

Estrogen 투여가 임신 rat에 미치는 영향

송문용 · 김영홍¹
경북대학교 수의과대학

The Effect of Exogenous Estrogen on the Pregnant Rats

Moon-yong Song and Young-hong Kim¹

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Taegu 702-701, Korea

ABSTRACT : The purposes of the present study were to evaluate the effect of estrone on the prevention of implantation and pregnancy and the concentrations of estradiol and progesterone or sodium and potassium in the plasma or uterine fluid of pregnant rats injected a single dose of 0, 0.1, 0.4 or 1.0 mg on days 5, 9, or 13 of pregnancy. The body weight gains of pregnant rats were significantly decreased in administering estrone on day 5 of pregnancy, no effect obtained on days 9 or 13. Numbers of viable fetuses were significantly decreased and pre- and post-implantation loss increased by administering estrone 0.1, 0.4 or 1.0 mg and numbers of implantation sites significantly increased by administering estrone 0.1 mg but significantly decreased or not occurred by 0.4 or 1.0 mg on day 5 of pregnancy, respectively, but no effect obtained on days 9 or 13. Plasma estradiol concentrations of pregnant rats were significantly increased on 1, 2 or 18 days after treatment with estrone 0.4 or 1.0 mg and 3 days after 0.4 mg on day 5 of pregnancy, respectively. But plasma progesterone concentrations had no effect on the treatment with estrone. Plasma sodium contents were significantly increased on 1 day after treatment with estrone 0.1 or 1.0 mg and 3 days after 0.1 mg on day 5 of pregnancy, respectively, except potassium content were no detectable change. Sodium contents in uterine fluid were significantly increased on 1 day after treatment with estrone 1.0 mg and 3 days after 0.1, 0.4 or 1.0 mg on day 5 of pregnancy, respectively. And potassium contents were significantly increased on 1 or 2 days after treatments with estrone 0.1 mg but significantly decreased on 3 days after 0.4 or 1.0 mg on day 5 of pregnancy, respectively. It is suggested that the prevention of implantation and failure of pregnancy could be induced by treatment with estrone 0.4 mg on day 5 of pregnancy and might be interrelated with changes of plasma estradiol concentration and sodium and potassium contents in uterine fluid.

Key words : implantation, estrogen, progesterone, sodium, potassium

서 론

일찌기 난포추출물을 rat와 mouse에 투여하면 임신이 정지되고¹⁵ estrogen을 교미후 최초 수일내에 rat에 투여하면 착상이 방해되거나 또는 임신이 방해된다는 것이 알려졌다.^{9,15,33} 보다 적은 양의 estrone을 난자가 수란관을 통과하는 시기 특히 임신 3일에 rat에 투여하면 임신이 방해되고^{7,8,33} 비교적 다량의 estrone을 투여하면 거의 착상이 일어나지 않을 정도로 배아의 생존을 또는 태반형성이 장애되며²⁸ 임신 3일이후에 매

우 많은 양의 estrone을 투여하면 착상방해 또는 임신 정지를 유발할 수 있고^{8,28} 황체호르몬성 자궁내막의 유자를 방해할 수도 있다²⁸. 그리고 rat에서 임신 1일에 10 µg의 estradiol cyclopentylpropionate을 주사하면 거의 모든 경우에 임신이 정지되고¹³, 투여후 9~10일에 19~97%의 배아폐사율이 나타나고, 용량이 증가되면 수란관과 자궁의 운동을 증가시켜서 수정란이 교미후 48시간 이내에 자궁으로부터 배출됐다¹². 또한 임신 1~5일에 estrogen을 1회 경구투여한 후 임신 8일에 50%의 난자가 착상이 방해됐는데 그 용량은 임신 1일에는 0.047, 2일에는 0.050, 3일에는 0.035, 4일에는 0.145, 그리고 5일에는 0.380 mg/kg이었다¹⁵. 일반적으로

¹Corresponding author.

로 estrogen은 착상에 필수적인 역할을 하지만²⁴ 임신 3일에 난소를 제거한 rat에서 3일부터 8일까지 estrone을 주사하면 착상이 방해되고²⁵, 수태후 뇌하수체를 제거한 rat에 소량의 estrone을 매일 주사하면 자궁에서 난자가 모두 배출됐다.³⁸

임신 rat에 estrogen을 투여했을 때 나타나는 착상 방해 또는 임신정지 현상에 대하여 지금까지는 착상전에 투여한 estrogen이 수정을 저지함으로써 죽거나 또는 생존한 태로 분만된 새끼수에 의하여 그 효과를 판단하였으나 본 실험에서는 수정난의 착상과 밀접한 관련이 있는 estrogen과 progesterone 또는 Na와 K농도를 혈장 또는 자궁액에서 측정하여 이들 두 호르몬과 이온이 임신 rat에 미치는 영향을 조사하여 임신중에 투여한 estrogen의 작용을 관찰하기 위하여 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

실험재료

실험동물은 임신한 SD rat이며 사용한 약제는 estrone (1, 3, 5[10]-Estratrien-3-01-17-one) (Sigma, USA)으로 투여용량 0.1 mg/kg을 임신 rat의 체중 250 g, 주사량 200 μ l를 기준으로 계산한 결과, 에탄올 1 ml당 estrone 1.25 mg을 희석하여 stock solution을 만들고 9 vol. 0.9% NaCl과 혼합하여 임신 rat의 체중에 따라 일정량을 근육주사했다.

혈장은 estrone 투여후 1, 2 또는 3일 그리고 8, 12 또는 16일에 Ketamine (60 mg/kg)으로 마취하여 개복한 다음 후대정맥에서 채혈하여 분리했다. 자궁액은 채혈후 자궁과 난소를 완전히 노출시켜 주위의 지방조직과 자궁광인대로부터 분리하여 Heap와 Lamming방법¹⁷에 준하여 0.9% NaCl 2 ml를 한쪽자궁각에 1 ml씩 각각 주입하여 씻어낸 후 원심분리하여 사용했다. 태아와 태반은 임신 21일에 개복하여 자궁을 노출시킨후 절개하여 획득했다.

실험방법

실험군의 배치는 약제의 투여시기에 따라 rat에 estrone을 임신 5일에 투여하고 1, 2 또는 3일후에 검사(각각 임신 5~6, 5~7 또는 5~8일군으로 칭함)하거나 또는 임신 5, 9 또는 13일에 투여하고 8, 12 또는 16일에 검사(각각 임신 5~21, 9~21 또는 13~21일군이라 칭함)하는 실험군의 6개군으로 나누어 배치하고 이를 다시 약제의 투여량에 따라 saline 0.1 ml투여군(대조군)과 estrone 0.1, 0.4 또는 1.0 mg투여군의 4개군으로

나누어 배치해서 각각 한개군에 3마리의 임신 rat가 포함되도록 하여 도합 24개군에 72마리를 배치했다.

실험1에서는 임신 5일에 saline 0.1 ml와 estrone 0.1, 0.4 또는 1.0 mg을 rat에 투여하고 1, 2 또는 3일후에 부검하여 혈액과 자궁액을 채취하여 혈액에서는 estradiol과 progesterone 또는 Na와 K농도를 그리고 자궁액에서는 Na와 K농도를 각각 측정하고 동시에 임신 rat의 황체수와 착상수를 조사했다.

