

총설

## 척추동물군별 Bisphenol A의 독성 영향 비교 분석: 2015-2021년 연구를 중심으로

안유민<sup>1</sup> · 김동환<sup>2</sup> · 조수남<sup>3†</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 식품동물생명공학부

<sup>2</sup>서울대학교 식물생산과학부

<sup>3</sup>서울대학교 기초교육원

### Analysis of the Toxic Effects of Bisphenol A on the Groups of Vertebrate Animals: a Comprehensive Review of Research 2015-2021

You Min Ahn<sup>1</sup>, Dong Hwan Kim<sup>2</sup>, and Su Nam Cho<sup>3†</sup>

<sup>1</sup>Department of Food and Animal Biotechnology, Seoul National University, Gwanak-gu, Gwanak-ro 1, Seoul 08826, Korea

<sup>2</sup>Department of Plant Science, Seoul National University, Gwanak-gu, Gwanak-ro 1, Seoul 08826, Korea

<sup>3</sup>Faculty of Liberal Education, Seoul National University, Gwanak-gu, Gwanak-ro 1, Seoul, 08826, Korea

Received April 25, 2021 / Revised July 1, 2021 / Accepted August 24, 2021

The toxic effects of Bisphenol A (BPA) have been studied in individual experimental animals under different conditions. However, without a systematic approach, it is difficult to compare and analyse the results because of differences in doses (concentration), dosing periods (exposure), research methods, and the effects of BPA. We systematically compared and analysed recent research (between 2015 and 2021) that examined the effects of BPA on individual experimental vertebrates (fishes, amphibians, birds, and mammals). We divided the experiments into two categories: experiments on fish and amphibians by indirect administration, and experiments on birds and mammals by direct administration. The deleterious effects of exposure to BPA were classified into two types: morphological and anatomical effects, and physiological and neurocognitive effects. Experimental animals that had less weight, were younger, and were farther away from humans in evolutionary relationships, showed toxic effects even if they were exposed to low concentrations of BPA in the short term. Long-term administration of a small amount of BPA and short-term administration of a large amount of BPA also showed severe toxic effects. When the parents absorbed BPA during puberty, just before fertilisation, or during pregnancy, toxic effects were transmitted from dosed parents to offspring. With increasing amounts of BPA production and waste, there is a growing possibility that animals in various ecosystems will be exposed to BPA. Therefore, it is necessary to identify the harmful effects of BPA on various animals and the conditions under which it affects them. We hope that the results reported here will contribute to the development of standardized study designs for BPA research, to ensure that results can be more readily compared.

**Key words:** bisphenol A, experimental animal, toxic effect, fish, mammals

#### 1. 서 론

비스페놀 A (Bisphenol A, 이하 BPA)는 폴리카보네이트 플라스틱이나 에폭시수지 등의 원료 물질로 다양한 산업 제품 생산에 사용돼 실생활에 만연해 있다.<sup>1-4)</sup> 인체에

흡수된 BPA는 대부분 소변으로 배출되고 4~5.4일 정도의 반감기를 가지지만,<sup>5)</sup> 많은 양이 투여되거나 장기적으로 반복 투여될 시 다양한 측면에서 문제가 보고되고 있다. BPA는 인체 내분비계를 교란하는 것 외에도 체장이나 간, 지방 세포 조직 등에 영향을 미쳐 대사 질환이나

<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed.

심혈관 질환, 생식독성, 신경독성, 면역독성, 비만, 당뇨병 등을 유발할 수 있다.<sup>6-10)</sup> 또한 신생아의 태반이나 양수, 산모의 모유 등에서도 검출되는데,<sup>11)</sup> 태아는 물론 아동의 신경 발달에도 영향을 미칠 수 있는 것으로 확인되고 있다.<sup>12)</sup> 최근에는 BPA의 인체 독성 효과로 인해 식품 접촉 물질에 BPA 사용을 금지하는 규정이 확대되고 있다. 하지만, 건축, 전기 및 전자, 자동차, 포장 산업 등에서의 수요 증가로 인해 BPA 시장의 연평균 성장률(compound annual growth rate, CAGR)은 2020년에서 2025년까지 대략 5%로 예측된다.<sup>4)</sup>

BPA는 인간뿐만 아니라 다양한 경로를 통해 수생태계와 토양생태계의 동물에도 유해한 영향을 미칠 수 있다. 2012년 조사 결과에 따르면, 제품 생산 및 처리 과정에서 발생하는 BPA는 전 세계의 상수와 하수에 분포해 있다.<sup>13)</sup> 2015년 전 세계를 대상으로 퇴적물, 토양, 공기, 생태계 등에 분포된 BPA의 축적을 조사한 연구에 따르면, 유럽, 북미, 아시아 하천수의 상당수와 아시아 표층수의 상당수가 캐나다 기준 예측무영향농도(Predicted No Effect Concentration, PNEC)인 750 ng/L의 50% 이상을 초과했고, 어류와 양서류를 포함한 수생생물에도 축적된 것으로 나타났다.<sup>14)</sup> 또한 2018년 영국 남서부 지역의 하수 처리장과 저수지 유역을 조사한 연구에 따르면, 도시에서 배출되는 폐수와 슬러지에서 BPA가 검출되고 있으며,<sup>15)</sup> 미세플라스틱의 확산으로 인해 대서양 유역의 어류들에서도 BPA의 영향이 확인되고 있다.<sup>16)</sup> BPA는 인간뿐만 아니라 다양한 생태계의 생물들에 영향을 미칠 수 있는 만큼, 통합적인 연구를 통해 다양한 실험동물을 대상으로 BPA의 위해성을 평가할 필요가 있다.

BPA에 관한 연구는 개별 실험 동물을 중심으로 진행되고 있고, BPA의 투여량이나 연구 방식, 주목하는 부작용의 양상 역시 제각각이어서 다양한 동물을 대상으로 BPA의 영향을 비교분석하는 것은 쉽지 않다.<sup>17,18)</sup> 실험동물 자체가 다양할 뿐 아니라 BPA의 노출 방식 역시 주사제를 통한 직접 투여부터 수조를 이용한 간접 투여 방식까지 다양해 직접적으로 비교하기가 어렵다.

그러다 보니 BPA가 단일한 실험동물이나 특정 부작용에 미치는 영향을 조사한 메타 분석은 존재하나,<sup>19,22)</sup> 다양한 실험동물 군을 대상으로 BPA의 위해성을 체계적으로 비교분석한 연구는 드물다. 2012년의 논문에서 BPA가 다양한 야생 동물의 내분비계 및 개체 전반에 미치는 영향 등을 비교한 바 있다. 그러나 해당 연구에서도 다양한 동물 군을 중심으로 직·간접 투여량이나 투여 방식, 연령이나 성별 등을 고려한 체계적인 비교 분석은 이루어

지지 않았으며 다루었던 개체 역시 제한적이었다.<sup>13)</sup> 최근 BPA의 장기적인 영향에 대한 관심 속에서 모체에 노출된 BPA가 배아 및 새끼에 미치는 영향을 조사하는 연구가 활발하다. 하지만, 다양한 실험동물 군을 중심으로 BPA의 세대 간 영향(Transgenerational effects)을 비교분석한 연구는 드물다. 또한, 2015년 이전의 연구에 비해 실험 대상이 설치류나 어류에서 돼지나 양, 인간 등으로 다양해졌고, 형태학적, 해부학적, 생식학적 영향에서 신경, 행동, 면역, 대사, 산화스트레스 등의 생리학적, 인지신경학적 영향으로 독성 영향의 범위가 확대되고 있다. 또한 이전 연구보다 저농도(적은 양)에서 오랜 기간의 노출을 통해 BPA의 영향을 살펴보는 연구가 늘어나고 있어 최근의 경향을 반영한 리뷰 연구가 요구된다.

본 연구에서는 BPA가 다양한 실험동물에 미치는 영향을 BPA의 투여량 및 투여 기간, 실험동물의 연령과 체중, 성별 등을 고려해 비교분석하였다. 이를 통해 BPA가 여러 실험동물에서 서로 다른 결과를 나타내는 것의 의미를 고찰해보고, 생물체가 안전할 수 있는 BPA의 농도와 BPA의 독성 영향 등에 대해 새롭게 평가해 보고자 한다.

## 2. 재료 및 방법

### 2.1. 연구 대상 실험동물 군의 분류

본 연구에서는 여러 실험동물의 BPA 독성 영향을 최근 연구 동향을 반영해 다양한 측면에서 비교하고자 2015년부터 2021년 사이에 출판된 논문 결과를 종합적으로 비교분석하였다. 현재 BPA 유해성 평가의 기준이 되는 인간과의 연관성을 염두에 두고 다양한 생태계의 동물 군을 비교하기 위해 네 가지의 대표적인 척추 동물군(어류, 양서류, 조류, 포유류)을 선정하였다. 서지 데이터베이스 중 하나인 ScienceDirect를 중심으로 네 종류의 척추 동물군에 대한 BPA의 독성 영향을 조사한 연구를 검색하였고, 실험동물에 직·간접적으로 BPA를 투여했거나 임신 기간 중 모체에 BPA를 투여해 새끼에 미치는 독성 영향을 살펴본 연구를 선택하였다. 이때 모체의 모유를 통해 새끼에 미친 BPA의 영향을 살펴본 연구는 제외하였다. 또한 최근 저농도 독성 영향에 관한 연구가 활발한 점을 감안해, 대다수의 조류와 포유류는 WHO와 유엔식량농업기구(Food and Agriculture Organization of the United Nations)가 발표한 '무영향관찰용량'(No Observed Adverse Effect Level, 이하 NOAEL), 5 mg/kg body weight(bw)/day 이하 농도의 BPA에서 독성 영향을 고찰한 연구를 분석하였다.<sup>23)</sup>

연구 과정에서 각 척추 동물군에 속하는 대표적인 실험동물들이 선정되었다. 어류의 경우, 대표적인 식용 담수어로 독성 및 약리학적 연구가 활발한 대두어(Bighead carp),<sup>24)</sup> 열대 민물에 주로 서식하면서도 척추동물의 발생 및 유전학 연구에 탁월한 장점을 보이는 제브라피쉬(Zebrafish),<sup>25-29)</sup> 수생 생태계의 위해성을 평가하는 생물 지표로 연구되는 송사리(Minnow),<sup>30-34)</sup> 그리고 독성 시험에 활용되고 있는 금붕어(Goldfish)에 관한 논문을 분석했다.<sup>35,36)</sup> 양서류는 유전 정보 및 생물학적 작용 기작이 인간과 유사하여 비교해부학 및 계통학 연구 등에 오랫동안 사용되어 온 아프리카발톱개구리(Xenopus laevis)에 관한 연구를 분석했다.<sup>37-39)</sup>

조류는 알의 발생률에 대한 조사가 풍부하고, 배아의 발생 과정을 관찰하기 쉬우며 성호르몬의 변화에 민감한 닭과 메추라기에 관한 논문을 분석하였다. 닭의 경우, 카다나트 치킨(Kadaknath chicken)과 하이라인 치킨(Hyline chicken)에 관한 실험 논문 결과를 비교했다.<sup>40,41)</sup> 메추라기는 일본 메추라기(Japanese quail)에 관한 연구를 비교 분석하였다.<sup>42,43)</sup>

포유류의 경우, BPA 연구 대상으로 가장 많이 활용되는 설치류를 우선적으로 비교분석하였다. 설치류는 자연 발생 병변에 대한 통계학적인 병리 기초 자료가 풍부해 화학물질의 발암성 및 유해성을 평가하기 위한 시험에 가장 많이 사용되고 있다.<sup>44)</sup> 식품의약품안전처가 인체노출안전기준으로 제시한 일일섭취한계량(TDI, Tolerable Daily Intake) 역시 설치류를 대상으로 한 독성 시험 자료에 기반해 있다.<sup>45)</sup> 본 연구에서는 비용이 저렴할 뿐만 아니라 높은 번식률과 유전자 조작의 용이성으로 인해 유전자 연구 등에 널리 사용되는 마우스[Kunming mice,<sup>46,47)</sup> Pzh: Sfis mice,<sup>48)</sup> CD-1 mice,<sup>49)</sup> Swiss mice,<sup>50)</sup> OF-1 mice,<sup>51)</sup> C57BL/6J mice<sup>52)</sup>]와 인간과의 생리적, 유전적 유사성이 높아 생리 의약 및 독성 시험 등에 널리 사용되는 랫 [Sprague Dawley rats(이하 SD rats),<sup>53-56)</sup> Wistar rats,<sup>57-59)</sup> Wistar albino rats,<sup>60)</sup> Albino rats<sup>61)</sup>]을 이용한 연구 논문을 분석하였다.

