



Kwas pentadekafluorooktanowy – frakcja wdychalna

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

Pentadecafluorooctanoic 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	0,01 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

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

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.09.2024 r.

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

Streszczenie

Kwas pentadekafluorooktanowy (PFOA) jest syntetycznym związkiem fluoroorganicznym należącym do grupy związków per- i polifluoroalkilowych (PFAS), występującym w postaci białego ciała stałego. Związek ten został po raz pierwszy wprowadzony do zastosowań przemysłowych w latach 40. XX wieku przez firmę 3M. PFOA posiada zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej określoną w rozporządzeniu CLP – jest sklasyfikowany m.in. jako substancja rakotwórcza kategorii 2 oraz działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 1B. W Polsce

¹ Wartość NDS kwasu pentadekafluorooktanowego 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.

dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla PFOA. Prace podjęto ze względu na udowodnione szkodliwe działanie tego związku na rozrodczość oraz prawdopodobne działanie rakotwórcze u ludzi na podstawie dowodów występowania nowotworów u zwierząt laboratoryjnych. Dzięki swoim właściwościom hydrofobowym, lipofobowym oraz odporności termicznej PFOA znalazł zastosowanie w produkcji teflonu (PTFE), materiałów odpornych na tłuszcz i wodę oraz środków gaśniczych. Jego wysoka trwałość chemiczna i termiczna powoduje, że związek ten nie ulega biodegradacji w środowisku, może przenikać do organizmów żywych i kumulować się w narządach, a okres jego półtrwania u ludzi liczony jest w latach. PFOA, prekursor teflonu, został zaklasyfikowany przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) jako czynnik rakotwórczy dla ludzi. Wprowadzono również ograniczenia prawne w krajach UE dotyczące stosowania PFOA i jego pochodnych. Za podstawę wyprowadzenia wartości NDS przyjęto dawkę 0,06 mg/kg mc./dzień, określoną jako wartość NOAEL dla skutków nienowotworowych (hepatomegalii) w wątrobie szczurów. Zaproponowano wartość NDS na poziomie 0,01 mg/m³. Ze względu na właściwości PFOA oraz jego szkodliwe działanie na rozrodczość i potencjalne działanie rakotwórcze zaproponowano następujące oznakowanie substancji: „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 perfluorooktanowy, PFOA, toksyczność, środowisko pracy, narażenie zawodowe, NDS, DSB.

Abstract

Pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) is a synthetic, white solid organofluorine compound belonging to the group of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and occurs as a white solid. This compound was first used in the 1940s by 3M. PFOA has a harmonized classification in the European Union, as defined in the CLP Regulation – it is classified, among other things, as a category 2 carcinogen, and a category 1B reproductive toxicant. No occupational exposure limit (OEL) for PFOA has yet been established in Poland. This work was undertaken due to the proven harmful effects of this compound and its probable carcinogenicity in humans, based on evidence of tumors in laboratory animals. Due to its hydrophobic, lipophobic and thermally resistant properties, PFOA has been used in the production of Teflon (PTFE), grease- and water-resistant materials, and fire extinguishing agents. Its thermal and chemical resistance makes the compound non-biodegradable in the environment, it can penetrate living organisms and accumulate in organs, and its half-life in humans is counted in years. PFOA, a precursor to Teflon, has been classified by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as carcinogenic to humans. Legal restrictions have also been introduced in EU countries regarding the use of PFOA and its derivatives. The NDS value was derived based on a dose of 0.06 mg/kg bw/day, defined as the NOAEL for non-cancer effects (hepatomegaly) in rat livers. An OEL value of 0.01 mg/m³ was proposed. Due to the reprotoxic and carcinogenic properties and effects of PFOA, the following notations are proposed: "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: perfluorooctane acid, PFOA, toxicity, working environment, occupational exposure, MAC value, BAT value.

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

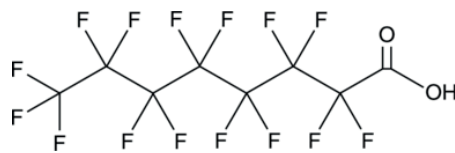
Kwas pentadekafluorooktanowy (PFOA) należy do grupy związków określanych ogólnie jako PFAS (ang. *per- and polyfluoroalkyl substances*), które w swojej strukturze zawierają grupę C_nF_{2n+1}– (OECD 2018). Związki PFAS dzieli się na dwie grupy: substancje perfluoroalkilowe, tj. związki alifatyczne, w których wszystkie atomy wodoru w

szkieletie węglowym zostały zastąpione fluorem (z wyłączeniem grupy funkcyjnej), oraz związki polifluoroalkilowe, zawierające atomy wodoru niepodstawione przez atomy fluoru. Substancje te są określane mianem „wiecznych chemikaliów” ze względu na ich wysoką trwałość i odporność na procesy biodegradacji. Niektóre związki z grupy PFAS zaburzają funkcjonowanie układu hormonalnego, działając w sposób podobny do substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego (EDCs, ang. *endocrine disrupting chemicals*), (Luebker i in. 2005; Pitter i in. 2020).

Do najczęściej występujących związków z grupy PFAS zalicza się cztery odrębne grupy: kwasy perfluoroalkilowe (PFAA), prekursory PFAA, etery perfluoroalkilowe oraz PFAS o strukturze rozgałęzionej. Badany związek należy do grupy kwasów perfluoroalkilowych, które ze względu na rodzaj grupy funkcyjnej dzieli się na perfluoroalkilowe kwasy karboksylowe (np. PFOA – związki długołańcuchowe) oraz perfluoroalkanowe kwasy sulfonowe (np. PFOS – związki długołańcuchowe).

Ogólna charakterystyka PFOA (European Chemicals Agency 2010; PubChem 2024):

- wzór sumaryczny: $C_8HF_{15}O_2$
- wzór strukturalny



- nazwa IUPAC pentadecafluorooctanoic acid
- numer CAS 335-67-1
- numer indeksowy 607-704-00-2

- numer WE 206-397-9
- synonimy: kwas perfluorooktanowy; PFOA; kwas pentadekafluoro-1-oktanowy; kwas perfluorokaprylowy; kwas oroheptanokarboksylowy; kwas perfluoro-n-oktanowy.

PFOA 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, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. L 353 z 31.12.2008 ze zm.). Klasyfikację i oznakowanie przedstawiono w tabeli 1, natomiast piktogramy wskazujące rodzaj zagrożenia zaprezentowano na rycinie 1.

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

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

Nazwa chemiczna /numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Kwas perfluorooktanowy/335-67-1	Carc. 2 Repr. 1B Lact. Acute Tox. 4 Acute Tox. 4 STOT RE 1 Eye Dam. 1	H351 H360D H362 H332 H302 H372 (wątrobą) H318	GHS08 GHS07 GHS05 Dgr	H351 H360D H362 H332 H302 H372 (wątrobą) H318

Objaśnienia:

- Carc. 2 Rakotwórczość, kategoria 2.
- Repr. 1B Działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria 1B.
- Lact. Działanie szkodliwe na rozrodczość, wpływ na laktację lub oddziaływanie szkodliwe na dzieci karmione piersią.
- AcuteTox.4 Toksyczność ostra, kategoria 4.
- STOT RE 1 Działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie, kategoria 1.
- Eye Dam. 1 Powoduje poważne uszkodzenie oczu, kategoria 1.
- H351 Podejrzewa się, że powoduje raka.
- H360D Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.
- H362 Może działać szkodliwie na dzieci karmione piersią.
- H332 Działa szkodliwie w następstwie wdychania.
- H302 Działa szkodliwie po połknięciu.
- H372 Powoduje uszkodzenie narządów poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie.
- H318 Powoduje poważne uszkodzenie oczu.
- Dgr Niebezpieczeństwo.



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

PFOA występuje w postaci białego ciała stałego o charakterystycznym, drażniącym zapachu. W środowisku wodnym wolny PFOA pozostaje w równowadze z anionem perfluorooktanianowym (PFO), zarówno w warunkach laboratoryjnych, jak i naturalnych. Sól amonowa kwasu perfluorooktanowego (APFO), często wykorzystywana w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, charakteryzuje się wysoką rozpuszczalnością w wodzie i w roztworze ulega dysocjacji do anionu perfluorooktanianowego (PFO) oraz kationu amonowego. Powstały anion pozostaje w równowadze z odpowiadającym mu kwasem w środowisku wodnym.

Właściwości fizykochemiczne PFOA (European Chemicals Agency 2010; EPA 2016a):

- masa molowa 414,09 g/mol
- temperatura topnienia: 54,3°C (Lide i in. 2003); 44 ÷ 56,5°C (Beilstein i in. 2005)
- temperatura wrzenia 192,4°C (1013,25 hPa)
- gęstość w 20°C 1,8 g/cm³
- wartość pH 2,6 (20°C)
- prężność par (zmierzona): 0,525 mm Hg (67,0 Pa), (25°C); 0,962 mm Hg (128,3 Pa) (59,25°C); (wartości szacowane): 4,2 Pa (25°C) i 2,3 Pa (20°C)
- rozpuszczalność w wodzie: 3,4 g/dm³ (20°C); 9,5 g/dm³ (25°C)

- współczynnik podziału oktanol-woda (log K_{ow}): 4,67±0,26 wg Xiang i in. (2018), niemożliwy do ustalenia wg MAK Commission (2015)
- stała dysocjacji pKa: 2,8.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymywanie

Istnieją dwie główne metody otrzymywania związków perfluorowanych: elektrochemiczna fluoryzacja Simsona (ECF, ang. *Simsons electrochemical fluorination*) i telomeryzacja. Trzecią, znacznie rzadziej stosowaną metodą, jest bezpośrednia fluoryzacja w fazie ciekłej (LPDPF, ang. *liquid-phase direct fluorination*).

Elektrochemiczna fluoryzacja Simsona, wykorzystywana m.in. przez firmę 3M (USA), polega na fluoryzacji łańcuchów węglowodorowych przy użyciu bezwodnego fluorowodoru. W wyniku procesu powstają fluorek perfluorosulfonianu (PFOSF) oraz fluorek perfluorokarbonianu (PFCF), które następnie mogą być przekształcane w kwasy, sole lub inne pochodne w reakcjach hydrolizy. Metoda ta prowadzi do otrzymania mieszaniny izomerów liniowych i rozgałęzionych, obejmujących związki zawierające od 4 do 13 atomów węgla w łańcuchu, przy czym dominują związki o ośmiowęglowym szkielecie (Kissa 2005; Lehmler 2005).

W metodzie telomeryzacji, stosowanej m.in. w zakładach DuPont (USA), substratami są jodki perfluoroalkilowe oraz perfluorowane alkany. W wyniku reakcji prowadzącej do powstania jodu pentafluoroetyleny, a następnie jego addycji do

tetrafluoroetyleny, otrzymuje się mieszaninę liniowych jodków perfluoroalkanowych o parzystej liczbie atomów węgla w łańcuchu. Produkty końcowe powstają w wyniku reakcji tych jodków z etylenem, prowadzącej do uzyskania pochodnych perfluoroalkiloetylowych (Prevedouros 2006).

Zastosowanie

Związki per- i polifluoroalkilowe zostały po raz pierwszy zsyntetyzowane w latach 40. XX wieku przez pracowników firmy 3M (Renner i in. 2006). Wykazują silne właściwości hydrofobowe i lipofobowe, a także wysoką odporność termiczną, dzięki czemu znalazły zastosowanie w produkcji dywanów, powłok plamoodpornych, odplamiaczy oraz środków do pielęgnacji podłóg. Są również wykorzystywane w wytwarzaniu materiałów przeznaczonych do kontaktu z żywnością, odpornych na działanie tłuszczu i wody, takich jak: papier spożywczy, opakowania do żywności typu fast food, folie do pieczenia czy kubki termiczne (Ylinen i in. 1985). W latach 70. i 80. związki PFAS stosowano także w produkcji kosmetyków (Trudel i in. 2008). Ponadto znajdują zastosowanie w przemyśle wydobywczym oraz w produkcji pian gaśniczych (Prevedouros i in. 2006).

PFOA stosowany jest przede wszystkim w procesie produkcji politetrafluoroetyleny (PTFE, teflonu), wprowadzonego na rynek przez amerykańską firmę DuPont i wykorzystywanego do wytwarzania patelni oraz innych produktów z powłokami nieprzywierającymi (European Chemicals Agency 2010). Związek ten znajduje również zastosowanie w przemyśle chemicznym (m.in. w produkcji aparatury i uszczelnień), elektrotechnicznym, elektronicznym (izolatory pracujące w trudnych warunkach, folie, taśmy), a także w przemyśle maszynowym i budowlanym (części maszyn i urządzeń, łożyska bezsmarowe, zawory). Wykorzystuje się go również w medycynie, m.in. w transplantologii i chirurgii plastycznej. W Polsce dostępne są wyroby takie jak siatki, płyty, pasy oraz ceratki teflonowe.

W zakresie regulacji prawnych, w 2023 r. do Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA) złożono szeroki wniosek w ramach rozporządzenia REACH dotyczący ograniczenia stosowania PFAS, którego celem jest stopniowe wycofanie z użycia wszystkich trwałych związków z tej grupy (ok. 10 000 substancji), z uwzględnieniem odpowiednich ram czasowych. Udokumentowana toksyczność PFOA została uwzględniona w 135.

tomie monografii Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC, ang. *International Agency for Research on Cancer*), opublikowanym w 2025 r. IARC zaklasyfikowała PFOA jako czynnik rakotwórczy dla ludzi (grupa 1), na podstawie wystarczających dowodów działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych oraz silnych dowodów mechanistycznych wskazujących, że PFOA wykazuje kluczowe cechy substancji rakotwórczych (IARC 2025). Z kolei wyniki badań europejskiego projektu HBM4EU (Human Biomonitoring for Europe) dotyczące PFAS wskazują na konieczność ograniczenia narażenia ludzi na te związki oraz ich uwzględnienia jako zanieczyszczeń priorytetowych w biomonitoringu środowiskowym i zdrowotnym.

W dniu 20 czerwca 2020 r. ogłoszono rozporządzenie (UE) 2019/1021, dotyczące trwałych zanieczyszczeń organicznych (POP), którego celem jest m.in. spójne i skuteczne wdrażanie zobowiązań państw członkowskich Unii Europejskiej wynikających z decyzji Konferencji Stron Konwencji Sztokholmskiej. Na mocy decyzji podjętych w 2019 r. do Konwencji włączono PFOA, jego sole oraz pochodne.

Rozporządzenie (UE) 2019/1021 ogranicza stosowanie PFOA, jego soli i pochodnych, wskazując, że ma ono zastosowanie do stężeń PFOA lub jego soli równych lub niższych niż 0,025 mg/kg (0,0000025% masy), w przypadku ich obecności w substancjach, mieszaninach lub wyrobach. Ponadto obejmuje ono również stężenia pojedynczych związków pochodnych PFOA lub ich kombinacji równe lub niższe niż 1 mg/kg (0,0001% masy), jeżeli występują one w substancjach, mieszaninach lub wyrobach.

Narażenie zawodowe

Narażenie zawodowe na PFOA może występować przede wszystkim drogą inhalacyjną, poprzez wdychanie cząstek lub aerozoli, a w szczególnych przypadkach również drogą pokarmową, np. w wyniku kontaktu ręka–usta lub spożycia pyłu bądź cząstek, a także przez skórę.

Główny Inspektor Sanitarny nie dysponuje danymi dotyczącymi narażenia zawodowego na PFOA ani przekroczeń wartości dopuszczalnych w Polsce, ze względu na brak możliwości gromadzenia danych dla substancji, dla których nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS).

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lipca 2024 r. (DzU 2024, poz. 1126) wdraża do prawa

krajowego dyrektywę 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29 kwietnia 2004 r. dotyczącą ochrony pracowników przed zagrożeniem związanym z narażeniem na działanie czynników rakotwórczych, mutagenów lub substancji reprotoksycznych podczas pracy.

Do najważniejszych zmian należy wprowadzenie definicji substancji reprotoksycznych oraz rozszerzenie zakresu regulacji, obejmujących dotychczas wyłącznie czynniki rakotwórcze i mutagenne, o substancje reprotoksyczne. Doprecyzowano również oraz rozszerzono obowiązki pracodawców zatrudniających pracowników przy pracach z tymi czynnikami. Wprowadzono m.in. obowiązek przekazywania danych dotyczących substancji reprotoksycznych do Centralnego Rejestru, zgodnie z § 6 ust. 3 ww. rozporządzenia, prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi, który gromadzi dane z zakładów pracy na terenie całego kraju.

Liczbę osób narażonych na PFOA 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.

W Centralnym Rejestrze Chorób Zawodowych w Polsce nie odnotowano przypadków chorób zawodowych związanych z narażeniem na PFOA (Centralny Rejestr Chorób Zawodowych w Polsce 2023; dane niepublikowane).

W dostępnej literaturze nie znaleziono doniesień dotyczących narażenia zawodowego pracowników w Polsce na PFOA, natomiast dostępne są dane pochodzące z innych krajów, takich jak USA, Chiny czy Norwegia.

Dostępne są również nieliczne dane dotyczące stężeń związków z grupy PFAS w populacji polskiej. W badaniu przeprowadzonym przez Góralczyk i in. (2015) wśród 253 kobiet i 176 mężczyzn z centralnej Polski średnie stężenie PFOA w surowicy wynosiło 2,83 ng/mL u kobiet (średni wiek: 29 lat) oraz 5,12 ng/mL u mężczyzn (średni wiek: 30 lat).

Natomiast w badaniu przeprowadzonym przez Lenters i in. (2016), obejmującym kobiety z Polski

(180 ochotniczek), Grenlandii (513 ochotniczek) oraz Ukrainy (557 ochotniczek) będące w 37. tygodniu ciąży, średnie stężenie PFOA w surowicy u Polek wynosiło 4,36 ng/mL.

Oznaczenia stężeń PFAS wykonano również w ostatnich latach w Centralnym Laboratorium Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (IMP) w grupie 10 mężczyzn i 15 kobiet (średni wiek odpowiednio: 50 i 43 lata). Średnie stężenie w grupie osób w wieku 18 ÷ 30 lat wyniosło 0,104 ng/mL, natomiast w grupie osób powyżej 51 lat, ale nie starszych niż 70 lat, wyniosło 0,380 ng/mL (Smuga i in. 2022; badanie niepublikowane).

Oceny narażenia zawodowego na związki PFAS powinny uwzględniać miejsce pracy jako potencjalne źródło ekspozycji, nawet w sytuacjach, gdy narażenie na danym stanowisku uznaje się za niskie lub umiarkowane. Wynika to z faktu, że w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wśród 2125 pracowników (kohorta z lat 1950–2004) wykazano podwyższone stężenia związków per- i polifluoroalkilowych w surowicy również u osób nieuczestniczących bezpośrednio w procesach produkcji PFAS, w porównaniu z grupą pracowników bezpośrednio zaangażowanych w ich wytwarzanie (Woskie i in. 2012).