실험 2에서는 임신 5, 9 또는 13일에 saline 0.1 ml와 estrone 0.1, 0.4 또는 1.0 mg을 rat에 투여하고 8, 12 또는 16일후인 임신 21일에 rat의 증체량과 생식성적을 조사하고 혈장에서 estradiol과 progesterone 또는 Na와 K농도를 각각 측정했다.

임신 rat의 증체량 조사: 임신 rat의 체중을 임신 1일(질도말표본에 정충이 발견된 날)과 21일에 각각 측정하여 이 기간동안의 증체량을 조사했다.

임신 rat의 생식성적 조사: 임신 rat를 마취한 다음 개복하여 자궁과 난소를 완전히 노출시켜서 황체수, 착상수, 태아흡수율을 조사한 다음 태아를 획득하여 생존태아수를 조사했다. 그리고 착상전 또는 착상후 배아폐사율은 Fujinaga와 Mazze의 방법¹¹에 준하여 아래와 같은 공식으로 계산했다.

$$\text{※ ① 착상전배아폐사율(\%)} = \frac{\text{황체수} - \text{착상수}}{\text{황체수}} \times 100$$

$$\text{② 착상후배아폐사율(\%)} = \frac{\text{착상수} - \text{생존태아수}}{\text{착상수}} \times 100$$

혈장 또는 자궁액의 estradiol과 progesterone 또는 Na와 K농도 측정: 혈장에서는 estradiol과 progesterone 또는 Na와 K농도를 그리고 자궁액에서는 Na와 K 농도를 각각 측정했는데 estradiol과 progesterone은 Gamma Count (미국ICN Co, HE Model)로, Na와 K는 IL-943 Flame Photometer (Italy)로 측정했다. 그리고 자궁세척액의 Na와 K농도는 2 ml의 NaCl용액이 첨가된 용액의 농도이기 때문에 실제 자궁액의 Na와 K농도는 de Jesus et al.⁶의 방법에 준하며 다음과 같은 공식에 의하여 구했다.

$$\text{※ ① } \frac{\text{혈장 Na + K (meq/l)}}{\text{자궁세척액 Na + K (meq/l)}} = \text{Uterine fluid dilution factor (DF)}$$

$$\text{② 자궁세척액의 Na 또는 K농도} \times \text{DF} = \text{실제 자궁액의 Na 또는 K농도}$$

결 과

임신 rat의 증체량

임신 5, 9 또는 13일에 saline 0.1 ml와 estrone 0.1, 0.4 또는 1.0 mg을 각각 rat에 투여하고 8, 12, 또는 16일 후인 임신 21일에 증체량을 조사한 결과는 Table 1에 표시했다.

임신 5~21일군에서 대조군의 증체량은 129.1 g이고 estrone투여군은 각각 42.3, 41.4 또는 17.2 g으로써 대조군에 비하여 유의성있게 감소(p<0.05)했으며 임신 9~21일군에서는 estrone 1.0 mg투여군만이 현저하게 증체량이 감소(p<0.05)됐다. 그리고 임신 13~21일군에서는 estrone 0.4 또는 1.0 mg투여군이 증체량 감소를 나타냈다.

임신 rat의 생식성적

Saline 0.1 ml와 estrone 0.1, 0.4 또는 1.0 mg을 임신 5일에 rat에 투여한 후 1, 2 또는 3일에, 그리고 임신 5, 9 또는 13일에 투여한 후 8, 12 또는 16일에 황체수, 착상수, 생존태아수, 태아흡수율, 착상전과 착상후배아폐사율을 포함한 생식성적은 Table 2에 각각 표시했다.

임신 rat의 황체수는 $9.3 \pm 1.7 \sim 17.3 \pm 0.7$ 개로서 대조군과 estrone투여군간에 유의차가 없었다.

착상수는 임신 5~7일군에서 estrone 0.1 mg투여군이 그리고 5~8일군에서는 대조군과 0.1 mg투여군이 대조군 또는 0.4 및 1.0 mg투여군에 비하여 현저히 증가(p<0.05)했으며 임신 5~6, 5~7 및 5~8일군의 estrone 0.4 또는 1.0 mg투여군에서 착상이 전혀 나타나지 않았다. 그리고 임신 5~21일군에서는 estrone 1.0 mg투여군만이 전혀 착상이 나타나지 않아서 대조군보다 현저히 착상수가 감소(p<0.05)되고 0.1 또는 0.4 mg투여군에서도 매우 감소됐지만 유의차는 없었다. 또한 임신 9~21과 13~21일군에서는 $11.3 \pm 2.3 \sim 17.3 \pm 0.7$ 개의 수준으로 대조군과 estrone투여군간에 유의차가 없었다. 그리고 특징적인 현상은 estrone 0.1 mg투여군이 어떤 임신시기를 막론하고 다른 estrone투여군보다

착상수가 증가된 것이다.

생존태아수는 임신 5~21일군에서 estrone투여군이 각각 $2.3 \pm 2.3, 1.7 \pm 1.7$ 또는 0으로써 대조군의 13.7 ± 0.9 개보다 현저히 감소(p<0.05)됐으며 임신 9~21일군과 13~21일군에서는 비슷한 수준이었지만 9~21일군의 1.0 mg투여군이 7.0 ± 1.5 개, 13~21일군의 0.4 mg투여군이 9.7 ± 4.8 개로 비교적 많이 감소됐다.

태아흡수율은 임신 5~21일군에서 estrone투여군이 각각 $61.1 \pm 38.9, 77.3 \pm 22.7\%$ 로서 대조군의 $2.2 \pm 2.2\%$ 에 비하여 매우 증가되고 임신 9~21일군에서 0.4 또는 1.0 mg투여군과 13~21일군에서 0.4 mg투여군이 대조군보다 상당히 태아흡수율이 증가됐지만 유의한 차이는 없었다. 그리고 임신 5~21일군의 1.0 mg투여군에서는 전혀 착상이 나타나지 않았기 때문에 흡수율을 계산할 수 없었다.

착상전배아폐사율은 임신 5~21일군에서 estrone투여군 모두가 대조군보다 매우 증가되고 1.0 mg투여군에서는 100%의 폐사율을 나타냈지만 유의차는 없었다. 그리고 임신 9~21일군과 13~21일군에서는 estrone 0.4 또는 1.0 mg투여군에서 배아폐사율이 비교적 많이 증가됐지만 유의차는 없었다. 특히 estrone 0.1 mg투여군에서 착상전배아폐사율이 전혀 나타나지 않고 배아가 성장했다.

착상후배아폐사율은 임신 5~21일군에서 estrone 0.1과 0.4 mg투여군이 대조군보다 매우 증가되고 특히 1.0 mg투여군에서는 전혀 착상이 나타나지 않아서 폐사율을 계산할 수 없었다. 그리고 임신 9~21일군의 0.4와 1.0 mg투여군과 13~21일군의 0.4 mg투여군에서 비교적 폐사율이 증가됐지만 유의차는 없었다.

혈장 estradiol과 progesterone 또는 Na와 K농도

Saline 0.1 ml와 estrone 0.1, 0.4 또는 1.0 mg을 임신 5일에 rat에 투여한 후 1, 2 또는 3일에 그리고 임신 5, 9 또는 13일에 투여한 후 8, 12 또는 16일에 측정할 혈장estradiol과 progesterone농도는 Table 3에 그리고 Na와 K농도는 Table 4에 각각 표시했다.

