



Kwas heptadekafluorooktanosulfonowy – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Heptadecafluorooctanesulfonic acid – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

AGNIESZKA KLIMECKA

<https://orcid.org/0000-0001-8469-9557>

agnieszka.klimecka@imp.lodz.pl

DOROTA SZCZĘSNA

<https://orcid.org/0000-0003-0959-811X>

JOANNA JUREWICZ

<https://orcid.org/0000-0001-9645-0134>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS	0,02 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
Repr. 1B (Ft)	substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, kategoria 1B
Carc. 2	substancja rakotwórcza kategorii 2

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.09.2024 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 25.03.2026 r.

Streszczenie

Kwas heptadekafluorooktanosulfonowy (kwas perfluorooktanosulfonowy, PFOS) jest syntetycznym związkiem fluororganicznym należącym do grupy związków perfluoroalkilowych i polifluoroalkilowych (PFAS). PFOS posiada zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej zgodnie z rozporządzeniem CLP i jest sklasyfikowany m.in. jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, kategoria 1B, ze zwrotem H360D – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki. W Polsce dotychczas nie określono wartości NDS dla PFOS. Prace w tym zakresie podjęto ze względu na potwierdzone w literaturze szkodliwe działanie tego związku na rozrodczość, w szczególności jego działanie fetotoksyczne. PFOS do 2025 r.

¹ Wartość NDS kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego została w dniu 25.03.2026 r. przyjęta na 113. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 129) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr III.PN.04. pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

mógł być stosowany jako filtr mgły olejowej w niedekoracyjnym, twardym chromowaniu(VI) galwanicznym w układach zamkniętych. Ponadto wykazywał zastosowania wynikające z jego właściwości powierzchniowych – stosowano go m.in. do powlekania tekstyliów i papieru, jako składnik wosków oraz jako półprodukt w syntezie innych związków chemicznych. Za podstawę wyprowadzenia wartości NDS przyjęto dawkę 0,15 mg/kg mc./dzień. Dawka ta została uznana za wartość NOAEL dla skutków nienowotworowych w wątrobie oraz toksyczności ogólnoustrojowej u małp narażonych na PFOS drogą pokarmową. Zaproponowano wartość NDS na poziomie 0,02 mg/m³. PFOS charakteryzuje się bardzo niską prężnością par, dlatego narażenie na ten związek występuje wyłącznie w postaci pyłów lub aerozoli jego roztworów. Nie ma podstaw do ustalenia najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) ani dopuszczalnej wartości w materiale biologicznym (DSB). Ze względu na właściwości oraz działanie PFOS proponuje się przypisanie następujących notacji: „skóra”, Repr. 1B (Ft) oraz Carc. 2. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia związane ze zdrowiem oraz bezpieczeństwem i higieną pracy, będące przedmiotem badań w obszarze nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: kwas heptadekafluorooktanosulfonowy, PFOS, toksyczność, środowisko pracy, narażenie zawodowe, NDS.

Abstract

Heptadecafluorooctanesulfonic acid (perfluorooctanesulfonic acid, PFOS) is a synthetic organofluorine compound belonging to the group of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). PFOS has a harmonised classification in the European Union under the CLP Regulation and is classified, among others, as a reproductive toxicant, Category 1B, with the hazard statement H360D – may damage the unborn child. In Poland, no occupational exposure limit value (NDS) has been established for PFOS. The research was undertaken due to the harmful effects of this compound on reproduction, as confirmed in the literature, particularly its fetotoxic effects. Until 2025, PFOS could be used as an oil mist filter in non-decorative hard chromium(VI) electroplating in closed systems. In addition, it found applications based on its surface-active properties – it was used, for example, to coat textiles and paper, as a component in waxes, and as an intermediate in the synthesis of other chemical compounds. The basis for deriving the occupational exposure limit value (NDS) was a dose of 0.15 mg/kg bw/day. This dose was considered the NOAEL for non-neoplastic liver effects and systemic toxicity in monkeys following oral exposure to PFOS. An occupational exposure limit (NDS) of 0.02 mg/m³ was proposed. PFOS is characterised by a low estimated vapour pressure; therefore, exposure to this compound occurs exclusively in the form of dust or aerosols of its solutions. There is no basis for establishing a short-term exposure limit (NDSCh), a ceiling limit value (NDSP), or a biological exposure limit (DSB). Due to its properties and toxicological profile, the following notations are proposed for PFOS: “skin”, Repr. 1B (Ft), and Carc. 2. The scope of the article covers issues related to health and occupational safety and hygiene, which are the subject of research in the fields of health sciences and environmental engineering.

Keywords: heptadecafluorooctanesulfonic acid, PFOS, toxicity, work environment, occupational exposure, occupational exposure limit (OEL).

Adres do korespondencji/Contact details: Agnieszka Klimecka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera 91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, e-mail: agnieszka.klimecka@imp.lodz.pl

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

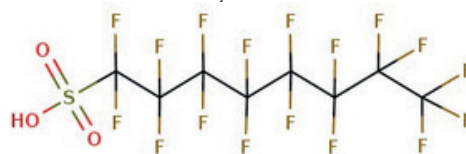
Ogólna charakterystyka substancji

Kwas heptadekafluorooktanosulfonowy (kwas perfluorooktanosulfonowy, PFOS) jest syntetycznym związkiem fluoroorganicznym należącym do grupy związków per- i polifluoroalkilowych (PFAS). PFAS stanowią związki alifatyczne zawierające w łańcuchu co najmniej sześć atomów węgla, w których wszystkie atomy wodoru zostały zastąpione atomami fluoru, tworząc grupę perfluoroalkilową o ogólnym wzorze C_nF_{2n+1} – (dla PFOS

$n = 8$), (Buck i in. 2011; PubChem 2024). PFOS występuje w postaci ciała stałego o barwie od białawej do szarej (NTP 2022).

Ogólna charakterystyka PFOS (CAS 2024; ECHA 2024; HSDB 2024; PubChem 2024):

- wzór sumaryczny $C_8F_{17}SO_3H$
- wzór strukturalny



- nazwa IUPAC 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadecafluorooctane-1-sulfonic acid

- nazwa CAS perfluorooctanesulfonic acid
- numer CAS 1763-23-1
- numer indeksowy 607-624-00-8
- numer WE 217-179-8
- synonimy: PFOS; kwas heptadekafluorooktano-1-sulfonowy; kwas erfluorooktano-sulfonowy.

PFOS posiada zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej, określoną w tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r.

w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. L 353 z 31.12.2008 ze zm.). Pod numerem indeksowym 607-624-00-8 ujęto klasyfikację kwasu perfluorooktanosulfonowego oraz jego czterech soli: potasowej, dietanoloamoniowej, amonowej i litowej. Klasyfikację i oznakowanie przedstawiono w tabeli 1, natomiast piktogramy wskazujące rodzaj zagrożenia zaprezentowano na rycinie 1.

Tabela 1. Klasyfikacja i oznakowanie kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP)

Table 1. Classification and labelling of heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) according to Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (CLP)

Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie		Uwagi
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
Kwas perfluorooktanosulfonowy; kwas heptadekafluorooktano-1-sulfonowy	Carc. 2 Repr. 1B STOT RE 1 Acute Tox. 4* Acute Tox. 4* Lact. Aquatic Chronic 2	H351 H360D*** H372** H332 H302 H362 H411	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H351 H360D*** H372** H332 H302 H362 H411	

Objaśnienia:

Acute Tox. 4	Toksyczność ostra, kategoria 4.
Aquatic Chronic 2	Stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria 2.
Carc. 2	Rakotwórczość, kategoria 2.
Lact.	Działanie szkodliwe na rozrodczość, wpływ na laktację lub szkodliwe oddziaływanie na dzieci karmione piersią.
Repr. 1B	Działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria 1B.
STOT RE 1	Działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie, kategoria 1.
H351	Podejrzewa się, że powoduje raka.
H360D	Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.
H302	Działa szkodliwie po połknięciu.
H332	Działa szkodliwie w następstwie wdychania.
H362	Może działać szkodliwie na dzieci karmione piersią.
H372	Powoduje uszkodzenie narządów poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie.
H411	Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.
Dgr	<i>Danger</i> – hasło ostrzegawcze „Niebezpieczeństwo”.
*	Minimum klasyfikacji dla danej kategorii.
**	Droga narażenia nie może zostać wykluczona.
***	W celu uniknięcia pominięcia informacji dotyczących płodności i wpływu na rozwój, na mocy dyrektywy 67/548/EWG przetłumaczono klasyfikację wyłącznie dla skutków ujętych w tej dyrektywie.



GHS08



GHS07



GHS09

Rycina 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)

Figure 1. Pictograms specified in the annex to Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) have a black symbol on a white background with a red border (Regulation of the European Parliament and of the Council No 1272/2008)

Właściwości fizykochemiczne

PFOS jest ciałem stałym (proszkiem) o barwie od białawej do szarej (NTP 2022). Pomimo rozpoznań i znaczenia związków z grupy PFAS dostępnych jest niewiele danych dotyczących właściwości fizykochemicznych, a część wartości nie występuje w piśmiennictwie. Ponadto podstawowe zależności termodynamiczne między raportowanymi właściwościami często nie są spełnione ze względu na błędy oraz niespójności w pomiarach eksperymentalnych i przewidywaniach opartych na modelach (Kim i in. 2015).

Właściwości fizykochemiczne PFOS (3M Company 2021; ATSDR 2021; EPA 2024; Kim i in. 2015; NTP 2022; OECD 1992; OECD 2002; PubChem 2024; Wee i Aris 2023):

- masa molowa 500,1 g/mol
- temperatura topnienia 90°C
- temperatura wrzenia 249°C
- temperatura zapłonu brak danych
- temperatura samozapłonu brak danych
- gęstość (w temp. 20°C) 1,84 g/cm³ (szacowana)
- gęstość par nasyconych względem powietrza (gęstość powietrza = 1) brak danych
- wartość pH brak danych
- współczynnik podziału oktanol-woda ($\log K_{ow}$) -1,08 (3M Company; 2021); niemożliwy do ustalenia (MAK Commission 2015)
- prężność par: od 3,31·10⁻⁴ Pa (2,48·10⁶ mm Hg) do 0,26 Pa (2,00·10⁻³ mm Hg) w temp. 25°C; 0,087 Pa (6,53·10⁻⁴ mmHg) w temp. 20°C (3M Company (2021))
- rozpuszczalność w wodzie (w temp. 24 ÷ 25°C) 680 mg/l
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach 56 mg/l w oktanolu
- lepkość brak danych
- współczynnik załamania światła brak danych

- napięcie powierzchniowe brak danych
- biodegradacja w wodzie niebiodegradowalny (0%; OECD 301C; (MITI-I), 28 dni)
- współczynniki przeliczeniowe (25°C, 1013 hPa): 1 ppm = 20,45 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,049 ppm.

Niektóre z powyższych wartości oszacowano metodami modelowania, ponieważ brakowało danych pochodzących z eksperymentów. Część parametrów jest trudna do określenia przy użyciu standardowych metod badawczych ze względu na powierzchniowo czynne właściwości PFOS. Przykładem jest współczynnik podziału oktanol-woda ($\log K_{ow}$) – PFOS tworzy emulgowaną warstwę między oktanołem a wodą, co utrudnia jego wyznaczenie przy zastosowaniu tradycyjnych technik badawczych, takich jak metoda wstrząsania kolby czy technika powolnego mieszania. Obliczone przy użyciu różnych modeli wartości $\log K_{ow}$ różnią się na tyle, że nie można ich uznać za prawdziwe (ATSDR 2021; OECD 2002; PubChem 2024).

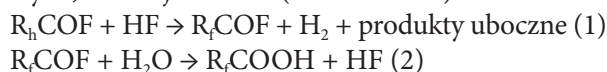
Dane dotyczące prężności par PFOS dostępne w piśmiennictwie nie są spójne – spośród wszystkich właściwości fizykochemicznych to właśnie wartości prężności par wykazują największe rozbieżności. Może to wynikać także z konieczności zastosowania modeli do ich oszacowania, ze względu na trudności w oznaczeniu eksperymentalnym. Na podstawie współczynnika podziału woda-powietrze, wyznaczonego dla PFOS na poziomie < 2·10⁻⁶ Pa·m³/mol, związek ten uznano za nielotny w roztworach wodnych. Wynika to z jego zdolności do tworzenia jonów. PFOS jest zatem substancją o bardzo niskiej i prawdopodobnie pomijalnej lotności (OECD 2002).

PFOS, podobnie jak wszystkie związki z grupy PFAS, jest bardzo stabilny dzięki sile wiązań węgiel-fluor, które charakteryzują się wysoką energią i silną polaryzacją, obecności trzech par elektronowych otaczających każdy atom fluoru oraz ekranowaniu atomów węgla przez atomy fluoru (ATSDR 2021). W związku z tym związki z tej grupy są niepalne oraz odporne na degradację pod wpływem kwasów, zasad, utleniaczy, procesów fotolitycznych, działania drobnoustrojów i procesów metabolicznych (Kim i in. 2015).

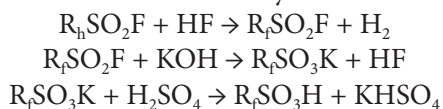
Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymywanie

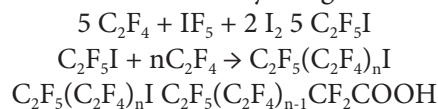
Związki perfluoroalkilowe produkowano na skalę przemysłową metodami takimi jak elektrochemiczne fluorowanie (ECF, ang. *electrochemical fluorination*), utlenianie jodku fluorotelomeru, utlenianie olefiny fluorotelomeru oraz karboksylacja jodku fluorotelomeru. Podczas procesu ECF szkielek fluoru acylu lub sulfonylu rozpuszcza się w wodnym roztworze fluorowodoru. Następnie przez roztwór przepuszcza się prąd stały, co prowadzi do substytucji wszystkich atomów wodoru w łańcuchu cząsteczki organicznej atomami fluoru (równanie 1). Fluorki perfluoroacylowe wytworzone w procesie ECF ulegają hydrolizie do kwasów perfluorokarboksylowych (równanie 2) i są oddzielane metodą destylacji. Metoda ta była szeroko wykorzystywana w produkcji związków perfluorooklikosulfonowych, takich jak PFOS (ATSDR 2021).



Fluorki perfluoroalkilosulfonylu otrzymane w procesie ECF poddaje się hydrolizie w warunkach zasadowych w celu otrzymania ich soli. Następnie, po zakwaszeniu i destylacji, uzyskuje się bezwodny kwas perfluoroalkilosulfonowy.



Proces utleniania jodku fluorotelomeru został opracowany przez firmę DuPont. Pierwszym etapem tego procesu jest otrzymanie pentafluorojodetanu z tetrafluoroetenu. Następnie do powstałego produktu dodaje się tetrafluoroeten w odpowiednim stosunku molowym, aby otrzymać pożądaną długość łańcucha. Ostatnim etapem jest utlenienie produktu do kwasu karboksylowego.



Substratem do otrzymywania PFOS i jego pochodnych jest fluorek perfluorooktanosulfonylu (POSF). POSF otrzymuje się również w procesie ECF, w którym prąd elektryczny przepuszcza się przez roztwór bezwodnego fluorowodoru oraz organiczny surowiec – fluorek 1-oktanosulfonylu. W procesie atomy wodoru w surowcu organicznym zostają zastąpione atomami fluoru, co prowadzi do

powstania wiązań węgiel-fluor. W procesie otrzymuje się 30 ÷ 45% nierozgałęzionego POSF, powstaje również mieszanina produktów ubocznych i zanieczyszczeń, w tym izomerów i homologów – zarówno o wyższych, jak i niższych prostych łańcuchach, fluorków perfluoroalkilowych o rozgałęzionych łańcuchach różnej długości, perfluoroalkanów i eterów o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, a także cykloeterów i innych produktów ubocznych (OECD 2002).

Zastosowanie

Zastosowania PFOS i innych związków perfluoroalkilowych wynikają z ich unikalnych właściwości powierzchniowych. Alkilowy „ogon” cząsteczki powoduje, że związki te wykazują właściwości hydrofobowe i oleofobowe. Dzięki tym właściwościom były szeroko stosowane w produkcji preparatów do powlekania powierzchni oraz w środkach ochronnych. Stosowano je głównie w środkach ochronnych, które zwiększały odporność na wodę, tłuszcz i zabrudzenia w przypadku opakowań papierowych i kartonowych, dywanów, wyrobów skórzanых i tekstyliów. Związki perfluoroalkilowe były również wykorzystywane w przemysłowych środkach powierzchniowo czynnych (surfaktantach), emulgatorach, środkach zwilżających i powłokach. Były również składnikiem pian gaśniczych, gdyż skutecznie gaszą płonące węglowodory. Związki perfluoroalkilowe ogółem wykorzystywano także jako substancje pomocnicze w produkcji fluoropolimerów, które następnie służyły jako powłoki zapobiegające przywieraniu naczyń kuchennych, membrany do oddychającej i wodoodpornej odzieży, składniki produktów higieny osobistej (m.in. nici dentystycznej, kosmetyków, filtrów przeciwsłonecznych), osłony przewodów elektrycznych, środki przeciwpożarowe oraz inne zastosowania (ATSDR 2021). Wiele zastosowań dotyczy pochodnych i soli PFOS. Są to polimery o dużej masie cząsteczkowej, w których PFOS stanowi jedynie ułamek całkowitej masy. Wykorzystywane są w różnych produktach, najczęściej w środkach do obróbki powierzchni, ochrony papieru oraz w chemikaliach użytkowych. Mniej niż 91 t PFOS i jego soli zostało skomercjalizowane jako gotowe produkty – większość wytwarzanego PFOS przekształcano do innych związków fluorowanych (3M Company 2000).

Największym światowym producentem PFOS i jego pochodnych była firma 3M. W maju 2000 r. firma 3M podjęła decyzję o zaprzestaniu

produkcji PFOS i jego pochodnych. Decyzję tę podjęto w porozumieniu z US EPA (Agencją Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych – *United States Environmental Protection Agency*) i uzasadniono danymi uzyskanymi przez firmę, które wykazały, że te związki są bardzo trwałe w środowisku, mają silną tendencję do gromadzenia się w tkankach ludzi i zwierząt oraz mogą w dłuższej perspektywie stanowić zagrożenie dla zdrowia ludzi i środowiska. EPA wsparła decyzję 3M dotyczącą stopniowego wycofywania PFOS oraz opracowania zamienników do końca 2000 r. (EPA 2000). Firma 3M zaprzestała produkcji i stosowania przeważającej większości pochodnych PFOS w ciągu około 2 lat od ogłoszenia wycofania, a do końca 2008 r. zakończyła wszelką produkcję oraz ostatnie istotne zastosowania tych związków (ATSDR 2021).

Chiny pozostają jednym z nielicznych produkujących i konsumujących zarówno PFOS, jak i kwas perfluorooktanowy (PFOA). Produkcja związków perfluoroalkilowych w Chinach wzrosła w związku z zaprzestaniem produkcji w krajach zachodnich. W 2001 r. w Chinach wyprodukowano ok. 30 t PFOS, a po zakończeniu produkcji przez firmę 3M produkcja tego związku w Chinach wzrosła do 91 t, 165 t i 247 t odpowiednio w 2004 r., 2005 r. i 2006 r. (ATSDR 2021).

Od 2010 r. w Unii Europejskiej zakazano wytwarzania, wprowadzania do obrotu i stosowania PFOS – zarówno w postaci samoistnej, jak i w preparatach czy jako składnika innych produktów. Zakaz ten wynika z rozporządzenia Komisji (UE) nr 757/2010 z dnia 24 sierpnia 2010 r., zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 850/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady dotyczące trwałych zanieczyszczeń organicznych w odniesieniu do załączników I i III (Dz. Urz. L 223 z 25.08.2010). W efekcie PFOS został włączony do załącznika I rozporządzenia (WE) nr 850/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29 kwietnia 2004 r., dotyczącego trwałych zanieczyszczeń organicznych i zmieniającego dyrektywę 79/117/EWG (Dz. Urz. L 158 z 30.04.2004 ze zm.).

Zakaz nie dotyczył PFOS obecnego w substancjach lub preparatach w stężeniu równym lub mniejszym niż 10 mg/kg (wagowo 0,001%). Drugim warunkiem, aby zakaz nie był stosowany, było stężenie PFOS w półproduktach, wyrobach lub ich częściach na poziomie niższym niż 0,1% masy, obliczanej w stosunku do masy strukturalnie lub mikro-

strukturalnie odrębnych części zawierających PFO. W przypadku wyrobów włókienniczych lub innych materiałów powlekanych ograniczenie to nie dotyczyło, jeśli gęstość PFOS wynosiła mniej niż 1 µg/m² powlekanego materiału. Dozwolona była również produkcja i wprowadzanie do obrotu PFOS w pięciu określonych zastosowaniach, pod warunkiem ograniczenia do minimum ilości uwalnianej do środowiska oraz przedstawiania co 4 lata Komisji przez państwa członkowskie sprawozdań z postępów w eliminowaniu PFOS. Dopuszczone zastosowania obejmowały środki zwilżające wykorzystywane w kontrolowanych systemach galwanizacji (do dnia 26 sierpnia 2015 r.), powłoki fotolitograficzne lub antyrefleksyjne stosowane w procesach fotolitograficznych, powłoki fotograficzne do filmów, papieru lub płyt drukowych, filtry mgły olejowej stosowane w niedekoracyjnym twardym chromowaniu (VI) galwanicznym w układach pętli zamkniętej oraz cieczy hydrauliczne wykorzystywane w lotnictwie.

Rozporządzenie (WE) nr 850/2004 przestało obowiązywać w 2019 r. i zostało uchylone przez rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 2019/1021 z dnia 20 czerwca 2019 r. w sprawie trwałych zanieczyszczeń organicznych (Dz. Urz. L 169 z 25.06.2019 ze zm.). Na mocy tego rozporządzenia PFOS oraz jego sole i związki pochodne również zostały umieszczone w załączniku I, czyli wśród substancji, których produkcja, wprowadzanie do obrotu i stosowanie w postaci samoistnej, w mieszaninach lub w wyrobach zostały zakazane. Jednocześnie wskazano dopuszczalne niezamierzone zanieczyszczenie śladowe: stężenie PFOS lub jego soli może wynosić do 0,025 mg/kg (wagowo 0,0000025%), natomiast suma stężeń wszystkich związków pochodnych PFOS nie może przekraczać 1 mg/kg (0,0001% wagowo). Warunek odstępstwa od zakazu dotyczący wyrobów lub półproduktów zawierających PFOS został sformułowany tak samo, jak w rozporządzeniu (WE) nr 850/2004. Jedno zastosowanie PFOS wskazano jako wyjątek od zakazu produkcji i wprowadzania do obrotu – w charakterze filtrów mgły olejowej stosowanych w niedekoracyjnym twardym chromowaniu (VI) galwanicznym w układach zamkniętych, pod warunkiem, że ilość uwalnianego do środowiska PFOS została ograniczona do minimum. Odstępstwo obowiązywało do 7 września 2025 r. Jednak w przypadku, gdy państwa członkowskie, w których stosowano PFOS, przedłożyły Komisji

do dnia 7 września 2024 r. sprawozdanie z postępów w eliminowaniu PFOS i uzasadniły dalszą konieczność jego stosowania, Komisja miała dokonać przeglądu konieczności przedłużenia odstępowstwa na okres nieprzekraczający pięciu lat, do dnia 7 września 2025 r. Informacje zgromadzone wówczas na poziomie państw członkowskich potwierdziły, że PFOS nie jest już stosowany do tych celów w Unii Europejskiej. W związku z tym odstępstwo zostało wykreślone w 2025 r. na mocy rozporządzenia delegowanego Komisji (UE) 2025/718 z dnia 14 kwietnia 2025 r., zmieniającego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/1021 w odniesieniu do kwasu perfluorooktanosulfonowego i jego pochodnych (Dz. Urz. L, 2025/718 z 27.06.2025).

