

ANTROPOPATOGÉNNY VPLYV FTALÁTOV NA ĽUDSKÉ ZDRAVIE

Tomáš Pilka, Branislav Kolena, Ida Petrovičová

Katedra zoológie a antropológie, Fakulta prírodných vied, Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre, Nábřežie mládeže 91, 949 01 Nitra; email: tomas.pilka@ukf.sk

Abstract: *Anthropopathogenic effect of the phthalates on human health.* Phthalates are group of synthetic chemicals, which is used in chemical industry as a plasticizers or solvents in widespread sort of materials and consumer products. Based on animal studies, there are several concerns about their toxic effect on human health. It is proved that phthalates modulate hormonal levels in animal studies; they have a lot of adverse effects on reproductive tract, especially in males and can also affect respiratory and digestive system. In this paper, we want to summarize most important studies about sources and routes of exposure and potential health endpoints in human population.

Key words: phthalate, exposure assessment, toxicology

Úvod

Ftaláty predstavujú druh syntetických chemikálií so značným uplatnením v chemickom priemysle. Používajú sa najmä ako aditíva do plastových polymérov (napr. PVC) a tým ovplyvňujú ich fyzikálne vlastnosti (Stanley et al. 2003). Materiály s obsahom ftalátov majú využitie pri výrobe veľkého množstva produktov v rôznych oblastiach života. Najčastejšie sú prítomné v podlahových krytinách, lepidlách, detergentoch, technických lubrikantoch, odevoch, kozmetike, hračkách, obalových materiáloch (potravinárskych fóliách), zdravotníckom materiáli a pod. Ftaláty nie sú pevne viazané na polyméry kovalentnou väzbou, ale ich molekuly sú voľne uložené medzi polymérovými reťazcami. Z tohto dôvodu sú ftaláty schopné migrovať - môžu sa lúhovať alebo vypariť a tak sa dostať do ovzdušia vo vnútri budov, vonkajšej atmosféry, jedla a iných produktov, materiálov a prostredí a tak aj do kontaktu s človekom (ATSDR 1995, 2001; Stanley et al. 2003).

Expozícia ftalátom

Z historického hľadiska sú ftaláty používané v celom rade priemyselných a spotrebných produktov už takmer jedno storočie – keď v dvadsiatych rokoch 20. storočia prišli na trh produkty vyrobené z PVC (Stanley et al. 2003). V súčasnosti sa len v západnej Európe vyprodukuje viac ako jeden milión ton ftalátov ročne (Cadogan 2006). Vzhľadom na fakt, že ftaláty sa používajú pri výrobe natoľko širokého spektra spotrebiteľských produktov, existuje veľa možností, ako môže človek prísť do kontaktu s touto skupinou chemikálií. Existujú tri hlavné spôsoby expozície ftalátmi, a to: inhaláciou, ingesciou a dermálnym kontaktom.

Molekuly ftalátov môžu migrovať do vnútorného prostredia budov a stávajú sa súčasťou prachu (Bornehag et al. 2005, Kolarik et al. 2008) a vnútorného ovzdušia (Adibi et al. 2008), odkiaľ sa môžu inhalovať. Najfrekvencovanejším ftalátom vnútorného prostredia budov je di-2-etylhexyl ftalát (DEHP) (Schettler 2006). Okrem DEHP medzi frekvencované ftaláty vnútorného prostredia patria najmä butylbenzyl ftalát (BBzP), dibutyl ftalát (DBP), diizobutyl ftalát (DiBP) a dietyl ftalát (DEP). Za najväčšie zdroje sú pokladané podlahoviny z PVC (Bornehag et al. 2005) a čistiace a leštiace prostriedky na nábytok (Kolarik et al. 2008).