혈장 estradiol농도는 임신 5~6일군에서 대조군의

Table 1. The effect of estrone on the body weight gains (g) of the rats on 8, 12, or 16 days after treatment (Mean \pm SE)

Days of pregnancy	Estrone (mg/kg)			
	0	0.1	0.4	1.0
Injection~Autopsy				
5~21	129.1 \pm 6.1 ^a	42.3 \pm 17.8 ^b	41.4 \pm 16.7 ^b	17.2 \pm 1.9 ^b
9~21	126.9 \pm 6.3 ^a	131.8 \pm 11.8 ^a	142.0 \pm 5.8 ^a	82.7 \pm 5.1 ^b
13~21	148.5 \pm 13.1	154.3 \pm 7.4	110.7 \pm 28.3	100.2 \pm 19.6

*Different letters show significant difference.

Table 2. The effect of estrone on the reproductive indices of rats on 1, 2, 3, 8, 12 or 16 days after treatment (Mean±SE)

Item	Days of pregnancy	Estrone (mg/kg)			
		Injection~Autopsy	0	0.1	0.4
Total corpora lutea/dam	5~6	13.0±0.6	11.1±1.7	14.0±1.2	14.3±1.2
	5~7	12.0±0	12.7±1.8	11.3±1.9	14.3±0.3
	5~8	13.7±0.9	11.3±1.2	12.0±2.3	9.3±1.7
	5~21	14.3±0.7	12.0±1.5	14.0±1.5	13.7±1.3
	9~21	12.7±2.3	15.7±0.9	16.0±1.0	14.3±0.7
	13~21	16.0±2.5	17.3±0.7	15.3±0.7	15.7±0.3
Total implantation /dam	5~6	4.7±4.7	6.7±1.9	0±0	0±0
	5~7	4.0±4.0 ^a	12.3±1.5 ^b	0±0 ^a	0±0 ^a
	5~8	14.7±1.0 ^a	10.7±1.5 ^a	0±0 ^b	0±0 ^b
	5~21	14.0±1.0 ^a	7.3±3.8 ^{ab}	7.7±3.8 ^{ab}	0±0 ^b
	9~21	11.7±2.6	15.7±0.9	14.7±2.4	11.3±2.3
	13~21	14.3±3.2	17.3±0.7	13.0±2.1	13.3±2.2
Total viable fetuses/dam	5~21	13.7±0.9 ^a	2.3±2.3 ^b	1.7±1.7 ^b	0±0 ^b
	9~21	11.7±1.5	15.0±1.2	12.0±2.7	7.0±1.5
	13~21	14.7±2.4	17.0±0.6	9.7±4.8	13.0±2.5
Resorption (%)	5~21	2.2±2.2	61.1±38.9	77.3±22.7	— ¹⁾
	9~21	4.2±4.2	4.5±2.3	18.9±7.4	35.3±12.8
	13~21	6.7±3.4	1.9±1.9	35.4±32.3	3.7±3.7
Pre-implantation loss (%) ²⁾	5~21	2.6±2.6	33.3±33.3	38.7±10.7	100±0
	9~21	2.0±2.0	0±0	11.1±11.1	22.1±13.4
	13~21	1.8±1.8	0±0	14.6±14.6	14.6±14.6
Post-implantation loss (%) ³⁾	5~21	2.2±2.2	61.1±38.9	77.3±22.7	— ¹⁾
	9~21	4.2±4.2	4.5±2.3	18.9±7.4	35.3±12.8
	13~21	6.7±3.2	1.9±1.9	35.4±32.3	3.7±3.7

*Different letters show significant difference.

¹⁾Non-implantation

²⁾ $\frac{\text{Total No. corpora lutea} - \text{Total No. implantation}}{\text{Total No. corpora lutea}} \times 100$

³⁾ $\frac{\text{Total No. implantation} - \text{Total No. viable fetuses}}{\text{Total No. implantation}} \times 100$

13.5±6.8 pg/ml보다 estrone 0.4 mg투여군의 125.4±33.2와 1.0 mg투여군의 172.9±19.0 pg/ml가 매우 증가(p<0.05)되고 0.1 mg투여군에서는 대조군과 비슷했다. 그리고 임신 5~7일군과 5~21일군에서는 estrone 0.4와 1.0 mg투여군에서 그리고 5~8일군에서는 0.4 mg투여군에서 대조군보다 농도가 증가됐지만 유의차는 없었고 9~21일군과 13~21일군에서는 비슷한 농도를 나타냈다.

Progesterone농도는 투여시기와 투여량에 관계없이 대조군은 42.8±22.3~108.2±23.3 ng/ml이고 estrone투여군은 21.3±4.2~134.1±15.8 ng/ml의 수준으로 대조군과 estrone투여군간에 유의차가 없었다. 그리고 대조군과 estrone투여군 모두에서 임신 5~6, 5~7 또는 5~8일군의 progesterone농도가 5~21, 9~21 또는 13~

21일군의 농도보다 estrone투여량에 따라 약 1.6~2.1배의 농도증가를 나타냈다.

혈장Na농도는 임신 5~6일군의 estrone 0.1과 1.0 mg투여군에서 그리고 5~8일군의 0.1 mg투여군에서 대조군이나 0.4 mg투여군 또는 1.0 mg투여군보다 현저히 증가(p<0.05)되고 임신 5~7, 5~21, 9~21 또는 13~21일군에서는 대조군과 estrone투여군 모두가 139.3±0.9~149.0±0.6 meq/l의 수준으로 비슷했다.

혈장K농도는 대조군이나 estrone투여군모두에서 3.3±0.0~4.2±0.1 meq/l의 수준으로 비슷하고 유의차도 없었다.

자궁액의 Na와 K농도

임신 5일에 saline 0.1 ml와 estrone 0.1, 0.4 또는 1.0

Table 3. The effect of estrone on the concentrations of the estradiol and progesterone of the rat plasma on 1, 2, 3, 8, 12 or 16 days after treatment (Mean ± SE)

Item	Days of pregnancy		Estrone (mg/kg)			
	Injection~Determination	0	0.1	0.4	1.0	
Estradiol (pg/ml)	5~6	13.5 ± 6.8 ^a	19.2 ± 19.2 ^a	125.4 ± 33.2 ^b	172.9 ± 19.0 ^b	
	5~7	23.1 ± 10.0	13.9 ± 13.0	59.9 ± 29.0	92.7 ± 38.4	
	5~8	16.6 ± 8.4	1.0 ± 1.0	41.4 ± 11.6	10.0 ± 9.3	
	5~21	ND	9.9 ± 8.9	52.0 ± 29.6	48.9 ± 33.0	
	9~21	ND	0.7 ± 0.7	ND	12.6 ± 8.2	
	13~21	ND	ND	13.2 ± 13.2	ND	
Proge- sterone (ng/ml)	5~6	99.9 ± 4.9	58.7 ± 13.7	59.2 ± 17.4	98.9 ± 5.4	
	5~7	89.5 ± 4.6	94.1 ± 18.6	112.1 ± 17.2	134.1 ± 15.8	
	5~8	108.2 ± 23.3	62.4 ± 20.4	70.7 ± 24.3	91.0 ± 8.2	
	5~21	43.5 ± 9.0	39.6 ± 12.1	41.1 ± 12.0	21.3 ± 4.2	
	9~21	42.8 ± 22.3	58.0 ± 12.2	68.9 ± 28.4	80.0 ± 7.8	
	13~21	57.4 ± 14.4	38.8 ± 1.3	45.7 ± 3.8	75.0 ± 6.6	

ND=Not Detected.

*Different letters show significant difference.