또한 다양한 독성 영향과 함께 실험동물의 체중이라는 변수를 고려하고자 설치류보다 조금 더 크기가 큰 포유동물인 돼지와 양을 추가해 분석하였다. 돼지는 사람의 신경계와 신경화학적, 전기생리학적 특성 및 구성이 유사해 내장 및 신경계의 병리학적 상태나 독성 연구를 위해 보편적으로 사용되고 있으며,<sup>62,63)</sup> 사람과의 유전적 유사성은 돼지가 설치류보다 뛰어나다.<sup>64)</sup> 돼지에 관한 논의를 위해 본 논문에서는 Landrace × Yorkshire pig<sup>65,66)</sup>와 Piétrain

× Duroc pig<sup>62,63)</sup>에 관한 논문을 분석하였다. 한편, 양은 혈당 수치나 인슐린 작용 등 대사적인 관점에서 인간과의 유사성이 상당하다.<sup>67)</sup> 양의 태아에서 나타나는 심혈관계의 발달 과정은 인간과 유사해 자궁 내 심혈관계의 변화를 관찰하기에 좋다.<sup>68)</sup> 태반 발달 과정이나 임신 중 영양분의 전달 양상 역시 인간과 유사해 인체를 대신한 독성 시험 연구에 적합한 실험동물이다.<sup>69)</sup> 본 연구에서는 전세계적으로 가장 많은 품종 중 하나인 Suffolk sheep에 관한 논문<sup>67,68,70)</sup>을 분석하였다.

연구 과정에서는 인간과의 진화론적 유연 관계를 감안해 크게 어류, 양서류, 조류, 포유류로 나누고 표와 그래프에서는 개별 종의 평균 체중 및 연령을 감안해 배열하였다. 다만, 동일한 동물 군 내 개별 동물 종의 경우 유전적, 생리적 특성 등이 서로 상이해 인간과의 진화론적 유연 관계를 엄격하게 고려하지는 않았다. 이는 각 실험동물의 유전적, 생리적 특성 등이 서로 상이하고 연구되는 실험 분야 역시 다양하기 때문인데, 예를 들어, 유전적으로는 돼지와 인간의 유연관계가 더 높지만 무릎의 측면과 중간 연골의 해부학적 구조는 돼지보다 양이 사람과 더 유사하다.<sup>71)</sup>

## 2.2. 실험동물에 투여한 BPA의 양 비교 방법

BPA를 실험동물에 투여하는 방식은 크게 사육하는 수조나 배양액에 간접 투여하는 방법과 관, 주사 및 식수로 직접 투여하는 방법으로 나눌 수 있다. 본 연구에서는 다양한 동물의 BPA 독성 농도를 최대한 비교 가능하도록 하기 위해 직접적으로 투여하는 방법은 ‘BPA 투여량/실험동물의 평균 체중’(mg/kg)으로 계산하여 비교하였고, 간접적으로 투여하는 방법은 ‘BPA 농도/실험동물의 평균 체중’(mg/L/kg)으로 계산하여 비교하였다. 해당 논문에 실험동물의 체중이 적시되어 있지 않은 경우에는 체중을 언급한 다른 논문을 참조해 해당 실험동물의 평균 체중을 추정하였고, 체중을 명확하게 파악하기 힘든 논문은 본 연구의 분석 대상에서 제외시켰다. 또한 어류와 양서류 실험은 주로 간접 투여 방식으로 진행되기에 어류와 양서류를 하나의 그래프 안에서 비교하였고, 직접 투여 방식으로 이루어지는 조류와 포유류 실험은 또 다른 그래프 안에서 비교하면서 다양한 독성 영향을 분석하였다.

독성 영향은 크게 형태학적·해부학적 영향과 생리학적·인지신경학적 영향이라는 두 가지 인자로 나누었다. 체중 변화, 세포 구조의 변화, 색깔 변화 등 구조적이고 표면적인 영향은 형태학적·해부학적 영향에 포함시켰고, 호르몬의 변화, 신경계 연결의 변화, 지질의 축적, 행동 변

화 등 생물체 내 작용과 관련된 영향은 생리학적·인지신경학적 영향으로 분류하였다. 그런 다음 네 개의 그룹에 속하는 개별 실험동물의 성별과 연령, 독성 효과가 나타난 BPA의 농도 및 투여 기간, 구체적인 독성 영향 등을 정리하였다(Table 1, Table 2, Table 3, Table 4). Figure 1부터 Figure 4까지는 표의 내용을 기반으로 종의 성별과 성장단계에 따라 독성 영향이 나타나기 시작한 BPA의 최소 농도와 투입 기간을 비교·분석하였다. 성장단계는 크게 배아 및 태아, 어린 개체, 성체로 구분했다. 또한 모체로부터 새끼로 전달되는 유전 및 전이 효과에 대한 연구는 BPA가 투여된 모체의 성장단계와 그 영향을 관찰하는 새끼의 성장단계를 서로 구분한 뒤 새끼에게 나타나는 독성 영향을 살펴보는 방식으로 진행하였다.

### 3. 결과 및 고찰

#### 3.1. 어류와 양서류에 대한 형태학적·해부학적 독성 영향의 비교·분석

어류와 양서류의 경우, BPA에 단기간 노출되는 경우라도 그 농도가 50 mg/L/kg 이상으로 상대적으로 높은 경우 형태학적, 해부학적 독성 영향이 나타났다. 수정 후 2시간 된 제브라피쉬 배아는 1250000 mg/L/kg의 BPA에 5일가량(118시간) 노출되었을 때 몸 길이가 줄었고,<sup>29)</sup> 성체 금붕어는 62.9418 mg/L/kg의 BPA에 10일간 노출되었을 때 Cardiosomatic index(CSI = 100 × 심장 무게/체중)가 증가하면서 심장 비대가 관찰되었다.<sup>35)</sup>

어류와 양서류가 5 mg/L/kg 이하로 비교적 저농도의 BPA에 20일 이상 장기간 노출되었을 경우에도 마찬가지로 독성 영향이 나타났다. 제브라피쉬는 5 mg/L/kg의 BPA에 21일간 지속적으로 노출되었을 때 간 중량 지수(Hepatosomatic index, 이하 HIS = 100 × 간 무게/체중)가 증가하면서 간이 비대해졌다.<sup>26)</sup> 금붕어의 경우, 0.1042 mg/L/kg의 BPA에 30일간 노출되었을 때 난모세포의 구성이 변화되고 난소의 무게가 감소하는 등 생식 기관에 변화가 나타났다.<sup>36)</sup>

한편, 어류에 관한 연구는 성별에 따라 BPA에 대한 민감도가 달라질 수 있음을 보여준다. 1년 된 수컷 제브라피쉬의 경우, 15.8730 mg/L/kg의 BPA에 3주간 노출되었을 때 생식소-체중 지수(Gonadosomatic index, 이하 GSI = 100 × 생식선 무게/체중)가 증가하고 고환 내에서 정원세포가 차지하는 면적이 감소하는 등 생식계의 변화가 나타났다.<sup>27)</sup> 이에 비해 암컷 제브라피쉬는 같은 기간 5 mg/L/kg의 BPA에서도 간중량지수(HIS)가 증가하는 등 수컷에

비해 BPA에 좀 더 민감하게 반응했다.<sup>26)</sup> 이러한 경향은 금붕어에서도 유사하게 나타났다. 5.2083 mg/L/kg의 BPA에 3개월 된 수컷 금붕어가 30일간 노출되었을 경우 고환의 무게와 생식소-체중 지수(GSI)가 감소하는 등 고환 조직에 문제가 나타나면서 정자 생성이 감소하였다. 이에 비해 3개월 된 암컷 금붕어의 경우에는 같은 기간 동안 0.1042 mg/L/kg의 BPA에 노출되는 것만으로도 난소 무게가 심각하게 감소하면서 난모세포의 발달이 억제되었다.<sup>36)</sup>

한편, 세대간 영향을 살펴본 연구는 비슷한 농도의 BPA에 단기간 노출된다 하더라도 그것이 수정 직전의 모체일 경우에는 새끼에 치명적인 영향이 나타날 수 있음을 보여준다. 6개월 된 암컷 송사리를 21일간 15 mg/L/kg의 BPA에 노출시킨 후 곧바로 수정시켰을 때, 유생은 뼈의 발달이 정상적으로 이루어지지 않았고, 알의 크기가 감소하는 등 단기간에 형태학적 변화가 나타났다.<sup>31)</sup> 또한 3개월 된 송사리를 2주간 배양하고 24.5902 mg/L/kg의 BPA에 2개월간 노출시킨 후 수정시켰을 때는, 알의 개수와 직경이 유의하게 감소했고, 성체가 되었을 때도 난모세포의 구성이 바뀌는 등 그 영향이 지속되었다.<sup>33)</sup>

#### 3.2. 어류와 양서류에 대한 생리학적, 인지신경학적 독성 영향의 비교·분석

송사리와 금붕어에 관한 실험은 고연령의 개체가 상대적으로 더 높은 농도의 BPA에 노출될 때 생리학적 영향이 나타나는 데 비해, 저연령의 개체는 더 낮은 농도의 BPA에서도 독성 영향이 나타날 수 있음을 보여준다. 5개월 된 성체 송사리의 경우, 15 mg/L/kg의 BPA에 1주일간 노출되었을 때 유전자 발현의 변화로 중성지방(Triglyceride) 수치가 증가하면서 간에 지질이 축적되고 이상지질혈증의 가능성이 높아졌다.<sup>34)</sup> 6개월 된 성체 송사리도 15 mg/L/kg의 BPA에 1주일간 노출되었을 때 세르톨리 세포 장벽의 투과성이 증가하고 혈관의 응집과 함께 염증세포의 침투가 발생했다.<sup>32)</sup> 이에 비해 2주 된 송사리는 더 낮은 농도인 9.0909 mg/L/kg의 BPA에 같은 기간 노출된 것만으로도 산화스트레스가 증가하면서 면역 체계가 억제되었다.<sup>30)</sup>

이러한 경향은 금붕어에서도 유사하게 나타났다. 체중이 40 g가량 나가는 성체 금붕어의 경우, 62.9418 mg/L/kg의 BPA에 노출되었을 때 산화스트레스 수치가 크게 증가하는 모습을 보였다.<sup>35)</sup> 이에 비해 3개월 된 어린 금붕어 수컷의 경우에는 더 낮은 농도인 5.2083 mg/L/kg의 BPA에 노출되었을 때 레이디히 세포가 사멸하면서 수컷 호르몬인 안드로겐 수치가 떨어지고 고환 내 정자 생성에 문제가 발생했다.<sup>36)</sup> 비슷한 연령의 암컷 금붕어는

