

## 임신 랫드에 투여한 GnRH와 HCG가 태아에 미치는 영향

남현욱 · 김영홍<sup>1</sup> · 이근우 · 손창호\*

경북대학교 수의과대학

\*전남대학교 수의과대학

### Effects of the Administration of GnRH and HCG on the Fetus in Pregnant Rats

Hyun-Ook Nam, Young-Hong Kim<sup>1</sup>, Keun-woo Lee and Chang-Ho Son\*

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

\*College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

**Abstract :** The effect of GnRH and/or hCG on the implantation, pregnancy, and the concentration of plasma estradiol and progesterone were studied in pregnant rats. GnRH 50, or 100 µg and/or hCG 50 or 100 IU were administered once on day 2 or 9 of gestation, respectively. Rats were autopsied on days 8 or 16. Administration of GnRH on day 2 did not induce the prevention of implantation and termination of pregnancy but was able to induce termination of pregnancy administering on day 9. Administration of hCG induced delayed implantation on day 2 and termination of pregnancy on day 2 and 9. Administration of GnRH concomitant with hCG had no effect on prevention of implantation on day 2 but induced termination of pregnancy with a very increased fetal resorption on day 2 and with a moderate increased fetal resorption on day 9. Administration of GnRH concomitant with hCG on day 2 induced more increased termination of pregnancy compared to injection of GnRH or hCG and opposite result was observed on day 9. Plasma estradiol and progesterone concentrations by administering GnRH and/or hCG had no effect on the termination of pregnancy in the pregnant rats.

**Key words :** GnRH, hCG, estrogen, progesterone, implantation, termination of pregnancy,

## 서 론

고나도트로핀유리호르몬(gonadotropin-releasing hormone; GnRH)은 사실상 성선자극호르몬의 합성과 분비를 조절하지 만<sup>23</sup>, 임신 랫드에서 단기간 또는 장기간동안 다량의 GnRH 를 투여하면 투여량과 투여시기에 따라 착상이 지연되고<sup>19</sup>, 임신이 정지되기도 하지만<sup>4,6,10,13,19,20</sup>, 반대로 임신이 정지되지 않는 경우도 있다<sup>4,10,19</sup>. 그리고 GnRH 투여로 인한 착상방해 또는 임신정지작용은 progesterone 수준의 급격한 감소로<sup>4,6,13</sup> 인하여 황체퇴화가 나타나기 때문이며, progesterone을 GnRH와 동시에 투여했을 때 GnRH가 나타내는 임신정지 작용이 방해 또는 무효화됐지만, 착상지연에는 효과가 없었다<sup>19</sup>.

음모성성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin; hCG)은 사람, 가축 및 실험동물의 배란을 유발하는데 널리 사용 되고<sup>26</sup>, 비교적 다량이 보통 투여됐다. 그리고 hCG의 임신 초기 생리적인 역할에 대하여는 완전히 이해되고 있지 않는 상태며<sup>3</sup>, 이 hCG가 임신초기에 황체의 수명을 유지하는데 필수적인 것으로 믿는 학자들<sup>17</sup>도 있지만 이와 반대로 황체 퇴화작용을 나타낸다는 학자들<sup>27,32,33</sup>도 있다. 임신초기 hCG를 랫드에 투여한 결과 착상 전·후 배아의 손실에는 단지 조금만 영향을 미치고<sup>39</sup>, 부분적으로 착상이 방해되고<sup>1</sup>, 착상

에는 전혀 영향이 미치지 않고<sup>22</sup> 또는 착상에 대한 자궁의 감수성 기간이 연장됐다<sup>25</sup>. 그리고 hCG 2.0 IU를 임신 7일 부터 13일까지 투여한 결과 완전한 태아 흡수가 나타나고, 혈청 estrogen 농도가 증가했으며<sup>16</sup>, hCG 50 또는 100 IU를 임신 4일 또는 7일과 11일 사이에 1회 주사했을 때 태아 흡수를 일으켰다<sup>3</sup>. 그리고 hCG를 임신랫드에 투여했을 때 태아흡수 또는 임신정지가 나타나는 원인은 정상적으로 난소에 나타나는 스테로이드 산생이 변하거나<sup>3,39</sup> 또는 임신 중에 이들 두 호르몬이 면역억제작용을 나타내기<sup>2</sup> 때문으로 추측하고 있지만, 임신 랫드에 hCG와 progesterone을 동시에 투여하여도 임신정지작용을 방지할 수가 없었다<sup>3,41</sup>.

랫드에서 hCG 또는 GnRH를 임신 중에 투여하면 임신이 방해될 수 있지만<sup>3,4,6,13,19,39</sup>, 이들 호르몬이 각각 나타내는 임신 방해 작용이 서로 다르다. 실제적으로 GnRH는 성선자극 호르몬의 합성과 분비를 조절하고<sup>13</sup>, hCG는 GnRH 작용물 질에 의하여 유발된 황체퇴화작용을 방지할지도 모르기 때문에<sup>5</sup> 어쩌면 GnRH 또는 hCG가 나타내는 임신정지작용이 두 호르몬을 동시에 투여함으로써 어떠한 변화가 나타날지 궁금하다. 따라서 본 연구의 목적은 첫째 임신 랫드 이서 여러 가지 용량의 GnRH와 hCG가 투여시기에 따라 각각 착상과 임신에 미치는 영향을 확인하고, 둘째는 GnRH와 hCG를 동시에 투여했을 때 이들 두 호르몬이 각각 나타내는 착상방해 또는 임신정지작용이 어떤 변화를 나타내는지 밝히기 위한 것이다.

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : kimyho@knu.ac.kr

**재료 및 방법**

**실험재료**

실험동물은 임상적으로 건강한 Sprague Dawley rat이며, 임신 랫드를 얻기 위하여 일정기간 사육한 후 암컷 3마리와 수컷 1마리를 같은 상자에 넣어 사육하고, 수태여부를 확인하기 위하여 매일 아침 일찍 일정한 시간에 질점액 도말표본을 만들어 정충의 존재를 확인하고, 표본에 정충이 발견되면 임신으로 간주하고 이 날을 임신 1일로 산정했다.

사용한 약제는 유한 태반성성선자극호르몬 주사(유한양행, 한국)와 GnRH의 인공합성제제인 콘세랄(주식회사 동방, 한국)주사로 실험계획에 따라 일정한 양을 주사했다.

