2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl(PCB#118)가 랫드의 고환에 미치는 형태학적 변화

김곤섭·박오성·한대용·김문기·고필옥·조재현·김순복·원청길* 경상대학교 생명과학연구원 및 경상대학교 수의과대학 (게재승인: 2008년 12월 18일)

Effects of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB#118) on morphological changes in the rat testis

Gon-Sup Kim, Oh-Sung Park, Dae-Yong Han, Mun-Ki Kim, Phil-Ok Koh, Jae-Hyeon Cho, Soon-Bok Kim, Chung-Kil Won*

Research Institute of Life Science and College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University,
Jinju 660-701, Korea
(Accepted: December 18, 2008)

Abstract: This study was performed to examine the effect of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB#118) on testis of male rats. PCB#118 (20 mg/kg/week) in corn oil was intraperitoneally injected to adult male rats for 2, 5, 8 weeks. The body and testicular weights were measured at 3, 6, 9 weeks of PCB treatment. The morphological changes in the rat testes were then analyzed by light microscopy (LM) and transmission electron microscopy (TEM). The results showed that PCB#118 caused significant change in the body weights and testicular weights. Moreover, the morphological studies that were conducted on the PCB-treated rats revealed that the number of spermatocytes and spermatids in their seminiferous tubules decreased than control group (LM). The nuclear membrane was damaged when PCB was administered to them for 9 weeks (TEM). These results suggest that the reproductive function of the adult male rats is sensitive to PCB#118, and that may affect the testicular morphology of adult male rats.

Keywords: morphology, polychlorinated biphenyl, testis

서 론

환경오염물질이 야생동물과 실험동물 및 인류의 내분 비기능과 생식기능에 미치는 영향은 이미 광범위하게 알려져 있다 [4, 5]. 두 개의 phenyl 기를 가지는 유기염 소화합물인 PCBs는 염소의 치환 개수와 위치에 따라 총 209개의 동족체로 이루어져 있으며, 다이옥신 등과 더불어 가장 대표적인 환경오염물질로 꼽힌다. PCBs는 열에 대한 안정성, 산이나 알칼리에 대한 저항성 그리고 높은 지용성 때문에 1929년부터 축전지나 변압기에 쓰이는 전기액, 내염성 가소제나 윤활제, 접착제, 농약 등

의 원료로 생산되었다. 그러나 산업폐기물로부터 방출 된 PCBs의 높은 독성과 환경에서의 잔류성이 문제되면 서 1977년에 이르러 그 생산이 금지되었다.

PCBs는 위장관 내에서 쉽게 흡수되어 주로 지방조직에 분포하고, 일차적으로 간에서 대사되며, 담즙이나 모유 등에서 발견된다. 저농도로 폭로된 PCBs는 지방조직에 축적되어 몇 년이 지나도 잔류되어 먹이사슬에 축적되며, 대기, 수질, 지질, 식품 등이 PCB의 혼합체를 함유하고 있다. PCBs는 크게 2개의 동족체로 분류되는데, ortho-PCBs와 non-ortho-PCBs로 구분된다. 세계보건기구(WHO)에서는 물리화학적, 독성학적으로 2,3,7,8-TCDD

Research Institute of Life Science and College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Jinju 660-701, Korea [Tel: +82-55-751-6641, Fax: +82-55-751-5803, E-mail: wonck@gnu.ac.kr]

^{*}Corresponding author: Chung-Kil Won

(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin)와 유사한 성상을 나타내는 PCBs 12종[ortho 위치에 염소를 치환하지 않은 non-ortho 4종(#77, #81, #126, #169) 및 ortho 위치에 하나의 염소가 치환한 mono-ortho 8종(#105, #114, #118, #123, #156, #157, #167, #189)]에 대하여 독성등가계수 (TEF; toxic equivalent factor)를 설정하여 다이옥신과 동등하게 취급하고 있다. 독성이 제일 높은 TCDD독성을 1로 볼 때 기타 물질의 독성을 평가하는 방법으로, 3,3', 4,4',5-pentachlorobiphenyl(PCB#126)의 TEF치는 0.1이고, 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl(PCB#118)은 0.0001이다 [29].