Table 4. The effect of estrone on the sodium and potassium contents of the rat plasma on 1, 2, 3, 8, 12 or 16 days after treatment (Mean ± SE)

Item	Days of pregnancy		Estrone (mg/kg)			
	Injection~Determination	0	0.1	0.4	1.0	
Na (meq/l)	5~6	138.7 ± 0.9 ^a	142.3 ± 0.3 ^b	139.7 ± 1.2 ^a	144.0 ± 0.6 ^b	
	5~7	140.0 ± 0.6	144.0 ± 1.2	140.3 ± 0.9	141.2 ± 1.2	
	5~8	142.7 ± 0.9 ^a	146.0 ± 1.0 ^b	140.7 ± 0.3 ^a	142.7 ± 0.7 ^a	
	5~21	141.0 ± 2.0	143.3 ± 0.3	142.3 ± 3.0	149.0 ± 0.6	
	9~21	141.3 ± 0.3	139.7 ± 0.7	139.3 ± 0.9	142.7 ± 1.2	
	13~21	140.3 ± 1.3	140.7 ± 1.3	140.3 ± 0.9	141.0 ± 0.6	
K (meq/l)	5~6	3.8 ± 0.0	3.9 ± 0.0	3.3 ± 0.0	4.2 ± 0.2	
	5~7	3.9 ± 0.2	3.7 ± 0.0	3.7 ± 0.1	3.7 ± 0.1	
	5~8	4.0 ± 0.1	4.1 ± 0.0	4.1 ± 0.3	3.9 ± 0.2	
	5~21	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.2	3.8 ± 0.1	3.9 ± 0.2	
	9~21	3.8 ± 0.0	4.0 ± 0.3	3.9 ± 0.2	4.0 ± 0.1	
	13~21	3.8 ± 0.2	3.7 ± 0.1	3.6 ± 0.2	3.9 ± 0.4	

*Different letters show significant difference.

mg을 rat에 투여한 후 1, 2 또는 3일에 측정된 자궁액의 Na와 K농도는 Table 5에 표시했다.

자궁액의 Na와 K농도는 임신 5~6일군의 estrone 1.0 mg투여군이 대조군과 나머지 estrone투여군보다 매우 증가(p<0.05)되고 5~8일군의 estrone투여군 모두가 대조군보다 매우 증가(p<0.05)였지만 5~7일군에서는 비슷한 농도로서 유의차가 없었다. 자궁액의 K농도는 임신 5~6일군과 5~7일군의 estrone 0.1 mg투여군에서 대조군과 0.4 또는 1.0 mg투여군보다 매우 증가(p<0.05)였지만 5~8일군에서는 0.4 또는 1.0 mg투여군이 대조군과 0.1 mg투여군보다 매우 감소(p<0.05)였다.

고 찰

임신rat의 증체량

임신초기에 HCG 또는 PMSG를 투여했을때 증체량이 감소되고^{2,39,41} HCG를 생후 5일부터 단기간 투여했을때는 체중의 변화가 없었지만 15일동안 투여했을때는 체중이 증가했다⁴.

본 실험의 임신 5~21일군에서 estrone 0.1, 0.4 또는 1.0 mg을 투여하거나 9~21일군에서 1.0 mg을 투여했을 때 rat의 증체량이 매우 감소(p<0.05)되어 김 등⁴¹의 결과와 일치했다. 그리고 증체량이 감소한 원인은 임

Table 5. The effect of estrone on the sodium and potassium contents of the uterine fluid in rats on 3 days after treatment (Mean \pm SE)

Item	Days of pregnancy Injection~Determination	Estrone (mg/kg)			
		0	0.1	0.4	1.0
Na (meq/l)	5~6	106.2 \pm 1.8 ^a	102.9 \pm 1.9 ^{ac}	107.7 \pm 0.9 ^{ad}	112.2 \pm 1.1 ^b
	5~7	106.0 \pm 2.3	103.5 \pm 1.7	108.6 \pm 0.9	109.0 \pm 0.6
	5~8	103.1 \pm 0.7 ^a	106.7 \pm 1.1 ^b	109.8 \pm 0.6 ^c	
K (meq/l)	5~6	36.3 \pm 2.7 ^a	43.3 \pm 1.6 ^b	35.3 \pm 0.6 ^a	36.0 \pm 0.4 ^a
	5~7	37.9 \pm 2.8 ^a	44.2 \pm 0.8 ^b	35.4 \pm 0.6 ^a	36.4 \pm 1.1 ^a
	5~8	43.6 \pm 0.7 ^a	43.4 \pm 0.5 ^a	35.1 \pm 0.6 ^b	36.1 \pm 0.7 ^b

*Different letters show significant difference

신 초기에 성선자극호르몬을 투여했을 때 rat의 증체량이 감소된 경우^{2,39,41}처럼 투여한 estrone 때문에 착상이 방해되어 생존태아가 전혀 존재하지 않거나 또는 태아가 흡수되어 생존태아가 감소했기 때문으로 생각되며 투여한 약물의 독성때문에^{20,21} 나타나는 것으로 생각되지 않는다. 왜냐하면 본 실험의 임신 5~21일군에서 estrone을 투여했을 때 태아흡수율은 61.1~74.1% 수준이며 생존태아수도 0~2.3개로 대조군의 13.7개에 비하여 매우 감소했기 때문이다.

임신 rat의 생식성적

일반적으로 임신 rat에 형성된 황체는 임신이 확실시되지 않으면 단시일내에 변성되고³⁷ LH를 임신 12일부터 분만시까지 계속 투여하면 분만시연과 동시에 황체가 증가(속발성황체 형성)되고³¹ HCG 또는 PMSG를 투여했을 때도 황체의 수가 증가됐다^{25,40}. 그리고 임신 rat에서 최초 수일동안 estrogen을 투여하면 착상이 억제되고^{7,9,33} 임신 1일에 투여하면 임신이 정지됐다^{7,8,12,13}. 본 실험에서 황체수는 estrone 투여로 인하여 영향을 받지 않고 거의 비슷한 수준으로 Saunders³¹가 보고한 임신 3일의 평균 11.3개보다 약간 증가된 현상으로써 그 원인은 성선자극호르몬을 임신 rat에 투여했을 때는 속발성 황체가 형성되어 그 수가 증가됐지만^{25,34,40} estrone을 투여했을 때는 속발성황체가 형성되지 않았기 때문으로 생각된다.

Rat에서 교미후 최초 수일간 estrogen을 투여하면 착상이 억제되고 착상후 과량을 투여하면 임신이 정지되며^{8,9,33} 이러한 임신정지작용은 임신 11일까지도 나타난다^{7,8}. 임신 1일에 서로 다른 용량의 estrogen을 rat에 투여하면 임신이 정지되고 또한 투여한 용량에 비례하여 태아가 폐사하고 동시에 대부분의 배아는 임신 3일에 난자수송의 촉진으로 소멸됐다^{12,13}. 그리고 임신 3일 이후 착상을 방해하기 위해서는 매우 많은 양의 estrone이 필요하고²⁸ 난자가 수란관을 통과하는 기

간 특히 임신 3일이 estrone에 대한 감수성이 가장 민감하게 나타났다⁸. 그리고 estrone 0.4 mg을 임신 11일까지 1회 투여하면 임신이 정지되고 0.1 mg을 투여하면 착상이 방해됐다⁷.

