Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy

Nr 2(128) 2026

Rok XLII
ISSN 3072-4287

CIOP PIB

Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy

Nr 2(128) 2026

Rok XLII
ISSN 3072-4287

CIOP PIB

REDAKTOR NACZELNA / EDITOR-IN-CHIEF

Małgorzata Pośniak
Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Polska

REDAKTORZY / CO-EDITORS

Joanna Jurewicz
Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Polska

Stanisław Wincenciak
Politechnika Warszawska, Polska

Lidia Zapór
Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Polska

REDAKTORZY DZIAŁOWI / ASSOCIATE EDITORS

Joanna Bugajska, Jolanta Karpowicz, Katarzyna Miranowicz-Dzierżawska, Jan Radosz, Agnieszka Wolska
Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Polska

REDAKTORZY STATYSTYCZNI / STATISTICS EDITORS

Sylwia Bedyńska
Uniwersytet SWPS, Polska

Wojciech Sobala
Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Polska

RADA NAUKOWA / EDITORIAL BOARD

Christian Giguère
University of Ottawa, Kanada

Rafał L. Górny
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy, Polska

Wojciech Karlik
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Polska

Anna Kilanowicz-Sapota
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Christoph Kling
Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Niemcy

Janusz Kowal
Akademia Górniczo-Hutnicza, Polska

Małgorzata Kupczewska-Dobecka
Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Polska

Paolo Lauriola
University of Modena and Reggio Emilia, Włochy

Len Levy
Workplace Health Expert Committee,
Health and Safety Executive, Wielka Brytania

Marta Mendel
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Polska

Tadeusz Pałko
Politechnika Warszawska, Polska

Małgorzata Pawlaczyk-Łuszczyńska
Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Polska

Dariusz Pleban
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy, Polska

Diana I. Popescu
Technical University of Cluj-Napoca, Rumunia

Tiina Santonen
Finnish Institute of Occupational Health, Finlandia

Nobuyuki Shibata
National Institute of Occupational Safety and Health, Japonia

Paweł Struciński
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH –
Państwowy Instytut Badawczy, Polska

Redaktorzy językowi / Language Editors
Krystyna Lewandowska, Dorota Marzec

Projekt okładki / Cover Design
Anna Antoniszewska

Skład / Typesetting
Dorota Marzec

Adres Redakcji / Editor's Office Address
Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
Redakcja kwartalnika „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy"
ul. Czerniakowska 16, 00-701 Warszawa
Telefon: (+48 22) 623 36 82, e-mail: pimosp@ciop.pl

© Copyright by Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
Warszawa 2026
Wersja elektroniczna publikowana na licencji Open Access CC BY-ND

CIOP PIB
Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
Central Institute for Labour Protection – National Research Institute
ul. Czerniakowska 16, 00-701 Warszawa
tel. (+48 22) 623 36 98, http://www.ciop.pl

TREŚĆ

Hałas ultradźwiękowy. Dokumentacja proponowanych znowelizowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego
Jan Radosz 5

Kwas heptadekafluorooktanosulfonowy – frakcja wdychalna. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego
Agnieszka Klimecka, Dorota Szczęsna, Joanna Jurewicz 25

Zakres badań wstępnych i okresowych, narządy (układy) krytyczne, przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia w narażeniu na kwas heptadekafluorooktanosulfonowy – frakcja wdychalna
Marcin Rybacki 64

Kwas pentadekafluorooktanowy – frakcja wdychalna (PFOS). Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego
Agnieszka Klimecka, Dorota Szczęsna, Joanna Jurewicz 65

Zakres badań wstępnych i okresowych, narządy (układy) krytyczne, przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia w narażeniu na kwas pentadekafluorooktanowy – frakcja wdychalna
Marcin Rybacki 97

Metoda oznaczania benzenu w powietrzu na stanowiskach pracy
Paweł Wasilewski, Dorota Kondej 99

Zastosowanie 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny do oznaczania diizocyjanianu 1,5-naftalenu w powietrzu metodą chromatografii cieczowej
Joanna Kowalska, Malgorzata Szewczyńska 115

ABSTRACTS

Ultrasonic noise. Documentation of proposed revised occupational exposure limits (OELs)
Jan Radosz 5

Heptadecafluorooctanesulfonic acid – inhalable fraction. Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)
Agnieszka Klimecka, Dorota Szczęsna, Joanna Jurewicz 26

Pentadecafluorooctanoic acid – inhalable fraction. Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)
Agnieszka Klimecka, Dorota Szczęsna, Joanna Jurewicz 66

Benzene determination method in the air at workplaces
Paweł Wasilewski, Dorota Kondej 99

Application of 1-(2-methoxyphenyl)piperazine for the determination of 1,5-naphthyl diisocyanate in air by liquid chromatography
Joanna Kowalska, Malgorzata Szewczyńska 115

Procedura recenzowania artykułów w kwartalniku *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Czasopismo naukowe z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska, górnictwa i energetyki, indeksowane w bazach: ARIANTA, BazTech, Chemical Abstracts, Index Copernicus, OSH UPDATE, PBN

Publikacja opracowana na podstawie wyników VII etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy", finansowanego w zakresie zadań służb państwowych ze środków Ministerstwa Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej. Zadanie nr 6.AS.02 pt. „Opracowywanie i wydawanie krajowego czasopisma naukowego *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*". Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2026, nr 2(128), s. 5–24 DOI: 10.54215/PiMOSP/1.128.2026
Nadesłano: 18.11.2025 r.
Przyjęto do druku: 02.04.2026 r.
https://www.ciop.pl/pimosp_strona PRACA ORYGINALNA

Hałas ultradźwiękowy
Dokumentacja proponowanych znowelizowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego[1]

Ultrasonic noise
Documentation of proposed revised occupational exposure limits (OELs)

JAN RADOSZ
https://orcid.org/0000-0001-8542-7799
e-mail: jarad@ciop.pl

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
Central Institute for Labour Protection – National Research Institute, Warsaw, Poland

Streszczenie

Hałas ultradźwiękowy stanowi istotny czynnik ryzyka w środowisku pracy, pomimo że w znacznym zakresie częstotliwości pozostaje niesłyszalny dla człowieka. W niniejszym artykule przedstawiono przegląd aktualnego stanu wiedzy dotyczącego źródeł ultradźwięków w przemyśle, ich oddziaływania na organizm człowieka oraz obowiązujących i historycznych wartości dopuszczalnych stosowanych w Polsce i na świecie. Przedstawiono również wyniki badań audiometrycznych wskazujące na możliwość występowania czasowego przesunięcia progów słyszenia oraz zmian w funkcjach poznawczych w warunkach ekspozycji na poziomy zbliżone do obowiązujących wartości dopuszczalnych. Na podstawie analizy literatury, danych pomiarowych oraz porównania wytycznych międzynarodowych wskazano na potrzebę aktualizacji krajowych wartości dopuszczalnych, w szczególności w paśmie 20 kHz, w którym obecnie obowiązujące limity mogą okazać się niewystarczające do zapewnienia odpowiedniej ochrony zdrowia pracowników.

Słowa kluczowe: hałas ultradźwiękowy, narażenie zawodowe, słuchowe i pozasłuchowe skutki ekspozycji, audiometria tonalna, czasowe przesunięcie progu słyszenia, wartości dopuszczalne.

Abstract

Ultrasonic noise is an important occupational risk factor in workplace, even though much it remains inaudible to humans across a wide frequency range. This article presents an analysis of current state of knowledge on industrial sources of ultrasonic noise, their effects on the human body, and current and historical exposure limits applied in Poland and worldwide. The results of audiometric tests are also discussed, confirming the possibility of temporary hearing threshold shifts and changes in cognitive functions when exposed to levels close to the current permissible limits. Based on a review of the literature, measurement data, and comparison of international guidelines, the need to update national exposure limits is

[1] Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy", finansowanego w zakresie zadań służb państwowych ze środków Ministerstwa Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (do 12 grudnia 2023 r. – pod nazwą: Ministerstwo Rodziny i Polityki Społecznej). Zadanie nr 3.ZS.01 pt.: „Rewizja wartości dopuszczalnych hałasu ultradźwiękowego w środowisku pracy". Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

highlighted, particularly in the 20 kHz band, where current limits may be insufficient to ensure adequate protection of workers' health.

Keywords: ultrasonic noise, occupational exposure, auditory and non-auditory effects of exposure, pure-tone audiometry, temporary threshold shift (TTS), exposure limits.

Adres do korespondencji/Contact details: Jan Radosz, Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Czerniakowska 16, 00-701 Warszawa, e-mail: jarad@ciop.pl

WPROWADZENIE

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU z 2018 r., poz. 1286 z późn. zm.), hałas ultradźwiękowy na stanowiskach pracy jest charakteryzowany poprzez:

- równoważne poziomy ciśnienia akustycznego w pasmach tercjowych o częstotliwościach środkowych 10 ÷ 40 kHz, odniesione do 8-godzinnego dobowego wymiaru czasu pracy, lub równoważne poziomy ciśnienia akustycznego w pasmach tercjowych o częstotliwościach środkowych 10 ÷ 40 kHz, odniesione do przeciętnego tygodniowego wymiaru czasu pracy określonego w ustawie z dnia 26 czerwca 1974 r. – Kodeks pracy (w szczególnych przypadkach, gdy oddziaływanie hałasu ultradźwiękowego na organizm człowieka ma charakter nierównomierny w poszczególnych dniach tygodnia),
- maksymalne poziomy ciśnienia akustycznego w pasmach tercjowych o częstotliwościach środkowych 10 ÷ 40 kHz.

Mimo że częstotliwości powyżej ok. 16 ÷ 20 kHz nie wywołują u człowieka wrażeń słuchowych, hałas ultradźwiękowy może oddziaływać na organizm zarówno poprzez narząd słuchu, jak i inne drogi narażenia, w tym bezpośrednie przenoszenie drgań mechanicznych na tkanki ciała. W literaturze z lat 40.–60. XX wieku opisywano zespół objawów określany jako tzw. choroba ultradźwiękowa. Jednak późniejsze analizy wskazują, że interpretacja tych obserwacji nie jest jednoznaczna, a obserwowane efekty mogły mieć charakter wieloczynnikowy (*Pawlaczyk-Łuszczyńska, Dudarewicz* 2020).

Po raz pierwszy hałas ultradźwiękowy został uwzględniony w wykazie szkodliwych czynników fizycznych środowiska pracy w 1989 r. (DzU nr 69, poz.417). Obowiązujące obecnie wartości najwyższych dopuszczalnych natężeń (NDN) hałasu ultradźwiękowego wprowadzono do rozporządzenia Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 2 stycznia 2001 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU nr 4, poz. 36). Podstawę ich wyznaczenia stanowiła dokumentacja opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy" (*Pawlaczyk-Łuszczyńska* i in. 2001). Historycznie wartości te wywodzą się z międzynarodowych wytycznych z lat 70. i 80. XX w., kiedy po raz pierwszy sformułowano kryteria ochrony przed ultradźwiękami w powietrzu. Obecnie jednak dostępna wiedza naukowa jest znacznie szersza, co rodzi wątpliwości, czy dotychczasowe limity zapewniają wystarczający poziom ochrony zdrowia pracowników.

W dalszej części przedstawiono kluczowe argumenty oparte na aktualnych danych naukowych, przemawiające za koniecznością pilnej aktualizacji dokumentacji dotyczącej NDN hałasu ultradźwiękowego.

Obowiązujące obecnie na świecie wartości dopuszczalne dla hałasu ultradźwiękowego w dużej mierze wywodzą się z wytycznych Międzynarodowego Stowarzyszenia Ochrony Radiologicznej (IRPA, ang. *International Radiation Protection Association*) z 1984 roku (IRPA 1984). Zalecenia te oparto na stosunkowo ograniczonym materiale badawczym dostępnym w tamtym okresie.