**Table 1.** Morphological and anatomical effects of bisphenol A (BPA) in fishes and amphibians

Species	Age (treated), Body weight, Sex	Age (observed), Sex	BPA concentration ( $\mu\text{g/L}$ ) (duration, method of administration) [minimum toxic concentration/ body weight (mg/L/kg)]	(General/Transgenerational) effects
Minnow ( <i>Gobiocypris rarus</i> )	A (5 months), $1 \pm 0.3$ g, M	A (5-6 months), M	15 (1, 3, 5 weeks, half of the water renewed daily) [15]	(G) Liver became a little whiter and cell arrangement became loose. <sup>34)</sup>
	A (3 months), $0.61 \pm 0.05$ g, M/F	Em, M/F	15 (2 months, half of the water renewed daily, dissolved in DMSO) [24.5902]	(T) Size and number of eggs reduced significantly, and malformation was observed, but eggs from parents with more than 2 months of recovery before mating showed no effect. <sup>33)</sup>
		A (5 months), F		
	A (6 months), $1 \text{ g}^{32)}$ , F	Y (48 dpf), M/F	15, 225 (21 days, half of the water renewed daily) [15]	(T) Egg diameter and bone size decreased. Malformation and developmental defects increased. <sup>31)</sup>
Zebrafish ( <i>Danio rerio</i> )	Em (2 hpf), $0.08 \text{ mg}^{72)}$ , M/F	Y (larvae, 120 hpf), M/F	100 (118 hours, renewed every 12 hours, dissolved in DMSO) [1250000]	(G) BPA reduced body weight. <sup>29)</sup>
	A (1 year), $0.63 \pm 0.07 \text{ g}^{73)}$ , M	A (1 year), M	10, 20 (3 weeks, dissolved in 100% ethanol) [15.8730]	(G) Gonadosomatic index (GSI = gonad weight/body weight) increased concentration-dependently. The testicular area of spermatogonia was reduced. <sup>27)</sup>
	A, $1 \text{ g} \pm 0.16 \text{ g}^{73)}$ , F	A, F	5, 10, 20 (3 weeks, renewed every 4 days) [5]	(G) Hepatosomatic index (HIS = liver weight/body weight) increased but not in higher concentrations. <sup>26)</sup>
	Y (4 months), $0.58 \pm 0.12 \text{ g}^{73)}$ , M/F	Y (larvae, 120 hpf), M/F	228.29 (7 days, renewed every day, dissolved in DMSO) [393.6034]	(T) Vacuolization occurred in the cytoplasm of hepatic cells. <sup>28)</sup>
	Y (3 months), $9.6 \pm 0.78 \text{ g}$ , M	Y (4 months), M	50, 500 (30 days) [5.2083]	(G) Testis weight decreased significantly and GSI (gonadosomatic index = $100 \times$ gonad weight/body weight) declined. Spermatogonia and spermatocytes disappeared in testes. <sup>36)</sup>
Goldfish ( <i>Carassius auratus</i> )	Y (3 months), $9.6 \pm 0.78 \text{ g}$ , F	Y (4 months), F	1, 50, 500 (30 days) [0.1042]	(G) Cortical alveolar oocytes disappeared, but primary growth oocytes increased. Weights of ovaries decreased significantly. GSI declined but not after 30 days of BPA withdrawal. <sup>36)</sup>
	A, $36.27 \pm 7.69 \text{ g}$ , M/F	A, M/F	2282.9, 5707.25 (10 days, renewed every day, dissolved in dechlorinated and carbon filtered tap water) [62.9418]	(G) Cardiosomatic index (CSI = $100 \times$ heart weight/body weight) increased. <sup>35)</sup>
Bighead Carp ( <i>Hypophthalmichthys nobilis</i> )	Y, $162.5 \pm 12.5 \text{ g}$ , M/F	Y, M/F	1000, 1500 (45, 60 days, mixed in ethanol) [6.1538]	(G) Significant morphological defects were observed in red blood cells. Broken nuclei were observed. <sup>24)</sup>
Xenopus laevis	Y (Stage $52^{74)}$ , $0.3 \pm 0.1 \text{ g}^{75)}$ , M/F	Y (stage $54^{74)}$ , M/F	22.829, 228.29 (5 days, renewed 24 hours) [76.0967]	(G) Epithelial folds emerged in intestine. <sup>38)</sup>

<sup>1</sup> When the age of exposed parents was not specified in the journal article, we marked it as 'adult' in the age column.

<sup>2</sup> When the exact age or body weight of the experimental animals were not specified, we inferred it from cited academic articles.

<sup>3</sup> BPA concentrations were rounded to four decimal places and numbers of experimental animals' body weight were rounded to two decimal places.

<sup>4</sup> BPA was administered daily except where some other period is stated. When BPA was administered periodically, instead of daily, the duration of administration was recorded.

<sup>5</sup> Both the actual BPA concentration used in each experiment and the calculated figures (BPA concentration/average body weight of the experimental animal) were written together in the BPA concentration column.

<sup>6</sup> Molar concentration (mol/L) was converted into mass concentration ( $\mu\text{g/L}$ ).

<sup>7</sup> G: general administration; T: transgenerational administration; Em: embryo; Y: young; A: adult; dpf: days post fertilisation; hpf: hours post fertilisation; DMSO: dimethyl sulfoxide.

**Table 2.** Physiological and neurocognitive effects of bisphenol A (BPA) in fishes and amphibians

Species	Age (treated), Body weight, Sex	Age (observed), Sex	BPA concentration (mg/L) (duration, method of administration) [minimum toxic concentration/ body weight (mg/L/kg)]	(General/Transgenerational) Effects
Minnow (Gobiocypris rarus)	Y (2 weeks), 0.105 g, M/F	Y (3 weeks), M/F	1, 225, 1000 (7 days, half of the water daily replaced) [9.0909]	(G) Oxidative stress suppressed the immune system of fish larvae. <sup>30)</sup>
	A (5 months), 1 ± 0.3 g, M	A (5~6 months), M	15 (1, 3, 5 weeks, half of the water daily replaced) [15]	(G) Upregulated levels of triglyceride induced lipid accumulation in the liver. <sup>34)</sup>
	A (6 months), 1 g <sup>32)</sup> , M	A (6~7 months), M	15 (1, 3, 5 weeks, half of the water daily replaced) [15]	(G) Congestion of blood vessels and infiltration of inflammatory cells occurred, but not until after 35 days. The permeability of the Sertoli cell (SC) barrier increased. BPA disturbed the expression of SC junction proteins. <sup>32)</sup>
	A (3 months), 0.61 ± 0.05 g, F	A (5 months), F	15 (2 months, half of the water daily replaced, dissolved in DMSO) [24.5902]	(T) Expression of steroidogenic genes related to ovarian development was disturbed. <sup>33)</sup>
	A (6 months), 1 g <sup>32)</sup> , F	Em (48 hpf)	15, 225 (21 days, half of the water daily replaced) [15]	(T) Ossification was delayed, and embryonic heart rates increased. <sup>31)</sup>
Zebrafish (Danio rerio)	Em (2 hpf), 0.08 mg <sup>72)</sup> , M/F	Y (larvae, 120 hpf), M/ F	1, 100 (118 hours, renewed every 12 hours, dissolved in DMSO) [12500]	(G) BPA affected the reproductive neuroendocrine system by regulating gene expression. <sup>29)</sup>
	A (1 year), 0.63 ± 0.07 g <sup>73)</sup> , M	A (1 year), M	10, 20 (3 weeks, dissolved in 100% ethanol) [15.8730]	(G) Changes in endocannabinoid system (ECS) related genes' transcript levels were observed. <sup>27)</sup>
	A (1 year), 1 ± 0.16 g <sup>73)</sup> , F	A (1 year), F	10, 20 (3 weeks, dissolved in 100% ethanol) [10]	(G) Changes in ECS's lipid mediators affected the reproductive function of the ovary. <sup>27)</sup>
	A, 1 ± 0.16 g <sup>73)</sup> , F	A, F	5, 10, 20 (3 weeks, renewed 4 days) [5]	(G) BPA interrupted lipid metabolism which increased the total lipid concentration in the liver. BPA increased the ratio of oocytes in the vitellogenic stage at low concentrations. <sup>26)</sup>
	Y (4 months), 0.58 ± 0.12 g <sup>73)</sup> , M/F	Em (4.5 hpf), M/F	228.29 (7 days, renewed every day, dissolved in DMSO) [393.6034]	(T) Changes in epigenetic regulation of gene expression affected embryogenesis and early development. <sup>28)</sup>
Goldfish (Carassius auratus)	Y (4 months), 0.58 ± 0.12 g <sup>73)</sup> , M/F	Y (larvae, 120 hpf), M/ F		(T) Changes in epigenetic regulation of gene expression led to oxidative stress, apoptosis, and DNA damage. <sup>28)</sup>
	Y (3 months), 9.6 ± 0.78 g, M	A (4 months), M	50, 500 (30 days) [5.2083]	(G) Apoptosis of Leydig cells led to a decrease in androgen levels and disruption of testicular spermatogenesis. <sup>36)</sup>
	Y (3 months), 9.6 ± 0.78 g, F	A (4 months), F	1, 50, 500 (30 days) [0.1042]	(G) Changes in hypothalamic-pituitary-gonad (HPG) axis-related genes led to immaturity of reproductive organs. <sup>36)</sup>
	A, 36.27 ± 7.69 g, M/F	A, M/F	2282.9, 5707.25 (10 days, renewed every day, dissolved in dechlorinated and carbon filtered tap water) [62.9418]	(G) Oxidative damage increased significantly. <sup>35)</sup>

**Table 2.** Continued.

Species	Age(treated), bodyweight, Sex	Age(observed), Sex	BPA concentration (mg/L) (duration, method of administration) [minimum toxic concentration/body weight(mg/L/kg)]	(General/Transgenerational) Effects
Bighead Carp (Hypophthalmichthys nobilis)	Y, 162.5 ± 12.5 g, M/F	Y, M/F	1000, 1500 (30, 45, 60 days, mixed in ethanol) [6.1538]	(G) Severe changes in behavioural signs were observed, and oxidative stress increased. Lower rate of antioxidant enzymes was observed. DNA damage occurred in blood lymphocytes, hepatocytes, brain, gill, and kidney tissues. <sup>24)</sup>
Xenopus laevis	Y (stage 52 <sup>74)</sup> ), 0.3 ± 0.1 g <sup>75)</sup> , M/F	Y (stage 52 <sup>74)</sup> ), M/F	2.2829, 22.829, 228.29 (1 day, dissolved in DMSO) [7.6097]	(G) BPA induced agonistic activity of glucocorticoid signalling by upregulating gene expression. <sup>39)</sup>
	Y (stage 52 <sup>74)</sup> ), 0.3 ± 0.1 g <sup>75)</sup> , M/F	Y (stage 54 <sup>74)</sup> ), M/F	2.2829, 22.829, 228.29 (5 days, renewed every day) [7.6097]	(G) BPA disrupted Notch signalling which disturbed the intestinal development of individuals. <sup>3,8)</sup>

- <sup>1</sup> When the age of exposed parents was not specified in the journal article, we marked it as ‘adult’ in the age column.  
<sup>2</sup> When the exact age or body weight of the experimental animals were not specified, we inferred it from the cited academic articles.  
<sup>3</sup> BPA concentrations were rounded to four decimal places and numbers of experimental animals’ body weight were rounded to two decimal places.  
<sup>4</sup> BPA was administered daily except where some other period is stated. When BPA was administered periodically with a specific period, instead of daily administration, the duration of administration was recorded.  
<sup>5</sup> Both the actual BPA concentration used in each experiment and the calculated figures (BPA concentration/average body weight of the experimental animal) were written together in the BPA concentration column.  
<sup>6</sup> Molar concentration (mol/L) was converted into mass concentration (µg/L).  
<sup>7</sup> The 1<sup>st</sup> young minnow’s body weight is the control’s weight after seven days.  
<sup>8</sup> G: general administration; T: transgenerational administration; Em: embryo; Y: young; A: adult; hpf: hours post fertilisation; DMSO: dimethyl sulfoxide

**Table 3.** Morphological and anatomical effect of bisphenol A (BPA) in birds and mammals

Species	Age (treated), Sex	Age (observed), Sex	BPA dose (mg/kg) (duration, method of administration)	(General/Transgenerational) Effects
Japanese quail	Y (3 weeks), M	A (12 weeks), M	1, 5, 10	(G) Malformation of testicles was found. BPA interrupted the histological development of the testis. <sup>42)</sup>
	Y (3 weeks), F	A (8, 10, 12, 14 weeks), F	(once a week for three weeks, dissolved in corn oil and intraperitoneally injected)	(G) Body weight and weight of reproductive organs increased. <sup>43)</sup>
		Em (egg)		(T) Quality (such as shell thickness and shape index) decreased. <sup>43)</sup>
Hyline chicken	Em (ED 10.5), 52.3 g egg weight <sup>76)</sup> , F	Em (ED 12.5, 15.5, 17.5, 18.5), F	0.9560, 9.5602 (every other day for ED 10.5~18.5, injected)	(G) The ovarian cortex became thicker, and the size of the germ cell cyst in the ovary increased. <sup>41)</sup>
Kadakhnath chicken	A (25 weeks), M	A (32 weeks), M	5 (7 weeks, dissolved in DMSO, orally administered)	(G) A significant difference in the total body weight was not observed, but the maximum increase of body weight was higher. <sup>40)</sup>
CD-1 mice	Y (new-born), F	Y (2 weeks after parturition), F	0.05, 10 (every 3 days for 60 days, dissolved in 100% ethanol and diluted in corn oil, subcutaneously injected)	(G) Females’ body weight remained high after parturition. <sup>49)</sup>

Table 3. Continued.