PFOS został włączony do wyżej omówionych przepisów UE po jego wpisaniu do Konwencji Sztokholmskiej w 2009 r. Konwencja Sztokholmska w sprawie trwałych zanieczyszczeń organicznych jest globalnym traktatem mającym na celu ochronę zdrowia ludzi i środowiska przed substancjami chemicznymi, które pozostają w środowisku przez długi czas w stanie nienaruszonym, rozprzestrzeniają się geograficznie, gromadzą się w tkance tłuszczowej ludzi i dzikich zwierząt oraz mają szkodliwy wpływ na zdrowie człowieka lub środowisko. Narażenie na trwałe zanieczyszczenia organiczne (TZO) może prowadzić do poważnych skutków zdrowotnych, w tym do niektórych nowotworów, wad wrodzonych, dysfunkcji układu odpornościowego i rozrodczego, zwiększonej podatności na choroby oraz uszkodzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Ze względu na daleki zasięg rozprzestrzeniania się tych związków chemicznych, państwa działające samodzielnie nie są w stanie chronić swoich obywateli ani środowiska przed TZO. W odpowiedzi na ten globalny problem Konwencja Sztokholmska, przyjęta w 2001 r., która weszła w życie w 2004 r., wymaga od wszystkich stron podjęcia działań w celu wyeliminowania lub ograniczenia uwalniania TZO do środowiska (Stockholm Convention 2024a; 2024b).

Dla PFOS istniało ograniczenie dotyczące produkcji, wprowadzania do obrotu i stosowania, zawarte w załączniku XVII do rozporządzenia REACH (pozycja 53). Po wprowadzeniu tej substancji do rozporządzenia (WE) nr 850/2004 w 2010 r., ograniczenie zostało usunięte na mocy rozporządzenia Komisji (UE) nr 207/2011 z dnia

2 marca 2011 r., zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do załącznika XVII (pochodne pentabromowe eteru difenylowego i PFOS), (Dz. Urz. L 58 z 3.03.2011).

Narażenie zawodowe

Główny Inspektor Sanitarny nie dysponuje danymi dotyczącymi narażenia zawodowego na PFOS w Polsce, ponieważ nie istnieje możliwość ich zbierania dla substancji, które nie mają ustalonej wartości NDS. W 2020 r. do Polski zaimportowano PFOS i jego sole w łącznej ilości prawie 1,5 t. Polska nigdy nie produkowała PFOS (Otwarte Dane 2024).

PFOS jest wykorzystywany w Unii Europejskiej jedynie w kilku, ściśle ograniczonych zastosowaniach. Ze względu na jego trwałość w środowisku, narażenie może nadal występować w obszarach silnie zanieczyszczonych, np. w okolicach dawnych zakładów produkujących związki perfluorowane, skąd PFOS potencjalnie mógł uwalniać się do powietrza, wody i gleby wokół zakładu (ATSDR 2021). Związki z grupy PFAS mają zdolność do adsorpcji na cząstkach stałych obecnych w atmosferze, co prowadzi do ich transportu w powietrzu oraz do depozycji z wahaniem zależnymi od pory roku. Wdychanie pyłu w pomieszczeniach, całkowitego pyłu zawieszonego w powietrzu oraz spożycie wody pitnej stanowią główne drogi narażenia na PFAS wśród pracowników. PFOS występuje zarówno w fazie gazowej ($\leq 14,71 \text{ pg/m}^3$), jak i w aerozolu cząstek stałych ($0,52 \div 8,21 \text{ pg/m}^3$), a podział między fazą gazową i stałą zależy od warunków atmosferycznych, takich jak temperatura i ciśnienie powietrza. W związku z tym ludzie mogą być narażeni inhalacyjnie na PFOS w zakresie $0,30 \div 4,22 \text{ pg/kg mc./dzień}$ (Wee, Aris 2023).

W Centralnym Laboratorium Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (IMP) prowadzono badania stężeń związków z grupy PFAS w osoczu krwi u osób z populacji generalnej. W badaniu uczestniczyło 10 mężczyzn i 15 kobiet (średnia wieku mężczyzn 50 lat, średnia wieku kobiet 43 lata). U 5 osób stężenie PFOS we krwi mieściło się w przedziale $0 \div 0,10 \text{ ng/ml}$, u 6 osób w przedziale $0,11 \div 0,30 \text{ ng/ml}$, u 9 osób w przedziale $0,31 \div 0,50 \text{ ng/ml}$, a powyżej $0,51 \text{ ng/ml}$ u 5 osób (Smuga i in. 2022). Badania te są kontynuowane, a ich wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

W Centralnym Laboratorium Instytutu Medycyny Pracy opracowano również metodę oznaczania PFOS w powietrzu (Bonczarowska i in. 2025).

Liczbę osób narażonych na PFOS w Polsce w 2024 r., według danych z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki Lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym, Mutagennym lub Reprotoksycznym (CRCR), przedstawiono w tabeli 2.

Do osób narażonych zawodowo na PFOS zalicza się pracowników produkcyjnych w fabrykach wytwarzających związki perfluorowane lub produkty je zawierające, a także osoby, których czynności zawodowe wymagają częstego kontaktu z produktami zawierającymi ten związek. Należą do nich pracownicy zajmujący się konserwacją dywanów, strażacy, pracownicy firm gospodarki odpadami oraz osoby wykonujące profesjonalne woskowanie nart (ATSDR 2021; Lucas i in. 2023). Niektóre pianki gaśnicze zawierały związki perfluoroalkilowe, a stosowane w ich produkcji związki prekursorowe (np. fluorotelomery) mogą ulegać rozpadowi m.in. do PFOS. Z tego powodu strażacy również są uznawani za grupę zawodową narażoną na PFOS (ATSDR 2021; NTP 2022). Pracownicy zajmujący się woskowaniem nart są narażeni na PFOS ze względu na jego obecność w produktach do woskowania. Przy opracowywaniu scenariuszy narażenia dla swoich zakładów produkcyjnych firma 3M uwzględniła także jako osoby narażone na związki perfluorowane pracowników zajmujących się utrzymaniem terenu, pracowników konserwacyjnych oraz pracowników budowlanych i służb komunalnych mających kontakt z glebą, wodą powierzchniową oraz osadem na terenie zakładu (ATSDR 2021).

W pracy przeglądowej Paris-Davila i in. (2023) zebrano dostępne dane dotyczące zawodów, w których może występować narażenie na związki z grupy PFAS, rodzaju frakcji (pył/aerozol/pary) oraz stężeń tych substancji oznaczanych w powietrzu. PFOS został zidentyfikowany w powietrzu środowiska pracy w następujących obszarach lub pomieszczeniach: sprzedaż detaliczna odzieży, woskowanie nart, produkcja tekstyliów (obejmująca

etapy czyszczenia, suszenia, stabilizacji/utwardzania termicznego, umieszczania w zbiorniku z trwałą żywicą hydrofobową oraz powlekania), kontrola jakości tekstyliów, warsztaty tekstylne/włókiennicze, biura w zakładach włókienniczych oraz budynki jednostek straży pożarnej. Czynności związane z suszeniem tekstyliów, utwardzaniem termicznym w zakładach produkujących tekstylia oraz woskowaniem podłóg skutkowały stężeniem PFOS w powietrzu na poziomie od $1 \cdot 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ do $1 \cdot 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3$, najprawdopodobniej w formie aerozolu, choć nie doprecyzowano tego w cytowanej pracy.

W przeciwieństwie do innych związków z grupy PFAS, gdzie stężenia pyłu podczas woskowania nart były wyższe niż w przypadku innych zawodów lub czynności, poziomy stężenia pyłu PFOS związane z woskowaniem nart były porównywalne do stężeń w innych obszarach działalności zawodowej. Mediana stężenia pyłu PFOS w zakładach woskowania nart była zbliżona do mediany $1 \cdot 10^{-4} \text{ mg/g}$ pyłu odnotowanej w pomieszczeniach biurowych w zakładach włókienniczych i warsztatach powlekania tekstyliów. Najniższe zmierzone stężenie PFOS w pyłe wynosiło $1 \cdot 10^{-6} \text{ mg/g}$ i odnotowano je w detalicznej sprzedaży odzieży, warsztatach tekstylnych, przy kontroli jakości tekstyliów oraz w pomieszczeniach biurowych w zakładzie włókienniczym. Chociaż produkcja tekstyliów generalnie charakteryzowała się najniższymi obserwowanymi stężeniami PFOS, w tym obszarze zmierzono stężenia sięgające $1 \cdot 10^{-4} \text{ mg/g}$. Podkreślono również, że podczas gdy większość zawodów/czynności wykazywała podobne poziomy stężeń PFAS, niektóre konkretne związki z tej grupy były wyraźnie powiązane z określonymi obszarami działalności zawodowej. W przypadku PFOS uwalnianie tego związku występowało głównie podczas woskowania podłóg, ponieważ jego stężenia mierzone w trakcie tej czynności były znacznie wyższe niż poziomy mierzone przed i po jej wykonaniu (Paris-Davila i in. 2023).

W dwóch fabrykach firmy 3M, zlokalizowanych w Decatur w stanie Alabama (USA) oraz w Antwerpii (Belgia), produkowano POSF,

Tabela 2. Liczba osób narażonych na kwas heptadecafluorooktanosulfonowy (PFOS) w Polsce w 2024 r. według danych CRCR
Table 2. Number of people exposed to heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) in Poland in 2024 according to CRCR data

Substancja	Liczba zakładów pracy	Liczba osób narażonych ogółem	Liczba narażonych kobiet
PFOS – kwas perfluorooktanosulfonowy (synonim: kwas heptadecafluorooktano-1-sulfonowy) oraz jego sole: potasowa, dietanoloaminowa, amonowa, litowa	2	91	69

który następnie wykorzystywano w procesach polimeryzacji do otrzymywania różnych produktów. Produkty te mogły ulegać degradacji lub metabolizacji prowadzącej do powstawania PFOS. W trzeciej fabryce, zlokalizowanej w Cottage Grove w stanie Minnesota (USA), nie produkowano POSF, a jedynie produkty na jego bazie. W latach 1995, 1997 i 2000 zbadano poziomy PFOS w surowicy krwi pracowników tych fabryk, a wyniki przedstawiono w tabeli 3. Średnie stężenia PFOS w surowicy krwi pracowników malały od 1995 r. we wszystkich badanych fabrykach. U większości pracowników, w latach przeprowadzania badań, nie stwierdzono stężeń PFOS w surowicy krwi przekraczających 6 ppm. Nie są dostępne informacje dotyczące wieku pracowników, czasu ich zatrudnienia ani stężeń PFOS w powietrzu na tych stanowiskach pracy (OECD 2002).

W 1999 r. przeprowadzono biomonitoring wśród pracowników fabryki w mieście Sagami-hara w Japonii, zajmującej się przetwarzaniem związków perfluorowanych na produkty ochrony przeciwpożarowej oraz produkty do konserwacji powierzchni. Badaniem objęto 32 pracowników produkcyjnych, którzy regularnie mieli kontakt z tymi związkami, oraz 32 pracowników zarządzających, niezaangażowanych w codzienną pracę produkcyjną. W surowicy krwi obu grup oznaczono stężenia kilku związków perfluorowanych, w tym PFOS. Pobrano również próbki od 30 pracowników zarządzających pracujących w biurach w Tokio. Wśród pracowników produkcyjnych najwyższe zmierzone stężenie PFOS w surowicy krwi wyniosło 0,628 ppm,

a średnia arytmetyczna stężeń 0,135 ppm. W przypadku pracowników biurowych najwyższe stężenie wyniosło 0,0967 ppm, a średnia 0,04 ppm. W badaniu nie podano żadnych danych dotyczących wieku pracowników, czasu zatrudnienia ani stężeń PFOS w powietrzu (OECD 2002).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

W piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących ostrych skutków narażenia ludzi na kwas heptadekafluorooktanosulfonowy (PFOS). Wyniki badań prowadzonych u ludzi ograniczały się głównie do oznaczania stężenia PFOS w surowicy krwi oraz oceny różnych parametrów i potencjalnych skutków zdrowotnych.

Średnie stężenia PFOS we krwi osób z populacji generalnej w USA wynosiły $10 \div 75 \mu\text{g/l}$ surowicy lub krwi, natomiast najwyższe wartości sięgały $226 \mu\text{g/l}$. W Niemczech stężenia szczytowe dochodziły do $131 \mu\text{g/l}$ (MAK Commission 2015).

Większość badań dotyczących związków perfluorowanych odnosiła się przede wszystkim do kwasu perfluorooktanowego (PFOA), natomiast tylko część z nich obejmowała również PFOS. W większości badań epidemiologicznych jako biomarker narażenia wykorzystano stężenie PFOS w surowicy krwi. Jedynie nieliczne badania analizowały możliwości związek między stężeniem PFOS w surowicy pracowników a odpowiadającymi mu skutkami zdrowotnymi. Większość tych badań dostarcza jedynie informacji o pojedynczym stężeniu związku

Tabela 3. Średnie stężenia kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) w surowicy krwi pracowników narażonych na tę substancję lub produkty na jej bazie (OECD 2002)

Table 3. Mean concentrations of heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) in blood serum of workers exposed to this substance or products based on it (OECD 2002)

Lokalizacja zakładu, rok (liczba pracowników)	Średnie stężenie, ppm	Zakres stężeń, ppm
Decatur, Alabama, USA		
1995 ($n = 90$)	2,44	$0,25 \div 12,83$
1997 ($n = 84$)	1,96	$0,10 \div 9,93$
2000 ($n = 263$)	1,32	$0,06 \div 10,06$
Antwerpia, Belgia		
1995 ($n = 93$)	1,93	$0,10 \div 9,93$
1997 ($n = 65$)	1,48	$0,1 \div 4,8$
2000 ($n = 258$)	0,80	$0,04 \div 6,24$

perfluoroalkilowego w surowicy, które uznaje się za wiarygodny biomarker niedawnego narażenia, jednak nie pozwala ono na ocenę narażenia historycznego. Brak danych dotyczących wcześniejszego narażenia stanowi istotne ograniczenie badań prowadzonych zarówno w populacjach zawodowych, jak i ogólnych, w których poziomy narażenia w przeszłości były zazwyczaj wyższe niż obecne. Dodatkowym ograniczeniem jest możliwość jednoczesnego narażenia na kilka związków należących do grupy PFAS.

Przeanalizowano dane przekrojowe pochodzące z nadzoru medycznego prowadzonego w zakładach firmy 3M w celu ustalenia, czy istnieją zależności między stężeniami PFOS a parametrami hematologicznymi, chemii klinicznej oraz parametrami hormonalnymi (Olsen i in. 1999; 2001a). Analizie poddano dane uzyskane od grupy wolontariuszy płci męskiej zatrudnionych w zakładzie w Decatur, badanych w latach 1995 i 1997 oraz od wolontariuszy badanych w 2000 r., wśród których były również kobiety oraz pracownicy z Antwerpii. W 2000 r. w badaniu wzięło udział 255 pracowników z Antwerpii (206 mężczyzn i 49 kobiet) oraz 263 pracowników z Decatur (215 mężczyzn i 48 kobiet). W analizach przeprowadzonych w latach 1995 i 1997, nie stwierdzono powiązań między stężeniami PFOS u pracowników a parametrami hematologicznymi oraz innymi parametrami chemii klinicznej po połączeniu danych z obu zakładów. Średnie stężenia cholesterolu w surowicy pozostawały na stałym poziomie lub wzrastały wraz ze wzrostem stężenia PFOS w surowicy, w zależności od roku przeprowadzenia badania. Pracownicy z najwyższymi poziomami PFOS charakteryzowali się niższymi średnimi wartościami cholesterolu HDL (lipoproteiny o dużej gęstości, ang. *high-density lipoprotein*). Wiek był istotnie związany z wyższymi poziomami PFOS. Ponadto nie stwierdzono związku między wynikami badań aktywności enzymów wątrobowych a poziomami PFOS w surowicy krwi pracowników.

Wyniki analizy przekrojowej z 2000 r. zostały opracowane zarówno dla wszystkich pracowników łącznie z obu lokalizacji zakładów, jak i oddzielnie dla każdego zakładu, ponieważ populacje z Antwerpii i Decatur różniły się istotnie pod wieloma względami. Pracownicy z Antwerpii, w porównaniu z pracownikami z Decatur, charakteryzowali się niższymi stężeniami PFOS w surowicy (średnio

0,96 ppm), byli młodsi, mieli niższy wskaźnik BMI, krótszy staż pracy, wyższe spożycie alkoholu, wyższe średnie wartości HDL i bilirubiny, niższe średnie wartości triglicerydów, ALP (fosfatazy alkalicznej), GGT (gamma-glutamylotranspeptydazy), AST (aminotransferazy asparaginianowej) i ALT (aminotransferazy alaninowej) oraz wykazywali tendencję do wyższych średnich poziomów hormonów tarczycy. Dane zostały również uszeregowane według statusu produkcji i płci oraz podzielone na kwartyle rozkładu zawartości PFOS w surowicy (najniższy kwartył obejmował poziomy PFOS w surowicy w zakresie $0,04 \div 0,42$ ppm, natomiast najwyższy $1,69 \div 10,06$ ppm; kwartyle te dotyczyły połączonych grup pracowników z obu zakładów). Jednak porównanie wyników utrudniały różnice w stężeniach PFOS między pracownikami z poszczególnych zakładów: przykładowo najwyższy kwartył dla pracowników z Antwerpii obejmował stężenia PFOS w surowicy w zakresie $1,67 \div 6,24$ ppm, natomiast dla pracowników z Decatur było to $2,31 \div 10,06$ ppm. Porównania między kwartylami w obrębie poszczególnych lokalizacji zakładów nie wykazały istotnych różnic w stężeniach hormonów tarczycy, parametrów hematologicznych ani w parametrach moczu. Jedyne nieznaczne różnice były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Dotyczyły one poziomu BUN (azotu mocznikowego, ang. *blood urea nitrogen*), który był istotnie wyższy u pracowników produkcyjnych płci męskiej i kobiet w najwyższych kwartylach PFOS w zakładzie w Antwerpii, oraz aktywności ALT, która była istotnie wyższa w najwyższym kwartylu ($1,69 \div 10,06$ ppm PFOS w surowicy krwi) u pracowników produkcyjnych płci męskiej w Decatur.

Gdy dane przeanalizowano pod względem liczby pracowników, u których wyniki testów parametrów wątrobowych oraz bilirubiny przekraczały zakres referencyjny, stwierdzono, że większy odsetek pracowników produkcyjnych w Decatur znajdował się w najwyższym kwartylu PFOS ($2,31 \div 10,06$ ppm) w przypadku ALT, GGT oraz całego panelu wątrobowego niż w pozostałych kwartylach.

Średnie wartości triglicerydów, ALP, bilirubiny całkowitej i ALT były istotnie ($p < 0,05$) wyższe w najwyższym kwartylu (średni poziom PFOS 2,69; zakres $1,69 \div 10,06$ ppm) niż w najniższym kwartylu (średni poziom PFOS 0,27 ppm; zakres $0,04 \div 0,42$ ppm) dla wszystkich pracowników płci męskiej w obu zakładach ($n = 421$). Należy zauważyć, że liczba pracowników produkcyjnych w Antwerpii

była równomiernie rozłożona między kwartylami, podczas gdy w przypadku pracowników Decatur nie obserwowano takiego rozkładu – największa ich liczba przypadała na najwyższy kwartył.

Wyniki badań hormonów tarczycy u pracowników produkcyjnych obu zakładów wskazały, że stężenia trijodotyroniny (T3) były istotnie wyższe ($p < 0,05$), natomiast wskaźnik wiązania hormonów tarczycy (THBR, ang. *thyroid hormone binding ratio*), (wychwyt T3) był istotnie niższy ($p < 0,05$) w najwyższym kwartyle niż w najniższym. Zakres wartości poziomów T3 był bardzo duży w grupie kobiet, jednak nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między średnimi wartościami w kwartylach.

Przeprowadzono wieloczynnikowe analizy regresji w celu uwzględnienia możliwych czynników zakłócających, które mogły wpływać na wyniki testów chemii klinicznej. W modelu uwzględniono następujące zmienne: praca produkcyjna (tak/nie), zakład, wiek, BMI, papierosy/dzień, spożycie alkoholu/dzień i staż pracy w zakładzie.

Zaobserwowano dodatnią, istotną statystycznie ($p = 0,04$) zależność między stężeniem T3 a PFOS. Istotne okazały się również: lokalizacja zakładu, BMI, palenie papierosów oraz spożycie alkoholu. Wskaźnik THBR, podobnie jak pozostałe hormony tarczycy, nie wykazywał istotności statystycznej w analizach regresji.

Przeprowadzono analizę podłużną powyższych danych w celu oceny, czy zawodowe narażenie na związki perfluorowane wiąże się w czasie ze zmianami parametrów chemii klinicznej oraz wyników badań lipidowych u pracowników zakładów w Antwerpii i Decatur (Olsen i in. 2001b). Dane z nadzoru medycznego z lat 1995, 1997 i 2000 analizowano z zastosowaniem regresji wieloczynnikowej. W obrębie zakładów wyodrębniono trzy podkohorty obejmujące osoby, które uczestniczyły w co najmniej dwóch badaniach lekarskich w latach 1995–2000. Po połączeniu danych dotyczących pracowników płci męskiej z obu zakładów nie zaobserwowano statystycznie istotnych ($p > 0,05$) zależności między stężeniem PFOS a poziomem cholesterolu ani trójglicerydów. Ponadto nie stwierdzono istotnych powiązań między PFOS a zmianami w czasie stężeń HDL, ALP, GGT, AST, ALT, bilirubiny całkowitej oraz bilirubiny bezpośredniej.

W badaniach przekrojowych z 2000 r. oraz w analizach podłużnych wskazano jednak kilka ograniczeń, w tym: (1) stężenia PFOS w surowicy

u pracowników zmniejszały się w czasie, (2) stężenia PFOS w surowicy były znacznie wyższe w zakładzie w Decatur niż w zakładzie w Antwerpii, (3) wszyscy uczestnicy byli ochotnikami, (4) występowały istotne różnice demograficzne oraz w profilach parametrów chemii klinicznej między pracownikami obu zakładów, (5) w zakładach obecne były również PFOA oraz inne związki perfluorowane, (6) porównania między populacjami zakładów były ograniczone ze względu na różne rozkłady kwartylowe w poszczególnych podgrupach, oraz (7) dla każdego parametru chemii klinicznej zebrano tylko jeden pomiar w danym momencie. Ponadto w badaniu podłużnym jedynie niewielka liczba pracowników (24%) uczestniczyła we wszystkich trzech okresach pobierania próbek. Każde badanie w kolejnych latach wykonywano w innych laboratoriach, stosując różne techniki analityczne do oznaczania PFOS. Dane uzyskane od pracowników nie mogły zostać przeanalizowane ze względu na małą liczbę uczestniczek.

Przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe dotyczące umieralności pracowników zakładu 3M w Decatur, aby ocenić, czy przyczyny zgonów różniły się istotnie od ogółu populacji (OECD 2002). Analiza objęła 1957 pracowników, którzy przepracowali co najmniej rok w zakładzie Decatur w latach 1961–1991. Zarejestrowano 74 zgony i wśród nich nie stwierdzono istotnie podwyższonych wartości SMR (standaryzowany wskaźnik umieralności) dla żadnej z głównych przyczyn zgonów, niezależnie od populacji porównawczej (stan Alabama, USA lub hrabstwo w Alabamie).

Po analizie danych według opisu stanowiska (pracownicy działu chemicznego vs. pracownicy powłok), stwierdzono statystycznie istotny deficyt zgonów we wszystkich kategoriach stanowisk. Jednakże, ze względu na stosunkowo młody wiek pracowników, zgłoszono tylko 74 zgony na 1951 osób. Ponadto nie prowadzono badań dotyczących poziomów PFOS w surowicy w kontekście umieralności.

Zwiększone ryzyko nadciśnienia związanego ze stężeniem PFOS w surowicy obserwowano u osób dorosłych, z podziałem na płeć – istotny związek stwierdzono jedynie u kobiet (Bao i in. 2017). Badanie wykazało również zależności między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym krwi zarówno w analizie łącznej mężczyzn i kobiet, jak i w analizie obejmującej wyłącznie kobiety. Dwa inne badania wykazały wzrost ryzyka nadciśnienia ciążowego

(Darrow i in. 2013) lub stanu przedrzucawkowego (Stein i in. 2009) w związku ze stężeniami PFOS w surowicy wśród uczestniczek badania. Natomiast w badaniu populacyjnym nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego (Starling i in. 2014).

Eksperti NTP ocenili, że istnieje umiarkowane prawdopodobieństwo, iż narażenie na PFOS wiąże się z zahamowaniem odpowiedzi przeciwciał, oraz niewielkie prawdopodobieństwo, że narażenie to jest związane ze zwiększoną częstością występowania chorób zakaźnych (lub obniżoną odpornością na choroby zakaźne bądź zmniejszoną reakcją na nie), (NTP 2016). Badania epidemiologiczne w tym zakresie dotyczyły głównie dzieci do 13. roku życia – analizowano wpływ stężenia PFOS we krwi matek na odporność dzieci na choroby zakaźne oraz na odpowiedź immunologiczną po szczepieniach.

Podsumowując, dostępne badania epidemiologiczne sugerują powiązania między narażeniem na PFOS a występowaniem kilku skutków zdrowotnych:

- działanie na wątrobę – wzrost stężeń enzymów w surowicy oraz obniżenie poziomów bilirubiny sugerują zmiany w funkcjonowaniu wątroby. Ponadto wyniki badań epidemiologicznych wskazują na związek między narażeniem a podwyższonym poziomem lipidów w surowicy, w szczególności cholesterolu całkowitego i LDL,
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy – istnieją dowody epidemiologiczne na związek między stężeniem PFOS w surowicy a nadciśnieniem lub stanem przedrzucawkowym (patrz rozdział „Odległe skutki działania toksycznego”),
- skutki immunologiczne – dostępne dane sugerują związek między poziomem PFOS w surowicy a obniżoną odpowiedzią przeciwciał po szczepieniach,
- skutki rozwojowe – dowody wskazują na związek między stężeniem PFOS w surowicy a niewielkim zmniejszeniem masy urodzeniowej, szacowanym na mniej niż 20 g na każdy 1 ng/ml wzrostu poziomu PFOS we krwi (patrz rozdział „Odległe skutki działania toksycznego”).

Istnieją również dowody sugerujące związki między PFOS a innymi skutkami zdrowotnymi, jednak ze względu na niespójności między badaniami

lub mniejszą liczbę dostępnych badań powiązania te pozostają niejednoznaczne. Do potencjalnych skutków zdrowotnych zalicza się: chorobę zwyrodnieniową stawów u kobiet poniżej 50. roku życia, związek między stężeniem PFOS w surowicy a obniżonym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej i podwyższonym poziomem kwasu moczowego w surowicy oraz związek między stężeniem PFOS w surowicy a zwiększonym ryzykiem wczesnej menopauzy. Niektóre z tych obserwowanych zależności mogą wynikać z odwrotnego związku przyczynowo-skutkowego, w którym stan choroby prowadzi do zmiany stężenia związku chemicznego w surowicy (ATSDR 2021).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Droga oddechowa

W jednym z badań toksyczności ostrej drogą oddechową szczury rasy Sprague-Dawley (po 5 osobników każdej płci/grupę) były narażone na pył kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) w stężeniach: 1890 mg/m³; 2860 mg/m³; 4880 mg/m³; 6490 mg/m³; 7 050 mg/m³; 13 900 mg/m³; 24090 mg/m³ lub 45970 mg/m³ przez 1 h. Zwierzęta obserwowano przez 14 dni po narażeniu.

Grupa narażona na najwyższe stężenia PFOS (45 970 mg/m³) nie została uwzględniona w obliczeniach LC₅₀, ponieważ zwierzęta zostały uśmiercone w 2. dniu po ekspozycji. Podobnie grupa narażona na 13 900 mg/m³ została uśmiercona wcześniej (w 1. dniu) z powodu problemu mechanicznego podczas ekspozycji i również nie została uwzględniona w określeniu LC₅₀. W grupie narażonej na stężenie 24 090 mg/m³ wszystkie zwierzęta padły do 6. dnia po narażeniu. Wartość LC₅₀ dla PFOS obliczono metodą Litchfielda i Wilcoxa i wyniosło 5200 mg/m³ (Rusch i in. 1979).

Droga pokarmowa

W badaniu toksyczności ostrej drogą pokarmową, przeprowadzonym przez Deana i in. (1978), szczurom rasy CD (po 5 osobników każdej płci w grupie) podano PFOS za pomocą zgłębnika w pojedynczych dawkach wynoszących: 0 (kontrola); 100 mg/kg mc.; 215 mg/kg mc.; 464 mg/kg mc. i 1000 mg/kg mc. Sproszkowany materiał testowy zawieszono

w mieszaninie 20% acetonu i 80% oleju kukurydzianego. Zwierzęta obserwowano przez 14 dni po narażeniu.

Wszystkie szczury w grupach otrzymujących dawki 464 mg/kg mc. i 1000 mg/kg mc. padły przed końcem badania. W grupie narażonej na 215 mg/kg mc. 3 osobniki padły przedwcześnie.

Najczęściej obserwowanymi objawami toksyczności były: hipoaktywność, zmniejszone napięcie kończyn i ataksja. Podczas sekcji zaobserwowano żółte zabarwienie okolicy moczowo-płciowej, wzdęcie żołądka, objawy podrażnienia błony śluzowej gruczołów oraz przekrwienie płuc.

Obliczono wartości LD_{50} dla narażenia drogą pokarmową u szczurów: dla samców – 233 mg/kg mc., dla samic – 271 mg/kg mc., a dla obu płci łącznie – 251 mg/kg mc. (Dean i in. 1978).

Narażenie myszy drogą pokarmową na PFOS w dawce 200 mg/kg mc. przez 10 dni skutkowało zmniejszeniem liczby leukocytów i makrofagów w szpiku kostnym, natomiast w śledzionie nie obserwowano zmian. Wchłanianie PFOS wynosiło 0,6 mg/dzień, co odpowiadało ok. 24 mg/kg mc./dzień przy założonej masie ciała 25 g. Natomiast dawka 1,2 mg/kg mc./dzień nie wywoływała u myszy żadnych obserwowalnych skutków zdrowotnych (Qazi i in. 2009a).

Po 28-dniowym narażeniu myszy rasy B6C3F1 drogą pokarmową (w paszy) na PFOS w dawkach do 0,25 mg/kg mc./dzień stężenie PFOS w surowicy krwi wynosiło 11 mg/l. Zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i wzrost masy wątroby zwierząt (Qazi i in. 2010).

Po 60-dniowym narażeniu samców myszy rasy C57BL/6 drogą pokarmową na PFOS w dawkach: 0 (kontrola); 0,008 mg/kg mc./dzień; 0,083 mg/kg mc./dzień; 0,417 mg/kg mc./dzień; 0,83 mg/kg mc./dzień lub 2,08 mg/kg mc./dzień (podawanie przez zgłębnik) zaobserwowano wzrost względnej masy wątroby.

Test PFC (komórki tworzące łysinki, ang. *plaque-forming cells*), badający odpowiedź komórkową po podaniu erytrocytów owczych, wykazał zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej u myszy narażonych na dawki PFOS $\geq 0,083$ mg/kg mc./dzień. Przy dawkach $\geq 0,417$ mg/kg mc. dzień zaobserwowano zmniejszenie spożycia paszy i przyrostu masy ciała oraz zmniejszenie względnej masy grasicy i śledziony, a także zmniejszenie liczby komórek w tych narządach. Ponieważ upośledzenie odpowiedzi immunologicznej wystąpiło przy dawce

PFOS wynoszącej 0,083 mg/kg mc., a jednocześnie obserwowano hepatomegalię, autorzy badania sugerowali, że wpływ na układ odpornościowy mógł być wtórny wobec działania na wątrobę. Stężenie PFOS w surowicy wynosiło 7,1 mg/l przy LOAEL wynoszącym 0,083 mg/kg mc./dzień i 0,67 mg/l przy NOAEL wynoszącym 0,008 mg/kg mc./dzień (Dong i in. 2009).

W dwóch 28-dniowych badaniach toksyczności drogą pokarmową przeprowadzonych na szczurach (15 samców i 15 samic na dawkę) zwierzętom podano PFOS w paszy w dawkach: 0 (kontrola), 0,14/0,15 mg/kg mc./dzień, 1,33/1,43 mg/kg mc./dzień, 3,21/3,73 mg/kg mc./dzień i 6,34/7,58 mg/kg mc./dzień (odpowiednio samce/samice). Względna masa wątroby u samic szczurów wzrosła przy dawkach $\geq 0,15$ mg/kg mc. Przy dawkach $\geq 1,33/1,43$ mg/kg mc. zarówno bezwzględna, jak i względna masa wątroby wzrosła u samców i samic. Bezwzględna masa wątroby u samców szczurów i przyrost masy ciała u obu płci zmniejszyły się. Apoptoza komórek w śledzionie u samców również wzrosła przy tych poziomach dawek. Bezwzględna, ale nie względna, masa śledziony i grasicy była obniżona u samców narażonych na dawkę 6,34 mg/kg mc. Przy tej samej dawce u samic stwierdzono zmniejszenie bezwzględnej masy grasicy oraz wzrost apoptozy w śledzionie.

Względna, lecz nie bezwzględna, masa tarczycy i częstość występowania przerostu wątrobowokomórkowego były podwyższone u obu płci. U samic odnotowano obniżenie liczby erytrocytów, hematokrytu i hemoglobiny. Narażenie na PFOS nie wpłynęło na odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T po podaniu hemocyjaniny. Zaobserwowano zmiany w składzie kwasów tłuszczowych w wątrobie oraz zwiększoną kruchość erytrocytów. Zaobserwowano zmniejszenie poziomów IgG1 u samców narażonych na PFOS w dawkach 0,14 mg/kg mc. i 1,33 mg/kg mc. Autorzy założyli, że wpływ na układ odpornościowy mógł być w pewnym stopniu wtórny wobec działania na wątrobę (Curran i in. 2008; Lefebvre i in. 2008).

Nie można było określić NOAEL dla hepatomegalii, ponieważ efekt występował już u samic narażonych na dawkę 0,15 mg/kg mc./dzień (stężenie PFOS w surowicy: 1,5 mg/kg). W przypadku immunotoksyczności NOAEL wyniósł 1,3 mg/kg mc./dzień (odpowiadające 14 mg PFOS/kg surowicy)

u samców. Apoptoza w śledzionie wystąpiła przy dawkach $\geq 3,3$ mg/kg mc./dzień. Skutki dotyczące układu odpornościowego prawdopodobnie mają charakter wtórny, natomiast hepatotoksyczność uznano za główny efekt działania PFOS.

Droga dermalna

*Miejscowe działanie na skórę i błony śluzowe
– działanie drażniące/żrące/uczulające*

PFOS nie wykazywał działania drażniącego ani żrącego po naniesieniu na skórę królików, natomiast wykazywał lekkie działanie drażniące na oczy królików (MAK Commission 2015).

W piśmiennictwie nie ma dostępnych danych dotyczących właściwości uczulających PFOS.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Droga oddechowa

W piśmiennictwie brak jest danych dotyczących toksyczności przewlekłej lub podprzewlekłej PFOS po narażeniu drogą oddechową.

Droga pokarmowa

W większości badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej drogą pokarmową stosowano sole PFOS (najczęściej sól potasową), a nie PFOS w postaci kwasu.

W 13-tygodniowym badaniu samce szczurów rasy Sprague-Dawley narażano na PFOS (sól potasową) w wodzie do picia w stężeniach: 0 (kontrola); 1,7 mg/l; 5 mg/l lub 15 mg/l przez 7 dni w tygodniu. W pracy nie podano dawek w przeliczeniu na masę ciała zwierząt. Stężenia PFOS w surowicy w 3 grupach narażonych wynosiły odpowiednio: 5 mg/l; 33,6 mg/l i 88,2 mg/l.

Analizowano poziomy hormonów tarczycy. Całkowity poziom T4 (tyroksyny) był znacząco obniżony przy wszystkich poziomach dawek, natomiast poziom TSH (hormonu tyreotropowego) nie uległ zmianie, a poziom T3 wzrósł tylko w grupie narażonej na stężenie 1,7 mg/l. Względna masa wątroby, poziom mRNA wątrobowej UDP-glukuronozylotransferazy 1A1 (UGT1A1) i poziom tarczycowej dejodynazy typu 1 wzrosły przy narażeniu na stężenia ≥ 5 mg/l. Stężenie wolnej T4 nie uległo zmianie. Uważa się, że za obniżone stężenia całkowitej T4 odpowiadają zwiększona glukuronidacja T4 przez UGT1A1 i wyższa dejodynacja do T3 (Yu i in. 2009).

Dwuletnie badanie rakotwórczości przeprowadzone na szczurach rasy Sprague-Dawley z użyciem soli potasowej PFOS podanej w paszy w stężeniach: 0 (kontrola); 0,5 mg/kg; 2 mg/kg; 5 mg/kg lub 20 mg/kg (odpowiadających dawkom: 0 (kontrola); 0,025 mg/kg mc./dzień; 0,1 mg/kg mc./dzień; 0,25 mg/kg mc./dzień lub 1 mg/kg mc./dzień) wykazało następujące nienowotworowe zmiany w wątrobie:

- u samców poddanych dawkom $\geq 0,025$ mg/kg mc./dzień obserwowano torbielowate zwyrodnienie wątroby,
- u samców stwierdzono przerost środkowozrazikowy hepatocytów przy dawkach $\geq 0,1$ mg/kg mc./dzień.

Po podaniu PFOS w dawkach $\geq 0,25$ mg/kg mc. opisane wcześniej zmiany obserwowano również u samic; dodatkowo stwierdzono u nich ziarnistą eozynofilową cytoplazmę i nacieki pigmentowanych makrofagów. U samców stwierdzono wakuolizację hepatocytów. Przy dawce 1 mg/kg mc. u samców obserwowano ziarnistą eozynofilową cytoplazmę, pigmentację hepatocytów środkowozrazikowych i martwicę pojedynczych hepatocytów, natomiast u samic stwierdzono nacieki limfhistiocytarne i okołowrotny przerost hepatocytów. Nie zaobserwowano proliferacji peroksysomów (marker: aktywność oksydazy palmitoilo-CoA) ani proliferacji komórek w wątrobie po 4, 14 lub 53 tygodniach. Zwyrodnienie torbielowate stwierdzono tylko u samców i uznano je za efekt starzenia, a nie działanie PFOS.

Na podstawie tych danych przyjęto NOAEL dla toksyczności przewlekłej PFOS równy 0,025 mg/kg mc./dzień, natomiast przerost hepatocytów stwierdzono przy dawce 0,1 mg/kg mc./dzień, która została przyjęta jako LOAEL (3M 2002; MAK Commission 2015).

W obu 90-dniowych badaniach na małpach reżus narażonych na PFOS w dawkach $0,5 \div 300$ mg/kg mc./dzień obserwowano: zmniejszone spożycie paszy, wymioty, biegunkę, hipoaktywność, osłabienie/wyczerpanie, drgawki, zanik gruczołów ślinowych i trzustki, spadek poziomu cholesterolu w surowicy, zmniejszenie poziomu lipidów w nadnerczach, śmiertelność. W pierwszym badaniu nie określono wartości NOAEL ani LOAEL, ponieważ wszystkie zwierzęta padły do 20. dnia. W drugim badaniu wyznaczono wartość LOAEL na poziomie

0,5 mg/kg mc./dzień; w tej grupie odnotowano łagodne objawy, takie jak: luźne stolce, biegunka, brak apetytu, wymioty, sporadyczne spadki aktywności i nieznaczne obniżenie aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy (OECD 2002).

W 6-miesięcznym badaniu toksyczności PFOS (sól potasowa) u makaków krabożernych (jawajskich) narażano 6 zwierząt obu płci (z wyjątkiem grupy narażonej na PFOS w dawce 0,03 mg/kg mc./dzień – po 4 osobniki każdej płci) na dawki: 0 (kontrola), 0,03 mg/kg mc./dzień, 0,15 mg/kg mc./dzień lub 0,75 mg/kg mc./dzień, podawane dożołądkowo w postaci kapsułki zawierającej badaną substancję. Wśród zwierząt narażonych na PFOS w najwyższej testowanej dawce zaobserwowano: śmiertelność, zmniejszone spożycie paszy, zmniejszony przyrost masy ciała, zwiększoną masę wątroby, ślinienie, utrudnione oddychanie, hipoaktywność, ataksję, wakuolizację komórek wątrobowych (proces patologiczny świadczący o uszkodzeniu komórek wątroby, podczas którego w cytoplazmie hepatocytów pojawiają się wakuole, czyli przestrzenie wypełnione płynem lub tłuszczem), przerost hepatocytów, zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego w surowicy, cholesterolu HDL (lipoprotein o dużej gęstości) i T3. U zwierząt, które otrzymały dawkę 0,15 mg/kg mc., poziom cholesterolu HDL obniżył się, ale tylko u samic i bez żadnego wpływu na całkowity cholesterol. Ten skutek był odwracalny i uznano go za mający wątpliwe znaczenie toksykologiczne. Przy dawkach 0,15 mg/kg mc./dzień i 0,03 mg/kg mc./dzień względna masa wątroby u obu płci wzrosła statystycznie nieistotnie odpowiednio o 10% i 6%, przy czym skutki te były odwracalne

po 52 tygodniach rekonwalescencji. Stężenia PFOS w surowicy po 26 tygodniach wynosiły $15,8 \pm 1,4$ mg/l, $82,6 \pm 25,2$ mg/l i 173 ± 37 mg/l u samców oraz $13,2 \pm 1,4$ mg/l; $66,8 \pm 10,8$ mg/l i 171 ± 22 mg/l u samic (tab. 4). Stężenia PFOS w wątrobie wynosiły 17,3 mg/kg; 58,8 mg/kg i 395 mg/kg u samców oraz 22,8 mg/kg; 69,5 mg/kg i 273 mg/kg u samic. Określono NOAEL na poziomie 0,15 mg/kg mc./dzień oraz LOAEL – 0,75 mg/kg mc./dzień. Skutki występujące przy LOAEL obejmowały śmiertelność, uszkodzenia wątroby oraz wpływ na poziom cholesterolu (Seacat i in. 2002). Eksperti MAK Commission (2015) wskazali, że mały gromadzą PFOS w wątrobie w znacznie mniejszym stopniu niż szczury, u których po 14 tygodniach narażenia na PFOS w paszy o stężeniu 20 mg/kg stężenia w wątrobie dochodziły do 635 mg/kg u samic i 568 mg/kg u samców, osiągając w tym czasie stan ustalony.

Średnie stężenie PFOS w surowicy wynoszące 75 mg/l nie wywołało statystycznie istotnych zmian w wątrobie małp, co odpowiada stężeniu PFOS w wątrobie ok. 65 mg/kg. Ze względu na małą liczbę zwierząt i niepewność związaną z oceną statystyczną, grupa otrzymująca niższą dawkę, przy stężeniu PFOS w surowicy 15 mg/l, została przez ekspertów MAK wykorzystana jako punkt wyjścia do ekstrapolacji na ludzi, co opisano w rozdziale „Najwyższe dopuszczalne stężenie w powietrzu na stanowiskach pracy oraz dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym”.

Droga dermalna

W piśmiennictwie brak jest danych dotyczących toksyczności przewlekłej i podprzewlekłej po narażeniu drogą dermalną.

Tabela 4. Średnie stężenia kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) w surowicy makaków jawajskich po 26 tygodniach narażenia drogą pokarmową

Table 4. Mean concentrations of heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) in serum of cynomolgus macaques after 26 weeks of oral exposure

Dawka PFOS (sól potasowa), mg/kg mc./dzień	Stężenie PFOS w surowicy, mg/l	
	♂	♀
0 (kontrola)	$0,0529 \pm 0,0145^1$	$0,0416 \pm 0,0148^1$
0,03	$15,8 \pm 1,4$	$13,2 \pm 1,4$
0,15	$82,6 \pm 25,2$	$66,8 \pm 10,8$
0,75	173 ± 37	171 ± 22

Objaśnienia:

¹ – średnie stężenia dla grupy kontrolnej oznaczone w 27. tygodniu.

♂ – samce.

♀ – samice.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Genotoksyczność kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) nie była szeroko badana, a większość dostępnych badań dotyczy soli PFOS, najczęściej potasowej. Nie znaleziono żadnych badań oceniających genotoksyczność u ludzi narażonych na PFOS.