혈장은 약물 투여 후 6, 7 그리고 14일에 각각 ketamine (60 mg/kg)과 xylazine(10 mg/kg)으로 마취하고 개복한 후 후대정맥에서 혈액을 채취하여 분리하고, 태아와 태반은 임신 16일에 개복하여 자궁을 절개하고 획득했다.

**실험방법**

실험군의 배치는 랫드를 임신기간에 따라 임신 2일과 9일로 나누어서, 임신 2일에 투여했을 때는 임신 8일과 임신 16일, 그리고 임신 9일에 투여했을 때는 임신 16일에 검사하는 3개군으로 나누어 배치하고, 다시 약제의 종류와 투여량에 따라 대조군인 saline 투여군과 실험군인 2개의 GnRH 투여군과 2개의 hCG 투여군 그리고 4개의 GnRH+hCG 투여군으로 나누어 배치했으며, 각 군에는 3마리의 임신 랫드가 포함되도록 했다.

실험은 대조군에는 saline 0.1 ml를, 그리고 GnRH 투여군에는 GnRH 50 또는 100 µg을, hCG 투여군에는 hCG 50 또는 100 IU를 각각 임신 2일과 9일에 1회 피하 또는 근육주사하고, GnRH와 hCG의 동시투여군에는 GnRH 50 µg에 hCG 50 또는 100 IU를 또는 GnRH 100 µg에 hCG 50 또는 100 IU를 첨가하여 각각 임신 2일과 9일에 주사했다. 임신 2일에 투여했을 때는 임신 8일과 16일에 각각 부검하고, 임신 9일에 투여했을 때는 임신 16일에 부검하여 착상 또는 임신지속 여부를 확인하고, 착상 수와 생존태아 수 그리고 태아흡수율을 각각 조사했다. 동시에 혈장 estradiol과 progesterone 농도를 측정했다.

**임신 랫드의 착상과 임신정지 조사.** 투여시기에 따라 임신 8일 또는 16일에 랫드를 마취하고 개복한 후 자궁과 난소를 완전히 노출하여 주위조직으로부터 분리한 다음 황체와 착상수를 조사하고, 자궁을 절개하여 태아를 획득한 다음 생존태아와 죽은 태아를 확인하고 태아흡수율을 조사했다. 태아흡수율은 Fujinaga와 Mazze(1986)의 방법<sup>14</sup>에 준하여 아래와 같은 공식에 의하여 계산했다.

$$\text{태아흡수율(\%)} = (\text{착상 수} - \text{생존태아 수}) / \text{착상 수} \times 100$$

**혈장 estradiol과 progesterone 농도 측정.** 혈장 estradiol과 progesterone 농도는 Access Immunoassay System(Pasteur

Sanofi Diagnostics, France)에 의하여 측정했다.

**통계분석**

이 실험에서의 결과는 각 처리군에 대한 분산분석 결과 유의성이 인정된 경우에 한하여 처리간의 평균 비교는 최소유의차(LSD) 검정을 실시하였다.

**결 과**

**임신 랫드의 착상과 임신정지**

GnRH와 hCG를 임신 2일에 단독으로 또는 동시에 랫드에 투여하고 8일에 조사한 착상 수는 Table 1에, 임신 2일에 투여하고 16일에 조사한 착상수, 생존태아수 및 태아흡수율은 Table 2에, 그리고 임신 9일에 투여하고 16일에 조사한 착상수, 생존태아수 및 태아흡수율은 Table 3에 각각 표시했다.

GnRH와 hCG를 임신 2일에 단독으로 또는 동시에 투여하고 8일에 조사한 착상수는 대조군의 14.3±1.7개에 비하여 GnRH 투여군과 GnRH와 hCG 동시투여군이 각각 13.0±1.0~13.7±4.5개와 13.0±1.2~13.7±0.9개로 정상이지만, hCG 투여군은 착상이 안 되고 유의차도 인정됐다(P<0.05).

임신 2일에 GnRH와 hCG를 단독 또는 동시에 투여하고 16일에 조사한 착상수는 대조군의 14.0±1.0개에 대하여 GnRH 투여군이 12.7±0.9~15.0±0.6개로 비슷하고, hCG 투여군과 GnRH와 hCG 동시투여군이 각각 8.3±4.6~13.3±3.2개와 5.7±4.2~14.0±1.0개로 조금 감소됐다. 생존태아수는 대조군의 13.7±1.2개에 비하여 GnRH 투여군이 12.0±1.0~14.7±0.3개로 거의 비슷하고, hCG 투여군과 GnRH와 hCG 동시투여군은 각각 6.3±4.5~11.7±3.3개와 0.3±0.3~7.3±3.5개로서 현저히 감소되고 유의차도 인정됐다(P<0.05). 태아흡수율은 대조군이 2.6±2.6%이고, GnRH 투여군이 2.1

**Table 1.** The effect of administration of GnRH alone and concomitant with HCG on the implantation on Day 2 of gestation in rats\* (Mean ± SE)

Item	Total implantation/dam
Saline	14.3±1.7 <sup>a</sup>
GnRH 50 µg	13.7±4.5 <sup>a</sup>
GnRH 100 µg	13.0±1.0 <sup>a</sup>
HCG 50 IU	0 <sup>b</sup>
HCG 100 IU	0 <sup>b</sup>
GnRH 50 µg+HCG 50 IU	13.0±1.2 <sup>a</sup>
GnRH 50 µg+HCG 100 IU	13.7±0.9 <sup>a</sup>
GnRH 100 µg+HCG 50 IU	13.0±2.1 <sup>a</sup>
GnRH 100 µg+HCG 100 IU	13.3±0.3 <sup>a</sup>

<sup>a-b</sup>: Different letters in the same raw show significant difference (p<0.05).

\*All rats were killed on day 8.

$\pm 2.1 \sim 5.4 \pm 2.8\%$ 로 거의 비슷하고, hCG 투여군과 GnRH와 hCG 동시투여군이 각각  $15.5 \pm 6.7 \sim 31.1 \pm 24.5\%$ ,  $50.6 \pm 22.7 \sim 96.9 \pm 3.1\%$ 로써 각각 대조군에 비하여 현저히 증가되고 유의차도 인정됐다( $P < 0.05$ ).