Species	Age (treated), Sex	Age (observed), Sex	BPA dose (mg/kg) (duration, method of administration)	(General/Transgenerational) Effects
Pzh:Sfis mice	Y (4.5 weeks), M	A (8-9 weeks), M	10, 20 (8 weeks, dissolved in 70% ethyl alcohol, administered in drinking water)	(T) Skeletal anomaly increased dose-dependently. <sup>48)</sup>
Kunming mice	A (10 weeks), F	Y (PND 21), F	2.5, 5, 10, 20, 40	(T) The ratio of weight of uterus or ovary to body weight increased at low doses. <sup>47)</sup>
		Y (PND 56), F	(GD 0.5-17.5, dissolved in corn oil and intragastrically administered)	(T) The ratio of weight of uterus or ovary to body weight increased at specific doses. Ovary became atrophied. <sup>47)</sup>
Wistar rat	Y (PND 25), M	Y (PND 85), M	0.1 (60 days, gavaged)	(G) More weight gain, darker fur colour, DNA fragmentation in aorta cells, and irregular thoracic aorta formation were observed. <sup>58)</sup>
	A (10 weeks), F	Y (PND 1), M/F	0.05, 5	(T) Weight of the female individual's body, liver, heart, and spleen increased. <sup>59)</sup>
		Y (PND 21), M/F	(GD 3-18, dissolved in corn oil and orally administered)	(T) Brain and liver weight decreased, and body weight increased in both sexes. <sup>59)</sup>
		Y (PND 60), M/F		(T) Female individual's body weight increased, but the weight of the heart and kidney decreased. <sup>59)</sup>
Wistar albino rat	A (3 months), M	A (about 6 months), M	50, 500, 1000 (90 days, diluted in olive oil and orally administered)	(G) Dose-dependent degeneration in germinal layer of seminiferous tubule was observed. Leydig cells degenerated and intertubular space increased. <sup>60)</sup>
NCTR CD-SD rat	A (10-14 weeks), F	Y (PND 1), M	0.0025, 0.025, 0.25, 2.5, 25 (GD 6-21(parturition), <sup>77)</sup> gavaged)	(T) Body weight increased. Urethra length and urothelium thickness decreased. Angle of colliculus changed, and the shape and size of urethra varied. <sup>56)</sup>
Sprague Dawley rat	A (4-7 months), F	Fe	0.5, 5, 50 (GD 1-20, dissolved in corn oil and intraperitoneally injected)	(T) Bone length and ossification area decreased in extremity bones as BPA dose increased. BPA negatively affected bone metabolism and development. <sup>55)</sup>
Suffolk sheep	A (2-3 years), F	A (2-3 years), F	0.5 (GD 30-65, dissolved in corn oil and subcutaneously injected)	(G) The number of placentomes in first stage increased and body weights of fetus (embryo) decreased but not in gestation day 90. <sup>70)</sup>
	A (2-3 years), F	A (22 month), F	0.5 (GD 30-90, dissolved in corn oil and subcutaneously injected)	(T) Lower lung weight was observed. The ratio of kidney to body weight decreased. <sup>68)</sup>
Landrace x Yorkshire pig	A (pregnant, 211.63±2.65 kg), F	A, F	0.5623 [GD 1-115, <sup>78)</sup> orally administered (average 119 mg per day)]	(G) Placental tissue integrity decreased, and trophoblastic cells of the placenta showed slight cavitation. Placental and litter weights increased. <sup>66)</sup>
		Y (S), M/F		(T) Birth weight increased. <sup>66)</sup>
	A (pregnant, 221.14±2.57 kg), F	Y (S), M/F	0.5381 [GD 1-115, <sup>78)</sup> orally administered (average 119 mg per day)]	(T) Dressing percentage and weight of fat around kidneys increased. Colour of muscle changed. <sup>65)</sup>

<sup>1</sup> When the age of dosed parents was not specified in the journal article, we marked it as 'adult' in the age column. Egg weight of Hyline chicken was inferred from the cited academic article.

<sup>2</sup> BPA doses were rounded to four decimal places and numbers of experimental animals' body weight were rounded to two decimal places.

<sup>3</sup> BPA was administered daily except where some other period is stated. When BPA was administered periodically, instead of daily, the duration of the administration was recorded.

<sup>4</sup> Both the actual BPA dose used in each experiment and the calculated figures (BPA dose/average body weight of the experimental animal) were written together in the BPA dose column.

<sup>5</sup> M: male; F: female; Fe: fetus; Em: embryo; S: before suckling; Y: young; A: adult; G: general effect; T: transgenerational effect; PND: postnatal day; ED: embryonic day; GD: gestation day; DMSO: dimethyl sulfoxide

**Table 4.** Physiological and neurocognitive effects of bisphenol A (BPA) in birds and mammals

Species	Age (treated), Sex	Age (observed), Sex	BPA dose (mg/kg) (duration, method of administration)	(General/Transgenerational) Effects
Japanese quail	Y (3 weeks), M	A (12 weeks), M	1, 5, 10 (once a week for three weeks, dissolved in corn oil and intraperitoneally injected)	(G) Male reproductive capacity was decreased by effects on sperm mobility, foam formation, sperm formation, and the amount of semen. <sup>42)</sup>
	Y (3 weeks), F	A (8, 10, 12, 14 weeks), F		(G) Puberty and the initiation of egg production were delayed. Higher estradiol concentrations were observed. <sup>43)</sup>
Hyline chicken	Em (ED 10.5, 52.3 g) egg weight <sup>76)</sup> , F	Em (ED 12.5, 15.5, 17.5, 18.5), F	0.9560, 9.5602 (every other day for ED 10.5~18.5, injected)	(G) BPA changed the hypomethylation of estrogen receptor $\beta$ (ER $\beta$ ) signalling pathways, which encouraged meiosis and ovarian germ cell development of oocytes. <sup>41)</sup>
Kadaknath chicken	A (25 weeks), M	A (32 weeks), M	1, 5 (7 weeks, dissolved in DMSO and orally administered)	(G) In the low dose group alone BPA affected serum testosterone level and sperm characteristics (semen quantity, sperm concentration) without altering its fertilizing ability. <sup>40)</sup>
CD-1 mice	Y (new-born), M/ F	Y (PND 60, 90), M/F	0.05, 10 (every 3 days for 60 days, dissolved in 100% ethanol and diluted in corn oil, subcutaneously injected)	(G) Sperm count decreased. The content of estrogen (E2) in plasma increased. In males E2 level increased only in the high dose group. <sup>49)</sup>
Swiss mice	Y (3 weeks), M/F	Y (PND 60), M/F	5 (40 days, dissolved in canola oil and intragastrically administered)	(G) Defects in object recognition memory were observed. Female individuals had defects in spatial memory and male individuals had defects in passive avoidance. Glutamate uptake and levels of N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunits in the cortex and hippocampus decreased, sex-dependently. <sup>50)</sup>
	Y (4 weeks), M	Y (12 weeks), M	0.0005, 0.05, 5 (8 weeks, dissolved in tea oil and orally injected)	(G) The rate of DNA-damaged brain cells increased dose-dependently. <sup>46)</sup>
Kunming mice	A (10 weeks), F	A (10~13 weeks), F	5, 10, 20, 40 (GD 0.5~17.5, dissolved in corn oil and intragastrically administered)	(G) The abortion rate increased. <sup>47)</sup>
	A (10 weeks), F	Y (PND 21), F	2.5, 5, 10, 20, 40 (GD 0.5~17.5, dissolved in corn oil and intragastrically administered)	(T) BPA altered the expression of apoptosis-related proteins. The plasma and ovarian content of sex hormone and its receptors changed. The number of follicles increased dose-dependently. <sup>47)</sup>
		Y (PND 56), F		(T) The expression and transcript levels of apoptosis-related proteins changed. The content and transcript levels of sex hormone receptors changed. <sup>47)</sup>
C57BL/6J mice	A (8 weeks), M	A (16~17 weeks), M	0.04, 0.4 (60 days, dissolved in corn oil and orally administered)	(G) Motor skills, coordination and balance declined. Myelin and axonal degeneration occurred in the oligodendrocyte. <sup>52)</sup>
Pzh:Sfis mice	Y (4.5 weeks), M	A (8~9 weeks), M	5, 10, 20 (8 weeks, dissolved in 70% ethyl alcohol, administered in drinking water)	(T) Sperm mortality decreased and average male to female ratio changed. <sup>48)</sup>
OF-1 mice	A (pregnant), F	Y (PND 30), M	0.01, 0.1 (GD 9~16, dissolved in corn oil and subcutaneously injected)	(T) BPA changed pancreatic function related to all-trans-retinoic acid (ATRA) metabolism. Also, BPA altered the progress of glucose metabolism. <sup>51)</sup>

Table 4. Continued.

Species	Age (treated), Sex	Age (observed), Sex	BPA dose (mg/kg) (duration, method of administration)	(General/Transgenerational) Effects
Wistar rat	Y (PND 25), M	A (PND 85), M	0.1 (60 days, gavaged)	(G) Experimental animals became more aggressive, irritated, and showed piloerection. More reactive oxygen species (ROS) induced higher blood pressure and lower vascular reactivity. Reactivity towards acetylcholine declined. <sup>58)</sup>
	A (7 weeks), M	A (11~12 weeks), M	0.5, 5, 50 (30 days, dissolved in ethyl alcohol and diluted in sesame oil, orally administered)	(G) Levels or folding of protein and phosphoprotein, related to hepatotoxicity, fatty liver, and carcinoma, changed in low dose. BPA induced liver's oxidative stress. <sup>57)</sup>
	A (10 weeks), F	Y (PND 1), M/F	0.05, 5 (GD 3~18, dissolved in corn oil and orally administered)	(T) Transcript factors and hepatic proteome changed. BPA inhibited male's androgen receptor (AR). Transcriptome pathway was enriched and hepatic transcriptome changed. <sup>59)</sup>
		Y (PND 21), M/F	(T) Masculinization of hepatic transcriptome was observed. Hepatic proteome changed and the transcriptome pathway was enriched. <sup>59)</sup>	
Y (PND 60), M/F		(T) Plasma cholesterol levels changed. <sup>59)</sup>		
Albino rat	A (8 weeks), M	A (14 weeks), M	50 (3 days a week for 42 days, dissolved in corn oil and orally gavaged)	(G) Decreases in acetylcholine esterase (AChE) activity and cognitive performance ability were observed. Hippocampus showed oxidative stress and neuronal apoptosis. <sup>61)</sup>
NCTR-SD rat	A (pregnant), F	Y (PND1), M/F	0.0025, 0.025, 0.25, 2.5, 25 (GD 6~21(parturition), <sup>77)</sup> orally administered)	(T) Sex-specific estrogen receptor expression, transcription, and oxytocin expression were observed at the hypothalamus and hippocampus. <sup>53)</sup> (T) BPA altered the transcriptome of neonate amygdala; more so in female individuals. Also, BPA interfered with the signalling pathways of vasopressin, oxytocin, synaptic organization, and transmission in the developing brain. <sup>54)</sup>
Suffolk sheep	A (2~3 years), F	A (2~3 years GD 65), F	0.5 (GD 30~65, dissolved in corn oil and subcutaneously injected)	(G) Placental efficiency was reduced but not in gestation day 90. Increased inflammation, oxidative stress and decreased insulin-like growth factor (IGF) bioavailability were observed. <sup>70)</sup>
		A (2~3 years GD 90), F	0.5 (GD 30~90, dissolved in corn oil and subcutaneously injected)	(G) BPA delayed the response to antioxidants which negatively affected placental function. Triglyceride and collagen accumulation occurred at the placenta but not in gestation day 65. <sup>70)</sup>
		A (22 months), F	(T) Atrial natriuretic peptide (ANP) increased in the left and right ventricles. <sup>68)</sup>	
	A (2~5 years), F	A (21 months), F	0.05, 0.5, 5 (GD 30~90, dissolved in corn oil and subcutaneously injected)	(T) Increased oxidative stress was observed. The expression of estrogen receptors increased in visceral adipose tissues. <sup>67)</sup>
Pietrain x Duroc pig	Y (8 weeks), F	Y (12weeks), F	0.05, 0.5 (28 days, orally administered in capsule form)	(G) The number of neurons, and immunoreaction changed in the duodenum. <sup>62)</sup> The neurochemical characteristics of uterine sympathetic nerves changed. <sup>63)</sup>

**Table 4.** Continued.

Species	Age (treated), Sex	Age (observed), Sex	BPA dose (mg/kg) (duration, method of administration)	(General/Transgenerational) Effects
Landrace x Yorkshire pig	A (pregnant, 211.63±2.65 kg), F	A, F	0.5387 [GD 1~35, orally at diet (average 114 mg BPA every day)]	(G) Catalase activity declined which increased oxidative stress in sows. <sup>66)</sup>
		Y (S), M/F	0.5623 [GD 1~115, <sup>78)</sup> orally administered (average 119 mg per day)]	(T) Increased oxidative stress was observed. <sup>66)</sup>
	A (pregnant, 221.14±2.57 kg), F	Y (S), M/F	0.5381 [GD 1~115, <sup>78)</sup> orally administered (average 119 mg per day)]	(T) The muscle content of glycogen and lactate increased, as did lactate dehydrogenase (LDH) activity. <sup>65)</sup>

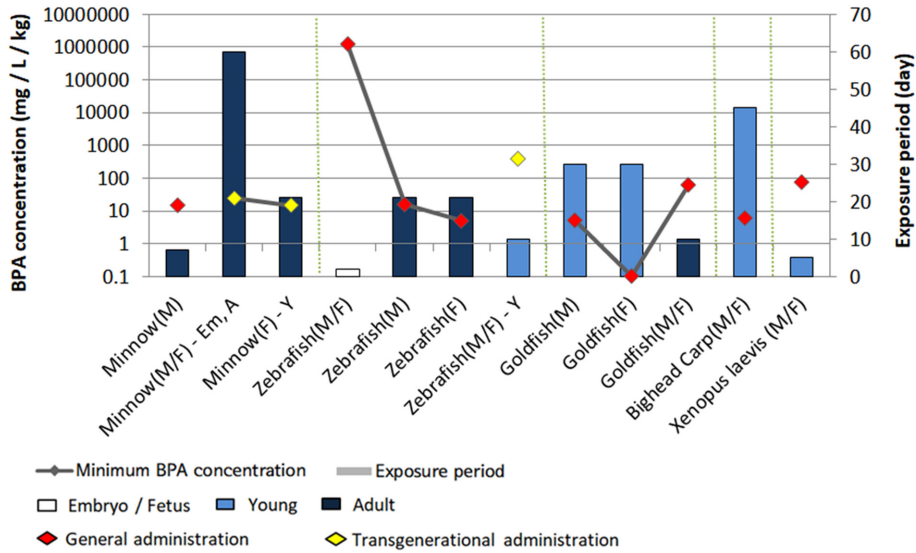
<sup>1</sup>When the age of exposed parents was not specified in the journal article, we marked it as ‘adult’ in the age column. Egg weight of Hyline chicken was inferred from the cited academic article.