W najnowszej ocenie Międzynarodowej Komisji Ochrony przed Promieniowaniem Niejonizującym (ICNIRP, ang. *International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection*) wskazano, że biologiczne podstawy tych zaleceń są obecnie niewystarczające (ICNIRP 2024). Pierwotne wytyczne odnosiły się do istotnych efektów biologicznych, w tym efektów słuchowych oraz ogólnych

subiektywnych odczuć, i na podstawie dostępnych wówczas danych wyznaczono granice ekspozycji. ICNIRP podkreśla jednak, że limity zaproponowane przez Urząd Ochrony Radiologicznej (RPA, ang. *Radiation Protection Authority*) opierały się na ograniczonych dowodach naukowych i nie mogą być uznane za w pełni ugruntowane naukowo. W szczególności baza danych eksperymentalnych wykorzystana w latach 80. była niewielka i w dużej mierze pochodziła z badań prowadzonych w latach 60. i 70. (*Acton* 1968; 1974), które charakteryzowały się znaczną niepewnością w zakresie określenia progów występowania efektów. W stanowisku ICNIRP w 2024 r. wskazano, że choć nie zidentyfikowano nowych, jednoznacznych mechanizmów szkodliwego działania ultradźwięków poza tymi uwzględnionymi w wytycznych z 1984 r., to ograniczona baza danych mogła prowadzić zarówno do zaniżenia, jak i zawyżenia obowiązujących wówczas limitów ekspozycji.

W ostatnich latach pojawiły się badania sugerujące, że ultradźwięki mogą wywoływać zmiany w układzie słuchowym oraz nerwowym już przy poziomach niższych niż dotychczas uznawane za bezpieczne (*Dudarewicz* i in. 2017; 2022; *Weichenberger* i in. 2022). Dotychczasowe wytyczne opierały się na założeniu, że dźwięki o częstotliwości powyżej 20 kHz są zasadniczo niesłyszalne, a zatem – jeśli pozostają poza zakresem percepcji – nie powinny negatywnie wpływać ani na komfort pracy, ani na funkcjonowanie narządu słuchu. Niezależnie od wartości dopuszczalnych istotnym zagadnieniem pozostaje również ocena narażenia na ultradźwięki. Tradycyjne metody pomiaru hałasu w środowisku pracy (np. ISO 9612) zostały opracowane głównie dla zakresu słyszalnego i często nie uwzględniają specyfiki ultradźwięków.

Klasyczne mierniki poziomu dźwięku, wyposażone w standardowe charakterystyki częstotliwościowe (np. A, C), nie są w pełni przystosowane do pomiaru energii akustycznej powyżej 20 kHz. W szczególności filtr A silnie tłumi komponenty o częstotliwościach powyżej 10 kHz, co w praktyce może prowadzić do pomijania udziału ultradźwięków w wynikach pomiarów. Dawniej stosowane metody pomiarowe nie precyzowały w sposób jednoznaczny procedur pomiaru ultradźwięków, co w praktyce skutkowało stosowaniem różnych rozwiązań i utrudniało porównywanie wyników.

W ostatnich latach odnotowano jednak istotny postęp w tym obszarze (*Cieslak* i in. 2021). W Polsce opracowano nową procedurę oraz normę pomiarową dedykowaną hałasowi ultradźwiękowemu. W 2015 r. opublikowano procedurę opracowaną w Centralnym Instytucie Ochrony Pracy – Państwowym Instytucie Badawczym (CIOP-PIB), (*Radosz* 2015), a następnie, w wyniku prac normalizacyjnych, opracowano projekt Polskiej Normy prPN-Z-01339, który został ostatecznie ustanowiony jako PN-Z-01339:2020.

ŹRÓDŁA HAŁASU ULTRADŹWIĘKOWEGO W ŚRODOWISKU PRACY

Głównymi źródłami hałasu ultradźwiękowego w warunkach przemysłowych są tzw. technologiczne urządzenia ultradźwiękowe niskich częstotliwości, tj. pracujące w zakresie ok. 20 ÷ 40 kHz, w których drgania ultradźwiękowe są generowane celowo w celu realizacji, przyspieszenia lub usprawnienia procesu (*Pleban* 2020; *Smagowska* 2013). Do urządzeń tych należą m.in.:

- myjki ultradźwiękowe,
- zgrzewarki oraz urządzenia do lutowania ultradźwiękowego,
- ultradźwiękowe urządzenia do cięcia, wiercenia i drążenia (np. ultradrążarki),
- wanny do cynowania i cynkowania detali.

Hałas ultradźwiękowy może być również generowany jako produkt uboczny przez maszyny i narzędzia niezaprojektowane specjalnie do emisji ultradźwięków. W takich przypadkach składowe wysokoczęstotliwościowe powstają wtórnie, m.in. w wyniku przepływu lub wypływu sprężonego gazu czy wysokich prędkości obrotowych elementów. Przykładami takich źródeł są sprężarki, palniki gazowe, zawory ciśnieniowe, narzędzia pneumatyczne czy wysokoobrotowe obrabiarki, takie jak strugarki, frezarki, szlifierki czy piły tarczowe, a także niektóre maszyny włókiennicze.

Badania prowadzone przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (IMP) na 233 stanowiskach pracy wykazały, że spodziewane poziomy hałasu ultradźwiękowego oraz częstość przekroczeń wartości dopuszczalnych zależą od rodzaju urządzeń (*Pawlaczyk-Łuszczyńska* i in. 2007b):

- maszyny do obróbki tkanin oraz gilotyny ultradźwiękowe – we wszystkich analizowanych przypadkach poziomy równoważne przekraczały wartości dopuszczalne dla

8-godzinnej ekspozycji; w maszynach do tkanin często występowały także przekroczenia wartości dopuszczalnych poziomów maksymalnych,
- zgrzewarki ultradźwiękowe – przekroczenia wartości dopuszczalnych poziomów równoważnych obserwowano w większości przypadków, a istotna część stanowisk wykazywała również przekroczenia poziomów maksymalnych; w ujęciu ogólnym zgrzewarki należą do najistotniejszych źródeł narażenia,
- myjki ultradźwiękowe – przekroczenia wartości dopuszczalnych poziomów równoważnych występowały rzadziej niż w przypadku zgrzewarek i maszyn do tkanin; na wielu stanowiskach nie odnotowano przekroczeń poziomów maksymalnych,
- szlifierki – często rejestrowano przekroczenia wartości dopuszczalnych poziomów równoważnych w pasmach 10 ÷ 16 kHz; przekroczenia poziomów maksymalnych były rzadsze,
- piły, strugarki oraz procesy spawania i cięcia (plazmowego i palnikowego) – odnotowywano sporadyczne przekroczenia poziomów równoważnych w pasmach dźwięków wysokiej częstotliwości, natomiast przekroczenia poziomów maksymalnych występowały generalnie sporadycznie.

Na analizowanych stanowiskach pracy kluczowym pasmem emisji ultradźwięków było pasmo 1/3-oktawowe o częstotliwości środkowej 20 kHz (tab. 1). W jego obrębie najczęściej rejestrowano najwyższe poziomy dźwięku oraz przekroczenia wartości dopuszczalnych, szczególnie podczas pracy zgrzewarek ultradźwiękowych i maszyn do obróbki tkanin. Charakterystyczna dla wielu źródeł technicznych częstotliwość pracy wynosząca około 20 kHz powoduje dominację energetyczną tego pasma w widmie hałasu ultradźwiękowego oraz relatywnie częste przekraczanie normatywów zarówno dla poziomów równoważnych, jak i maksymalnych.

Warto zauważyć, że przedstawione w tabeli 1 wyniki pomiarów poziomu ciśnienia akustycznego nie uwzględniały poprawek związanych z aparaturą pomiarową, które zostały wprowadzone w późniejszych metodach oceny hałasu ultradźwiękowego (*Radosz* 2015). Mimo to wnioski dotyczące wpływu hałasu ultradźwiękowego na środowisko pracy pozostają aktualne. Szczególnie istotne jest to w przypadku operatorów technologicznych urządzeń ultradźwiękowych, takich jak zgrzewarki czy myjki, dla których hałas ten stanowi znaczący czynnik ryzyka. Podobne obserwacje wynikają z badań prowadzonych w Centralnym Instytucie Ochrony Pracy – Państwowym Instytucie Badawczym (CIOP-PIB), (*Pleban* i in. 2021; *Smagowska* 2013). Wykazano bowiem, że w przypadku operatorów technologicznych urządzeń ultradźwiękowych równoważne poziomy ciśnienia akustycznego w pasmach 1/3-oktawowych osiągały wartości ok. 55 ÷ 121 dB, natomiast poziomy maksymalne sięgały nawet 128 dB. W przypadku procesów obróbki metalu oraz pracy z narzędziami pneumatycznymi w pomiarach rejestrowano równoważne poziomy ciśnienia akustycznego w pasmach 1/3-oktawowych w zakresie 81 ÷ 105 dB, natomiast poziomy maksymalne sięgały nawet 122 dB, co często przekraczało obowiązujące w Polsce wartości dopuszczalne. Najwyższe poziomy odnotowano podczas żłobienia łukiem węglowym oraz cięcia krat pomostowych, natomiast nieco niższe wartości rejestrowano przy spawaniu łukiem krytym. Pracownicy opisują hałas jako uporczywy, przenikliwy i uciążliwy, utrudniający komunikację oraz powodujący zmęczenie. Autorzy podkreślają, że ekspozycja na ultradźwięki stanowi istotny problem higieniczny, który wymaga zarówno działań prewencyjnych, jak i doskonalenia metod pomiarowych oraz oceny ryzyka zawodowego.

Ultradźwięki o częstotliwościach rzędu kilkudziesięciu kHz charakteryzują się krótką długością fali i znacznym tłumieniem w ośrodku powietrznym. W praktyce oznacza to, że rozchodzą się na relatywnie krótkie odległości oraz łatwo ulegają rozproszeniu i pochłonięciu przez przeszkody czy ściany pomieszczeń. Niemniej jednak zagrożenie nie ogranicza się do bezpośredniego sąsiedztwa ucha operatora. W przypadku urządzeń o charakterze impulsowym lub lokalnym (np. gilotyn czy sonotrod stosowanych w zgrzewarkach) rozkłady poziomów akustycznych wskazują na istotne oddziaływanie hałasu w odległości ok. 1 ÷ 2 m od źródła. W konsekwencji możliwe jest stosunkowo skuteczne ograniczenie emisji hałasu ultradźwiękowego poprzez zastosowanie obudów urządzeń lub ekranów pochłaniających, nawet wykonanych

Tabela 1. Charakterystyka poziomów hałasu ultradźwiękowego emitowanego przez wybrane urządzenia technologiczne i maszyny – wyniki pomiarów terenowych (*Pawlaczyk-Łuszczyńska* i in. 2007b)
Table 1. Characteristics of ultrasonic noise levels emitted by selected technological devices and machines – results of field measurements (*Pawlaczyk-Łuszczyńska* i in. 2007b)

Typ urządzenia / procesu	Dominująca częstotliwość robocza, kHz	Zakresy równoważnych poziomów, $L_{feq,Te}$, dB	Zakresy maksymalnych poziomów, L_{fmax}, dB	Najczęściej przekroczone pasma tercjowe	Udział stanowisk z przekroczeniami, $L_{feq,8h}$, %	Udział stanowisk z przekroczeniami L_{fmax}, %	Charakter emisji
Zgrzewarki ultradźwiękowe	20/31,5	54 ÷ 129	60 ÷ 137	16 ÷ 25 kHz (lokalnie 31,5 ÷ 40 kHz)	59,5	33,5	silnie tonalny charakter; duże wahania amplitudy; emisja punktowa wokół sonotrody
Maszyny do obróbki tkanin	20	62 ÷ 129	64 ÷ 137	16 ÷ 25 kHz	100	83,3	ciągła, szerokopasmowa emisja z wyraźnym maksimum na 20 kHz; wysoka energia akustyczna
Gilotyny/noże ultradźwiękowe	20	56 ÷ 104	59 ÷ 108	20 kHz (niekiedy 16 kHz)	100	71,4	impulsowy charakter emisji; krótkie czasy działania; silne pola w odległości 1 ÷ 2 m
Myjki ultradźwiękowe	25 ÷ 40	65 ÷ 112	70 ÷ 120	25 ÷ 31,5 kHz	42,9	14,3	źródło zamknięte (wanna); wysokie poziomy w bezpośrednim otoczeniu otwartej pokrywy
Szlifierki / obrabiarki wysokoobrotowe	–	68 ÷ 104	73 ÷ 115	10 ÷ 16 kHz	75	<10	składowe ultradźwiękowe generowane wtórnie; zależność od rodzaju materiału i prędkości
Piły i strugarki	–	60 ÷ 95	65 ÷ 105	10 ÷ 16 kHz	28,6	<10	emisja szerokopasmowa; przekroczenia głównie w dolnych pasmach wysokiej słyszalności
Spawanie/cięcie (plazma, palniki)	–	70 ÷ 100	75 ÷ 110	10 ÷ 16 kHz	10 ÷ 20	0	sporadyczne przekroczenia; sygnał impulsowy, zależny od prądu i natężenia łuku
Urządzenia odstraszające (psy, gryzonie)	20 ÷ 40	80 ÷ 110	85 ÷ 120	25 ÷ 40 kHz	–	–	emisja wąskopasmowa; długotrwała, często poza zakresem słyszenia

z prostych materiałów. Z drugiej strony bezpośredni kontakt ciała z pracującym urządzeniem ultradźwiękowym (lub sprzężenie przez medium ciekłe) może znacząco zwiększać efektywną dawkę, ponieważ organizm odbiera wówczas energię drgań bez tłumienia w powietrzu. Dlatego wytyczne bhp zalecają unikanie bezpośredniego kontaktu fizycznego z generatorem ultradźwięków oraz skupiają się na ocenie pola akustycznego w powietrzu.