W przeglądzie opublikowanym przez Paris-Davila i in. (2023) autorzy zestawili wyniki pomiarów stężeń PFOA w powietrzu w środowisku pracy. Najniższe stężenie PFOA odnotowano podczas prac związanych z woskowaniem podłóg i wynosiło ono $1 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3$. W jednostce straży pożarnej strażacy byli narażeni na pył zawierający PFOA w stężeniu $1 \times 10^{-5} \text{ mg}/\text{g}$ pyłu. Natomiast najwyższe stężenia PFOA odnotowano u pracowników zajmujących się woskowaniem nart w Teksasie ($1,8 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$) oraz New Jersey ($3,07 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Freberg i in. (2010) przeprowadzili badanie wśród 13 ochotników profesjonalnie zajmujących się woskowaniem nart. W ramach badania pobrano próbki aerozolu z pomieszczeń do woskowania (Freberg i in. 2010) oraz próbki krwi od ochotników w celu oznaczenia stężeń PFAS w surowicy. Materiał badawczy pobierano w trzech punktach

Tabela 2. Liczba osób narażonych na kwas pentadekafluorooktanowy (PFOA) w Polsce w 2024 r. według danych CRCR (2025)
Table 2. Number of people exposed to pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) in Poland in 2024 according to CRCR data (2025)

Substancja	Liczba zakładów pracy	Liczba osób narażonych ogółem	Liczba narażonych kobiet
PFOA – kwas perfluorooktanowy	5	23	18

czasowych: po sezonie narciarskim I (marzec 2007), przed sezonem narciarskim II (listopad 2007) oraz po sezonie narciarskim III (marzec 2008). Próbkę powietrza pobierano metodą bezpośrednią z wykorzystaniem próbnika Respicon (Helmut Hund GmbH, Wetzlar, Niemcy) w sześciu losowo wybranych kabinach do woskowania podczas zawodów Pucharu Świata w Norwegii w sezonie 2007/2008. Wielostopniowy próbnik wirtualny o przepływie 3,1 l/min umożliwiał jednocześnie rozdzielanie trzech frakcji aerozolu: (a) frakcji wdychalnej, która może przedostać się do nosa i jamy ustnej podczas oddychania; (b) frakcji torakalnej, obejmującej cząstki mogące przenikać poza krtani i docierać do płuc; oraz (c) frakcji respirabilnej, zdolnej do penetracji do pęcherzyków płucnych (Koch i in. 2002).

Łącznie zebrano sześć próbek, przy czym próbnik rozdzielał aerozol na trzy frakcje, co dało łącznie 18 filtrów. Próbnik umieszczono w centralnej części kabiny do woskowania, a pobieranie próbek trwało od 5 ÷ 8 h (tab. 3). Praca przy profesjonalnym woskowaniu nart wiązała się ze stosunkowo wysokim narażeniem na różne związki z grupy PFAS w porównaniu z innymi zawodami.

Spośród 11 badanych PFCA (perfluorowanych kwasów karboksylowych, ang. *perfluoroalkyl carboxylic acids*) najwyższe stężenie w próbkach surowicy wykazano dla PFOA; mediana stężeń wynosiła 50 ng/mL (20 ÷ 174 ng/mL). W przypadku próbek powietrza mediana i zakresy stężeń wynosiły odpowiednio 11 (8 ÷ 38) ng/m³, 12 (10 ÷ 44) ng/m³ i 14 (11 ÷ 52) ng/m³ dla frakcji wdychalnej, torakalnej i respirabilnej. Zaobserwowano również dodatnią korelację pomiędzy czasem ekspozycji a stężeniem PFOA w surowicy osób profesjonalnie woskujących narty. W tej grupie stężenia oznaczonych PFCA były 10 ÷ 40 razy wyższe w porównaniu z populacją ogólną Norwegii (Haug i in. 2009), natomiast stężenie PFOA było ok. 25 razy wyższe niż w populacji generalnej.

W badaniu przeprowadzonym w Szwecji w latach 2007–2008, autorzy opisali narażenie na opary zawierające PFOA, uwalniane podczas woskowania nart w grupie ośmiu techników. Próbkę krwi pobierano co miesiąc przed sezonem (wrzesień 2007), w trakcie zawodów World Cup (grudzień 2007 – marzec 2008) oraz w pięciomiesięcznym okresie posezonowym bez narażenia (kwiecień – sierpień 2008), (Nilsson i in. 2010). Stężenie PFOA we krwi osób profesjonalnie zajmujących się woskowaniem

nart wynosiło (mediana) 112 ng/mL, natomiast w populacji ogólnej Szwecji poziom ten określono na 2,5 ng/mL. Zauważono również dodatnią zależność pomiędzy czasem ekspozycji (w latach), a stężeniem PFOA we krwi (tab. 3).

Badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (Atlanta) przez Woskie i in. (2012) obejmowało analizę 2125 próbek surowicy pochodzących od 1308 pracowników zakładu produkującego teflon w latach 1979–2004 (Woskie i in. 2012). Od jednej osoby pobrano od 1 do 15 próbek. Stężenia PFOA w surowicy pracowników były uzależnione od rodzaju wykonywanej pracy oraz zajmowanego stanowiska.

Wyróżniono następujące kategorie pracy pod względem kontaktu i narażenia na PFOA, dla których określono stężenia PFOA w surowicy (mediana w nawiasach): kategoria „drobny proszek/granulat PTFE” (2,88 ppm; 48,77 mg/L), kategoria „fluorowany eten, propen i perfluoroalkoksylfluoropolimer” (1,69 ppm; 28,62 mg/L), kategoria „użycie w teflonie polimeru/kopolimeru bez PFOA” (narażenie bezpośrednie, przerywane i tło; 0,44 ppm; 7,45 mg/L), kategoria pracy związana z konserwacją (0,50 ppm; 8,47 mg/L) oraz kategoria „produkcja kopolimeru bez teflonu i PFOA” (0,16 ppm; 2,71 mg/L).

Najmniejsze stężenie PFOA w surowicy (0,16 ppm; 2,71 mg/L) zaobserwowano u pracowników, którzy nie mieli bezpośredniego kontaktu z tym związkiem (ostatnia kategoria). Mimo to wartości te były podwyższone w porównaniu z populacją lokalną, w której mediana stężenia w surowicy w latach 2005–2006 wynosiła 0,68 mg/L (0,04 ppm). Stężenia te były również wyższe niż średnie wartości w ogólnej populacji USA, uzyskane w Narodowym Badaniu Zdrowia i Odżywiania (NHANES, ang. *National Health and Nutrition Examination Survey*) w latach 1999–2000 oraz 2003–2004, które wynosiły odpowiednio 0,068 mg/L (0,004 ppm) dla osób w wieku 20 ÷ 39 lat oraz 0,085 mg/L (0,005 ppm) dla osób w wieku 40 ÷ 59 lat (tab. 3).

W innym badaniu przeprowadzonym przez Costa i in. (2009) wśród pracowników zakładu produkującego PFOA w Trissino (Włoch) próbki pobierano corocznie w latach 2000–2007, z wyjątkiem roku 2005. W ostatnim roku surowicę podzielono na próbki pochodzące od pracowników aktualnie narażonych na PFOA na stanowiskach pracy oraz osób narażonych w przeszłości (w tym osób, które

przeszły na emeryturę lub zostały przeniesione na inne stanowiska). Warunkiem udziału w badaniu był co najmniej roczny okres zatrudnienia na stanowisku związanym z bezpośrednim narażeniem na PFOA. Liczba pracowników objętych badaniem zmieniała się w kolejnych latach i wynosiła od 25 w 2000 r. do 50 w 2007 r. (Costa i in. 2009).

Stężenia PFOA w surowicy (mediana) wynosiły odpowiednio: 11,92 µg/mL w 2000 r. (25 pracowników), 11,07 µg/mL w 2001 r. (42 pracowników), 10,15 µg/mL w 2002 r. (46 pracowników), 6,25 µg/mL w 2003 r. (41 pracowników); 6,81 µg/mL w 2004 r. (34 pracowników), 5,27 µg/mL w 2006 r. (49 pracowników) oraz 3,89 µg/mL w 2007 r. (50 pracowników). Stężenia PFOA w surowicy wynosiły $0,20 \div 47,04$ µg/mL u pracowników aktualnie narażonych oraz $0,53 \div 18,66$ µg/mL u osób narażonych w przeszłości (tab. 3).

W Chinach przeprowadzono badania w prowincji Jiangsu (High-Tech Fluorine Chemical Industrial Zone), w pobliżu rzeki Jangcy, na przedmieściach miasta Changshu (Wang i in. 2012). W przemysłowej strefie fluorochemicznej zlokalizowanych jest 27 zakładów produkujących związki fluorochemiczne. Próbkę krwi pobierano od maja 2010 r. do października 2011 r. od 55 pracowników zakładów chemicznych w Changshu (z co najmniej dwuletnim stażem pracy) oraz od 132 mieszkańców pobliskiej społeczności (zamieszkujących teren przez co najmniej 5 lat). Zebrano 55 próbek krwi od pracowników płci męskiej (liczba pracowników płci żeńskiej była nieznaczna) oraz 132 próbki krwi od mieszkańców okolicznych miejscowości. Stężenie PFOA w surowicy pracowników wynosiło (mediana) 1635,96 ng/mL, Natomiast stężenie PFOA w surowicy osób zamieszkujących w pobliżu zakładów produkcyjnych było również wysokie i wynosiło 284,34 ng/mL.

Dane dotyczące narażenia zawodowego na PFOA zestawiono w tabeli 3.

Consonni i in. (2013) opisali grupę pracowników narażonych zawodowo ($N = 5879$) na PFOA, APFO i tetrafluoroeten (TFE), na podstawie danych zebranych w kilku zakładach produkcyjnych zlokalizowanych w Europie i Stanach Zjednoczonych. W zakładach tych podczas procesu polimeryzacji prowadzącego do otrzymywania politetrafluoroetyleny (PTFE) – powszechnie znanego jako teflon, wprowadzonego na rynek przez amerykańską firmę DuPont – stosowano PFOA oraz jego sól amonową,

tj. perfluorooktanian amonu (APFO), (tab. 3). Proces polimeryzacji prowadzony jest w układzie zamkniętym ze względu na wybuchowe właściwości monomeru – tetrafluoroetyleny. W związku z tym narażenie zawodowe może występować jedynie w przypadku rozszczelnienia układu lub podczas rozkładu już spolimeryzowanego PTFE. APFO, będący solą amonową PFOA, szybko dysocjuje w środowisku wodnym do PFOA i pozostaje z nim w równowadze, dlatego w literaturze obie nazwy są często stosowane zamiennie. W przypadku braku danych pomiarowych autorzy zastosowali półilościową metodę oceny narażenia dla APFO i TFE (Sleeuwenhoek i in. 2012). Zebrane dane wskazywały na narażenie pracowników na TFE na poziomie przekraczającym kilka ppm ($3 \div 5$), co odpowiada stężeniom $12,72 \div 20,45$ mg/L. Autorzy nie podali jednak wartości narażenia dla PFOA.

Dużą grupą zawodową narażoną na działanie PFOA stanowili strażacy wykorzystujący wodne pianki gaśnicze tworzące film (AFFF, ang. *aqueous film forming foams*) zawierające związki PFAS, stosowane do 2016 r., kiedy to Departament Obrony Stanów Zjednoczonych zakazał ich używania (Barzen-Hanson i in. 2017). W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych w grupie 10 strażaków z jednostek pożarniczych zlokalizowanych na przedmieściach oraz 38 strażaków zatrudnionych w lotniskowej straży pożarnej wykazano podwyższone stężenia związków per- i polifluoroalkilowych w surowicy krwi (Leary i in. 2020), (tab. 3). Z wyjątkiem PFNA, stężenia związków PFAS, w tym PFOA, w surowicy były $18 \div 74\%$ wyższe u strażaków niż w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych, według danych z Narodowego Badania Stanu Zdrowia i Odżywiania (NHANES, ang. *National Health and Nutrition Examination Survey*) z lat 2015–2016, a ponadto od 21% do 62% wyższe u strażaków na lotniskach niż w jednostkach na przedmieściach.

Tabela 3. Narażenie zawodowe na kwas pentadekafluorooktanowy (PFOA) – charakterystyka i poziomy narażenia
Table 3. Occupational exposure to pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) – characteristics and exposure levels

Zawód/rodzaj wykonywanej pracy	Rodzaj badanych próbek	Liczba próbek	Stężenie PFOA	Narażenie	Piśmiennictwo
Osoby profesjonalnie woskujące narty	surowica, aerozol z pomieszczenia, wosk w postaci stałej i wosk w postaci pudru zawierający PFCA i PFSA	13 próbek surowicy; 6 próbek powietrza; 11 próbek stałych wosku i 11 próbek pudru (6 różnych producentów)	najwyższe stężenie w surowicy (mediana): 50 ng/mL; odpowiednio dla frakcji respirabilnej, torakalnej i wdychalnej (mediana): 11, 12 i 14 ng/m ³	układ oddechowy, kontakt z woskiem (skóra, układ pokarmowy)	<i>Freberg</i> i in. 2010 (Norwegia)
Technicy zajmujący się woskowaniem nart	krew	8 osób	stężenie w surowicy (mediana): 112 ng/mL	układ oddechowy, kontakt z woskiem (skóra, układ pokarmowy)	<i>Nilsson</i> i in. 2010 (Szwecja)
Pracownicy zakładów produkujących fluoropolimery	surowica	1308 pracowników; 2125 próbek	stężenie w surowicy (mediana): 0,58 ppm	bezpośrednie narażenie przy produkcji oraz narażenie przerywane i tło zawodowe	<i>Woskie</i> i in. 2012 (USA)
Pracownicy zakładów produkujących PFOA	surowica	53 mężczyzn	stężenie dla osób aktualnie narażonych (mediana): 5,71µg/mL; dla osób narażonych w przeszłości: 4,43µg/mL	bezpośrednie narażenie przy produkcji	<i>Costa</i> i in. 2009 (Włochy)
Pracownicy zakładów produkujących PFOA	surowica	55 pracowników	stężenie PFOA w surowicy (mediana): 1635,96 ng/mL	bezpośrednie narażenie przy produkcji	<i>Wang</i> i in. 2012 (Chiny)
Pracownicy zakładów produkujących PFOA	brak danych	5 879 osób, w tym 1081 osób nigdy nienarażonych	kilka ppm; zakres 12,72 ÷ 20,45 mg/L podany dla TFE	bezpośrednie narażenie przy produkcji i grupa pracowników nienarażonych	<i>Consonni</i> i in. 2013 (Europa i USA)
Strażacy	surowica	48 mężczyzn; strażacy z jednostek lotniskowych (38 osób) oraz z jednostek podmiejskich (10 osób)	stężenie w surowicy 18 ÷ 74% wyższe niż w populacji ogólnej	narażenie podczas stosowania pian gaśniczych zawierających PFOA	<i>Leary</i> i in. 2020 (USA)

Objaśnienia:
PFCA – perfluorowane kwasy karboksylowe.
PFSA – kwasy perfluoroalkanosulfonowe.
TFE – tetrafluoroeten.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Działanie ostre i krótkoterminowe

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat ostrych zatruc u ludzi spowodowanych narażeniem na kwas pentadekafluorooktanowy (PFOA).

Działanie przewlekłe

Opisane wcześniej w rozdziale „Narażenie zawodowe” badania obejmują również częściową charakterystykę skutków przewlekłego narażenia ludzi na

PFOA. Badanie przeprowadzone przez *Costa* i in. (2009) dotyczyło analizy próbek surowicy krwi pobranych od pracowników zakładu produkującego PFOA w Trissino we Włoszech. Próbkę pobierano w latach 2000–2007, z wyjątkiem 2005 r. W 2007 r. pracowników podzielono na grupy osób aktualnie oraz wcześniej narażonych na PFOA.

W kolejnych latach obserwowano stopniowe zmniejszenie się stężeń PFOA w surowicy (mediana): 11,92 µg/mL w 2000 r., 11,07µg/mL w 2001r., 10,15 µg/mL w 2002 r., 6,25 µg/mL w 2003 r., 6,82 µg/mL w 2004 r., 5,27 µg/mL w 2006 r. oraz 3,89 µg/mL w 2007 r.

Pomimo wysokich stężeń PFOA w surowicy nie stwierdzono klinicznych dowodów wskazujących na wpływ tej substancji na parametry biochemiczne ani na występowanie określonych problemów zdrowotnych. Parametry funkcji wątroby (albumina, globuliny, bilirubina, AST, ALT, ALP, GGT), nerek (stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego) oraz stężenia hormonów (testosteron, estradiol, FSH, TSH, FT3, FT4) mieściły się w granicach wartości referencyjnych. Odnotowano natomiast dodatnią korelację pomiędzy stężeniem PFOA w surowicy a stężeniem cholesterolu całkowitego i kwasu moczowego.

Podobne badanie przeprowadzono w Chinach, w strefie przemysłowej Jiangsu, gdzie analizowano próbki krwi pobrane od 55 pracowników zakładów chemicznych i 132 mieszkańców pobliskiej miejscowości. Stężenia PFOA w surowicy były znacznie wyższe u pracowników (mediana: 1635,96 ng/mL) niż u mieszkańców (284,34 ng/mL). Autorzy oznaczyli biomarkery surowicze, obejmujące stężenia lipidów, aktywność enzymów oraz stężenia krążących mikroRNA (miRNA). Wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem PFOA a stężeniem cholesterolu HDL (lipoproteina o dużej gęstości, ang. *High Density Lipoproteins*) u pracowników. Ponadto stwierdzono podwyższone stężenia dwóch biomarkerów krążącego mikroRNA (miR-26b i miR-199a-3p) u pracowników charakteryzujących się wyższymi stężeniami PFOA w surowicy. Wyniki te mogą wskazywać na zwiększone ryzyko rozwoju chorób nowotworowych w tej grupie osób (Wang i in. 2012).

Consonni i in. (2013) ocenili ryzyko występowania nowotworów wśród pracowników europejskich i amerykańskich zakładów, w których podczas produkcji politetrafluoroetylen (PTFE, znanego pod nazwą handlową teflon) stosowano PFOA i APFO. Narażenie pracowników na APFO i tetrafluoroetylen (TFE) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka. Standaryzowane współczynniki umieralności (SMR, ang. *standardized mortality ratios*) wynosiły odpowiednio: dla raka wątroby SMR = 1,27 (95% CI: 0,55–2,51; 8 zgonów), dla raka nerki SMR = 1,44 (95% CI: 0,69–2,65; 10 zgonów) oraz dla białaczki SMR = 1,48 (95% CI: 0,77–2,59; 12 zgonów) w porównaniu z danymi referencyjnymi.

