

Prostaglandin F_{2α} 투여가 임신 Rat의 생식에 미치는 영향

김 영 홍
경북대학교 수의과대학

The Effect of Exogenous Prostaglandin F_{2α} on the Reproduction of Pregnant rats

Young-Hong Kim

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

ABSTRACT : Pregnant rats were treated at various stages of gestation with prostaglandin analogue, cloprostenol alone or concomitant with HCG to study effects on termination of gestation and plasma estrogen and progesterone. Cloprostenol (90 or 180 mg/kg) was administered alone on 1~3, 4~6, 7~9, 9~11 or 11~13 consecutive days of gestation twice a day and in combination with HCG (50 or 100 IU/day) on days of 1~3 or 7~9 once a day. Rats were autopsied on day 21 of gestation or at 6, 12 or 24 hours after treatment on day 6 or 9, respectively. Cloprostenol was found to be nearly 100% effective in preventing implantation, destroying viable fetuses and causing preimplantation losses, but in early gestation, on days 1-3, there was little effect. And when cloprostenol administered concomitant with HCG, corpora lutea were significantly increased, implantation sites and viable fetuses significantly decreased, and pre- and post-implantation losses significantly increased in most cases. Plasma concentrations of estradiol and progesterone were significantly decreased by administering cloprostenol, and estradiol concentration significantly decreased but progesterone significantly increased by administering of cloprostenol concomitant with HCG. It is suggested that cloprostenol was more effective in terminating pregnancy than a combination of cloprostenol and HCG in the rat.

Key words : implantation, estrogen, progesterone, termination of gestation

서 론

Prostaglandin F_{2α}(PGF_{2α})는 성선자극호르몬의 분비, 배란, 그리고 발정주기를 조절하는 황체퇴화를 일으키고, 정자수송시에 자궁의 운동과 수축을 나타내며, 말, 면양 그리고 사람에서 분만때 경관확장을 유발하는 등의 생식에 중요한 역할을 한다²⁶. 이러한 작용중에서 황체를 퇴화시켜 임신을 정지시키는 것이 생식에 매우 중요한 역할을 하는 것이지만 동물에 따라 그 작용기전이 아직도 불명한 것이 있다. 지금까지 rat^{6,7,9,10,13,20}, 면양^{9,21}, hamster^{14,21}, guinea pigs^{4,21}, rabbit^{13,21} 및 가임신 rats²³ 등에서 PGF_{2α}의 황체퇴화기능이 증명됐으며, 특히 rat에서 임신정지를 유발하기위해서 수일이상을 투

여하거나^{10,13} 또는 특정한 기간에^{7,9,13} 투여해야만 효과가 있었다. 그리고 HCG는 주성분이 LH인 성선자극호르몬이지만 임신중에 투여했을 때는 착상방해와 임신정지를 나타내고^{2,28,29,33,35} LH는 PGF_{2α}와 동시에 투여했을 때 PGF_{2α}의 황체퇴화작용을 억제하는 것으로 알려 졌다^{9,10,21}.

따라서 임신rat의 황체기능조절은 실질적으로 수태 조절에 매우 중요하기 때문에 임신rat에 PGF_{2α}를 단독 또는 HCG와 동시에 투여했을 때 착상을 비롯한 생식과 혈장estradiol과 progesterone 농도에 미치는 영향을 조사하고 특히 PGF_{2α}와 HCG를 동시에 투여했을 때 HCG가 PGF_{2α}의 황체퇴화작용에 미치는 영향을 규명하기 위하여 본 실험을 실시했다.

이 논문은 1998년도 경북대학교 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

¹Corresponding author.

재료 및 방법

실험재료

실험동물은 임신한 Sprague Dawley rat이며, 사용한 약제는 합성 prostaglandin제제인 cloprostenol이 주성분으로 된 Oestrophan®(LECIVA, 체코)과 chorionic gonadotropin(HCG, Steris Laboratories, USA)으로써 실험계획에 의하여 일정량을 근육주사했다.

혈장은 saline과 cloprostenol 그리고 HCG를 투여한 후 일정한 시간이 경과된 후에 ketamine(60 mg/kg)으로 마취하고 개복하여 후대정맥에서 채혈하여 분리하고, 태아는 자궁을 절개하여 획득하였다.