Ďalšou možnosťou prenikania ftaláty do ľudského organizmu je ich ingescia, a to najmä prostredníctvom potravy, kam sa ftaláty dostávajú predovšetkým z rôznych obalových materiálov využívaných v potravinárskom priemysle (Page a Lacroix 1995; Petersen a Breindahl 2000; US FDA 2000, 2002). Tsumura et al. (2003) uvádzajú významné rozdiely v nameraných hodnotách

ftalátov pri rôznych spôsoboch prípravy jedál najmä použitím rukavíc z PVC. Viaceré štúdie (Casaujana a Laporte 2003) a DEHP (Biscardi et al. 2003, Casaujana a Laporte 2003, Schmid et al. 2008) potvrdzujú prítomnosť ftalátov DEP aj v nápojoch balených v PET fľašiach. Obsah DBP, DiBP bol potvrdený v nápojoch v PET fľašiach, aj keď nebol jednoznačne preukázaný jeho pôvod (Mounturi et al. 2008). Osobitnou alternatívou sú orálne aktivity kojencov a batoliat, ako používanie cumlíkov, cmúľanie hračiek a rôznych predmetov (Becker et al. 2004, Wormuth et al. 2006, Koch et al. 2007).

Tretím bežným spôsobom príjmu ftalátov do organizmu je dermálny kontakt. Ten sa uskutočňuje hlavne prostredníctvom kozmetiky, v ktorej sú ftaláty prítomné najmä ako súčasť rozpúšťadiel napr. v parfumoch, krémoch a pod. Taktiež sa môžu nachádzať v mydlách, šampónoch, ústnych vodách a pod., kam sa môžu dostať z obalových materiálov (ATSDR 1995, 2001, David et al. 2001, Wormuth et al. 2006).

Špecifický druh expozície predstavuje zdravotnícky materiál, keď používanie jednorázového plastového materiálu pri transfúzií krvi, plastových katétrov, inhalátorov, ale aj obalových materiálov niektorých liekov vedie k zvýšenej expozícii ftalátmi (Koch et al. 2006).

Miera vystavenia ftalátom sa u rôznych skupín ľudí môže líšiť. Pozorované sa rozdiely v závislosti od veku, keď u malých detí (dojčatá, batolátá) je tendencia zvýšenej expozície ftalátom ako u starších vekových skupín a dospelých (Becker et al. 2004, Wormuth et al. 2006, Koch et al. 2007). Materské mlieko je hlavným prvkom výživy dojčiat. Rôzne štúdie (Latini et al. 2003a, Main et al. 2006) poukazujú na to, že jeho kontaminácia ftalátmi je v ranných štádiách vývinu jednou z hlavných foriem expozície ftalátom. Wormuth et al. (2006) uvádzajú ako zdroj zvýšeného príjmu ftalátov do organizmu u kojencov a batoliat orálny kontakt s hračkami vyrobených zo zmäkčovaných materiálov z PVC a ingescie vnútorným prachom a potravou. Frekventované používanie detských krémov, púdrov a šampónov je ďalším vysvetlením zvýšenej expozície ftalátom v tejto vekovej skupine (Sathyanarayana et al. 2008). Spektrum konkrétnych ftalátov sa však postupom času mení. V EÚ sa od roku 1999 DEHP nepoužíva pri výrobe hračiek pre deti do troch rokov a od roku 2005 je zakázané používať tento druh ftalátu pri výrobe akýchkoľvek hračiek (Kavlock et al. 2006). V dospeljej populácii predstavujú najväčšie rozdiely v expozícii ftalátom pracovné prostredie a celkový životný štýl (Wormuth et al. 2006).

Po expozícii sú ftaláty v ľudskom organizme rýchlo metabolizované (niekoľko hodín až dní) a vylučované prevažne močom alebo stolicou (ATSDR 1995, 2001). Ich metabolizmus prebieha v dvoch krokoch biotransformácie. V prvom kroku sa ftaláty hydrolyzujú na príslušné monoestery a následne môžu tiež vstúpiť do oxidačných reakcií prostredníctvom cytochrómu P450. V druhom kroku dochádza pri menej hydrofilných ftalátoch ku konjugácii s kyselinou glukurónovou a k ich vylúčeniu z tela (Silva et al. 2003). Vzhľadom na tento fakt, ako aj na riziko kontaminácie vzoriek ftalátmi pri ich manipulácii, je najbežnejším spôsobom analýzy biologických vzoriek vyhodnotenie koncentrácie metabolitov ftalátov vo vzorkách moču alebo krvi.

