가 있는지를 관찰하기 위해서 H_1 -histaminergic receptor 차단제인 pyrilamine(10^{-6} M)을 전 처리하고 5분 뒤에 histamine(10^{-6} M)을 첨가 처리한 결과, histamine에 의한 수축 현상은 완전히 차단되었다(그림 2.)

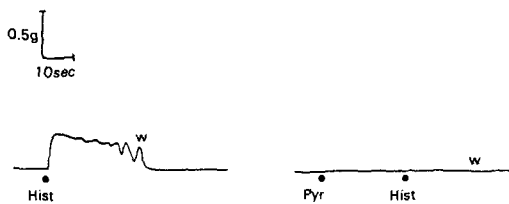


Fig 2. Effect of H_1 -histaminergic receptor blocker, pyrilamine(Pyr. 10^{-6} M) on contractile response induced by histamine (Hist. 10^{-6} M) on the uterine smooth muscle of pig.

3. Cimetidine이 histamine의 수축효과에 미치는 영향

돼지 자궁 평활근에서 histamine에 수축효과가 H_2 -histaminergic receptor와는 어떤 관계가 있는지를 관찰하기 위하여 H_2 -histaminergic receptor 차단제인 cimetidine(10^{-6} M)을 전 처리하고 5분 뒤에 histamine에 의한 수축현상이 약간 증가되어지는 경향을 보였다(그림 3.).



Fig 3. Effect of H_2 -histaminergic receptor blocker, cimetidine(Cim. 10^{-6} M) on contractile response induced by histamine (Hist. 10^{-6} M) on the uterine smooth muscle of pig.

고 찰

Histamine은 국소 조직 호르몬으로써 대부분의 동물에서 자궁 평활근을 수축시키며⁶⁾, 결장뉴⁶⁾와 회장 평활근⁷⁾에서 수축작용을 일으킨다.

Histamine의 생리적, 약리적 작용은 두 종류의 receptor(H_1 및 H_2)를 통하여 반응을 나타내는 것으로 알려져 있는데⁸⁾, H_1 -receptor는 알러지 반응, 기관지경련 및 평활근의 수축을 일으키며⁹⁻¹³⁾, H_2 -receptor는 위산 분비, 자궁근의 이완 및 심장에 대한 chronotropic action과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다¹⁴⁻¹⁶⁾.

Histamine(10^{-6} M)은 H_1 -histaminergic receptor 차단제인 pyrilamine(10^{-6} M)에 의해 수축이 완전히 차단되었으나, H_2 -histaminergic receptor 차단제인 cimetidine(10^{-6} M)에 의해 수축정도가 약간 증가되는 경향을 보였기에 histamine은 H_1 -histaminergic receptor를 통한 수축작용과 H_2 -histaminergic receptor를 통한 이완작용을 추측할 수 있다. histamine에 의한 수축작용이 쥐와 토끼의 대동맥¹⁷⁻¹⁹⁾, 개의 관상동맥^{20, 21)}, 기니픽의 폐동맥²²⁾에서 관찰되었으며, 이와 같은 수축작용은 H_1 -receptor를 통한 효과라고 하며, H_2 -receptor를 통한 이완작용은 관찰하지 못하였다고 하였다. 하지만 개 장간막 동맥²³⁾과 원숭이와 개의 관상동맥²⁴⁾에서 histamine에 의한 이완작용은 H_2 -receptor를 통한 작용이라 하였다. 그리고 Edvinsson 등²⁵⁾은 고양이 대뇌동맥에서 $PGF_2\alpha$ 에 의한 전수축상태에서 impromidine은 효과적인 이완현상을 보였고, H_2 -antagonist인 metiamide에 의해 이와 같은 이완작용이 차단되는 것으로 보아서 고양이 대뇌 동맥에 있어서 이완작용을 나타내는 H_2 -receptor가 존재하고 있음을 밝혔다. 또한 최근에 Baker와 Ebersole⁷⁾은 기니픽 회장에서 excitation H_2 -receptor가 존재하고 있음을 보고하였으며, Patel 등⁶⁾은 기니픽 결장뉴에서 H_2 -receptor차단제인 metiamide에 민감하며 H_2 -receptor agonist인 4-methylhistamine에 의해 수축현상이 존재함을 보고하여 H_1 -receptor뿐만 아니라 H_2 receptor 역시 장관 평활근에서 수축현상을 유발시킨다고 밝혀져 있다. Histamine의 H_2 -receptor의 작용에 대하여는 현재 여러가지로 논란이 되고 있지만 김 등²⁶⁾의 보고에서 돼지 신동맥에 대한 histamine의

효과가 수축작용을 유발하긴 하지만 H₂-antagonist인 cimetidine의 전처리에 의해 histamine의 효과가 수축작용을 유발하긴 하지만 H₂-antagonist인 cimetidine의 전처리에 의해 histamine의 수축효과가 더 큰 수축력을 보인 반면 H₂-agonist인 impromidine의 전처리에 의해 histamine의 수축력이 약화된 것으로 보아서 역시 돼지 신동맥에서도 H₂-receptor의 존재가 약하긴 하지만 존재하고 있음을 암시하고 있는 것은 본 실험의 H₂-receptor 차단제 cimetidine 전처리 후의 histamine의 수축효과가 증가되어져 나타난 결과가 유사하며, 이와 같은 결과는 histamine에 의해 돼지, 자궁평활근의 운동성이 H₁-receptor를 통해서 수축작용이 일어나고 H₂-receptor를 통해서 이완작용이 일어나는 것으로 추측되어진다.

이런 현상을 바탕으로 분만기의 임신돈에 H₂-receptor 차단제의 처리로서 자궁평활근의 수축작용 증가를 유도할 수 있을 것으로 사료되어진다.