W badaniu przeprowadzonych w USA wśród 10 strażaków z jednostek pożarniczych

zlokalizowanych na przedmieściach oraz 38 strażaków zatrudnionych w lotniskowej straży pożarnej oceniono skutki przewlekłego narażenia na PFOA. Pomimo podwyższonych stężeń związków per- i polifluoroalkilowych (PFAS), w tym PFOA, w surowicy krwi nie stwierdzono ich wpływu na parametry związane z zespołem metabolicznym (Leary i in. 2020).

Podsumowując, wyniki dostępnych badań wskazują, że przewlekłe narażenie na PFOA w środowisku pracy może być związane ze zmianami stężenia cholesterolu i niektórymi biomarkerami nowotworowymi w surowicy pracowników zakładów chemicznych. Z kolei narażenie na PFOA i APFO w zakładach produkujących PTFE w Europie i Ameryce wiązało ze zwiększonym ryzykiem raka wątroby, raka nerki i białaczki. Z kolei u strażaków stosujących pianki gaśnicze zawierające PFAS nie odnotowano wpływu tych substancji na zespół metaboliczny, pomimo wyższych stężeń PFOA w surowicy niż obserwowane w populacji generalnej. Należy jednak podkreślić, że przedstawione wyniki pochodzą z ograniczonej liczby badań, dlatego konieczne są kolejne badania w celu potwierdzenia obserwowanych zależności.

Badania epidemiologiczne

Dane dotyczące badań epidemiologicznych przedstawiono również w rozdziałach „Narażenie zawodowe” oraz „Działanie rakotwórcze”.

W badaniu przeprowadzonym wśród pracowników zakładu Cottage Grove (Minnesota, USA), narażonych przez wiele lat na APFO, przy stężeniach związków fluoroorganicznych we krwi wynoszących $0,04 \div 71$ mg/l (Ubel i in. 1980), nie zaobserwowano odchyień w parametrach klinicznych, kliniczno-chemicznych ani hematologicznych. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przekrojowym przeprowadzonym wśród 115 pracowników w tym samym zakładzie. Nie wykryto wpływu narażenia na poziom enzymów wątrobowych, stężenie lipoprotein ani cholesterolu (Gilliland, Mandel 1996).

W kolejnym badaniu przekrojowym z 2000 r., obejmującym 131 mężczyzn i 17 kobiet zatrudnionych w tym samym zakładzie, średnie stężenia PFOA w surowicy wynosiły odpowiednio 0,85 mg/L i 0,42 mg/L. Nie wykazano istotnych różnic w parametrach hematologicznych, stężeniach lipidów, poziomach enzymów wątrobowych

ani poziomach hormonów tarczycy. Na podstawie uzyskanych wyników firma w 2000 r. ustaliła wewnętrzną dopuszczalną „biologiczną wartość graniczną” wynoszącą 5 mg/L/PFOA w surowicy (3M Corporation 2003a). Dodatkowo, badania przekrojowe prowadzone w latach 1993, 1995 i 1997 w ramach dobrowolnego programu monitorowania, obejmujące grupy odpowiednio 111, 80 i 74 pracowników, również nie wykazały istotnych różnic w analizowanych parametrach.

W badaniu przeprowadzonym wśród 263 pracowników zakładów w Decatur (Alabama, USA) i 255 pracowników zakładów Antwerpii (Belgia) oceniono skutki narażenia na PFOA. Średnie stężenie PFOA w surowicy wynosiło 30,145 mg/L (1,78 ppm), natomiast maksymalne stężenie osiągało 215,08 mg/L (12,70 ppm). Oczekiwano wystąpienia odchyłeń w parametrach hematologicznych, poziomach lipidów, poziomach enzymów wątrobowych i tarczycowych oraz parametrach moczowych. Średnie stężenia PFOA w surowicy były ok. 50% niższe wśród pracowników zakładów w Antwerpii. Po zastosowaniu wielowymiarowego modelu regresji wykazano istotną statystycznie dodatnią korelacją PFOA jedynie ze stężeniem trójglicerydów ($p = 0,02$) i HDL ($p = 0,05$), zależną od wieku oraz czasu trwania narażenia na związki fluorowe, co wykazano również we wcześniejszych badaniach z lat 1995, 1997 i 2000 (Olsen i in. 2003).

Na podstawie dostępnych badań epidemiologicznych nie można jednoznacznie potwierdzić toksycznego działania PFOA u ludzi w warunkach długotrwałego narażenia.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

W badaniach na zwierzętach często stosowano sól amonową kwasu perfluorooktanowego, która w środowisku wodnym pozostaje w równowadze z kwasem pentadekafluorooktanowym (PFOA), zarówno w warunkach laboratoryjnych, jak i w środowisku naturalnym.

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Droga oddechowa

Wartość mediany stężenia śmiertelnego LC_{50} wynosiła 980 mg/m³ i została wyznaczona w badaniu u samców szczurów rasy Crl:CD (CDBR, ang. Charles River Breeding Laboratory) po 4-godzinym

narażeniu inhalacyjnym na APFO. W badaniu obserwowano zwiększenie masy wątroby i zmętnienie rogowki.

Powtarzane narażenie inhalacyjne (tylko przez nos; 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 2 tygodnie) w stężeniach: 0 mg/m³; 1 mg/m³; 8 mg/m³ i 84 mg/m³ powodowało zahamowanie przyrostu masy ciała przy najwyższym stężeniu (84 mg/m³). Odwracalne zwiększenie masy wątroby, odwracalne zwiększenie aktywności enzymów w surowicy i mikroskopowe zmiany patologiczne w wątrobie, w tym martwicę, stwierdzano przy narażeniu na PFOA w stężeniach 8 mg/m³ i 84 mg/m³. Przy najniższym stężeniu nie obserwowano efektów toksycznych, dlatego wartość NOAEL dla APFO określono na poziomie 1 mg/m³ (Kennedy i in., 1986).

W badaniu przeprowadzonym przez Griffitha i Longa (1980) podczas 1-godzinnej inhalacyjnej narażenia szczurów na APFO w stężeniu 18,6 mg/L wszystkie zwierzęta przeżyły eksperyment. Po uśmierceniu zwierząt stwierdzono ogniskowe przebarwienia płuc u 8 z 10 osobników. Stężenia związków fluoroorganicznych w surowicy pobranej 14 dni po narażeniu były wyższe u samców (42 mg/L) niż u samic (2 mg/L), przy odpowiednich stężeniach fluoru nieorganicznego wynoszących 0,02 mg/L i 0,01 mg/L.

Droga pokarmowa

Glaza i in. (1997) oszacowali wartość LD_{50} dla PFOA podawanego drogą pokarmową na poziomie >500 mg/kg mc. u samców i 250 ÷ 500 mg/kg mc. u samic szczurów szczepu Sprague-Dawley. W przypadku szczurów szczepu Sherman-Wistar wartość LD_{50} określono jako <1000 mg/kg mc. zarówno dla samców, jak i samic (Glaza i in. 1997).

W badaniu przeprowadzonym przez Dean i Jessup w roku 1978 wartości LD_{50} u szczurów wynosiły odpowiednio 680 mg/kg mc. u samców i 430 mg/kg mc. u samic szczepu CD, przy wartości ogólnej wynoszącej 540 mg/kg mc. po podaniu drogą pokarmową (Griffith, Long, 1980).

Myszom CD-1 (grupy po 5 samców i 5 samic) podawano PFOA przez 2 lub 3 tygodnie w dawkach odpowiednio: 0 (kontrola), 3 mg/kg mc., 30 mg/kg mc. i 300 mg/kg mc. oraz 0 (kontrola), 0,001 mg/kg mc., 0,003 mg/kg mc., 0,01 mg/kg mc., 0,03 mg/kg mc., 0,1 mg/kg mc., 0,3 mg/kg mc. i 1 mg/kg mc. oraz 3 mg/kg mc. W badaniu dwutygodniowym PFOA powodował zwiększenie masy wątroby (zarówno bezwzględnej, jak i względnej) w dawce

3 mg/kg mc., spadek masy ciała u wszystkich zwierząt oraz padnięcie 1/5 zwierząt w dawce 30 mg/kg mc., natomiast w grupie 300 mg/kg mc. odnotowano 100% śmiertelności.

Na podstawie badania trwającego 21 dni, w którym obserwowano zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby u samców i samic, ustalono wartość NOAEL na poziomie 0,1 mg/kg mc. Narażenie na perfluorooktanian amonu z paszą w dawkach $\geq 0,3$ mg/kg mc. przez 14 lub 21 dni powodowało istotny wzrost masy wątroby, zarówno w ujęciu bezwzględnym, jak i względnym (w odniesieniu do masy ciała), co wskazuje na wyraźny wzrost masy wątroby w warunkach krótkotrwałego narażenia na APFO (tab. 4), (Kennedy i in. 1987).

W dwóch 28-dniowych badaniach przeprowadzonych na myszach albinosach (ChR-CD; 5 samic i 5 samców) oraz szczurach albinosach (ChR-CD; 5 samic i 5 samców) podawano APFO z paszą w tych samych dawkach: 0 (kontrola), 30 ppm, 100 ppm, 300 ppm, 1000 ppm, 3000 ppm, 10 000 ppm i 30 000 ppm, co odpowiadało dawkom 1,5 ÷ 1500 mg/kg mc. (Christopher i in 1977; Metrick i in 1977).

W badaniu przeprowadzonym na myszach przez Christophera i in. (1977) wszystkie zwierzęta padły przed zakończeniem 9. dnia eksperymentu w dawce 50 mg/kg mc. (1000 ppm) i wyższej. W grupie otrzymującej dawkę 15 mg/kg mc. (300 ppm), z wyjątkiem jednego samca, wszystkie pozostałe zwierzęta padły przed 26. dniem trwania eksperymentu, natomiast przy dawkach poniżej 5 mg/kg mc. (100 ppm) nie obserwowano objawów klinicznych.

W badaniu Metricka i in. (1977) wszystkie szczury po narażeniu na PFOA w dawkach 500 mg/kg mc. i 1500 mg/kg mc. (10 000 i 30 000 ppm) padły przed zakończeniem pierwszego tygodnia badania, natomiast zmniejszenie masy ciała obserwowano u osobników otrzymujących dawki ≥ 50 mg/kg mc. (1000 ppm).

W badaniu przeprowadzonym przez Loveless i in. (2006) porównano toksyczność aktualnie stosowanego nierozgałęzionego APFO z toksycznością mieszaniny zawierającej 80% formy liniowej i 20% rozgałęzionej (stosowanej wcześniej w produktach komercyjnych) oraz 100% rozgałęzionej formy zsyntetyzowanej na potrzeby badania. Grupom 180 szczurów i 180 myszy (po 30 samców i 30 samic w grupie) podawano APFO (nierozgałęziony, rozgałęziony i częściowo rozgałęziony) przez intubację

w dawkach wynoszących: 0 (kontrola), 0,3 mg/kg mc./dzień, 1 mg/kg mc./dzień, 3 mg/kg mc./dzień, 10 mg/kg mc./dzień lub 30 mg/kg mc./dzień przez 14 dni.

U szczurów wartość LOAEL wynosiła 1 mg/kg mc./dzień dla mieszaniny liniowej/rozgałęzionej oraz 0,3 mg/kg mc./dzień dla formy liniowej, na podstawie obserwowanego zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów. U myszy LOAEL wynosił 0,3 mg/kg mc./dzień dla wszystkich rodzajów APFO, w oparciu o zwiększenie masy wątroby i β -oksydacji peroksosomalnej (a także wzrost stężenia trójglicerydów w przypadku formy liniowej i rozgałęzionej). Te dawki LOAEL odpowiadały stężeniom PFOA w surowicy wynoszącym 20 ÷ 51 $\mu\text{g/mL}$ u szczurów oraz 10 ÷ 14 $\mu\text{g/mL}$ u myszy. Autorzy stwierdzili, że profile toksyczności obu form były podobne, jednak forma rozgałęziona wykazywała nieco słabsze działanie toksyczne.

Droga dermalna

Po aplikacji APFO na skórę wartość mediany dawki śmiertelnej LD_{50} wynosiła 7000 mg/kg mc. u samców i >7500 mg/kg mc. u samic szczurów, natomiast u królików 4300 mg/kg mc. U zwierząt wystąpiły problemy z oddychaniem, zaobserwowano utratę masy ciała, podrażnienie oraz martwicę skóry, letarg i zmianę koloru skóry w dolnych partiach ciała (Kennedy i in. 1985). Ponadto zastosowano 10 aplikacji (5 dawek, 2 dni odpoczynku, 5 dawek) w dawkach: 0 (kontrola), 20 mg/kg mc., 200 mg/kg mc. oraz 2000 mg/kg mc. Zaobserwowano wzrost aktywności enzymów w surowicy, wskazujący na działanie na wątrobę. Masa wątroby wzrosła, zaobserwowano martwicę i powiększenie hepatocytów. W przypadku zastosowania dawki 2000 mg/kg pojawiła się również martwica naskórka u zwierząt w miejscu aplikacji soli amonowej PFOA. Po 42-dniowym okresie rekonwalescencji wszystkie objawy ustąpiły, mimo utrzymywania się PFOA we krwi (Kennedy i in. 1985).

Przedstawione wyniki badań potwierdzają klasyfikację PFOA do kategorii 4 toksyczności ostrej, jako substancji szkodliwej w następstwie wdychania i po połykaniu.

Tabela 4. Wyniki badań toksyczności krótkoterminowej kwasu pentadekafluorooktanowego (PFOA) u zwierząt po podaniu drogą pokarmową**Table 4.** Results of short-term toxicity studies of pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) in animals following oral administration

Gatunek, szczep, liczba zwierząt, płeć/grupa	Narażenie	Obserwacje	LOAEL/NOAEL	Piśmiennictwo
Mysz, CD-1, 5 ♂/5 ♀	14 dni APFO: 0, 30, 300, 3000 mg/kg paszy (ok. 3, 30, 300 mg/kg mc.)	≥3 mg/kg mc. (♂ i ♀): zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby 30 mg/kg mc.: zmniejszenie masy ciała; 1/5 zgonów ♀ 300 mg/kg mc.: 100% zgonów	nie ustalono	Kennedy 1987
Mysz, CD-1, 5 ♂/5 ♀	21 dni APFO: 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 mg/kg paszy (ok. 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 mg/kg mc.)	≥0,3 mg/kg mc. (♂ i ♀): zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby	0,1 mg/kg m.c. NOAEL	Kennedy 1987
Mysz, CD, 5 ♂/5 ♀	28 dni APFO: 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000, 30000 mg/kg paszy (ok. 3,9, 13, 39, 130, 390, 1300, 3900 mg/kg mc.)	3,9 mg/kg mc.: zgon (1/10) ≥3,9 mg/kg mc.: sinica; spadek masy ciała; zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby; hipertrofia hepatocytów; ogniskowe i wieloogniskowe wakuole lipidowe w cytoplazmie	nie ustalono	Griffith, Long 1980
Szczur, CD, 15 ♂ (zwierzęta kontrolne żywione ad lib.	14 dni, zgłębnik APFO: 1, 10, 25, 50 mg/kg mc.	1 mg/kg mc.: NOAEL; nieznacznie zwiększona β-oksydacja kwasów tłuszczowych w wątrobie ≥10 mg/kg mc.: zmniejszenie przyrostów masy ciała w sposób zależny od dawki; zwiększenie względnej masy wątroby; wzrost stężenia estradiolu w surowicy (do 2,7-krotnego wzrostu) i β-oksydacji w wątrobie (8 ÷ 11-krotny wzrost, niezależny od dawki) ≥25 mg/kg mc.: zwiększenie względnej masy jąder i narządów płciowych; stężenie LH w surowicy niezmienione; brak zmian histopatologicznych	1 mg/kg mc.: NOAEL (nieznacznie zwiększona β-oksydacja kwasów tłuszczowych w wątrobie)	Cook i in. 1992
Szczur, CD, 15 ♂, zwierzęta kontrolne żywione ad lib.	14 dni APFO: 0,2, 2, 20, 40 mg/kg mc., przez zgłębnik	0,2 mg/kg mc.: NOAEL ≥2 mg/kg mc.: zwiększenie (bezwzględnej i względnej) masy wątroby (zależnej od dawki); aromatazy wątrobowej i β-oksydacji oraz stężenia estradiolu w surowicy ≥20 mg/kg mc.: zmniejszenie przyrostów masy ciała; aromataza jądrowa niezmieniona	0,2 mg/kg mc.: NOAEL (wzrost masy wątroby)	Liu 1996
Szczur, CD, 5 ♂ i 5 ♀	28 dni APFO: 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000, 30 000 mg/kg paszy (ok. 1,5, 5, 15, 50, 150, 500, 1500 mg/kg mc.)	≥1,5 mg/kg mc.: ♂ – zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby; ♂/♀ – hipertrofia hepatocytów; zwyrodnienie kwasochłonne; martwica; ogniskowa proliferacja dróg żółciowych ≥5 mg/kg mc.: ♂ – zmniejszenie przyrostu masy ciała ≥15 mg/kg mc.: ♀ – zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby ≥50 mg/kg mc.: ♂ – znaczące zmniejszenie przyrostu masy ciała; ♀ – zmniejszenie przyrostu masy ciała; ♂/♀ – zmniejszenie spożycia pokarmu ≥150 mg/kg mc.: ♀ – znaczące zmniejszenie przyrostu masy ciała	nie ustalono	Griffith, Long 1980

Objaśnienia:

♀ – samice.

♂ – samce.

APFO – sól amonowa kwasu pentadekafluorooktanowego.

LH – hormon luteinizujący.

NOAEL – poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*).

Toksyczność podprzewlekłej i przewlekłej

Badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej prowadzono na szczurach, myszach oraz małpach (makak rebus i makak krabozerny jawajski, ang. *cynomolgus*).

Droga oddechowa

W dostępnej literaturze nie znaleziono długoterminowych badań dotyczących narażenia zwierząt na PFOA drogą oddechową.