실험방법

실험 1에서는 saline 0.1 ml(대조군)와 cloprostenol 90 또는 180 mg을 임신 1~3, 4~6, 7~9, 9~11 및 11~13일 동안 3일 연속하여 각각 하루에 2회(오전 8시와 오후 4시) 투여하고, 실험 2에서는 saline 0.1 ml와 cloprostenol 90 mg과 HCG 50 IU, cloprostenol 90 mg과 HCG 100 IU, cloprostenol 180 mg과 HCG 50 IU 및 cloprostenol 180 mg과 HCG 100 IU를 임신 1~3일과 7~9일동안 3일 연속하여 하루에 1회 투여하여 각각 임신 21일에 부검하여 임신 rat의 생식현상을 조사하고 혈장 estradiol과 progesterone 농도를 측정하였으며, 실험 3에서는 saline 0.1 ml와 cloprostenol 90 또는 180 mg을 임신 4~6 또는 7~9일의 3일간 연속투여한 후 6, 12 또는 24시간에 혈장 estradiol과 progesterone 농도를 측정하였다. 모든 실험군에는 각각 3마리씩의 임신 rat가 포함되도록 했다.

임신 rat의 생식 성적 조사 : 실험 1과 2에서 임신 21일에 rat를 마취하여 개복한 후 자궁과 난소를 완전히 노출시켜 주위조직으로부터 분리한 다음 황체와 착상수를 조사하고 자궁을 절개하여 태아를 획득하여 생존 태아와 죽은 태아를 조사했다. 그리고 착상전과 착상후 배아폐사율은 Fujinaga와 Mazze¹¹의 방법에 준하여 아래와 같은 공식에 의하여 계산하였다.

*① 착상전 배아폐사율(%)=(황체수-착상수)

/황체수×100

② 착상후 배아폐사율(%)=(착상수-생존태아수)

/착상수×100

혈장 estradiol과 progesterone 농도 측정 : 실험 1, 2 또는 3에서 혈장estradiol과 progesterone농도는 Access Immunoassay System(Pasteur Sanofi Diagnostics, France)에 의하여 측정했다.

결 과

임신 rat의 생식현상

실험 1에서 cloprostenol을 단독투여한 경우 임신 rat의 생식현상은 Table 1에 표시했다. 황체수는 대조군과 cloprostenol투여군과의 사이에 유의차가 없이 비슷했다. 임신 1~3일에서 착상, 생존 태아 그리고 착상전과 착상후 배아폐사율은 cloprostenol투여로 크게 영향을 받지 않았다. 그러나 임신 4~6, 7~9, 9~11 또는 11~13일에서는 착상수가 현저히 감소되거나 또는 착상이 전혀 나타나지 않았으며(P<0.05), 생존 태아도 없었고(P<0.05), 착상전 배아폐사율도 100%로 나타났다(P<0.05). 그리고 착상후 배아폐사율은 임신 21일의 자궁내 생존 태아가 없었기 때문에 폐사율을 계산할 수가 없었다.

실험 2에서 cloprostenol과 HCG를 동시에 투여했을 때의 생식현상은 Table 2에 표시했다. Cloprostenol과 HCG 투여로 인하여 황체는 현저히 증가(P<0.05)되고, 착상은 임신 1~3일에서는 현저히 감소되거나 또는 전혀 나타나지 않았지만(P<0.05) 7~9일에서는 변화가 없었고, 생존 태아도 매우 감소되거나 또는 없는 경우도 있었다(P<0.05). 그리고 착상전과 착상후 배아폐사율은 매우 증가됐지만(P<0.05), 임신 1~3일의 cloprostenol 180 mg + HCG 50 IU 투여군에서는 착상후 폐사율이 나타나지 않았다.

혈장 estradiol과 progesterone 농도

실험 1에서 cloprostenol을 단독투여했을 때의 혈장 estradiol과 progesterone 농도는 Table 3에 표시한 바와 같다. Estradiol 농도는 cloprostenol 투여로 인하여 대부분 감소되고 특히 임신 4~6일에서 매우 감소(P<0.05)됐다. Progesterone 농도는 임신 4~6일의 cloprostenol 투여군에서 매우 감소(P<0.05)되고 나머지 경우도 감소경향을 나타냈지만 임신 7~9일과 11~13일의 90 mg 투여군에서 현저히 증가(P<0.05)됐다.

실험 2에서 cloprostenol과 HCG를 동시에 투여했을 때의 혈장estradiol과 progesterone 농도는 Table 4에 표시한 바 같이 임신 1~3일에서는 대부분 비슷했지만 cloprostenol 90 mg+HCG 100 IU군에서만 이들 농도가 매우 감소됐고(P<0.05), 임신 7~9일에서는 estradiol 농도가 매우 감소된(P<0.05) 반면에 progesterone 농도는 매우 증가됐다(P<0.05).