Vplyv na reprodukciu

V súčasnosti sa čoraz častejšie stretávame s poruchami reprodukčnej sústavy. V súvislosti s týmito poruchami sa okrem geneticky vrodených vývojových chýb čoraz viac dostávajú do popredia aj faktory prostredia, ktoré vplyvajú či už na vývin reprodukčnej sústavy, alebo na jej funkčnosť.

Ftaláty sú jednou z najviac študovaných skupín látok znečisťujúcich prostredie v súvislosti s reprodukčnou sústavou mužov. Uskutočnilo sa množstvo experimentov najmä na hlodavcoch, ktoré preukázali zníženie hladiny fetálneho testosterónu na základe ovplyvnenia funkcie Leydigových buniek, hypospadiu, malformácie nadsemenníka, semenotvorných kanálikov, prostaty alebo kryptorchizmus (Akingbemi et al. 2004, Borch et al. 2004, Foster et al. 2006). Lee et al. (2007) potvrdili skrátenie anogenitálnej vzdialenosti, ktorá predstavuje významný marker antiandrogénneho vplyvu u jedincov vystavených expozícii ftalátom (DEHP, DBP, BBP DiNP - diisononyl ftalát, DiDP - diisodecyl ftalát). Tieto abnormality vo vývine samčej pohlavnej sústavy

sa v súčasnosti definujú ako „*phthalate syndrome*,“ – syndróm ftalátov (Gray et al. 2006). Pri štúdiách uskutočnených na ľudskej populácii uvádzajú Swan (2008) a Huang et al. (2009) súvislosť medzi skrátením anogenitálnej vzdialenosti u novonarodených chlapcov a hladinou metabolitov DEHP vo vzorkách moču matiek odobraných a analyzovaných v priebehu gravidity. Main et al. (2006) zistili súvislosť medzi hladinou pohlavných hormónov v krvnom sére u 1- až 3-mesačných chlapcov a hladinou ftalátov v materskom mlieku. Zvýšená prítomnosť monoetylftalátu (MEP) a monobutylftalátu (MBP) korelovala so zvýšenou hladinou väzbového globulínu pre pohlavné hormóny, monoizononyl ftalát (MiNP) koreloval so zvýšenou hladinou luteinizačného hormónu LH a znížená hladina testosterónu bola asociovaná so zvýšenou koncentráciou MBP v materskom mlieku. U dospelých mužov sa zvýšená hladina MBP v krvnom sére pozitívne asociovala s hladinou inhibínu B, naopak so zvýšenou hladinou monobenzyl ftalátu (MBzP) sa spájal pokles folikulystimulujúceho hormónu FSH (Duty et al. 2005). Podľa práce Hausera et al. (2005) majú ftaláty (MBP a MBzP) vplyv na zníženú motilitu spermií, avšak metabolity DEHP neboli v tejto práci spojené s podobnými nepriaznivými účinkami. Naproti tomu v práci Panta et al. (2008) sa práve metabolity DEHP asociovali so zníženou motilitou spermií. Hoci výsledky týchto prác nadväzujú na štúdie u živočíchov, kde bol potvrdený nepriaznivý účinok MBP, MBzP aj metabolitov DEHP na produkciu a celkovú kvalitu spermií, dáta prezentované v štúdiách na ľudskej populácii nie sú také jednoznačné. Predpokladanou príčinou týchto zistení je fakt, že doterajší výskum sa zameriaval najmä na mužov navštevujúcich kliniky pre liečenie neplodnosti, a chýbajú v ňom výsledky bežnej populácie. Výskum sa však nezameriava len na mužov. Reddy et al. (2006) sa venujú možnému vplyvu ftalátov na vznik endometriózy u žien. Latini et al. (2003b) uvádzajú zvýšenú koncentráciu metabolitov DEHP v pupočníkovej krvi, ktorá bola spojená s predčasnými pôrodmi. Predpokladá sa možný vplyv DEHP na vznik vnútromaternicového zápalu. DEP, DBP a DEHP sa v ďalšej štúdií (Colon et al. 2000) dostali do súvislosti s predčasným telarché.