Badania in vitro

Badania PFOS in vitro prowadzone na komórkach ssaków dawały wyniki ujemne w odniesieniu do uszkodzeń DNA, mutagenności, tworzenia mikrojąder i chromosomów. Jedno badanie in vitro wykazało natomiast transformację komórek. PFOS nie powodował uszkodzeń DNA w komórkach zarodkowych chomika syryjskiego przy stężeniach do 50 µg/ml, jednak indukował transformację komórek przy stężeniach nietoksycznych (0,2 µg/ml i 2 µg/ml) po 5 h i 24 h narażenia (Jacquet i in. 2012). PFOS nie powodował uszkodzeń DNA ani zwiększonego tworzenia mikrojąder w komórkach ludzkiego raka wątrobowokomórkowego HepG2 po 24-godzinnej ekspozycji na stężenia sięgające 600 µM, przy czym cytotoksyczność obserwowano przy stężeniach ≥ 300 µM (Florentin i in. 2011). W innym badaniu z wykorzystaniem komórek HepG2 nie wykazano dowodów uszkodzenia DNA przy stężeniach 100 µM i 400 µM PFOS (Eriksen i in. 2010). Jak podsumowano w OECD (2002), PFOS nie indukował aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach, zarówno w obecności, jak i przy braku aktywacji metabolicznej, ani nie powodował nieplanowej syntezy DNA w pierwotnych hodowlach hepatocytów szczurzych.

Potasowa sól PFOS nie wykazywała działania mutagennego w testach przeprowadzonych na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA1535, TA1537, TA1538, TA98 i TA100 oraz *Escherichia coli* WP2uvrA w stężeniach do 5000 µg/płytkę, zarówno w obecności, jak i przy braku aktywacji metabolicznej. Związek ten nie indukował również konwersji genowej w *Saccharomyces cerevisiae* D4. W tych samych warunkach sól dietanoloaminowa PFOS także nie wykazywała działania mutagennego wobec *Salmonella* Typhimurium ani nie powodowała rekombinacji genów u *Saccharomyces cerevisiae* przy

stężeniach do 5% (MAK Commission 2015).

Badania in vivo

Potasowa sól PFOS nie powodowała powstawania mikrojąder w szpiku kostnym myszy CD1 po podaniu dożołądkowym w dawkach: 0 (kontrola); 237,5 mg/kg mc.; 450 mg/kg mc. lub 950 mg/kg mc. po 24 h, 48 h lub 72 h. Dawki te dobrano na podstawie testu ustalającego zakres w celu określenia maksymalnej dawki tolerowanej (MTD, ang. *maximal tolerated dose*). Stosunek erytrocytów polichromatycznych do erytrocytów normochromicznych (PCE/NCE) ulegał obniżeniu u samców otrzymujących 237,5 mg/kg mc. po 48 h i 72 h, u samców otrzymujących 450 mg/kg mc. po 72 h, u samic otrzymujących 450 mg/kg po 48 h, u samców otrzymujących 950 mg/kg po 48 h i 72 h oraz u samic otrzymujących 950 mg/kg po 72 h (MAK Commission 2015; OECD 2002).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

W badaniu umieralności stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu z powodu raka pęcherza moczowego u pracowników narażonych na produkty hydrolizy PFOS podczas produkcji chemikaliów na bazie POSF (3 przypadki; cała kohorta: SMR: 4,81; 95% CI: 0,99–14,06; stanowiska o wysokim narażeniu: SMR: 12,77; 95% CI: 2,63–37,35), SMR (standaryzowany współczynnik umieralności, ang. *Standardised Mortality Ratio*), (Alexander i in. 2003). Wzrost zachorowań na raka pęcherza moczowego nie został potwierdzony w późniejszych badaniach obejmujących populację narażoną zawodowo (ATSDR 2021).

W kolejnych badaniach analizowano „epizody opieki” wśród pracowników zatrudnionych w zakładzie produkcyjnym w latach 1993–1998. Termin ten odnosił się do całości świadczeń medycznych udzielanych pacjentowi w związku z daną chorobą lub zdarzeniem zdrowotnym. Analiza nie wykazała zwiększonego ryzyka zachorowania na raka wątroby i pęcherza moczowego ani innych chorób nienowotworowych, z wyjątkiem nowotworów męskiego układu rozrodczego, ogólnej zapadalności na nowotwory oraz nowotworów przewodu pokarmowego u pracowników o największym i najdłuższym narażeniu (Olsen i in. 2004). Następnie przeprowadzono kolejne badanie kohortowe wśród wszystkich

pracowników, którzy kiedykolwiek byli zatrudnieni w tego typu zakładzie produkcyjnym (ok. 2000), w celu wyjaśnienia, czy zwiększone ryzyko umieralności z powodu raka pęcherza moczowego można udowodnić. Nie stwierdzono istotnie zwiększonego ryzyka raka pęcherza moczowego u pracowników płci męskiej (9 przypadków; cała kohorta: SIR: 1,28; 95% CI: 0,64–2,29; stanowiska o wysokim narażeniu: SIR: 1,12; 95% CI: 0,23–3,27), (Alexander i Olsen 2007).

Badania populacji ogólnej nie wykazały jednoznacznego wzrostu częstości występowania nowotworów złośliwych w związku z narażeniem na PFOS. Nie stwierdzono również zależności między narażeniem na PFOS a ryzykiem zachorowania na raka prostaty.

135. tom monografii Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC, *International Agency for Research of Cancer*) dotyczącej identyfikacji zagrożeń rakotwórczych dla ludzi (IARC, ang. *Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans*) dotyczy oceny rakotwórczości kwasu perfluorooktanowego (PFOA) i kwasu perfluorooktanosulfonowego (PFOS). Dowody dotyczące rakotwórczości PFOS u ludzi uznano za niewystarczające, natomiast dowody z badań na zwierzętach określono jako ograniczone. Do dowodów mechanistycznych, zaliczanych do tzw. kluczowych cech substancji rakotwórczych, w przypadku PFOS zaliczono indukowanie zmian epigenetycznych i działanie immunosupresyjne u narażonych ludzi, indukowanie stresu oksydacyjnego, immunosupresyjność i modulowanie efektów zależnych od receptora w badaniach na komórkach ludzkich oraz dodatkowo powodowanie zmian proliferacji komórek, śmierci komórek lub zaopatrzenia w składniki odżywcze w układach eksperymentalnych. W związku powyższym IARC zakwalifikowała PFOS do grupy 2B, tj. jako substancję potencjalnie rakotwórczą dla ludzi, przy czym klasyfikacja ta została oparta na silnych dowodach mechanistycznych w systemach testowych, w tym w badaniach z udziałem osób narażonych (IARC 2025).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Droga pokarmowa

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na szczurach rasy Sprague Dawley zwierzętom podawano sól potasową PFOS w paszy w dawkach: 0 (kontrola); 0,025 mg/kg mc.; 0,1 mg/kg mc.;

0,25 mg/kg mc. lub 1 mg/kg mc. W grupie zwierząt narażonych na najwyższą dawkę (samców i samic) wystąpiło statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego. Występowanie gruczolaków tarczycy było znacząco zwiększone w grupie samców powracających do zdrowia (narażanych przez 52 tygodnie na dawkę 1 mg/kg mc., a następnie obserwowanych przez kolejne 52 tygodnie). Autorzy nie zinterpretowali tego wyniku za efekt działania substancji, ponieważ częstość występowania nowotworów tarczycy nie była zwiększona w grupie otrzymującej najwyższą dawkę przez okres 2 lat. U samic częstość występowania nowotworów tarczycy ani nowotworów gruczołu sutkowego nie wzrastała wraz z dawką. W grupie narażonej na najwyższą dawkę nie odnotowano wzrostu śmiertelności. Przyrost masy ciała u samic narażonych na najwyższą dawkę był zmniejszony w okresie od 3. do 101. tygodnia badania. Zwierzęta prawdopodobnie tolerowałyby nawet wyższe dawki, ponieważ masa ciała zwierząt obu płci w 105. tygodniu, na zakończenie badania, nie była niższa niż w grupie kontrolnej. Wyznaczono NOAEL dla działania rakotwórczego PFOS na wątrobę na poziomie 0,25 mg/kg mc./dzień, przy czym stężenie PFOS w wątrobie wynosi ok. $100 \div 350$ mg/kg (MAK Commission 2015; OECD 2002). Dane dotyczące częstości występowania nowotworów u szczurów w tym badaniu przedstawiono w tabeli 5.

W piśmiennictwie nie odnotowano danych dotyczących rakotwórczości kwasu PFOS ani badań przeprowadzonych przy użyciu innych dróg narażenia.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne i teratogenne u ludzi

Badania epidemiologiczne nie wykazały związku między narażeniem na PFOS a niekorzystnymi wynikami ciąży (poronienie, poród przedwczesny lub wiek ciążowy). Uzyskano niejednoznaczne wyniki dotyczące wyników porodu, zwłaszcza masy urodzeniowej. Niektóre badania epidemiologiczne wykazały związek między narażeniem matek na PFOS a nieznacznym obniżeniem masy urodzeniowej noworodków, a metaanalizy tych danych wskazywały, że wzrost stężenia PFOS w organizmie matki był powiązany ze spadkiem masy urodzeniowej

Tabela 5. Odsetek przypadków nowotworów u szczurów w dwuletnim badaniu rakotwórczości soli potasowej kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS), (MAK Commission 2015; OECD 2002)

Table 5. Incidence of tumours in rats in a two-year carcinogenicity study of potassium heptadecafluorooctanesulfonate (PFOS) (MAK Commission 2015; OECD 2002)

Nowotwór	Płeć	Dawka, mg/kg mc. /dzień					
		0	0,025	0,1	0,25	1	1 (52 tyg. narażenia + 52 tyg. obserwacji)
Wątroba							
Gruzołak	♂	0	6 (3/50)	6 (3/50)	2 (1/50)	12 (7/60)*	–
	♀	0	2 (1/50)	2 (1/49)	2 (1/50)	8 (5/60)*	–
Rak	♀	0	0	0	0	2 (1/60)	–
Łącznie raki i gruczolaki u samic	♀	0	2 (1/50)	2 (1/49)	2 (1/50)	10 (6/60)*	–
Tarczycza							
Gruzołak pęcherzykowy	♂	5 (3/60)	10 (5/49)	8 (4/50)	8 (4/49)	7 (4/59)	23 (9/39)*
	♀	0	0	0	4(2/50)	2 (1/60)	–
Rak pęcherzykowy	♂	5 (3/60)	2 (1/49)	2 (1/50)	4 (2/49)	2 (1/59)	3 (1/39)
	♀	0	0	0	2(1/50)	0	–
Jednocześnie	♂	10 (6/60)	12 (26/49)	10 (5/50)	10 (5/49)	8 (5/59)	26 (10/39)
	♀	0	0	0	6(3/50)*	2 (1/60)	–
Gruzoł sutkowy							
Gruzołakowłókniak/ Gruzołak	♀	38 (23/60)	60 (30/50)*	46 (22/48)	52 (26/50)	25 (15/60)	–
Rak	♀	18 (11/60)	24 (12/50)	31 (15/48)	22 (11/50)	23 (14/60)	–
Jednocześnie	♀	48 (29/60)	72 (31/48)*	65 (31/48)*	58 (29/50)	40 (24/60)	–

Objaśnienia:

* $p < 0,05$.

♂ – samce.

♀ – samice.

o ok. 1 ÷ 5 g. Uwzględnienie wskaźników filtracji kłębuszkowej u matek osłabiło te wyniki o około 50%. Nie stwierdzono związku między stężeniem PFOS w surowicy a podwyższonym ryzykiem urodzenia dziecka o niskiej masie ciała lub hipotrofii płodu, a wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia wad wrodzonych były niejednoznaczne (ATSDR 2021).

W badaniu przekrojowym przeprowadzonym wśród pacjentek szpitala ($n = 293$) stwierdzono ujemną zależność między stężeniem PFOS w surowicy krwi pępowinowej ($<0,2 \div 34,8 \mu\text{g/l}$, mediana $5 \mu\text{g/l}$) a masą urodzeniową, po uwzględnieniu możliwych czynników zakłócających. Zmierzony poziom PFOS był niższy o rząd wielkości niż stężenia powodujące zmniejszenia masy urodzeniowej u szczurów. Autorzy zalecili, aby dalsze badania na zwierzętach miały na celu powtórzenie tych obserwacji (Apelberg i in. 2007).

Badanie przeprowadzone wśród 1400 matek niemowląt nie wskazało istotnego wpływu stężenia PFOS we krwi matek na rozwój noworodków w pierwszych 18 miesiącach życia (Fei i in. 2008).

Autorzy niemieckiej dokumentacji MAK ocenili wiarygodność tych oraz czterech dodatkowych badań przeprowadzonych w populacji ogólnej. Badania wykazały niejednoznaczne zależności między stężeniem PFOS we krwi a masą urodzeniową, długością ciała po urodzeniu, obwodem głowy oraz wskaźnikiem budowy ciała (wskaźnikiem Rohrer'a, tj. stosunkiem masy ciała do długości ciała podniesionej do trzeciej potęgi). Stężenia obserwowane w tych badaniach były o kilka rzędów wielkości niższe (średnie stężenie PFOS: $2,9 \div 20 \mu\text{g/l}$, wartości maksymalne do $759 \mu\text{g/l}$ w surowicy lub osoczu) niż wartości NOAEL używane w badaniach na zwierzętach ($>16 \text{ mg/l}$).

W związku z tym uznano, że zależność przyczynowo-skutkowa w odniesieniu do PFOS jest wątpliwa (MAK Commission 2015). W jednym z dwóch badań przeprowadzonych wśród kobiet narażonych zawodowo (zakres stężeń PFOS w surowicy: $471 \div 2380 \mu\text{g/l}$; średnia arytmetyczna: $1183 \mu\text{g/l}$ surowicy) nie stwierdzono wpływu związków perfluorowanych (fluorku perfluorooktanosulfonylu, POSF) na masę urodzeniową potomstwa (Olsen i in. 2009).

Dane dotyczące 5262 ciąż u kobiet narażonych na PFOA i PFOS w wodzie pitnej (średnia arytmetyczna i mediana stężenia PFOA w surowicy wynosiły odpowiednio $48,8 \mu\text{g/l}$ i $21,2 \mu\text{g/l}$, natomiast dla PFOS odpowiednio $15,0 \mu\text{g/l}$ i $13,6 \mu\text{g/l}$) wykazały istotny związek ($\text{OR} = 1,6$; $95\% \text{ CI: } 1,2-2,3$) między stanem przedrzucawkowym oraz zmniejszoną masą urodzeniową a narażeniem przekraczającym medianę wyłącznie w przypadku PFOS (Stein i in. 2009).

Wpływ na rozrodczość

W badaniu dotyczącym narażenia zawodowego pracowników zakładów 3M w Decatur i Antwerpii (Olsen i in. 1998), a także w badaniu populacji ogólnej (Raymer i in. 2012), nie stwierdzono zależności między stężeniem PFOS w surowicy a poziomami hormonów płciowych. Natomiast badania przeprowadzone wśród nastolatków i młodych dorosłych mężczyzn wykazały ujemne korelacje między stężeniem PFOS w surowicy a poziomami testosteronu całkowitego i wolnego, współczynnikiem wolnych androgenów (Joensen i in. 2013) oraz poziomem FSH (Tsai i in. 2015). Z kolei inne badanie przeprowadzone wśród młodych mężczyzn nie wykazało zmian stężeń hormonów płciowych (Vested i in. 2013).

U 105 mężczyzn stwierdzono zmniejszenie stężenia plemników oraz liczby plemników o prawidłowej morfologii wraz ze wzrostem stężenia kwasów perfluoroalkilowych we krwi (mediana stężenia PFOS we krwi: $24,5 \mu\text{g/l}$; PFOA: $4,9 \mu\text{g/l}$). Nie obserwowano natomiast zmian stężeń hormonów płciowych we krwi (Nordström Joensen i in. 2009). Dostępne dane dotyczące populacji ogólnej nie dostarczają jednak wystarczających dowodów potwierdzających szkodliwy wpływ PFOS na plemniki. Większość dostępnych badań nie wykazała zmian w żywotności, liczby, ruchliwości, objętości ani morfologii plemników (ATSDR 2021; Joensen i in. 2013; Raymer i in. 2012; Vested i in. 2013).

Badania epidemiologiczne nie wykazały wpływu PFOS na regularność ani długość cyklu menstruacyjnego. Nie potwierdzono również związku między stężeniem PFOS w surowicy krwi a ryzykiem wczesnej menopauzy. Wykazano natomiast istotnie statystycznie podwyższone ryzyko endometriozы związane ze stężeniem PFOS we krwi ($\text{OR} = 1,89$; $95\% \text{ CI: } 1,17-3,06$). Zależności tej nie potwierdzono jednak w innym badaniu. Większość opisanych skutków oceniano jedynie w pojedynczych badaniach, dlatego dostępne dowody nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie, czy istnieje związek między narażeniem na PFOS a wpływem na rozrodczość kobiet (ATSDR 2021).

W kilku badaniach populacyjnych oceniano związek między PFOS w surowicy a czasem potrzebnym do zajścia w ciążę (mierzonym za pomocą współczynnika płodności) lub występowaniem niepłodności. Wyniki tych badań były niejednoznaczne. Fei i in. (2009) zmierzili stężenia PFOS i PFOA w osoczu 1240 kobiet w 4. ÷ 14. tygodniu ciąży. Kobiety zgłaszały czas potrzebny do zajścia w ciążę (TTP, ang. *time to pregnancy*) w pięciu kategoriach: <1 , $1 \div 2$, $3 \div 5$, $6 \div 12$ oraz >12 miesięcy. Niepłodność zdefiniowano jako czas zajścia w ciążę (TTP) >12 miesięcy lub konieczność leczenia niepłodności w celu uzyskania danej ciąży. Autorzy stwierdzili obniżenie płodności, oceniane na podstawie wydłużonego czasu do zajścia w ciążę, oraz zwiększone ryzyko niepłodności u kobiet, u których stężenia PFOS w surowicy mieściły się w trzech najwyższych kwartylach (tj. dla zmniejszenia płodności: $26,1 \div 33,3 \text{ ng/ml}$; $33,4 \div 43,2 \text{ ng/ml}$ oraz $\geq 43,3 \text{ ng/ml}$, a dla niepłodności: $3,91 \div 5,20 \text{ ng/ml}$; $5,21 \div 6,96 \text{ ng/ml}$ oraz $\geq 6,97 \text{ ng/ml}$).

Gdy kobiety zostały skategoryzowane według liczby porodów (Fei i in. 2012), spadek płodności i wzrost ryzyka niepłodności obserwowano wyłącznie u kobiet, które nie rodziły i miały stężenia PFOS w surowicy w trzecim i czwartym kwartylu (dla spadku płodności: $33,4 \div 43,2 \text{ ng/ml}$ i $\geq 43,3 \text{ ng/ml}$ i wzrostu ryzyka niepłodności: $5,21 \div 6,96 \text{ ng/ml}$ i $\geq 6,97 \text{ ng/ml}$). Nie zaobserwowano natomiast takich zależności u kobiet, które wcześniej rodziły. Ponowna analiza tych danych (Bach i in. 2015) wykazała podobne zależności między PFOS a płodnością oraz niepłodnością. Whitworth i in. (2012) stwierdzili również zwiększone ryzyko niepłodności u kobiet o obniżonej płodności (TTP >12 miesięcy) przy stężeniach PFOS

w surowicy mieszczących się w trzecim kwartylu ($2,25 \div -3,02$ ng/ml); klasyfikacja według liczby porodów wykazała wzrost ryzyka jedynie u kobiet po przebytym porodzie, przy stężeniach PFOS w surowicy w czwartym kwartylu ($\geq 3,02$ ng/ml). Z kolei inne badania nie wykazały zmian w zakresie płodności ani zdolności rozrodczej związanych ze stężeniem PFOS w surowicy matek (ATSDR 2021).

Zwierzęta

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

W badaniu toksyczności rozwojowej PFOS podawanego drogą pokarmową myszom CD-1, prowadzonym od 1. do 17. dnia ciąży, zmniejszony przyrost masy ciała matek odnotowano jedynie w grupie otrzymującej dawkę 20 mg/kg mc./dzień. Względna masa wątroby matek była zwiększona już w grupach otrzymujących dawki PFOS od 5 mg/kg mc./dzień wzwyż. Nie odnotowano zmian masy ciała płodów w grupie otrzymującej wysokie dawki, natomiast bezwzględna i względna masa wątroby płodów wzrosła. Płody wykazywały zwiększoną częstość rozszczepu podniebienia, powiększenia prawego przedsionka oraz ubytków przegrody międzykomorowej w grupach narażonych na dawki ≥ 10 mg/kg mc./dzień, natomiast wady mostka (rozszczepienie lub niepełne zrośnięcie) występowały ze zwiększoną częstością w grupach otrzymujących dawki ≥ 5 mg/kg mc./dzień. Autorzy obliczyli wartości BMD05³ na poziomie 15,5 mg/kg mc./dzień; 2,6 mg/kg mc./dzień; 0,055 mg/kg mc./dzień i 7,03 mg/kg mc./dzień, a odpowiadające im wartości BMDL05⁴ wynosiły 3,14 mg/kg mc./dzień; 1,31 mg/kg mc./dzień; 0,016 mg/kg mc./dzień i 3,53 mg/kg mc./dzień – odpowiednio dla: zmniejszenia przyrostu masy ciała matki, zwiększenia masy wątroby matek, rozszczepu mostka i podniebienia oraz niepełnego zrośnięcia mostka (Thibodeaux i in. 2003). W oparciu o istotność tych wyników wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej ustalono na poziomie 1 mg/kg mc./dzień (MAK Commission 2015).

³ BMD05 (ang. *benchmark dose*) – dawka (lub poziom narażenia) powodująca nieznaczny, lecz możliwy do zmierzenia efekt, w tym przypadku zdefiniowany jako 5% wzrost częstości występowania danego skutku w porównaniu z grupą kontrolną.

⁴ BMDL (ang. *benchmark dose lower limit*) – dolna granica 95% przedziału ufności dla wartości BMD, tj. dawki wyznaczającej. Wartość ta odpowiada punktowi odniesienia na krzywej zależności dawka-odpowiedź i jest wykorzystywana przy obliczaniu marginesu narażenia.

W innym badaniu przeprowadzonym na myszach wartość LOAEL dla wad mostka u płodów określono na poziomie 1 mg/kg mc./dzień. Autorzy nie skomentowali tych obserwacji ani nie obliczyli dawki odniesienia (Yahia i in. 2008). W grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnych wad mostka, co pozostaje niespójne w wynikami badania Thibodeaux i in. (2003). Liniowa ekstrapolacja danych wskazuje na przyjęcie dawki 0,32 mg/kg mc. jako NAEL, odpowiadającej 5% wzrostowi częstości występowania tego efektu (poziom bez szkodliwego działania, ang. *no adverse effect level*), (MAK Commission 2015).

Badanie toksyczności rozwojowej prowadzone na myszach, mające na celu szczegółowe wyjaśnienie powstawania rozszczepu podniebienia związanego z narażeniem na PFOS, wykazało istotny wzrost częstości występowania tej wady (z 7,3% do 78%) przy dawkach $13 \div 20$ mg/kg mc./dzień podawanych w okresie od 1. do 17. dnia ciąży, mimo jedynie niewielkiego wzrostu stężeń PFOS w surowicy matek i płodów (Era i in. 2009).

Kolejne badanie toksyczności rozwojowej przeprowadzone na myszach CD-1, którym podawano PFOS w okresie od 6. do 18. dnia ciąży, wykazało zwiększenie zarówno bezwzględnej, jak i względnej masy wątroby matek w grupach narażonych na dawki ≥ 3 mg/kg mc./dzień. Nie zaobserwowano natomiast wpływu na płody, nawet przy najwyższej dawce 6 mg/kg mc./dzień (Fuentes i in. 2006).