METODA POMIARU HAŁASU ULTRADŹWIĘKOWEGO W ŚRODOWISKU PRACY

Metodę pomiaru hałasu ultradźwiękowego opisuje norma PN-Z-01339:2020. Norma ta określa sposób pomiaru wielkości charakteryzujących hałas ultradźwiękowy w środowisku pracy oraz procedurę wyznaczania równoważnych poziomów ciśnienia akustycznego tego hałasu. Metoda ta znajduje zastosowanie w odniesieniu do wszystkich rodzajów hałasu ultradźwiękowego, niezależnie od charakteru jego zmienności w czasie. Norma precyzuje metodykę pomiaru wielkości charakteryzujących hałas ultradźwiękowy, obejmującą pasma tercjowe o częstotliwościach środkowych 10 ÷ 40 kHz. Odwołuje się do Polskich Norm z zakresu akustyki i elektroakustyki, w tym m.in. do: PN-EN ISO 9612 (procedura wyznaczania zawodowej ekspozycji na hałas), PN-EN 61672-1 (wymagania dotyczące mierników poziomu dźwięku), PN-EN 61260-1 (wymagania dla filtrów 1/3-oktawowych), PN-EN 61094-4 (wymagania dla mikrofonów), PN-EN IEC 60942 (wymagania dla kalibratorów) oraz, w zakresie oceny niepewności pomiaru, do przewodnika „Guide to the expression of uncertainty in measurement" (ISO/IEC Guide 98-3). Wymagania dotyczące aparatury pomiarowej obejmują stosowanie mierników lub analizatorów klasy 1, zgodnych z normami PN-EN 61672-1 oraz PN-EN 61260-1 (co najmniej do 20 kHz), wyposażonych w filtry tercjowe w zakresie 10 ÷ 40 kHz oraz mikrofony pola swobodnego spełniające wymagania normy PN-EN 61094-4. Preferowany jest pomiar bez siatki ochronnej mikrofonu. Jeżeli jednak zastosowanie siatek lub osłon (np. przeciwwietrznych czy stożkowych) jest konieczne, norma wymaga wprowadzenia udokumentowanej poprawki częstotliwościowej (przykłady takich korekt przedstawiono w Załączniku B). Kalibratory powinny spełniać wymagania normy PN-EN IEC 60942 (klasa 1) oraz być wyposażone w odpowiednie adaptery dostosowane do średnicy mikrofonu. Wskazano również obowiązek okresowej weryfikacji zgodności przyrządów w laboratoriach zapewniających spójność pomiarową.

Norma precyzuje warunki środowiskowe wykonywania pomiarów (temperatura 13 ÷ 33°C, ciśnienie 970 ÷ 1050 hPa, wilgotność 25 ÷ 90%). Przed każdą serią pomiarową należy wykonać sprawdzenie poprawności działania toru pomiarowego. Pomiary prowadzi się w obecności pracownika. Dla każdej wyodrębnionej czynności należy wykonać co najmniej trzy pomiary poziomów ciśnienia akustycznego w pasmach 10 ÷ 40 kHz.

Metodyka obliczeń jest spójna z podejściem przyjętym w normie PN-EN ISO 9612 i opiera się na koncepcji podziału dnia pracy na „czynności" o określonym czasie trwania. Dla każdego pasma tercjowego oblicza się równoważny poziom ciśnienia akustycznego odniesiony do 8-godzinnego dobowego wymiaru czasu pracy ($L_{fi,\mathrm{eq,8h}}$), ważony czasem trwania poszczególnych czynności. W przypadku nierównomiernego obciążenia w ciągu tygodnia norma przewiduje obliczenie równoważnego poziomu hałasu odniesionego do przeciętnego tygodniowego wymiaru czasu pracy ($L_{fi,\mathrm{eq},w}$).

Szczegółowo ujęto zagadnienie niepewności pomiarowej. Załącznik C (normatywny) opisuje składowe niepewności, obejmujące m.in. rozrzut próbek, charakterystyki metrologiczne aparatury, pozycję mikrofonu oraz estymację czasu trwania czynności. Norma wymaga, aby w sprawozdaniu końcowym, oprócz wartości zmierzonych, podawana była również niepewność rozszerzona wraz ze współczynnikiem rozszerzenia (k = 1,65), odpowiadającym jednostronnemu 95-procentowemu przedziałowi ufności. Jednocześnie norma zastrzega, że przy ocenie zgodności z wymaganiami prawnymi (wartościami dopuszczalnymi) uwzględnia się wyłącznie wartość zmierzoną, bez uwzględniania niepewności pomiaru, co zostało jednoznacznie określone w części dotyczącej prezentacji wyników.

Sprawozdanie zgodne z normą PN-Z-01339:2020 powinno zawierać informacje ogólne (identyfikację zlecającego, wykonawcy oraz stanowisk), analizę warunków pracy (opis stanowisk, wykonywanych czynności, źródeł hałasu oraz zastosowanych środków ograniczających), wykaz aparatury wraz z danymi metrologicznymi

(w tym zastosowane poprawki), opis warunków środowiskowych oraz procedur kalibracji, a także pełne wyniki pomiarów, obliczenia $L_{fi,eq,8h}$/ $L_{fi,eq,w}$ oraz $L_{fi,max}$, oszacowaną niepewność pomiaru i wnioski końcowe.

Norma PN-Z-01339 jest spójna z krajowymi wymaganiami prawnymi dotyczącymi wartości dopuszczalnych hałasu ultradźwiękowego na stanowiskach pracy, określonymi w rozporządzeniu Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. Norma ta dostarcza pełnej metodyki pomiarowo-obliczeniowej służącej do ich praktycznej weryfikacji.

PRZEGLĄD TREŚCI DOKUMENTACJI WARTOŚCI DOPUSZCZALNYCH Z 2001 ROKU

W 2001 r. opublikowano obszerną dokumentację proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na hałas ultradźwiękowy (*Pawlaczyk-Łuszczyńska* i in. 2001). Dokument ten stanowił przegląd ówczesnego stanu wiedzy na temat zagrożeń związanych z ultradźwiękami oraz zawierał propozycje kryteriów oceny i wartości dopuszczalnych, które stały się podstawą późniejszych regulacji prawnych. W dokumencie zdefiniowano hałas ultradźwiękowy w środowisku pracy jako zakres pasm 1/3-oktawowych o częstotliwościach środkowych 10 ÷ 40 kHz. Podkreślono, że hałas ultradźwiękowy często współwystępuje z hałasem wysokoczęstotliwościowym w zakresie słyszalnym. Przywołano również wcześniejsze definicje normatywne (PN-N-01323:1986), które historycznie poszerzały zakres nawet do 100 kHz. Wskazano także typowe źródła hałasu ultradźwiękowego, takie jak technologiczne urządzenia ultradźwiękowe niskich częstotliwości (myjki i płuczki, zgrzewarki, drążarki, lutownice ręczne, wanny do cynowania), a także urządzenia o emisji aerodynamicznej lub mechanicznej (sprężarki, palniki, zawory, narzędzia pneumatyczne, maszyny wysokoobrotowe, takie jak strugarki, frezarki, szlifierki, piły oraz niektóre maszyny włókiennicze). Część dotycząca skutków zdrowotnych stanowi przegląd danych z badań środowiskowych i laboratoryjnych, ze szczególnym uwzględnieniem zarówno skutków słuchowych, jak i pozasłuchowych.

Dokumentacja podkreśla, że ekspozycja na hałas ultradźwiękowy może prowadzić do ubytków słuchu, a także do objawów wynikających z oddziaływania na układ przedsionkowy, takich jak bóle i zawroty głowy, zaburzenia równowagi czy nudności, oraz do reakcji o charakterze wegetatywnym. Historyczne obserwacje czasowego przesunięcia progu słyszenia (TTS, ang. *temporary threshold shift*) oraz trwałego przesunięcia progu słyszenia (PTS, ang. *permanent threshold shift*) omówiono w kontekście zjawisk nieliniowych oraz generowania subharmonicznych, zachodzących w uchu, które mogą powodować powstawanie składowych słyszalnych pomimo „niesłyszalności" składowej podstawowej >16 ÷ 20 kHz. Innymi słowy, bardzo głośny sygnał, np. 25 kHz, może w uchu prowadzić do powstania „wtórnej" składowej o częstotliwości ok. 12,5 kHz, wywołując wrażenie dźwiękowe i jednocześnie obciążając narząd słuchu. Badania prowadzone od początku lat 2000 wskazywały, że długotrwała ekspozycja zawodowa na ultradźwięki może prowadzić do podwyższenia progów słyszenia w zakresie wysokich częstotliwości audiometrycznych (powyżej 10 kHz). Przykładowo *Grzesik* i *Pluta* (1978; 1983; 1986a; 1986b) wykazali istotne pogorszenie słuchu w zakresie 10 ÷ 16 kHz u operatorów urządzeń ultradźwiękowych w porównaniu z grupą kontrolną. Co istotne, u badanych osób współwystępował również hałas wysokoczęstotliwościowy, co utrudniało jednoznaczne rozdzielenie wpływu hałasu ultradźwiękowego od hałasu w zakresie słyszalnym. Niemniej jednak literatura do 2001 r. wskazywała na szkodliwy wpływ ultradźwięków na narząd słuchu – zarówno bezpośredni, jak i pośredni, wynikający z obecności towarzyszących składowych słyszalnych.

Poza uszkodzeniami słuchu hałas ultradźwiękowy może wpływać niekorzystnie także na inne układy organizmu. Pracownicy narażeni na intensywne ultradźwięki zgłaszali bóle i zawroty głowy, uczucie ucisku w skroniach, zaburzenia równowagi i nudności (związane z podrażnieniem układu przedsionkowego), a także ogólne zmęczenie, rozdrażnienie i uczucie niepokoju. Mechanizmy tych efektów nie są do końca wyjaśnione i mogą wynikać z kombinacji różnych czynników, takich jak stymulacja przedsionkowa (wpływ drgań na błędnik przy drganiach czaszki), oddziaływanie na autonomiczny układ nerwowy (odruchowe reakcje wegetatywne organizmu na bodźce akustyczne wysokiej częstotliwości) czy też efekt placebo lub mechanizmy

psychosomatyczne u osób świadomych ekspozycji. Niezależnie od mechanizmu, z punktu widzenia bhp występowanie takich objawów uznaje się za sygnał zagrożenia. Nieliczne badania potwierdziły istnienie udokumentowanych efektów pozasłuchowych przy ekspozycji na powietrzne ultradźwięki o dużej intensywności, jednocześnie podkreślając brak wystarczającej liczby aktualnych danych ilościowych oraz potrzebę dalszych badań w tym zakresie. Przy ekstremalnie wysokich poziomach ultradźwięków możliwe są również bezpośrednie efekty termiczne, związane z ogrzewaniem tkanek. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 1982 r. oraz przeglądu Health Canada (1991), poziomy przekraczające 155 dB mogą powodować odczuwalne nagrzewanie oraz oparzenia skóry. W praktyce jednak tak wysokie natężenia nie występują w typowych warunkach środowiska pracy w powietrzu – obserwowano je raczej w sytuacjach kontaktu z ultradźwiękami w ośrodkach ciekłych lub stałych. Dla powietrza przyjmuje się zasadę, że całkowity poziom ciśnienia ultradźwięków docierających do ciała nie powinien przekraczać ok. 137 dB, przy czym wartość ta uwzględnia już margines bezpieczeństwa względem progu rzędu 140 dB, przy którym notowano lokalne efekty termiczne, w tym nagrzewanie skóry.