많은 연구에서 PCB는 생식기능장애, 발달기형, 생식능력의 억제를 초래한다고 알려진 바가 있고 [2, 3, 22-24], 몇몇 연구보고에서는 생체 내외의 연구를 통하여고환에서 스테로이드의 생합성과 부신 혹은 정자의 형성에 영향이 있다고 하였다 [8, 13, 18]. 동물에서 태아기에 이들 내분비계 장애물질에 노출되는 경우 고환의종양발생 또는 정자형성이 감소되며 [12, 16, 26], 성장후에는 테스토스테론의 감소, 정자형성의 이상 및 불임이 유발될 수 있다 [11, 28]. 특히 자궁 및 포유를 통한다이옥신류의 노출은 정자수의 감소 [9, 15, 30]와 발육지연의 원인이 된다 [14, 20]는 점이 특징이며, 이들 연구의 대부분은 PCB 혼합물이나 PCB를 포함한 혼합물을 실험동물에 적용시켜 연구결과를 발표하였다.

지금까지 내분비계 장애물질이 생식기에 미치는 영향에 관한보고는 대부분 어미에게 투여한 후 새끼에 미치는 영향에 대하여 보고하였고 성체에 관한보고는 드물며, PCB#118이 성체의 수컷 생식기에 미치는 영향에 관한 형태학적 보고는 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 성체 수컷 랫도에 PCB#118을 투여하여 경시별로 PCB#118이 랫도의 체중 및 고환 무게에 미치는 영향을 조사하고, 수컷생식기에 미치는 영향을 광학현미경과 전자현미경을 이용하여 조직학적 변화를 조사하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 처리

경상대학교 실험동물사육실에서 사육된 생후 6주령 수컷 Sprague-Dawley 랫드를 각각 5두씩 PCB#118 처리군(20 mg/kg/week)과 대조군으로 나누었다. PCB#118은 Dr. Ehrenstorfer GmbH(Ausgbrug, Germany)으로부터 구입하였고, 실험군은 PCB를 핵산에 녹인 후 cornoil(Sigma, USA)을 첨가한 후 건조기에서 1시간 동안 건조하여 핵산을 완전히 증발시켰다. PCB#118의 투여량은 TEF를 근거로 예비실험을 통해 결정하였고 PCB#118을 1주 간격으로 1회씩 복강 내에 주사하였으며 대조군으로 cornoil을 주사하였다.

체중 및 고환의 무게변화

실험동물을 각각 2, 5, 8주 동안 주사한 다음 1주일 후(3, 6, 9주)에 각각의 체중과 고환의 무게를 측정하였고, 체중과 고환의 상대 무게를 조사하였다.

조직처리 및 광학현미경적 관찰

실험동물에 케타민과 럼푼을 병용 투여하여 복강 내주사로 마취시킨 다음, 실험동물을 희생시켜 4% paraformaldehyde(pH 7.4) 고정액으로 고정한 후 복강을 열고 고환을 채취하였다. 채취한 조직은 4°C에서 12시간 동안 후고정하였다. PCB#118이 수컷 생식기에 미치는 영향을 광학현미경적으로 조사하기 위하여 후고정이끝난 조직은 paraffin 포매과정을 거쳐 5 μm 두께의 조직절편을 제작하였고, H&E 염색을 수행하여 고환의 조직학적인 변화를 관찰하였다.

전자현미경적 관찰

전자현미경적 소견을 관찰하기 위하여 적출한 조직을 우선 2-3 mm 정도의 크기로 잘라 2.5% glutaraldehyde (pH 7.4)에 침지하여 4°C에 전고정 상태로 보관한 후, 0.1 M phosphate buffer(pH 7.2)로 수세한 다음 1% osmium tetroxide에 1시간 동안 후고정하였다. 일반적인 alcohol 농도의 단계에 따라 탈수하고 epon-812에 포매하여 ultramicrotome(Rechert Jung, Germany)을 이용하여 70 nm 두께의 초박절편을 만들어 uranyl acetate와 lead nitrate로 이중 염색하여 투과전자현미경(Hitachi H-600; Hitachi, Japan)에서 75 KV에서 사진을 촬영하여 관찰하였다.