<sup>2</sup>BPA doses were rounded to four decimal places and numbers of experimental animals’ body weight were rounded to two decimal places.

<sup>3</sup>BPA was administered daily except where some other period is stated. When BPA was administered periodically with a specific period, instead of daily administration, the duration of administration was recorded.

<sup>4</sup>Both the actual BPA dose used in each experiment and the calculated figures (BPA dose/average body weight of the experimental animal) were written together in the BPA dose column.

<sup>5</sup>M: male; F: female; Fe: fetus; ED: embryonic day; Em: embryo; S: before suckling; Y: young; A: adult; G: general effect; T: transgenerational effect; PND: postnatal day; GD: gestation day; DMSO: dimethyl sulfoxide



**Fig. 1.** Minimum bisphenol A (BPA) concentration and exposure period that evoked morphological and anatomical effects in fishes and amphibians.

The x-axis is listed in order of fishes (minnow, zebrafish, goldfish, bighead carp) and amphibians (Xenopus laevis). Individual species are arranged according to their weight, size, and evolutionary relationships among vertebrates. The age of the exposed parent is expressed by the colour of the bar graph, and the age of the offspring is written beside the name of the species (Em: embryo, Y: young, A: adult). The left y-axis represents the log scale of the minimum BPA concentration that evoked the effect, and the right y-axis represents the lowest exposure period that induced toxic effects. The sex of each experimental animal is in brackets next to the name (M: male, F: female). The third zebrafish was randomly arranged at the end because no age and size was specified in the journal article.

0.1042 mg/L/kg의 BPA에 노출되는 것만으로도 시상하부-뇌하수체-생식소(Hypothalamus-pituitary-gonad, HPG) 호르몬 축의 활성화와 관련된 유전자에 변화가 나타나면서 생식기관의 발달이 저해되었다.<sup>36)</sup>

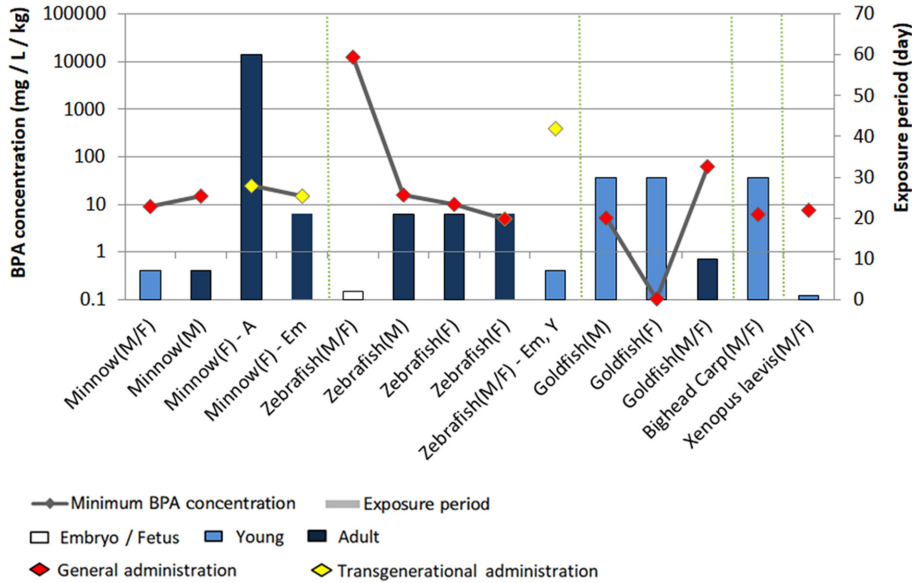
한편, 어류는 비교적 고농도의 BPA에 단기간 노출되거나 비교적 저농도의 BPA에 더 오랜 기간 노출되었을 때 생리학적 독성 영향이 나타났다. 수정 후 2시간 된 제브라피쉬 배아는 대략 5일간(118시간) 12500 mg/L/kg의 BPA에 노출되었을 때 유전자 발현의 변화로 생식신경 내분비 체계에 문제가 생겼다.<sup>29)</sup> 성체 금붕어는 비교적 고농도인 62.9418 mg/L/kg의 BPA에서 10일간 노출되었을 때 산화적 손상(Oxidative damage)이 증가하였다.<sup>35)</sup> 반면, 성체 제브라피쉬는 비교적 저농도인 5 mg/L/kg의 BPA에 3주간 꾸준히 노출되었을 때 지방산의 합성과 중성지방의 저장이 증가하면서 지질 대사에 문제를 일으켰다.<sup>26)</sup> 그리고 금붕어가 비교적 저농도인 0.1042 mg/L/kg의 BPA에 30일간 노출되었을 때도 생식학적 변화가 나타났다.<sup>36)</sup>

한편, 제브라피쉬와 금붕어에 관한 연구는 어류의 성별에 따라 BPA에 대한 저항이 달라질 수 있음을 보여 준다. 1년 된 수컷 제브라피쉬는 15.8730 mg/L/kg의 BPA에 3주간 노출되었을 때 심리적, 생리적 기능을 조절

하는 데 영향을 미치는 체내 칸나비노이드체계(Endocannabinoid system, 이하 ECS) 관련 유전자의 전사 수준에 변화가 관찰되었다.<sup>27)</sup> 이에 비해 암컷 제브라피쉬는 더 낮은 농도인 10 mg/L/kg의 BPA에 노출되었을 때 ECS의 지질 매개체에 변화가 나타나면서 난소의 생식 기능에 이상이 생겼고, 난황생성 단계에 있는 난모세포의 비율이 증가했다.<sup>27)</sup> 금붕어의 경우에도 암컷과 수컷의 BPA에 대한 민감도가 달랐다. 수컷 금붕어는 5.2083 mg/L/kg의 BPA에 30일간 노출되었을 때 레이디히 세포 사멸과 함께 교환 내 정자 생성에 문제가 생겼다.<sup>36)</sup> 하지만, 암컷 금붕어는 동일한 기간 더 낮은 농도인 0.1042 mg/L/kg의 BPA에 노출되는 것만으로도 생식 기관의 발달에 문제가 나타났다.<sup>36)</sup>

### 3.3. 조류와 포유류에 대한 형태학적·해부학적 독성 영향의 비교·분석

조류와 포유류의 경우 대체적으로 저연령일수록 더 적은 양의 BPA에 단기간 노출되는 경우에도 다양한 형태학적, 해부학적 영향이 나타났다. 닭의 경우, 성체 Kadaknath chicken 수컷에 49일 동안 5 mg/kg의 BPA를 투여했을 때 통제 그룹에 비해 증체량(Weight gain)이 매



**Fig. 2.** Minimum bisphenol A (BPA) concentration and exposure period that evoked physiological and neurocognitive effects in fishes and amphibians.

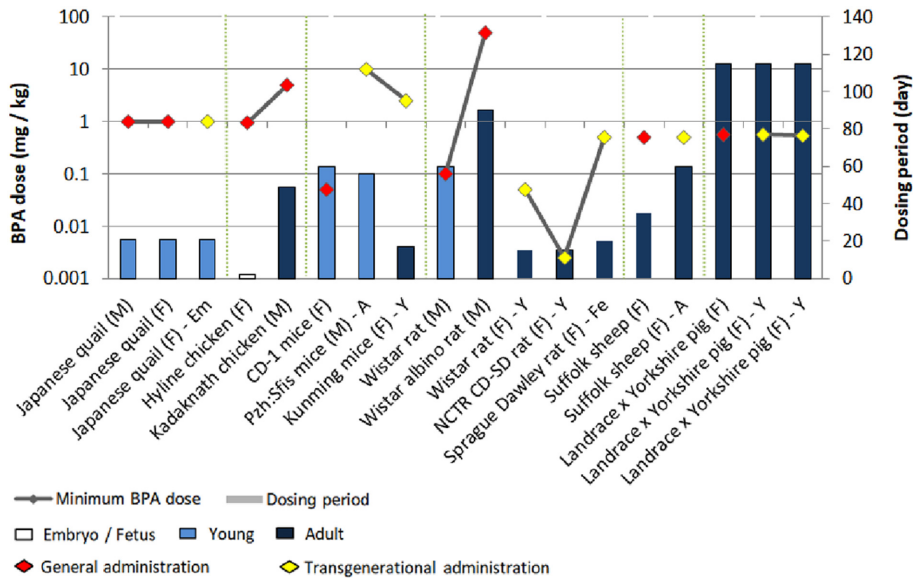
The x-axis is listed in order of fishes (minnow, zebrafish, goldfish, bighead carp) and amphibians (*Xenopus laevis*). Individual species are arranged according to their weight, size, and evolutionary relationships among vertebrates. The age of the exposed parent is expressed by the colour of the bar graph, and the age of the offspring is written beside the name of the species (Em: embryo, Y: young, A: adult). The left y-axis represents the minimum BPA concentration that evoked the effect, and the right y-axis represents the lowest exposure period that induced toxic effects. The sex of each experimental animal is in brackets next to the name (M: male, F: female). The fourth zebrafish was randomly arranged at the end because no age and size was specified in the journal article.

우 높았지만 전체 체중의 변화는 유의하지 않았다.<sup>40)</sup> 반면, Hyline chicken의 배아에 0.9560 mg/kg의 BPA를 2일 이상 투여했을 때는 난소의 피질이 두꺼워지고 난소 내 생식세포 난종이 커지는 등 곧바로 형태학적 변화가 나타났다.<sup>41)</sup>

이러한 경향은 어린 Wistar rat과 성체인 Wistar albino rat을 비교한 연구에서도 유사한 방식으로 나타났다. 성체 Wistar albino rat에 90일동안 50 mg/kg의 BPA를 투여한 결과, 세정관 생식세포층이 퇴화되는 등 조직해부학적 변화가 관찰되었다.<sup>60)</sup> 반면, 25일 된 어린 수컷 Wistar rat에 0.1 mg/kg의 BPA를 60일 동안 투여했을 때는 체중이 증가하고 털 색깔이 어두워지는 등 신체 특징에 변화가 나타났다.<sup>58)</sup> 이는 성체일때 많은 양의 BPA에 오랜 기간 노출되어야 형태-해부학적 영향이 나타나는 데 비해, 어린 개체의 경우 그보다 적은 양에 짧은 기간 동안 노출되어도 형태-해부학적 영향이 나타남을 보여준다.

또한 인간과 진화론적 유연관계가 가깝거나 체중이 많이 나갈수록, 많은 양의 BPA에 오랫동안 노출되어야 조직·해부학적 독성이 나타나기 시작했다. 설치류의 경

우, 독성 효과가 나타나는 데는 60일 동안 3일에 한 번 0.05 mg/kg을 투여한 CD-1 mice보다 체중이 더 많이 나가는 Wistar rat과 Wistar albino rat의 투여 기간 및 투여량이 더 높았다.<sup>58,60)</sup> 또한, 닭보다 체중이 적게 나가는 Japanese quail은 1 mg/kg를 21일간 투여했을 때 체중 증가나 고환의 기형 등의 형태-해부학적 영향이 나타났다.<sup>42,43)</sup> 반면, 체중이 더 많이 나가는 Kadaknath chicken은 다 큰 성체에 5 mg/kg의 BPA를 49일간 투여했을 때도 체중 증가의 최댓값만 높아졌을 뿐 전체 체중의 변화에는 유의성이 없었다.<sup>40)</sup> 이러한 경향은 Suffolk sheep과 Landrace × Yorkshire pig를 비교할 때도 마찬가지로 나타났다. 임신한 Landrace × Yorkshire pig에 115일간 0.5623 mg/kg의 BPA를 투여했을 때, 태반 조직의 완전성(Integrity)이 감소하고 태반의 영양막세포가 미세하게 공동화(Cavitation) 되는 등 모체의 자궁 내 변화가 관찰되었다.<sup>66)</sup> 이에 비해 체중이 더 적게 나가는 Suffolk sheep의 경우에는 임신한 35일간 0.5 mg/kg의 BPA를 투여한 것만으로도 첫 번째 단계의 태반 수가 감소하고 태아의 무게가 감소하는 등 모체와 자궁 내 태아에 변화가 관찰되었다.<sup>70)</sup>



**Fig. 3.** Minimum bisphenol A (BPA) dose and dosing period that evoked morphological, anatomical effects in birds and mammals.