임신 9일에 GnRH와 hCG를 투여하고 16일에 조사한 착상수는 대조군의  $16.7 \pm 0.3$ 개에 비하여 GnRH와 hCG 투여군이 각각  $4.0 \pm 4.0 \sim 15.7 \pm 0.7$ 개와  $5.3 \pm 5.3 \sim 17.7 \pm 0.3$ 개로 투여량에 비례하여 착상 수가 매우 감소되고, GnRH와 hCG 동시투여군은  $9.7 \pm 4.9 \sim 14.7 \pm 0.7$ 개로써 착상수가 보통으로 감소됐지만, 모두 유의차는 없었다. 생존태아수는 대조군의  $16.0 \pm 0.6$ 개에 비하여 GnRH와 hCG 투여군 각각  $2.0 \pm 2.0 \sim 14.0 \pm 2.1$ 개와  $2.7 \pm 2.7 \sim 6.3 \pm 3.8$ 개로 매우 감소되고, GnRH와 hCG 동시투여군이  $8.0 \pm 2.1 \sim 10.0 \pm 3.0$ 개로써 보통으로 감소됐지만, 모두 유의차는 없었다. 태아흡수율은 대조군의  $4.0 \pm 2.0\%$ 에 비하여 GnRH와 hCG 투여군 각각  $11.1 \pm 11.1 \sim 50.0 \pm 0\%$ 와  $50.0 \pm 0 \sim 63.2 \pm 22.4\%$ 로써 매우 증가되고, GnRH와 hCG 동시투여군이  $7.0 \pm 0.7 \sim 39.6 \pm 30.3\%$ 로 보통으로 흡수가 증가됐지만, 모두 유의차는 없었다.

### 혈장 estradiol과 progesterone 농도

GnRH와 hCG를 임신 2일 또는 9일에 단독으로 또는 동시에 랫드에 투여하고 8일 또는 16일에 측정된 혈장 estradiol과 progesterone 농도는 Table 4에 각각 표시했다.

GnRH와 hCG를 임신 2일에 투여한 후 8일에 측정된 혈장 estradiol 농도는 대조군의  $8.1 \pm 1.5$  pg/ml에 비하여 GnRH 투여군은  $12.1 \pm 2.0 \sim 12.2 \pm 1.6$  pg/ml이고, hCG 투여군은  $12.0 \pm 1.9 \sim 12.8 \pm 1.9$  pg/ml이며, GnRH와 hCG의 동시투여군은  $8.1 \pm 0.4 \sim 12.3 \pm 4.5$  pg/ml으로, 거의 모든 실험군의 농도가 약간 증가됐으나 유의차는 없었다. 그리고 GnRH와 hCG를 임신 2일에 투여하고 16일에 측정된 혈장 estradiol은 대조군의  $15.8 \pm 2.7$  pg/ml에 비하여 GnRH와 hCG 투여군은 각각  $20.0 \pm 7.2 \sim 24.0 \pm 8.6$  pg/ml과  $17.9 \pm 8.9 \sim 27.9 \pm 2.9$ 의 pg/ml로 보통으로 증가되고, GnRH와 hCG의 동시 투여군은  $10.5 \pm 2.0 \sim 22.6 \pm 5.0$  pg/ml로 거의 비슷한 수준으로써, 모든 실험군이 대조군에 비하여 유의차가 없었다. 또 임신 9일에 투여하고 16일에 측정된 혈장 estradiol 농도는 대조군의  $18.5 \pm 4.1$  pg/ml에 비하여 GnRH 투여군과

**Table 2.** The effects of GnRH alone and concomitant with HCG on day 2 of gestation on the implantation, viable fetuses and fetal resorption in rats\* (Mean  $\pm$  SE)

Item	Total implantation/dam	Total viable fetus/dam	Fetal resorption(%)
Saline	$14.0 \pm 1.0$	$13.7 \pm 1.2^a$	$2.6 \pm 2.6^a$
GnRH 50 $\mu$ g	$15.0 \pm 0.6$	$14.7 \pm 0.3^a$	$2.1 \pm 2.1^a$
GnRH 100 $\mu$ g	$12.7 \pm 0.9$	$12.0 \pm 1.0^a$	$5.4 \pm 2.8^a$
HCG 50 IU	$13.3 \pm 3.2$	$11.7 \pm 3.3^{ab}$	$15.5 \pm 6.7^{ab}$
HCG 100 IU	$8.3 \pm 4.6$	$6.3 \pm 4.5^{cd}$	$31.1 \pm 24.5^b$
GnRH 50 $\mu$ g+HCG 50 IU	$7.3 \pm 4.7$	$0.3 \pm 0.3^c$	$96.9 \pm 3.1^d$
GnRH 50 $\mu$ g+HCG 100 IU	$14.0 \pm 1.0$	$7.3 \pm 3.5^{bc}$	$50.6 \pm 22.7^c$
GnRH 100 $\mu$ g+HCG 50 IU	$5.7 \pm 4.2$	$2.7 \pm 2.2^{de}$	$66.7 \pm 16.7^{cd}$
GnRH 100 $\mu$ g+HCG 100 IU	$12.7 \pm 1.8$	$5.0 \pm 2.9^{cd}$	$61.8 \pm 24.3^{cd}$

\*c: Different letters in the same raw show significant difference( $p < 0.05$ ).

\*All rats were killed on day 16.

**Table 3.** The effects of GnRH alone and concomitant with HCG on day 9 of gestation on the implantation, viable fetuses and fetal resorption in rats\* (Mean  $\pm$  SE)

Item	Total implantation/dam	Total viable fetus/dam	Fetal resorption(%)
Saline	$16.7 \pm 0.3$	$16.0 \pm 0.6$	$4.0 \pm 2.0$
GnRH 50 $\mu$ g	$15.7 \pm 0.7$	$14.0 \pm 2.1$	$11.1 \pm 11.1$
GnRH 100 $\mu$ g	$4.0 \pm 4.0$	$2.0 \pm 2.0$	$50.0 \pm 0$
HCG 50 IU	$17.7 \pm 0.3$	$6.3 \pm 3.8$	$63.2 \pm 22.4$
HCG 100 IU	$5.3 \pm 5.3$	$2.7 \pm 2.7$	$50.0 \pm 0$
GnRH 50 $\mu$ g+HCG 50 IU	$10.3 \pm 1.8$	$8.0 \pm 2.1$	$25.5 \pm 8.7$
GnRH 50 $\mu$ g+HCG 100 IU	$14.7 \pm 0.7$	$10.0 \pm 3.0$	$32.4 \pm 19.8$
GnRH 100 $\mu$ g+HCG 50 IU	$9.7 \pm 4.9$	$9.0 \pm 4.6$	$7.0 \pm 0.7$
GnRH 100 $\mu$ g+HCG 100 IU	$12.0 \pm 4.0$	$9.7 \pm 4.8$	$39.6 \pm 30.3$

\*All rats were killed on day 16.