결 과

흰쥐에 PCB#118 처리 후 체중, 고환의 무게, 고 환/체중 비의 변화

내분비계장애물질인 PCB#118을 2, 5, 8주 동안 매주 1회씩 랫드에 주사하여 1주일 후(3, 6, 9주)에 대조군과처리군의 체중, 정소의 무게를 각각 측정하였다. PCB#118 처리군의 평균 체중은 각각 3주 179 g, 6주 212 g, 9주 255 g이었고, 정상대조군의 체중은 각각 3주 242 g, 6주 319 g, 9주 383 g이었는데, 3주에서 PCB 처리군의체중은 정상대조군에 비해 증가하였으나 유의한 차이는 없었으며, 6주 및 9주에서 PCB처리군의 체중은 정상대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Fig. 1). PCB#118 처리군에서 고환의 평균 무게는 각각 3주 1.16 g, 6주 1.28 g, 9주 1.36 g이었고, 정상대조군의 고환 무게는 각각 3주 1.61 g, 6주 1.90 g, 9주 2.14 g이었는데 고환의 무게는 정상대조군에 비해 PCB처리군이 각각 3, 6, 9주에서 유

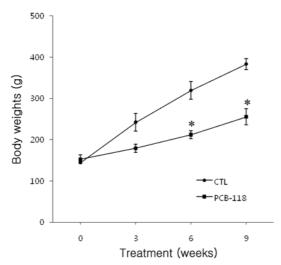


Fig. 1. Effect of PCB#118 on body weight (g) in male rat.

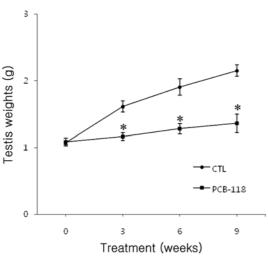


Fig. 2. Effect of PCB#118 on testis weight (g) in male rat.

의하게 감소하였다(Fig. 2). 고환무게/체중 비에서는 PCB#118 처리군에서 각각 3주 0.0071, 6주 0.0060, 9주 0.0053이었고, 정상대조군에서는 각각 3주 0.0074, 6주 0.0059, 9주 0.0045이었는데, 9주에서 PCB 처리군이 정상대조군에 비해 유의하게 증가하였다(Fig. 3).

PCB#118 처리 후 고환의 광학현미경학적 변화

PCB#118을 수컷 랫드에 미치는 조직학적 변화를 관찰하기 위하여 각각 2, 5, 8주 동안 PCB#118을 투여하여 3, 6, 9주령에 정세관(seminiferous tubule)내 생식세포의 변화를 조사하였다. 광학현미경적 조사에서 PCB#1183주 처리군의 정세관은 약간 위축되었고 버팀세포(sertolicell) 사이의 틈새가 관찰되었으나 정상적인 정모세포

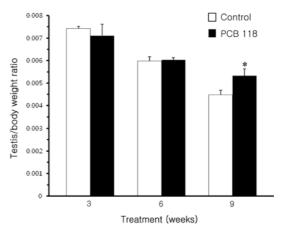


Fig. 3. Ratio of testis/body weight (g) in the male rat treated with PCB#118.

(spermatocyte) 및 정자세포(spermatid)가 관찰 되는 것으로 보아 정자형성과정의 심각한 변화는 없었다(Fig. 4). 그러나 6주 처리군에서는 정상대조군에 비해 정모세포 및 정자세포의 수가 현저하게 감소하였고 정세관의 내 강이 넓어지고 세포 사이의 틈새가 더 많이 관찰되었다. 이러한 변화는 9주 처리군에서 내강이 더 넓어지고 정모세포와 정자세포가 더 현저하게 감소하는 양상을 보였다.