본 실험에서 착상수는 임신 9일과 13일에 estrone을 투여했을 때는 큰 차이가 없었지만 임신 5일에 estrone 0.1 mg을 투여했을 때는 착상수가 매우 증가된 반면에 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때는 1예를 제외하고 모두 착상이 전혀 나타나지 않았다. 이러한 결과는 임신초기에 estrogen을 rat에 투여하면 착상이 방해되거나 또는 임신이 정지된다는 보고들^{7,9,12,13,28,33}과 비슷했지만 임신 5~7일에 estrone 0.1 mg을 투여하면 일부의 rat에서만 착상이 방해되고 0.4 mg을 투여하면 한 마리를 제외한 모든 경우에서 착상이 방해되거나 일부 또는 전체의 배아가 파괴된 경우⁷와는 조금 다른 경향을 나타냈다. 이러한 결과는 일반적으로 정상rat의 착상시기가 임신 6~8일로서 착상후 임신정지를 나타내기 위해서는 비교적 다량의 estrone이 필요하지만^{12,33} 반대로 보다 적은 양을 투여했을 때는 착상이 빠르고 증가되기^{28,29} 때문에 비록 임신rat에 투여한 estrogen이 수란관과 자궁의 수축운동을 증진시키지만 투여량이 적고 투여시기가 포배가 수란관을 통과하는 시기가 아니고 자궁에 도달하는 시기이기 때문에 오히려 투여한 estrone이 자궁을 자극하여 착상을 촉진시킨 것으로 추측된다. 그리고 본 실험의 임신 5~6, 5~7, 5~8 또는 5~21일군에서 estrone 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때 5~21일군의 0.4 mg투여군을 제외하고는 전혀 착상이 나타나지 않았기 때문에 임신 5일에 임신을 정지시키기 위해서는 최소한 estrone 1.0 mg을 투여해야 가능하다는 것을 알 수 있지만 이러한 결과는 임신 11일까지 0.4 mg을 1회 투여했을 때 임신이 정지된 경우⁷와는 투여량에서 차이가 나타났다. 또한 본 실험의 estrone 0.4 mg을 투여했을 때 임신 5~8일군에서는 착상이 전혀 나타나지 않은 반면에 5~21일군에서는 일

부의 rat가 착상이 나타난 사실은 임신 5일에 estrone을 투여하면 착상이 완전 방해되기도 하지만 착상이 지연될 수도 있다는 것을 나타낸다고 생각된다. 이러한 현상은 임신 1~5일에 estrogen을 1회 경구투여하면 약 50%가 착상이 방해됐는데 그 효과는 임신 3일을 제외하고는 투여량에 비례하여 나타난 경우¹⁵처럼 estrone의 투여시기와 투여량에 따라 그 작용이 다양하게 나타날 수 있기 때문이다. 특히 착상후 수일이 경과된 난자가 자궁내 존재할 때 estrogen작용을 자궁의 감수성을 자극하여 비록 난자를 자궁밖으로 배출시키지 않아도 착상이 방해됐다는 보고²⁴도 유의해야 된다고 생각된다.

본 실험에서 생존태아수는 임신 5~21일군에서만 estrone을 투여했을 때 투여량에 관계없이 매우 감소($p < 0.05$)되고 특히 estrone 0.1 mg을 투여했을 때는 투여시기에 관계없이 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때보다 태아수가 증가됐다. 이러한 결과는 rat에서 임신초기에 estrogen을 투여하면 착상이 방해되거나 또는 임신이 정지되고^{7,9,12,13,28,33} 특히 임신 3일부터 8일까지도 이러한 작용이 나타나기²³ 때문에 이 결과 생존태아수가 감소되거나 또는 전혀 존재하지 않기 때문으로 생각된다. 그리고 본 실험에서 estrone 0.1 mg을 투여했을 때 대조군과 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때보다 생존태아수가 증가된 것은 일단 착상이 완료되면 estrone양은 보다 적어야 포배의 생존력이 증가되고²⁸ 착상후 배아의 생존은 모든 steroid에서 농도가 높은 것보다 낮은 것에서 항상 증가되기²⁹ 때문으로 생각된다. 또한 본 실험의 임신 9~21일군에서 estrone 1.0 mg 그리고 13~21일군에서 0.4 mg을 투여했을 때 생존태아수가 비교적 감소한 것은 착상후 투여한 estrone이 배아를 파괴하였기 때문으로 생각된다. 이와 관련하여 착상이 완료된 후 estrone 0.4 mg을 8, 9 또는 10일에 투여하면 일부 또는 전체의 배아가 파괴됐다⁷는 보고가 있다.

Rat에서 HCG를 임신 8일에 투여하면 투여량에 따라 50~80%의 태아흡수율이 나타나고², PMSG를 임신 1~3일간 투여했을 때는 착상이 방해됐지만 5~7일간 투여했을 때는 착상은 됐지만 태아폐사율이 50~100%까지 나타났으며³⁹ HCG 또는 PMSG 투여로 나타나는 태아흡수작용의 원인은 난소에 정상적으로 나타나는 스테로이드생성의 장애때문으로 추측하고 있다^{2,39}.

본 실험에서 태아흡수율은 임신 5~21일군에서 estrone 0.1 또는 0.4 mg을 투여했을 때 매우 증가되고 1.0 mg을 투여했을 때는 전혀 착상이 나타나지 않았고 9~21일군에서는 0.4 mg 또는 1.0 mg 그리고 13~

21일군에서는 0.4 mg을 투여했을 때 증가경향을 나타냈다. 이러한 결과는 임신 rat에 성선자극호르몬을 투여했을 때 태아흡수가 나타나는 것처럼^{2,39} estrone도 투여량과 투여시기에 따라 착상방해 또는 임신정지가 나타나기^{7,9,12,13} 때문에 투여한 estrone의 영향으로 포배가 자궁에 도달하여 착상이 완료되기전에 자궁밖으로 배출되는지 또는 착상이 완료된 후 직접 자궁에 작용하여 포배의 발육에 영향을 미침으로써 포배가 일정기간동안 자궁내에서 발육하다가 죽고 이것이 자궁밖으로 배출되지 않고 변성된체로 자궁내에 존재하기 때문에 나타난다고 생각된다. 또한 이러한 태아 흡수가 나타나는 원인은 본 실험에서 임신 5일에 estrone 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때 estradiol 농도가 1일후에는 125.4와 172.9 pg/ml로 매우 증가($p < 0.05$)되고 2일 후에는 59.9와 92.7 pg/ml 그리고 16일후에는 52.0과 48.9 pg/ml로 증가됐기 때문에 Yang과 Chang³⁹ 또는 Banik²의 주장처럼 난소에 정상적으로 나타나는 스테로이드생성의 이상때문으로 생각된다. 또한 estrone이 임신을 정지시키는 뚜렷하고 독립된 기전중 하나가 직접 자궁에 작용하는 것이고⁸ 임신 5일에 estrogen을 투여한 후 나타나는 임신 정지작용은 수정난이 자궁으로부터 배출되지 못하여 자궁내 존재하기 때문에 오히려 자궁의 영향때문에 나타나며 이러한 영향의 특성은 착상후 지속적인 포배의 성장을 유지하는¹⁵ 것이기 때문에 태아흡수가 나타날 수 있다고 생각된다. 그리고 본 실험에서 임신 9 또는 13일에 estrone을 투여했을 때 태아흡수율이 5일에 투여한 경우보다 매우 감소된 것은 정상 rat에서 임신 7일이면 탈락막이 완료되는 시기로서 estrogen작용에 대하여 매우 저항하는 시기⁸이기 때문에 태아흡수가 매우 낮게 나타났으며 7일 이후 estrone을 투여할 경우는 용량을 매우 증가시켜야 태아 폐사와 흡수가 나타날 수 있다고 생각된다. 이와 관련하여 착상후 estrone의 투여효과는 착상전보다 투여량을 약 50~100배 증가시켜도 일부의 경우를 제외하고는 배아의 발육이 방해되지 않았다³³는 보고도 이를 지지하여 준다고 생각된다.