실험 3에서 cloprostenol을 투여하고 6, 12 또는 24시간 후의 혈장 estradiol 농도는 Table 5에 표시한 바 같이 유의차가 없이 비슷했지만, 임신 7~9일의 6시간

Table 1. The effect of cloprostenol on the reproductive indices of pregnant rats on 8, 10, 12, 15 or 18 days after treatment (Mean±SE)

Item	Days of pregnancy		Cloprostenol(mg/kg)		
	Treatment	Autopsy	0	90	180
Total corpora lutea/dam	1-2-3 ¹⁾	21	15.0±0.6	10.3±1.5	13.3±2.3
	4-5-6 ¹⁾	21	15.0±1.0	13.3±0.9	12.3±0.3
	7-8-9 ¹⁾	21	14.3±0.9	13.7±0.9	12.3±1.2
	9-10-11 ¹⁾	21	16.0±1.2	14.3±2.2	12.7±1.2
	11-12-13 ¹⁾	21	14.0±0.6	13.0±1.2	12.3±0.7
Total implantation /dam	1-2-3	21	13.0±0.6	8.3±1.9	11.3±2.7
	4-5-6	21	14.3±0.9 ^a	2.7±2.7 ^b	0±0 ^b
	7-8-9	21	12.7±0.3 ^a	0±0 ^b	0±0 ^b
	9-10-11	21	15.0±1.2 ^a	0±0 ^b	0±0 ^b
	11-12-13	21	13.0±0.6 ^a	0±0 ^b	0±0 ^b
Total viable fetuses /dam	1-2-3	21	11.7±0.7	8.0±1.5	10.7±2.6
	4-5-6	21	13.3±1.3 ^a	0±0 ^b	0±0 ^b
	7-8-9	21	12.3±0.3 ^a	0±0 ^b	0±0 ^b
	9-10-11	21	14.7±0.9 ^a	0±0 ^b	0±0 ^b
	11-12-13	21	12.0±1.0 ^a	0±0 ^b	0±0 ^b
Pre-implantation loss(%)	1-2-3	21	13.2±3.7	20.9±6.7	17.4±8.1
	4-5-6	21	4.3±2.2 ^a	100.0±0 ^b	100.0±0 ^b
	7-8-9	21	11.2±3.8 ^a	100.0±0 ^b	100.0±0 ^b
	9-10-11	21	6.3±0.5 ^a	100.0±0 ^b	100.0±0 ^b
	11-12-13	21	7.0±3.9 ^a	100.0±0 ^b	100.0±0 ^b
Post-implantation loss(%)	1-2-3	21	10.3±2.6	2.8±2.8	5.1±5.1
	4-5-6	21	7.3±4.1	—	—
	7-8-9	21	2.6±2.6	—	—
	9-10-11	21	2.0±2.0	—	—
	11-12-13	21	7.9±4.4	—	—

※ Different letters show significant difference.

¹⁾Consecutive 3 day treatment

Table 2. The effect of the concurrent injection of cloprostenol and human chorionic gonadotrophin on the reproductive indices of pregnant rats on 12 or 18 days after treatment (Mean±SE)

Item	Days of pregnancy		Cloprostenol(mg/kg)+HCG(IU)				
	Treatment	Autopsy	0	90+50	90+100	180+50	180+100
Total CL/dam	1-2-31	21	17.0±0.6 ^a	37.0±1.2 ^b	37.7±1.9 ^b	35.7±3.3 ^b	35.3±1.5 ^b
	7-8-9 ¹⁾	21	16.3±0.9 ^a	42.0±1.0 ^b	42.0±1.5 ^b	40.3±3.0 ^b	38.3±1.8 ^b
Total imp./dam	1-2-3	21	15.0±0.6 ^a	11.7±1.2 ^b	0±0 ^c	11.7±1.3 ^b	10.0±1.2 ^b
	7-8-9	21	14.7±0.3	13.0±0	14.3±0.9	14.3±0.3	12.3±6.5
Total V.fetuses/dam	1-2-3	21	13.7±0.7 ^a	4.3±1.9 ^b	0±0 ^c	11.7±1.3 ^a	6.3±0.9 ^b
	7-8-9	21	14.3±0.3 ^a	3.7±2.6 ^b	6.7±3.8 ^{bc}	9.7±1.7 ^{ac}	2.0±2.0 ^b
Pre-imp. loss(%)	1-2-3	21	11.7±3.3 ^a	68.6±2.3 ^b	100±0 ^c	66.9±4.6 ^b	71.7±3.1 ^b
	7-8-9	21	9.9±3.4 ^a	69.0±0.8 ^b	65.7±3.2 ^b	64.0±3.3 ^b	69.0±16.5 ^b
Post-imp. loss(%)	1-2-3	21	9.1±2.2 ^a	62.0±17.3 ^d	—	0±0 ^{ab}	32.8±17.2 ^{ac}
	7-8-9	21	2.2±2.2 ^a	71.8±15.6 ^{bc}	51.8±27.5 ^{bc}	32.2±12.6 ^{ab}	86.4±13.6 ^{bc}

°y Different letters show significant difference.