Zbiór badań (głównie z lat 60. i 80.) wskazuje na zmiany czynnościowe ośrodkowego układu nerwowego oraz układu krążenia przy poziomach rzędu 90 ÷ 120 dB dla niższych częstotliwości ultradźwiękowych. Jednocześnie podkreśla się ograniczenia metodologiczne dawnych pomiarów oraz współwystępowanie hałasu wysokoczęstotliwościowego i czynników technologicznych (np. rozpuszczalników stosowanych przy myciu).

Dokumentacja zwraca uwagę, że objawy subiektywne oraz dyskomfort mogą pojawiać się już przy poziomach 75 ÷ 105 dB w pasmach 10 ÷ 20 kHz u osób wrażliwych, natomiast w zakresie 20 ÷ 40 kHz obserwowano progi dla zmian czynnościowych w okolicach 100 ÷ 110 dB. W podsumowaniu tej części autorzy podkreślają potrzebę przeprowadzenia nowszych, dobrze kontrolowanych badań.

Na tle przeglądu kryteriów międzynarodowych (Acton, Parrack, IRPA, ACGIH) dokument uzasadnia krajowe podejście do oceny hałasu ultradźwiękowego, oparte na równoważnych poziomach w pasmach tercjowych oraz poziomach maksymalnych. Wskazuje się, że pierwsze propozycje wartości granicznych oparto na prewencji skutków subiektywnych w paśmie 10 ÷ 20 kHz oraz na zapobieganiu uszkodzeniom słuchu poprzez ograniczanie ekspozycji w paśmie 25 ÷ 40(50) kHz. ACGIH (ang. *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*) w latach 1998–2000 doprecyzowała podejście poprzez wprowadzenie wartości skorygowanych czasowo (TWA, ang. *time-weighted average*,) dla zakresu 10 ÷ 20 kHz oraz wartości maksymalnych (ang. *ceiling*) do 100 kHz. Istotnym wkładem omawianej dokumentacji jest uzasadnienie oraz propozycja krajowych wartości dopuszczalnych w Polsce.

Dla ogółu pracowników wartości NDN obowiązują równocześnie dla dwóch wskaźników: równoważnych poziomów odniesionych do 8-godzinnego dnia pracy (lub tygodnia pracy w przypadku nierównomiernej ekspozycji) oraz poziomów maksymalnych w pasmach tercjowych 10 ÷ 40 kHz. Dokumentacja formułuje również bardziej rygorystyczne wartości dla grup szczególnie wrażliwych (kobiet w ciąży oraz młodocianych), obniżając progi dla wartości równoważnych, przy jednoczesnym utrzymaniu wartości maksymalnych na poziomach zbliżonych lub nieznacznie niższych.

Ważnym elementem dokumentacji jest przegląd rzeczywistych poziomów ciśnienia akustycznego zmierzonych w krajowych zakładach pracy. Zestawiono rozpiętości poziomów tercjowych dla myjek, zgrzewarek, drążarek, narzędzi pneumatycznych, maszyn do obróbki oraz maszyn włókienniczych, a także w otoczeniu urządzeń do odstraszania gryzoni.

Analiza wyników prowadzi do wniosku, że przekroczenia wartości NDN (8-godzinne) występują najczęściej i niemal wyłącznie w paśmie do 40 kHz, przy czym największe przekroczenia występują zwykle w zakresie 10 ÷ 20 kHz. Powyżej 50 kHz przekroczenia zarówno wartości równoważnych, jak i maksymalnych zasadniczo nie są notowane, natomiast wartości maksymalne mogą być przekraczane przy technologicznych urządzeniach ultradźwiękowych oraz sporadycznie przy narzędziach pneumatycznych i maszynach włókienniczych, nadal jednak w granicach do 40 kHz.

Dane te uzasadniają decyzję o zawężeniu formalnej oceny do zakresu 10 ÷ 40 kHz oraz odwołują się

do rzeczywistych ograniczeń ówczesnej aparatury pomiarowej. Dokumentacja wprowadza również zagadnienie badań profilaktycznych (wstępnych, okresowych, kontrolnych) dla osób narażonych na hałas ultradźwiękowy, wskazując narządy krytyczne (słuch, układ nerwowy; postulowane jest także rozszerzenie o układ przedsionkowy) oraz proponując ujednolicenie ich okresowości z przepisami dotyczącymi hałasu słyszalnego.

W dokumentacji zaproponowano:

- przyjęcie jako podstawy oceny narażenia na hałas ultradźwiękowy równoważnych poziomów ciśnienia akustycznego odniesionych do 8-godzinnego dnia pracy lub tygodnia pracy oraz maksymalnych poziomów ciśnienia akustycznego, określonych w pasmach tercjowych,
- ograniczenie zakresu oceny do pasm tercjowych o częstotliwościach środkowych z przedziału 10 ÷ 40 kHz,
- utrzymanie w tych pasmach tercjowych dotychczasowych wartości dopuszczalnych ze względu na ochronę zdrowia (NDN), w tym również w odniesieniu do stanowisk pracy grup pracowników o szczególnej wrażliwości, takich jak kobiety w ciąży oraz osoby młodociane.

WARTOŚCI DOPUSZCZALNE HAŁASU ULTRADŹWIĘKOWEGO

Aktualnie w Polsce oceny hałasu ultradźwiękowego dokonuje się na podstawie rozporządzenia Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286). W rozporządzeniu tym określono dopuszczalne wartości poziomu ciśnienia akustycznego na stanowiskach pracy, ustalone dla poszczególnych pasm tercjowych w zakresie częstotliwości 10 ÷ 40 kHz (tab. 2). Podano je w postaci:

- dopuszczalnego, dla każdego pasma tercjowego, poziomu ciśnienia akustycznego odniesionego do 8-godzinnego dnia pracy lub tygodnia pracy ($L_{dop,8h}$ lub $L_{dop,w}$),
- dopuszczalnego, dla każdego pasma tercjowego, maksymalnego poziomu ciśnienia akustycznego ($L_{dop,max}$).

W odniesieniu do prac wzbronionych kobietom i młodocianym obowiązują następujące akty prawne:

1. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 3 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu prac uciążliwych, niebezpiecznych lub szkodliwych dla zdrowia kobiet w ciąży i kobiet karmiących dziecko piersią.
2. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 19 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu prac wzbronionych młodocianym i warunków ich zatrudniania przy niektórych z tych prac.

Wartości dopuszczalne hałasu ultradźwiękowego w przypadku zawodowego narażenia kobiet w ciąży przedstawiono w tabeli 3, natomiast w przypadku zawodowego narażenia osób młodocianych – w tabeli 4.

Tabela 2. Wartości dopuszczalne hałasu ultradźwiękowego, ustalone ze względu na ochronę zdrowia pracowników
Table 2. Occupational exposure limits for ultrasonic noise established to protect workers' health

Częstotliwość środkowa pasm tercjowych, kHz	Dopuszczalny poziom ciśnienia akustycznego odniesiony do 8-godzinnego dnia pracy lub tygodnia pracy, $L_{dop,8h}$ lub $L_{dop,w}$, dB	Dopuszczalny maksymalny poziom ciśnienia akustycznego, $L_{dop,max}$, dB
10; 12,5; 16	80	100
20	90	110
25	105	125
31,5; 40,	110	130

Tabela 3. Wartości dopuszczalne hałasu ultradźwiękowego w odniesieniu do kobiet ciężarnych
Table 3. Permissible levels of ultrasonic noise under occupational exposure for pregnant women

Częstotliwość środkowa pasm tercjowych, kHz	Dopuszczalny poziom ciśnienia akustycznego odniesiony do 8-godzinnego dnia pracy lub tygodnia pracy, $L_{dop,8h}$ lub $L_{dop,w}$, dB	Dopuszczalny maksymalny poziom ciśnienia akustycznego, $L_{dop,max}$, dB
10; 12,5; 16	75	100
20	85	110
25	100	125
31,5; 40,	105	130

Tabela 4. Wartości dopuszczalne hałasu ultradźwiękowego w odniesieniu do osób młodocianych
Table 4. Permissible levels of ultrasonic noise under occupational exposure for young workers

Częstotliwość środkowa pasm tercjowych, kHz	Dopuszczalny poziom ciśnienia akustycznego odniesiony do 8-godzinnego dnia pracy lub tygodnia pracy, $L_{dop,8h}$ lub $L_{dop,w}$, dB	Dopuszczalny maksymalny poziom ciśnienia akustycznego, $L_{dop,max}$, dB
10; 12,5; 16	75	100
20	85	110
25	100	125
31,5; 40,	105	130

Z przeglądu przepisów dotyczących wartości dopuszczalnych wynika, że niewiele krajów posiada odrębne, obowiązujące przepisy prawne regulujące ekspozycję na ultradźwięki w środowisku pracy; najczęściej przyjmowane są one w formie zaleceń lub norm instytucji bhp, opartych na międzynarodowych wytycznych (tab. 5.). Historycznie kluczową rolę odegrały tymczasowe wytyczne International Radiation Protection Association (IRPA) z 1984 r., które zalecały dla ekspozycji zawodowej wartość 110 dB SPL dla częstotliwości powyżej 20 kHz oraz znacznie niższy próg 75 dB SPL dla pasma 20 kHz, co wiązano z możliwością odczuwania ultradźwięków na granicy słyszalności człowieka.

Wiele państw, w tym Polska, Francja, Wielka Brytania i Niemcy, przyjęło te wytyczne lub bardzo zbliżone wartości jako podstawę krajowych rekomendacji. Jednocześnie Niemcy, Francja i Wielka Brytania nie wprowadziły odrębnych limitów ekspozycji, zalecając opieranie się na danych literaturowych oraz standardach międzynarodowych. W Niemczech zwraca się ponadto uwagę na brak jednoznacznych kryteriów ochronnych dla częstotliwości powyżej 8 kHz, co wiąże się z ograniczoną liczbą dostępnych badań.

Z kolei Stany Zjednoczone i Kanada opracowały własne wytyczne. ACGIH (USA) początkowo przyjmował poziomy podobne do zaleceń IRPA (105 ÷ 115 dB powyżej 20 kHz), jednak nowsze rekomendacje podwyższyły dopuszczalne wartości o 30 dB (do 140 ÷ 145 dB SPL w pasmach ultradźwiękowych 25 ÷ 100 kHz), pod warunkiem braku kontaktu ultradźwięków z ciałem, co wynika z oceny, że wcześniejsze limity były nadmiernie rygorystyczne. Natomiast Health Canada utrzymała bardziej konserwatywne podejście, określając dopuszczalne poziomy na 75 dB dla pasma 16 ÷ 20 kHz oraz 110 dB dla częstotliwości powyżej 20 kHz.