착상전배아폐사율은 임신 5일에 estrone 0.1, 0.4 또는 1.0 mg 또는 9일과 13일에 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때 투여량에 비례하여 증가되고 착상후 배아폐사율은 임신 5일에서는 0.1 또는 0.4 mg, 9일에서는 0.4 또는 1.0 mg 그리고 13일에서는 0.4 mg을 투여했을 때 각각 증가됐다. 이러한 결과는 임신 rat에 estrogen을 투여하면 착상이 방해되기^{8,9,33} 때문에 착상전에 배아가 폐사할 수 있고 임신 11일까지 estrone 0.4 mg을 투여하거나 용량을 증가시키면 임신이 정지되기^{7,8}때

문에 착상후 배아가 폐사할 수 있다고 생각된다. 그리고 본 실험에서 임신 9일과 13일에 estrone 0.1 mg을 투여했을 때 착상전배아폐사율이 전혀 나타나지 않는 것은 투여한 estrone용량이 보다 적으면 착상이 빠르고 증가되며 배아가 자궁내 도달된 이후에는 0.1 mg의 용량으로는 착상을 방해할 수가 없기⁷때문으로 생각된다. 그러나 rat에서 estrone 0.1 mg을 투여했을 때는 임신 4일까지는 완전히 착상을 방해하지만 7일에는 부분적인 효과가 있는 반면에 0.4 mg을 투여했을 때는 임신 7일까지 완전히 착상을 방해하고 착상이 완료된후에 0.4 mg을 임신 8, 9 또는 10일에 투여하면 일부 또는 전부의 태아가 파괴됐다⁷는 본 실험의 결과와 조금 상반된 주장도 있다. 또한 임신 13일에 estrone 1.0 mg을 투여했을 때 착상후배아폐사율이 0.4 mg을 투여했을 때보다 증가되지 않고 오히려 감소했는데 그 이유는 알 수가 없다.

혈장estradiol과 progesterone 또는 Na와 K농도

임신 8일에 난소를 제거한 rat에 3 mg의 progesterone과 200 µg의 estradiol을 동시에 매일 주사하면 임신 10~19일동안 혈청progesterone농도는 정상치보다 유의성있게 낮았고($p < 0.05$) 임신 19일의 태아생존율은 대조군과 비슷하게 93.6%였으며 progesterone투여량을 2 mg으로 감소시키면 progesterone농도도 3 mg을 투여한 때보다 더욱 감소되고 태아생존율도 14.2%로 매우 감소되었고¹, antiestrogen인 Tamoxifen 0.1 mg을 임신 2일에 rat에 투여한 결과 혈장estrogen농도는 20시간후 증가되고 동시에 20~24시간의 착상지연을 나타냈지만 투여량을 0.2 mg으로 증가시켰을 때는 혈장estradiol농도는 증가되지 않았고 progesterone농도도 아무런 변화가 없었다³⁶. Rat에서 혈장estradiol농도는 임신 3일초에 매우 증가되고 3일과 4일에는 최고치에 달하며^{3,10,36} 후기에는 14일에 증가되기 시작하여 21일에는 유의성있게 증가되고 22일에는 최고수준에 도달했다^{4,22,35}. 혈장progesterone농도는 임신 2일에 증가되기 시작하여 3~4일에 최고치에 달하고^{10,36} 5~10일은 안정기이며¹ 후기에는 14~16일에 최고수준에 도달되고 18일 이후는 감소되기 시작하여 19일부터 유의성있게 감소했다^{4,14,19,30,35}. 또한 혈장estradiol농도가 임신, 가임신 그리고 발정주기동안 통계학적으로 차이가 없으며 progesterone농도는 임신 2일부터 5일까지 농도가 가임신 때보다 더 높았다¹⁰.

본 실험에서 혈장estradiol농도는 임신 5~6일군에서 estrone 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때 현저히 증가($p < 0.05$)됐으며 임신 5~7과 5~21일군에서 0.4 또는 1.0

mg 그리고 5~8일군에서 0.4 mg을 투여했을 때 통계학적 의미는 없지만 매우 증가됐는데 이러한 결과는 투여한 estrone의 효과가 최소한 24~72시간 지속되기 때문에 estradiol농도가 매우 증가되고 투여후 시간이 경과됨에 따라서 점차 농도가 감소됐다고 생각된다. 본 실험에서 이러한 estradiol농도의 증가때문에 수정란의 착상과 임신유지에 영향을 미쳐서 임신 5~6, 5~7, 5~8 또는 5~21일군에서 estrone 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때 착상이 전혀 완료되지 못하거나 또는 착상수가 매우 감소되어 결국 임신이 완전 방해되거나 또는 생존태아수가 매우 감소됐으며 이러한 결과는 임신초기의 착상시기를 중심으로 estrogen을 rat에 투여하면 착상이 방해되거나^{8,9,33} 또는 임신이 정지된다⁷는 보고와 일치한다고 생각된다. 그러나 임신 5~8일군에서 estrone 1.0 mg을 투여했을 때 estradiol농도가 0.4 mg투여때 보다 증가되지 않는 것은 이유를 설명할 수가 없다. 그리고 본 실험에서 임신 5~21, 9~21 또는 13~21일군의 대조군과 13~21일군의 0.1 또는 1.0 mg 투여군에서 estradiol이 측정되지 못했는데 이러한 결과는 임신 18일에 estradiol농도가 3.1 pg/ml, 21일에 N.D (Not Detected), 22일에 N.D라고 보고한 Grota와 Eik-Nes¹⁴의 주장과 일치했다.

본 실험에서 progesterone농도는 임신 5~6, 5~7 또는 5~8일군에서 농도가 5~21, 9~21 또는 13~21일군에서 보다 조금 증가됐지만 estrone의 투여시기와 투여량에 관계없이 비슷한 농도를 나타냈다. 이러한 결과는 임신중 일정량 이하의 estrogen투여가 progesterone농도에 영향을 미치지 않고 임신시 정상적인 수준^{4,14,19,30,35}처럼 초기에 상승되고 19일부터 감소되기 시작했으며 이러한 결과는 estradiol과 progesterone을 동시에 투여했을 때 progesterone농도는 투여한 estradiol농도와는 관계가 없고 투여한 progesterone농도에 비례하여 증가된 경우¹와 비슷했다.

Rat의 혈장Na농도는 133.5~139.1, K농도는 3.83~4.18 meq/l¹⁸이며 임신시에는 Na농도가 122~137, K농도는 3.3~4.9 meq/l⁴¹, 사람에서 임신 11주~19주의 혈청Na 농도가 138, K농도는 3.8 meq/l²⁷이다. 계태아 혈액내 Na농도는 139~145.09, K농도는 5.6~9.6 meq/l로서 Na 농도는 10일이상 일정했지만 K농도는 임신이 진행됨에 따라 유의성있게 증가했다¹⁶. 또한 비임신 rat에서 혈청Na+K농도는 142.2~154.1 meq/l이고⁶ 휴지기의 혈청Na농도는 133.5, K농도는 3.83 meq/l로서 Na/K비율은 0.03이었다¹⁸.