The x-axis is listed in order of birds (quail, chicken) and mammals (mouse, rat, sheep, pig). Individual species are arranged according to their weight, size, and evolutionary relationships among vertebrates. The age of the exposed parent is expressed by the colour of the bar graph, and the age of the offspring is written beside the name of the species (Em: embryo, Fe: fetus, Y: young, A: adult). The left y-axis represents the log scale of the minimum BPA dose that evoked the effect, and the right y-axis represents the lowest dosing period that induced toxic effects. The sex of each experimental animal is in brackets next to the name (M: male, F: female).

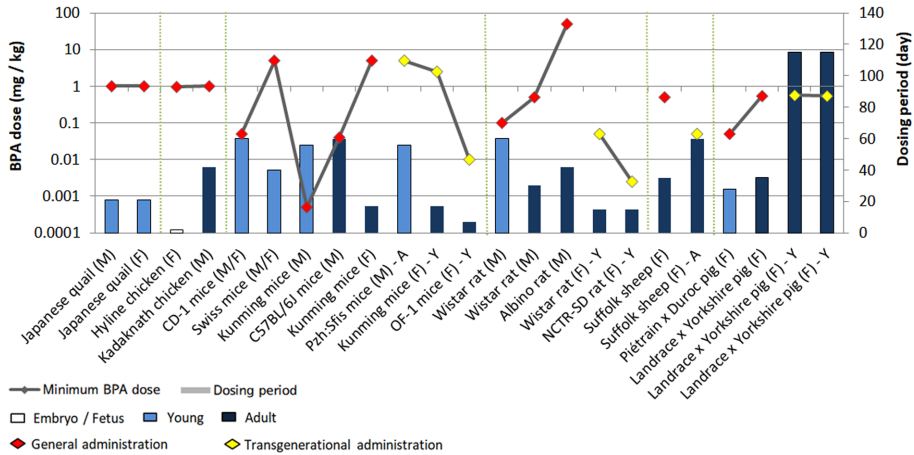
실험동물의 체중에 따라 BPA에 대한 저항성이 달라지는 경향은 모체로부터 새끼에 전달되는 세대간 영향을 살펴본 연구에서도 마찬가지로 나타났다. 200 kg이 넘는 Landrace × Yorkshire pig의 경우에는 임신 기간인 115일 내내 0.5 mg/kg가량의 BPA를 투여했을 때 지방 함량, 근육 색깔, 출생 시 체중 등에 변화가 나타났다.<sup>65,66</sup> 이에 비해 80 kg에 이르는 암컷 Suffolk sheep의 경우에는 임신 중반부터 60일간 0.5 mg/kg의 BPA를 투여하는 것만으로도 다음 세대의 폐와 체중 대비 신장의 무게가 감소하였다.<sup>68</sup> 이는 체중이 적게 나가는 개체의 경우, 상대적으로 짧은 기간동안 비교적 적은 양의 BPA에 노출되어도 조직학적, 해부학적 영향이 쉽게 나타날 수 있음을 보여준다.

한편, 다양한 실험 연구는 암수에 상관없이 임신 중이나 사춘기 무렵에 무영향관찰용량(5 mg/kg) 이하의 적은 양이라도 BPA에 지속적으로 노출되었을 때 자궁 속 태어나 태어난 새끼에게 조직해부학적 영향이 나타날 수 있음을 보여준다. 임신 초기부터 17일간 매일 2.5 mg/kg의 BPA에 노출되었던 Kunming mice 암컷의 새끼는 태어난 지 21일차에 이미 체중 대비 자궁과 난소의 무게가 증가했고 56일차에는 난소가 위축되었다.<sup>47</sup> Sprague Dawley

rat의 경우, 암컷이 임신 초기에 20일간 0.5 mg/kg의 BPA에 노출되었을 때, 그 새끼는 태아 단계에서부터 뼈의 길이와 골화 부위가 줄었고, 뼈의 대사 및 발달에 좋지 않은 영향을 미쳤다.<sup>55</sup> 특히, 임신한 NCTR CD-SD rat을 이용한 실험에서는 매우 적은 양인 0.0025 mg/kg의 BPA를 투여했는데, 이 경우에도 임신 기간 중에 지속적으로 노출시켰을 때 곧바로 갓 태어난 어린 새끼의 체중이 증가하고 요도 길이 및 요로 상피의 두께가 감소하는 등 형태-해부학적 영향이 나타났다.<sup>56</sup>

### 3.4. 조류와 포유류에 대한 생리학, 인지신경학적 독성 영향의 비교분석

조류와 포유류의 경우, 대체적으로 저연령일수록 더 적은 양의 BPA를 비교적 단기간 투여하더라도 생리학, 인지신경학적 영향이 나타나기 시작했다. Hyline chicken의 배아에 0.9560 mg/kg의 BPA를 2일에서 8일간 단기 투입한 경우 곧바로 난모세포의 감수분열에 영향이 나타났다.<sup>41</sup> 하지만, 25주된 Kadaknath chicken의 경우, 비슷한 농도(1 mg/kg)의 BPA를 7주간 투여해도 정자의 농도나 정액의 양 정도에만 영향을 미칠 뿐 생식 능력 자체에는 변화가 없었다.<sup>40</sup> 이러한 경향은 랫에서도 마찬가지로 나



**Fig. 4.** Minimum bisphenol A (BPA) dose and dosing period that evoked physiological and neurocognitive effects in birds and mammals.

The x-axis is listed in order of birds (quail, chicken) and mammals (mouse, rat, sheep, pig). Individual species are arranged according to their weight, size, and evolutionary relationships among vertebrates. The age of the dosed parent is expressed by the colour of the bar graph, and the age of the offspring is written beside the name of the species (Y: young, A: adult). The left y-axis represents the log scale of the minimum BPA dose that evoked the effect, and the right y-axis represents the least dosing period induced toxic effects. The sex of each experimental animal is in brackets next to the name (M: male, F: female). OF-1 mice and NCTR CD-SD rat were randomly arranged at the end because no age and size were specified in the journal article.

타났다. 태어난 지 3주가 넘는 어린 Wistar rats은 0.1 mg/kg의 BPA에 노출되었을 때 공격성이 높아지기 시작했고, 증가한 활성산소(Reactive oxygen species, 이하 ROS)로 인해 혈압이 높아지는 등의 생리학적 변화를 보였다.<sup>58)</sup> 하지만, 7주된 Wistar rats은 상대적으로 더 많은 양인 0.5 mg/kg의 BPA에 노출되었을 때에서야, 간의 산화스트레스가 높아지고 단백질과 인단백질의 수치 및 접힘 양상이 달라지는 등의 변화가 일어났다.<sup>57)</sup> 그리고 좀 더 고연령인 8주령 Albino rats의 경우에는 50 mg/kg의 BPA에 노출되었을 때, 해마의 산화스트레스 및 신경세포 사멸이 증가하고 인지수행능력이 감소하는 등의 생리학적, 인지신경학적 영향을 나타냈다.<sup>61)</sup> 이러한 경향은 돼지에서도 유사하게 나타났다. 8주된 Piétrain × Duroc pig에 0.05 mg/kg의 BPA를 28일간 투여한 경우에는 자궁의 교감신경계와 십이지장의 신경화학적 특성이 달라졌다.<sup>63)</sup> 이에 비해 다 커서 임신한 Landrace × Yorkshire pig의 경우에는 더 많은 양인 0.5387 mg/kg의 BPA를 35일간 투여했을 때부터 카탈라아제의 활성이 낮아지고 산화스트레스가 증가하기 시작했다.<sup>66)</sup>

또한 긴 기간동안 5 mg/kg 이상의 BPA에 노출된 경우에는 인지신경학적 영향 역시 나타나기 시작했다. 3주된 Swiss mice에 5 mg/kg의 BPA를 40일간 투여하였을 때 암컷과 수컷 간에 약간의 차이는 있었으나 전반적으로 인

식 및 기억 능력에서 결함을 보였다.<sup>50)</sup> 이러한 경향은 랫에서도 마찬가지로 나타났는데, Albino rat에게 50 mg/kg의 BPA를 42일간 투여했을 때 산화스트레스 증가와 함께 인지수행 능력이 감소되었고 해마의 신경세포가 사멸되는 변화가 나타났다.<sup>61)</sup>

특히, 인지신경학적 변화는 실험동물이 0.1 mg/kg 이하의 비교적 적은 양의 BPA에 장기간 노출되는 경우에도 나타났다. 4주된 Kunming mice에 0.0005 mg/kg의 BPA를 8주간 매일 투여했을 때 손상된 뇌세포의 수가 증가했고,<sup>46)</sup> 8주된 C57BL/6J mice에 60일간 0.04 mg/kg의 BPA를 투여했을 때 회소돌기아교세포에서 수초와 축삭의 퇴화가 발생하는 등의 인지신경학적 변화가 나타났다.<sup>52)</sup> 태어난 지 25일된 어린 Wistar rat의 경우에도 0.1 mg/kg의 BPA를 60일간 투여했을 때 공격성 및 털세움(Piloerection)이 증가했고 신경전달물질인 아세틸콜린에 대한 감수성이 낮아졌다.<sup>58)</sup>

한편, 조류와 포유류에서는 성별에 따른 BPA 영향의 차이를 확인하지 못했다. Pzh:Sfis mice를 이용한 실험에서는 4~5주된 사춘기 수컷이 사용되었는데,<sup>48)</sup> 암컷의 경우에는 대부분 임신 전후의 성체가 사용되었으므로 연령이나 임신 등의 변수를 배제한 상태에서 성별에 따른 차이를 확인하기는 어려웠다. 또한 체중이 더 많이 나가는 양이나 돼지의 경우, 수컷에 대한 연구가 부족해 성별에

따른 BPA의 영향을 확인하기 어려웠다.

### 3.5. 연구의 한계

본 연구는 분석한 논문들이 다루고 있는 실험 대상이나 실험 방법, 실험 결과 등에서 나타나는 분명한 차이들로 인해 다양한 실험동물에 대한 BPA의 영향을 동일선상에서 종합적으로 비교하는 데 한계를 지닌다. 현재 BPA가 생물체에 미치는 영향에 관한 연구는 대부분 특정 조건 하에서 한 종류의 개체에 국한해 조사하고 있다. 따라서 다양한 생물체에 안전한 BPA의 농도 및 노출 기간 등을 명확하게 파악하고 특정 생물체에 특이적인 독성 효과 등을 파악하는 데는 한계가 있다. 연구마다 다양한 실험동물이 사용되고 있으며, 동일한 종류의 개체인 경우에도 연령, 성별, 체중, 투여 농도 및 방법, 투여 후 독성 효과 관찰 시기 등이 서로 다르다. 특히, 직접 투여 방법과는 달리 수용액에 간접 투여된 BPA의 농도를 비교하는 방식은 실험동물에 투여된 BPA의 농도를 엄밀하게 비교하는 데 한계를 지닌다. 또한 실험동물의 평균 체중을 명확하게 적시하지 않은 경우 다른 논문을 참조해 평균 체중을 추정하였는데, 개체의 체중이 매우 적은 경우에는 추정치의 미세한 변화에 따라 BPA의 농도에 상당한 차이가 발생할 수 있다. 실험동물의 체중을 명확하게 밝히지 않은 논문들이 많아 양서류의 경우 충분한 데이터를 확보하지 못한 것 역시 본 연구의 한계다.