Istotnym argumentem przemawiającym za aktualizacją polskich przepisów jest fakt, że krajowe limity różnią się znacząco od zaleceń uznanych instytucji międzynarodowych. W niektórych przypadkach są mniej restrykcyjne, w innych bardziej, co wskazuje na brak spójnego standardu. Przykładowo IRPA (1984) dla ekspozycji zawodowej rekomendowała maksymalny poziom 75 dB w paśmie 20 kHz, argumentując, że dolna część tego pasma może być słyszalna dla młodych pracowników. Health Canada w kodeksie bezpieczeństwa z 1991 r. przyjęła wartość 75 dB jako dopuszczalny poziom dla 8-godzinnej ekspozycji przy 20 kHz, zaostrzając tym samym wcześniejszy limit wynoszący 110 dB. Zmianę tę uzasadniano faktem, że częstotliwości z zakresu ok. 16 ÷ 20 kHz znajdują się na granicy słyszalności, a nawet częściowa percepcja ultradźwięków może powodować dyskomfort, dlatego limit powinien być zbliżony do progu słyszenia osób najbardziej wrażliwych. Na tym tle polska norma wynosząca 90 dB dla 20 kHz wydaje się stosunkowo wysoka, przewyższając zalecenia IRPA i Kanady o 15 dB. Z kolei amerykańskie wytyczne ACGIH (Threshold Limit Values) przez długi czas dopuszczały znacznie łagodniejsze kryterium w tym paśmie – 105 dB przy 20 kHz dla ekspozycji ciągłej.

Tabela 5. Porównanie dopuszczalnych poziomów ultradźwięków w środowisku pracy w wybranych krajach
Table 5. Comparative permissible levels of ultrasonic noise in occupational settings in selected countries

Kraj	Przepisy	Dopuszczalne wartości ekspozycji	Uwagi	Źródło / podstawa
Stany Zjednoczone (USA)	brak odrębnych przepisów federalnych; stosowane są zalecenia ACGIH (TLV). OSHA nie określa osobnych limitów dla ultradźwięków, ale odwołuje się do wartości TLV	10 ÷ 20 kHz: 105 dB (wartość szczytowa; TWA 8h ~88 ÷ 94 dB) >20 kHz: 115 dB (wartość szczytowa przy potencjalnym kontakcie ciała z medium; 145 dB jeśli brak sprzężenia ultradźwięków z ciałem)	wyższe poziomy mogą wywołać subiektywne efekty (np. dyskomfort)	ACGIH TLVs (2024); OSHA Technical Manual (wzmianka o TLV)
Kanada	wytyczne rządowe (Safety Code 24, Health Canada, 1991); brak oddzielnej regulacji prawnej	16 ÷ 20 kHz: 75 dB (1/3-oktawowe pasma 16 kHz i 20 kHz) 25 ÷ 50 kHz: 110 dB (pasma 25, 31,5, 40, 50 kHz)	limity niezależne od czasu ekspozycji; można przekroczyć tylko przy ochronnikach słuchu redukujących poziom do limitu	Health Canada – Guidelines for Safe Use of Ultrasound: Part II (Safety Code 24)
Francja	brak osobnych przepisów ustawowych; zalecenia INRS oparte na wytycznych IRPA 1984	8 ÷ 20 kHz: 75 dB (1/3-oktawowe pasma 8 kHz, 10 kHz, 12,5 kHz, 16 kHz, 20 kHz) 20 ÷ 50 kHz: 110 dB (1/3-oktawowe pasma 25 kHz, 31,5 kHz, 40 kHz, 50 kHz)	limity dla ekspozycji 8-godzinnej; przy krótszych ekspozycjach dopuszcza się korektę +3 do +9 dB	INRS – rekomendacje bhp (2006); IRPA/INIRC 1984 (wytyczne tymczasowe)
Niemcy	brak oficjalnych norm; wytyczna techniczna VDI 3766:2012	brak ustalonych krajowych wartości; stosuje się zalecenia międzynarodowe (IRPA 1984: 75 dB przy 20 kHz, 110 dB dla >20 kHz)	brak kryteriów oceny powyżej 8 kHz z powodu niewystarczających danych	VDI 3766:2012 (wytyczne inżynierskie); publikacje DGUV/IFA
Wielka Brytania (UK)	brak specyficznych limitów; obowiązują ogólne przepisy dot. hałasu w pracy (nie uwzględniające eksplicite >20 kHz); HSE i PHE zalecają kierowanie się wytycznymi IRPA/WHO	brak własnych norm; zaleca się nieprzekraczanie 75 ÷ 85 dB (10 ÷ 20 kHz) i 105 ÷ 110 dB (>20 kHz)	poziomy uznane międzynarodowo za bezpieczne, aby zapobiec uciążliwości i efektom subiektywnym	HSE Research Report CRR 343 (2001); wytyczne WHO/IRPA 1984
Japonia	wytyczne rządowe (Ministerstwo Pracy 1971); aktualne normy oparte na tych wczesnych ustaleniach	8 ÷ 16 kHz: 90 dB (1/3-oktawowe pasma 8 kHz, 10 kHz, 12,5 kHz, 16 kHz) ≥20 kHz: 110 dB (1/3-oktawowe pasma 20 kHz, 25 kHz, 31,5 kHz, 40 kHz, 50 kHz)	limity zapobiegają dolegliwościom subiektywnym i efektom fizjologicznym	Normy Japonii (1971) – za: INRS/Health Canada
Rosja (d. ZSRR)	normy higieniczne z 1975 r.; współcześnie prawdopodobnie nadal stosowane	12,5 kHz: 75 dB 16 kHz: 85 dB 20 ÷ 50 kHz: 110 dB (1/3-oktawowe pasma)	normy rygorystyczne w okolicy granicy słyszalności, związane z higieną pracy	Normy ZSRR (1975) – za: publ. IRPA/Health Canada
Szwecja	zalecenia państwowe (Arbetarskyddsstyrelsen, ok. 1978); niewiążące prawnie	16 kHz: brak oficjalnego limitu 20 kHz: 105 dB 25 kHz: 110 dB 31,5 ÷ 50 kHz: 115 dB	wartości zbliżone do późniejszych wytycznych ACGIH; bardziej liberalne niż IRPA przy 20 kHz	Rekomendacje Szwecji (1978) – za: INRS/OSHA

Różnice w dopuszczalnych poziomach ultradźwiękowych wynikają z odmiennej interpretacji danych. ACGIH uznała, że najniższe częstotliwości ultradźwiękowe (ok. 20 kHz) powinny podlegać tym samym zasadom co zwykły hałas wysokoczęstotliwościowy, stąd przyjęto pułap 105 dB, zbliżony do ochrony słuchu przed dźwiękami słyszalnymi. Jeszcze dalej posunęła się w latach 80.–90. amerykańska Occupational Safety and Health Administration (OSHA), która przez pewien czas zezwalała na dodatkowe podniesienie dopuszczalnego poziomu ultradźwięków o 30 dB, pod warunkiem braku obecności składowych słyszalnych. W praktyce oznaczało to akceptację poziomów rzędu ok. 135 dB zamiast 105 dB dla czysto ultradźwiękowego hałasu. Tak liberalne podejście spotkało się jednak z krytyką i obecnie zostało zastąpione bardziej ostrożnymi wytycznymi. Niemniej jednak powyższe przykłady wskazują, że rozpiętość dopuszczalnych poziomów dla 20 kHz w różnych przepisach i zaleceniach mieści się w zakresie 75 ÷ 105 dB.

WPŁYW HAŁASU ULTRADŹWIĘKOWEGO NA ORGANIZM CZŁOWIEKA W ŚWIETLE NAJNOWSZYCH BADAŃ

Skutki słuchowe

Współczesne badania nad wpływem hałasu ultradźwiękowego w powietrzu na narząd słuchu koncentrują się głównie na ocenie przejściowego (TTS) i trwałego (PTS) przesunięcia progów słyszenia. Szczególną rolę odgrywa audiometria wysokoczęstotliwościowa, rozszerzona poza standardowy zakres. W raporcie przeglądowym dla brytyjskiego Health and Safety Executive (HSE), (*Lawton* 2001) podkreślono, że dla dźwięków o bardzo wysokich częstotliwościach (VHF, ang. *very high frequencies*) i ultradźwięków kluczowe jest uwzględnienie zarówno progu percepcji, jak i możliwych skutków audiologicznych w kategoriach zmian progowych, ze szczególnym naciskiem na pasma powyżej 8 kHz.

Badania terenowe prowadzone w ostatnich dwóch dekadach wskazują, że pracownicy obsługujący urządzenia emitujące ultradźwięki mogą doświadczać pogorszenia słuchu w zakresie wyższych częstotliwości słyszalnych. *Macca* i in. (2015) stwierdzili istotne podwyższenie progów słuchu w zakresie 10 ÷ 14 kHz u 24 pracowników narażonych na ultradźwięki w środowisku przemysłowym, w porównaniu do grupy kontrolnej liczącej 148 osób nienarażonych. Różnica ta utrzymywała się nawet po uwzględnieniu wpływu wieku i typowego hałasu.

Również *Mehrparvar* i in. (2014) oraz nowsze badania przeprowadzone przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi wykazały u osób narażonych na ultradźwięki obniżoną sprawność ślimaka. W badaniach przeprowadzono kompleksową ocenę stanu słuchu operatorów technologicznych urządzeń ultradźwiękowych, porównując wyniki z starannie dobraną grupą kontrolną narażoną wyłącznie na hałas słyszalny o porównywalnym poziomie ekspozycji dobowej (*Dudarewicz* i in. 2022). Autorzy łączyli standardową audiometrię tonalną z audiometrią wysokoczęstotliwościową oraz rejestracją emisji otoakustycznych produktów zniekształceń (DPOAE, ang. *distortion-product otoacoustic emissions*) i przejściowo wywołanych emisji otoakustycznych (TEOAE, ang. *transient-evoked otoacoustic emissions*). Dodatkowo stosowano kwestionariusz *Modified Amsterdam Inventory for Auditory Disability and Handicap* (mAIADH) oraz wykonywano pomiary narażenia akustycznego w pasmach tercjowych 10 ÷ 40 kHz i w paśmie słyszalnym zgodnie z ujednoliconymi procedurami (PN-Z-01339, PN-EN ISO 9612). Środowiska pracy obejmowały głównie procesy zgrzewania i mycia ultradźwiękowego. W znacznej części stanowisk stwierdzono przekroczenie dopuszczalnych wartości hałasu ultradźwiękowego, podczas gdy poziomy hałasu słyszalnego utrzymywały się na umiarkowanym poziomie. W porównaniu z grupą kontrolną nie stwierdzono różnic w progach słyszenia do ok. 3 kHz, natomiast w zakresie wyższych częstotliwości (4 ÷ 14 kHz) operatorzy systematycznie wykazywali gorszą czułość słuchu. Wyniki te potwierdziły również pomiary DPOAE i TEOAE, przy czym różnice między grupami były bardziej wyraźne w przypadku audiometrii wysokoczęstotliwościowej rozszerzonej (EHFA, ang. *extended high-frequency audiometry*) oraz DPOAE. Subiektywna samoocena funkcji słuchowych wskazywała na nieco większe trudności w rozróżnianiu dźwięków, lokalizacji źródeł oraz rozumieniu mowy, szczególnie w warunkach hałasu. Autorzy podkreślają jednocześnie trudność w rozdzieleniu wpływu składowych słyszalnych i ultradźwiękowych w łącznej dawce hałasu oraz ograniczenia wynikające z doboru i charakterystyki grup porównawczych.

W pilotażowym badaniu przeprowadzonym przez IMP oceniano stan słuchu 25 operatorów zgrzewarek ultradźwiękowych, którzy byli narażeni przez 2 ÷ 13 lat na hałas impulsowy o komponentach w zakresie 10 ÷ 40 kHz. Uzyskane progi audiometryczne porównano z wartościami przewidywanymi przez normę ISO 1999:1990 dla hałasu słyszalnego (*Pawlaczyk-Łuszczyńska* i in. 2007). Pomiar ekspozycji (1/3-oktawy w zakresie 10 ÷ 80 kHz, mikrofon przy uchu) wykazał częste przekroczenia polskich wartości dopuszczalnych dla hałasu ultradźwiękowego. Po uwzględnieniu efektywnego czasu pracy nadmierne poziomy odnotowano na 60% stanowisk. Poziomy ekspozycji $L_{EX,8h}$ mieściły się w szerokim zakresie wartości przy medianie wynoszącej ok. 82 dB. Często obserwowano przekroczenia 85 dB, szczególnie przy urządzeniach ~20 kHz. Mimo tak scharakteryzowanej ekspozycji nie stwierdzono istotnego postępu ubytku słuchu w standardowej audiometrii tonalnej (0,25 ÷ 8 kHz) w okresie obserwacji sięgającym ok. 7 lat.