본 실험에서 혈장Na농도는 임신 5~6일군에서 estrone 0.1 또는 1.0 mg, 그리고 5~8일군에서 0.1 mg을

투여했을 때 매우 증가($P < 0.05$)되고 K농도는 투여시기와 투여량에 관계없이 비슷한 농도를 나타냈는데 이러한 결과는 임신 rat에서 Na농도가 김 등⁴²의 성적보다 조금 증가됐지만 K농도는 비슷했다. 그러나 본 실험에서 임신 5~6과 5~8일군에서 Na농도가 증가된 원인은 알 수가 없지만 혈장Na+K 농도와 자궁액의 Na+K농도가 동일하다는 원리에 따라 어쩌면 착상과 밀접한 관계가 있는 것으로 추측되지만 앞으로 더욱 연구할 필요가 있다고 생각된다.

자궁액의 Na와 K농도

Rat에서 발정기동안 자궁액의 Na농도는 124.9 ± 2.4 , K농도는 22.3 ± 2.4 meq/l이다²⁶. 발정전기의 자궁액의 Na농도는 115.3, K농도는 37.4 meq/l이고 혈청Na농도는 139, K농도는 4.18 meq/l이었지만 교미후에는 Na농도가 102.3, K농도가 37.5 meq/l이고 혈청Na농도가 133.5, K농도가 3.83 meq/l로서 자궁액의 Na+K농도와 혈청Na+K농도가 비슷했다¹⁸. 그리고 자궁액의 K농도는 비임신 rat에서 35.3, 임신 6일에는 45.8 그리고 가임신타는 46.2 meq/l로서 임신과 가임신타가 비임신타보다 증가됐다⁶.

본 실험에서 자궁액의 Na농도는 임신 5~6일군에서 estrone 1.0 mg과 5~8일군에서 0.1, 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때 매우 증가($p < 0.05$)되고 K농도는 임신 5~6일군과 5~7일군에서 0.1 mg을 투여했을 때 매우 증가($p < 0.05$)됐지만 5~8일군에서 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때는 현저히 감소($p < 0.05$)됐다. 이러한 결과는 자궁액의 K농도가 착상과 밀접한 관계가 있고 부수적으로 Na농도는 K농도에 따라 상호 증가 또는 감소되어 두 이온의 합이 일정하게 유지되기 때문에 나타난 현상으로 생각된다. 왜냐하면 본 실험에서 임신 5~6 또는 5~7일군에서 대조군은 각각 임신 rat의 33%가 착상이 완료되고 estrone 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때는 착상이 전혀 나타나지 않고 자궁액의 K농도는 매우 감소된 반면에 0.1 mg을 투여했을 때는 모든 rat에서 착상이 나타나고 자궁액의 K농도도 매우 증가했으며, 5~8일군에서도 대조군과 0.1 mg을 투여했을 때는 착상이 모두 완료되고 K농도도 증가됐지만 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때는 전혀 착상이 나타나지 않고 K농도도 매우 감소됐기 때문이다. 이와 관련하여 자궁액의 K농도는 임신과 가임신타 증가되고 동시에 자궁내막의 막전위를 감소시켜 착상에 중요한 역할을 하며⁶ 난소를 제거한 rat에 estradiol을 하루에 한번씩 3일간 투여한 결과 K농도가 증가되고 Na농도는 부수적으로 감소됐다³²는 보고가 이를 지지하여 준다고 생

각된다. 그러나 자궁액은 자궁분비물에 의하여 보충되는 혈장의 초과여액이며²⁶ 정자의 수정능력 또는 정자수송에 중요한 역할을 하고^{5,32} 또한 progesterone의 생리적인 역할이 자궁내막에 영향을 끼쳐서 자궁내막의 막전위와 포배의 착상에 중요한 역할을 하기²⁶때문에 자궁액의 estrogen과 progesterone농도를 동시에 측정하여 더욱 연구할 필요가 있다고 생각된다. 그리고 본 실험에서 임신 rat의 정상적인 자궁액의 Na와 K농도는 Howard와 Defeo¹⁸의 성적과 비슷했지만 K농도는 de Jesus et al.⁶의 성적보다 조금 감소됐다.

결론

임신rat에 estrogen을 투여하면 착상이 방해되거나 또는 임신이 정지된다는 것이 알려졌고 지금까지는 주로 착상전에 투여한 estrogen이 수정을 저해함으로써 죽거나 또는 생존한 체로 분만한 새끼수에 의하여 그 효과를 판단했지만 본 실험에서는 수정난의 착상과 발육에 밀접한 관계가 있는 estrogen과 progesterone 또는 Na와 K농도를 혈장 또는 자궁액에서 측정하여 이들 두 호르몬과 이온이 임신 rat의 황체와 착상 그리고 생존태아와 태아흡수 또는 착상전 및 착상후 배아폐사율에 미치는 영향을 조사하여 임신중에 투여한 estrogen의 작용을 규명하고자 하였다. 이를 위해서 실험1에서는 임신 5일에 서로 다른 용량의 estrone을 투여하고 1, 2 또는 3일후에 부검하여 황체수와 착상수를 조사함과 동시에 혈장 estradiol과 progesterone 또는 Na와 K농도를 측정하고 동시에 자궁액의 Na와 K농도를 측정했으며 실험 2에서는 임신 5, 9 또는 13일에 서로 다른 용량의 estrone을 투여하고 8, 12 또는 16일후인 임신 21일에 부검하여 황체수, 착상수, 태아흡수율, 생존태아수 및 착상전과 착상후배아폐사율을 조사하고 동시에 혈장estradiol과 progesterone 또는 Na와 K농도를 각각 측정하여 estrogen투여가 임신 rat에 미치는 영향을 조사한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 임신 rat의 증체량은 임신초기에 estrone의 투여로 인하여 매우 감소됐지만 후반에는 변화가 없었다.
- 2) 임신 5일에 estrone을 투여했을 때 생존태아수는 매우 감소되고 태아흡수율 및 착상전과 착상후배아폐사율은 매우 증가됐다. 그리고 착상수는 estrone 0.1 mg을 투여했을 때는 매우 증가됐지만 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때는 매우 감소되거나 또는 착상이 전혀 나타나지 않았다.
- 3) 혈장estradiol농도는 임신 5~6일군에서 estrone 0.4

또는 1.0 mg을 투여했을 때 매우 증가되고 5~7과 5~21일군에서 0.4 또는 1.0 mg과 5~8일군에서 0.4 mg을 투여했을 때 증가했으나 혈장 progesterone 농도는 estrone 투여에 관계없이 비슷한 농도를 나타내었다. 그리고 혈장 Na와 K농도는 estrone투여에 관계없이 비슷한 농도였지만 임신 5~6일군에서 0.1 또는 1.0mg과 5~8일군에서 0.1 mg을 투여했을 때 Na농도가 매우 증가됐다.

4) 자궁액의 Na농도는 임신 5~6일군에서 estrone 1.0 mg과 5~8일군에서 0.1, 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때 매우 증가됐다. 그리고 자궁액의 K농도는 임신 5~6과 5~7일군에서 0.1 mg을 투여했을 때 매우 증가됐지만 5~8일군에서는 0.4 또는 1.0 mg을 투여했을 때 매우 감소됐다.

5) 임신 5일에 estrone 0.4 mg이상을 투여하면 착상 방해 또는 임신중지를 나타내고 착상지연도 나타날 수 있다고 생각되며 이러한 작용은 혈장estradiol및 자궁액의 Na와 K농도와 밀접한 관계가 있는 것으로 추측된다.