Droga pokarmowa

W 90-dniowym badaniu szczury Crl: CDBR (5 samców i 5 samic w grupie) otrzymywały sól amonową kwasu pentadekafluorooktanowego z paszą w dawkach: 0 (kontrola), 0,56 mg/kg mc., 1,72 mg/kg mc., 5,64 mg/kg mc., 17,90 mg/kg mc. i 63,50 mg/kg mc. u samców oraz 0 (kontrola), 0,74 mg/kg mc., 2,30 mg/kg mc., 7,70 mg/kg mc., 22,36 mg/kg mc. i 76,47 mg/kg mc. u samic. Spadek masy ciała odnotowano u samców przy stężeniu 1000 ppm (63,5 mg/kg mc.) lub większym. Zaobserwowano również obniżenie liczby erytrocytów oraz podwyższenie poziomu glukozy we krwi u samców w grupach otrzymujących dawki: 30 ppm, 100 ppm, 300 ppm i 1000 ppm (od 1,72 mg/kg mc.), podczas gdy u samic nie stwierdzono takich zmian ($\geq 2,3$ mg/kg mc.). Bezwzględna i względna masa wątroby zwiększyła się u samców w dwóch najwyższych dawkach oraz u samic w najwyższej dawce (odpowiednio 17,90 mg/kg mc. i 63,50 mg/kg mc. u samców oraz 76,47 mg/kg mc. u samic). Przerost komórek wątroby obserwowano u samców w dawkach $\geq 5,64$ mg/kg mc., natomiast martwicę komórek wątroby stwierdzono już od dawki $\geq 1,72$ mg/kg mc. Na podstawie uzyskanych wyników oszacowano wartość NOAEL wynoszącą 0,6 mg/kg mc./dzień u samców i 22 mg/kg mc./dzień u samic (tab. 5), (Goldental i in. 1978a).

W celu określenia związku między narażeniem na PFOA a aktywnością PPARa (receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów, odpowiedzialne za zwiększenie utleniania kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach) oraz zmianami hormonalnymi, przeprowadzono 90-dniowe badanie toksyczności drogą pokarmową u samców szczurów Crl: CDBR, którym podawano APFO w paszy w dawkach odpowiadających: 0 (kontrola), 0,06 mg/kg mc./dzień, 0,64 mg/kg mc./dzień, 1,94 mg/kg mc./dzień i 6,4 mg/kg mc./dzień.

Zwierzęta były uśmiercane po 4, 7 i 13 tygodniach eksperymentu oraz po 8-tygodniowym okresie regeneracji. Do badania wykorzystano 55 zwierząt, z czego 10 poddano uśmierceniu po okresie rekonwalescencji, a pozostałe w 4, 7 i 13 tygodniu badania (po 15 osobników). W trakcie 13-tygodniowego badania stwierdzono zmniejszony przyrost masy ciała w grupie otrzymującej najwyższą dawkę soli amonowej (6,4 mg/kg mc./dzień, 100 ppm). W dawkach $\geq 0,64$ mg/kg mc./dzień (10 ppm) zaobserwowano wzrost aktywności oksydazy palmitoilo-CoA w wątrobie – markera proliferacji peroksysomów i aktywatora PPARa – oraz zwiększenie masy wątroby (bezwzględnej i względnej), a także przerost hepatocytów (od minimalnego do łagodnego). Zmiany te były odwracalne w okresie regeneracji. Makroskopową i histopatologiczną ocenę wybranych tkanek, a także pomiary aktywności oksydazy palmitoilo-CoA w wątrobie (PCoAO) oraz stężeń estradiolu, hormonu luteinizującego, testosteronu i PFOA w surowicy przeprowadzono po każdym uśmierceniu zwierząt. Nie zaobserwowano istotnych zmian w poziomach badanych hormonów. W ostatnim tygodniu eksperymentu stężenia PFOA w surowicy wynosiły odpowiednio: 7,1 $\mu\text{g/mL}$; 41 $\mu\text{g/mL}$; 70 $\mu\text{g/mL}$ i 138 $\mu\text{g/mL}$ dla grup otrzymujących dawki: 0,06 mg/kg mc./dzień, 0,64 mg/kg mc./dzień, 1,94 mg/kg mc./dzień i 6,4 mg/kg mc./dzień. Dawka APFO 0,06 mg/kg mc./dzień (1 ppm) nie powodowała żadnych zmian w badanych parametrach i została określona jako NOAEL. Zmiany histopatologiczne obejmowały przerost i martwicę komórek wątroby (tab. 5), (Perkins i in. 2004).

Goldental i in. (1978b) podawali małpom (makakom rebus), (2 samce i 2 samice w grupie) APFO w dawkach: 0 (kontrola), 3 mg/kg mc./dzień, 10 mg/kg mc./dzień, 30 mg/kg mc./dzień oraz 100 mg/kg mc./dzień w 0,5% roztworze metylocelulozy przez 90 dni. Wszystkie zwierzęta otrzymujące najwyższą dawkę padły w 5. tygodniu eksperymentu, natomiast w grupie otrzymującej 30 mg/kg mc./dzień do końca badania przeżył tylko 1 samiec (1 samiec i 2 samice padły przed 13. tygodniem). Spadek masy ciała zaobserwowano już po pierwszym tygodniu eksperymentu w grupach narażonych na dwie najwyższe dawki. Odnotowano również zmiany w parametrach krwi, takie jak zmniejszenie liczby erytrocytów, obniżenie poziomu hemoglobiny i wartości hematokrytu oraz wzrost liczby płytek

krwi. Nie stwierdzono natomiast zmian histopatologicznych (Goldenthal i in. 1978b), (tab.5).

W badaniu opublikowanym przez Thomford i in. (2001a; 2001b) samcom małp (makak cynomolgus) podawano przez 6 miesięcy kapsułki doustne zawierające APFO w dawkach: 0 (kontrola), 3 mg/kg mc./dzień, 10 mg/kg mc./dzień i 30/20 mg/kg mc./dzień (4 ÷ 6/samców na grupę). Zaobserwowano zmniejszenie łaknienia oraz zmniejszoną ilość kału w okresie 1. ÷ 11. dnia eksperymentu. W 26. tygodniu badania odnotowano wzrost masy wątroby we wszystkich grupach narażonych. Na podstawie tych wyników określono LOAEL na poziomie 3 mg/kg/dzień, ze względu na toksyczność dla wątroby, natomiast NOAEL nie został ustalony (tab. 5), (Thomford i in. 2001a; 2001b).

U samców makaków (makak jawajski, ang. *cynomolgus*), (18 zwierząt), którym podawano doustnie PFOA w dawkach: 0 (kontrola), 3 mg/kg mc./dzień, 10 mg/kg mc./dzień lub 30 mg/kg mc./dzień (dawka najwyższa została zredukowana do 20 mg/kg mc./dzień) przez 6 miesięcy, stwierdzono zależne od dawki zwiększenie masy wątroby związane z proliferacją mitochondriów we wszystkich grupach badanych (6 zwierząt w grupie otrzymującej najwyższą dawkę, po 4 zwierzęta w pozostałych grupach). W grupach otrzymujących dawki 3 mg/kg mc./dzień i 10 mg/kg mc./dzień nie zaobserwowano histopatologicznych dowodów uszkodzenia wątroby. Nie zaobserwowano żadnych zmian w parametrach chemii klinicznej, poziomach hormonów, składzie moczu ani parametrach hematologicznych. Nie stwierdzono również toksycznego działania na jądra ani trzustkę. Przed zakończeniem badania padły 2 zwierzęta: jedno w grupie narażonej na PFOA w dawce 3 mg/kg mc./dzień oraz jedno w grupie narażonej na PFOA w dawce 30 mg/kg mc./dzień (Butenhoff i in. 2002). Autorzy określili najniższy poziom, przy którym zaobserwowano efekt (LOEL), na poziomie 3 mg/kg mc./dzień ze względu na wzrost masy wątroby, natomiast NOEL nie został ustalony.

W 104-tygodniowym badaniu toksyczności drogą pokarmową 50 samcom i 50 samicom szczurów CD (Crl: CDBR) podawano paszę zawierającą: 0 (kontrola), 30 mg/kg APFO lub 300 mg/kg APFO, co odpowiadało średnim dawkom wynoszącym odpowiednio: 0 (kontrola), 1,3 mg/kg mc./dzień i 14,2 mg/kg mc./dzień dla samców oraz 0 (kontrola), 1,6 mg/kg mc./dzień i 16,1 mg/kg mc./dzień dla samic (Sibinski 1987). Zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała

u samców szczurów oraz, w mniejszym stopniu, u samic w porównaniu z grupami kontrolnymi; spadki te były statystycznie istotne w grupach otrzymujących najwyższe dawki u obu płci. Jedynym zaobserwowanym objawem klinicznym był zależny od dawki wzrost symptomów ataksji u samic szczurów, najczęściej występujący u zwierząt, które padły w trakcie badania. Nie odnotowano istotnych różnic w przeżywalności, wynikach analizy moczu ani w mierzonych parametrach okulistycznych. Istotne zmiany nienowotworowe obejmowały nieznaczne zmniejszenie wartości RBC, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu u samców (300 mg/kg), zwiększenie liczby białych krwinek (WBC, ang. *white blood cells count*) również u samców (30 mg/kg), podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy alkalicznej (AP) i kinazy kreatyninowej u samców (przy dawce 30 mg/kg), zwiększenie masy wątroby i pojawiające się guzki (przy dawce 300 mg/kg), zwiększenie masy komórek Leydiga u samców oraz masy nerek u samic (przy dawce 300 mg/kg), zwiększenie masy tkanki sutkowej u samic (30 mg/kg). NOAEL wynoszący 1,3 mg/kg mc./dzień ustalono dla samców na podstawie wzrostu masy wątroby i zmian wątrobowych. Dla samic, na podstawie zmniejszonego przyrostu masy ciała i zmian hematologicznych, ustalono NOAEL wynoszący 1,6 mg/kg mc./dzień (tab. 5).

W dwuletnim badaniu na samcach szczurów Crl-BR (CD), w którym grupa doświadczalna liczyła 153 zwierzęta, a grupa kontrolna 80, podawano APFO w paszy w dawce 300 mg/kg, co odpowiadało 14 mg/kg mc./dzień (Biegel i in. 2001; Cook i in., 1992). Po upływie 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 i 21 miesięcy od rozpoczęcia badania losowo wybierano po 10 szczurów z każdej grupy do analizy hormonalnej (estradiol, testosteron, LH, FSH i prolaktyna), 6 szczurów do analizy proliferacji komórek i 6 do badania proliferacji peroksysomów (aktywność β -oksydacji). W grupie badanej względne masy wątroby oraz aktywność β -oksydacji wątroby były istotnie zwiększone na wszystkich punktach czasowych pobierania próbek, podczas gdy bezwzględna masa jąder wzrosła jedynie w próbkach pobranych po 24 miesiącach od rozpoczęcia eksperymentu. Nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach testosteronu, FSH, LH ani prolaktyny w surowicy szczurów karmionych APFO w porównaniu do grupy kontrolnej (tab. 5).

Tabela 5. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej kwasu pentadekafluorooktanowego (PFOA) u zwierząt po podaniu drogą pokarmową (z paszą)

Table 5. Results of subchronic and chronic toxicity studies of perfluorooctanoic acid (PFOA) in animals after oral administration (via feed)

Gatunek, szczep, liczba zwierząt, płeć/grupa	Narażenie	Wyniki	LOAEL/NOAEL	Piśmiennictwo
Szczur, CD, 5 ♂, 5 ♀	90 dni; APFO: 10, 30, 100, 300, 1000 mg/kg diety (ok. 0,5; 1,5; 5; 15; 50 mg/kg mc.)	≥0,5 mg/kg mc.: ♂ – zwiększenie bez-względnej i względnej masy wątroby ≥15 mg/kg mc.: ♂ – przyrosty masy ciała nieznacznie zmniejszone ≥50 mg/kg mc.: ♀ – zwiększenie bez-względnej i względnej masy wątroby. Zmiany histopatologiczne były podobne do obserwowanych w badaniu 28-dniowym i najbardziej nasilone u ♂ przy dawce 50 mg/kg mc. W badaniach hematologicznych i analizie moczu – bez zmian	LOAEL: 0,5 mg/kg mc. (zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby)	Griffith, Long 1980
Szczur, CD, 55 ♂ (w tym 10 przeznaczonych do okresu zdrowienia i 15 do badań pośrednich po 4 i 7 tygodniach)	90 dni; APFO: 1, 10, 30, 100 mg/kg paszy (0,06; 0,64; 1,94; 6,5 mg/kg mc.), 8-tygodniowy okres zdrowienia	≥0,64 mg/kg mc.: hipertrofia hepatocytów (histopatologiczna); zwiększenie bez-względnej i względnej masy wątroby po 4 tygodniach; zmiany odwracalne ≥1,94 mg/kg mc.: zwiększenie względnej masy wątroby, nieznaczny wzrost stężenia estradiolu oraz aktywności oksydazy palmitylo-CoA w wątrobie; zmiany odwracalne ≥6,5 mg/kg mc.: zmniejszenie przyrostu masy ciała; testosteron i LH niezmienione; brak zmian mikroskopowych w mózgu, płucach, pęcherzyku nasiennym, prostatie, cewce moczowej i gruczole krokowym; AST/ALT/fosfataza alkaliczna nie badano	NOAEL: 0,06 mg/kg m.c. (działanie na wątrobę)	Perkins i in. 2004
Małpa (makak rezus), 2 ♂, 2 ♀	90 dni; APFO: 0, 3, 10, 30, 100 mg/kg mc./dzień	≥100 mg/kg mc.: wszystkie zwierzęta padły podczas badania ≥30 mg/kg/mc.: przeżył tylko jeden samiec ≥30 i 100 mg/kg/mc.: spadek masy ciała, zmniejszenie liczby erytrocytów, obniżenie stężenia hemoglobiny, niski hematokryt, wzrost liczby płytek krwi	nie ustalono	Goldental i in. 1978b
Małpa (makak cynomolgus), 4 ÷ 6 ♂	183 dni; 0, 3, 10 i 30/20 mg/kg mc./dzień	działanie toksyczne na wątrobę	LOAEL: 3 mg/kg/dzień (działanie hepatotoksyczne)	Thomford i in. 2001a; 2001b
Małpa (makak cynomolgus), 18 ♂	6 miesięcy; 0, 3, 10 lub 30 (zredukowany do 20) mg/kg mc./dzień	zależne od dawki zwiększenie masy wątroby we wszystkich badanych grupach; 2 samce padły: w grupie 3 mg/kg mc. i w grupie 30 mg/kg mc.	LOAEL: 3 mg/kg/dzień (zwiększenie masy wątroby)	Thomford i in. 2001a; 2001b
Szczur, CD, 50 ♂, 50 ♀	104 tygodnie; 0, 1,3 i 14,2 mg/kg mc./dzień dla samców i 0, 1,6 i 16,1 mg/kg mc./dzień dla samic	zależne od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała ≥300 mg/kg: zmniejszenie wartości RBC, hemoglobiny i hematokrytu u samców, zwiększenie masy komórek Leydiga u samców oraz masy nerek u samic ≥ 30 mg/kg: zwiększenie liczby białych krwinek u samców, zwiększenie masy tkanki sutkowej u samic, zwiększenie masy wątroby i występowanie guzków, podwyższone AST, ALT, AP i kinazy kreatyninowej u samców	NOAEL dla samic: 1,6 mg/kg mc./dzień (na podstawie zmniejszonego przyrostu masy ciała i zmian hematologicznych)	Sibinski 1987

cd. tab. 5 / Table 5 cont.

Gatunek, szczep, liczba zwierząt, płeć/ grupa	Narażenie	Wyniki	LOAEL/NOAEL	Piśmiennictwo
Szczur, CD, 156 ♂, grupa kontrolna żywiona ad lib. oraz zwierzęta karmione parami	2 lata; APFO: 300mg/kg paszy (13,6 mg/kg mc.)	zwiększenie względnej masy wątroby i aktywności β -oksydacji wątroby we wszystkich punktach czasowych, zwiększenie bezwzględnej masy jąder po 24 miesiącach od rozpoczęcia badania	nie ustalono	Biegel i in. 2001

Objaśnienia:
♀ – samice.
♂ – samce.
ALT – aminotransferaza alaninowa.
AP – fosfataza alkaliczna.
APFO – sól amonowa kwasu pentadekafluorooktanowego.
AST – aminotransferaza asparaginianowa.
FSH – hormon folikulotropowy.
LH – hormon luteinizujący.
LOAEL – najniższy poziom wywołujący dające się zaobserwować szkodliwe skutki (ang. *lowest-observed-adverse-effect level*).
NOAEL – poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*).
RBC – liczba czerwonych krwinek (ang. *red blood cells*).

Miejscowe działanie na skórę i błony śluzowe – działanie drażniące, żrące i uczulające

Badania przeprowadzone przez Kennedy'ego i in. (1985) na królikach i szczurach w celu oceny działania drażniącego i uczulającego APFO na skórę potwierdziły, że związek ten wywiera słabe działanie drażniące. Stwierdzono również, że szczury były bardziej odporne na działanie drażniące APFO niż króliki, przy czym skóra samców szczurów była bardziej podatna na podrażnienia niż skóra samic. Narażenie królików na APFO przez 24 h w dawce 0,5g spowodowało jedynie niewielkie podrażnienie skóry (Kennedy i in. 1985).

PFOA w postaci soli amonowej nie wykazywał działania drażniącego na skórę królików po 24-godzinnej ekspozycji na dawkę 0,5 g. Stwierdzono jedynie słabe działanie drażniące na błonę śluzową królików (Griffith, Long 1980).

W innym badaniu prowadzonym na królikach (2 samce i 2 samice w grupie) APFO aplikowano na ogoloną skórę tułowia w dawkach: 100 mg/kg mc., 1000 mg/kg mc. i 2000 mg/kg mc. Substancje podawano w postaci zawiesiny w soli fizjologicznej, a miejsce aplikacji zabezpieczono opatrunkiem okluzyjnym. Ekspozycję prowadzono trzy razy dziennie przez 6 dni. Wszystkie zwierzęta narażone na najniższą dawkę przeżyły do zakończenia eksperymentu, w grupie otrzymującej najwyższą dawkę wszystkie zwierzęta padły przed jego zakończeniem. Dawka 1000 mg/kg mc. spowodowała padnięcie 75% osobników.

W kolejnym badaniu zwierzęta (po 10 osobników każdej płci w grupie) otrzymywały APFO w analogiczny sposób (aplikacja na skórę pod

opatrunkiem) w dawce 100 mg/kg mc., przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 2 tygodnie. Badanie przeprowadzone u 2 samców i 2 samic po 14 dniach od rozpoczęcia eksperymentu oraz u pozostałych zwierząt po 28 dniach nie wykazało żadnych efektów ubocznych. Nie stwierdzono również nieprawidłowości w badaniach klinicznych (3M Corporation 1981).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Kwas pentadekafluorooktanowy (PFOA) w postaci soli amonowej testowano dwukrotnie pod kątem zdolności do indukowania aberracji chromosomowych i poliploidii w komórkach CHO. W pierwszym badaniu uzyskano wyniki pozytywne dla obu punktów końcowych zarówno w obecności, jak i przy braku aktywacji metabolicznej. W drugim badaniu dodatni wynik odnotowano wyłącznie po zastosowaniu aktywacji metabolicznej (brak dalszych szczegółów dotyczących badania), (EPA 2024). Ponadto w dwóch testach mikrojądrowych przeprowadzonych na myszach nie stwierdzono istotnego zwiększenia częstości występowania mikrojąderek (EPA 2024).