Rzeczywiste progi w paśmie 2 ÷ 6 kHz były zgodne z teoretycznymi oszacowaniami według normy ISO 1999:1990, co sugeruje, że model przewidujący skutki hałasu słyszalnego może być użyteczny także przy prognozowaniu trwałych przesunięć progu słuchu w przypadku ekspozycji obejmującej komponentę ultradźwiękową.

W kolejnych badaniach przeprowadzonych przez IMP porównano progi słyszenia 90 pracowników narażonych na hałas zgrzewarek ultradźwiękowych, obejmujący zarówno komponent ultradźwiękowy, jak i słyszalny, z grupą referencyjną 156 osób eksponowanych wyłącznie na hałas słyszalny o zbliżonych poziomach $L_{EX,8h}$ (*Dudarewicz* i in. 2017). W ramach badań wykonano pomiary hałasu (1/3-oktawy do 40 kHz) oraz audiometrię tonalną w zakresie standardowym i rozszerzonym (do 16 kHz). Mimo częstych przekroczeń dopuszczalnych wartości hałasu ultradźwiękowego na stanowiskach pracy, nie odnotowano różnic w progach słyszenia w zakresie 0,5 ÷ 6 kHz między grupami. Natomiast w zakresie wysokich częstotliwości (8 ÷ 12,5 kHz) u pracowników narażonych na hałas z komponentą ultradźwiękową stwierdzono istotnie wyższe (gorsze) progi słyszenia, co autorzy tłumaczą odmiennym składem widmowym ekspozycji.

W innych badaniach dotyczących zmian słuchowych i pozasłuchowych u lekarzy dentystów, przeprowadzonych bezpośrednio po godzinnej pracy ze skalerami ultradźwiękowymi, zastosowano audiometrię tonalną (PTA, ang. *pure-tone audiometry*), tympanometrię z odruchem strzemiączkowym oraz emisje otoakustyczne (OAE, ang. *otoacoustic emissions*), (*Chopra* i in. 2016). Autorzy wykazali spójny wzorzec czasowego upośledzenia funkcji narządu słuchu, obejmujący wzrost progów słyszenia w PTA, podwyższenie progów odruchu strzemiączkowego, zmianę ciśnień w uchu środkowym oraz istotne obniżenie amplitud OAE. Wyniki te łącznie wskazują na rozwój przejściowego przesunięcia progu (TTS) z towarzyszącą dysfunkcją komórek rzęsatych ślimaka. Efekty te były asymetryczne, częściej bardziej wyraźne w uchu lewym, i współwystępowały z objawami pozasłuchowymi typowymi dla reakcji stresowej na hałas, takimi jak szum w uszach, ból ucha, znużenie mięśni rąk, drażliwość oraz subiektywne pogorszenie komfortu. W dyskusji podkreślono biologiczne mechanizmy, dzięki którym powtarzające się TTS oraz zmiany w OAE mogą kumulować się w czasie, zwiększając ryzyko rozwoju trwałego uszkodzenia słuchu (PTS). Zwrócono również uwagę na znaczenie czynników modyfikujących, takich jak wiek, podatność osobnicza, organizacja pracy oraz utrzymanie sprzętu. Autorzy zalecali włączenie personelu stomatologicznego do programów ochrony słuchu, stosowanie indywidualnych ochronników słuchu, ograniczanie łącznego czasu ekspozycji oraz regularne monitorowanie słuchu, przy czym szczególnie podkreślono zastosowanie OAE jako wskaźnika wczesnych zmian. Jednocześnie zaznaczono potrzebę dalszych badań nad długoterminowymi skutkami ekspozycji na hałas z komponentami ultradźwiękowymi w praktyce stomatologicznej.

W badaniach prowadzonych w CIOP-PIB (*Radosz* 2025) podjęto próbę oceny krótkoterminowych skutków narażenia na hałas ultradźwiękowy zarówno dla słuchu, jak i funkcji poznawczych, wykorzystując kontrolowane, mobilne stanowisko badawcze odtwarzające warunki pracy. U 20 młodych dorosłych, spełniających kryteria prawidłowego słuchu, wykonano audiometrię tonalną w zakresie standardowym oraz rozszerzonym (8 ÷ 16 kHz) zarówno przed, jak i po godzinnej ekspozycji na sygnał emitowany przez myjkę ultradźwiękową. Ekspozycję przeprowadzono najpierw na poziomie odpowiadającym aktualnym wartościom dopuszczalnym, a następnie 5 dB poniżej tego progu. Widmo słyszalne zostało odfiltrowane w celu wyizolowania wpływu składowych ultradźwiękowych. Równolegle, podczas ekspozycji, przeprowadzono testy psychologiczne Abilitest, oceniające czas reakcji prostej i selektywnej uwagi. Badanie wykazało istotne statystycznie czasowe przesunięcia progów słyszenia przy ekspozycji na poziomie dopuszczalnym (NDN) – obustronnie w 8 kHz i 16 kHz (średnio ok. 3,8 dB i 5,8 dB), przy braku istotnych zmian po obniżeniu poziomu o 5 dB, co wskazuje na istnienie progu dawki-odpowiedzi w zakresie wysokich częstotliwości. Jednocześnie odnotowano spowolnienie odpowiedzi o ok. 20% w zadaniu reakcji prostej i o ok. 13% w zadaniu selektywnej uwagi, co potwierdza negatywny wpływ ultradźwięków na sprawność poznawczo-psychomotoryczną w trakcie narażenia.

Skutki termiczne

Ultradźwięki przenoszą energię mechaniczną, która podczas absorpcji w tkankach może przekształcać

się w ciepło. Z punktu widzenia bezpieczeństwa pracy, głównym zagrożeniem termicznym jest ekspozycja na ultradźwięki o ekstremalnie dużych natężeniach. Badania wykazały, że fale ultradźwiękowe w powietrzu o poziomie przekraczającym ok. 155 dB mogą powodować nadmierne nagrzewanie ciała, prowadzące do ostrych uszkodzeń tkanek, takich jak oparzenia czy uszkodzenia skóry. Już przy poziomach rzędu 140 ÷ 150 dB u ludzi obserwowano wibracje włosków w przewodzie słuchowym i nosie oraz miejscowy wzrost temperatury skóry. Tak wysokie natężenia są jednak skrajnie rzadkie w typowych warunkach – występują właściwie tylko bezpośrednio przy bardzo silnych źródłach ultradźwięków. Co istotne, mniej niż 1% energii ultradźwięków w powietrzu przenika w głąb nieosłoniętej skóry, podczas gdy reszta jest odbijana. Oznacza to, że ciało ludzkie jest stosunkowo mało podatne na pochłanianie energii ultradźwiękowej z powietrza, w przeciwieństwie do sytuacji, gdy ultradźwięki są wprowadzane bezpośrednio do tkanek, na przykład poprzez głowicę ultradźwiękową w fizykoterapii *(Moyano i in.* 2022*; Pawlaczyk-Łuszczyńska, Dudarewicz* 2020).

Od czasu ustalenia wstępnych wytycznych IRPA w 1984 r. nie pojawiły się nowe dane sugerujące ryzyko efektu cieplnego przy niższych poziomach ultradźwięków. Współczesne badania nad efektami termicznymi narażenia na hałas ultradźwiękowy wskazują, że wzrost temperatury w tkankach jest konsekwencją absorpcji energii fal o wysokiej częstotliwości, przy czym intensywność oraz lokalizacja tego zjawiska zależą zarówno od częstotliwości, jak i od warunków propagacji. W zakresie niskich ultradźwięków (20 ÷ 100 kHz), typowym dla urządzeń przemysłowych, energia akustyczna jest pochłaniana głównie w warstwach powierzchniowych, co prowadzi do miejscowego wzrostu temperatury skóry oraz struktur podskórnych *(Ahmadi* i in. 2012). Autorzy podkreślają, że w warunkach zawodowych, mimo znacznie niższych poziomów mocy niż w zastosowaniach terapeutycznych, miejscowe efekty cieplne mogą występować przy długotrwałej ekspozycji w bezpośrednim kontakcie z elementami generującymi ultradźwięki, szczególnie przy niewłaściwym ekranowaniu lub braku kontroli temperatury urządzenia.

Obowiązujące normy bezpieczeństwa pozostają ostrożne. Na przykład Health Canada (Canada 2018) oraz Health Protection Agency (HPA) zalecają, aby poziomy ciśnienia akustycznego ultradźwięków nie przekraczały wartości, przy których mogłoby dojść do podniesienia temperatury tkanek powyżej norm fizjologicznych. Przyjmuje się, że wzrost temperatury tkanki do 41°C utrzymany przez 5 min lub dłużej stwarza istotne ryzyko uszkodzeń, takich jak przegrzanie komórek (*Moyano* i in. 2022). Analizy wskazują, że zapobiega temu ograniczenie maksymalnego poziomu ekspozycji do ok. 137 dB SPL – przy takich wartościach ultradźwięków nie powinno dochodzić do odczuwalnego ogrzewania żadnej części ciała. W typowych środowiskach pracy, takich jak stanowiska z wanienkami ultradźwiękowymi, spawarkami czy urządzeniami czyszczącymi są znacznie niższe od progów wywołujących efekt termiczny. Dotychczas nie odnotowano przypadków oparzeń ani uszkodzeń termicznych u ludzi spowodowanych wyłącznie hałasem ultradźwiękowym w powietrzu; takie skutki mogłyby wystąpić jedynie przy skrajnie wysokich natężeniach, które w normalnych warunkach nie mają miejsca, szczególnie przy przestrzeganiu wartości NDN. Mniej oczywistym efektem termicznym może być odczucie ciepła w uchu lub na twarzy podczas ekspozycji bardzo blisko silnego źródła ultradźwięków, jednak jest to zjawisko krótkotrwałe i lokalne.

Pozostałe skutki

Niektóre badania sugerują, że ultradźwięki poniżej progu słyszenia mogą wywierać mierzalny wpływ na układ nerwowy (*Weichenberger* i in. 2022). W badaniach zastosowano funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI, ang. *functional magnetic resonance imaging*) do oceny aktywności mózgu u osób eksponowanych na ton o częstotliwości 21,5 kHz, zarówno tuż powyżej, jak i nieco poniżej ich indywidualnego progu słyszenia. Zaskakująco, stymulacja poniżej progu, czyli w warunkach braku świadomego odbioru dźwięku, powodowała pobudzenie dolnego zakrętu czołowego, obszaru kory mózgowej związanej z siecią kontroli poznawczej. Nie zaobserwowano istotnej aktywacji kory słuchowej przy bodźcu słyszalnym tuż powyżej progu. Wynik ten interpretowano jako wzrost obciążenia poznawczego – obecność słabego ultradźwięku niesłyszalnego świadomie mogła podprogowo rozpraszać uwagę i wymuszać dodatkowy wysiłek podczas wykonywania zadania wymagającego koncentracji. Choć mechanizmy tych zjawisk wymagają dalszych

badań, implikacja jest istotna: nawet ultradźwięki formalnie niesłyszalne mogą wpływać na organizm (np. w sposób subtelnie zaburzający funkcje poznawcze), co sugeruje, że brak odczucia dźwięku nie gwarantuje braku efektu – istotne spostrzeżenie z perspektywy ustalania wartości NDN.

W badaniach *Macca* i in. (2015) zebrano również dane dotyczące dolegliwości pozasłuchowych. W grupie narażonej na ultradźwięki częściej zgłaszano objawy takie jak astenia czy zawroty głowy, zwykle pod koniec zmiany lub w jej trakcie. Część objawów utrzymywała się przez kilka dni po ekspozycji i nie występowała poza pracą. Autorzy wskazują, że spektrum subiektywnych objawów – zmęczenie, ból głowy, nudności, uczucie pełności w uszach, chwiejność chodu oraz zaburzenia snu – może być nasilane przez współwystępujące składowe słyszalne lub subharmoniczne towarzyszące emisji ultradźwięków.