참 고 문 헌

- Arkaravichien W and Kendle KE. Critical progesterone requirement for maintenance of pregnancy in ovariectomized rats. *J Reprod Fert* 1990; 90: 63-70.
- Banik UK. Pregnancy-terminating effect of human chorionic gonadotrophin in rats. *J Reprod Fert* 1975; 42, 67.
- Brown-Grant K, Corker CS & Naftolin F. Plasma and pituitary luteinizing hormone concentrations and peripheral plasma estradiol concentration during early pregnancy and after the administration of progestational steroids in the rat. *J Endocr* 1972; 53, 31.
- Cheng HC and Johnson DC. Serum estradiol and prolactin concentrations in neonatal female rats treated with human chorionic gonadotrophin (HCG). *Endocrinology* 1974; 95, 1462.
- Conner EA & Miller JW. The sodium and potassium content of rat uterine luminal fluid. *J Endocr* 1973; 59, 181.
- de Jesus TPS, Mallikarjuneswar VR and Clemetson CAB. Rat uterine fluid electrolytes and the estrous cycle. *Contraception* 1972; 6, 489.
- Dreisbach RH. The effects of steroid sex hormones on pregnant rats. *J Endocr* 1959; 18: 271-277.
- Edgren RA and Shipley GC. A quantitative study of the termination of pregnancy in rats with estrone. *Fertil Steril* 1961; 12: 178-181.
- Emmens CW and Finn CA. Local and parenteral action of estrogens and anti-estrogens on early pregnancy in the rat and mouse. *J Reprod Fert* 1962; 3: 239-245.
- Forcelledo ML, Vera R and Croxatto HB. Ovum transport in pregnant, Pseudopregnant, and cyclic rats and its relationship to estradiol and progesterone blood levels. *Biol Reprod* 1981; 24: 760-765.
- Fujinaga M and Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of lidocaine in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1986; 65: 626-632.
- Greenwald SG. The anti-fertility effects in pregnant rats of a single injection of estradiol cyclopentylpropionate. *Endocrinology* 1961; 69: 1068-1073.
- Greenwald GS. Species differences in egg transport in response to exogenous estrogen. *Anat Rec* 1967; 157: 163-172.
- Grota LJ and Eik-Nes KB. Plasma progesterone concentrations during pregnancy and lactation in the rat. *J Reprod Fert* 1967; 13, 83.
- Harper MJK. Interference with early pregnancy in rats by estrogen: Mechanism of action of Dienestrol. *Anat Rec* 1968; 162: 433-452.
- Harsh M and Green JW. Electrolyte analyses of chick embryonic fluids and heart tissues. *J Cell Physiol* 1963; 62, 319.
- Heap RB and Lamming GE. The influence of ovarian hormones on some chemical constitutions of the uterine washing of rats and rabbits. *J Endocr* 1962; 25, 57.
- Howard E and Defeo VJ. Potassium and sodium content of uterine and seminal vesicle secretions. *Am J Physiol* 1959; 196(1), 65-68.
- Ichikawa S, Morioka H and Sawada T. Acute effect of gonadotrophins on the secretion of progestins by the rat ovary. *Endocrinology* 1972; 90, 1356.
- Khera KS. Maternal toxicity: A possible factor in fetal malformations in mice. *Teratology* 1984; 29, 411.
- Khera KS. Maternal toxicity: A possible etiological factor in embryo-fetal defects and fetal malformations of rodents-rabbits species. *Teratology* 1985; 31, 129.
- Labhsetwar AP and Watson DJ. Temporal relationship between secretory patterns of gonadotrophins, estrogens, progestins, and prostaglandin F in periparturient rats. *Biol Reprod* 1974; 10, 103.
- Mayer RK and Nutting EF. Effects of combinations of progesterone and estrone on the delay of nidation, implantation and fetal survival in ovariectomized rats. *J Endocrin* 1964; 29: 243-249.
- McLaren A. Endocrinology of implantation. *J Reprod Fert Suppl* 1973; 180: 159-166.
- Nakamura Y and Ichikawa S. Effects of placental luteotrophin and estrogen on the growth of artificially formed secondary corpora lutea of pregnancy in rats.

- Biol Reprod 1975; 19, 1014.
26. Nordenvall M, Ulmsten U and Ungerstedt U. Influence of progesterone on the sodium and potassium concentrations of rat uterine fluid investigated by microdialysis. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28, 73.
 27. Nusbaum MJ and Zettner A. The content of calcium, magnesium, copper, iron, sodium, and potassium in amniotic fluid from eleven to nineteen weeks' gestation. *Am J Obstet* 1973; 115(2), 219-226.
 28. Nutting EF and Meyer RH. Effects of estrone on the delay of nidation, implantation and fetal survival on ovariectomized rats. *J Endocrin* 1964a; 29: 235-242.
 29. Nutting EF and Meyer RK. Effects of various steroids on nidation and fetal survival in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1964b; 74: 573-578.
 30. Pepe GJ and Rothchild I. A comparative study of serum progesterone levels in pregnancy and in various types of pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology* 1974; 95, 275.
 31. Ray HGM and Mougall NR. Hormonal control of gestation in the intact rat. *Endocrinology* 1970; 86, 874.
 32. Ringer I. The composition of rat uterine luminal fluid. *Endocrinology* 1961; 68, 281.
 33. Saunders FJ. Effects on the course of pregnancy of Norethynodrel with Mestranol (Enovid) administered to rat during early pregnancy. *Endocrinology* 1965; 77: 873-878.
 34. Spies HG, Coon LL and Gier HT. Luteolytic effect of LH and HCG on the corpora lutea of pseudo-pregnant rabbits. *Endocrinology* 1966; 78, 67.
 35. Taya K and Greenwald GS. *In vivo* and *in vitro* ovarian steroidogenesis in the pregnant rat. *Biol Reprod* 1981; 25, 683.
 36. Watson J, Anderson FB, Alam M, O'Grady JE and Heald PJ. Plasma hormones and pituitary luteinizing hormone in the rat during the early stages of pregnancy and after post-coital treatment with Tamoxifen (ICI 46474). *J Endocr* 1975; 65, 7.
 37. Wiest WG, Kidwell, WR and Balough K. Progesterone catalolism in the rat ovary: A regulatory mechanism for progestational potency during pregnancy. *Endocrinology* 1968; 82: 844.
 38. Wu JT, Dickmann Z and Johnson DC. Effects of estrogen and progesterone on the development, oviductal transport and uterine retention of eggs in hypophysectomized pregnant rats. *J Endocr* 1971; 51: 569-574.
 39. Yang WH. and Chang ME. Interruption of pregnancy in the rat and hamster by administration of PMS or HCG. *Endocrinology* 1968; 83, 217.
 40. Zarrow MX, Clark JH, Roellig C and Denenberg VH. Prolonged gestation in the PMSG-treated immature rat. *Biol Reprod* 1969; 1, 387.
 41. 김영홍, 장인호, 유창준, 이근우. 임신랫트에 임마혈 청성성선자극호르몬을 투여했을때 기형 발생 또는 태아흡수에 미치는 영향. *한국수의공중보건학회지* 1994; 18(3): 191.
 42. 김영홍, 장인호, 유창준, 김성훈. Ketamine 투여가 임신랫트의 생식, 기형발생, 그리고 혈장, 양수 및 수태산물의 Na와 K농도에 미치는 영향. *한국수의공중보건학회지* 1995; 19(3), 207.