Działanie rakotwórcze

Wiele doniesień literaturowych opisuje badania prowadzone w ramach kohorty C8, dotyczącej narażenia zawodowego lub ekspozycji mieszkańców terenów położonych w pobliżu zakładów

produkcyjnych. Kohorta C8 została nazwana w odniesieniu do zakładu DuPont C8 w Wirginii Zachodniej, w którym kwas pentadecafluorooktanowy (PFOA) wykorzystywano w produkcji fluoropolimerów od 1952 r.

Steenland i Woskie (2012) potwierdzili istotny wzrost umieralności z powodu nowotworów wśród pracowników zakładów chemicznych DuPont w Wirginii Zachodniej narażonych na PFOA. Kryterium włączenia do badania było zatrudnienie przez co najmniej jeden dzień w zakładzie produkcyjnym w latach 1948–2002. Odnotowano 12 przypadków złośliwych nowotworów nerek i 13 przypadków śmiertelnych niezłośliwych nowotworów nerek wśród pracowników narażonych. Autorzy nie stwierdzili związku pomiędzy stężeniem PFOA a występowaniem raka wątroby, trzustki, płuc, piersi, prostaty, jąder, pęcherza moczowego, mezoteliomy, chłoniaka nieziarniczego, białaczki, cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca, udaru, przewlekłej choroby nerek i wątroby oraz obturacyjnej choroby płuc. Średnie stężenie PFOA w surowicy pobranej od 1308 pracowników (2125 próbek) w latach 1979–2004 wynosiło: mediana 580 ng/mL; zakres: od 160 ng/mL u pracowników nienarażonych do 2880 ng/mL u osób bezpośrednio związanych z produkcją fluoropolimerów. Ekspozycja na PFOA była szacowana corocznie dla każdego pracownika. Porównując najwyższy (>2 700 ppm) i najniższy (<904 ppm) kwartył ekspozycji wśród pracowników narażonych, standaryzowane współczynniki umieralności wynosiły 2,7 (95% CI: 1,2–5,3) dla raka nerki i 8,6 (95% CI: 3,5–17,7) dla przewlekłej choroby nerek. Jednakże, w porównaniu wszystkich pracowników narażonych z pracownikami nienarażonymi z innych fabryk DuPont, standaryzowane współczynniki umieralności były niższe i wynosiły 1,3 (95% CI: 0,7–2,2) dla raka nerki i 3,1 (95% CI: 1,7–5,3) dla przewlekłej choroby nerek.

Dwa inne badania przeprowadzono wśród pracowników fabryk 3M w Minnesocie, narażonych zawodowo na APFO (produkcja od 1947 r.), (Lundin i in. 2009; Raleigh i in. 2014). W badaniach wykorzystano te same kohorty, jednak różniły się one okresem obserwacji i metodologią oceny narażenia. W analizowanej populacji średnie stężenie PFOA w surowicy wśród 145 uczestników, którzy dostarczyli próbki krwi w 2000 r., wynosiło 800 ng/mL. W obu badaniach jednym z kryteriów włączenia do grupy pracowników narażonych było co najmniej 365 dni zatrudnienia.

Lundin i in. (2009) oszacowali współczynniki umieralności wśród pracowników zatrudnionych w zakładach 3M w latach 1947–1997; okres obserwacji zakończono z końcem 2002 r. W badaniu uwzględniono 3993 pracowników, z których 807 zmarło do momentu zakończenia zbierania danych (80% stanowili mężczyźni, 92% w grupie największego narażenia). Pracownicy zostali przypisani do kategorii narażenia przez panel ekspertów składający się z długoletnich pracowników i higienistów przemysłowych zakładu. Na podstawie historii zatrudnienia określono trzy kategorie: „pewne”, „prawdopodobne” oraz „minimalne lub brak” narażenia na PFOA, w zależności od zajmowanego stanowiska i roli w procesie produkcji. Wyniki badania wykazały, że narażenie „prawdopodobne” i „pewne”, w porównaniu z „minimalnym lub brakiem” narażenia na PFOA, było pozytywnie związane z rakiem prostaty (łącznie 16 przypadków; Hazard Risk – HR): odpowiednio 3,0 (95% CI: 0,9–9,7) i 6,6 (95% CI: 1,1–37,7) oraz chorobą naczyń mózgowych (HR: odpowiednio 1,8 (95% CI: 0,9–3,1) i 4,6 (95% CI: 1,3–17,0). Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy narażeniem a rakiem wątroby, trzustki, jąder ani marskością wątroby.

W kolejnym badaniu Raleigh i in. (2014) oszacowali umieralność i zachorowalność na nowotwory wśród 4 668 pracowników narażonych na sól amonową kwasu pentadecafluorooktanowego w zakładach 3M w Minnesocie w latach 1947–2002. Jako grupę porównawczą uwzględniono 4359 pracowników zakładów w Minnesocie i Wisconsin, którzy nie byli zawodowo narażeni na APFO. Narażenie szacowano na podstawie zadaniowej ekspozycji zawodowej, z uwzględnieniem historii zatrudnienia, danych monitoringowych oraz średniej rocznej produkcji. Na podstawie analizy tych grup porównawczych autorzy nie wykazali istotnych różnic w standaryzowanych współczynnikach umieralności z powodu nowotworów wątroby, trzustki, jąder, nerek i piersi. W przeciwieństwie do wcześniejszych badań z tej samej kohorty nie zaobserwowano związku z rakiem prostaty (łącznie 24 przypadki). Ryzyko umieralności z powodu raka pęcherza było nieznacznie podwyższone wśród pracowników w najwyższym kwartylu narażenia (HR: 1,7; 95% CI 0,9–3,2), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Vieira i in. (2013) przeanalizowali zależność pomiędzy narażeniem na PFOA a występowaniem

nowotworów wśród osób zamieszkujących okolicę zakładów produkcyjnych DuPont Teflon w Parkersburgu, obejmujących pięć miejscowości w stanie Ohio oraz osiem miejscowości w Zachodniej Virginii ($n = 25\ 107$). W analizach uwzględniono częstość występowania 18 nowotworów zdiagnozowanych w latach 1996–2005.

Ocena narażenia na PFOA opierała się na miejscu zamieszkania oraz szacowanym historycznym narażeniu na zanieczyszczoną wodę pitną (czas zamieszkania w danej lokalizacji). Badanych klasyfikowano według długości ekspozycji. Autorzy wykazali pozytywny związek między wysokim (szacowanym na > 110 ng/mL w surowicy) narażeniem na PFOA a rakiem nerek (OR: 2,0; 95% CI: 1,0–3,9), jednak wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej. Nie stwierdzono istotnych różnic dla pozostałych 17 badanych nowotworów. W przypadku raka jąder (OR: 2,8; 95% CI: 0,8–9,2) i raka prostaty (OR: 1,5; 95% CI: 0,9–3,3) obserwowano nieznacznie podwyższone ryzyko, również nieistotne statystycznie.

W badaniu przeprowadzonym przez Barry i in. (2013) analizowano związek między narażeniem na PFOA a 21 różnymi typami nowotworów, w tym wcześniej niebadanymi nowotworami przełyku, żołądka i tkanek miękkich, wykorzystując grupę ochotników opisaną w badaniu Vieira i in. (2013). W latach 2008–2011 ponownie przeprowadzono wywiady z kohortą, a do analizy włączono wszystkie przypadki nowotworów zweryfikowane w latach 1952–2011. Łącznie do badania zakwalifikowano 32 254 osoby (2507 przypadków nowotworów).

Stężenia PFOA w populacji szacowano na podstawie historii zamieszkania i innych predyktorów narażenia, a następnie weryfikowano je w podgrupach uczestników z wykorzystaniem wyjściowych pomiarów stężeń PFOA (Shin i in. 2011a; 2011b). Średnie poziomy w surowicy w latach 2005–2006 wśród mieszkańców nienarażonych i narażonych zawodowo wynosiły odpowiednio 24 ng/ml i 113 ng/ml. Stwierdzono dodatnią korelację między stężeniami PFOA a występowaniem raka nerki i raka jądra, przy czym współczynniki ryzyka wynosiły odpowiednio HR: 1,10 (95% CI: 0,98–1,24) i HR: 1,34 (95% CI: 1,00–1,79). Nie wykazano związku między narażeniem a występowaniem raka jelita grubego, prostaty i wątroby.

Innes i in. (2014) zbadali związek między stężeniem PFOA w surowicy a ryzykiem wystąpienia

raka jelita grubego wśród 47 359 osób z kohorty C8 (stężenie wyjściowe – mediana PFOA – wynosiło 28 ng/ml). Przypadki raka jelita grubego zdiagnozowano w latach 1966–2006. Zaobserwowano odwrotną zależność (potencjalne działanie protekcyjne PFOA) między zmierzonymi (2005–2006) stężeniami PFOA a rakiem jelita grubego (OR: 0,6; 95% CI: 0,4–0,9). Uzyskane wyniki są niejednoznaczne i sprzeczne z wynikami opisanymi przez Barry'ego i in. (2013), w których narażenie oszacowano na podstawie historii zamieszkania.

Inne badanie przekrojowe dotyczące raka prostaty z kohorty C8, przeprowadzone przez Ducatmana i in. (2015) z wykorzystaniem próbek krwi pobranych w latach 2005–2006 wśród 25 412 ochotników, nie wykazało związku między zmierzonymi stężeniami PFOA w surowicy a antygenem swoistym dla prostaty (PSA, ang. *Prostate-Specific Antigen*), który stanowi marker choroby prostaty, w tym raka prostaty. Uzyskane wartości PSA nie przekraczały 4,0 ng/mL (prawidłowy poziom PSA dla zdrowych mężczyzn: $0 \div 4,1$ ng/mL), przy czym przekroczenie tego progu wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem występowania choroby prostaty. Spośród badanych 686 przypadków (2,7%) wartości PSA pozostawały w zakresie referencyjnym.

Podsumowując opisanie badania, w ośmiu przypadkach wykazano związek (w siedmiu badaniach pozytywny, w jednym badaniu PFOA wykazywał działanie protekcyjne) pomiędzy podwyższonym stężeniem PFOA w surowicy a występowaniem nowotworów: nerki (Barry i in. 2013; Steenland, Woskie 2012; Vieira i in. 2013), prostaty (Gilliland, Mandel 1993; 1996; Lundin i in. 2009), jądra (Barry i in. 2013) i jelita grubego (Innes i in. 2014).

Wśród doniesień literaturowych nie stwierdzono związku między stężeniem PFOA a występowaniem raka wątroby, trzustki, płuc, piersi, prostaty, jąder, pęcherza moczowego i mezoteliomy, a także chłoniaka niezłośliwego, białaczki, cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca, udaru, przewlekłej choroby nerek i wątroby oraz obturacyjnej choroby płuc (Steenland, Woskie 2012), a także rakiem wątroby, trzustki, jąder oraz marskością wątroby (Lundin 2009), rakiem wątroby, trzustki, jąder, nerek, piersi i prostaty (Raleigh i in. 2014), rakiem pęcherza moczowego, mózgu, piersi, szyjki macicy, jelita grubego/odbytnicy, nerki, wątroby, płuc, jajnika, trzustki, prostaty, jąder, tarczycy i macicy,

a także białaczką, czerniakiem skóry, szpiczakiem mnogim, chłoniakiem nieziarniczym (Vieira 2013), wszystkimi analizowanymi w badaniu Vieira i in. (2013) oraz dodatkowo rakiem przełyku, tkanek miękkich i żołądka (Barry 2013), jak również rakiem prostaty (Ducatman i in. 2015).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W 104-tygodniowym badaniu przewlekłej toksyczności z narażeniem drogą pokarmową grupom 50 samców i 50 samic szczurów rasy Sprague-Dawley (Crl: CDBR) podawano paszę zawierającą: 0 (kontrola), 30 mg/kg lub 300 mg/kg APFO, co odpowiadało średnim dawkom: 0 (kontrola), 1,3 mg/kg mc./dzień i 14,2 mg/kg mc./dzień dla samców i 0 (kontrola), 1,6 mg/kg mc./dzień i 16,1 mg/kg mc./dzień dla samic (Sibinski 1987). Zaobserwowano znaczący wzrost częstości występowania nowotworu jądra z komórek śródmiąższowych (guzów z komórek Leydiga) wraz ze wzrostem dawki APFO (0/50, 2/50 i 7/50 przypadków odpowiednio dla dawek: 0 (kontrola), 30 mg/kg i 300 mg/kg). Zaobserwowano również istotny wzrost częstości występowania włóknakogruzołaków sutka u samic w obu grupach narażonych (10/46, 19/45 i 21/44 przypadków odpowiednio dla dawek: 0 (kontrola), 30 mg/kg i 300 mg/kg).

W dwuletnim badaniu na samcach szczurów Crl BR (CD), (153 zwierzęta w grupie badanej i 80 zwierząt w grupie kontrolnej) podawano APFO w paszy na poziomie 300 ppm, co odpowiadało 13,6 mg/kg mc./dzień (Biegel i in. 2001; Cook i in. 1992). Do analizy hormonalnej (estradiol, testosteron, LH, FSH i prolaktyna) losowo wybierano 10 szczurów z każdej grupy po 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 i 21 miesiącu od rozpoczęcia badania, a także po 6 zwierząt do analizy proliferacji komórek oraz 6 do analizy proliferacji peroksysomów (aktywność β -oksydacji). Odnotowano istotny wzrost częstości występowania nowotworów jądra z komórek śródmiąższowych (guzów z komórek Leydiga) u szczurów z grupy badanej (8/76; 11%) w porównaniu z grupą kontrolną (0/80; 0%). Ponadto w grupie badanej odnotowano również istotny wzrost częstości występowania gruczołaków wątroby (10/76; 13% w porównaniu z 2/80; 3%) oraz guzów komórek zrazikowych trzustki (7/76; 9% w porównaniu z 0/80; 0%).

Ta obserwacja skłoniła do ponownej analizy preparatów trzustki z badań Sibinskiego i Biegla:

stwierdzono, że APFO zwiększało częstość występowania proliferacyjnych zmian komórek zrazikowych trzustki w obu badaniach przy dawce 14,2 mg/kg mc./dzień, jednak nie wykazywało takiego działania w odniesieniu do gruczołaków ani raków (Frame, McConnell 2003). Natomiast w badaniu Biegla i in. (2001) zaobserwowano większą tendencję do progresji gruczołaków niż w badaniu Sibinskiego (1987).

Podsumowując, badania dotyczące narażenia drogą pokarmową i rakotwórczości PFOA (APFO) wykazały, że związek ten indukował gruczołaki wątrobowokomórkowe, nowotwory komórek śródmiąższowych jądra (guz z komórek Leydiga) oraz powodował hiperplazję komórek zrazikowych trzustki u samców szczurów (tab. 6).

IARC zaklasyfikowała PFOA do grupy 1 kancerogenów, tj. jako substancję rakotwórczą dla ludzi, na podstawie wystarczających dowodów rakotwórczości u zwierząt doświadczalnych oraz silnych dowodów mechanistycznych wskazujących na kluczowe cechy substancji rakotwórczych. Dowody na rakotwórczość u zwierząt doświadczalnych uznano za wystarczające, ponieważ narażenie na PFOA powodowało wzrost częstości występowania nowotworów łagodnych i złośliwych u obu płci jednego gatunku (szczura) w jednym badaniu zgodnym z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP, ang. *Good Laboratory Practice*). Dowody mechanistyczne u ludzi uznano za silne, ponieważ PFOA indukuje zmiany epigenetyczne oraz wykazuje działanie immunosupresyjne. U osób narażonych na PFOA obserwuje się zmiany epigenetyczne w postaci metylacji specyficznych genów oraz miRNA związanych z procesami nowotworowymi. Efekty te są potwierdzone danymi z licznych układów doświadczalnych (IARC 2025).

Eksperti MAK zaklasyfikowali PFOA do kategorii 4, tj. substancji powodujących raka u ludzi lub zwierząt bądź uważanych za rakotwórcze dla ludzi, dla których można wyznaczyć wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia. W ich ocenie krzywe zależności dawka-odpowiedź dla aktywacji PPARa i wynikających z niej skutków sprzyjających rozwojowi nowotworu poprzez zaburzenie układów sprzężenia zwrotnego regulujących proliferację komórek są nieliniowe, a narażenie niewywołujące tych skutków nie wpływa istotnie na ryzyko zachorowania na raka u ludzi (MAK Commission 2015).

Tabela 6. Badania rakotwórczości kwasu pentadekafluorooktanowego (PFOA) oraz jego soli amonowej u zwierząt doświadczalnych
Table 6. Carcinogenicity studies of pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) and its ammonium salt in experimental animals

Gatunek, szczep, liczba zwierząt, płeć/grupa	Narażenie	Wyniki	LOAEL/NOAEL	Piśmiennictwo
Szczur, CD, 50 ♂, 50 ♀	104 tygodnie; APFO: 0, 1,6 i 16,1 mg/kg mc. ♀ oraz 0, 1,3 i 14,2 mg/kg mc. ♂	≥1,3 i 14,2 mg/kg mc.: ♂ – wzrost częstości występowania nowotworów jądra z komórek śródmiąższowych (guzów z komórek Leydiga) ≥1,6 i 16,1 mg/kg mc.: ♀ – wzrost częstości występowania włókniakogrzczolaków sutka	nie ustalono	Sibinski 1987
Szczur, CD, 156 ♂; grupa kontrolna żywiona ad lib. oraz zwierzęta karmione parami	2 lata; APFO: 300mg/kg paszy (13,6 mg/kg mc.)	≥13,6 mg/kg mc.: wzrost częstości występowania nowotworów z komórek śródmiąższowych (guzów z komórek Leydiga), gruczolaków wątroby i guzów komórek zrazikowych trzustki	nie ustalono	Biegel i in. 2001

Objaśnienia:

♀ – samice.

♂ – samce.

APFO – sól amonowa kwasu pentadekafluorooktanowego.

LOAEL – najniższy poziom wywołujący obserwowane szkodliwe skutki (ang. *lowest-observed-adverse-effect level*).

NOAEL – poziom niewywołujący obserwowanych szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*).