PCB#118 처리 후 고환의 전자현미경학적 변화

투과전자현미경적 소견에서도 PCB#118의 3주 처리군에서는 공포가 관찰되었고, 6주 처리군에서는 부분적인 핵막 손상이 관찰 되었으며, 9주 처리군에서는 핵막이 손상된 정자세포들이 다수 관찰되었다(Fig. 5).

고 찰

최근 내분비계장애물질에 대한 관심이 늘어나면서, dioxin뿐만 아니라 Di(n-butyl) Phthalate, flutamide, vinclozolin 등에 관한 연구가 많이 진행되고 있다. 대표적인 환경오염물질인 2,3,7,8-TCDD에 관해 조사한 연구로는, Mably 등 [14]이 임신 중인 랫드에 2,3,7,8-TCDD를 저 농도로 처리하면 농도에 따라 고환무게와 정자 생산량이 줄어든다고 보고 하였고, Myllymaki 등 [17]은 임신중인 랫드에 2,3,7,8-TCDD를 투여한 후 새끼암컷의 난소에 미치는 영향을 조사하였는데, estradiol의 감소와 FSH의 증가를 나타내었다. 또 다른 환경오염물질인 flutamide와 vinclozolin를 투여한 랫드에서도 마찬가지로 생식기의 기능부전과 기형 등이 보고되었다 [7, 33]. Faqi등 [6]은 PCB#126을 임신 15일령에 $10\mu g/kg$ 을 단독 투여한 후 출산 65일령에 정소 무게와 정자의 수 및 혈청

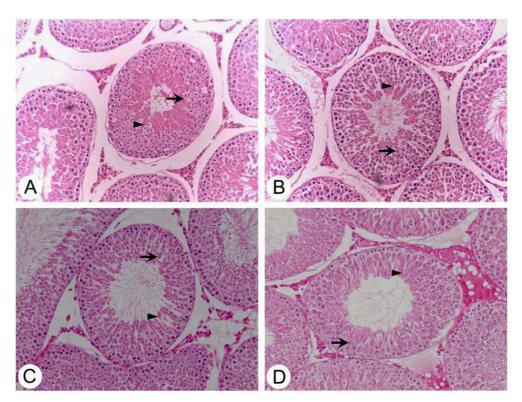


Fig. 4. Representative light micrograph of seminiferous tubules in the rat treated with PCB#118. At 6weeks, the administration of PCB#118 reduced the number of spermatocytes and spermatids (C). The numbers of spermatids had more reduced in the lumen of seminiferous tubules at 9 weeks (D). Arrows indicate round spermatids; arrow heads, elongating spermatids. A: Control at 3 weeks, B: 3 weeks after PCB treatment, C: 6 weeks after PCB treatment, D: 9 weeks after PCB treatment. ×100.

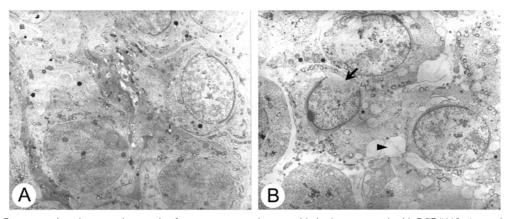


Fig. 5. Representative electron micrograph of spematocytes and spermatids in the rat treated with PCB#118. Arrow indicates damaged nuclear membrane of spermatid; arrow head, vacuole. A: Control, B: 9 weeks after treatment with PCB#118. ×7,800.

내 testosterone의 감소현상이 전혀 나타나지 않았다고 하 였다. 높은 염소농도의 PCB(Aroclor-1260)는 어미 랫드 로부터 새끼에게 전달되어 축적하게 되는데 모유 중 본 연구에서는 랫드에 PCB#118을 장기간 투여하여

PCB 농도가 출산 후 1일부터 16일까지 차츰 증가하다 가 나중에 감소되었다는 보고가 있다 [27].