결 론

돼지 적출 자궁 평활근에서 histamine의 효과와 histamine receptor의 생리적 특성에 대하여 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Histamine은 농도 10⁻⁸ M에서 수축이 나타나기 시작하여 10⁻⁵ M까지 농도증가에 비례하여 수축정도가 증가되었다

2. Histamine(10⁻⁶ M)에 의한 수축효과는 H₁-histaminergic receptor 차단제인 pyrilamine(10⁻⁶ M)의 전처리에 의해 수축이 완전히 차단되었다.

3. Histamine(10⁻⁶ M)에 의한 수축효과는 H₂-histaminergic receptor 차단제인 cimetidine(10⁻⁶ M)의 전처리에 의해 수축력이 증가되었다.

이상과 같은 결과로써, 돼지 자궁 평활근의 운동성에 대한 histamine의 영향은 H₁-histaminergic receptor를 통한 수축현상과 H₂-histaminergic receptor를 통한 이완현상을 나타내는 것으로 추측되어진다.

참고문헌

1. Holtz W, Schmidt-Baulian R, Meyer H, et al.

1990. Control of prostaglandin-induced parturition in sows by injection of the beta-adrenergic blocking agent carazolol or carazolol and oxytocin. *J Anim Sci.* 68 : 3967-3971.

2. Marshall JM. 1973. Effects of catecholamines on the smooth muscle of the female reproductive tract. *Ann Rev Pharmacol.* 13 : 19-24.

3. Goodman LS, Gillman A. 1980. The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. New York, MacMillan pub. 67-74.

4. Bolton TB. 1972. The depolarizing action of acetylcholine or catecholamine in intestinal smooth muscle. *J physiol.* 220 : 647-654.

5. Jones, E.C. and P.L. Krohn, 1961. The relationships between age, numbers of oocytes and fertility in virgin and multiparous mice. *J Endocrinol.* 21 : 469-495.

6. Patel, N.M., R.K. Goyal and S.C. Verma. 1980. Histaminergic H₁ and H₂ excitatory receptor in the guinea-pig uterus and taenic coli. *Can J Physiol Pharmacol.* 58 : 1500-1511.

7. Baker, L.A. and B.J. Ebersole. 1982. Histamine H₂-receptor on guinea-pig ileum myenteric plexus neurons mediate the release of contractile agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 221 : 69-75.

8. Ash, A.S.F. and H. O. Shil. d 1966. Receptors mediating some actions of histamine. *Brit J Pharmacol.* 27 : 427.

9. Brownlee C, Harry I. 1963. Some pharmacological properties of the circular and longitudinal muscle strip from guinea-pig isolated ileum. *Brit J Pharmacol.* 21 : 544-549.

10. Beaven, M.A. 1976. Histamine. *N Engl J Med.* 294 : 30.

11. Blyth DI. 1973. Some effects of histamine on the depolarized rat uterus. *Brit J Pharmacol.* 49 : 445-451.

12. Black, J.W., W.A.W. Duncan, C.J. Durant, C.R. Ganellin, and E.M. Parsons 1972. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature.*

- 236 : 385.
13. Powell JR, Brody MJ. 1976. Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. *J Pharmacol Exp Ther.* 196 : 1-9.
 14. Grossman, M. I. and S. J. Konturek. 1974. Inhibition of acid secretion in dog by metiamide : a histamine antagonist acting on H₂-receptors. *Gastroenterol.* 66 : 517.
 15. Konturek, S.J. 1973. Antagonism of histamine H₂-receptors and gastric secretion. *Scand J Gastroenterol.* 8 : 687.
 16. Roling GT, Farrell RL, Castell DO. 1972. Cholinergic responses of the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol.* 222 : 967-971.
 17. Carrier, JM, White RE, Kirby MI. 1984. Endothelial-dependent relaxant effects of vaso-active intestinal polypeptide and arachidonic acid in rat aortic strips. *Prostaglandin.* 27 : 195-202.
 18. Van de Voorde, J. and I. Leusen. 1984. Effect of histamine on aorta preparation of different species. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 258 : 95-105.
 19. Carrier JM, White RE, Kirby ML. 1984. Histamine induced relaxation of rat aorta importance of H₁-receptor and vascular endothelium. *Blood vessels.* 21 : 180-183.
 20. Konishi, M., N. Toda and M. Yamamoto. 1981. Different mechanisms of action of histamine in isolated arteries of dog. *Brit J Pharmacol.* 74 : 111-118.
 21. Toda, N. 1984. Endothelium-dependent relaxation induced by angiotensin II and histamine in isolated arteries of dog. *Brit J Pharmacol.* 81 : 301-307.
 22. Satoh, H. and J. Inui. 1984. Endothelial cell-dependent relaxation and contraction induced by histamine in the isolated guinea pig pulmonary artery. *Eur J Pharmacol.* 97 : 321-324.
 23. Toda, N., M. Konishi and M. Miyazaki. 1982. Involvement of endogenous prostaglandin I₂ in the vascular action of histamine in dog. *J pharmacol Exp Ther.* 223 : 257-262.
 24. Toda, N. 1986. Mechanisms of histamine induced relaxation in isolated monkey and dog coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther.* 239 : 529-53.
 25. Edvinsson, L., P.M. Gross, and A. Mohamed. 1983. Characterization of histamine receptors in cat cerebral arteries in vitro and in situ. *J Pharmacol Exp Ther* 225 : 168.
 26. 김주현, 장기철, 최상용, 정순희, 1987. 돼지 적출 신동맥에 있어서 histamine의 특성. *축산진흥연구지* 14 : 93-97.