¹⁾Consecutive 3 day treatment imp.=implantation, CL=Corpus luteum, V. fetuses = viable fetuses

Table 3. The effect of Cloprostenol on the concentrations of the estradiol and progesterone of the rat plasma on 8, 10, 12, 15 or 18 days after treatment (Mean±SE)

Item	Days of pregnancy		Cloprostenol(mg/kg)		
	Treatment	Autopsy	0	90	180
Estradiol (pg/ml)	1-2-3 ¹⁾	21	90±4	73.5±20.5	71±13
	4-5-6 ¹⁾	21	132±5 ^a	53±5 ^b	85.5±11.5 ^c
	7-8-9 ¹⁾	21	111±22	95.5±20.5	73.5±21.5
	9-10-11 ¹⁾	21	107±39	69.5±2.5	65.5±0.5
	11-12-13 ¹⁾	21	95±1	100±23	76±7
Progesterone (ng/ml)	1-2-3	21	160.6±9.2	130.6±4.1	109.9±45.4
	4-5-6	21	132.1±11.2 ^a	51.4±0.2 ^b	33.3±3.1 ^b
	7-8-9	21	91.6±0.1 ^a	139.0±8.4 ^{ab}	34.8±34.7 ^{ac}
	9-10-11	21	74.0±9.6	63.9±14.5	40.3±8.4
	11-12-13	21	47.5±0.7 ^a	133.1±23.1 ^b	59.9±2.6 ^a

※ Different letters show significant difference.

¹⁾Consecutive 3 day treatment

Table 4. The effect of concurrent injection of the cloprostenol and HCG on the concentrations of estradiol and progesterone of the rat plasma on 12 or 18 days after treatment (Mean±SE)

Item	Days of pregnancy		Cloprostenol(mg/ml)+HCG(IU)				
	Treatment	Autopsy	0	90+50	90+100	180+50	180+100
Estradiol (pg/ml)	1-2-3 ¹⁾	21	90.0±4.0 ^a	70.7±10.5 ^a	66.7±9.0 ^{ab}	94.3±12.2 ^{ac}	94.0±8.6 ^{ac}
	7-8-9 ¹⁾	21	110.0±22 ^a	79.3±7.7 ^b	76.7±4.4 ^b	73.3±7.9 ^b	63.7±8.1 ^b
Progesterone (ng/ml)	1-2-3	21	160.6±9.2 ^a	160.1±17.6 ^a	80.2±12.2 ^b	164.0±2.5 ^a	162.1±8.2 ^a
	7-8-9	21	91.6±0.1 ^a	162.2±7.3 ^{bc}	160.5±5.4 ^{bc}	168.8±10.1 ^{bc}	131.2±36.6 ^{ac}

※ Different letters show significant difference.

¹⁾Consecutive 3 day treatment

과 12시간후의 농도가 매우 감소됐고(P<0.05), progesterone농도도 Table 5에 표시한 바 같이 매우 감소됐다(P<0.05).

고 찰

임신 rat의 생식현상

PGF_{2α}는 rat^{7,9,10}, mice¹⁷, guinea-pigs⁴, 면양²¹ 그리고 rabbit, monkey, human 및 hamster¹⁴에서 황체퇴화기능이 있다. 일반적으로 임신rat의 황체는 임신이 확실하지 않으면 단시일내에 변성되고³² 황체가 퇴화되고 배란이 나타날 때까지의 기간은 대략 5일이며³¹, LH를 임신 12일부터 분만시까지 계속 투여하면 분만지연과 동시에 황체가 증가되며(속발성황체)²⁵, HCG 또는 PMSG를 투여했을 때도 황체가 증가된다^{1,19}. 본 실험에서 임신 rat의 정상적인 황체의 수는 14.0~16.0개로써 Zarrow 등³⁴이 보고한 17.4~18.5개 보다는 감소됐지만, cloprostenol을 투여했을 때의 황체는 거의 정상

수준을 유지했다. 이러한 이유는 임신 rat에서 PGF_{2α}의 황체퇴화작용^{7,9,10,17,20}으로 인하여 투여후 24시간이내에 모든 수태산물이 흡수되고⁹ 이미 형성된 황체는 변성되지만³², 단시일내에 다시 황체가 형성되기³¹ 때문에 황체의 수는 Labhsetwar의 결과¹⁷처럼 거의 정상수준을 유지했다고 생각된다. 그리고 cloprostenol과 HCG를 동시에 투여했을 때 황체가 현저하게 증가됐는데 이것은 이미 임신황체(퇴화중이거나 또는 발육중인)가 존재하는데 HCG 투여로 인하여 다시 황체가 형성되어(속발성 황체)^{1,19,25} 존재하기 때문으로 생각된다.