W ostatnich latach prowadzono badania nad wpływem ultradźwięków na funkcje poznawcze, takie jak koncentracja, uwaga czy ogólna sprawność poznawcza. Wyniki tych badań są w dużej mierze uspokajające – nie wykazano poważnych zaburzeń funkcji poznawczych przy ekspozycjach na poziomach typowych dla środowiska pracy.

Przykładowo, *Fletcher* i in. (2018) przeprowadzili dwa uzupełniające się eksperymenty: w pierwszym badali wpływ dźwięku o bardzo wysokiej częstotliwości słyszalnej (VHFS, ang. *very high-frequency sound*; 17,5 kHz, ok. 90 dB) na samopoczucie i zdolność uwagi, a w drugim – wpływ niesłyszalnego ultradźwięku 20 kHz (~84 dB) w warunkach podwójnie ślepej próby. W pierwszym przypadku część osób zgłaszała objawy (ból głowy, dyskomfort) podczas ekspozycji na słyszalny sygnał VHFS. Natomiast w drugim – gdy bodziec 20 kHz znajdował się poniżej progu słyszenia – nie stwierdzono różnic w wynikach testów uwagi ani w subiektywnym odczuwaniu między grupą eksponowaną a kontrolną. Innymi słowy, niesłyszalny dźwięk nie wywierał istotnego wpływu na sprawność poznawczą ani samopoczucie badanych, co potwierdza wcześniej omówioną hipotezę progu percepcji. Podobnie *Ascone* i in. (2021) w badaniu prowokacyjnym, w którym ochotnicy przez 28 kolejnych nocy byli eksponowani (lub nie, grupa kontrolna) na niesłyszalne ultradźwięki 22,4 kHz <90 dB, nie stwierdzili znaczących różnic w wynikach testów funkcji poznawczych (uwaga, pamięć itp.) między grupami. Autorzy odnotowali co prawda pewne zmiany w obrazowaniu mózgu (MRI) po ekspozycji – zarówno wzrost, jak i spadek objętości istoty szarej w niektórych obszarach – jednak były one niewielkie i trudne do zinterpretowania.

W innym eksperymencie laboratoryjnym oceniono, czy krótkotrwała ekspozycja na ton 40 kHz o poziomie ok. 120 dB SPL w odległości 50 ÷ 60 cm, generowany przez skalibrowaną dziewięcioelementową macierz przetworników, wpływa na sprawność funkcji poznawczych młodych dorosłych (*Di Battista* i in. 2022). We wszystkich kluczowych porównaniach uzyskano jednoznaczne dowody na brak wpływu ekspozycji na funkcje poznawcze – ani trafność, ani czasy reakcji nie różniły się między grupą eksponowaną na ultradźwięki a grupą kontrolną. Uczestnicy nie potrafili również wiarygodnie określić momentu obecności bodźca, co dodatkowo przeczy hipotezie o doraźnym pogorszeniu koncentracji lub uwagi w wyniku eskpozycji na ultradźwięki. Przy poziomach rzędu 120 dB SPL i ekspozycjach do ok. 30 ÷ 45 min nie stwierdzono mierzalnego spadku wydajności w zadaniach wymagających reakcji i utrzymania uwagi, choć autorzy podkreślają potrzebę dalszych badań w innych populacjach i scenariuszach.

PROPOZYCJE NOWYCH WARTOŚCI DOPUSZCZALNYCH HAŁASU ULTRADŹWIĘKOWEGO

Mając na uwadze wyniki dotychczasowych badań i analiz własnych oraz doniesienia literatury przedmiotu, a także uwzględniając możliwości techniczne realizacji pomiarów, zaproponowano:

- utrzymanie jako podstawy oceny narażenia na hałas ultradźwiękowy równoważnych poziomów ciśnienia akustycznego odnoszonych do 8-godzinnego dnia pracy lub tygodnia pracy oraz maksymalnych poziomów ciśnienia akustycznego, określonych w pasmach tercjowych (10 ÷ 40 kHz);
- utrzymanie metody oceny narażenia na hałas ultradźwiękowy zgodnie z normą PN-Z-01339:2020;
- zmianę dotychczasowych wartości dopuszczalnych w celu lepszej ochrony zdrowia (NDN) – w szczególności w pasmach 1/3 oktawowych o częstotliwości środkowej 20 kHz);

- wprowadzenie progów działania analogicznych do tych stosowanych w zakresie hałasu słyszalnego (Rozporządzenie Ministra Gospodarki i Pracy z dnia 5 sierpnia 2005 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy pracach związanych z narażeniem na hałas lub drgania mechaniczne);
- zmianę przepisów dotyczących profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 listopada 2020 r., zmieniające przepisy w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie pracy) – z rozszerzeniem zakresu audiometrii tonalnej do 8 ÷16 kHz;
- utrzymanie wartości dopuszczalnych określonych w rozporządzeniu Rady Ministrów z dnia 3 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu prac uciążliwych, niebezpiecznych lub szkodliwych dla zdrowia kobiet w ciąży i karmiących oraz w rozporządzeniu Rady Ministrów z dnia 19 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu prac wzbronionych młodocianym i warunków ich zatrudniania przy niektórych z tych prac.

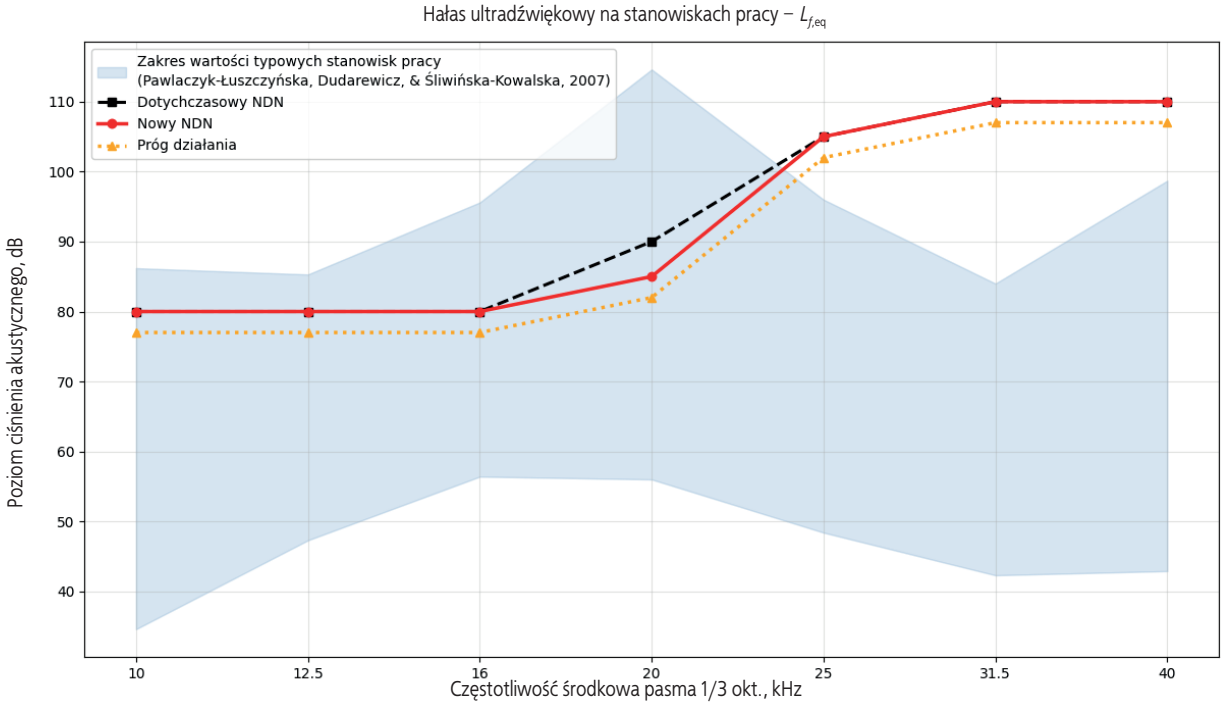
Powyższą propozycję uzasadniają zarówno wyniki eksperymentu laboratoryjnego (Radosz 2025), jak i dane z badań przemysłowych (*Dudarewicz-* i in. 2017; 2022; Macca i in. 2015; *Pawlaczyk-Łuszczyńska* i in. 2007b; 2007a), które potwierdzają, że pasmo tercjowe o częstotliwości środkowej 20 kHz stanowi pasmo o najwyższym ryzyku przekroczeń oraz największej podatności na skutki słuchowe. Propozycje nowych wartości najwyższych dopuszczalnych natężeń oraz progów działania dla hałasu ultradźwiękowego przedstawiono w tabeli 6.

W przeprowadzonym eksperymencie laboratoryjnym, odwzorowującym rzeczywiste warunki pracy operatorów urządzeń ultradźwiękowych, wykazano, że ekspozycja na poziomie odpowiadającym obecnemu limitowi ($L_{20kHz,eq,8h}$ = 90 dB) prowadziła do istotnych statystycznie, tymczasowych przesunięć progu słyszenia (TTS). Obniżenie poziomu ekspozycji o 5 dB eliminuje zmiany progów słyszenia w badanym zakresie (1 ÷ 16 kHz). Dodatkowo zaobserwowano pogorszenie wyników w testach czasu reakcji, co wskazuje, że ekspozycja na hałas ultradźwiękowy na obecnie dopuszczalnym poziomie także na funkcje psychomotoryczne. Równolegle dane środowiskowe z szeroko zakrojonych badań terenowych prowadzonych w zakładach przemysłowych wykazały, że pasmo 20 kHz dominuje w emisji hałasu ultradźwiękowego i najczęściej odpowiada za przekroczenia wartości dopuszczalnych. W pomiarach przeprowadzonych na 233 stanowiskach pracy stwierdzono, że najwyższe poziomy równoważne i maksymalne występują w pasmach tercjowych 10 ÷ 25 kHz (ryc. 1, 2), przy czym szczególny udział mają źródła pracujące w okolicach 20 kHz – przede wszystkim zgrzewarki ultradźwiękowe i maszyny do obróbki tkanin.

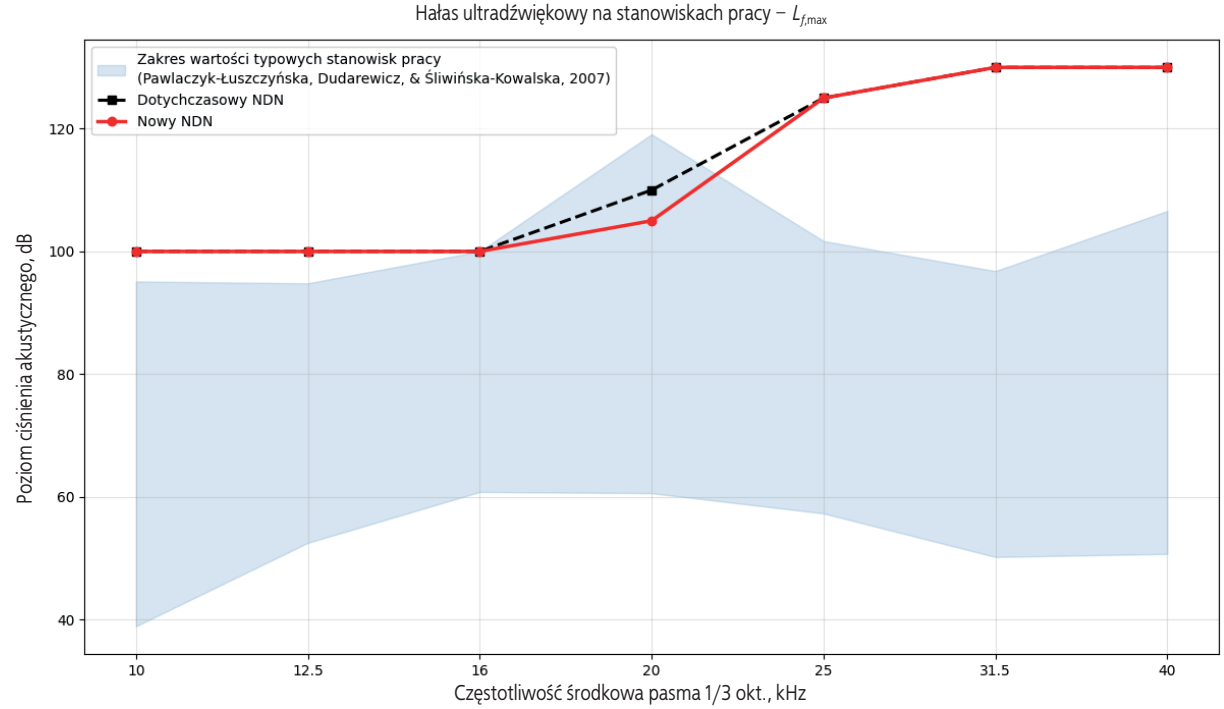
Badania stanu słuchu osób narażonych na hałas ultradźwiękowy potwierdzają, że przy poziomach ekspozycji zbliżonych do obecnych wartości NDN dochodzi do istotnych zmian audiometrycznych. U operatorów urządzeń ultradźwiękowych stwierdzono istotnie wyższe progi słyszenia w zakresie wysokich częstotliwości (4 ÷ 14 kHz) w porównaniu z grupami kontrolnymi, pomimo podobnych poziomów hałasu A-ważonego. Uwzględniając wyniki pomiarów środowiskowych, które wskazują na częste przekroczenia wartości dopuszczalnych w pasmach 10 ÷ 25 kHz, szczególnie w okolicach 20 kHz, profil ten potwierdza ograniczoną skuteczność obowiązującej wartości granicznej.