이외에도 논문마다 확인하고자 하는 BPA의 독성 영향이 서로 달랐던 것이 비교 분석을 어렵게 했다. 본 연구에서 비교분석한 연구들은 생식학적인 변화를 관찰하는 연구부터 신체 내 내분비계의 변화나 신경학적인 변화를 살펴보는 연구까지 연구의 초점이 다양하다. 또한 모체로부터 새끼로 이어지는 전이 영향을 살펴보는 연구의 경우에도 실험 동물은 물론, 연구 방법 역시 다양하다. 사춘기 수컷에게 BPA를 투여한 후 수컷이 성체가 되었을 때 정상 암컷과 교배해 새끼의 변화를 관찰하는 경우도 있지만, 암컷에게 수정 전이나 수정 이후 특정 기간 동안 BPA를 투여해 독성 영향을 관찰한 경우도 있다. 서로 다른 조건 속에서 이루어진 연구를 동일선상에서 비교하는 데는 분명한 한계가 존재한다.

## 4. 결 론

본 연구는 다양한 한계에도 불구하고 여러 실험 동물에 대한 BPA 독성 효과를 최근 연구를 중심으로 통합적으로 비교·분석하고자 시도했다는 점에서 의의를 지닌

다. 본 연구에서는 네 종류의 척추 동물군(어류, 양서류, 조류, 포유류)에 속하는 다양한 실험동물을 중심으로 BPA의 농도나 투여 기간의 차이 등이 어떤 영향을 미치는지를 살펴보고 있으며, 실험동물의 연령과 성별, 체중 등이 BPA의 독성 효과에 미치는 영향에 관해서도 주목하였다. 독성 영향 역시 형태학적·해부학적 영향과 생리학적·인지신경학적 영향을 모두 포괄해 살펴보고자 했을 뿐만 아니라, 모체에 노출된 BPA가 새끼에 어떤 영향을 미치는가도 종합적으로 비교하고자 했다.

생물체가 안전한 BPA의 농도나 노출 기간, BPA의 독성 효과로부터 안전한 생물체의 형질(연령, 체중, 성별), 생물체에 나타날 수 있는 독성 효과의 범위 등은 단순하게 파악될 수 있는 것이 아니다. 개별 생물체에 독성 효과가 나타나기 시작하는 BPA의 농도는 서로 달랐으며, 동일한 종이라 하더라도 개체의 연령과 체중, 성별에 따라 독성 효과가 나타나는 BPA의 농도나 노출 기간은 제각각이었다. BPA로 인해 나타나는 독성 효과 역시 생물체의 조건과 BPA의 농도 등에 따라 다양하게 나타났다. 어류와 양서류의 경우, 생물체가 고농도의 BPA에 단기간 노출되거나 저농도여도 장기간 지속적으로 노출될 경우 다양한 형태 해부학적 영향이 나타났으며 성별에 따라 BPA에 대한 민감도에서 차이를 보였다. 또한 어류의 경우, 개체의 연령이 어릴수록 더 낮은 농도의 BPA에서도 생리학적, 인지신경학적 영향이 나타났다. 조류와 포유류의 경우에는 연령이 낮을수록 저농도의 BPA에 단기간 노출되어도 다양한 형태학적, 해부학적, 생리학적, 인지신경학적 영향이 나타났다. 또한 체중이 적게 나가거나 인간과의 진화론적 유연관계가 먼 개체의 경우, 저농도의 BPA에 단기간 노출되어도 조직, 해부학적 영향을 드러냈다. 조류와 포유류의 경우에는 BPA에 장기간 노출될 경우 인지신경학적 변화를 나타냈다. 이외에도 어류, 양서류, 조류, 포유류는 저농도라 하더라도 사춘기 수컷이나 수정 직전 및 임신 기간 중 암컷이 BPA에 노출되는 경우 새끼에게서 형태학적, 조직 해부학적 영향을 유도했다.

BPA가 다양한 생물체에 미치는 영향과 조건 등을 명확하게 파악하기 위해서는 각각의 연구 결과가 서로 비교 가능할 수 있도록 연구자들이 실험 연구의 세부 조건들을 명확하게 밝히고 기존의 연구들과 서로 비교 가능할 수 있도록 일부 조건을 동일하게 맞춰 나가는 노력이 필요하다. 동일한 조건 위에서 두 가지 이상의 실험동물을 대상으로 연구를 설계하는 것 역시 하나의 대안이 될 수 있을 것이다. 본 연구가 서로 비교 가능한 BPA 독성 연구를 설계하는 데 기여할 수 있기를 기대한다.

참고문헌

1. National Toxicology Program, [https://www.niehs.nih.gov/research/supported/assets/docs/a\\_c/bpa\\_fact\\_sheet\\_508.pdf](https://www.niehs.nih.gov/research/supported/assets/docs/a_c/bpa_fact_sheet_508.pdf), April 2021.
2. 윤정원, “환경 호르몬과 여성 건강”, *의료와 사회*, **2016**, 5, 34-48.
3. 식품의약품안전평가원, “식품용 기구 및 용기·포장 중 비스페놀류 조사 연구”, **2017**, 18-19.
4. Research and Markets, <https://www.researchandmarkets.com/reports/4520075/bisphenol-a-bpa-market-growth-trends-and>, April 2021.
5. I. T. Cousins, C. A. Staples, G. M. Klečka, and D. Mackay, “A multimedia assessment of the environmental fate of bisphenol A”, *Human and Ecological Risk Assessment*, **2002**, 8, 1107-1135.
6. 국립환경과학원, “생체모니터링 자료를 활용한 위해성평가 기법 연구(I)”, **2018**, 37-41.
7. B. S. Rubin, “Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects”, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **2011**, 127, 27-34.
8. F. S. Vom Saal, S. C. Nagel, B. L. Coe, B. M. Angle, and J. A. Taylor, “The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity”, *Molecular and Cellular Endocrinology*, **2012**, 354, 74-84.
9. K. Y. Kim, E. Lee, and Y. Kim, “The association between bisphenol A exposure and obesity in children: a systematic review with meta-analysis”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **2019**, 16, 2521.
10. X. Ren, X. Zhang, X. Chen, T. Zhang, G. Li, X. Zhou, S. Su, W. Zhang, C. Qin, and S. Wang, “Evaluation of post-adolescence exposure to bisphenol A on reproductive outcomes of male rodent models”, *Reproductive Toxicology*, **2021**, 101, 124-136.
11. L. N. Vandenberg, R. Hauser, M. Marcus, N. Olea, and W. V. Welshons, “Human exposure to bisphenol A (BPA)”, *Reproductive Toxicology*, **2007**, 24, 139-177.
12. M. N. Grohs, J. E. Reynolds, J. Liu, J. W. Martin, T. Pollock, C. Lebel, and D. Dewey, “Prenatal maternal and childhood Bisphenol A exposure and brain structure and behavior of young children”, *Environmental Health*, **2019**, 18, 1-12.
13. S. Flint, T. Markle, S. Thompson, and E. Wallace, “Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective”, *Journal of Environmental Management*, **2012**, 104, 19-34.
14. J. Corrales, L. A. Kristofco, W. B. Steele, B. S. Yates, C. S. Breed, E. S. Williams, and B. W. Brooks, “Global assessment of bisphenol A in the environment: review and analysis of its occurrence and bioaccumulation”, *Dose-Response*, **2015**, 13, 1-29.
15. B. Petrie, L. Lopardo, K. Proctor, J. Youdan, R. Barden, and B. Kasprzyk-Hordern, “Assessment of bisphenol-A in the urban water cycle”, *Science of the Total Environment*, **2019**, 650, 900-907.
16. L. G. A. Barboza, S. C. Cunha, C. Monteiro, J. O. Fernandes, and L. Guilhermino, “Bisphenol A and its analogs in muscle and liver of fish from the North East Atlantic Ocean in relation to microplastic contamination: exposure and risk to human consumers”, *Journal of Hazardous Materials*, **2020**, 393, 122419.
17. X. Ren, T. Zhang, X. Chen, X. Wei, Y. Tian, G. Li, X. Zhang, W. Zhang, Z. You, S. Wang, and C. Qin, “Early-life exposure to bisphenol A and reproductive-related outcomes in rodent models: a systematic review and meta-analysis”, *Aging (Albany NY)*, **2020**, 12, 18099-18126.
18. J. F. Dou, M. Puttabyatappa, V. Padmanabhan, and K. M. Bakulski, “Developmental programming: transcriptional regulation of visceral and subcutaneous adipose by prenatal bisphenol-A in female sheep”, *Chemosphere*, **2020**, 255, 127000.
19. S. Hwang, J. E. Lim, Y. Choi, and S. H. Jee, “Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis”, *BMC Endocrine Disorders*, **2018**, 18, 1-10.
20. P. N. H. Wassenaar, L. Trasande, and J. Legler, “Systematic review and meta-analysis of early-Life exposure to bisphenol A and obesity-related outcomes in rodents”, *Environmental Health Perspectives*, **2017**, 125, 106001.
21. N. C. Wu and F. Seebacher, “Effect of the plastic pollutant Bisphenol A on the biology of aquatic organisms: a meta-analysis”, *Global Change Biology*, **2020**, 26, 3821-3833.
22. I. Bahelka, R. Stupka, J. Čítek, and M. Šprysl, “The impact of bisphenols on reproductive system and on offspring in pigs - A review 2011-2020”, *Chemosphere*, **2020**, 263, 128203.
23. International Food Safety Authorities Network, “Bisphenol A(BPA)-current state of knowledge and future actions by WHO and FAO”, *INFOSAN Information Note*, **2009**, 5.
24. R. Akram, R. Iqbal, R. Hussain, F. Jabeen, and M. Ali, “Evaluation of oxidative stress, antioxidant enzymes and genotoxic potential of bisphenol A in fresh water big-head carp (*Aristichthys nobilis*) fish at low concentrations”, *Environmental Pollution*, **2021**, 268, 115896.
25. 박해철, “Zebrafish (*Danio rerio*)”, *KSMCB Webzine*, **2010**, 1-11.
26. S. Santangeli, V. Notarstefano, F. Maradonna, E. Giorgini,