Po narażeniu prenatalnym myszy w okresie od 1. do 17. dnia ciąży śmiertelność poporodowa nieznacznie wzrastała w grupach otrzymujących PFOS w dawkach ≥ 1 mg/kg mc./dzień, natomiast istotny wzrost obserwowano w grupach narażonych na dawki ≥ 10 mg/kg mc./dzień. W grupach otrzymujących dawki ≥ 15 mg/kg mc./dzień nie obserwowano przeżycia potomstwa (Lau i in. 2003).

W innym badaniu, w którym myszy narażano w okresie od 12. do 18. dnia ciąży, nie stwierdzono wzrostu śmiertelności poporodowej u potomstwa w grupach otrzymujących dawki ≥ 6 mg/kg mc./dzień, jednak obserwowano opóźnienie rozwoju (Fuentes i in. 2007). W badaniu immunotoksyczności nie stwierdzono ani śmiertelności poporodowej, ani zmniejszenia przyrostu masy ciała po urodzeniu u potomstwa samic narażonych w okresie od 1. do 17. dnia ciąży na najwyższą dawkę PFOS równą 5 mg/kg mc./dzień. Odnotowano jednak zmniejszoną aktywność komórek NK układu

odpornościowego (naturalni zabójcy, ang. *natural killer*) u potomstwa: u samców w grupach otrzymujących dawki ≥ 1 mg/kg mc./dzień oraz u samic w grupie narażonej na dawkę 5 mg/kg mc./dzień. Zaobserwowano również inne efekty immunologiczne. Nie stwierdzono natomiast żadnych skutków po narażeniu na PFOS w dawce 0,1 mg/kg mc./dzień. Przyczyna zwiększonej wrażliwości samców nie jest znana. Nie można jej wyjaśnić różnicami toksykokinetycznymi między płciami, ponieważ nie występują one u myszy w przypadku PFOA, a zatem nie należy ich zakładać również w odniesieniu do PFOS (Keil i in. 2008).

W badaniu toksyczności rozwojowej, w którym szczury Sprague Dawley narażano na PFOS w okresie od 2. do 20. dnia ciąży, zaobserwowano istotne statystycznie, zależne od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała matek w grupie otrzymującej dawki ≥ 2 mg/kg mc./dzień. W grupie otrzymującej dawkę 10 mg/kg mc./dzień przyrost masy ciała w ciągu pierwszych 15 dniach ciąży był nieprawidłowy z powodu wyraźnie zmniejszonego spożycia paszy w tym okresie. W tej samej grupie stwierdzono istotne zwiększenie względnej masy wątroby matek. Odnotowano zmniejszenie masy płodów, a istotnie zwiększona liczba płodów miała rozszczep podniebienia, wady mostka (rozszczepienie lub niepełne zrośnięcie) i zmiany trzewne, takie jak obrzęk tkanki podskórnej, poszerzenie prawego przedsionka i ubytki przegrody międzykomorowej. Niektóre zmiany szkieletowe i trzewne obserwowano również przy niższych dawkach. Stosunkowo wysoką częstość występowania rozszczepu podniebienia (9%) stwierdzono przy narażeniu na PFOS w dawkach ≥ 1 mg/kg mc./dzień, jednak nie odnotowano wyraźnej zależności dawka-odpowiedź (Thibodeaux i in. 2003). Zwiększoną częstość występowania tych samych zmian obserwowano również u myszy, co pozwala uznać je za związane z działaniem badanej substancji. Historyczne dane kontrolne dotyczące szczurów Sprague Dawley (Crl:CD(SD)/GS BR) obejmujące 47 badań (2001-2003) wskazywały jedynie jeden przypadek rozszczepu podniebienia u pojedynczego płodu kontrolnego (Charles River Laboratories 2003).

Wyliczono wartości BMD05 wynoszące: 0,22 mg/kg mc./dzień; 0,31 mg/kg mc./dzień i 8,85 mg/kg mc./dzień oraz wartości BMDL05 wynoszące odpowiednio: 0,15 mg/kg mc./dzień; 0,12 mg/kg mc./dzień i 3,33 mg/kg mc./dzień

– odpowiednio dla: zmniejszenia przyrostu masy ciała matek, wad mostka i rozszczepu podniebienia (MAK Commission 2015).

Podobnie jak u myszy, u szczurów obserwowano zwiększoną śmiertelność poporodową przy narażeniu na PFOS w dawkach ≥ 1 mg/kg mc./dzień, w sposób zależny od dawki. Stwierdzono zmniejszoną masę urodzeniową i obniżony przyrost masy ciała po urodzeniu, a także opóźnienia rozwoju w grupach otrzymujących dawki ≥ 2 mg/kg mc./dzień (Lau i in. 2003). Zwiększona śmiertelność poporodowa nie była spowodowana niedojrzałością płuc (Grasty i in. 2003, 2005). Przyczyna nie została jednoznacznie wyjaśniona. Prawdopodobnie w toksyczności poporodowej wywołanej przez PFOS istotną rolę odgrywają efekty fizykochemiczne (znaczniejszy rozkład PFOS w błonach fosfolipidowych w porównaniu z PFOA), a nie zmiany transkrypcji genowej, ponieważ nie zależą od PPARa (Rosen i in. 2009). W badaniu neurotoksyczności pourodzeniowej zgodnym z wytycznymi OECD 426, w którym matki narażano przez cały okres ciąży i laktacji, u potomstwa (samców) zaobserwowano jedynie niewielkie zmiany związane ze zmniejszonym przyrostem masy ciała matek w okresie laktacji, obejmujące nieznacznie zwiększoną aktywność motoryczną oraz upośledzone przyzwyczajanie się do otoczenia testowego jedynie w 17. dniu po urodzeniu w grupie otrzymującej dawkę 1 mg/kg mc./dzień. Nie zaobserwowano wpływu na przeżywalność ani przyrost masy ciała po urodzeniu. Wartość NOAEL w tym badaniu wynosiła 0,3 mg/kg mc./dzień (Butenhoff i in. 2009; Chang i in. 2009).

U królików spożycie paszy przez matki i przyrost masy ciała były obniżone w grupach otrzymujących PFOS w dawkach ≥ 1 mg/kg mc./dzień w okresie od 7. do 20. dnia ciąży. Masa płodów była zmniejszona w grupach narażonych na dawki $\geq 2,5$ mg/kg mc./dzień, jednak nie odnotowano wzrostu częstości występowania odchyłeń ani wad rozwojowych. Z kolei liczba poronień wzrosła w grupach otrzymujących dawki $\geq 3,75$ mg/kg mc./dzień (Case i in. 2001).

Dane uzyskane z opisanych powyżej badań toksyczności rozwojowej PFOS u myszy, szczurów i królików zestawiono w tabeli 6.

Wpływ na rozrodczość

Dootrzewnowe podanie PFOS 8 samicom szczurów w dawkach 0 (kontrola), 1 mg/kg mc./dzień

Tabela 6. Badania toksyczności rozwojowej kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) oraz jego soli potasowej u zwierząt laboratoryjnych

Table 6. Developmental toxicity studies of heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) and its potassium salt in laboratory animal

Gatunek, szczerp, liczba zwierząt w grupie, narażenie	Dawka	Obserwacje	Piśmiennictwo
Mysz, CD-1, 20 ÷ 29 ♀; 1. ÷ 17. dzień ciąży; 0 (kontrola), 1, 5, 10, 15, 20 mg/kg mc./dzień; podanie przez zgłębnik; badanie w 18. dniu ciąży	1 mg/kg mc./dzień	płody: NOAEL	Thibodeaux i in. 2003
	≥1 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ całkowitego i wolnego T4 w surowicy	
	≥5 mg/kg mc./dzień	matki: ↑ względnej masy wątroby płody: ↑ liczby wad mostka	
	≥10 mg/kg mc./dzień	płody: wady szkieletowe (rozszerzenie podniebienia), zmiany trzewne (powiększenie prawego przedsionka, ubytki przegrody międzykomorowej)	
	20 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ przyrostu masy ciała, ↑ względnej masy wątroby (podwojenie) płody: ↑ strat poimplantacyjnych, ↑ względnej i całkowitej masy wątroby	
Mysz, ICR, 6 lub 8 ♀; 1. ÷ 17. dzień ciąży; 0 (kontrola), 20 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie w 18. dniu ciąży	20 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ przyrostu masy ciała; ↑ względnej i całkowitej masy wątroby (podwojenie) płody: ↓ masy płodu, ↓ względnej masy wątroby, ↓ względnej masy mózgu, ↑ rozszerzenie podniebienia	Era i in. 2009
Mysz, ICR, 5 lub 7 ♀; 11. ÷ 15. dzień ciąży; 0 (kontrola), 50 mg/kg mc./dzień, zgłębnik; badanie w 18. dniu ciąży	50 mg/kg mc./dzień	matki: ↑ względnej i całkowitej masy wątroby (podwojenie) płody: ↓ masy płodu, ↓ względnej masy wątroby, ↑ rozszerzenie podniebienia	Era i in. 2009
Mysz, CD-1, 10 ÷ 11 ♀; 6. ÷ 18. dzień ciąży; 0 (kontrola), 1,5, 3, 6 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie w 18. dniu ciąży	≥3 mg/kg mc./dzień	matki: ↑ względnej i całkowitej masy wątroby	Fuentes i in. 2006
	do 6 mg/kg mc./dzień	płody: brak istotnych zmian	
Mysz, CD-1, 7 ÷ 18 ♀; 1. ÷ 17. dzień ciąży; 0 (kontrola), 1, 5, 10, 15, 20 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie po urodzeniu	≥1 mg/kg mc./dzień	potomstwo: niewielki ↑ śmiertelności po urodzeniu, opóźnienie otwarcia oczu	Lau i in. 2003
	≥5 mg/kg mc./dzień	potomstwo: ↑ względnej i całkowitej masy wątroby, ↓ wolnej frakcji T4	
	≥10 mg/kg mc./dzień	potomstwo: wyraźny ↑ śmiertelności poporodowej	
	≥15 mg/kg mc./dzień	potomstwo: śmierć wszystkich osobników w 1. dniu po porodzie	
Mysz, CD-1, 10 ÷ 11 ♀; 12. ÷ 18. dzień ciąży; 0 (kontrola), 6 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie po urodzeniu	6 mg/kg mc./dzień	matki: brak wpływu na przyrost masy ciała; masy wątroby nie określono potomstwo: brak zmian masy urodzeniowej; ↓ przyrostu masy ciała w 4. i 8. dniu po urodzeniu (nie w późniejszych terminach); opóźnienia parametrów rozwojowych: odwarstwienie małżowiny usznej, wyrzynanie siekaczy, prostowanie, otwieranie oczu, zstępowanie jąder, ↓ zdolności chwytania i wspinania się, ↓ siły chwytu kończyn przednich oraz poprawa koordynacji ruchowej i równowagi w teście rotarod	Fuentes i in. 2007

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Gatunek, szczep, liczba zwierząt w grupie, narażenie	Dawka	Obserwacje	Piśmiennictwo
Mysz, C57BL/6N (♀) x C3H/ HeJ (♂), 10 ÷ 12 ♀; 1. ÷ 17. dzień ciąży; 0 (kontrola), 0,1, 1, 5 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie po urodzeniu w 4. i 8. tygodniu życia (immunotoksyczność)	0,1 mg/kg mc./dzień	potomstwo: ♂ NOAEL	Keil i in. 2008
	1 mg/kg mc./dzień	potomstwo: ↓ aktywności NK u ♂, (8. tydz.); ♀ NOAEL	
	5 mg/kg mc./dzień	matki: brak wpływu na przyrost masy ciała potomstwo: brak danych o śmiertelności po urodzeniu, brak wpływu na przyrost masy ciała, ♂ ↑ względnej masy wątroby (tylko w 4. tyg.), ↓ odpowiedź IgM na immunizację owczymi erytrocytami, ↓ liczby komórek CD3 ⁺ i CD4 ⁺ ; ♀ ↓ aktywności NK, ↓ liczby komórek B220	
Mysz, ICR, 5 ♀;÷ 1. ÷ 17. lub 18. dzień ciąży; 0 (kontrola), 1, 10, 20 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie w 18. dniu ciąży i po urodzeniu w 4. i 8. dniu życia	1 mg/kg mc./dzień	matki: NOAEL	Yahia i in. 2008
	≥1 mg/kg mc./dzień	płody: ↑ liczby wad mostka	
	≥10 mg/kg mc./dzień	matki: przerost wątroby płody: zależne od dawki ↓ masy ciała, ↑ rozszczepu podniebienia, opóźnienie wyrzynania siekaczy, faliste żebra, utajony rozszczep kręgosłupa, ↑ śmiertelności w 4. dniu po urodzeniu, obustronny obrzęk szyi, atelektazja (niedodma) płuc, rozszerzenie naczyń krwionośnych mózgu	
	20 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ spożycia pokarmu, ↓ przyrostu masy ciała płody: opóźnione kostnienie palczków, nieprawidłowości ogona	
Mysz, CD-1, 5 ♀; 1. ÷ 17. dzień ciąży; 0 (kontrola), 5, 10 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie w 18. dniu ciąży	≥5 mg/kg mc./dzień	matki: proliferacja peroksysomów płody: brak zmian histologicznych w płucach, zmieniona ekspresja 750 ÷ 1000 genów powiązanych z PPAR w wątrobie i 50 ÷ 100 genów w płucach, głównie związanych ze zwiększeniem metabolizmu kwasów tłuszczowych, ksenobiotyków, peroksysomów, cholesterolu, kwasów żółciowych, glukozy i glikogenu	Rosen i in. 2009
Szczur, Sprague Dawley, 9 ÷ 16 ♀; 2. ÷ 20. dzień ciąży; 0 (kontrola), 1, 2, 3, 5, 10 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie w 21. dniu ciąży	≥1 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ całkowitego T4, wolnej frakcji T4 oraz T3 w surowicy płody: ↑ rozszczepu podniebienia (9%, efekt niezależny od dawki)	Thibodeaux i in. 2003
	≥2 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ przyrostu masy ciała	
	≥3 mg/kg mc./dzień	płody: ↑ zmian trzewnych (obrzęk tkanki podskórnej)	
	≥5 mg/kg mc./dzień	płody: ↑ zmian trzewnych (poszerzenie prawego przedsionka i ubytki przegrody międzykomorowej)	
	10 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ spożycia paszy, ↓ masy ciała, ↑ względnej masy wątroby płody: ↓ masy płodu, nasilone zmiany szkieletowe (rozszczep podniebienia) i trzewne	
Szczur, Sprague Dawley, 9 ÷ 18 ♀; 2. ÷ 20. dzień ciąży; 0 (kontrola), 1, 2, 3, 5, 10 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie po urodzeniu	≥1 mg/kg mc./dzień	potomstwo: zależny od dawki ↑ śmiertelności po urodzeniu, ↓ całkowitego T4 i wolnej frakcji T4 w surowicy	Lau i in. 2003
	≥2 mg/kg mc./dzień	potomstwo: ↓ masy urodzeniowej, ↓ przyrostu masy ciała po urodzeniu, opóźnienie otwarcia oczu	
Szczur, Sprague Dawley, 9 ÷ 16 ♀; 2. ÷ 5.; 6. ÷ 9.; 10. ÷ 13.; 14. ÷ 17. lub 17. ÷ 20. dzień ciąży; 0 (kontrola), 25 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie po urodzeniu	25 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ masy ciała (2. ÷ 5. i 6. ÷ 9. dzień ciąży), ↓ przyrostu masy ciała (10. ÷ 13., 14. ÷ 17. i 17. ÷ 20. dzień ciąży) potomstwo: ↓ masy urodzeniowej (im wcześniejsze narażenie, tym wyższe stężenie PFOS w surowicy matek po 24 h i tym mniejsza masa urodzeniowa), ↑ śmiertelności po urodzeniu (im późniejsze narażenie, tym wyższe stężenie PFOS podczas laktacji i większa śmiertelność potomstwa)	Grasty i in. 2003
Szczur, Sprague Dawley, 6 ♀; 19. ÷ 20. dzień ciąży; 0 (kontrola), 25, 50 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie po urodzeniu	≥25 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ przyrostu masy ciała potomstwo: ↓ masy urodzeniowej i przyrostu masy ciała po urodzeniu, ↓ liczby przeżywających zwierząt, okołoporodowa niedojrzałość płuc	Grasty i in. 2003, 2005
	50 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ przyrostu masy ciała potomstwo: śmiertelność 97% w 5. dniu po urodzeniu	

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Gatunek, szczep, liczba zwierząt w grupie, narażenie	Dawka	Obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur, Sprague Dawley, 25 ♀; 0. dzień ciąży – 20. dzień po urodzeniu; 0 (kontrola), 0,1, 0,3, 1,0 mg/kg mc./dzień; zgłębnik; badanie po urodzeniu do 72. dnia życia	0,3 mg/kg mc./dzień	matki: NOAEL; stężenie PFOS w surowicy 6,2 mg/ml w 20. dniu ciąży potomstwo: ♂ NOAEL	Buttenhoffi in. 2009, Chang i in. 2009
	1 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ przyrostu masy ciała podczas laktacji, ↑ CYP2b2 mRNA, stężenie PFOS w surowicy 26,6 mg/ml w 20. dniu ciąży potomstwo: ♀ NOAEL; ♂ ↑ aktywności motorycznej, ↓ przyzwyczajenia się do środowiska testowego w 17. dniu życia; brak zmian w 13., 21. i 61. dniu po urodzeniu; TSH i morfologia tyreocytów bez zmian	
Królik, New Zealand White, 5 ♀; 7. ÷ 20. dzień ciąży; 0 (kontrola), 0,1, 1,0, 2,5, 5, 10, 20 mg/kg mc./dzień; badanie w 29. dniu ciąży	5 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ przyrostu masy ciała potomstwo: poronienia (2/5), tylko 2 mioty, ↓ wielkości miotu, ↑ resorpcji	Case i in. 2001
	≥10 mg/kg mc./dzień	potomstwo: brak potomstwa	
	20 mg/kg mc./dzień	matki: śmiertelność	
Królik, New Zealand White, 22 ♀; 7. ÷ 20. dzień ciąży;; 0 (kontrola), 0,1, 1,0, 2,5, 3,75 mg/kg mc./dzień; badanie w 29. dniu ciąży	1 mg/kg mc./dzień	potomstwo: NOAEL	Case i in. 2001
	≥1 mg/kg mc./dzień	matki: ↓ przyrostu masy ciała i spożycia paszy	
	≥2,5 mg/kg mc./dzień	↑ poronień (1/22), ↓ masy płodu; brak malformacji lub innych zmian	
	≥3,75 mg/kg mc./dzień	poronienia (10/22)	

Objaśnienia:
♀ – samice.
♂ – samce.
↑ – zwiększenie.
↓ – zmniejszenie.
T4 – tyroksyna.
T3 – trijodotyronina.
NK – komórki natural killer.
NOAEL – najwyższa dawka niewywołująca obserwowalnych działań niepożądanych.

lub 10 mg/kg mc./dzień przez 14 dni prowadziło do zmniejszenia spożycia paszy i redukcji masy ciała, a także do występowania nieregularnych cykli ru-jowych lub utrzymania się fazy diestrus (fazy lute-alnej) po narażeniu na PFOS w dawkach ≥1 mg/kg mc. Różnice te były istotne w grupie otrzymującej dawkę 10 mg/kg mc. (Austin i in. 2003).

W badaniu dwupokoleniowym grupy 35 sam-ców i 35 samic szczurów Sprague Dawley narażano na PFOS drogą pokarmową (zgłębnik) w dawkach: 0 (kontrola), 0,1 mg/kg mc./dzień, 0,4 mg/kg mc./dzień, 1,6 mg/kg mc./dzień lub 3,2 mg/kg mc./dzień, począwszy od 6 tygodni przed kryciem (tab. 7). W oddzielnym badaniu krzyżowym 25 samicom szczurów podawano PFOS w dawce 0 (kontrola) lub 1,6 mg/kg mc./dzień przez zgłębnik, począw-szy od 6 tygodni przed kryciem z nienarażonymi samcami. Część potomstwa zwierząt narażonych i kontrolnych wymieniono po urodzeniu. W tabeli 8 przedstawiono stężenia PFOS oznaczone w surowi-cy i wątrobie pokolenia F0 w badaniu dwupokole-niowym. Stężenia PFOS w surowicy samców były

przeważnie dwukrotnie wyższe niż u samic pod ko-niec okresu laktacji, natomiast stężenia PFOS w wą-trobie były czasami kilkakrotnie wyższe niż u samic.

W badaniu dwupokoleniowym stwierdzono istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała u sam-ców F0 narażonych na PFOS w dawkach ≥0,4 mg/kg mc./dzień oraz u samic F0 narażonych na PFOS w dawkach ≥1,6 mg/kg mc./dzień. Zmianom tym towarzyszyło zmniejszone spożycie paszy u osobni-ków obu płci. Badanie przeprowadzone u 10 samic F0 w 10. dniu ciąży nie wykazało wpływu PFOS na wskaźnik ciąż, liczbę ciałek żółtych, liczbę implan-tacji ani liczbę żywych płodów w miocie.

Grupy 25 samic F0 rodziły naturalnie. Nie stwierdzono zmian parametrów płodności. Przy dawce 3,2 mg/kg mc./dzień obserwowano skróce-nie czasu trwania ciąży oraz wzrost liczby i odsetka matek rodzących martwe młode. W badaniu krzy-żowym efekty te wystąpiły już przy narażeniu na PFOS w dawce 1,6 mg/kg mc./dzień.