DZIAŁANIE NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie na rozrodczość u ludzi

Większość badań dotyczących wpływu narażenia na kwas pentadekafluorooktanowy (PFOA) na zdrowie reprodukcyjne dotyczy zależności pomiędzy stężeniami PFOA we krwi matki (oznaczanymi w czasie ciąży oraz w okresie przed ciążą) a masą urodzeniową i masą płodu w trakcie ciąży (SGA, ang. *small for gestational age* – hipotrofia płodu), (Buck Louis i in. 2018; Fei i in. 2007, 2009; Lauritzen i in. 2017) (tab. 7).

W odniesieniu do obniżenia masy urodzeniowej przy podwyższonym stężeniu PFOA wyniki badań nie są jednoznaczne, ponieważ jedynie w badaniach obejmujących duże grupy badanych kobiet zaobserwowano taką zależność (Buck Louis i in. 2018; Fei i in. 2007; Lenters i in. 2016; Meng i in. 2018; Whitworth i in. 2012).

Fei i in. (2007) w badaniu przeprowadzonym wśród 1400 duńskich kobiet, od których poprano próbki krwi między 4. a 14. tygodniem ciąży, wykazali odwrotną zależność między stężeniem PFOA w surowicy matki (średnie stężenie: 5,6 ng/mL) a masą urodzeniową, z umiarkowanym zmniejszeniem masy urodzeniowej o 5 g na każdy wzrost stężenia PFOA w surowicy o 1 ng/mL (co odpowiada ok. 50 ÷ 60 g spadku masy urodzeniowej przy wyższym poziomie narażenia). Kontynuacją tego badania była analiza przeprowadzona na kohorcie 3535 ciężarnych kobiet zamieszkujących Danię.

Pobierano trzy próbki krwi w pierwszym trymestrze ciąży. Średnie stężenie PFOA w surowicy wynosiło 4,6 ng/mL, a średni spadek masy urodzeniowej wynosił 36 g (Meng i in. 2018).

W badaniu przeprowadzonym przez Lenters i in. (2016), obejmującym kobiety z Grenlandii (513 ochotniczek), Polski (180 ochotniczek) i Ukrainy (557 ochotniczek) w latach 2002–2004, próbki krwi pobrano od kobiet będących co najmniej w 37. tygodniu ciąży. Autorzy zaobserwowali, że wzrost stężenia PFOA w surowicy matki był związany ze zmniejszeniem masy urodzeniowej o 43 g (95% CI: -108; 23) na każdy wzrost stężenia PFOA o 1,18 ng/mL.

Podobnie Whitworth i in. (2012) zaobserwowali odwrotną zależność między stężeniem PFOA w surowicy matki (średnie stężenie: 3.7 ng/mL) a masą urodzeniową dziecka. Wśród 901 kobiet badanych w 17. tygodniu ciąży masa urodzeniowa była mniejsza o 106 g w porównaniu między najwyższym i najniższym kwartylem ekspozycji (95% CI: -219,6; 7,2). Zmniejszenie masy urodzeniowej dziecka wykazano również w badaniu przeprowadzonym wśród 2106 ciężarnych kobiet zamieszkujących różne miasta w Stanach Zjednoczonych. PFOA wykazywał negatywny wpływ na długość kości potomstwa matek, u których średnie stężenie PFOA w surowicy wynosiło 1,99 ng/mL (długość ramienia: -0,09 cm; 95% CI: -0,14; -0,04), (Buck Louis 2018). W literaturze dostępne są również trzy metaanalizy, które potwierdzają wpływ PFOA na obniżenie masy urodzeniowej. Steenland i in. (2018)

Tabela 7. Wpływ stężenia kwasu pentadecafluorooktanowego (PFOA) na funkcje rozrodcze u ludzi
Table 7. Effects of pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) concentration on reproductive function in humans

Parametr	Fei i in. 2007	Fei i in. 2009	Lenters i in. 2016	Whitworth i in. 2012	Meng i in. 2018	Buck Louis i in. 2018	Govarts i in. 2018	Lauritzen i in., 2017	Stein i in. 2014
Skutek	obniżenie masy urodzeniowej	wydłużenie czasu do zajścia w ciążę	obniżenie masy urodzeniowej	obniżenie masy urodzeniowej i przedwczesny poród	obniżenie masy urodzeniowej i przedwczesny poród	obniżenie masy urodzeniowej	hipotrofia płodu	hipotrofia płodu	wady mózgu
Stężenie (ng/mL)	5,60	5,30	1,18	3,70	4,60	1,99	brak danych	2,33 ¹ 1,62 ²	61,3
Liczebność grupy badanej ³	1400	1240	1250	901	3553	2106	5446	424	13

Objaśnienia:

¹ Szwecja.

² Norwegia.

³ Para matka-dziecko.

wykazali spadek masy urodzeniowej o 11 g na każdy wzrost stężenia o 1 ng/mL, *Johnson i in.* (2014) – 19 g na każdy wzrost stężenia o 1 ng/mL oraz *Negri i in.* (2017) – 27 g przy trzykrotnym wzroście stężenia PFOA.

Z kolei w siedmiu badaniach (*Bach i in.* 2016; *Darrow i in.* 2013; *Nolan i in.* 2009; *Robledo i in.* 2015; *Savitz i in.* 2012a; 2012b oraz *Wang i in.* 2016) nie stwierdzono związku pomiędzy stężeniem PFOA a obniżoną masą urodzeniową noworodka. W trzech z wymienionych badań analizowano również dane dotyczące wcześniejszego narażenia na PFOA (badania retrospektywne). Natomiast według raportu EFSA (ang. *Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food*), opublikowanego w 2018 r. i uzupełnionego w 2020 r. o wyniki najnowszych badań, „może istnieć związek przyczynowy między PFOS i PFOA a masą urodzeniową”.

W badaniach opisujących wpływ PFOA na zmniejszoną masę płodu podczas ciąży (SGA), wyniki nie są jednoznaczne. *Lauritzen i in.* (2017) przeprowadzili badania w grupie 424 kobiet z Norwegii i Szwecji. Mediana stężenia PFOA w kohorcie szwedzkiej (2,33 ng/mL) była wyższa niż w kohorcie norweskiej (1,62 ng/mL). Autorzy zaobserwowali wpływ stężenia PFOA w surowicy kobiet mieszkających w Szwecji na hipotrofię płodu: -359 g (95% CI: -596; -122), natomiast nie wykazali takiej zależności wśród ochotniczek z Norwegii. Z kolei *Govarts i in.* (2018) opisali badania

przeprowadzone wśród kobiet z siedmiu krajów europejskich (łącznie 5446 próbek krwi pępowinowej i mleka kobiecego). Autorzy wykazali związek pomiędzy wyższym stężeniem PFOA a zwiększonym ryzykiem wystąpienia SGA (OR: 1,64; 95% CI: 0,97–2,76), jednak zależność ta nie była istotna statystycznie. Natomiast *Hamm i in.* (2010) oraz *Fei i in.* (2007) nie odnotowali wpływu podwyższonego stężenia PFOA na występowanie hipotrofii płodu.

Wyniki badań dotyczących wpływu PFOA na ryzyko porodu przedwczesnego również są niejednoznaczne. Autorzy dwóch badań – *Meng i in.* (2018) oraz *Whitworth i in.* (2012) – wykazali, że obecność PFOA w surowicy ma wpływ na ryzyko porodu przedwczesnego, jednak uzyskane wyniki były przeciwstawne (OR = 3,2; 95% CI: 1,8–5,6) i OR = 0,1; 95% CI: 0,03–0,6). W pierwszym badaniu, obejmującym 3535 ciężarnych kobiet z Danii, zaobserwowano wzrost ryzyka porodu przedwczesnego u kobiet narażonych na PFOA. Natomiast w drugim badaniu, przeprowadzonym wśród 901 norweskich kobiet, autorzy zaobserwowali ujemną zależność pomiędzy stężeniem PFOA w surowicy a ryzykiem porodu przedwczesnego, sugerując potencjalne działanie protekcyjne tego związku. Jednak wyniki te zaobserwowano w niewielkiej grupie badanej, obejmującej jedynie 9 przypadków. Z kolei autorzy ośmiu innych badań nie wykazali istotnej zależności pomiędzy narażeniem na PFOA a ryzykiem porodu przedwczesnego (*Bach i in.* 2016; *Chen i in.* 2012; *Darrow i in.* 2013, *Fei i in.*

2007, Hamm i in. 2010; Savitz i in. 2012a; 2012b; Stein i in. 2009).

Wśród dotychczas przeprowadzonych badań nie wykazano związku pomiędzy stężeniem PFOA a występowaniem wad wrodzonych ani zgonów noworodków (tab. 6). Jedynie w jednym badaniu zaobserwowano zależność pomiędzy występowaniem wad mózgu a podwyższonym stężeniem PFOA, jednak liczebność badanej grupy była niewielka (13 przypadków), (Stein i in. 2014).

Dostępne dane literaturowe nie dostarczają wystarczających dowodów na to, że stężenie PFOA w organizmie kobiet wpływa na wydłużenie czasu do zajścia w ciążę (Bach i in. 2015a; Buck Louis i in. 2018; EFSA CONTAM Panel 2018; Fei i in. 2009, Jørgensen i in. 2014; Whitworth i in. 2012; Vélez i in. 2015; Vestergaard i in. 2012). Również związek pomiędzy narażeniem na PFOA a ryzykiem poronienia nie został jednoznacznie potwierdzony (Buck Louis i in. 2018; Darrow i in. 2013; Jensen i in. 2015). Spośród pięciu opisanych badań dwa wykazały taką zależność, jednak nie osiągnęła ona istotności statystycznej (Savitz i in. 2012a; Stein i in. 2009). PFOA nie wpływa również na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży (Darrow i in. 2013; Nolan i in. 2009; Savitz i in. 2012a; Starling i in. 2014; Stein i in. 2009).

Opisane badania epidemiologiczne przeprowadzone w kohortach ludzi zamieszkujących w pobliżu zakładów produkcyjnych i spożywających wodę zanieczyszczoną PFOA, a także w grupach pracowników zatrudnionych przy produkcji fluoropolimerów, nie potwierdzają jednoznacznie związku pomiędzy stężeniem PFOA w organizmie a płodnością oraz wpływem tego związku na przebieg i wynik ciąży.

Działanie na rozrodczość u zwierząt

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość zwierząt

Grupy po 12 szczurów rasy Sprague-Dawley (SD) były narażone w komorach ekspozycyjnych na APFO w postaci pyłu o stężeniach: 0 (kontrola); 0,1 mg/m³; 1 mg/m³ i 25 mg/m³ przez 6 h dziennie, od 6. do 15. dnia ciąży. Przy najwyższym zastosowanym stężeniu odnotowano zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy wątroby, objawy toksyczności oraz przypadki padnięć samic ($n = 3$), a także zmniejszenie masy

płodów. Nie stwierdzono działania teratogennego (w grupie narażonej na najwyższe stężenie analizowano 7 miotów). Badanie powtórzono na grupie 12 szczurów, obniżając najwyższe stężenie do 10 mg/m³ ($n = 15$). W tej grupie nie odnotowano przypadków zgonów, a jedynym zaobserwowanym efektem było nieistotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała u ciężarnych samic (ok. 12%) podczas ekspozycji na stężenie 10 mg/m³. Nie zaobserwowano makroskopowych ani mikroskopowych zmian w oczach potomstwa. Wartość NOAEC (najwyższe stężenie, przy którym nie obserwuje się szkodliwego działania) wynosiła 10 mg/m³ dla toksyczności matczynej i rozwojowej oraz 25 mg/m³ dla działania teratogennego.

Po podaniu APFO drogą pokarmową ciężarnym samicom w dawce 100 mg/kg mc. odnotowano padnięcie 3 spośród 25 samic. W trakcie ekspozycji zaobserwowano istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz spożycia paszy. Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych ani wpływu na masę ciała płodów, a także nie wykazano zmian w oczach potomstwa (Staples i in. 1984).

Grupy 22 ciężarnych samic szczurów SD otrzymywały APFO w dawkach: 0,05 mg/kg mc./dzień, 1,5 mg/kg mc./dzień, 5 mg/kg mc./dzień i 150 mg/kg mc./dzień, podawanych drogą pokarmową od 6. do 15. dnia ciąży. W grupie otrzymującej najwyższą dawkę odnotowano istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz padnięcie 3 samic. U płodów stwierdzono zwiększoną częstość występowania zmian w soczewce oka, jednak efekt ten mógł wynikać z zastosowanej metody sekcji i nie został potwierdzony w innych badaniach. Wartość NOEL (najwyższa dawka, przy której nie zaobserwowano efektu) wynosiła 5 mg/kg mc./dzień dla toksyczności matczynej oraz 150 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej (EPA 2005).

Grupy 18 królików rasy nowozelandzkiej białej otrzymywały APFO w dawkach: 1,5 mg/kg mc./dzień, 5 mg/kg mc./dzień i 50 mg/kg mc./dzień, podawanych doustnie od 6. do 18. dnia ciąży. Nawet przy najwyższej zastosowanej dawce nie stwierdzono toksyczności matczynej. W tej grupie zaobserwowano istotny wzrost częstości występowania dodatkowych żeber, w tym 13. żebra (38%); w grupie otrzymującej 5 mg/kg mc./dzień wzrost ten nie był istotny statystycznie (30%). W grupach kontrolnych oraz grupie otrzymującej dawkę

1,5 mg/kg mc./dzień częstość występowania tych zmian wynosiła odpowiednio 16% i 20%. Na podstawie uzyskanych wyników określono wartość NOAEL na poziomie 5 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej oraz 50 mg/kg mc./dzień dla toksyczności matczynej (EPA 2005).

Podsumowując, u szczurów narażenie na PFOA powodowało wystąpienie toksyczności matczynej przed pojawieniem się efektów toksycznych u płodów. Natomiast u królików toksyczność rozwojowa występowała przed wystąpieniem toksyczności matczynej. Na podstawie tych badań eksperci MAK zaklasyfikowali PFOA do grupy B ryzyka dla ciąży (zgodnie z aktualnie dostępnymi informacjami nie można wykluczyć uszkodzenia zarodka lub płodu w przypadku narażenia na stężenia odpowiadające najwyższemu dopuszczalnemu stężeniu w środowisku pracy lub dopuszczalnemu stężeniu w materiale biologicznym).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Ludzie

Narażenie zawodowe na kwas pentadekafluorooktanowy (PFOA) może występować głównie drogą inhalacyjną, poprzez wdychanie cząstek lub aerozoli, a w określonych przypadkach również drogą pokarmową (kontakt ręka–usta, spożycie pyłu lub cząstek) oraz przez skórę. W populacji ogólnej głównym źródłem narażenia na PFOA jest woda pitna.

Dowody na wchłanianie PFOA w postaci soli amonowej drogą inhalacyjną u ludzi uzyskano na podstawie badań przeprowadzonych w grupie 300 pracowników narażonych na stężenia APFO w zakresie $0,03 \div 7,6 \text{ mg/m}^3$ przez wiele lat pracy w zakładach zajmujących się produkcją fluorowanych substancji chemicznych. Stężenia związków fluoroorganicznych w surowicy pracowników mieściły się w zakresie $0,04 \div 71,0 \text{ mg/L}$, natomiast w grupie kontrolnej, niepoddanej narażeniu zawodowemu, wynosiły $0,01 \div 0,08 \text{ mg/L}$ (Ubel i in. 1980).

Zwierzęta

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że PFOA lub APFO charakteryzuje się wysokim stopniem wchłaniania zarówno po narażeniu inhalacyjnym (Griffith, Long 1980; Kennedy i in. 1986),

jak i po ekspozycji drogą pokarmową (Hanhijärvi i in. 1982; Kojo i in. 1986; Ophaug, Singer 1980) oraz przez skórę (Kennedy 1985). Stężenia w surowicy nie wykazywały zależności od dawki podanej drogą pokarmową, zwłaszcza przy wyższych dawkach, zarówno u samców szczurów (Griffith, Long 1980; Kojo i in. 1986), jak i u małp (Butenhoff i in. 2002; Griffith, Long 1980).

W eksperymencie, w którym zastosowano 10 dawek PFOA podawanych na skórę (5 kolejnych aplikacji, następnie 2 dni przerwy i kolejne 5 aplikacji) w dawkach: 0 (kontrola), 20 mg/kg mc., 200 mg/kg mc. oraz 2000 mg/kg mc., stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów w surowicy, wskazujące na potencjalne działanie toksyczne na wątrobę. Zaobserwowano również powiększenie wątroby, martwicę oraz przerost hepatocytów. Przy najwyższej dawce (2000 mg/kg mc.) u zwierząt wystąpiła także martwica skóry w miejscach kontaktu z solą amonową PFOA. Po 42 dniach rekonwalescencji wszystkie obserwowane objawy ustąpiły, mimo utrzymywania się obecności PFOA we krwi.

Po wchłonięciu przez gryzonie PFOA jest dystrybuowany głównie do osocza, wątroby i nerek, gdzie wiąże się kowalencyjnie z białkami (Vanden Heuvel i in. 1991a; 1991b; 1992). W osoczu PFOA wiąże się z albuminą (Han i in. 2003). Na podstawie wyników testów in vitro można przypuszczać, że w procesie tego wiązania uczestniczą grupy sulfhydrylowe białek (Vanden Heuvel i in. 1992).

W wątrobie małp (Butenhoff i in. 2002; Griffith, Long 1980) PFOA, przy takim samym stężeniu w surowicy (50 mg/l), wykazuje znacznie mniejszą tendencję do kumulacji niż u samców szczurów (Ylinen i in. 1990). U gryzoni wykazano również przenoszenie PFOA do mleka matki oraz przez łożysko do zarodka i płynu owodniowego (EPA 2024).

Metabolizm i wydalanie

Nie znaleziono dowodów wskazujących na to, że PFOA ulega metabolizmowi. Przykład pracownika narażonego na APFO pokazuje, że stężenie związków fluoroorganicznych we krwi wzrosło u niego z 40 mg/l do 70 mg/l, a po ośmiu miesiącach od przeniesienia na stanowisko niezwiązane z narażeniem ok. 80% organicznego fluoru we krwi nadal występowało w formie PFOA (Ubel i in. 1980).

Brak metabolizmu PFOA u zwierząt potwierdzają badania, w których nie wykazano zmian

stężenia jonów fluoru w surowicy po podaniu PFOA lub APFO drogą pokarmową albo dożylnie (Hanhijärvi i in., 1982; Ophaug, Singer 1980; Vanden Heuvel i in. 1991b). Ponadto dotychczas nie zidentyfikowano żadnego lipidu, który mógłby reagować z PFOA (Vanden Heuvel i in. 1991a; 1991b; 1992).

U samic szczurów PFOA jest usuwany głównie przez nerki, natomiast u samców szczurów oraz u małp wydalanie zachodzi również z kałem (Griffith i Long, 1980; Hanhijärvi i in. 1982, 1987). U samic szczurów proces eliminacji przebiega szybciej dzięki hormonalnie kontrolowanemu wzrostowi klirensu nerkowego, natomiast wydalanie z kałem może być ograniczone przez krążenie jelitowo-wątrobowe (Kudo i in., 2002).