**Table 4.** The effect of GnRH alone and concomitant with HCG on concentrations of the estradiol and progesterone of plasma in pregnant rats (Mean  $\pm$  SE)

Item	Estradiol (pg/ml)			Progesterone (ng/ml)		
	2-8 <sup>1</sup>	2-16 <sup>2</sup>	9-16 <sup>3</sup>	2-8	2-16	9-16
Saline	8.1 $\pm$ 1.5	15.8 $\pm$ 2.7	18.5 $\pm$ 4.1	79.1 $\pm$ 1.5	97.9 $\pm$ 9.6	113.8 $\pm$ 10.5
GnRH 50 $\mu$ g	12.1 $\pm$ 2.0	24.0 $\pm$ 8.6	28.8 $\pm$ 2.6	102.6 $\pm$ 10.9	86.0 $\pm$ 22.5	107.1 $\pm$ 7.1
GnRH 100 $\mu$ g	12.2 $\pm$ 1.6	20.0 $\pm$ 7.2	17.1 $\pm$ 2.0	81.6 $\pm$ 3.5	88.5 $\pm$ 14.2	89.4 $\pm$ 12.3
HCG 50 IU	12.0 $\pm$ 1.9	27.9 $\pm$ 2.9	22.9 $\pm$ 5.8	88.8 $\pm$ 9.7	95.9 $\pm$ 11.6	93.4 $\pm$ 16.0
HCG 100 IU	12.8 $\pm$ 1.9	17.9 $\pm$ 8.9	22.4 $\pm$ 5.7	104.4 $\pm$ 12.4	80.4 $\pm$ 32.1	108.7 $\pm$ 3.2
GnRH 50 $\mu$ g+HCG 50 IU	10.1 $\pm$ 0.9	10.5 $\pm$ 2.0	23.5 $\pm$ 3.3	83.8 $\pm$ 10.3	62.1 $\pm$ 18.4	74.7 $\pm$ 17.3
GnRH 50 $\mu$ g+HCG 100 IU	12.3 $\pm$ 4.5	22.6 $\pm$ 5.0	27.3 $\pm$ 2.3	95.9 $\pm$ 3.8	105.1 $\pm$ 7.3	81.6 $\pm$ 6.9
GnRH 100 $\mu$ g+HCG 50 IU	10.3 $\pm$ 0.4	12.7 $\pm$ 1.8	13.9 $\pm$ 2.7	71.6 $\pm$ 12.2	50.9 $\pm$ 14.8	94.0 $\pm$ 2.2
GnRH 100 $\mu$ g+HCG 100 IU	8.1 $\pm$ 0.4	15.7 $\pm$ 5.0	19.0 $\pm$ 5.1	70.0 $\pm$ 4.6	93.1 $\pm$ 16.4	97.1 $\pm$ 8.6

2~8<sup>1</sup>: Injected on Day 2 of gestation and autopsied on Day 8.

2~16<sup>2</sup>: Injected on Day 2 of gestation and autopsied on Day 16.

9~16<sup>3</sup>: Injected on Day 9 of gestation and autopsied on Day 16.

GnRH와 hCG의 동시투여군은 각각 17.1 $\pm$ 2.0~28.8 $\pm$ 2.6 pg/ml과 13.9 $\pm$ 2.7~27.3 $\pm$ 2.3 pg/ml로 거의 비슷하고, hCG 투여군은 22.4 $\pm$ 5.7~22.9 $\pm$ 5.8 pg/ml로 약간 증가되어서, 모든 실험군이 대조군에 비하여 유의차가 없었다.

GnRH와 hCG를 임신 2일에 투여한 후 8일에 측정된 혈장 progesterone 농도는 대조군의 79.1 $\pm$ 1.5 ng/ml에 비하여 GnRH와 hCG 투여군은 각각 81.6 $\pm$ 3.5~102.6 $\pm$ 10.9 ng/ml과 88.8 $\pm$ 9.7~104.4 $\pm$ 12.4 ng/ml로 보통으로 증가되고, GnRH와 hCG의 동시투여군은 70.0 $\pm$ 4.6~95.9 $\pm$ 3.8 ng/ml로 거의 비슷하고, 모든 실험군이 대조군에 비하여 유의차는 없었다. GnRH와 hCG를 임신 2일에 투여한 후 16일에 측정된 혈장 progesterone 농도는 대조군이 97.9 $\pm$ 9.6 ng/ml에 비하여 GnRH 투여군 86.0 $\pm$ 22.5~88.5 $\pm$ 14.2 ng/ml로 약간 감소되고, hCG 투여군은 80.4 $\pm$ 32.1~95.9 $\pm$ 11.6 ng/ml로 약간 증가되고, GnRH와 hCG의 동시투여군은 50.9 $\pm$ 14.8~105.1 $\pm$ 7.3 ng/ml로 거의 비슷하고, 모든 실험군이 대조군에 비하여 유의차는 없었다. 그리고 임신 9일에 투여하고 16일에 측정된 혈장 progesterone 농도는 대조군이 113.8 $\pm$ 10.5 ng/ml이고, GnRH 투여군과 GnRH와 hCG의 동시투여군은 각각 89.4 $\pm$ 12.3~107.1 $\pm$ 7.1 ng/ml과 74.7 $\pm$ 17.3~97.1 $\pm$ 8.6 ng/ml로 약간 감소되고, hCG 투여군은 93.4 $\pm$ 16.0~108.7 $\pm$ 3.2 ng/ml로 조금 증가되고, 모든 실험군이 대조군에 비하여 유의차는 없었다.