PGF_{2α}를 임신 4일부터 13일까지 3일 이상 연속하여 하루에 2mg을 rat에 투여했을 때 100%의 임신방지효과가 있고¹³, PGF_{2α}에 의한 황체퇴행정도는 임신경과에 따라 다양하여 임신 9일⁷ 또는 10일과 18일¹⁰에 매우 감수성이 있고, PGF_{2α}는 LH가 황체에 작용하는 것을 방해함으로써 황체퇴화작용을 나타낸다⁹. 그리고 rat에서 임신초기 HCG 또는 PMSG를 3일 연

Table 5. The effect of cloprostenol on the concentrations of the estradiol and progesterone of the rat plasma on 6, 12 or 24 hours after treatment (Mean±SE)

Item	Days of pregnancy		Cloprostenol (mg/ ml)		
	Treatment	Determ. after last treatment	0	90	180
Estradiol (pg/ ml)	4-5-6 ¹⁾	6 hours	61.5±14.5	84±5	88.5±24.5
		12 hours	61±15	40.5±1.5	60.5±9.5
		24 hours	66±15	74.5±17.5	78±20
	7-8-9 ¹⁾	6 hours	63.5±24.5 ^a	33.5±23.5 ^{ab}	135.5±25.5 ^{ac}
		12 hours	56±2 ^a	45±8 ^{ab}	75.5±7.5 ^{ac}
		24 hours	56±1	64.5±5.5	71.5±18.5
Progesterone (ng/ ml)	4-5-6	6 hours	155.9±1.4 ^a	95.3±36.5 ^{ac}	78.8±12.7 ^{bc}
		12 hours	166.5±9.8 ^a	99.7±27.8 ^b	73.2±12.3 ^b
		24 hours	149.9±9 ^a	87.8±18 ^{ac}	54.7±19.3 ^{bc}
	7-8-9	6 hours	166.1±5.9 ^a	34.1±4.5 ^b	44.2±5.9 ^b
		12 hours	154.1±1.8 ^a	48.1±5.0 ^b	63.8±13.4 ^b
		24 hours	165.2±3.4 ^a	54.7±1.4 ^b	69.1±14.1 ^b

※Different letters show significant difference.

¹⁾Consecutive 3 day treatment, Determ. = determination

속투여하면 착상이 방해되고³³, HCG를 하루에 한번 투여하면 임신이 방해된다². 본 실험에서 cloprostenol 투여로 인하여 임신 4일 이후에 착상수가 매우 감소되거나 또는 착상이 안되고 생존 태아도 없었으며 착상전 배아폐사율도 100%로 나타난 것은 PGF_{2α}의 황체퇴화작용^{7,9,10,13} 때문으로 생각된다. 그러나 임신 1~3일에서 이러한 작용이 현저하게 나타나지 않는 것은 PGF_{2α}가 임신rat에서 황체퇴화작용이 있지만, 황체의 기능은 단지 어느 특정한 임신기간에만 PGF_{2α}가 나타내는 퇴화작용의 억제에 감수성이 있기⁹ 때문으로 생각된다. 이와 관련하여 rat에서 PGF_{2α} 또는 유사체는 어느 특정한 기간에만 임신이 방지되고^{7,9,10,13}, 그 이외의 기간 특히 임신 5일이전⁷ 또는 1~7일 사이²⁰에는 임신방지효과가 없지만 다량 투여하면 효과가 나타난다는 보고가 있다. 따라서 최소한 임신 4일부터 하루에 cloprostenol 180 mg을 3일간 투여하면 임신정지효과가 100% 나타날 수 있으며, 임신 4일 이전에도 투여량과 투여회수를 증가하면 황체퇴화작용도 증가될 수 있을 것으로 생각된다.