Dostępne dane dotyczące wydalania PFOA u ludzi są ograniczone. U ludzi okres półtrwania PFOA jest znacznie dłuższy niż u gryzoni i naczelnych. W badaniach przeprowadzonych u gryzoni okresy półtrwania wynosiły $4,4 \div 9$ dni u samców szczurów oraz $3 \div 24$ h u samic szczurów (Hanhijärvi i in. 1982; Ylinen i in. 1990), natomiast u małp ok. 30 dni u obu płci (3M Corporation, 2003b).

Z kolei u ludzi okres półtrwania PFOA wynosił ok. 2,5 roku według badań przeprowadzonych przez Ubel i in. (1980). Natomiast badania obejmujące grupę 26 emerytowanych pracowników, którzy wcześniej mieli kontakt z PFOA, wskazały, że średni okres półtrwania wynosił 3,8 roku, a u dwóch uczestniczek badania 3,3 roku. Wiek, wskaźnik masy ciała, liczba przepracowanych lat i czas od przejścia na emeryturę nie wpływały na okres półtrwania. Autorzy zwrócili również uwagę na znaczne różnice w stężeniach PFOA w surowicy pomiędzy uczestnikami badania (Ehresman i in. 2005; EPA 2005).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Kwas pentadekafluorooktanowy (PFOA) wykazuje niemal identyczny profil działania jak szczegółowo zbadane proliferatory peroksosomów, które u szczurów indukują rozwój nowotworów, w tym gruczolaków wątrobowokomórkowych i nowotworów wątroby, (obejmujących guzki przerostowe i ogniska przednowotworowe), a także guzów zrazikowych trzustki i guzów komórek Leydiga (3M Corporation 1987; Abdellatif i in. 1991; Biegel i in. 2001; Nilsson i in. 1991). Ponieważ PFOA wywołuje

nowotwory w tych samych narządach co inne substancje z grupy proliferatorów peroksosomów, został zaklasyfikowany do tej grupy.

Badania prowadzone pod kątem mechanizmów działania potwierdziły, że zarówno pochodne karboksylowe (PFOA), jak i sulfonowe (PFOS) kwasów perfluorowanych wykazują bardzo duże podobieństwo. Obie grupy substancji aktywują PPARα u myszy, szczurów i małp, przyspieszają degradację kwasów tłuszczowych, hamują syntezę cholesterolu i kwasów tłuszczowych oraz zaburzają metabolizm hormonów steroidowych.

Proliferatory peroksosomów zwiększają liczbę peroksosomów w komórkach wątroby. Wzrost liczby peroksosomów prowadzi do zwiększonej aktywności enzymów, takich jak lipidooksydazy, które są zaangażowane w proces utleniania kwasów tłuszczowych. W trakcie tego procesu powstaje nadtlenek wodoru (H_2O_2), będący reaktywną formą tlenu (ROS). Zwiększone stężenie H_2O_2 może prowadzić do stresu oksydacyjnego, który uszkadza komórki poprzez peroksydację lipidów, uszkodzenia DNA oraz inne procesy prowadzące do mutacji. Uszkodzenia DNA tego typu stanowią czynnik ryzyka rozwoju nowotworów. W badaniach przeprowadzonych przez Reddy'ego i Chu w 1996 r. zasugerowano, że długotrwała ekspozycja na proliferatory peroksosomów może zwiększać ryzyko powstawania guzów w wyniku opisanych mechanizmów.

APFO (sól amonowa kwasu perfluorooktanowego) jest znana jako proliferator peroksosomów, podobnie jak inne związki z tej grupy. Proliferatory peroksosomów mogą wpływać na metabolizm komórkowy, w tym na funkcjonowanie mitochondriów, które są kluczowymi organellami odpowiedzialnymi za produkcję energii w komórkach. Badania przeprowadzone przez Kellera i in. (1992) wykazały, że APFO upośledza wychwyt tlenu przez mitochondria zarówno w wątrobie szczura, jak i w izolowanych mitochondriach. Upośledzenie wychwytu tlenu prowadzi do zmniejszenia zdolności mitochondriów do produkcji ATP, co może wywoływać miejscowe skutki toksyczne w wątrobie, w której zapotrzebowanie na energię jest wysokie. Zmiany te mogą prowadzić do selektywnego uszkodzenia komórek wątroby, co może być związane z ryzykiem rozwoju patologii wątroby, w tym zmian nowotworowych.

Wzrost proliferacji komórek jest uważany za kluczowy mechanizm promowania guzów wątroby przez aktywatory PPARα. Jednak stężenie

mRNA dla PPARα stanowi zaledwie 1/10 wartości obserwowanej u gryzoni, dlatego naczelnie są mniej wrażliwe na agonistów PPARα niż gryzonie (EPA 2016b). Również mechanizm hamowania „komunikacji połączeń szczelinowych”, będący częstym efektem działania agonistów PPARα i prawdopodobnie związany z regulacją proliferacji komórek, nie występuje w wątrobie naczelnych ani w ludzkich hepatocytach (agoniści 5 PPARα). Z tego względu mechanizm ten nie wydaje się mieć istotnego znaczenia w przypadku działania rakotwórczego na wątrobę u ludzi (Klaunig i in. 2003).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W jednym z badań zauważono, że częstość występowania złośliwych raków wątroby wywołanych przez dietylnitrozaminę u szczurów rasy Wistar wzrasta po podaniu kwasu pentadekafluorooktanowego (PFOA) w dawce 200 mg/kg paszy (czas trwania badania wynosił 12 miesięcy). Natomiast w grupie otrzymującej wyłącznie PFOA nie obserwowano zmian nowotworowych w wątrobie (Abdellatif i in. 1991). Dodanie do diety 0,015% PFOA wraz z dietylnitrozaminą przez okres 7 miesięcy zwiększyło częstość występowania raków wątroby z 0% do 33% (Abdellatif i in. 1991; Nilsson i in. 1991). Ze względu na podobne właściwości oraz toksyczny mechanizm działania PFOA może wywoływać

również skumulowany efekt w połączeniu z innymi związkami z grupy PFAS, takimi jak PFOS.

Zależność skutku toksycznego od wielkości ekspozycji

Zależność skutku toksycznego od wielkości ekspozycji została przedstawiona w tabeli 4 (rozdział „Toksyczność podprzewlekła i przewlekła”).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Istniejące normatywy higieniczne dla kwasu pentadekafluorooktanowego (PFOA) przedstawiono w tabeli 8. Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) dla PFOA wynoszą 0,005 mg/m³ zarówno w Niemczech, jak i w Szwajcarii oraz Japonii, natomiast wartości chwilowe (NDSch) wynoszą odpowiednio 0,004 mg/m³. Wartość TLV-TWA dla soli amonowej PFOA (APFO), ustalona w USA przez ACGIH, została przyjęta na poziomie 0,01 mg/m³. W Polsce obowiązujące normatywy higieniczne dla tej substancji nie zostały dotychczas ustalone.

Tabela 8. Wartości dopuszczalne dla kwasu pentadekafluorooktanowego (PFOA) oraz jego soli amonowej w powietrzu środowiska pracy
Table 8. Occupational exposure limits for pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) and its ammonium salt in workplace air

Kraj/Organizacja	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m³ (ppm)	Wartość NDSch, mg/m³ (ppm)	Dodatkowe oznaczenia	Piśmiennictwo
USA (ACGIH) (APFO)	-	0,01 ¹		-	ACGIH 2001
Niemcy		0,005 ^{1,2}	0,04 ^{1,2,3}	-	GESTIS 2023
Japonia	-	0,005 ⁴		-	GESTIS 2023
Szwajcaria	-	0,005 ⁵	0,04 ⁵	-	GESTIS 2023
USA (ACGIH)	-	nie ustalono		-	ACGIH 2024
USA (NIOSH)	-	nie ustalono		-	ACGIH 2024
USA (OSHA)	-	nie ustalono		-	ACGIH 2024

Objaśnienia:
¹ Skóra.
² Frakcja wdychalna.
³ Średnia wartość 15-minutowa.
⁴ Frakcja wdychalna aerozolu.
⁵ Nie dotyczy kobiet w wieku rozrodczym.
ACGIH – American Conference of Governmental Industrial Hygienists (Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych).
TLV – threshold limit values (wartości progowe).
TWA – time-weighted average (średnia ważona w czasie).

W Niemczech wartość MAK dla PFOA ($0,005 \text{ mg/m}^3$) została ustalona na podstawie 13-tygodniowego badania toksykologicznego przeprowadzonego na szczurach (Perkins i in. 2004), w którym NOAEL (najwyższy poziom bez obserwowanych efektów szkodliwych) wyniósł 1 mg/kg paszy, co odpowiada ok. $0,06 \text{ mg/kg mc.}$ Za skutek krytyczny przyjęto wykrywalny przerost wątroby. Wartość graniczna została określona na podstawie obciążenia organizmu, ponieważ okres półtrwania PFOA znacznie różni się między szczurami a ludźmi. Dawka 1 mg/kg mc. odpowiada stężeniu 7 mg PFOA/l surowicy. Brak danych dotyczących NOAEL dla małp spowodował konieczność obliczenia NAEL (ang. *No Adverse Effect Level*) na podstawie odpowiednich korelacji. Analiza toksykokinetyczna wykazała, że stężenie PFOA wynoszące 7 mg/l w surowicy odpowiada dawce 1 mg/kg mc. również u ludzi, przy założeniu liniowej kinetyki i podobnej wrażliwości na tę substancję. Stężenie w surowicy wynoszące 7 mg/L odpowiada stężeniu w powietrzu $0,005 \text{ mg/m}^3$ (MAK Documentation 2015).

ACGIH proponowało wartość TLV-TWA dla soli amonowej PFOA na poziomie $0,01 \text{ mg/m}^3$, opierając się na wynikach badań epidemiologicznych oraz uwzględniając okres półtrwania APFO u ludzi. Wzięto również pod uwagę wartość NOAEL dla APFO wyznaczoną u szczurów po podaniu substancji różnymi drogami (Kennedy i in. 1985; Perkins i in. 2004), a także działanie rakotwórcze wykazane w długoterminowym badaniu na szczurach (Kennedy i in. 1986).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Za skutek krytyczny działania PFOA przyjęto hepatotoksyczność oraz działanie rakotwórcze (gruczolaki hepatocytów, nowotwory komórek śródmiąższowych jądra – guz z komórek Leydiga oraz hiperplazję komórek zrazikowych trzustki).

Podstawą proponowanej wartości NDS dla PFOA jest wartość NOAEL wynosząca $0,06 \text{ mg/kg mc.}$ dla skutków nienowotworowych (hepatomegalia) obserwowanych w wątrobie samców szczurów w 90-dniowym badaniu z narażeniem drogą pokarmową (Perkins i in. 2004).

Równoważne tej dawce stężenie PFOA w powietrzu dla człowieka wynosi:

$$D_h = \frac{D_w \cdot W_h}{V_h}$$

gdzie:

- D_h – równoważne stężenie PFOA w powietrzu dla człowieka,
- D_w – NOAEL, dawka bez obserwowanych zmian szkodliwych,
- W_h – masa ciała człowieka (70 kg),
- V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3).

Po podstawieniu przyjętych wartości do wzoru otrzymano:

$$D_h = \frac{0,06 \cdot 70}{10} = 0,42 \text{ mg/m}^3$$

Wartość NDS obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{D_h}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{0,42}{2 \cdot 4 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 3} = 0,00875 \text{ mg/m}^3 \approx 0,01 \text{ mg/m}^3$$

Przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej człowieka,
- $B = 4$ – współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania oraz różnicami międzygatunkowymi,
- $C = 2$ – współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (badanie 90-dniowe),
- $D = 1$ – współczynnik związany z zastosowaniem wartości NOAEL zamiast LOAEL (zastosowano NOAEL),
- $E = 3$ – współczynnik modyfikacyjny uwzględniający kompletność danych oraz potencjalne skutki odległe. PFOA jest uznawany za substancję potencjalnie rakotwórczą dla człowieka (kategoria 2); dane dotyczące rakotwórczości pochodzą z badań na zwierzętach oraz badań epidemiologicznych dotyczących wpływu PFOA na ludzi. Związek wykazuje również działanie reprotoksyczne (kategoria 1B).

Proponuje się przyjęcie wartości NDS dla PFOA na poziomie $0,01 \text{ mg/m}^3$. Nie ma podstaw do ustalenia najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ani najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) dla PFOA. Ze względu na ograniczoną liczbę danych literaturowych

dotyczących stężeń PFOA w surowicy u ludzi w populacji generalnej oraz brak danych dotyczących stężeń PFOA w surowicy osób narażonych zawodowo nie ustalono wartości dopuszczalnego stężenia PFOA w materiale biologicznym (DSB).

Ze względu na działanie rakotwórcze oraz działanie szkodliwe na rozrodczość proponuje się zastosowanie oznakowania: Carc. 2 – substancja o działaniu rakotwórczym kategorii 2 oraz Repr. 1B (P_t) – substancja o działaniu reprotoksycznym kategorii 1B. Proponuje się również zastosowanie dla

PFOA oznaczenia „skóra” ze względu na ogólnoustrojowe/układowe działanie obejmujące wątrobę oraz na podstawie oznaczonego we krwi stężenia związków fluoroorganicznych zaobserwowanego w badaniu na zwierzętach po podaniu substancji na skórę (ACGIH 2001).

PIŚMIENNICTWO

3M Corporation (1981). Repeat application 28 day percutaneous absorption study with T-2618CoC in Albino rabbits. Riker Laboratories, St. Paul, MN, USA. Experimental No. 09790AB0485. 3M Corporation, St. Paul, MN, USA.

3M Corporation (2003a). Assessment of lipid, hepatic and thyroid function in relation to an occupational Biologic Limit Value for perfluorooctanoate. Final report, June 9, 2003. 3 M Medical Department, 3M Corporation, St. Paul, MN, USA.

3M Corporation (2003b). A pharmacokinetic study of potassium perfluorooctanoate in the Cynomolgus monkey. Final Report. Southern Research Institute, Birmingham, AL, USA. Study ID: 9921.4. 3M Corporation, St. Paul, MN, USA.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). Ammonium perfluorooctanoate, Cincinnati, OH, USA.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2024). Guide to occupational exposure limit values. Cincinnati, OH, USA

Abdellatif A.G., Pr  at V., Taper H. S. i in. (1991). The modulation of rat liver carcinogenesis by perfluorooctanoic acid, a peroxisome proliferator. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 111(3), 530-537. DOI: 10.1016/0041-008x(91)90257-f. PMID: 1684073.

Bach C.C., Bech B.H., Nohr E. i in. (2016). Perfluoroalkyl acids in maternal serum and indices of fetal growth: The Aarhus Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.* 124(6), 848-854. DOI: 10.1289/ehp.1510046.

Barry V., Winquist A., Steenland K. (2013). Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ. Health Perspect.* 121(11-12), 1313-1318. DOI: 10.1289/ehp.1306615.

Barzen-Hanson K.A., Roberts S.C., Choyke S. i in. (2017). Discovery of 40 classes of per- and polyfluoroalkyl substances in historical aqueous film-forming foams (AFFFs) and AFFF-impacted groundwater. *Environ. Sci. Technol.* 51(4), 2047-2057. DOI: 10.1021/acs.est.6b05843.

Biegel L.B., Hurtt M.E., Frame S.R. i in. (2001). Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol. Sci.* 60(1), 44-55. DOI: 10.1093/toxsci/60.1.44.

Buck Louis G.M., Zhai S., Smarr M.M. i in. (2018). Endocrine disruptors and neonatal anthropometry, NICHD Fetal Growth Studies – Singletons. *Environ. Int.* 119, 515-526. DOI: 10.1016/j.envint.2018.07.024.

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(1), 244-257. DOI: 10.1093/toxsci/69.1.244.

Centralny Rejestr Chorób Zawodowych w Polsce (2025). Instytut Medycyny Pracy,   d   [dane niepublikowane].

CRCR, Centralny Rejestr danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym, Mutagennym lub Reprotoksycznym (2025). Instytut Medycyny Pracy,   d   [dane niepublikowane].

Chen M.H., Ha E.H., Wen T.W. i in. (2012). Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. *PLoS One*, 7(8), e42474. DOI: 10.1371/journal.pone.0042474.

Christopher B., Marias A.J. (1977). 28-day oral toxicity study with FC-143 in albino mice. Final report. Industrial Bio-Test Laboratories Inc., Study No. 8532-10655, 3M Reference No. T-1742CoC, Lot 269.

Cook J.C., Murray S.M., Frame S.R. i in. (1992). Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 113, 209-217. DOI: 10.1016/0041-008X(92)90116-A.

Costa G., Sartori S., Consonni D. (2009). Thirty years of medical surveillance in perfluorooctanoic acid production workers. *J. Occup. Environ. Med.* 51(3), 364-372. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181965d80.

CRC, *Handbook of Chemistry and Physics* (2003). D.R. Lide (Ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.