PCB#118이 성체의 랫드 체중 및 고환의 무게에 미치는 영향을 조사하고, 수컷생식기에 미치는 영향을 광학현 미경과 전자현미경을 이용하여 조직학적 변화를 조사하 였다. PCBs가 태반과 포유를 통하여 지속적으로 후세대 에 영향을 미치는지에 대한 연구에서 출생 후 3주령과 6주령 랫드의 혈청 내 testosterone이 감소하는 양상을 나 타내었는데 이러한 결과는 PCB#169가 PCB#126보다 고 환 기능에 대한 억제 효과가 더 강한 것으로 나타났다 [32]. 이와 같이 염소의 치환 개수가 많은 동족체는 랫 드 조직에 장기간 존재하여 생식기 기능에 지속적인 억 제 효과가 있을 것으로 알려져 있다 [25]. 본 실험에서 성숙한 랫드 수컷에 PCB#118을 복강내로 주사하였을 때 처리군의 체중뿐만 아니라 고환의 무게도 유의하게 감소하였다. 이러한 결과는 광학현미경적 소견에서 정 자세포 사이의 틈새가 관찰되고 전자현미경적 소견에서 핵막이 손상되는 것으로 보아 성체 수컷 랫드에서 PCB#118의 지속적인 투여는 생식기의 무게와 정자 수 의 감소뿐만 아니라 고환 조직의 수축, 정자 생성 등의 형태학적인 변화를 가져오는 것으로 여겨진다. 성숙한 랫드 수컷에 PCB#105를 4-10주 동안 처리한 군에서 혈 청 내 LH 수준이 유의하게 감소하였고, FSH의 농도도 현저하게 감소한다고 하였는데 [31], LH는 라이디히 세 포를 자극함으로써 정자형성에 간접적인 효과를 내고, FSH도 sertoli cell을 자극함으로써 성인의 정자형성을 유 지하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 [1, 101.

Non-ortho-PCBs와 ortho-PCBs는 구조적으로 서로 조 금 다르며, 독성을 나타내는 기전도 서로 다른 것으로 알려져 있다. non-ortho-PCBs는 aryl hydrocarbon receptor (AhR)를 매개로 반응을 일으키며, ortho-PCBs는 AhR과 는 무관하게 독립적으로 반응을 일으키는 것으로 보고 되었다 [19, 21]. 본 실험에 사용된 PCB#118은 염소가 ortho위치에 하나가 치환된 mono-ortho-PCB이다. 지금까 지 PCBs가 생식기계에 미치는 영향에 대한 연구는 독 성이 좀 더 강한 것으로 알려진 non-ortho-PCBs(PCB#77, PCB#126, PCB#169)나 PCB 혼합물에 의한 것이 대부 분이며, ortho-PCB인 PCB#118에 대한 보고는 없는 실 정이다. 본 실험결과에서 나타났듯이 PCB#118 또한 PCB 혼합물이나 non-ortho-PCBs에 의한 결과와 마찬가지로 수컷생식기계에 영향을 주는 것으로 사료되며, 따라서 PCBs 동족체들은 그 구조적인 차이와는 상관없이 수컷 생식기계에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 이상의 결과에서 성장단계의 랫드에 PCB#118을 장기간 노출시 켰을 때 수컷 생식기의 정자발생에 영향을 미칠 수 있 으며 고환의 조직학적 변화에 영향을 미쳤을 것으로 여 겨진다.

결 론

2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl(PCB#118)이 랫드의 고환에 미치는 영향에 대한 형태학적인 변화를 조사하기 위하여 PCB#118을 corn oil에 녹여 성체 수컷 랫드에 각각 2, 5, 8주 동안 복강 주사하였다. PCB#118 처리군은 3, 6, 9주에 각각 체중과 고환의 무게를 측정하였고, 조직학적인 변화를 광학현미경(LM)과 전자현미경(TEM)을 이용하여 관찰하였다. PCB#118 6-9주 처리군의 체중과 3-9주 처리군의 고환 무게는 유의하게 감소하였다. 조직학적인 소견에서 6, 9주 처리군에서 정세관 내의 정자발생이 현저하게 감소하였고(LM), 9주 처리군에서 핵막이 손상된 정자세포들이 다수 관찰되었다(TEM). 이실험결과에서 PCB#118의 장기간 투여는 성체 수컷랫드의 형태학적변화에 영향을 미치며 수컷 생식기의 기능에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 여겨진다.