Tabela 7. Wyniki badań wpływu kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) na rozrodczość u szczurów
Table 7. Results of studies on the effects of heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) on reproduction in rats

Gatunek, szczep, liczba zwierząt, narażenie	Dawka PFOS	Obserwacje	Piśmien-nictwo
Szczur Sprague-Dawley; F0: 35 ♂, 35 ♀; F1: 20 ÷ 25 ♂, 20 ÷ 25 ♀; badanie dwupokoleniowe; F0: 0 (kontrola), 0,1; 0,4; 1,6; 3,2 mg/kg mc./dzień; początek narażenia 6 tyg. przed kryciem; ocena 10 ♀ w 10. dniu ciąży i 25♀ w 21. dniu laktacji; F1: 0 (kontrola), 0,1; 0,4 mg/kg mc./dzień; podawanie przez zgłębnik	0,1 mg/kg mc./dzień	F0: ♂ NOAEL dla toksyczności ogólnoustrojowej (10,5 mg/l surowicy)	Luebker i in. 2005a
	≥0,4 mg/kg mc./dzień	F0: ♀ NOAEL dla toksyczności ogólnoustrojowej (18,9 mg/l surowicy); u ♂ ↓ spożycia paszy i przyrostu masy ciała; F1: NOAEL dla toksyczności prenatalnej i postnatalnej; F2: ↓ przyrostu masy ciała między 4. a 14. dniem po urodzeniu (prawdopodobnie skutek standaryzacji)	
	≥1,6 mg/kg mc./dzień	F0: u ♀ ↓ spożycia paszy i przyrostu masy ciała; F1: ↓ masy urodzeniowej i przyrostu masy ciała po urodzeniu, ↑ odsetka martwych młodych (2 matki z martwym potomstwem) i zwiększona śmiertelność poporodowa (2. ÷ 7. dzień po urodzeniu)	
	3,2 mg/kg mc./dzień	F0: NOAEL dla parametrów płodności; skrócenie czasu trwania ciąży; F1: brak zmian liczby żywych płodów (badanie w 10. dniu ciąży), ↑ liczby martwo urodzonych młodych, śmierć wszystkich młodych do 4. dnia po urodzeniu	
Szczur Sprague-Dawley; 25 ♀; badanie krzyżowe; 0 (kontrola), 1,6 mg/kg mc./dzień; podawanie przez zgłębnik; początek narażenia 6 tyg. przed kryciem z nienarażonymi ♂; dodatkowo karmienie nienarażonych zwierząt F1 przez narażone matki i odwrotnie	1,6 mg/kg mc./dzień	F0: ↓ liczby miejsc implantacji, skrócenie czasu trwania ciąży; F1: ↑ liczby martwych młodych, zwiększona śmiertelność poporodowa (2. ÷ 7. dzień po urodzeniu)	Luebker i in. 2005a
Szczur, Sprague-Dawley; 25 ♀; badanie jednopokoleniowe; 0 (kontrola), 0,4; 0,8; 1,0; 1,2; 1,6; 2,0 mg/kg mc./dzień; podawanie przez zgłębnik; początek narażenia 6 tyg. przed kryciem z nienarażonymi ♂	0,4 mg/kg mc./dzień	F0: NOAEL dla płodności, ↓ stężenia tyroksyny (5. dzień laktacji), ↓ cholesterolu we krwi (5. dzień laktacji); F1: ↓ masy urodzeniowej i masy ciała w 5. dniu po urodzeniu	Luebker i in. 2005b
	≥0,8 mg/kg mc./dzień	F0: ↓ spożycia paszy i przyrostu masy ciała podczas laktacji, ↑ względnej masy wątroby ≥10%, skrócenie czasu trwania ciąży	
	≥1 mg/kg mc./dzień	F1: ↓ stężenia triglicerydów w wątrobie (5. dzień po urodzeniu)	
	≥1,2 mg/kg mc./dzień	F0: ↓ stężenia T3 w 5. dniu laktacji	
	≥1,6 mg/kg mc./dzień	F0: ↓ stężenia cholesterolu w wątrobie (21. dzień ciąży), ↓ triglicerydów we krwi (5. dzień laktacji), ↑ stężenia triglicerydów w wątrobie (5. dzień laktacji), ↓ przyrostu masy ciała podczas ciąży; F1: ↓ wskaźnika żywotności, ↑ stężenia cholesterolu i LDL we krwi (21. dzień ciąży)	
	2,0 mg/kg mc./dzień	F0: ↓ przyrostu masy ciała przed kryciem, ↑ stężenia glukozy we krwi (5. dzień laktacji); F1: ↑ liczby matek ze 100% śmiertelnością potomstwa (między 1. a 5. dniem po urodzeniu)	

Objaśnienia:

♀ – samice.

♂ – samce.

↑ – zwiększenie.

↓ – zmniejszenie.

LDL – lipoproteina o niskiej gęstości.

T3 – trijodotyronina.

Tabela 8. Stężenia kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) w surowicy krwi i wątrobie samców szczurów (po 42–56 dniach narażenia) oraz samic szczurów (w 21. dniu laktacji) z pokolenia F0 w badaniu dwupokoleniowym (Luebker i in. 2005a, wartości kontrolne wg OECD 2002)

Table 8. Concentrations of perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) in blood serum and liver of male rats (after 42–56 days of exposure) and female rats (on lactation day 21) from the F0 generation in a two-generation study (Luebker et al. 2005a; control values according to OECD 2002)

Dawka PFOS, mg/kg mc./dzień	Płeć	Stężenie PFOS	
		w surowicy, mg/l	w wątrobie, µg/g
0	♀	0,0307	0,171
	♂	0,0244	0,665
0,1	♀	5,28±0,358	14,8±1,71
	♂	10,5±0,946	84,9±6,28
0,4	♀	18,9±1,30	58,0±6,73
	♂	45,4±5,49	176±23,4
1,6	♀	82±17,5	184±88,3
	♂	152±7,91	323±36,2
3,2	♀	nie określono	nie określono
	♂	273±49,8	1360±40,7

Objaśnienia:

♀ – samice.

♂ – samce.

W badaniu dwupokoleniowym wykazano zmniejszenie masy urodzeniowej młodych w miocie po narażeniu na substancję w dawkach $\geq 1,6$ mg/kg mc./dzień, a obniżone przyrosty masy ciała młodych utrzymywały się również w okresie laktacji. Odsetek martwych lub zjedzonych młodych w miocie zwiększył się w grupach otrzymujących dawki $\geq 1,6$ mg/kg mc./dzień (z 0,6% w grupie kontrolnej do 10,6%), co wynikało z padnięcia wszystkich młodych u dwóch matek w tej grupie. Autorzy nie uznali jednak tego wzrostu za statystycznie istotny.

W grupie tej obserwowano zwiększoną śmiertelność poporodową potomstwa, w szczególności między 2. a 4. dniem po urodzeniu, a w mniejszym stopniu między 4. a 7. dniem życia. Wyniki te potwierdzono w badaniu krzyżowym w grupie otrzymującej dawkę 1,6 mg/kg mc./dzień. Wykazano, że zarówno narażenie prenatalne, jak i dodatkowe narażenie w okresie laktacji przyczyniły się do wystąpienia efektów toksycznych u potomstwa. Nasilenie skutków toksycznych korelowało ze wzrostem stężeń PFOS u potomstwa, jednak wyłącznie narażenie prenatalne prowadziło do zmniejszenia masy ciała po urodzeniu oraz zwiększonej śmiertelności pourodzeniowej.

Sama ekspozycja w okresie laktacji nie wpływała na wzrost śmiertelności młodych po urodzeniu, jednak prowadziła do zmniejszenia ich masy ciała.

Stężenia PFOS u potomstwa narażonego prenatalnie i postnatalnie były porównywalne ze stężeniami w surowicy matek pod koniec okresu laktacji (89 µg/ml surowicy).

W badaniu dwupokoleniowym wszystkie młode w grupie narażonej na PFOS w dawce 3,2 mg/kg mc./dzień padły do 4. dnia po urodzeniu. Ze względu na wyraźną toksyczność PFOS wobec nowo narodzonych zwierząt pokoleniu F1 przy dawkach 1,6 mg/kg mc./dzień i 3,2 mg/kg mc./dzień, w dalszej części badania stosowano tylko dawki nieprzekraczające 0,4 mg/kg mc./dzień. W grupach otrzymujących dawki 0,1 mg/kg mc./dzień i 0,4 mg/kg mc./dzień, obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała samców F1 przez cały okres ekspozycji w porównaniu z grupą kontrolną, o nasileniu podobnym jak u samców F0. Zmniejszenie to było statystycznie istotne jedynie w grupie otrzymującej dawkę 1,6 mg/kg mc./dzień. Nie stwierdzono zmian przyrostu masy ciała u samic F1 i F0.

Narażenie na PFOS nie wpływało również na dojrzewanie płciowe zwierząt pokolenia F1, a przeprowadzone testy behawioralne nie wykazały żadnych zmian. U zwierząt F2 obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała między 4. a 14. dniem po urodzeniu w grupie narażonej na PFOS w dawce 0,4 mg/kg mc./dzień.

Autorzy założyli, że efekt ten mógł być spowodowany standaryzacją liczebności miotów. Przyrost masy ciała powracał do wartości obserwowanych w grupie kontrolnej (Luebker i in. 2005a).

Bardziej precyzyjne określenie zależności dawka-odpowiedź dla PFOS umożliwiło zastosowanie sześciu grup dawek w badaniu jednopokoleniowym, w którym samice szczurów Sprague-Dawley kojarzono z nienarażonymi samcami. Już od najniższej zastosowanej dawki 0,4 mg/kg mc./dzień obserwowano istotne zmniejszenie masy urodzeniowej i masy ciała młodych w 5. dniu po urodzeniu, bez jednoczesnych oznak toksyczności u matek.

W grupach narażonych na PFOS w dawkach $\geq 0,8$ mg/kg mc./dzień obserwowano istotne zmniejszenie spożycia paszy, przyrostu masy ciała w okresie laktacji oraz skrócenie czasu trwania ciąży. Jednocześnie stwierdzono zwiększenie względnej masy wątroby. Stężenie T3 u zwierząt F0 było obniżone w grupach otrzymujących dawki $\geq 1,2$ mg/kg mc./dzień, natomiast poziom TSH nie uległ zmianie w żadnej z badanych grup dawek. Przy narażeniu na $\geq 1,6$ mg PFOS/kg mc./dzień odnotowano zwiększoną śmiertelność młodych po urodzeniu, a u matek i ich potomstwa obserwowano zmiany stężeń trójglicerydów, cholesterolu i LDL (Luebker i in. 2005b).

Na podstawie wyników tego badania Komisja MAK Commission wyznaczyła dawki referencyjne dla 5% wzrostu częstości występowania (BMD05), wynoszące 0,63 mg/kg mc./dzień, oraz dolną granicę ufności (BMDL05) wynoszącą 0,39 mg/kg mc./dzień dla wpływu na masę urodzeniową. Dla masy ciała w 5. dniu po urodzeniu wartości BMD05 i BMDL05 wynosiły odpowiednio 0,39 mg/kg mc./dzień oraz 0,27 mg/kg mc./dzień. W przypadku parametru „skrócenie czasu trwania ciąży” wartości BMD05 i BMDL05 wynosiły odpowiednio 0,45 mg/kg mc./dzień oraz 0,31 mg/kg mc./dzień (MAK Commission 2015).

Wydalanie PFOS z moczem i kałem u ciężarnych samic szczurów pozostawało na podobnym poziomie jak przed ciążą. Stężenia PFOS w surowicy ciężarnych samic szczurów były takie same od 1. do 15. dnia ciąży, a następnie ulegały obniżeniu w 21. dniu ciąży, prawdopodobnie w wyniku zwiększenia objętości krwi w końcowym etapie ciąży. W 21. dniu ciąży średnie stężenia PFOS w surowicy płodów były o ok. 40% wyższe niż u matek, natomiast stężenia w wątrobie matek były ponad dwukrotnie wyższe niż u płodów (Luebker i in. 2005b).

Eksperti MAK Commission (2015) ustalili NOAEL dla ogólnej toksyczności PFOS na poziomie 0,1 mg/kg mc./dzień dla samców (co odpowiada stężeniom PFOS w materiale biologicznym: 10,5 mg/l surowicy lub 84,9 mg/kg wątroby) oraz 0,4 mg/kg mc./dzień dla samic (18,9 mg/l surowicy lub 58,0 mg/kg wątroby) na podstawie zmniejszenia przyrostu masy ciała u samców narażonych na PFOS w dawce 0,4 mg/kg mc./dzień (stężenia PFOS 45,4 mg/l surowicy lub 176 mg/kg wątroby) oraz u samic narażonych na dawkę 1,6 mg/kg mc./dzień (82 mg/l surowicy lub 184 mg/kg wątroby). NOAEL dla płodności pokolenia F0 wynosił 3,2 mg/kg mc./dzień, jednak przy tej dawce obserwowano istotne skrócenie czasu trwania ciąży. Za NOAEL dla toksyczności rozwojowej potomstwa F1 uznano wartość 0,27 mg/kg mc./dzień, wyznaczoną na podstawie BMDL05 dla zmniejszenia masy ciała w 5. dniu po urodzeniu (Luebker i in. 2005 b). Komisja MAK nie uwzględniła skutków występujących u potomstwa F2 przy narażeniu na PFOS w dawce 0,4 mg/kg mc./dzień (Luebker i in. 2005a), uznając je za nieistotne dla oceny toksyczności prenatalnej w warunkach narażenia zawodowego, ponieważ mogły one wynikać wyłącznie z ekspozycji w okresie laktacji, a także ze standaryzacji liczebności miotu (MAK Commission 2015).

Podsumowanie

Wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej (wady mostka) u myszy wyniosła 1 mg/kg mc./dzień (Yahia i in. 2008). Na tej podstawie wyznaczono wartość NAEL wynoszącą 0,33 mg/kg mc. Wartość LOAEL dla immunotoksyczności postnatalnej u myszy wynosiła 1 mg/kg mc./dzień, natomiast wartość NOAEL została określona na poziomie 0,1 mg/kg mc./dzień (Keil i in. 2008). Wyznaczenie wartości NOAEL dla toksyczności rozwojowej po urodzeniu u szczurów nie było możliwe ze względu na zwiększoną, lecz niezależną od dawki częstość występowania rozszczepu podniebienia po narażeniu na PFOS w dawkach ≥ 1 mg/kg mc./dzień (Thibodeaux i in. 2003). Jednakże, ponieważ w wiarygodnym badaniu z wykorzystaniem tego samego szczepu szczura oraz z narażeniem zarówno prenatalnym, jak i postnatalnym określono NOAEL na poziomie 0,3 mg/kg mc./dzień (Butenhoff i in. 2009), a u potomstwa nie stwierdzono rozszczepu podniebienia nawet przy dawce 1 mg/kg mc., ani innych wyraźnych zaburzeń rozwoju po urodzeniu, wartość NOAEL 0,3 mg/kg mc./dzień

można również przyjąć dla toksyczności rozwojowej w okresie prenatalnym.

NOAEL dla prenatalnej toksyczności rozwojowej u królików wynosi 1 mg/kg mc./dzień i został wyznaczony na podstawie zmniejszonej masy płodów w grupie narażonej na PFOS w dawce 2,5 mg/kg mc./dzień (Case i in. 2001). NOAEL dla toksyczności rozwojowej wynoszący 0,4 mg/kg mc./dzień wyznaczono w badaniu dwupokoleniowym na szczurach (Luebker i in. 2005a). Z kolei wartość BMDL05 wynoszącą 0,27 mg/kg mc. obliczono na podstawie badania jednopokoleniowego na szczurach (Luebker i in. 2005b). Zgodnie z tym, dawkę PFOS równą 0,27 mg/kg mc./dzień można uznać za NOAEL dla toksyczności rozwojowej we wszystkich trzech badanych gatunkach zwierząt (MAK Commission 2015).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Wchłanianie

Chociaż brak jest danych ilościowych dotyczących wchłaniania kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) drogą inhalacyjną, wartość LC_{50} wynosząca 5200 mg/m³, wyznaczona w badaniu na szczurach, wskazuje na jego wchłanianie również tą drogą (MAK Commission 2015).

PFOS dobrze wchłania się po podaniu drogą pokarmową. U dorosłych samców szczurów wchłonięciu ulegało ponad 95% dawki PFOS wynoszącej 4,2 mg/kg mc., podanej drogą pokarmową (MAK Commission 2015).

W badaniu, w którym myszy narażano przez 10 dni na PFOS drogą pokarmową (stężenia w paszy: 10 mg/kg paszy, 50 mg/kg paszy i 200 mg/kg paszy; odpowiadające dawki ok. 1,6 mg/kg mc./dzień, 8 mg/kg mc./dzień i 20 mg/kg mc./dzień przy określonym spożyciu paszy i masie ciała 25 g), zmierzone w surowicy krwi zwierząt stężenia PFOS wynosiły w poszczególnych grupach dawek odpowiednio 50 mg/l surowicy, 97 mg/l surowicy i 340 mg/l surowicy (Qazi i in. 2009b).

W badaniu oceniającym wchłanianie PFOS przez skórę króliki narażano na PFOS okluzyjnie – substancję podano na 40% powierzchni ciała przez 24 h w dawce 5000 mg/kg mc. W 1. dniu narażenia całkowite stężenie fluoru we krwi wynosiło 10,3 mg/l u samców i 0,9 mg/l u samic. W 28.

dniu wartości te wynosiły odpowiednio 130 mg/l i 128 mg/l (MAK Commission 2015).

Oznaczone po 28 dniach od narażenia stężenie PFOS w surowicy narażonych królików wynosiło 130 mg/l. W związku z długim okresem półtrwania substancji należy spodziewać się jej akumulacji i wzrostu stężeń w surowicy przy wielokrotnym narażeniu dermalnym. Narażenie dermalne może mieć duże znaczenie w porównaniu z narażeniem inhalacyjnym ze względu na niską lotność PFOS (MAK Commission 2015).

Rozmieszczenie

W organizmie szczurów PFOS ulega dystrybucji przede wszystkim do krwi i wątroby, przy czym w wątrobie obserwuje się jego znaczną akumulację. Po pojedynczym dożylnym podaniu szczurom [¹⁴C]-PFOS w dawce 4,2 mg/kg mc. po 89 dniach od narażenia w wątrobie wykryto 25% znacznika izotopowego, a we krwi 3%. Znacznik izotopowy wykryto w następujących narządach i tkankach w podanych stężeniach: wątroba 20,6 µg/g, osocze 2,2 µg/g, nerki 1,1 µg/g, płuca 1,1 µg/g, śledziona 0,5 µg/g, szpik kostny 0,5 µg/g, natomiast w nadnerczach, skórze, jądrach, mięśniach i tkance tłuszczowej stężenia wynosiły mniej niż 0,5 µg/g. W oku odnotowano 0,16 µg/g. Nie wykryto obecności znacznika izotopowego w mózgu (MAK Commission 2015; OECD 2002).

Badano stężenia PFOS w surowicy i wątrobie szczurów po 4, 13, 52 i 104 tygodniach narażenia drogą pokarmową z paszą. Stan stacjonarny osiągnięty był po ok. 14 ÷ 52 tygodniach. U zwierząt po 104 tygodniach obserwowano bardzo szeroki zakres zmienności stężeń.

U zwierząt narażonych na sól potasową PFOS w stężeniu 0,5 mg/kg paszy po 104 tygodniach wykrywano PFOS na poziomie 1,31±1,30 mg/l w surowicy samców i 4,35±2,78 mg/l w surowicy samic, a także 7,83±7,34 mg/kg w wątrobie samców i 12,9±6,81 mg/kg w wątrobie samic.

U zwierząt otrzymujących PFOS w stężeniu 20 mg/kg paszy po 104 tygodniach stężenia wynosiły odpowiednio: 69,3±57,9 mg/l w surowicy samców, 233±124 mg/l w surowicy samic, 189±141 mg/kg w wątrobie samców, 381±176 mg/kg w wątrobie samic.

Autorzy założyli, że u starszych zwierząt wydalanie PFOS mogło być zwiększone w porównaniu z młodszymi osobnikami w związku z rozwojem zapalenia nerek związanego z wiekiem, dlatego dane uzyskane u starszych zwierząt uznali za mniej

wiarygodne. U zwierząt większość PFOS gromadziła się w wątrobie (MAK Commission 2015).

Stosunek stężeń PFOS w wątrobie do stężeń w surowicy u ludzi wynosił 1,3 (23 osoby), (Olsen i in. 2003). Rozkład ten był podobny do obserwowanego u małp w 6-miesięcznym badaniu drogą pokarmową (z paszą), w którym stosunek stężeń PFOS w wątrobie do surowicy wynosił $1 \div 2$ (Seacat i in. 2002).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm

PFOS jest obojętny metabolicznie (Johnson i in. 1984). Związek ten nie ulega reakcjom chemicznym w organizmach ze względu na dużą stabilność i niską reaktywność, wynikającą z obecności wielu wiązań węgiel-fluor w cząsteczce. Chociaż w piśmiennictwie nie opisano żadnych badań dotyczących metabolizmu PFOS po narażeniu inhalacyjnym, doustnym lub przez skórę, nie przewiduje się jego metabolizowania po przedostaniu się do organizmu tymi drogami narażenia (ATSDR 2021).

Wydalanie

U ludzi wchłonięte związki perfluoroalkilowe są wydalone z moczem. Szacunkowe wartości klirensu nerkowego PFOS z surowicy u ludzi wynosiły $0,1 \div 1,5$ ml/dzień przy stężeniach PFOS (zakres stężeń w surowicy $9 \div 49$ ng/ml). Wartości te wynosiły $<0,001\%$ współczynnika filtracji kłębuszkowej (Harada i in. 2005). Przy założeniu, że 99% wchłoniętych związków perfluorowanych wiąże się z albuminą, $<0,1\%$ przefiltrowanych związków perfluoroalkilowych jest wydanych z moczem, co sugeruje na rozległą reabsorpcję w kanalikach nerkowych. Klirens nerkowy nie różnił się istotnie między mężczyznami a kobietami. Średni klirens nerkowy PFOS wynosił $0,66$ ml/dzień ($\pm 0,48$ SD, $n = 5$) u mężczyzn i $0,91$ ($\pm 0,56$ SD, $n = 5$) u kobiet (średni wiek mężczyzn wynosił 22 lata, a kobiet 23 lata). Zhang i in. (2013) podali wartości klirensu nerkowego dla kilku perfluoroalkili (ml/dzień/kg) i wykazali, że klirens PFOS był podobny u młodszych kobiet (≤ 50 lat; $0,050$ ml/dzień/kg; 95% CI: $0,037-0,064$) oraz w połączonej grupie mężczyzn i starszych kobiet ($0,037$ ml/dzień/kg; 95% CI: $0,026-0,049$), którą zestawiono ze względu na brak istotnych różnic w stężeniach w surowicy. Wydalanie perfluoroalkili z moczem może wykazywać różnice w zależności od płci i wieku (Zhang i in. 2015).

Ponadto wydalanie PFOS z moczem było odwrotnie skorelowane z wiekiem ($r = 0,334$; $p = 0,015$).

U ludzi PFOS jest również wydany w niewielkim stopniu z kałem, mlekiem matki i wydzieliną menstruacyjną. Wchłonięty PFOS może być również wydzielany do żółci, jednak droga żółciowa nie jest główną drogą wydalniczą, ponieważ po wydzieleniu żółciowym następuje ponowne wchłonięcie PFOS z przewodu pokarmowego (97%). PFOS, podobnie jak inne związki perfluoroalkilowe, nie jest eliminowany z organizmu z potem (ATSDR 2021).

PFOS podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu u szczurów (Johnson i in. 1984). Po dożylnym podaniu samcom szczurów pojedynczej dawki znakowanego izotopowo [^{14}C]-PFOS w dawce $4,2$ mg/kg mc. w ciągu 89 dni wydaleni uległo $30,2\%$ dawki z moczem oraz $12,6\%$ z kałem. Eliminacja z całego organizmu była dwufazowa z okresem półtrwania dłuższym niż 89 dni. Po podaniu tej samej dawki drogą pokarmową początkowa redystrybucja z osocza odpowiadała okresowi półtrwania wynoszącemu 7,5 dnia u samców szczurów. U samic szczurów okres półtrwania prawdopodobnie był zbliżony do obserwowanego u samców, ponieważ wykazywały one podobne, a nieco wyższe stężenia PFOS w surowicy przy tej samej dawce drogą pokarmową (MAK Commission 2015).