- 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. DOI: 10.1289/ehp.1206372.
- Ducatman A., Zhang J., Fan H. (2015). Prostate-specific antigen and perfluoroalkyl acids in the C8 health study population. *J. Occup. Environ. Med.* 57(1), 111–114. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000319
- EPA, Environmental Protection Agency (2016a). Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). EPA 822-R-16-005.
- EPA, Environmental Protection Agency (2016b). Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). EPA 822-R-16-003.
- EPA, Environmental Protection Agency (2024). Human Health Toxicity Assessment for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Related Salts. EPA Document No. 815R24006. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water, Health and Ecological Criteria Division, Washington, DC.
- European Chemicals Agency (2010). Proposal for harmonised classification and labelling for perfluorooctanoic acid (PFOA): CLH Report. Helsinki: ECHA. Retrieved January 2024.
- Fei C., McLaughlin J.K., Tarone R.E. i in. (2007). Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.* 115(11), 1677–1682. DOI: 10.1289/ehp.10506.
- Fei C., McLaughlin J.K., Lipworth L. i in. (2009). Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum. Reprod.*, 24, 1200–1205.
- Frame S.R., McConnell E.E. (2003). Review of proliferative lesions of the exocrine pancreas in two chronic feeding studies in rats with ammonium perfluorooctanoate. DuPont Laboratory Project Identification DuPont-13788, Haskell Laboratory for Health and Environmental Sciences, E.I. DuPont de Nemours and Company, Newark, DE, USA.
- Freberg B.I., Haug L.S., Olsen R. i in. (2010). Occupational exposure to airborne perfluorinated compounds during professional ski waxing. *Environ. Sci. Technol.* 44(19), 7723–7728. DOI: 10.1021/es102033k.
- Gilliland F.D., Mandel J.S. (1993). Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant. *J. Occup. Med.* 35(9), 950–954. DOI: 10.1097/00043764-199309000-00020.
- Gilliland F.D., Mandel J.S. (1996). Serum perfluorooctanoic acid and hepatic enzymes, lipoproteins, and cholesterol: a study of occupationally exposed men. *Am. J. Ind. Med.* 29(5), 560–568. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0274(199605)29:5<560::AID-AJIM17>3.0.CO;2-Z.
- Glaza S. (1997). Acute dermal toxicity study of T-6669 in rats. Corning Hazelton Inc., USA. Study no. CHW 61001760, US EPA AR226-0420.
- Goldenthal E.I. (1978a). Final report, ninety-day subacute Rhesus monkey toxicity study. Study No. 137-090. International Research and Development Corporation.
- Goldenthal E.I. (1978b). Final report, ninety-day subacute rat toxicity study on Fluorad Fluorochemical FC-143. International Research and Development Corporation, Study No. 137-089, November 6, 1978. U.S. EPA Public Docket AR-226-441.
- Govarts E., Iszatt N., Trnovec T. i in. (2018). Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and risk of being born small for gestational age: pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environ. Int.*, 115, 267–278. DOI: 10.1016/j.envint.2018.03.017.
- Góralczyk K., Pachocki K.A., Hernik A. i in. (2015). Perfluorinated chemicals in blood serum of inhabitants in central Poland in relation to gender and age. *Sci. Total Environ.* 532, 548–555. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.050.
- Griffith F.D., Long J.E. (1980). Animal toxicity studies with ammonium perfluorooctanoate. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41(8), 576–583. DOI: 10.1080/15298668091425301.
- Hamm M.P., Cherry N.M., Chan E. i in. (2010). Maternal exposure to perfluorinated acids and fetal growth. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 20(7), 589–597. DOI: 10.1038/jes.2009.57.
- Han X., Snow T.A., Kemper R.A. i in. (2003). Binding of perfluorooctanoic acid to rat and human plasma proteins. *Chem. Res. Toxicol.* 16, 775–781. DOI: 10.1021/tx034005w.
- Hanhijärvi H., Ophaug R. H., Singer L. (1982). The sex-related difference in the perfluorooctanoate excretion in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 171, 50–55.
- Hanhijärvi H., Ylinen M., Kojo A. i in. (1987). Elimination and toxicity of perfluorooctanoic acid during subchronic administration in the Wistar rat. *Pharmacol. Toxicol.* 61(1), 66–68. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1987.tb01775.x.
- Haug L.S., Thomsen C., Becher G. (2009). Time trends and the influence of age and gender on serum concentrations of perfluorinated compounds in archived human samples. *Environ. Sci. Technol.* 43(6), 2131–2136.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2025). Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS). IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, Vol. 135. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- Innes K.E., Wimsatt J.H., Frisbee S. i in. (2014). Inverse association of colorectal cancer prevalence to serum levels of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in a large Appalachian population. *BMC Cancer* 14, 45. DOI: 10.1186/1471-2407-14-45.
- Jensen T.K., Andersen L.B., Kyhl H.B. i in. (2015). Association between perfluorinated compound exposure and miscarriage in Danish pregnant women. *PLoS One* 10(4), e0123496. DOI: 10.1371/journal.pone.0123496.

- 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(6), 972–976. DOI: 10.1016/0272-0590(84)90235-5.
- Johnson P.L., Sutton P., Atchley D.S. i in. (2014). The Navigation Guide-evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ. Health Perspect.* 122(10), 1028–1039. DOI: 10.1289/ehp.1307893.
- Kennedy G.L. Jr. (1985). Dermal toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 81(2), 348–355. DOI: 10.1016/0041-008X(85)90172-3.
- Kennedy G.L. Jr. (1987). Increase in mouse liver weight following feeding of ammonium perfluorooctanoate and related fluorochemicals. *Toxicol. Lett.* 39(2–3), 295–300. DOI: 10.1016/0378-4274(87)90245-1.
- Kennedy G.L. Jr. Hall G.T., Brittelli M.R. i in. (1986). Inhalation toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Food Chem. Toxicol.* 24(12), 1325–1329. DOI: 10.1016/0278-6915(86)90066-9.
- Kissa E. (2005). *Fluorinated Surfactants and Repellents* (2nd ed.). New York, NY: Marcel Dekker.
- Klaunig J.E., Babich M.A., Baetcke K.P. i in. (2003). PPARα agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. *Crit. Rev. Toxicol.* 33(6), 655–780. DOI: 10.1080/713608372.
- Koch W., Dunkhorst W., Lødding H. i in. (2002). Evaluation of the Respicon® as a personal inhalable sampler in industrial environments. *J. Environ. Monit.* 4, 657–662.
- Kojo A., Hanhijärvi H., Ylinen M. i in. (1986). Toxicity and kinetics of perfluoro-octanoic acid in the Wistar rat. *Arch. Toxicol. Suppl.* 9, 465–468.
- Kudo N., Katakura M., Sato Y. i in. (2002). Sex hormone-regulated renal transport of perfluorooctanoic acid. *Chem. Biol. Interact.* 139(3), 301–316. DOI: 10.1016/S0009-2797(02)00006-6.
- Lauritzen H.B., Larose T.L., Øien T. i in. (2017). Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances and organochlorines and indices of fetal growth: a Scandinavian case-cohort study. *Pediatr. Res.* 81(1), 33–42. DOI: 10.1038/pr.2016.187.
- Leary D.B., Takazawa M., Kannan K. i in. (2020). Perfluoroalkyl substances and metabolic syndrome in firefighters: a pilot study. *J. Occup. Environ. Med.* 62(1), 52–57. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001756.
- Lehmle H.-J. (2005). Synthesis of environmentally relevant fluorinated surfactants – a review. *Chemosphere* 58, 1471–1496.
- Lenters V., Portengen L., Rignell-Hydbom A. i in. (2016). Prenatal phthalate, perfluoroalkyl acid, and organochlorine exposures and term birth weight in three birth cohorts: multi-pollutant models based on elastic net regression. *Environ. Health Perspect.* 124(3), 365–372. DOI: 10.1289/ehp.1408933.
- Loveless S.E., Finlay C., Everds N.E. i in. (2006). Comparative responses of rats and mice exposed to linear/branched, linear, or branched ammonium perfluorooctanoate (APFO). *Toxicology*, 220(2–3), 203–217. DOI: 10.1016/j.tox.2006.01.003.
- Luebker D.J., Case M.T., York R.G. i in. (2005). Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology*, 215, 126–148. DOI: 10.1016/j.tox.2005.07.018.
- Lundin J.I., Alexander B.H., Olsen G.W. i in. (2009). Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology*, 20(6), 921–928. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181b5f395.
- MAK Commission (2007). *Perfluorooctanoic Acid and Its Inorganic Salts. BAT Value Documentation*. DOI: 10.1002/3527600418.bb33567e1418.
- MAK Commission (2015). *Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Its Inorganic Salts. MAK Value Documentation*. DOI: 10.1002/3527600418.mb33567e4115.
- Meng Q., Inoue K., Ritz B. i in. (2018). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes: an updated analysis from the Danish National Birth Cohort. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 15(9), 1832. DOI: 10.3390/ijerph15091832.
- Metrick M., Marias A.J. (1977). 28-day oral toxicity study with FC-143 in albino rats. Final Report. Industrial Bio-Test Laboratories, Study No. 85-32-10654, 3M Reference No. T-1742CoC, Lot 269.
- Negri E., Metruccio F., Guercio V. i in. (2017). Exposure to PFOA and PFOS and fetal growth: a critical merging of toxicological and epidemiological data. *Crit. Rev. Toxicol.*, 47(6), 482–508. DOI: 10.1080/10408444.2016.1271972.
- Nilsson R., Beije B., Pr  at V. i in. (1991). On the mechanism of the hepatocarcinogenicity of peroxisome proliferators. *Chem. Biol. Interact.* 78, 235–250.
- Nilsson H., K  rrman A., Westberg H. i in. (2010). A time trend study of significantly elevated perfluorocarboxylate levels in humans after using fluorinated ski wax. *Environ. Sci. Technol.* 44(6), 2150–2155. DOI: 10.1021/es9034733.
- Nolan L.A., Nolan J.M., Shofer F.S. i in. (2009). The relationship between birth weight, gestational age and perfluorooctanoic acid (PFOA) – contaminated public drinking water. *Reprod. Toxicol.* 27(3–4), 231–238. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.11.001.
- OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development (2018). Summary report on the new comprehensive global database of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). OECD Series on Risk Management of Chemicals. Paris: OECD Publishing. DOI: 10.1787/1a14ad6c-en.
- Olsen G.W., Burris J.M., Burlew M.M. i in. (2003). Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS)

and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J. Occup. Environ. Med.* 45, 260–270.

Ophaug R.H., Singer L. (1980). Metabolic handling of perfluorooctanoic acid in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 163(1), 19–23. DOI: 10.3181/00379727-163-40715.

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.

Perkins R.G., Butenhoff J.L., Kennedy G.L. i in. (2004). 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem. Toxicol.* 27, 361–378. DOI: 10.1081/DCT-200039773.

Pitter G., Zare Jeddi M., Barbieri G. i in. (2020). Perfluoroalkyl substances are associated with elevated blood pressure and hypertension in highly exposed young adults. *Environ. Health*, 19(1), 102. DOI: 10.1186/s12940-020-00656-0.

Prevedouros K., Cousins I.T., Buck R.C. i in. (2006). Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environ. Sci. Technol.* 40, 32–44.

PubChem (2024). Compound summary for CID 9554, perfluorooctanoic acid. National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA [dostęp: maj 2024].

Raleigh K.K., Alexander B.H., Olsen G.W. i in. (2014). Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occup. Environ. Med.* 71(7), 500–506. DOI: 10.1136/oemed-2014-102109.

Reddy J.K., Chu R. (1996). Peroxisome proliferator-induced pleiotropic responses: pursuit of a phenomenon. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 804, 176–201.

Renner R. (2006). The long and the short of perfluorinated replacements. *Environ. Sci. Technol.* 40(1), 12–13. DOI: 10.1021/es062612a.

Robledo C.A., Yeung E., Mendola P. i in. (2015). Preconception maternal and paternal exposure to persistent organic pollutants and birth size: the LIFE study. *Environ. Health Perspect.*, 123(1), 88–94. DOI: 10.1289/ehp.1308016.

Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) oraz utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA). *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 (CLP), zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008, s. 1–1355, z późn. zm.*

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/1021 z dnia 20 czerwca 2019 r. dotyczące trwałych

zanieczyszczeń organicznych. *Dz. Urz. UE L 169 z 25.06.2019, s. 45–77, z późn. zm.*

Savitz D.A., Stein C.R., Bartell S.M. i in. (2012a). Perfluorooctanoic acid exposure and pregnancy outcome in a highly exposed community. *Epidemiology* 23(3), 386–392. DOI: 10.1097/EDE.0b013e31824cb93b.

Savitz D.A., Stein C.R., Elston B. i in. (2012b). Relationship of perfluorooctanoic acid exposure to pregnancy outcome based on birth records in the Mid-Ohio Valley. *Environ. Health Perspect.* 120(8), 1201–1207. DOI: 10.1289/ehp.1104752.

Shin H.M., Vieira V.M., Ryan P.B. i in. (2011a). Environmental fate and transport modeling for perfluorooctanoic acid emitted from the Washington Works Facility in West Virginia. *Environ. Sci. Technol.* Feb. 15; 45(4), 1435–42.

Shin H.M., Vieira V.M., Ryan P.B. i in. (2011b). Retrospective exposure estimation and predicted versus observed serum perfluorooctanoic acid concentrations for participants in the C8 Health Project. *Environ. Health Perspect.* 119(12), 1760–5. DOI: 10.1289/ehp.1103729. Erratum in: *Environ Health Perspect.* (2013) 121(4):A113.

Sibinski L.J. (1987). Final report of a two year oral (diet) toxicity and carcinogenicity study of fluorochemical FC-143 (perfluorooctanane ammonium carboxylate) in rats. 3M Company/RIKER Exp No 0281CR0012; 8EHQ-1087–0394, 1–4.

Sleeuwenhoek A., Cherrie J.W. (2012). Exposure assessment of tetrafluoroethylene and ammonium perfluorooctanoate 1951–2002. *J. Environ. Monit.* 14(3), 775–81. DOI: 10.1039/c2em10930a.

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 „Higiena Pracy – aktualne problemy”, Łódź, 14–16 września 2022 r. [dane niepublikowane].

Staples R.E., Burgess B.A., Kerns W.D. (1984). The embryofetal toxicity and teratogenic potential of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4(3 Pt 1), 429–40. DOI: 10.1016/0272-0590(84)90200-8.

Starling A.P., Engel S.M., Whitworth K.W. i in. (2014). Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ. Int.* 62, 104–12. DOI: 10.1016/j.envint.2013.10.004.

Steenland K., Barry V., Savitz D. (2018). Serum perfluorooctanoic acid and birthweight. An Updated Meta-analysis With Bias Analysis. *Epidemiology* 2018, 29(6), 765–776. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000903.

Steenland K., Woskie S. (2012). Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am. J. Epidemiol.* 176(10), 909–17. DOI: 10.1093/aje/kws171. Epub 2012 Oct 18.

- Stein C.R., Savitz D.A., Dougan M. (2009). Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am. J. Epidemiol.* 2009, 1, 170(7), 837-46. DOI: 10.1093/aje/kwp212.
- Stein C.R., Savitz D.A., Elston B. i in. (2014). Perfluorooctanoate exposure and major birth defects. *Reproductive Toxicology* 47, 15–20.
- Thomford P.J. (2001a). 26-week capsule toxicity study with ammonium perfluorooctanoate (APFO) in cynomolgus monkey. Study performer by Covance Laboratories Inc., Madison, WI for APME-Ad-hoc APFO toxicity working group. Study No Covance 6329-230. December 18.
- Thomford P.J. (2001b). 26-week capsule toxicity study with ammonium perfluorooctanoate (APFO) in cynomolgus monkey. Study performer by Covance Laboratories Inc., Madison, WI for APME-Ad-hoc APFO toxicity working group. Study No Covance 6329-231. December 18. to perfluorooctanoic acid and its salts, US EPA, Washington, DC, USA, 04.01.2005. <http://www.epa.gov/opptintr/pfoa/pfoarisk.htm> [dostęp: maj 2024].
- Trudel D., Horowitz L., Wormuth M. i in. (2008). Estimating Consumer Exposure to PFOS and PFOA. *Risk Analysis* 28(2), 251–269. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2008.01017.x.
- Tucker M., Hayes C., Fowke J. i in. (2008). Exposure assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) in a human population. *J. Occup. Environ. Med.* 50(10), 1175-84. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31818239ec. PMID: 18931679.
- Ubel F.A., Sorenson S.D., Roach D.E. (1980). Health status of plant workers exposed to fluorochemicals--a preliminary report. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41(8), 584–9. DOI: 10.1080/15298668091425310. PMID: 7405826.
- Vanden den Heuvel J.P., Kuslikis B.I., Van Rafelghem M.J. i in. (1991a). Disposition of perfluorodecanoic acid in male and female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 107(3), 450–459. DOI: 10.1016/0041-008X(91)90308-2.
- Vanden Heuvel J.P., Kuslikis B.I., Van Rafelghem M.J. i in. (1991b). Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *J. Biochem. Toxicol.* 6, 83–92. DOI: 10.1002/jbt.2570060202.
- Vanden Heuvel J.P., Kuslikis B.I., Peterson R.E. (1992). Covalent binding of perfluorinated fatty acids to proteins in the plasma, liver and testes of rats, *Chemico-Biological Interactions* 82(3), 317–328. DOI: 10.1016/0009-2797(92)90003-4.
- Vélez M.P., Arbuckle T.E., Fraser W.D. (2015). Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study. *Hum. Reprod.* 30(3), 701–9. DOI: 10.1093/humrep/deu350. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25567616; PMCID: PMC4325673.
- Vieira V.M., Hoffman K., Shin H.M. i in. (2013). Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ. Health Perspect.* 121(3), 318–23. DOI: 10.1289/ehp.1205829. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23308854; PMCID: PMC3621179.
- Wang J., Zhang Y., Zhang W. i in. (2012). Association of perfluorooctanoic acid with HDL cholesterol and circulating miR-26b and miR-199–3p in workers of a fluorochemical plant and nearby residents. *Environ. Sci. Technol.* 46 (17), 9274–9281. DOI: 10.1021/es300906q.
- Wang Y., Adgent M., Su P.H. i in. (2016). Prenatal exposure to perfluorocarboxylic acids (PFCAs) and fetal and postnatal growth in the Taiwan maternal and infant cohort study. *Environ. Health Perspect.* 124, 1794–1800.
- Whitworth K.W., Haug L.S., Baird D.D. i in. (2012). Perfluorinated compounds in relation to birth weight in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 15, 175(12), 1209–16. DOI: 10.1093/aje/kwr459. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22517810; PMCID: PMC3372312.
- Woskie S.R., Gore R., Steenland K. (2012). Retrospective exposure assessment of perfluorooctanoic acid serum concentrations at a fluoropolymer manufacturing plant. *Ann. Occup. Hyg.* 56(9), 1025–37. DOI: 10.1093/annhyg/mes023. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22539556.
- Ylinen M., Kojo A., Hanhijärvi H. i in. (1990). Disposition of perfluorooctanoic acid in the rat after single and subchronic administration. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 44(1), 46-53. DOI: 10.1007/BF01702360. PMID: 2306537.
- Ylinen M., Hanhijarvi H., Peura P. i in. (1985). Quantitative gas chromatographic determination of perfluorooctanoic acid as the benzyl ester in plasma and urine. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 14(6), 713–717. DOI: 10.1007/bf01055778.
- Xiang Q., Shan G., Wu W. i in. (2018). Measuring log Kow coefficients of neutral species of perfluoroalkyl carboxylic acids using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Environ. Pollut.* 242(Pt B), 1283–1290. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.08.009.
- Zhang Y., Li W., Zhang Z. i in. (2017). Associations between perfluorinated compound exposures and thyroid hormone levels in children and adolescents: A meta-analysis. *Environ. Int.* 108, 271–277. DOI: 10.1016/j.envint.2017.08.016. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28846723.
- Zhang X., Li X., Xie M. i in. (2020). Effects of perfluoroalkyl substances on reproductive hormones and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Int.* 143, 105921. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105921. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32701611.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA KWAS PENTADEKAFLUOROOKTANOWY – 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: brak zaleceń.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: brak zaleceń.
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 pentadekafluorooktanowy – 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 pentadekafluorooktanowy został 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.