Cloprostenol과 HCG를 동시에 투여했을 때는 착상과 생존 태아가 매우 감소되고, 착상전과 착상후 배아폐사율은 대부분 매우 증가됐지만, cloprostenol을 단독투여했을 때보다 이러한 작용들이 비교적 완화됐는데, 이것은 HCG가 임신 rat에 투여했을 때는 임신중지작용을 나타내기도 하지만^{2,33}, HCG의 주성분인

LH는 PGF_{2α}가 나타내는 황체퇴화작용을 방해하기^{9,10} 때문으로 생각된다. 이와 관련하여 비임신 guinea-pigs에서 HCG가 PGF_{2α}의 황체퇴화작용을 억제하기 때문에 임신초기에 태반에서 산생된 HCG가 황체방어작용의 원인이 될 수 있고²⁴ PGF_{2α}가 LH의 황체자극현상을 억제한다²¹는 보고들이 이를 지지하여 준다고 생각된다. 결국 임신 4일 이후 cloprostenol과 HCG를 동시에 투여하면 황체퇴화작용이 나타나지만 HCG의 용량에 따라 이러한 작용이 cloprostenol을 단독투여했을 때보다 어느정도 감소될 수 있다고 생각된다.

임신rat의 혈장 estradiol과 progesterone 농도

임신후기에 rat의 혈장estradiol농도는 14일에 증가되기 시작하여 21일에는 유의성있게 증가되고 22일에는 최고수준에 도달했다^{5,18,30}. 혈장 progesterone 농도는 10일¹² 또는 14~16일^{5,18,22,30}에 최고수준에 도달되고 18일 이후에는 감소되기 시작하여 19일부터는 유의성있게 감소됐으며, 특히 임신 21일에는 오전에 114 ng/ml의 농도가 오후에는 95, 76, 그리고 나중에는 68 ng/ml로 감소된다¹². PGF_{2α}¹⁰ 또는 그 유사체²⁷를 임신 rat에 투여했을 때 3 또는 6 시간후부터 progesterone 농도가 감소되고, mice¹⁷와 hamster¹⁴ 그리고 가임신 rat²³에서도 progesterone 농도가 감소되고 임신이 정지된다. 본 실험에서 임신 21일된 정상적인 rat의 혈장 estradiol과 progesterone농도는 각각 90±4~132±5 pg/

m/과 $47.5 \pm 0.7 \sim 160.6 \pm 9.2$ ng/ml의 범위지만, cloprostenol의 단독투여로 인하여 이들 농도가 감소했다. Estradiol 농도가 증가되지 않고 대부분 감소된 것은 그 이유를 알 수가 없고 앞으로 더욱 연구할 필요가 있다고 생각된다. 왜냐하면 prostaglandin 투여로 인하여 estrogen 분비가 비록 처치후 6시간에 증가되지만 유의성이 없고³, 난소에서 estrogen의 산생부족은 $PGF_{2\alpha}$ 의 작용과 관계가 없고 또 estrogen이 임신 10일에 $PGF_{2\alpha}$ 또는 그 유사체에 의하여 나타내는 임신중지를 방해하는 작용이 없다⁹는 보고가 있기 때문이다. 그리고 progesterone 농도가 감소된 것은 prostaglandin 또는 그 유사체를 임신 rat에 투여했을 때 LH가 황체에 작용하는 것을 방해하므로써 황체퇴화작용을 나타내기⁹ 때문이지만, 임신 7-9일과 임신 11-13일에서 progesterone 농도가 현저하게 증가된 것은 cloprostenol을 투여한 후 상당한 기간이 경과되어 이미 태아흡수가 완료되고^{9,10} 이미 형성된 황체는 변성되어³² 단시일내에 새로운 황체가 형성되고³¹ progesterone을 형성할 수도 있기 때문으로 생각된다. 이와 관련하여 임신 rat에 prostaglandin을 투여했을 때 투여시기에 따라 progesterone 농도는 약간의 차이가 있고^{7,9,10}, 임신 21일에서의 자궁내 태아의 수에 따라서도 농도의 차이가 나타날 수도 있고^{15,16} 또한 없을 수도 있다⁸는 보고가 있다. 그리고 본 실험에서 cloprostenol과 HCG를 동시에 투여했을 때 progesterone 농도가 증가된 것은 임신말기 정상적인 경우와는 상반된 현상으로써, 그 원인은 투여한 HCG가 주로 LH 성분이며, LH와 $PGF_{2\alpha}$ 를 동시에 투여하면 LH가 $PGF_{2\alpha}$ 에 의하여 나타내는 progesterone 농도의 감소를 방지하고¹⁰ 임신 12일 이후 계속적인 LH의 자극은 오래된 황체로부터 과량의 progesterone 산생뿐만 아니라 새로운 황체의 형성과 더 많은 progesterone 분비를 나타내기²⁵ 때문이며, estradiol 농도의 감소는 증가된 progesterone 때문으로 추측된다. 그리고 임신 1-3일에 estradiol과 progesterone 농도의 변화가 현저하게 나타나지 않고 또 cloprostenol 90 mg+HCG 100 IU군에서 이들 농도가 매우 감소된 것은 투여한 cloprostenol이 임신초기에 거이 효과가 없고^{9,13} 또한 동시에 투여한 HCG와 $PGF_{2\alpha}$ 의 상호작용^{2,10,25,33} 때문으로 생각된다. 또한 cloprostenol을 투여한 후 24시간 이내에 estradiol 농도가 큰 차이가 없는 것은 Behrman 등³의 주장처럼 아마도 투여후 단시간내에 cloprostenol이 estradiol 농도에 큰 영향을 나타내지 않는 때문으로 생각된다. Progesterone 농도는 투여후 6시간부터 투여량에 관계 없이 현저히 감소되어 다른 연구자들^{9,10}의 주장과 비