Okres półtrwania PFOS w surowicy wynosi 200 dni u makaków jawańskich i 5,4 roku u ludzi (Olsen i in. 2007). Za pomocą modelu toksykokinetycznego możliwe było oszacowanie stężeń PFOS i PFOA w surowicy i moczu, w tym uwzględnienie nerkowego wchłaniania zwrotnego za pośrednictwem nasycalnych białek nośnikowych po podaniu drogą pokarmową lub dożylną makakom jawańskim. Dłuższy okres półtrwania PFOS w porównaniu z PFOA wyjaśniono większą pojemnością białek transportowych dla PFOS (Andersen i in. 2006). Ta wydajna reabsorpcja w nerkach i krążeniu jelitowo-wątrobowym prawdopodobnie przyczynia się do długiego okresu półtrwania PFOS (MAK Commission 2015).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

PFOS aktywuje PPARa (receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów) i CAR (konstytutywne receptory androstanu). Oprócz proliferacji peroksysomów, która nie jest istotna dla

rakotwórczości, aktywacja tych receptorów prowadzi u gryzoni do indukcji enzymów w wątrobie, hepatomegalii i proliferacji, co może prowadzić do powstawania guzów wątroby. Nie obserwuje się proliferacji komórek w określonych ludzkich receptorach. Proliferatory peroksysomów indukują wzrost aktywności oksydazy lipidowej w hepatocytach. Postulowano, że duże ilości H_2O_2 , powstające podczas utleniania kwasów tłuszczowych mogą prowadzić do stresu oksydacyjnego, uszkodzeń DNA spowodowanych przez reaktywne formy tlenu, a w konsekwencji do rozwoju nowotworów. Rola PPAR α i CAR w rozwoju nowotworów wątroby przez substancje niegenotoksyczne, takie jak fenobarbital, jest udowodniona. Ponieważ PFOS aktywuje te receptory, nowotwory wątroby wywołane przez PFOS u szczurów są prawdopodobnie związane z aktywacją jednego lub obu tych receptorów. Proliferatory peroksysomów zwiększały ekspresję transkryptu *Acox* (oksydazy acylo-CoA, enzymu utleniania kwasów tłuszczowych w peroksysomach) w liniach komórkowych raka wątrobowokomórkowego szczura w znacznie większym stopniu niż w pierwotnych ludzkich hepatocytach lub w ludzkiej linii komórkowej HepG2. Chociaż aktywatory PPAR α mają działanie obniżające poziom lipidów u ludzi, nie prowadzą do proliferacji komórek ani nie wywołują działania rakotwórczego na wątrobę. W związku z tym aktywacja PPAR α związana z rakotwórczym działaniem na wątrobę nie jest uznawana za istotny mechanizm u ludzi (MAK Commission 2015).

W odniesieniu do mechanizmu z udziałem aktywacji CAR, badanie przeprowadzone na myszach z ludzkim receptorem PXR lub z ludzkim receptorem CAR/PXR, w którym zastosowano aktywator CAR/PXR fenobarbital, wykazało przerost komórek wątroby podobny jak u myszy typu dzikiego. Natomiast u myszy z ludzkimi receptorami nie zaobserwowano proliferacji komórek wątroby. W związku z tym drugi możliwy mechanizm indukowany przez PFOS, powodujący proliferację komórek wątroby, a tym samym powstawanie nowotworów wątroby u gryzoni, może nie mieć istotnego znaczenia dla ludzi (MAK Commission 2015).

Perfluorowane kwasy tłuszczowe zawierające w cząsteczce osiem atomów węgla oraz odpowiadające im kwasy sulfonowe wywołują szereg podobnych efektów biologicznych u małp, szczurów i myszy.

Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że PFOA i PFOS mają zarówno działanie pośredniczone przez receptory, jak i niezależne od receptorów (Shipley i in. 2004; Xie i in. 2003). Ani PFOS, ani PFOA nie są genotoksyczne. Komunikacja międzykomórkowa była hamowana przez PFOA i PFOS (5 mg/kg mc./dzień) u szczurów (Hu i in. 2002; Upham i in. 1998). To hamowanie, które może być związane z regulacją proliferacji komórek, nie występuje w wątrobie naczelnych ani w ludzkich hepatocytach, w zakresie dotychczas przeprowadzonych badań. Mechanizm ten wydaje się zatem nie mieć znaczenia dla działania rakotwórczego na wątrobę u ludzi (Klaunig i in. 2003). Badania mechanizmu działania pochodnych perfluorowanych kwasów tłuszczowych wykazały brak istotnych różnic w aktywności biologicznej między kwasami karboksylowymi a odpowiadającymi im kwasami sulfonowymi. Obie grupy związków aktywują PPAR α u myszy, szczurów i małp, przyspieszają degradację kwasów tłuszczowych, hamują syntezę cholesterolu i kwasów tłuszczowych oraz zakłócają metabolizm hormonów steroidowych.

Następujące objawy kliniczne i biochemiczne obserwowane u małp (makaków jawańskich) po podaniu PFOS (Seacat i in. 2002) lub PFOA (Butenhoff i in. 2002) mogą wskazywać na mechanizm działania tych związków:

- hepatomegalia oraz stłuszczenie hepatocytów (Seacat i in. 2002);
- zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, kinazy kreatyniny, aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej oraz dehydrogenazy sorbitolowej we krwi u jednego zwierzęcia uśmierconego *in extremis* (ostatnie oznaczone stężenie PFOA w surowicy: 822 mg/l) oraz u jednego zwierzęcia, u którego przerwano podawanie substancji z powodu objawów toksyczności (467 mg PFOA/l; 20 ÷ 30 mg/kg mc.), (Butenhoff i in. 2002). Podobne wyniki dotyczyły PFOS (Seacat i in. 2002);
- wzrost liczby mitochondriów w hepatocytach (Seacat i in. 2002);
- akumulacja lipidów w wątrobie (Seacat i in. 2002);
- spadek poziomu cholesterolu w surowicy (Butenhoff i in. 2002; Seacat i in. 2002);
- zmniejszenie stężenia trójglicerydów oraz lipoprotein o niskiej i wysokiej gęstości

w przypadku PFOS (Seacat i in. 2002); natomiast niewielki, lecz istotny wzrost stężenia trójglicerydów po podaniu PFOA (Butenhoff i in. 2002);

- zmniejszenie stężenia wolnej i całkowitej tyroksyny (T4) w surowicy (niezależnie od dawki) oraz trijodotyroniny (T3), (Butenhoff i in. 2002); zależne od dawki zmniejszenie stężenia całkowitej T3 i wolnej T3 oraz reaktywny wzrost stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) u samców i samic po podaniu PFOS (Seacat i in. 2002);
- zmniejszenie stężenia estradiolu w surowicy u samic i samców małych (Seacat i in. 2002).

U zwierząt laboratoryjnych obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów w surowicy. Natomiast u ludzi zachodził efekt odwrotny – wśród pracowników zakładów chemicznych zajmujących się produkcją PFOA i PFOS odnotowano znaczny wzrost stężeń tych lipidów. Niespójność tych obserwacji pozostaje obecnie niewyjaśniona (MAK Commission 2015).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie znaleziono danych dotyczących działania łącznego kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) z innymi substancjami chemicznymi. Ze

względu na podobne właściwości oraz mechanizm działania toksycznego, PFOS może wykazywać działanie łączne (skumulowane) z innymi związkami z grupy PFAS, w tym m.in. z PFOA.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność między wielkością narażenia a występującymi skutkami przedstawiono w rozdziałach „Działanie toksyczne na zwierzęta” oraz „Odległe skutki działania toksycznego”, a także w tabelach 5, 6 i 7.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie obowiązuje wartość NDS dla kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS). Nie ustalono również wartości DSB. Kraje, w których określono wartości dopuszczalne, to Niemcy i Szwajcaria (tab. 9).

Tabela 9. Wartości dopuszczalnych stężeń kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) w powietrzu środowiska pracy w różnych państwach

Table 9. Occupational exposure limit values for heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) in workplace air in different countries

Państwo (organizacja)	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDS _{Ch} , mg/m ³	Dodatkowe oznaczenia	Piśmiennictwo
Niemcy (AGS)	–	0,01 ¹	0,08 ^{1,2}	skóra	GESTIS 2024
Niemcy (DFG)	–	0,01 ¹	0,08 ^{1,2}	3, B, II(8), H	DFG 2023; GESTIS 2024
Szwajcaria	–	0,01 ³	0,08 ³		GESTIS 2024
USA (ACGIH)		nie ustalono			ACGIH 2024
USA (NIOSH)		nie ustalono			ACGIH 2024
USA (OSHA)		nie ustalono			ACGIH 2024

Objaśnienia:

¹ Frakcja wdychalna.

² Wartość średnia z 15-minutowego okresu pobierania próbek.

³ Frakcja wdychalna aerozolu.

3 – substancje budzące podejrzenie działania rakotwórczego dla człowieka, lecz niewystarczająco udokumentowane do ostatecznej klasyfikacji; klasyfikacja w kategorii 3 ma charakter tymczasowy. Obejmuje substancje, dla których dostępne badania dostarczyły dowodów na działanie rakotwórcze, jednak dane te nie są wystarczające do zaklasyfikowania ich do innych kategorii. Wartość MAK lub BAT może zostać ustalona pod warunkiem braku dowodów na genotoksyczność substancji lub jej metabolitów bądź gdy genotoksyczność nie stanowi głównego mechanizmu działania.

B – grupa ryzyka dla ciąży; na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć ryzyka uszkodzenia zarodka lub płodu przy narażeniu na poziomach MAK i BAT. II(8) – substancje o działaniu ogólnoustrojowym.

H/skóra – niebezpieczeństwo wchłaniania przez skórę. W miejscu pracy wchłanianie substancji przez skórę może w znacznym stopniu przyczyniać się do ogólnoustrojowego narażenia pracownika, a w niektórych przypadkach stanowić nawet główną drogę narażenia.

Żadna z amerykańskich agencji zajmujących się ochroną zdrowia nie rekomenduje wartości dopuszczalnych dla PFOS.

W Niemczech ustalono ponadto wartość dopuszczalną BAT (niem. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte*; ang. *biological tolerance value*) wynoszącą 15 mg/l surowicy krwi. Nie określono czasu pobierania próbek ze względu na fakt, że stężenie tej substancji nie osiąga stanu stacjonarnego z uwagi na jej długi okres półtrwania. W rezultacie może upłynąć wiele czasu (tygodnie, miesiące lub lata), zanim zostanie osiągnięty stan stacjonarny po podjęciu lub wznowieniu aktywności w miejscu pracy (DFG 2023).

Eksperti MAK Commission (2015) wyprowadzili wartość dopuszczalną w środowisku pracy na podstawie stężenia PFOS w surowicy oznaczonego w badaniu przeprowadzonym u makaków jawańskich (Seacat i in. 2002). Średnie stężenie PFOS wynoszące 75 mg/l surowicy nie wywołało zmian w wątrobie małp. Do ekstrapolacji na ludzi przyjęto niższe stężenie w surowicy, tj. 15 mg/l, oznaczone w grupie otrzymującej niższą dawkę (0,03 mg/kg mc./dzień).

Ze względu na znaczne różnice w okresach półtrwania PFOS u szczurów, małp i ludzi (patrz rozdział „Toksykokinetyka”), stężenie PFOS wynoszące 15 mg/l surowicy Eksperti MAK Commission (2015) przeliczyli w następujący sposób:

- przy założeniu ciągłego narażenia szybkość wchłaniania (v_i) substancji w stanie ustalonym jest równa szybkości jej eliminacji z organizmu. W przypadku narażenia inhalacyjnego szybkość wchłaniania (v_i) może być maksymalnie opisana jako iloczyn objętości minutowej wentylacji pęcherzykowej (v_{alv}) i stężenia substancji w powietrzu otoczenia (c_{air}): $v_i \leq v_{alv} \cdot c_{air}$;
- w kinetyce pierwszego rzędu szybkość eliminacji (v_{el}) jest równa iloczynowi całkowitego klirensu eliminacji (Cl_{tot}) związanego z matrycą i stężenia substancji w stanie ustalonym (c_{ss}) w matrycy, zwykle we krwi lub osoczu: $v_{el} = Cl_{tot} \cdot c_{ss} = v_i$;
- całkowity klirens (Cl_{tot}) stanowi iloczyn stałej szybkości (k) i objętości dystrybucji (V_d) odniesionej do macierzy: $Cl_{tot} = k \cdot V_d$;
- stała szybkości eliminacji (k) związana jest z okresem półtrwania $t_{1/2}$ zależnością: $k = \ln 2 / t_{1/2}$, gdzie obejmuje sumę procesów metabolicznych i wydalniczych;

- po 5 okresach półtrwania osiągane jest 97% stanu stacjonarnego. Analogicznie dotyczy to „przeciętnego” stanu stacjonarnego przy wielokrotnym (nieciągłym) wchłanianiu. W takim przypadku można zastosować następujący wzór: $v_{ia} = Cl_{tot} \cdot c_{ssa}$, gdzie c_{ssa} oznacza średnie stężenie substancji w matrycy;
- średnia szybkość wchłaniania (v_{ia}) odpowiada ilości ilości substancji pobranej w jednostce czasu (N_p / t_p , np. tydzień): $v_{ia} = N_p / t_p$;
- oddychanie przy stężeniu substancji w powietrzu środowiska pracy (c_{airW}) przez 8 h dziennie, 5 dni/tydzień daje średnie tygodniowe stężenie substancji w powietrzu wdychanym $c_{aira} = c_{airW} \cdot 8/24 \cdot 5/7$;
- zgodnie z równaniem opisującym szybkość wchłaniania (v_i) substancji w organizmie oraz po uwzględnieniu równania dla średniej szybkości wchłaniania (v_{ia}) i średniego tygodniowego stężenia substancji w powietrzu wdychanym (c_{aira}), uzyskuje się następującą zależność: $v_{ia} \leq V_{alv} \cdot c_{airW} \cdot 8/24 \cdot 5/7$;
- ze względu na to, że średnia szybkość wchłaniania (v_{ia}) jest zawsze mniejsza niż szybkość wchłaniania w stanie ustalonym (v_i), która odzwierciedla ciągle, stałe tempo wchłaniania, a Cl_{tot} pozostaje taki sam, średnie stężenie substancji w matrycy (c_{ssa}), odpowiadające „przeciętnemu” stanowi stacjonarnemu, jest również odpowiednio niższe niż stężenie substancji w matrycy w stanie ustalonym (c_{ss}). Jeśli narażenie występuje w sposób powtarzalny, maksymalne stężenie substancji w matrycy ($c_{ss \max}$) osiągane jest bezpośrednio po zakończeniu narażenia w danym dniu, natomiast minimalne stężenie ($c_{ss \min}$) występuje na początku kolejnej ekspozycji, po ustaleniu „przeciętnego” stanu stacjonarnego. W związku z tym występuje zależność: $c_{ss} > c_{ss \max} > c_{ssa} > c_{ss \min}$;
- jeżeli okres półtrwania ($t_{1/2}$) jest bardzo długi, jak przypadku PFOS, wówczas stężenia $c_{ss \max}$, c_{ssa} i $c_{ss \min}$ są niemal identyczne.

Obliczenie stężenia PFOS w powietrzu środowiska pracy (c_{airW}) [mg/m³], które prowadzi do średniego stężenia PFOS w surowicy (c_{ssa}) równego 15 mg/l (15000 mg/m³):

- zakładana objętość minutowa pęcherzyków płucnych (V_{alv}) wynosi 10 m³/8 h, co odpowiada 1,25 m³/h w przeliczeniu na czas całej

dobę. Przyjmując 100% absorpcji, równanie na średnią szybkość wchłaniania (v_{ia}) przyjmuje postać: $v_{ia} = V_{alv} \cdot c_{airW} \cdot 8/24 \cdot 5/7$ mg/h

- objętość dystrybucji (V_d) wynosi 0,2 l/kg mc. (wartość uzyskana z badań na małpach) i odnosi się do surowicy jako matrycy. Przy masie ciała dorosłego człowieka wynoszącej 70 kg: $V_d = 14$ l = $0,014$ m³
- okresu półtrwania ($t_{1/2}$) = 5,4 roku: $t_{1/2} = 5,4 \cdot 365,25 \cdot 24 = 47336$ h
- stała szybkości eliminacji (k) wynosi: $k = \ln 2 / 47336 = 1,464 \cdot 10^{-5}$ h⁻¹
- uwzględniając równanie opisujące całkowity klirens eliminacji:

$$Cl_{tot} = k \cdot V_d$$

oraz zależności:

$$v_{ia} = Cl_{tot} \cdot c_{ssa}$$

i

$v_{ia} = V_{alv} \cdot c_{airW} \cdot 8/24 \cdot 5/7$ mg/h,
obliczono, że stężenie PFOS w powietrzu środowiska pracy (c_{airW}) wynosi:

$$c_{airW} = 1,464 \cdot 10^{-5} \text{ h}^{-1} \cdot 0,014 \text{ m}^3 \cdot 15000 \text{ mg/m}^3 \cdot 24 \text{ h} \cdot 7 \text{ d} / (8 \text{ h} \cdot 5 \text{ d} \cdot 1,25 \text{ m}^3/\text{h}) = 0,01 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie tych obliczeń oszacowano, że codzienna, 8-godzinna ekspozycja na PFOS w stężeniu 0,01 mg/m³ prowadzi do osiągnięcia stężenia PFOS w surowicy wynoszącego 15 mg/l po ok. 7 latach narażenia (5 · 5,4 roku), (MAK Commission 2015).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Przy ustalaniu wartości NDS uwzględniono wcześniej opisane skutki działania PFOS. Zaproponowano dwa warianty wyprowadzenia tej wartości, oparte na wynikach dwóch badań: badania na małpach (makakach krabożernych), dotyczącego nienowotworowych skutków działania w wątrobie i toksyczności ogólnoustrojowej, oraz badania na myszach, odnoszącego się do nienowotworowych zmian w wątrobie (hepatomegalii) oraz obniżenia odpowiedzi immunologicznej organizmu.

W pierwszym badaniu makaki krabożerne (jawańskie) narażano na PFOS podawany dożyłkowo w kapsułkach w dawkach: 0 (kontrola), 0,03 mg/kg mc/dzień, 0,15 mg/kg mc/dzień lub 0,75 mg/kg mc/dzień przez 6 miesięcy. Obserwowane skutki obejmowały toksyczność ogólnoustrojową (śmiertelność, zmniejszenie spożycia paszy, zmniejszenie przyrostu masy ciała, ślinienie, duszność, hipoaaktywność, ataksję),

nienowotworowe zmiany w wątrobie (zwiększenie masy wątroby i przerost hepatocytów), a także zmiany parametrów biochemicznych (zmniejszenie poziomu całkowitego cholesterolu w surowicy, cholesterolu HDL (lipoprotein o dużej gęstości) i trijodotyroniny), (Seacat i in. 2002). Wartość NOAEL wyznaczona w tym badaniu i przyjęta do obliczenia wartości NDS wynosiła 0,15 mg/kg mc./dzień.

Wyliczenie wartości NDS

Dawka wchłonięta (D_w) przez małpę z przewodu pokarmowego, przy założeniu 95% wchłaniania z przewodu pokarmowego:

$$D_w = \text{NOAEL} \cdot 0,95 = 0,15 \cdot 0,95 = 0,1425 \text{ mg/kg mc./dzień}$$

Przeliczenie dawki wchłoniętej przez zwierzę na ekwiwalentne dzienne stężenie dla człowieka pobierane podczas 8-godzinnej ekspozycji inhalacyjnej:

$$c = \frac{D_w \cdot W_H}{V_H} = \frac{0,1425 \cdot 70}{10} = 0,9975 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}$$

gdzie:

W_H – masa człowieka (70 kg),

V_H – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m³).

Wartość NDS obliczono, stosując poniższy wzór:

$$\text{NDS} = \frac{C}{(A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E)}$$

Do wyznaczenia wartości NDS przyjęto następujące współczynniki niepewności:

A = 2, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,

B = 4, współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania substancji (makaki jawańskie narażano drogą pokarmową poprzez podawanie kapsułek zawierających badaną substancję),

C = 3, współczynnik związany z przejściem z wyników badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (czas trwania badania wynosi 6 miesięcy),

D = 1, współczynnik odnoszący się do zastosowania wartości LOAEL zamiast NOAEL; w obliczeniach wykorzystano zwartość NOAEL,

$E = 2$, współczynnik modyfikacyjny dotyczący oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych. W badaniu zastosowano sól potasową PFOS; nie znaleziono badań prowadzonych z użyciem kwasowej formy PFOS. Substancja ta jest bardzo trwała w organizmach żywych i w środowisku oraz wykazuje działanie szkodliwe dla płodu.

Po podstawieniu wartości współczynników niepewności obliczono wartość NDS według równania:

$$\text{NDS} = \frac{0,9975}{2 \cdot 4 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 2} = 0,021 \text{ mg/m}^3 \approx 0,02 \text{ mg/m}^3$$

Drugie badanie, rozważane również jako podstawa do wyliczenia wartości NDS, przeprowadzono na samcach myszy narażonych drogą pokarmową na PFOS przez 60 dni w dawkach: 0 (kontrola), 0,008 mg/kg mc./dzień, 0,083 mg/kg mc./dzień, 0,417 mg/kg mc./dzień, 0,83 mg/kg mc./dzień oraz 2,08 mg/kg mc./dzień. Skutki obejmowały względny wzrost masy wątroby. Test PFC wykazał zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej, a także odnotowano zmniejszenie masy ciała oraz względnej masy grasicy i śledziony. Obniżyła się liczba komórek w tych narządach. Wartość NOAEL wyznaczona w tym badaniu wyniosła 0,008 mg/kg mc./dzień. Jednak ze względu na występowanie hepatomegalii oraz upośledzenie odpowiedzi immunologicznej przy dawce PFOS 0,083 mg/kg mc., autorzy badania zasugerowali, że wpływ na układ odpornościowy mógł być wynikiem wtórnych zmian w wątrobie (Dong i in. 2009). W związku z tym badanie nie zostało wykorzystane do obliczenia najwyższego dopuszczalnego stężenia PFOS.

Zaproponowano przyjęcie stężenia PFOS wynoszącego 0,02 mg/m³ jako wartości NDS. Nie ma podstaw do ustalenia najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) ani najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) dla PFOS.

Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej, wyznaczona w badaniu na szczurach po podaniu PFOS drogą pokarmową, wyniosła 0,3 mg/kg mc./dzień (Butenhoff i in. 2009; Chang i in. 2009), (tab. 5), a stężenie PFOS w surowicy ciężarnych samic w 20. dniu ciąży wynosiło 6,2 mg/l. Eksperti MAK Commission (2015) uznali za wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej u myszy, szczurów i królików dawkę 0,27 mg PFOS/kg mc./dzień, odpowiadającą wartości BMDL05 wyliczonej na podstawie wyników badania Luebker i in. (2005b). Eksperti MAK Commission obliczyli, że stężenie PFOS w surowicy krwi samic szczura narażonych na PFOS w dawce 0,27 mg/kg mc./dzień w 15. dniu ciąży wynosi ok. 25 mg/l. Wartość ta jest jedynie wyższa od stężenia w surowicy osiąganego podczas narażenia na PFOS na poziomie wartości NDS (15 mg/l; patrz rozdział „Istniejące wartości NDS i DSB”).