Okrem prezentovaného vplyvu ftalátov na hormonálnu reguláciu pohlavnej sústavy človeka sa tiež predpokladá účinok týchto látok na hormóny štítnej žľazy. Meeker, Calafat a Hauser (2007) uvádzajú pozitívnu koreláciu medzi zvýšenou koncentráciou metabolitov DEHP v moči človeka a znížením hladiny tyroidných hormónov. Toto však bola doteraz jediná štúdia týkajúca sa hormónov štítnej žľazy v súvislosti s expozíciou ftalátom u človeka.

Vplyv na telesnú stavbu

Ďalšie práce sa zaoberajú možným vplyvom ftalátov na rozvoj obezity, porovnávaním hladiny metabolitov ftalátov v moči človeka s BMI a obvodom pásu. Stalhnut et al. (2007) potvrdili asociáciu medzi koncentráciou ftalátov v moči a BMI u mužskej populácie, táto sa však prejavovala len pri nižších koncentráciách. Prezentujú aj možný vplyv ftalátov na rozvoj inzulínovej rezistencie. Hatch et al. (2008) uvádzajú vyššiu koncentráciu ftalátov v moči žien, u mužov však bola preukázaná silnejšia väzba medzi koncentráciou ftalátov vo vzorkách moču a zvýšeným BMI. U žien sa dokonca u dvoch metabolitov (MBzP, MEHP) uvádzala negatívna korelácia s BMI. Pri hodnotení vplyvu ftalátov na telesnú stavbu je potrebné zvažovať možný vplyv týchto látok aj na hormóny štítnej žľazy. Môže ísť o súvis s vplyvom ftalátov na hladinu pohlavných hormónov, predovšetkým testosterónu, ktorý má tiež vplyv na rozvoj telesnej konštitúcie. Zvýšená koncentrácia testosterónu u žien bola asociovaná s vyšším BMI a rizikom metabolického syndrómu (Cooke et al. 2004).

Vplyv na dýchaciu sústavu

Jedným z ďalších závažných zdravotných problémov súčasnej populácie sú obštrukčné poruchy dýchacej sústavy ako astma a chronická obštrukčná porucha pľúc. Podľa viacerých prác môžu ftaláty zohrávať úlohu pri vzniku a rozvoji týchto ochorení. Už v 70-tych a 80-tych rokoch 20. storočia sa objavili prvé štúdie zaoberajúce sa respiračnými syndrómami u pracovníkov vystavených výparom z materiálov z PVC. Polakoff et al. (1975) publikovali prvú štúdiu o rozvoji respiračných symptómov u pracovníkov baliacich mäso. Pracovníci vystavení pyrolýze baliaceho

materiálu z PVC vykazovali v porovnaní s kontrolnou skupinou väčší výskyt symptómov charakterizujúcich ochorenia dýchacej sústavy, ako sú kašeľ, hlien, nádcha a astma. Exponovaná skupina tiež preukázala relatívny pokles hodnôt úsilného výdychu za prvú sekundu (FEV_1) po pracovnej zmene (Falk a Portnoy 1976). Nielsen et al. (1989) zistili v porovnaní s kontrolnou skupinou zvýšený výskyt astmy, rinitídy a respiračných symptómov u pracovníkov vystavených tepelne degradovaným materiálom z PVC a esterom kyseliny ftalovej. Ďalšie štúdie sa zamerali na objasnenie úlohy podlahových krytín z materiálov z PVC na rozvoj astmy, alergií a podobných zdravotných problémov. Norbäck et al. (2000) zisťovali prítomnosť symptómov spojených s astmou u pracovníkov v nemocniciach, kde boli prítomné podlahové krytiny z PVC, ktoré vykazovali známky degradácie a uvoľňovania DEHP indikované vizuálne, ako aj meraním prítomnosti 2-etyl-1-hexanolu (produkt hydrolýzy DEHP) v ovzduší. U exponovaných pracovníkov bolo vyššie riziko výskytu týchto symptómov ako u pracovníkov kontrolnej skupiny. Tuomainen et al. (2004) uvádzajú pri opakovanom prieskume v kancelárskych priestoroch s poškodenými podlahovinami z PVC a prítomným 2-etyl-1-hexanolom znížený výskyt respiračných symptómov štyri roky po odstránení rizikových materiálov. V práci Kolenu et al. (2012) bolo až v 20 % prípadov zaznamenané zníženie hodnôt dynamických pľúcnych parametrov naznačujúcich obštrukcie dýchacích ciest u pracovníkov komunálnych služieb podliehajúcich zvýšenej expozícii ftalátom. Presné chemické analýzy vzoriek moču získaných v realizovanom výskume sú v stave vyhodnocovania.