## 고 찰

### 임신 랫드의 착상과 임신유지

랫드에서 다량의 GnRH를 임신 1-7일 또는 7-12일 동안 투여하거나<sup>4,6,10,19</sup> 또는 착상 후 9, 10 또는 11일에 각각 투여하면 임신이 정지되지만<sup>19</sup>, 임신 1, 2, 5, 6 또는 7일에 투여하면 착상과 임신이 방해되지 않고<sup>20</sup>, 임신 6일부터 8일

또는 13일부터 16일까지 투여했을 때는 약간 영향을 받거나 또는 전혀 영향을 받지 않았다<sup>19</sup>. 본 실험에서 GnRH를 임신 2일에 투여한 후 8일에 정상으로 착상이 나타나고, GnRH 50  $\mu$ g을 투여한 후에 16일에는 착상수와 생존태아수 그리고 태아흡수율이 정상 수준으로써 정상적으로 임신이 지속되고, 100  $\mu$ g 투여한 후에도 생존태아수가 약간 감소되고 태아흡수율도 조금 증가됐지만 임신이 거의 정상으로 지속됐는데, 이러한 결과는 500  $\mu$ g의 GnRH를 각각 임신 1, 2, 5, 6 또는 7일에 랫드에 투여하여도 착상과 임신이 방해되지 않았다<sup>20</sup>는 보고와 비슷했다. 그리고 임신 9일에 GnRH 50  $\mu$ g을 투여했을 때는 태아흡수율이 11.1%지만 임신이 거의 정상으로 지속되고, 100  $\mu$ g을 투여했을 때는 생존태아수가 현저히 감소되고 태아흡수율도 50.0%로 증가되어 높은 비율로 임신이 정지됐다. 이러한 현상은 임신 9, 10 또는 11일에<sup>19</sup> 또는 임신 7-12일 동안<sup>10</sup> 다량의 GnRH를 투여하면 임신이 정지된다는 보고와 매우 비슷한 결과로써, 임신 9일에 50  $\mu$ g 이상을 투여하면 임신이 방해될 수도 있다는 것을 확인할 수 있었다.

HCG의 임신초기 생리적인 역할에 대하여는 완전히 이해되고 있지 않지만<sup>3</sup>, 임신초기 다량 투여하면 부분적으로 착상이 방해되고<sup>1</sup>, 착상 전·후의 배아의 손실에는 조금만 영향을 미치고<sup>39</sup>, 착상에는 전혀 영향이 미치지 않거나<sup>22</sup> 또는 부분적인 태아흡수<sup>3,39,41</sup>가 나타났다. 본 실험에서 hCG를 임신 2일에 투여한 후 8일에 착상이 전혀 안 됐는데, 이러한 결과는 다량의 hCG를 임신초기에 연속투여 했을 때 착상에는 약간만 영향을 주거나<sup>39</sup> 또는 전혀 영향을 주지 않았다<sup>22</sup>는 보고와 다르게 나타났다. 그러나 본 실험에서 임신 16일에 조사한 착상수가 8.3~13.3개의 수준으로 착상이 정상으로 완료됐기 때문에 착상지연을 나타낸 것으로 생각되고, 이러한 결과는 hCG는 대사과정에서 긴 반감기로 인하여 스테로이드 대사가 장애되어 착상실패 또는 착상지연 또는 두 가지

모두를 유발할 수 있다<sup>26</sup>는 보고가 이를 지지하여 준다고 생각된다. 그리고 임신 2일에 50 IU를 투여하고 16일에 조사한 착상수는 거의 정상이지만 태아흡수율이 15.5%이고, 100 IU를 투여했을 때는 착상수와 생존태아수가 매우 감소되고 태아흡수율도 31.1%로 매우 증가( $P < 0.01$ )되어, 각각 가벼운 정도에서 보통 수준에 이르는 임신정지를 나타냈는데, 이러한 결과는 hCG 50 또는 100 IU를 임신 2일에 투여했을 때는 부분적인 태아흡수가 나타났다<sup>3,39</sup>는 보고와 비슷했다. 그리고 임신 9일에 투여했을 때는 생존태아수가 매우 감소되고 태아흡수율도 50~63.2%로 매우 증가되어 높은 비율로 임신이 정지됐는데, 이러한 현상은 hCG 50 또는 100 IU를 임신 8일에 투여했을 때 각각 50.0과 78.0%의 태아흡수율이 나타나고, 7일과 11일 사이에 1회 주사했을 때 태아흡수를 일으켰다<sup>3</sup>는 보고와 비슷했다. 그러나 hCG 2.0 IU(3300 IU/mg)를 임신 7일부터 13일까지 랫드에 투여한 결과 완전한 태아 흡수가 유발됐다는 보고<sup>16</sup>와는 달랐다.

GnRH 50  $\mu$ g 또는 100  $\mu$ g과 hCG 50 또는 100 IU를 각각 임신 2일에 동시에 투여하고 8일에 조사한 착상수가 13.0~13.7개로 거의 정상수준으로써 착상에는 어떠한 영향도 미치지 않았는데, 이것은 GnRH 또는 hCG를 각각 단독으로 투여한 후 착상이 정상 또는 지연됐기 때문에 두 호르몬을 동시에 투여하여도 착상에 나쁜 영향이 없다는 것을 나타낸 것으로 생각되며, 이와 관련하여 GnRH를 투여하면 착상과 임신이 방해되지 않거나<sup>19,20</sup> 약간 영향을 받고<sup>19</sup>, hCG를 임신초기 연속 투여한 결과 착상에는 전혀 영향이 미치지 않거나<sup>22</sup> 약간만 영향을 미쳤다<sup>39</sup>는 보고가 있다. 그리고 GnRH와 hCG를 임신 2일에 동시에 투여하고 16일에 조사한 생존태아수가 매우 감소되고, 태아흡수율도 50.6~96.9%의 수준으로 매우 증가되어 높은 비율로 임신이 정지됐는데, 이러한 결과는 GnRH와 hCG를 각각 단독으로 투여했을 때보다 임신유지상태가 나쁜 것으로서, 이러한 원인은 어쩌면 외인성 및 내인성 hCG는 GnRH 작용물질에 의하여 유발된 황체퇴화작용을 방지하고, 수정란이 존재하면 이 수정란이 착상 후 급격하게 hCG이 양을 증가시키기 때문에 황체퇴화작용을 유발하는 것은 매우 어렵다는 Bergquist et al.(1980) 보고<sup>5</sup>가 있지만, 임신 2일에는 수정란의 착상이 안 됐기 때문에 동시에 투여한 hCG 단독으로 GnRH가 나타내는 황체퇴화작용을 억제하지 못했기 때문으로 추측된다. 그러나 본 실험에서 GnRH 50  $\mu$ g+hCG 50 IU와 GnRH 100  $\mu$ g+hCG 50 IU 투여군이 GnRH 50  $\mu$ g+hCG 100 IU와 GnRH 100  $\mu$ g+hCG 100 IU 투여군보다 hCG 투여량이 낮은 데도 불구하고 생존태아수도 더 감소되고 태아흡수율도 더 증가되어 높은 비율로 임신이 정지된 것은 매우 흥미 있는 현상으로써, 그 원인은 알 수 없지만 아마도 실제적으로 성선자극호르몬의 합성과 분비를 조절하는 GnRH 작용과도<sup>23</sup> 관련이 있는 것으로 추측되지만 더욱 연구가 필요하다고 생각된다. 그리고 임신 9일에 GnRH와 hCG를 동시에 투여하고 16일에 조사한 생존태아수는 감소되고 태아흡수율도 7.0~39.6%로 증가되어 비교적 낮은 비율로 임신이 정지됐는데, 이것은 임신