- G. Gioacchini, I. Forner-Piquer, H. R. Habibi, and O. Carnevali, "Effects of diethylene glycol dibenzoate and bisphenol A on the lipid metabolism of *Danio rerio*", *Science of the Total Environment*, **2018**, 636, 641-655.
27. I. Forner-Piquer, S. Beato, F. Piscitelli, S. Santangeli, V. D. Marzo, H. R. Habibi, F. Maradonna, and O. Carnevali, "Effects of BPA on zebrafish gonads: focus on the endocannabinoid system", *Environmental Pollution*, **2020**, 264, 114710.
28. W. Huang, S. Zheng, X. Wang, Z. Cai, J. Xiao, C. Liu, and K. Wu, "A transcriptomics-based analysis of toxicity mechanisms of zebrafish embryos and larvae following parental bisphenol A exposure", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2020**, 205, 111165.
29. W. Qiu, S. Liu, H. Chen, S. Luo, Y. Xiong, X. Wang, B. Xu, C. Zheng, and K. J. Wang, "The comparative toxicities of BPA, BPB, BPS, BPF, and BPAF on the reproductive neuroendocrine system of zebrafish embryos and its mechanisms", *Journal of Hazardous Materials*, **2021**, 406, 124303.
30. S. Tao, Y. Zhang, C. Yuan, J. Gao, F. Wu, and Z. Wang, "Oxidative stress and immunotoxic effects of bisphenol A on the larvae of rare minnow *Gobiocypris rarus*", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2016**, 124, 377-385.
31. X. Fan, L. Wu, T. Hou, J. He, C. Wang, Y. Liu, and Z. Wang, "Maternal bisphenol A exposure impaired endochondral ossification in craniofacial cartilage of rare minnow (*Gobiocypris rarus*) offspring", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2018**, 163, 514-520.
32. S. Tao, L. Wang, Z. Zhu, Y. Liu, L. Wu, C. Yuan, G. Zhang, and Z. Wang, "Adverse effects of bisphenol A on Sertoli cell blood-testis barrier in rare minnow *Gobiocypris rarus*", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2019**, 171, 475-483.
33. L. Zhu, Y. Liu, X. Xue, C. Yuan, and Z. Wang, "BPA's transgenerational disturbance to transcription of ovarian steroidogenic genes in rare minnow *Gobiocypris rarus* via DNA and histone methylation", *Science of The Total Environment*, **2021**, 762, 143055.
34. K. Mi, X. Chen, K. Lu, Y. Zhu, M. Zhang, H. Yang, W. Wei, and Y. Zhang, "Bisphenol A induces hepatic triglyceride level in adult male rare minnow *Gobiocypris rarus*", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2021**, 213, 112050.
35. M. Filice, S. Leo, R. Mazza, D. Amelio, F. Garofalo, S. Imbrogno, M. C. Cerra, and A. Gattuso, "The heart of the adult goldfish *Carassius auratus* as a target of bisphenol A: a multifaceted analysis", *Environmental Pollution*, **2021**, 269, 116177.
36. Q. Wang, H. Yang, M. Yang, Y. Yu, M. Yan, L. Zhou, X. Liu, S. Xiao, Y. Yang, Y. Wang, L. Zheng, H. Zhao, and Y. Li, "Toxic effects of bisphenol A on goldfish gonad development and the possible pathway of BPA disturbance in female and male fish reproduction", *Chemosphere*, **2019**, 221, 235-245.
37. 박태주, "Xenopus laevis", *KSMCB Webzine*, **2012**, 6, 1-7.
38. M. Zhu, Y. Li, Y. Niu, J. Li, and Z. Qin, "Effects of bisphenol A and its alternative bisphenol F on Notch signaling and intestinal development: a novel signaling by which bisphenols disrupt vertebrate development", *Environmental Pollution*, **2020**, 263, 114443.
39. X. Chen, Y. Li, M. Zhu, and Z. Qin, "An ex vivo assay for screening glucocorticoid signaling disruption based on glucocorticoid-response gene transcription in *Xenopus* tails", *Journal of Environmental Sciences*, **2018**, 66, 104-112.
40. R. P. Singh, C. M. Shafeeque, S. K. Sharma, R. Singh, M. Kannan, K. V. Sastry, S. Raghunandan, J. Mohan, and P. A. Azeez, "Effects of bisphenol-A on male reproductive success in adult Kadaknath chicken", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2016**, 128, 61-66.
41. M. Yu, Y. Xu, M. Li, D. Li, Y. Lu, D. Yu, and W. Du, "Bisphenol A accelerates meiotic progression in embryonic chickens via the estrogen receptor  $\beta$  signaling pathway", *General and Comparative Endocrinology*, **2018**, 259, 66-75.
42. A. M. Hanafy, H. A. Khalil, W. M. Abdel-Rahim, and A. M. Abdel-Ghany, "Testicular functions and sexual behavior in male Japanese quail after exposure to bisphenol A", *Asian Journal of Poultry Science*, **2016**, 10, 40-51.
43. W. M. Abdel-Rahim, A. M. Hanafy, A. M. Abdel-Ghany, and H. A. Khalil, "Effect of intraperitoneal injection of bisphenol-A on egg production and quality traits in Japanese quail", *Journal of Animal, Poultry & Fish Production*, **2017**, 6, 13-20.
44. 정경남, 유정민, 유성진, 김주란, 정철희, 김현찬, 강성구, "내분비계 장애물질이 착상 전 생쥐 배아의 발생 및 apoptosis 조절 유전자 발현에 미치는 영향", *발생과 생식*, **2002**, 6, 25-30.
45. 식품의약품안전평가원, "비스페놀류 3종(BPA, BPF, BPS) 통합위해성평가보고서", **2020**, 1-118.
46. Y. Zhou, Z. Wang, M. Xia, S. Zhuang, X. Gong, J. Pan, C. Li, R. Fan, Q. Pang, and S. Lu, "Neurotoxicity of low bisphenol A(BPA) exposure for young male mice: implications for children exposed to environmental levels of BPA", *Environmental Pollution*, **2017**, 229, 40-48.
47. Y. Wei, C. Han, S. Li, Y. Cui, Y. Bao, and W. Shi, "Maternal

- exposure to bisphenol A during pregnancy interferes ovaries development of F1 female mice”, *Theriogenology*, **2020**, 142, 138-148.
48. M. M. Dobrzyńska, A. Gajowik, E. A. Jankowska-Steifer, J. Radzikowska, and E. J. Tyrkiel, “Reproductive and developmental F1 toxicity following exposure of pubescent F0 male mice to bisphenol A alone and in combination with X-rays irradiation”, *Toxicology*, **2018**, 410, 142-151.
  49. M. Shi, N. Sekulovski, J. A. MacLean II, and K. Hayashi, “Effects of bisphenol A analogues on reproductive functions in mice”, *Reproductive Toxicology*, **2017**, 73, 280-291.
  50. N. S. Jardim, G. Sartori, M. H. Sari, S. G. Müller, and C. W. Nogueira, “Bisphenol A impairs the memory function and glutamatergic homeostasis in a sex-dependent manner in mice: beneficial effects of diphenyl diselenide”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2017**, 329, 75-84.
  51. J. Esteban, M. Serrano-Maciá, I. Sánchez-Pérez, P. Alonso-Magdalena, M. de la Cruz Pellín, M. García-Arévalo, Á. Nadal, and J. Barril, “In utero exposure to bisphenol-A disrupts key elements of retinoid system in male mice offspring”, *Food and Chemical Toxicology*, **2019**, 126, 142-151.
  52. J. Khan, S. Salhotra, P. Goswami, J. Akhter, S. Jahan, S. Gupta, S. Sharma, B. D. Banerjee, S. Parvez, S. Gupta, and S. Raisuddin, “Bisphenol A triggers axonal injury and myelin degeneration with concomitant neurobehavioral toxicity in C57BL/6J male mice”, *Toxicology*, **2019**, 428, 152299.
  53. S. E. Arambula, S. M. Belcher, A. Planchart, S. D. Turner, and H. B. Patisaul, “Impact of low dose oral exposure to bisphenol A (BPA) on the neonatal rat hypothalamic and hippocampal transcriptome: a CLARITY-BPA consortium study”, *Endocrinology*, **2016**, 157, 3856-3872.
  54. S. E. Arambula, D. Jima, and H. B. Patisaul, “Prenatal bisphenol A (BPA) exposure alters the transcriptome of the neonate rat amygdala in a sex-specific manner: a CLARITY-BPA consortium study”, *Neurotoxicology*, **2018**, 65, 207-220.
  55. E. Atay, T. Ertekin, H. Yılmaz, H. S. Güler, Ö. Al, M. Nisari, A. Yay, E. Unur, S. Özdamar, and B. Yalçın, “Impact of prenatal exposure to bisphenol A on pregnant rats: fetal bone development and immunohistochemistry implications”, *Toxicology and Industrial Health*, **2019**, 35, 119-135.
  56. K. S. Uchtmann, J. A. Taylor, B. G. Timms, R. W. Stahlhut, E. A. Ricke, M. R. Ellersieck, F. S. Saal, and W. A. Ricke, “Fetal bisphenol A and ethinylestradiol exposure alters male rat urogenital tract morphology at birth: confirmation of prior low-dose findings in CLARITY-BPA”, *Reproductive Toxicology*, **2020**, 91, 131-141.
  57. F. V. Hassani, K. Abnous, S. Mehri, A. Jafarian, R. Birner-Gruenberger, R. Y. Robati, and H. Hosseinzadeh, “Proteomics and phosphoproteomics analysis of liver in male rats exposed to bisphenol A: mechanism of hepatotoxicity and biomarker discovery”, *Food and Chemical Toxicology*, **2018**, 112, 26-38.
  58. A. G. Friques, F. D. Santos, D. B. Angeli, F. A. C. Silva, A. T. Dias, R. Aires, M. A. S. Leal, B. V. Nogueira, F. G. Amorim, B. P. Campagnaro, T. M. C. Pereira, M. Campos-Toimil, S. S. Meyrelles, and E. C. Vasquez, “Bisphenol A contamination in infant rats: molecular, structural and physiological cardiovascular changes and the protective role of kefir”, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **2020**, 75, 108254.
  59. H. T. Nguyen, K. Yamamoto, M. Iida, T. Agusa, M. Ochiai, J. Guo, R. Karthikraj, K. Kannan, E. Y. Kim, and H. Iwata, “Effects of prenatal bisphenol A exposure on the hepatic transcriptome and proteome in rat offspring”, *Science of The Total Environment*, **2020**, 720, 137568.
  60. S. Srivastava and P. Gupta, “Alteration in apoptotic rate of testicular cells and sperms following administration of bisphenol A (BPA) in Wistar albino rats”, *Environmental Science and Pollution Research*, **2018**, 25, 21635-21643.
  61. E. M. El Morsy and M. A. E. Ahmed, “Protective effects of lycopene on hippocampal neurotoxicity and memory impairment induced by bisphenol A in rats”, *Human & Experimental Toxicology*, **2020**, 39, 1066-1078.
  62. K. Szymanska and S. Gonkowski, “Bisphenol A-induced changes in the enteric nervous system of the porcine duodenum”, *Neurotoxicology*, **2018**, 66, 78-86.
  63. R. Liliana, G. Slawomir, J. Tomasz, W. Joanna, and P. Andrzej, “The effects of bisphenol A (BPA) on sympathetic nerve fibers in the uterine wall of the domestic pig”, *Reproductive Toxicology*, **2019**, 84, 39-48.
  64. P. A. McAnulty, A. D. Dayan, N. C. Ganderup, and K. L. Hastings, “The minipig in biomedical research”, **2012**, 323-342, CRC Press, US.
  65. Y. Zhuo, J. Wang, H. Liu, D. Mou, T. Adebawole, L. Che, Z. Fang, S. Xu, G. Liu, Y. Lin, B. Feng, N. Abdullah Al-Dhabi, J. Li, V. Duraipandiyar, and D. Wu, “Effects of maternal methyl donor on the pork characteristics of offspring pigs with prenatal exposure to bisphenol A”, *Animal*, **2018**, 12, 1306-1316.
  66. D. Mou, J. Wang, H. Liu, Y. Chen, L. Che, Z. Fang, S.

- Xu, Y. Lin, B. Feng, J. Li, and D. Wu, "Maternal methyl donor supplementation during gestation counteracts bisphenol A-induced oxidative stress in sows and offspring", *Nutrition*, **2018**, 45, 76-84.
67. M. Puttabyatappa, J. D. Martin, V. Andriessen, M. Stevenson, L. Zeng, S. Pennathur, and V. Padmanabhan, "Developmental programming: changes in mediators of insulin sensitivity in prenatal Bisphenol A-treated female sheep", *Reproductive Toxicology*, **2019**, 85, 110-122.
68. S. M. MohanKumar, T. D. Rajendran, A. K. Vyas, V. Hoang, N. Asirvatham-Jeyaraj, A. Veiga-Lopez, N. B. Olivier, V. Padmanabhan, and P. S. MohanKumar, "Effects of prenatal bisphenol-A exposure and postnatal overfeeding on cardiovascular function in female sheep", *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, **2017**, 8, 65-74.
69. J. S. Barry and R. V. Anthony, "The pregnant sheep as a model for human pregnancy", *Theriogenology*, **2008**, 69, 55-67.
70. W. Song, M. Puttabyatappa, L. Zeng, D. Vazquez, S. Pennathur, and V. Padmanabhan, "Developmental programming: prenatal Bisphenol A treatment disrupts mediators of placental function in sheep", *Chemosphere*, **2020**, 243, 125301.
71. T. Takroni, L. Laouar, A. Adesida, J. A. Elliot, and N. M. Jomha, "Anatomical study: comparing the human, sheep and pig knee meniscus", *Journal of Experimental Orthopaedics*, **2016**, 3, 1-13.
72. N. Hachicho, S. Reithel, A. Miltner, H. J. Heipieper, E. Küster, and T. Luckenbach, "Body mass parameters, lipid profiles and protein contents of zebrafish embryos and effects of 2, 4-dinitrophenol exposure", *Plos One*, **2015**, 10, e0134755.
73. C. Hohn and L. Petrie-Hanson, "Evaluation of visible implant elastomer tags in zebrafish (*Danio rerio*)", *Biology Open*, **2013**, 2, 1397-1401.
74. P. D. Nieuwkoop and J. Faber, "Normal table of *Xenopus laevis* (Daudin) garland publishing", **1994**, 1st edition, 252, Garland Science, New York.
75. A. Ziková, C. Lorenz, I. Lutz, S. Pflugmacher, and W. Kloas, "Physiological responses of *Xenopus laevis* tadpoles exposed to cyanobacterial biomass containing microcystin-LR", *Aquatic toxicology*, **2013**, 128, 25-33.
76. S. S. Sohail, M. M. Bryant, and D. A. Roland Sr., "Influence of supplemental lysine, isoleucine, threonine, tryptophan and total sulfur amino acids on egg weight of Hy-Line W-36 hens", *Poultry Science*, **2002**, 81, 1038-1044.
77. M. E. Rebuli, L. Camacho, M. E. Adonay, D. M. Reif, D. L. Aylor, and H.B. Patisaul, "Impact of low-dose oral exposure to bisphenol A (BPA) on juvenile and adult rat exploratory and anxiety behavior: a CLARITY-BPA consortium study", *Toxicological Sciences*, **2015**, 148, 341-354.
78. B. Nowak, A. Mucha, M. Moska, and W. Kruszyński, "Reproduction indicators related to litter size and reproduction cycle length among sows of breeds considered maternal and paternal components kept on medium-size farms", *Animals*, **2020**, 10, 1164.