V epidemiologických štúdiách je v centre pozornosti možný vplyv ftalátov prítomných v životnom prostredí (vnútorné prostredie budov) človeka na rozvoj symptómov spojených s obštrukciami dýchacích ciest. Podľa Jaakkola et al. (1999) a Oieho et al. (1999) prítomnosť materiálov z PVC zvyšuje riziko vzniku bronchiálnych obštrukcií u malých detí. Na túto prácu nadviazali ďalšie prierezové štúdie vo Švédsku, Rusku a Fínsku, ktoré potvrdili pôvodné zistenia, že prítomnosť materiálov z PVC v podlahových a stenových obkladoch je asociovaná s týmito symptómami u detí (Jaakkola et al. 2000, 2004, Bornehag et al. 2005).

Štúdie vo Švédsku a v Bulharsku zistili vzťah medzi koncentráciou DEHP v prachu vo vnútri budov a astmou, dýchavičnosťou u detí, ktoré sa dlhodobo zdržiavali v týchto priestoroch (Bornehag et al. 2004, Kolarik et al. 2008). Väčšinou však ide o prierezové štúdie, čo redukuje reprodukovateľnosť výsledkov. Vo veľkom množstve týchto prác sa prítomnosť ftalátov zisťuje nepriamo prostredníctvom prítomnosti PVC materiálov v sledovaných priestoroch, čo neposkytuje presný prehľad o miere expozícii ftalátmi. Iba v dvoch štúdiách (Bornehag et al. 2004, Kolarik et al. 2008) sa dáta o prítomnosti ftalátov opierajú o chemickú analýzu vzoriek zozbieraných z miest predpokladanej expozície.

Iba v jednej práci sa v súvislosti s funkčnými parametrami dýchacej sústavy uvádza aj miera expozície prostredníctvom chemickej analýzy ftalátov v moči človeka. Pri porovnaní tejto hladiny sa zistil vzťah medzi hladinami MBP a poklesom vitálnej kapacity pľúc (VC), FEV_1 a maximálneho prietoku vzduchu pri výdychu (PEF). Zvýšená hladina MEP mala vplyv na zníženie VC a FEV_1 . Hladina MEHP však nebola asociovaná so žiadnou zmenou pľúcnych funkcií (Hoppin et al. 2004). Jaakkola et al. (2008) uvádzajú potrebu rozšírenia výskumu v tejto oblasti so zameraním sa na expozíciu ftalátmi v obytných priestoroch, ale aj na pracoviskách, a na monitorovanie migrácie ftalátov v závislosti od rôznych materiálov a stupňa ich degradácie, teploty či vlhkosti.

Záver

Využitie ftalátov v priemysle pri výrobe širokej palety produktov každodennej spotreby spôsobuje, že táto skupina látok sa stala neodmysliteľnou súčasťou životného prostredia človeka s pravdepodobným antropopatógeným dopadom na ľudské zdravie. V mnohých experimentálnych prácach realizovaných na živočíšnych modeloch sa potvrdili viaceré negatívne vplyvy na reprodukciu, najmä na pohlavnú sústavu samcov, ale taktiež na dýchaciu, tráviacu a endokrinnú sústavu. Niektoré z ftalátov sú definované ako potenciálne kancerogény. Vzhľadom na ich nízku akútnu toxicitu, krátky biologický polčas rozpadu a dlhodobú expozíciu na človeka, bolo v