9일에 GnRH와 hCG를 각각 단독으로 투여하거나 또는 임신 2일에 동시에 투여했을 때보다 생존태아수가 증가되고 태아흡수율도 감소됨으로써 임신유지상태가 비교적 양호했다. 이러한 원인은 다량의 GnRH를 착상 후 9, 10 또는 11일에 각각 투여하면<sup>19</sup> 임신이 정지되지만, 임신 1, 2, 5, 6 또는 7일에 투여하면 착상과 임신이 방해되지 않았다<sup>20</sup>는 보고에도 불구하고 아마도 Bergquist et al.(1980)<sup>5</sup>의 보고처럼 임신 2일에는 수정란이 착상이 안 되어서 충분한 양의 hCG가 GnRH 작용물질에 의하여 유발된 황체퇴화작용을 방지할 수 없었지만, 임신 9일에는 수정란 착상으로 인한 충분한 양의 hCG가 GnRH 작용물질에 의하여 유발된 황체퇴화작용을 어느 정도 방지했기 때문으로 생각된다. 따라서 착상 후에 GnRH와 hCG를 동시에 투여하면 외인성과 내인성 hCG가 GnRH 작용물질에 의하여 유발된 황체퇴화작용을 방지함으로써 임신유지에 도움이 될 것으로 생각된다.

#### 혈장 estradiol과 progesterone 농도

랫드에서 혈장 estradiol농도는 임신 3일초에 매우 증가되기 시작하여 3일과 4일에는 최고치에 달하며<sup>7,12,35</sup>, 임신 후기에는 13일부터 20일까지 매우 점진적으로 증가되고 그 이후는 분만 시까지 급격히 증가되는데<sup>40</sup>, 14일부터 증가되기 시작하여 21일에는 유의성이 있게 증가되고 22일에는 최고수준에 도달했다<sup>8,24,34</sup>. 그리고 임신초기 정상적인 혈장 progesterone농도는 임신 2일에 증가되어 3-4일<sup>31</sup> 또는 4-5일<sup>12,28,35</sup> 또는 6일<sup>34</sup>에 매우 증가되고, 임신 12일부터 더욱 증가되기 시작하여<sup>34</sup> 임신 13-17일<sup>31</sup>, 15일<sup>29</sup> 또는 16일<sup>11,34</sup>에 최고치에 달하고, 임신 18일<sup>34</sup> 또는 19일<sup>15,29</sup> 이후는 급격히 떨어졌다. 그러나 임신 18일부터 19일까지 유의성이 있게 증가됐다가 20일과 21일 사이에 유의성이 있게 감소됐다<sup>28,36,37</sup>는 보고도 있다. 그리고 임신 2일에서 4일까지 혈장 progesterone농도의 증가는 아마도 ovulatory LH에 의하여 야기되며, 차후에 일어나는 LH의 기본적인 분비가 progesterone농도를 유지시킨다<sup>21,35</sup>.

본 실험에서 GnRH를 투여한 후 estradiol 농도가 임신 9일의 GnRH 100  $\mu$ g 투여군을 제외하고 증가된 것은 임신 랫드에 GnRH를 1-7일 동안 투여한 결과 6-7일에 estradiol 농도가 매우 증가됐다<sup>4</sup>는 보고와 비슷하며, 이러한 결과는 임신초기에 착상에 필요한 혈청 LH의 분출<sup>4</sup>로 인하여 나타난 것으로 생각되며, 본 실험에서도 임신 9일에 GnRH 100  $\mu$ g을 투여한 후 estradiol 농도의 감소는 progesterone 농도의 감소와 함께 착상수가 감소된 반면에 나머지 투여군에서는 estradiol 농도의 증가와 동시에 정상적인 착상이 나타났다. 또한 착상방해는 혈청 estradiol과 progesterone 농도의 감소를 병발한다는 보고<sup>18</sup>도 있다. 그리고 GnRH 투여 후 progesterone 농도는 임신 8일에 증가된 것을 제외하고는 선인들<sup>4,6,10,19</sup>의 보고처럼 감소됐는데, 이러한 progesterone 농도의 감소가 착상수와 생존태아수의 감소 및 태아흡수율의 증가를 나타내어 결국 임신이 방해됐다고 생각된다. 단지 임신 8일의 progesterone 농도의 증가는 통계학적인 유의차도

없고 동시에 착상이 정상적으로 완료됐지만, 선인들의 보고와는 달라서 그 이유를 알 수 없었다.

본 실험에서 hCG를 투여한 후 estradiol 농도가 증가됐는데, 이러한 결과는 임신 랫드에 hCG를 연속적으로<sup>16</sup> 투여하거나 또는 임신하지 않은 랫드에<sup>9,21,38</sup> 투여하면 혈청 estrogen 농도가 증가됐다는 보고와 비슷하고, 임신하지 않은 암컷 랫드에서 hCG를 5-10일 동안 매일 피하주사하면 24시간 후의 혈청 estradiol 농도가 매우 증가됐지만, 6일 후에는 현저하게 감소됐다<sup>8</sup>는 보고도 있다. 그리고 progesterone 농도는 임신 8일에는 증가했으나 임신 16일에는 감소되어 일정하지 않았는데, 이러한 감소는 임신초기 hCG를 랫드에 처치한 후에 통계학적으로 유의성이 없었지만 progesterone 분비가 감소됐다<sup>16</sup>는 보고와 비슷했다. 특히 정상적이고 생리적인 환경에서 progesterone은 임신 7-13일 사이에 현저하게 증가되는데<sup>11,29,31</sup>, hCG로 처리한 임신 랫드에서 이러한 정상적인 progesterone 증가의 실패와 동시에 estrogen 증가가 hCG의 불임작용의 원인인지 아닌지는 확인할 수가 없지만, 이러한 호르몬 불균형 또는 estrogen 증가의 결과가 어쩌면 착상실패의 원인이 될 수도 있다고 생각된다. 외나하면 hCG를 임신 랫드에 투여했을 때 태아흡수 또는 임신정지가 나타나는 원인은 정상적으로 난소에 나타나는 스테로이드 산생이 변하기<sup>3,39</sup> 때문이며, 본 실험에서도 임신 2일과 9일에 hCG를 투여했을 때 estradiol 농도의 증가와 progesterone 농도의 감소가 나타났고 이로 인하여 착상과 생존태아의 감소 및 태아흡수율의 증가가 나타나서 임신이 방해됐기 때문이다. 그리고 본 실험에서 임신 8일의 progesterone 농도의 증가는 임신초기 hCG를 랫드에 처치한 후에 progesterone 분비가 감소됐다<sup>16</sup>는 보고와 다르게 나타났지만 착상이 지연됐기 때문에 착상실패와는 관계가 없는 것으로 생각된다. 그러나 임신부에서 hCG를 2시간동안 지속적으로 투여한 결과 투여 후 8~20시간에 progesterone 농도가 최고 수준에 달하고<sup>30</sup>, 임신하지 않은 랫드에 hCG를 투여했을 때 progesterone 농도가 증가됐다<sup>9,21,38</sup>는 보고도 있다.