슷한 결과이며, 임신중에 cloprostenol을 3일간 연속 투여하면 최소한 6시간후부터 progesterone 농도의 감소를 나타내고 동시에 임신기간에 따라서 임신도 정지시킬 수 있다고 생각된다.

결 론

Cloprostenol을 단독으로 임신 13일까지 또는 HCG와 동시에 임신 9일까지 rat에 투여했을 때 생식현상과 혈장estrogen 또는 progesterone에 미치는 영향을 관찰하기 위한 실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

Rat에 cloprostenol을 임신 4일 이후 연속투여했을 때 착상이 안되고 생존 태아도 없으며, 배아도 착상전에 모두 폐사되어 황체퇴화작용이 매우 현저하게 나타났지만, 임신 3일이전에 투여했을 때는 이러한 작용이 거의 나타나지 않았다. 그리고 cloprostenol과 HCG를 동시에 투여했을 때는 황체가 매우 증가되고, 착상과 생존 태아는 매우 감소되고, 착상전과 착상후 배아폐사율도 매우 증가됐지만 단독투여때보다는 황체퇴화작용이 미약하게 나타났다.

Cloprostenol을 단독투여했을 때 estradiol과 progesterone 농도는 대부분 감소됐지만 임신기간에 따라서 증가된 경우도 있었으며, cloprostenol과 HCG를 동시에 투여했을 때는 estradiol 농도는 매우 감소된 반면에 progesterone 농도는 매우 증가됐지만 임신초기에서는 두 호르몬의 농도가 거의 비슷했다. 그리고 cloprostenol 투여후 24시간 이내에 estradiol 농도는 큰 변화가 없었지만 progesterone 농도는 현저히 감소됐다.

결론적으로 cloprostenol을 단독으로 임신 4일 이후 3일 연속하여 하루에 90 mg/kg 이상을 2회 투여하면 rat의 임신이 정지됐지만 3일이전에 투여하면 임신정지작용이 거의 나타나지 않았고, 이러한 임신정지작용은 cloprostenol을 단독투여했을 때가 HCG와 동시에 투여했을 때보다 현저하게 나타났다.

참 고 문 헌

1. Bamba CS and Gombe S. The role of placental gonadotrophins(PMSG and HCG) in pregnancy in rat. *J Reprod Fert* 1978; 53: 109-115.
2. Banik UK. Pregnancy-terminating effect of human chorionic gonadotrophin in rats. *J Reprod* 1975; 42: 67-76.
3. Behrman HR, Yoshinaga K, Wyman H and Greep RO. Effects of prostaglandin on ovarian steroid secretion