minulosti problematické vyhodnotiť vplyv ftalátov na ľudské zdravie. V súčasnej dobe tento nedostatok eliminuje zavedenie vysoko účinných analytických metód. I napriek novým metódam nedosahujú v niektorých oblastiach vedecké práce jednoznačné výsledky a neposkytujú tak ucelený a exaktný obraz o možných rizikách vyplývajúcich z expozície touto skupinou látok. V budúcnosti je preto potrebné podrobnejšie monitorovanie obsahu ftalátov v jednotlivých zložkách prostredia, ako aj monitorovanie priamej expozície prostredníctvom chemických analýz biologických vzoriek (krv, moč) – so zámerom predikovať ich toxicitu a eliminovať ich dopad na ľudské zdravie.

Pod'akovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Výskum a vývoj pre projekt: Environmentálne aspekty urbanizovaného prostredia (kód ITMS 26220220110), spolufinancovaného zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja. Výskum bol podporený i z finančných zdrojov FPV UKF v Nitre (FCVV; UGA VII/50/2011 „Analýza vybraných somatometrických ukazovateľov a funkčných parametrov dýchacej sústavy“; UGA VII/31/2012 „Vplyv ftalátov na dynamické pľúcne parametre človeka“; UGA VII/47/2011 „Analýza moču vo vzťahu k respiračnému systému“, ako aj projektu VEGA 1/0042/12.

Literatúra

ADIBI, J. J., WHYATT, R. M., WILLIAMS, P. L., CALAFAT, A. M., CAMANN, D., HERRICK, R., NELSON, H., BHAT, H. K., PERERA, P. P., SILVA, M. J., HAUSER, R., 2008: Characterization of phthalate exposure among pregnant women assessed by repeat air and urine samples. *Environ. Health. Persp.*, 116:467-473.

AKINGBEMI, B. T., RE, G., KLINEFELTER G. R., ZIRKIN, B. R., HARDY, M. P., 2004: Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proceeding of National Academy of Sciences*, 101:775-780.

ATSDR, 1995: Toxicological profile for diethyl phthalate (DEP). Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR, 2001: Toxicological profile for di-n-butyl phthalate (DBP). Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

BECKER, K., SEIWERT, M., ANGERER, J., HEGER, W., KOCH, H. M., NAGORKA, R., ROSSKAMP, E., SEIFERT, B., 2004 : DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *Int. J. Hyg. Envir. Heal.*, 207:409-417

BISCARDI, D., MONARCA, S., DE FUSCO, R., 2003: Evaluation of the migration of mutagens/carcinogens from PET bottles into mineral water by Tradescantia/micronuclei test, Comet assay on leucocytes and GM/MS. *Sci. Total. Environ.*, 302:101-108

BORCH, J., DALGAARD, M., LADEFOGED, O., 2005: Early testicular effects in rats perinatally exposed to DEHP in combination with DEHA – apoptosis assessment and imunohistochemical studies. *Reprod. Toxicol.*, 19:517-525

BORNEHAG, C. G., LUNDGREN, B., WECHLER, C. J., SIGSGAARD, T., HAGERHED-ENGMAN, L., SUNDELL, J., 2005: Phthalates in indoor dust and their association with building characteristics. *Environ. Health. Persp.*, 113:1399-1404.

BORNEHAG, C. G., SUNDELL, J., HAGERHED-ENGMAN, L., SIGSGAARD T., JANSON S, ABERG N., 2005: Dampness' at home and its association with airway, nose, and skin symptoms among 10,851 preschool children in Sweden: a cross-sectional study. *Indoor. Air.* 15(10):48-55.

CASAUJANA, N., LACORTE, S., 2003: Presence and release of phthalic esters and other endocrine disrupting compounds in drinking water. *Chromatographia.*, 57:649-655.

COLON, I., CARO, D., BOURDNOY, C. J., ROSARIO, O., 2000: Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ. Health. Persp.*, 108:895-900.

DAVID, R. M., MCKEE, R. H., BUTALA, J. H., 2001: Esters of aromatic mono-, di-, and tricarboxylic acids, aromatic diacids and di-, tri- or polyalcohols. In: Bingham E, Cochrane B, Powell CH. (ed.): Patty's toxicology. New York, John Wiley and Sons, s. 635–932.