본 실험에서 GnRH와 hCG를 동시에 투여한 후 임신 8일의 estradiol 농도는 증가되고 16일의 estradiol 농도는 증가 또는 감소되어 일정하지 않았고, progesterone 농도는 투여한 날과 투여량에 따라 증가 또는 감소됐으며, 동시에 이 두 호르몬 농도의 변화가 임신 랫드의 착상수와 생존태아수 그리고 태아흡수율의 변화에 특별한 영향을 미치지 않았다. 따라서 랫드에서 hCG 또는 GnRH를 임신 중에 투여하면 투여량에 따라 임신이 방해되지만<sup>3,4,6,13,19,39</sup>, 본 실험에서는 hCG 또는 GnRH를 동시에 투여한 후 estradiol과 progesterone 농도가 착상과 생존태아 그리고 태아흡수율에 대하여 일정한 변화를 나타내지 않았기 때문에 이들 호르몬 농도와 관련하여 임신방해원인을 밝히는 것은 어렵다고 판단된다.

## 결론

임신 랫드에 GnRH와 hCG를 각각 단독으로 또는 동시에

투여했을 때 착상과 임신에 미치는 영향을 확인하고, 둘째는 이들 두 호르몬이 각각 나타내는 착상방해 또는 임신정지작용이 동시에 투여함으로써 서로 어떠한 변화를 나타내는지 밝히기 위하여 GnRH 50 또는 100 µg과 hCG 50 또는 100 IU를 임신 2 또는 9일에 단독으로 또는 동시에 투여하고 8일에는 착상여부를 그리고 16일에 착상수, 생존태아수 및 태아흡수율을 조사하고 동시에 혈장 estradiol과 progesterone 농도를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다. GnRH 50 또는 100 µg을 임신 2일에 투여했을 때 착상이 정상으로 나타나고, 착상수, 생존태아수 그리고 태아흡수율이 각각 정상으로 유지됐지만, 9일에 100 µg을 투여했을 때는 생존태아수가 매우 감소되고 태아흡수율이 매우 증가됐다. HCG 50 또는 100 IU를 투여했을 때 착상이 지연되고, 임신 2일에 100 IU를 투여했을 때는 생존태아수가 감소되고 태아흡수율도 증가됐으며, 9일에 투여했을 때는 생존태아수가 매우 감소되고 태아흡수율도 매우 증가됐다. GnRH 50 또는 100 µg과 hCG 50 또는 100 IU를 동시에 투여했을 때 착상은 거의 정상으로 나타났지만, 생존태아수가 감소되고 태아흡수율도 증가됐는데, 이것은 투여시기와 투여량에 따라 다르게 나타났다. GnRH와 hCG를 임신 2일에 동시에 투여했을 때는 각각 단독으로 투여했을 때보다 생존태아수가 감소되고 태아흡수율도 매우 증가됐지만, 임신 9일에 동시에 투여했을 때는 각각 단독으로 투여했을 때보다 생존태아수가 증가되고 태아흡수율도 매우 감소됐다. 그리고 GnRH와 hCG를 임신 2일에 동시에 투여했을 때는 임신 9일에 동시에 투여했을 때보다 생존태아수가 매우 감소되고 태아흡수율도 매우 증가됐다. GnRH 투여 후 대부분의 경우 estradiol 농도는 증가되고 progesterone 농도는 감소됐지만, 임신 9일에 100 µg을 투여했을 때 estradiol 농도가 감소되고, 임신 2일에 100 µg을 투여했을 때 progesterone 농도가 증가됐다. HCG 투여 후 대부분의 경우 estradiol 농도는 증가고, progesterone 농도는 감소됐지만, 임신 2일에 투여했을 때는 progesterone 농도는 증가됐다. GnRH 50 또는 100 µg과 hCG 50 또는 100 IU를 동시에 투여했을 때 estradiol과 progesterone 농도는 증가 또는 감소되어 일정하지 않았다.

## 참고문헌

1. Arimura A, Pedroza E, Vikchez-Martinez J, and Schally AV. Prevention of implantation by [D-Trp6]-LH-RH in the rat : Comparative study with the effects of large doses of HCG on pregnancy. *End Res Commum* 1977; 4(6): 357-366.
2. Bambra CS and Gombe S. The role of placental gonadotrophins (PMSG and hCG) in pregnancy in the rat. *J Repro Fert* 1978; 53: 109-115.
3. Banik UK. Pregnancy-terminating effect of Human Chorionic Gonadotrophin in rats. *J Reprod Fert* 1975; 42: 67-76.
4. Beattie CW, Corbin A, Cole G, Corry S, Jones RC, Koch K and Tracy J. Mechanism of the postcoital contraceptive effect of LH-RH in the Rat. 1. Serum hormone levels during chronic LH-RH administration. *Biol Reprod* 1977; 16: 322-332.