- and biosynthesis during pregnancy. *Am J Physiol* 1971; 221(1): 189-193.
4. Blatchley FR and Donovan BT. Luteolytic effect of prostaglandin in the guinea-pig. *Nature* 1969; 221: 1065-1066.
 5. Cheng HC and Johnson DC. Serum estradiol and prolactin concentrations in neonatal female rats treated with human chorionic gonadotrophin(HCG). *Endocrinology* 1974; 95: 1462.
 6. Deis RP. Induction of lactogenesis and abortion by prostaglandin F_{2α} in pregnant rats. *Nature* 1971; 229: 568.
 7. Duchs M, Russell W and Walpole AL. Potent luteolytic agent related to prostaglandin F_{2α}. *Nature* 1974; 250: 330-331.
 8. Elbaum DJ, Bender EN, Brown JM and Keyes PL. Serum progesterone in pregnant rat with ectopic on in situ corpora lutea : Correlation between amount of luteal tissue and progesterone concentration. *Biol Reprod* 1975; 13: 541.
 9. Fuchs A-R and Mok E. Prostaglandin effects on rat pregnancy. II. Interruption of pregnancy. *Fert Steril* 1973; 24: 275-283.
 10. Fuchs AR, Mok E and Sundaram K. Luteolytic effects of prostaglandins in rat pregnancy, and reversal by luteinizing hormone. *Acta Endocr* 1974; 76: 583-596.
 11. Fujinaga M and Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of lidocaine in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1986; 65: 626-632.
 12. Grotta LJ and Eik-Nes KB. Plasma progesterone concentrations during pregnancy and lactation in the rat. *J Reprod Fert* 1967; 13: 83.
 13. Gutknecht GD, Cornette JC and Pharriss BB. Antifertility properties of prostaglandin F_{2α}. *Biol Reprod* 1969; 1: 367-371.
 14. Gutknecht GD, Wyngarden LJ and Pharriss BB. The effect of prostaglandin F_{2α} on ovarian and plasma progesterone levels in the pregnant hamster. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 136: 1151-1157.
 15. Humphreys EM, Ghione R, Gosden RG, Hobson BM and Wide L. Relationship between corpora lutea or fetal number and plasma concentrations of progesterone and testosterone on mice. *J Reprod Fert* 1985; 75: R.
 16. Kate H, Morishige WK and Rothchild I. A quantitative relation between the experimentally determined number of conceptions and corpus luteum activity in the pregnant rat. *Endocrinology* 1979; 105: 846.
 17. Labhsetwar AP. Luteolytic and ovulation-inducing properties of prostaglandin F_{2α} in pregnant mice. *J Reprod Fert* 1972; 28: 451-452.
 18. Labhsetwar AP and Watson DJ. Temporal relationship between secretory patterns of gonadotrophins, estrogens, progesterins, and prostaglandin-F in periparturient rats. *Biol Reprod* 1974; 10: 103.
 19. 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.
 20. Nutting EF and Cammarata PS. Effects of prostaglandins on fertility in female rats. *Nature* 1969; 222: 287-289.
 21. Okamura H, Yang SL, Wright K and Wallach EW. The effect of prostaglandin F_{2α} on the corpus luteum of the pregnant rat. An ultrastructural study. *Fert Steril* 1972; 23: 475-483.
 22. 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.
 23. Pharriss BB and Wyngarden LJ. The effect of prostaglandin F_{2α} on the progesterone content of ovaries from pseudopregnant rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 130: 92-94.
 24. Poiser NL. Prostaglandin production by the early pregnant guinea pig uterus in relation to implantation and luteal maintenance, and the effect of oestradiol. *J Repro Fert* 1984; 72: 117-127.
 25. Raj HGM and Mougall NR. Hormonal control of gestation in the intact rat. *Endocrinology* 1970; 86: 874.
 26. Roberts SJ. *Veterinary obstetrics and genital diseases (Theriogenology)*. 3rd ed. Woodstock, Vermont. 1986: 406.
 27. Salazar H, Furr BJA, Smith GK, Bentley M and Gonzalez-Angulo A. Luteolytic effects of a prostaglandin analogue, cloprostenol(ICI 80,996), in rats; ultrastructural and biochemical observations. *Biol Reprod* 1976; 14: 458-472.
 28. Spies HG, Con LL and Gier HT. Luteolytic effect of LH and HCG on the corpora lutea of pregnant rabbits. *Endocrinology* 1966; 78: 67.
 29. Squires EL, Stevens WB, Pickett BW and Nett TM. Role of pregnant mare serum gonadotrophin in luteal function of pregnant mares. *Am J Vet Res* 1979; 40(6): 889.
 30. Taya K and Greenwald GS. In vivo and vitro ovarian steroidogenesis in the pregnant rat. *Biol Reprod* 1981; 25: 683.
 31. Tso EC-F and Tam WH. The effect of continuous treatment with prostaglandin PGF_{2α} on estrous cycle length and corpus luteum regression in hysterectomized guinea-pigs. *J Reprod Fert* 1971; 50: 335-336.
 32. Wiest WG, Kidwell WR and Balough K. Progesterone catabolism in the rat ovary : A regulatory mechanism for progestational potency during pregnancy. *Endo-*

- crinology 1968; 82: 844.
33. Yang WH and Chang MC. Interruption of pregnancy in the rat and hamster by administration of PMS or HCG. *Endocrinology* 1968; 83: 217-224.
34. Zarrow MX, Clark JH, Roellig C and Denenberg VH. Prolonged gestation in the PMSG-treated immature rat. *Biol Reprod* 1969; 1 : 387.
35. 김영홍, 장인호, 유창준, 이근우. 임신rat에 임마혈청 성성선자극호르몬을 투여했을 때 기형발생 또는 태아흡수에 미치는 영향. *한국수의공중보건학회지* 1994; 18(3): 191-201.