감사의 글

이 논문은 2006, 2007년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. R01-2006-000-10420-0, R21-2007-000-10010-0).

참고문헌

- Ahmad N, Haltmeyer GC, Eik-Nes KB. Maintenance of spermatogenesis in rats with intratesticular implants containing testosterone or dihydrotestosterone (DHT). Biol Reprod 1973, 8, 411-419.
- Bäcklin BM, Bergman A. Histopathology of postpartum placental sites in mink (Mustela vison) exposed to polychlorinated biphenyls or fractions thereof. APMIS 1995, 103, 843-854.
- Brezner E, Terkel J, Perry AS. The effect of Aroclor 1254 (PCB) on the physiology of reproduction in the female rat-I. Comp Biochem Physiol C 1984, 77, 65-70
- Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect 1993, 101, 378-384
- Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, Wood WP, Anderson DG, Baetcke KP, Hoffmann JL, Morrow MS, Rodier DJ, Schaeffer JE, Touart LW, Zeeman MG, Patel YM. Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. Environ Health

- Perspect 1998, 106, 11-56.
- 6. Faqi AS, Dalsenter PR, Merker HJ, Chahoud I. Effects on developmental landmarks and reproductive capability of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl and 3,3',4,4',5pentachlorobiphenyl in offspring of rats exposed during pregnancy. Hum Exp Toxicol 1998, 17, 365-372.
- 7. **Foster PM, Harris MW.** Changes in androgen-mediated reproductive development in male rat offspring following exposure to a single oral dose of flutamide at different gestational ages. Toxicol Sci 2005, **85**, 1024-1032.
- Goldman D, Yawetz A. The interference of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) with membrane regulation of the activities of cytochromes P-450C21 and P-450(17) alpha,lyase in guinea-pig adrenal microsomes. J Steroid Biochem Mol Biol 1992, 42, 37-47.
- Gray LE, Ostby JS, Kelce WR. A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans Hooded rat offspring. Toxicol Appl Pharmacol 1997, 146, 11-20.
- Hagenäs L, Ritzén EM, Ploöen L, Hansson V, French FS, Nayfeh SN. Sertoli cell origin of testicular androgen-binding protein (ABP). Mol Cell Endocrinol 1975, 2, 339-350.
- Hess RA, Bunick D, Lee KH, Bahr J, Taylor JA, Korach KS, Lubahn DB. A role for oestrogens in the male reproductive system. Nature 1997, 390, 509-512.
- Kim Y, Park J, Moon Y. Hematopoietic and reproductive toxicity of 2-bromopropane, a recently introduced substitute for chlorofluorocarbons. Toxicol Lett 1999, 108, 309-313.
- 13. Kovacević R, Vojinović-Miloradov M, Teodorović I, Andrić S. Effect of PCBs on androgen production by suspension of adult rat Leydig cells in vitro. J Steroid Biochem Mol Biol 1995, 52, 595-597.
- 14. Mably TA, Moore RW, Goy RW, Peterson RE. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 2. Effects on sexual behavior and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. Toxicol Appl Pharmacol 1992, 114, 108-117.
- 15. Mably TA, Moore RW, Peterson RE. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 1. Effects on androgenic status. Toxicol Appl Pharmacol 1992, 114, 97-107.