5. Bergquist C, Nililuis SJ and Wide L. Luteolysis induced by a luteinizing hormone-releasing hormone agonist is prevented by human chorionic gonadotropin. *Contraception* 1980; 22(4): 341-347.
6. Bex FJ and Corbin A. Mechanism of the postcoital contraceptive effect of luteinizing hormone-releasing hormone: ovarian luteinizing hormone receptor interactions. *Endocrinology* 1979; 105: 139-145.
7. Brown-Grant K, Corker CS and Naftolin F. Plasma and pituitary luteinizing hormone concentrations and peripheral plasma oestradiol concentration during early pregnancy and after the administration of progestational steroids in the rat. *J Endocr* 1972; 53: 32-35.
8. Cheng, HC and Johnson, DC. Serum estradiol and prolactin concentrations in neonatal female rats treated with human chorionic gonadotrophin(HCG). *Endocrinology* 1974; 95: 1462-1465.
9. Colombo JA, Hilliard J and Sawyer CH. Serum estradiol and progesterone concentrations in ovariectomized estrogen- and progesterone-primed and PMS-HCG-treated rats. *Proc Soc Exp Biol* 1973; 144: 999-1001.
10. Corbin A, Beattie CW, Tracy J, Jones R, Foell TJ, Yardley J, and Rees RWA. The anti-reproductive pharmacology of LH-RH and agonistic analogues. *Int J Fertil* 1978; 23(2): 81-92.
11. Elbaum DJ, Bender EM, Brown JM and Keyes PL. Serum progesterone in pregnant rats with ectopic or in situ corpora lutea: Correlation between amount of luteal tissue and progesterone concentration. *Biol Reprod* 1975; 13: 541-545.
12. Forcelledo ML, Vera K 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.
13. Fraser HM. Antifertility effects of GnRH. *J Reprod Fert* 1982; 64 : 503-515.
14. Fujinaga M and Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of lidocaine in Spragu-Dawley rats. *Anesthesiology* 1986; 65: 626-636.
15. Grotta LJ and Eik-Nes KB. Plasma progesterone concentrations during pregnancy and lactation in the rat. *J Reprod Fert* 1967; 13: 83-91.
16. Hahn DW, Demers LM, and McGuire JL. Studies on the mechanism of the antifertility activity of human chorionic gonadotropin in rodents. *Contraception* 1980; 21(5): 551-560.
17. Hanson FW, Powell JE, and Stevens VC. Effects of hCG and human pituitary LH on steroid secretion and functional life of the human corpus luteum. *J Clin Endocr Metab* 1971; 32: 211-215.
18. Hsueh AJW and Jones PBC. Extrapituitary actions of gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev* 1981; 2: 437-461.
19. Humphrey RR, Windsor BL, Reel JR and Edgren RA. The effects of luteinizing hormone releasing hormone(LH-RH) in pregnant rats. 1. Postmidatory effects. *Biol Reprod* 1977; 16: 614-621.
20. Humphrey RR, Windsor BL, Jones DC, Reel JR and Edgren RA. The effects of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in pregnant rats 2. Prenidatory effects and delayed parturition. *Biol Reprod* 1978; 19: 84-91.
21. Ichikawa S, Morioka H and Sawada T. Acute effect of gonadotrophins on the secretion of progestins by the rat ovary. *Endocrinology* 1972; 90: 1356-1362.
22. Kato K, Sairam MR and Manjunth P. Inhibition of implantation and termination of pregnancy in the rat by a human chorionic gonadotropin antagonist. *Endocrinology* 1983; 113: 195-199.
23. Kotsuji F, Hosokawa K and Tominaga T. Daily administration of gonadotrophin- releasing hormone increases pituitary gonadotroph number and pituitary gonadotrophin content, but not serum gonadotrophin levels, in female rats on day of dioestrus. *J Endocrinol* 1992; 132: 395-400.
24. Labhsetwar AP and Watson DJ. Temporal relationship between secretory patterns of gonadotrophins, estrogens, progestins, and prostaglandin-F in periparturient rats. *Biol Reprod* 1974; 10: 103-110.
25. Mantalenakis SJ. Effect of chorionic gonadotrophin on the pre-implantation period of pregnancy in rats. *J Reprod Fert* 1968; 17: 387-389.
26. Mattheij JAM, Heussen H, Linssen PCML and Swarts JJM. The effect of a single dose of human chorionic gonadotropin at proestrus on embryonic mortality, fetal growth and gestation length in the rat. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24: 107-113.
27. Moor RM, Rowson LEA, Hay MF and Caldwell BV. The effect of exogenous gonadotrophins on the conceptus and corpus luteum in pregnant sheep. *J Endocr* 1969; 44: 495-499.
28. Morishige WK, Pepe GJ and Rothchild I. Serum luteinizing hormone, prolactin and progesterone levels during pregnancy in the rat. *Endocrinology* 1973; 92: 1527-1530.
29. Pepe GJ and Rothchild I. A comparative study of serum progesterone levels on pregnancy and in various types of pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology* 1974; 95: 275-279.
30. Runnebaum, B, Holzmann, K, Bierwirth, AM, Munstermann, V and Zander, J. Effect of HCG on plasma progesterone during the luteal phase of the menstrual cycle and during pregnancy. *Acta Endocr.* 1972; 69: 739-746.
31. Sanyal MK. Secretion of progesterone during gestation in the rat. *J Endocr* 1978; 79: 179-190.
32. Spies HG, Con LL, and Gier HT. Luteolytic effect of LH and HCG on the corpora lutea of pseudopregnant rabbits. *Endocrinology* 1966; 78: 67-74.
33. Stormshok Fand Casida LE. Effect of gonadotrophins on corpora lutea of pseudopregnant rabbits. *Endocrinology* 1964; 75: 321-325.
34. Taya K and Greenwald GS. In vivo and in vitro ovarian steroidogenesis in the pregnant rat. *Biol Reprod* 1981; 25: 683-691.
35. 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 46,474). *J Endocr* 1975; 65: 7-17.
36. Weisz J and Ward IL. Plasma testosterone and progesterone titers of pregnant rats, their male and female fetuses, and neonatal offspring. *Endocrinology* 1980; 106: 306-316.
37. Wiest GW. Progesterone and 20  $\alpha$  -hydroxyprerin-4-en-3-one in plasma, ovaries and uteri during pregnancy in the rat. *Endocrinology* 1970; 87: 43-48.
38. Wilson CA, ter Haar MB, Bonney RC, Buckingham J, Dixon AF and Yeo T. Hormonal changes in the immature rat after

- administration of pregnant mare serum gonadotrophin: influence of body weight. *J Endocr* 1983; 99: 63-76.
39. Yang and Chang. Interruption in the rat and hamster by administration of PMS or HCG. *Endocrinology* 1968; 83: 217-224.
40. Yoshinaga K, Hawkins RA and Stocker JF. Estrogen secretion by the rat ovary in vitro during the estrous cycle and pregnancy. *Endocrinology* 1969; 85: 103-112.
41. 김영홍. 임신랫트에 투여한 HCG가 Estrogen과 Progesterone 또는 Na와 K의 농도에 미치는 영향. *한국수의공중보건학회지* 1996; 20(2): 97-106.