FALK H., PORTNOY B., 1976: Respiratory tract illness in meat wrappers. *JAMA.*, 235:915-917.

FOSTER, P. M. D., 2006: Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int. J. Androl.*, 29:140-147.

GRAY, L. E., WILSON, V. S., STOKER, T., LAMBRIGHT, C., FURR, J., NORIEGA, N., HOWDESHELL, K., ANKLEY, G.T., GUILLETTE, L., 2006: Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int. J. Androl.*, 29:96-104.

HATCH, E. E., NELSON, J. W., QURESHI, M. M., WEINBERG, J., MOORE, L. L., SINGER, M., WEBSTER, T. F., 2008: Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002. *Environ. Health. Perspect.*, 7:27.

HAUSER R., WILLIAMS, P., ALSTHUL, L., CALAFAT, A. M., 2005: Evidence of Interaction between Polychlorinated Biphenyls and Phthalates in Relation to Human Sperm Motility. *Environ. Health. Perspect.*, 113:425-430.

HOPPIN, J. A., ULMER, R., LONDON, S. J., 2004 : Phthalate exposure and pulmonary function. *Environ. health. persp.*, 112:571-574.

JAAKKOLA, J. J. K., OIE, L., NAFSTAD, P., BOTTEN, G., SAMUELSEN, S. O., MAGNUS, P., 1999: Surface materials in the home and development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am. J. Public. Health.*, 84:188-192.

JAAKKOLA, J. J. K., PARISE, H., LEBEDEVA, N. I., SPENGLER, J. D., 2004: Asthma, wheezing and allergies in Russian schoolchildren in relation to new surface materials in the home. *Am. J. Public. Health.*, 94:560-562.

JAAKKOLA, J. J. K., VERKASALO, P. A., JAAKKOLA, N., 2000: Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children. *Am. J. Public. Health.*, 90:560-562.

KAVLOCK, R., BARR, D., BOEKELHEIDE, K., BRESLIN, W., BREYSSE, P., CHAPIN, R., GAIDO, K., HODGSON, E., MARCUS, M., SHEA, K., WILLIAMS, P., 2006: NTP-CERHR Expert Panel update on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reprod. Toxicol.*, 22:291-399.

KOCH, H. M., ANGERER, J., 2007: Di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine after a single oral dose of deuterium-labelled DINP. *Int. J. Hyg. Envir. Heal.*, 210:9-19.

KOCH, H. M., BECKER, K., WITTASSEK, M., SEIWERT, M., ANGERER, J., KOLOSSA-GEHRING, M., 2007: Di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate: urinary metabolite levels and estimated daily intakes—pilot study for the German Environmental Survey on children. *J. Exp. Sci. Environ. Ecol.* 17:378–387.

KOLARIK, B., NAYDENOV, K., LARSSON, M., BORNEHAG, C. G., SUNDELL, J., 2008: The association between phthalates in dust and allergic diseases among bulgarian children. *Environ. Health. Persp.*, 116:98-103.

KOLENA, B., PILKA, T., BARTEKOVÁ, A., VONDRÁKOVÁ, M., PETROVIČOVÁ, I., 2012: Analýza dynamických pľúcnych parametrov v skupine probandov pracujúcich v špecifickom type pracovného prostredia. *Česká antropologie*, 62(1):20-23.

LATINI, G., DE FELICE, C., DEL VECCHIO, A., 2003a: Lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate. *Pediatr. Res.*, 54:84-88.

LATINI, G., DEFELICE, C., PRESTA, G., 2003: In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ. Health. Perspect.*, 111:1783–5.

LEE, B. M., KOO, H. J., 2007: Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. *J. Tox. Environ. Health.*, Part A, 70:1365-1370.