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy oraz wynikami dostępnych badań opisanych w dokumentacji, przy zastosowaniu wartości NDS na poziomie 0,02 mg/m³ nie można całkowicie wykluczyć szkodliwego wpływu PFOS na potomstwo w wyniku narażenia na stężenie odpowiadające proponowanej wartości NDS.

Biorąc pod uwagę wchłanianie PFOS przez skórę oraz długi okres półtrwania substancji w organizmie (co może prowadzić do jej akumulacji przy narażeniu powtarzanym), możliwe szkodliwe działanie na płód w łonie matki oraz działanie rakotwórcze wykazane w badaniach na zwierzętach (co skutkuje zharmonizowaną klasyfikacją PFOS jako substancji rakotwórczej kategorii 2), proponuje się następujące oznakowanie związku: „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne jak przy narażeniu drogą oddechową; Repr. 1B („Ft”) – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria 1B; Carc. 2 – substancja rakotwórcza kategorii 2.

PIŚMIENNICTWO

- 3M Company (2000). Voluntary use and exposure information profile for perfluorooctanesulfonic acid and various salt forms. 3M Company submission to the US EPA, 27th April 2000 [cyt. za: OECD 2002].
- 3M Company (2002). 104-Week Dietary Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with Perfluorooctane Sulfonic Acid Potassium Salt (PFOS; T-6295) in Rats. Final Report, 3M T-6295 (Covance study no. 6329-183), Vol. I-IX, 4068 pp., 2 January 2002. 3M, St. Paul, Minnesota [cyt. za: OECD 2002; MAK Commission 2015].
- 3M Company (2021). Summary of physical/chemical and environmental parameters for PFAS: subject to interim special order by consent No. 20-086-CWP/AP/GW/HW/DW/SW, paragraph 37(J)(3). Laboratory Request No. E21-0037. 3M Global EHS Laboratory. <https://rais.ornl.gov/documents/3M.pdf> [dostęp: styczeń 2024].
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2024). Guide to Occupational Exposure Limit Values. Cincinnati, Ohio, USA.
- Alexander B.H., Olsen G.W., Burris J.M. i in. (2003). Mortality of employees of a perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing facility. *Occup. Environ. Med.* 60, 722–729 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Alexander B.H., Olsen G.W. (2007). Bladder cancer in perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing workers. *Ann. Epidemiol.* 17, 471–478 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Andersen M.E., Clewell H.J. III, Tan Y.-M., Butenhoff J.L. i in. (2006). Pharmacokinetic modeling of saturable, renal resorption of perfluoroalkylacids in monkeys – probing the determinants of long plasma half-lives. *Toxicology* 227, 156–164 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Apelberg B.J., Witter F.R., Herbstman J.B. i in. (2007). Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ. Health Perspect.* 115(11), 1670–6. DOI: 10.1289/ehp.10334.
- ATSDR (2021). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA.
- Austin M.E., Kasturi B.S., Barber M. i in. (2003). Neuroendocrine effects of perfluorooctane sulfonate in rats. *Environ. Health Perspect.* 111, 1485–1489 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Bach C.C., Liew Z., Bech B.H. i in. (2015). Perfluoroalkyl acids and time to pregnancy revisited: An update from the Danish National Birth Cohort. *Environ. Health.* 14, 59. DOI:10.1186/s12940-015-0040-9.
- Bao W.W., Qian Z.M., Geiger S.D. i in. (2017). Gender-specific associations between serum isomers of perfluoroalkyl substances and blood pressure among Chinese: Isomers of C8 Health Project in China. *Sci. Total. Environ.* 607–608, 1304–1312. DOI:10.1016/j.scitotenv.2017.07.124.
- Bonczarowska M., Mysur W., Ciemcioch A. i in. (2025). Oznaczanie kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego w powietrzu na stanowiskach pracy metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemowym spektrometrem mas. *Podst. Met. Oceny Środ. Pr.* 3(125), 121–137. DOI: 10.54215/PiMOSP/3.125.2025.
- Buck R.C., Franklin J., Berger U. i in. (2011). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 7(4), 513–541. DOI: 10.1002/ieam.258.
- Butenhoff J., Costa G., Elcombe C. i in. (2002). Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicol. Sci.* 69, 244–257 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Butenhoff J.L., Ehresman D.J., Chang S.-C. i in. (2009). Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: developmental neurotoxicity. *Reprod. Toxicol.* 27, 319–330 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- CAS (2024). Perfluorooctanesulfonic acid. CAS Common Chemistry. CAS, a division of the American Chemical Society. https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=1763-23-1 [dostęp: styczeń 2024].
- Case M.T., York R.G., Christian M.S. (2001). Rat and rabbit oral developmental toxicology studies with two perfluorinated compounds. *Int. J. Toxicol.* 20, 101–109 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Chang S.-C., Ehresman D.J., Bjork J.A. i in. (2009). Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: toxicokinetics, thyroid hormone status, and related gene expression. *Reprod. Toxicol.* 27, 387–399 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Charles River Laboratories (2003). Historical control data in rats: Summaries of reproductive indices Crl:CD(SD)GS BR rats, day 21 C-section; January 2001 – January 2003. Charles River Laboratories, Ohio Division, OH, USA [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Curran I., Hierlihy S.L., Liston V. i in. (2008). Altered fatty acid homeostasis and related toxicologic sequelae in rats exposed to dietary potassium perfluorooctanesulfonate (PFOS). *J. Toxicol. Environ. Health A* 71, 1526–1541 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Darrow L.A., Stein C.R., Steenland K. (2013). Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005–2010. *Environ. Health Perspect.* 121(10), 1207–1213 [cyt. za: ATSDR 2021].
- Dean W.P., Jessup D.C., Thompson G. i in. (1978). Fluorad Fluorochemical Surfactant FC-95 Acute Oral Toxicity (LD50) Study in Rats. Study No. 137-083, International Research and Development Corporation [cyt. za: OECD 2002].

DFG (2023). List of MAK and BAT values 2023. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 59.

Dong G-H., Zhang Y-H., Zheng L. i in. (2009). Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice. *Arch. Toxicol.* 83, 805–815 [cyt. za: MAK Commission 2015].

ECHA, European Chemicals Agency (2024). Heptadecafluorooctane-1-sulphonic acid – substance infocard. <https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substance-info/100.015.618> [dostęp: styczeń 2024].

EPA (2000). EPA and 3M announce phase out of PFOS. 05/16/2000. U.S. Environmental Protection Agency https://www.epa.gov/archive/epapages/newsroom_archive/newsreleases/33aa946e6cb11f35852568e1005246b4.html [dostęp: lipiec 2024].

EPA (2024). Perfluorooctanesulfonic acid. [W:] Comptox Chemicals Dashboard. U.S. Environmental Protection Agency. <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/details/DTX-SID3031864> [dostęp: luty 2024].

Era S., Harada K.H., Toyoshima M. i in. (2009). Cleft palate caused by perfluorooctane sulfonate is caused mainly by extrinsic factors. *Toxicology* 256, 42–47 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Eriksen K.T., Raaschou-Nielsen O., Sorensen M. i in. (2010). Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells. *Mutat. Res.* 700(1-2), 39–43. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2010.04.024.

Fei C., McLaughlin J.K., Lipworth L. i in. (2008). Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environ. Health Perspect.* 116, 1391–1395. DOI: 10.1289/ehp.11277.

Fei C., McLaughlin J.K., Lipworth L. i in. (2009). Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum. Reprod.* 24(5), 1200–1205 [cyt. za: ATSDR 2021].

Fei C., Weinberg C.R., Olsen J. (2012). Commentary: Perfluorinated chemicals and time to pregnancy: A link based on reverse causation? *Epidemiology* 23(2), 264–266 [cyt. za: ATSDR 2021].

Florentin A., Deblonde T., Diguio N. i in. (2011). Impacts of two perfluorinated compounds (PFOS and PFOA) on human hepatoma cells: Cytotoxicity but no genotoxicity? *Int. J. Hyg. Environ. Health* 214(6), 493–499. [cyt. za: ATSDR 2021].

Fuentes S., Colomina M.T., Rodriguez J. i in. (2006). Interactions in developmental toxicology: concurrent exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and stress in pregnant mice. *Toxicol. Lett.* 164, 81–89 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Fuentes S., Colomina M.T., Vicens P. i in. (2007). Concurrent exposure to perfluorooctane sulfonate and restraint stress during pregnancy in mice: effects on postnatal development and behavior of the offspring. *Toxicol. Sci.* 98, 589–598 [cyt. za: MAK Commission 2015].

GESTIS (2024). Perfluorooctanesulfonic acid and its salts. [W:] GESTIS International Limit Values. <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-internationale-grenzwerte-fuer-chemische-substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index-2.jsp> [dostęp: sierpień 2024].

Grasty R.C., Grey B.E., Lau C.S. i in. (2003). Prenatal window of susceptibility to perfluorooctane sulfonate-induced neonatal mortality in the Sprague-Dawley rat. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 68, 465–471 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Grasty R.C., Bjork J.A., Wallace K.B. i in. (2005). Effects of prenatal perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure on lung maturation in the perinatal rat. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 74, 405–416. Erratum in: 2006 ; 77(1), 87 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Harada K., Inoue K., Morikawa A. i in. (2005). Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ. Res.* 99, 253–261 [cyt. za: ATSDR 2021].

HSDB (2024). Perfluorooctane sulfonic acid. [W:] Hazardous Substances Databank. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/7099> [dostęp: styczeń 2024]

Hu W., Jones P.D., Upham B.L. i in. (2002). Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated compounds in rat liver and dolphin kidney epithelial cell lines in vitro and Sprague-Dawley rats in vivo. *Toxicol. Sci.* 68, 429–436 [cyt. za : MAK Commission 2015].

IARC (2025). Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS). IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, Volume 135. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France.

Jacquet N., Maire M.A., Landkocz Y. i in. (2012). Carcinogenic potency of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on Syrian hamster embryo (SHE) cells. *Arch. Toxicol.* 86(2), 305–314 [cyt. za: ATSDR 2021].

Joensen U.N., Veyrand B., Antignac J.P. i in. (2013). PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels, but not with semen quality, in healthy men. *Hum. Reprod.* 28(3), 599–608 [cyt. za: ATSDR 2021].

Johnson J.D., Gibson S.J., Ober R.E. (1984). Cholestyramine-enhanced fecal elimination of carbon-14 in rats after administration of ammonium [14C]perfluorooctanoate or potassium [14C] perfluorooctanesulfonate. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4, 972–976 [cyt. za : MAK Commission 2015].

Keil D.E., Mehlmann T., Butterworth L. i in. (2008). Gestational exposure to perfluorooctane sulfonate suppresses immune function in B6C3F1 mice. *Toxicol. Sci.* 103, 77–85 [cyt. za : MAK Commission 2015].

Kim M., Li L.Y., Grace J.R. i in. (2015). Selecting reliable physicochemical properties of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) based on molecular descriptors. *Environ. Pollut.* 196, 462–472. DOI: 10.1016/j.envpol.2014.11.008.

- Klaunig J.E., Babich M.A., Baetcke K.P. i in. (2003). PPAR α agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. *Crit. Rev. Toxicol.* 33, 655–780 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Lau C., Thibodeaux J.R., Hanson R.G. i in. (2003). Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation. *Toxicol. Sci.* 74, 382–392 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Lefebvre D.E., Curran I., Armstrong C. i in. (2008). Immunomodulatory effects of dietary potassium perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure in adult Sprague-Dawley rats. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 71, 1516–1525 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Luebker D.J., Case M.T., York R.G. i in. (2005a). Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicol.* 215, 126–148 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Luebker D.J., York R.G., Hansen K.J., i in. (2005b.) Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicol.* 215, 149–169 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Lucas K., Gaines L.G.T., Paris-Davila T. i in. (2023). Occupational exposure and serum levels of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): A review. *Am. J. Ind. Med.* 66(5), 379–392. DOI: 10.1002/ajim.23454.
- MAK Commission (2015). Perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) and its salts. MAK Value Documentation 2011. DOI:10.1002/3527600418.mb176323sale5115.
- Nordström Joensen U., Bossi R., Leffers H. i in. (2009). Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ. Health Perspect.* 117, 923–927 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- NTP (2016). NTP Monograph on immunotoxicity associated with exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pfoa_pfos/pfoa_pfosmonograph_508.pdf [dostęp: sierpień 2024].
- NTP (2022). NTP technical report on the toxicity studies of perfluoroalkyl sulfonates (perfluorobutane sulfonic acid, perfluorohexane sulfonate potassium salt and perfluorooctane sulfonic acid) administered by gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats (revised). Toxicity Report 96. Research Triangle Park, NC, USA: National Toxicology Program. DOI: 10.22427/NTP-TOX-96.
- OECD (1992). OECD 301 Guideline for testing of chemicals. Ready Biodegradability. Adopted by the Council on 17th July 1992. Organization for Economic Co-operation and Development. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948209.pdf> [dostęp: luty 2024].
- OECD (2002). Co-operation on existing chemicals. Hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. ENV/JM/RD(2002)17/FINAL. 21 Nov 2002. Organization for Economic Co-operation and Development. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/2382880.pdf> [dostęp: styczeń 2024].
- Olsen G.W., Burris J.M., Mandel J.H. i in. (1998). An epidemiologic investigation of clinical chemistries, hematology and hormones in relation to serum levels of perfluorooctane sulfonate in male fluorochemical production employees. St. Paul, MN: 3M Company. AR226-0030 [cyt. za: ATSDR 2021].
- Olsen G.W., Logan, P.W., Simpson, C.A. i in. (1999). Fluorochemical exposure assessment of Decatur Chemical and Film Plant employees. Final Report, 3M Medical Department. FYI-0500-01378 [cyt. za: OECD 2002].
- Olsen G.W., Burlew M.M., Burris J.M. i in. (2001a). A cross-sectional analysis of serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to clinical chemistry, thyroid hormone, hematology and urinalysis results from male and female employee participants of the 2000 Antwerp and Decatur fluorochemical medical surveillance program. Final report. 3M Medical Department [cyt. za: OECD 2002].
- Olsen G.W., Burlew M.M., Burris J.M. i in. (2001b). A Longitudinal Analysis of Serum Perfluorooctanesulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoate (PFOA) Levels in Relation to Lipid and Hepatic Clinical Chemistry Test Results from Male Employee Participants of the 1994/95, 1997, and 2000 Fluorochemical Medical Surveillance Program. 3M Final Report [cyt. za: OECD 2002].
- Olsen G.W., Hansen K.J., Stevenson L.A. i in. (2003). Human donor liver and serum concentrations of perfluorooctane sulfonate and other perfluorochemicals. *Environ. Sci. Technol.* 37, 888–891 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Olsen G.W., Burlew M.M., Marshall J.C. i in. (2004) Analysis of episodes of care in a perfluorooctanesulfonyl fluoride production facility. *J. Occup. Environ. Med.* 46, 837–846 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Olsen G.W., Burris J.M., Ehresman D.J. i in. (2007). Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ. Health Perspect.* 115, 1298–1305 [cyt. za: MAK Commission 2015].
- Olsen G.W., Butenhoff J.L., Zobel L.R. (2009). Perfluoroalkyl chemicals and human fetal development: an epidemiologic review with clinical and toxicological perspectives. *Reprod. Toxicol.* 27, 212–230. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.02.001.
- Otwarte Dane (2024). Produkcja i wprowadzanie do obrotu TZO w Rzeczypospolitej Polsce w 2020 r. [W:] Otwarte Dane. Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. [https://dane.gov.pl/dataset/4303,sprawozdanie-dot-art-13-rozporzadzenia-parlamentu/resource/58266/table?page=1&per_page=20&q=&sort=\[dostęp: wrzesień 2024\].](https://dane.gov.pl/dataset/4303,sprawozdanie-dot-art-13-rozporzadzenia-parlamentu/resource/58266/table?page=1&per_page=20&q=&sort=[dostęp: wrzesień 2024].)
- Paris-Davila T., Gaines L.G.T., Lucas K. i in. (2023). Occupational exposures to airborne per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)—A review. *Am. J. Ind. Med.* 66(5), 393–410. DOI: 10.1002/ajim.23461.

PubChem (2024). Perfluorooctanesulfonic acid. Compound Summary. [W:] PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perfluorooctanesulfonic-acid> [dostęp: styczeń 2024].

Qazi M.R., Bogdanska J., Butenhoff J.L. i in. (2009a). High-dose, short-term exposure of mice to perfluorooctanesulfonate (PFOS) or perfluorooctanoate (PFOA) affects the number of circulating neutrophils differently, but enhances the inflammatory responses of macrophages to lipopolysaccharide (LPS) in a similar fashion. *Toxicol.* 262, 207–214 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Qazi M.R., Xia Z., Bogdanska J. i in. (2009b). The atrophy and changes in the cellular compositions of the thymus and spleen observed in mice subjected to short-term exposure to perfluorooctanesulfonate are high-dose phenomena mediated in part by peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α). *Toxicol.* 260; 68–76 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Qazi M.R., Nelson B.D., Depierre J.W. i in. (2010). 28-Day dietary exposure of mice to a low total dose (7 mg/kg) of perfluorooctanesulfonate (PFOS) alters neither the cellular compositions of the thymus and spleen nor humoral immune responses: Does the route of administration play a pivotal role in PFOS-induced immunotoxicity? *Toxicol.* 267, 132–139 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Raymer J.H., Michael L.C., Studabaker W.B. i in. (2012). Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and their associations with human semen quality measurements. *Reprod. Toxicol.* 33(4), 419–427 [cyt. za: ATSDR 2021].

Rosen M.B., Schmid J.E., Das K.P. i in. (2009). Gene expression profiling in the liver and lung of perfluorooctane sulfonate-exposed mouse fetuses: comparison to changes induced by exposure to perfluorooctanoic acid. *Reprod. Toxicol.* 27, 278–288 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/WE i dyrektywę Komisji 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/WE i 2000/21/WE. *Dz. Urz. UE* L 396 z 30.12.2006 z późn. zm.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywę 67/548/EEG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *Dz. Urz. UE* L 353 z 31.12.2008, s.1–1355 ze zm.

Rusch G.M., Rinehart W.E., Bozak C.A. (1979). An acute inhalation toxicity study of T-2306 CoC in the rat. Project No. 78-7185, Bio/dynamics Inc. [cyt. za: OECD 2002].

Seacat A.M., Thomford P.J., Hansen K.J. i in. (2002). Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in

cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 68, 249–264. DOI: 10.1093/toxsci/68.1.249.

Shipley J.M., Hurst C.H., Tanaka S.S. i in. (2004). Transactivation of PPAR α and induction of PPAR α target genes by perfluorooctane-based chemicals. *Toxicol. Sci.* 80, 151–160 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Smuga J., Pisarska A., Brzeźnicki S. i in. (2022). Drogi narażenia na związki per- i polifluoroalkilowe (PFAS) i sposoby ich monitorowania. Centralne Laboratorium, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź. Prezentacja na XXII Sympozjum Polskiego Towarzystwa Higienistów Przemysłowych, Łódź, 14–16 września 2022 r. [dane niepublikowane].

Starling A.P., Engel S.M., Richardson D.B. i in. (2014). Perfluoroalkyl substances during pregnancy and validated preeclampsia among nulliparous women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 179(7), 824–833. DOI: 10.1093/aje/kwt432.

Stein C.R., Savitz D.A., Dougan M. (2009). Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am. J. Epidemiol.* 170(7), 837–846 [cyt. za: ATSDR 2021; MAK Commission 2015].

Stockholm Convention (2020). Stockholm Convention on persistent organic pollutants (POPs). Text and annexes. Revised in 2019. September 2020. <https://chm.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/Default.aspx> [dostęp: lipiec 2024].

Stockholm Convention (2024a). The new POPs under the Stockholm Convention. [W:] Stockholm Convention website. <https://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/TheNewPOPs/tabid/2511/Default.aspx> [dostęp: sierpień 2024].

Stockholm Convention (2024b). Overview. [W:] Stockholm Convention website. <https://chm.pops.int/TheConvention/Overview/tabid/3351/Default.aspx> [dostęp: sierpień 2024].

Thibodeaux J.R., Hanson R.G., Rogers J.M., i in. (2003). Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: Maternal and prenatal evaluations. *Toxicol. Sci.* 74, 369–381 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Tsai M.S., Lin C.Y., Lin C.C. i in. (2015). Association between perfluoroalkyl substances and reproductive hormones in adolescents and young adults. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 218(5), 437–443. DOI: 10.1016/j.ijheh.2015.03.008.

Upham B.L., Deocampo N.D., Wurl B. i in. (1998). Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated fatty acids is dependent on the chain length of the fluorinated tail. *Int. J. Cancer* 78, 491–495 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Vested A., Ramlau-Hansen C.H., Olsen S.F. i in. (2013). Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environ. Health Perspect.* 121(4), 453–458 [cyt. za: ATSDR 2021].

Wee S.Y., Aris A.Z. (2023). Revisiting the “forever chemicals”, PFOA and PFOS exposure in drinking water. *npj Clean Water* 6, 57. DOI: 10.1038/s41545-023-00274-6.

Whitworth K.W., Haug L.S., Baird D.D. i in. (2012). Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology* 23(2), 257–263 [cyt. za: ATSDR 2021].

Xie Y., Yang Q., Nelson B.D. i in. (2003). The relationship between liver peroxisome proliferation and adipose tissue atrophy induced by peroxisome proliferator exposure and withdrawal in mice. *Biochem. Pharmacol.* 66, 749–756 [cyt. za: MAK Commission 2015],

Yahia D., Tsukuba C., Yoshida M. i in. (2008). Neonatal death of mice treated with perfluorooctane sulfonate. *J. Toxicol. Sci.* 33, 219–226 [cyt. za: MAK Commission 2015],

Yu W.G., Liu W., Jin Y.H. (2009) Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism. *Environ, Toxicol, Chem*, 28, 900–906. DOI:10.1897/08-345.1.

Zhang Y., Beesoon S., Zhu L. i in. (2013). Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. *Environ. Sci. Technol.* 47(18), 10619–10627. DOI:10.1021/es401905e.

Zhang T., Sun H., Qin X. i in. (2015). PFOS and PFOA in paired urine and blood from general adults and pregnant women: Assessment of urinary elimination. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 22(7), 5572–5579. DOI: 10.1007/s11356-014-3725-7.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA KWAS HEPTADEKAFLUOROOKTANOSULFONOWY – FRAKCJA WDYCHALNA

dr n. med. Marcin Rybacki
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP.
Częstotliwość badań okresowych: co 2–4 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Nie zidentyfikowano narządów ani układów krytycznych.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na kwas heptadekafluorooktanosulfonowy – frakcję wdychalną są:

- ciąża
- karmienie piersią.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Kwas heptadekafluorooktanosulfonowy jest sklasyfikowany jako substancja działająca toksycznie na płód, Repr. 1B(Ft), dlatego kobiety w ciąży nie mogą być zatrudniane przy pracach stwarzających narażenie na tę substancję.