- Mclachlan JA, Newbold RR, Li S, Negishi M. Are estrogens carcinogenic during development of the testes? APMIS 1998, 106, 240-242.
- 17. Myllymäki SA, Haavisto TE, Brokken LJ, Viluksela M, Toppari J, Paranko J. In utero and lactational exposure to TCDD; steroidogenic outcomes differ in male and female rat pups. Toxicol Sci 2005 88, 534-544.
- 18. Pflieger-Bruss S, Hanf V, Behnisch P, Hagenmaier H, Rune GM. Effects of single polychlorinated biphenyls on the morphology of cultured rat tubuli seminiferi. Andrologia 1999, 31, 77-82.
- Pocar P, Klonisch T, Brandsch C, Eder K, Frhlich C, Hoang-Vu C, Hombach-Klonisch S. AhR-agonistinduced transcriptional changes of genes involved in thyroid function in primary porcine thyrocytes. Toxicol Sci 2006, 89, 408-414.
- Roman BL, Timms BG, Prins GS, Peterson RE. In utero and lactational exposure of the male rat to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin impairs prostate development.
 Effects on growth and cytodifferentiation. Toxicol Appl Pharmacol 1998, 150, 254-270.
- Rowlands JC, Gustafsson JA. Aryl hydrocarbon receptor-mediated signal transduction. Crit Rev Toxicol 1997, 27, 109-134.
- 22. Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). Crit Rev Toxicol 1990, 21, 51-88.
- 23. **Sager DB.** Effect of postnatal exposure to polychlorinated biphenyls on adult male reproductive function. Environ Res 1983, **31**, 76-94.
- Sager DB, Shih-Schroeder W, Girard D. Effect of early postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) on fertility in male rats. Bull Environ Contam Toxicol 1987, 38, 946-953.
- 25. Shain W, Overmann SR, Wilson LR, Kostas J, Bush B. A congener analysis of polychlorinated biphenyls accumulating in rat pups after perinatal exposure. Arch Environ Contam Toxicol 1986, 15, 687-707.
- Spearow JL, Doemeny P, Sera R, Leffler R, Barkley M. Genetic variation in susceptibility to endocrine disruption by estrogen in mice. Science 1999, 285, 1259-1261.
- 27. Takagi Y, Aburada S, Hashimoto K, Kitaura T.

- Transfer and distribution of accumulated (14C) polychlorinated biphenyls from maternal to fetal and suckling rats. Arch Environ Contam Toxicol 1986, **15**, 709-715.
- 28. Takao T, Nanamiya W, Nagano I, Asaba K, Kawabata K, Hashimoto K. Exposure with the environmental estrogen bisphenol A disrupts the male reproductive tract in young mice. Life Sci 1999, 65, 2351-2357.
- 29. Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld AT, Brunström B, Cook P, Feeley M, Giesy JP, Hanberg A, Hasegawa R, Kennedy SW, Kubiak T, Larsen JC, van Leeuwen FX, Liem AK, Nolt C, Peterson RE, Poellinger L, Safe S, Schrenk D, Tillitt D, Tysklind M, Younes M, Waern F, Zacharewski T. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. Environ Health Perspect 1998, 106, 775-792.
- 30. Wilker C, Johnson L, Safe S. Effects of

- developmental exposure to indole-3-carbinol or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on reproductive potential of male rat offspring. Toxicol Appl Pharmacol 1996, **141** 68-75
- 31. Won CK, Park OS, Han DY, Koh PO, Cho JH, Kim EH, Kim GS. Effect of 2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl (PCB#105) on rat testes. Lab Anim Res 2007, 23, 333-337.
- 32. Yamamoto M, Shirai M, Tamura A, Kobayashi T, Kohara S, Murakami M, Arishima K. Effects of maternal exposure to a low dose of diethylstilbestrol on sexual dimorphic nucleus volume and male reproductive system in rat offspring. J Toxicol Sci 2005, 30, 7-18.
- 33. Yu WJ, Lee BJ, Nam SY, Ahn B, Hong JT, Do JC, Kim YC, Lee YS, Yun YW. Reproductive disorders in pubertal and adult phase of the male rats exposed to vinclozolin during puberty. J Vet Med Sci 2004, 66, 847-853.