- MAIN, K. M., 2006: Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ. Health Persp.*, 114:270-276.
- MOUNTURI, P., JOVER, E., MORGANTINI, M., BAYONA, J. M., TRIASSI, M., 2008: Assessing human exposure to phthalic acid and phthalate esters from mineral water stored in polyethylene terephthalate and glass bottles. *Food. Addit. Contam.*, 25:511-518.
- NIELSEN, J., FAHRAEUS, C., BENSRYD, I., AKESSON, B., WELINDER, H., LINDEN, K., 1989: Small airways function in workers processing polyvinylchloride. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 61(7):427-430.
- NORBACK, D., WIESLANDER, G, NORDSTROM, K., WALINDER, R., 2000: Asthma symptoms in relation to measured building dampness in upper concrete floor construction, and 2-ethyl-1-hexanol in indoor air. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 4(11):1016-1025.
- ØIE, L., NAFSTAD, P., BOTTEN, G., JAAKKOLA, J. J. K., 1999: Ventilation in the homes and bronchial obstruction in young children. *Epidemiol.*, 110:294-299.
- PAGE, B. D., LACROIX, G. M., 1995: The occurrence of phthalate ester and di-2-ethylhexyl adipate plasticizers in Canadian packaging and food sampled in 1985–1989: a survey. *Food. Addit. Contam.* 12,:129-151.
- PANT, N., SHUKLA, M., PATEL, K. D., SHUKLA, Y., MATHUR, N., GUPTA, Y. K., 2008: Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 231:112-6.
- PETERSEN, J. H., BREND AHL, T., 2000: Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food. Addit. Contam.*, 17:133-141.
- POLAKOFF, P. L., LAPP, N. L., REGER, R., 1975: Polyvinyl chloride pyrolysis products. A potential cause for respiratory impairment. *Arch. Environ. Health.*, 30(6):269-271.
- REDDY, U. M., KO, C. W., WILLINGER, M., 2006: Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am. J. Obstent. Gynecol.*, 195(3):764-770.
- SATHYANARAYANA, S., KARR, C. J., LOZANO, P., BROWN, E., CALAFAT, A. M., LIU, F., SWAN, S. H., 2008: Baby Care Products: Possible Sources of Infant Phthalate Exposure. *Pediatrics.*, 121:206-268.
- SCHETTLER, T., 2006: Human exposure to phthalates via consumer products. *Int. J. Androl.*, 29:134-139
- SCHMIDT, P., KOHLER, M., MEIERHOFER, R., LUZI, S., WEGELIN, M., 2008: Does the reuse of PET bottles during solar water disinfection pose a health risk due to the migration of plasticizers and another chemicals into the water? *Water. Res.*, 42:5054-5060.
- SILVA, M. J., BARR, D. B., REIDY, J. A., 2003: Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. *Arch. Toxicol.*, 77:561-567.
- STALHNUT, R. W, WIJNGAARDEN, E., DYE, T. D., COOK, S., SWAN, S. H. 2007: Concentration of urinary phthalate metabolites are asociated with increased waist circumference and insuline resistance in adult U.S. males. *Environ. Health. Perspect.*, 115:6.
- STANLEY, M. K., ROBILLARD, K. A., STAPLES, CH. A. 2003: Introduction. In: *Handbook of Enviromental Chemistry*, 3Q:1-7.
- SWAN, S. H., 2008: Enviromental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and another health endpoints in humans. *Environ. Res.*, 105:177-184.
- TSUMURA, Y., ISHIMITSU, S., SAITO, I., SAKAI, H., TSUCHIDA, Y., TONGAI, Y., 2003: Estimated daily intake of plasticizers in 1-week duplicate diet samples following regulation of DEHP-containing PVC gloves in Japan. *Food Additives and Contaminants.* 20:317-334.
- TUOMAINEN, A., MARKKU, S., SIEPPI, A., 2004. Indoor air quality and health problems associated with damp floor coverings. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 77:22-226.
- US FDA (US Food and Drug Administration), Indirect food additives: adhesives and components of coatings adhesives. 2000. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=175&showFR=1> Online. Available: 21 July 2012.

US FDA (US Food and Drug Administration): Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP)Release from Medical Devices. 2002. Online. Available: <http://www.fda.gov/cdrh/ost/dehp-pvc.pdf>. 21 July 2012.

WORMUTH, M., SCHERINGER, M., VOLLENWEIDER M., HUNGERBUHLER, K., 2006: What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal.* 26:803-824.