Tabela 6. Propozycje nowych wartości NDN i progów działania dla hałasu ultradźwiękowego
Table 6. Proposed new MAC (NDN) values and action levels for ultrasonic noise

Środkowa częstotliwość pasma 1/3-okt. (kHz)	Dotychczasowy NDN ($L_{f,eq,8h}$, dB)	Nowy NDN ($L_{f,eq,8h}$, dB)	Dotychczasowy NDN ($L_{f,max}$, dB)	Nowy NDN ($L_{f,max}$, dB)	Próg działania ($L_{f,eq,8h}$ dB)
10; 12,5; 16	80	80	100	100	77
20	90	85	110	105	82
25	105	105	125	125	102
31,5; 40	110	110	130	130	107



Rycina 1. Zakres wartości równoważnego poziomu ciśnienia akustycznego ($L_{f,eq}$), hałasu ultradźwiękowego na typowych stanowiskach pracy w pasmach 1/3-oktawowych o częstotliwościach środkowych 10 ÷ 40 kHz, przedstawiony na tle dotychczasowych i proponowanych wartości NDN oraz progów działania. Opracowanie własne na podstawie danych *Pawlaczyk-Łuszczyńską* i in. (2007)
Figure 1. Range of equivalent sound pressure levels ($L_{f,eq}$) of ultrasonic noise at typical workplace in 1/3-octave bands with centre frequencies from 10 to 40 kHz, presented against the background of current and proposed maximum admissible intensity (MAI) values and action thresholds. Author's own elaboration based on data from *Pawlaczyk-Łuszczyńska* et al. (2007)



Rycina 2. Zakres wartości maksymalnego poziomu ciśnienia akustycznego ($L_{f,max}$), hałasu ultradźwiękowego na typowych stanowiskach pracy w pasmach 1/3-oktawowych o częstotliwościach środkowych 10 ÷ 40 kHz, przedstawiony na tle dotychczasowych i proponowanych wartości NDN oraz progów działania. Opracowanie własne na podstawie danych *Pawlaczyk-Łuszczyńska* i in. 2007)
Figure 2. Range of maximum sound pressure levels ($L_{f,max}$) of ultrasonic noise at typical workplace in 1/3-octave bands with centre frequencies from 10 to 40 kHz, presented against the background of current and proposed maximum admissible intensity (MAI) values and action thresholds. Author's own elaboration based on data from Pawlaczyk-Łuszczyńska et al. (2007)

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2024). The threshold limit values (TLVs) and biological exposure indices (BEIs).

Acton W. I. (1968). A criterion for the prediction of auditory and subjective effects due to airborne noise from ultrasonic sources. Ann. Occup. Hyg. 11(3), 227–234. DOI: 10.1093/annhyg/11.3.227.

Acton W. I. (1974). The effects of industrial airborne ultrasound on humans. Ultrasonics 12(3), 124–128. DOI: 10.1016/0041-624X(74)90069-9.

Acton W. I. (1975). Exposure criteria for industrial ultrasound". Ann. Occup. Hyg. 18(3), 267–268. DOI: 10.1093/annhyg/18.3.267.

Acton W. I. (1983). Exposure to industrial ultrasound: hazards, appraisal and control. J. Soc. Occup. Med. 33(3), 107–113. DOI: 10.1093/occmed/33.3.107.

Acton W. I., Carson M.B. (1967). Auditory and subjective effects of airborne noise from industrial ultrasonic sources. Br. J. Ind. Med. 24(4), 297–304. DOI: 10.1136/oem.24.4.297.

Acton W.I., Carson M.B. (1975). Auditory and subjective effects of airborne ultrasound in laboratory assistants. J. Sound Vibr. 42(2), 227–243. DOI: 10.1016/0022-460X(75)90419-2.

Ahmadi F., McLoughlin I.V. , Chauhan S. i in. (2012). Bioeffects and safety of low-intensity, low-frequency ultrasonic exposure. Prog. Biophys. Mol. Biol. 108(3), 119–138. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2012.01.004.

Ascone L., Kling C., Wieczorek J. i in. (2021). A longitudinal, randomized experimental pilot study to investigate the effects of airborne infrasound on human mental health, cognition, and brain structure. Sci. Rep. 11, 3190. DOI: 10.1038/s41598-021-82203-6.

Ashihara K. (2007). Hearing thresholds for pure tones above 16 kHz. JASA 122(3), EL52–EL57. DOI: 10.1121/1.2761883.

Ashihara K., Kurakata K., Mizunami T. (2006). Hearing threshold for pure tones above 20 kH. Acoust. Sci. Tech. 27(1), 12–19. DOI: 10.1250/ast.27.12.

Di Battista A. (2019). The effect of 40 kHz ultrasonic noise exposure on human hearing. In: Ochman M., Vorlander M., Fels J. (eds.). Proceedings of the 23rd International Congres on Acoustic. Aachen, Germany 9-13.09.2019. DOI: 10.18154/RWTH-CONN-239884.

Chopra A., Thomas B.S., Mohan K. i in. (2016). Auditory and nonauditory effects of ultrasonic scaler use and its role in the development of permanent hearing loss. Oral Health & Preventive Dentistry 14 (6): 493–500. DOI: 10.3290/j.ohpd.a36520.

Cieslak, M., C. Kling C., Wolff A. i in. (2021). Development of a personal ultrasound Eexposimeter for occupational health monitoring. IJERPH 18(24), 13289. DOI: 10.3390/ijerph182413289.

Construction material of the sound conduction system of the human ear (2025). JASA (AIP Publishing).

Dallos P.J., i in. (1966). Even-Order Subharmonics in the Peripheral Auditory System". JASA 40(3), 561–564. DOI: 10.1121/1.1910119.

Dallos P.J., Linnell C.O. 1966. Subharmonic components in cochlear-microphonic potentials. JASA 40(1), 4–11. DOI: 10.1121/1.1910063.

Dudarewicz A., Zaborowski K., Rutkowska-Kaczmarek P. i in. (2017). The Hearing Threshold of Employees Exposed to Noise Generated by the Low-Frequency Ultrasonic Welding Devices. Arch. Acoust. 42(2), 199–205. DOI: 10.1515/aoa-2017-0022.

Dudarewicz A., Zamojska-Daniszewska M., Zaborowski K. i in. (2022). Hearing Status of People Occupationally Exposed to Ultrasonic Noise. IJOMEH 35(3), 309–325. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.01816.

Fletcher M.D., Jones S.L, White P.R. i in. (2018). Effects of very high-frequency sound and ultrasound on humans. Part I: Adverse symptoms after exposure to audible very-high frequency sound. JASA 144(4), 2511. DOI: 10.1121/1.5063819.

Fletcher M.D., Jones S.L, P. R. White P.R. i in. (2018). Effects of Very High-Frequency Sound and Ultrasound on Humans. Part II: A Double-Blind Randomized Provocation Study of Inaudible 20-kHz Ultrasound. JASA 144(4), 2521. DOI: 10.1121/1.5063818.

Fletcher M.D., Lloyd Jones S., White P.R. i in. (2018). Public exposure to ultrasound and very high-frequency sound in air. JASA 144(4), 2554. DOI: 10.1121/1.5063817.

Grzesik J., Pluta E. (1978). Hearing threshold levels in operators of industrial ultrasonic devices. Int. Arch. Occup. Environ. Health 41, 105–115. DOI: 10.1007/BF00378491.

Grzesik J., Pluta E. (1983). High-Frequency Hearing Risk of Operators of Industrial Ultrasonic Devices. Int. Arch. Occup. Environ. Health 53(1), 77–88. DOI: 10.1007/BF00406179.

Grzesik J., Pluta E. (1986a). Dynamics of high frequency hearing loss of operators of industrial ultrasonic devices. Int. Arch. Occup. Environ. Health 57(2), 137–142. DOI: 10.1007/BF00381381.

Grzesik J., Pluta E. (1986b). High-frequency noise-induced hearing loss: a field study on the role of intensity level and accumulated noise dose. Int. Arch. Occup. Environ. Health 57(2), 127–136. DOI: 10.1007/BF00381380.

Health Canada (1991). Guidelines for the safe use of ultrasound: Part II – Industrial and commercial applications (Safety Code 24).

Health Canada (2018). Guidelines for the safe use of utrasound: Part II – Industrial & commercial applications (Safety Code 24).

Health Protection Agency, Independent Advisory Group on Non-Ionising Radiation (2010). Health effects of exposure to ultrasound and infrasound: Report of the Independent

Advisory Group on Non-Jonising Radiation. Chilton, UK: Health Protection Agency report.

HSE (2025). Controlling noise at work – L108.

ICNIRP (2010). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz). Health Phys. 99(6), 818–836.

ICNIRP (2017). ICNIRP Statement on diagnostic devices using non-ionizing radiation: Existing Regulations and Potential Health Risks. Health Phys. 112(3), 305–321.

ICNIRP (2020). Principles for non-ionizing radiation protection. Health Phys. 118(5), 477–482.

ICNIRP (2020). Intended human exposure to non-ionizing radiation for cosmetic purposes. Health Phys.118(5), 562–579.

ICNIRP (2024). Validity of the 1984 interim guidelines on airborne ultrasound and gaps in the current knowledge. Health Phys. 127(2), 326–347. DOI: 10.1097/HP.0000000000001800.

IEC, International Electrotechnical Commission (2013). IEC 61672-1:2013 – Electroacoustics: Sound level meters – Part 1: Specifications.

ILO, International Labour Organization (1977). Protection of workers against noise and vibration in the working environment. Geneva: ILO.

IRPA (1984). Interim guidelines on limits of human exposure to airborne ultrasound. Health Phys. 46(4), 969–974.

ISO, International Organization for Standardization (2013). ISO 1999:2013 – Acoustics: Estimation of noise-induced hearing loss.

Kling C., Schöneweiß R., Wolff A. i in. (2017/2024). Investigations on airborne ultrasound at working places. ICSV24 (London). DOI: 10.25144/23860.

Koch C. (2017). Hearing beyond the limit: Measurement, perception and impact of infrasound and ultrasonic noise. ICBEN 2017.

Lawton B.W. (2001). Damage to human hearing by airborne sound of very high frequency or ultrasonic frequency. HSE Research Report CRR 343.

Leighton T.G. (2016). Are some people suffering as a result of increasing mass exposure of the public to ultrasound in air? Proc. Royal Society A 472(2185), 20150624. DOI: 10.1098/rspa.2015.0624.

Leighton T.G. (2020). Public exposure to airborne ultrasound and very high frequency sound. Acoust. Today 16(3), 17–28.

Macca I., Scapellato M.L., Carrieri M. i in. (2015). High-frequency hearing thresholds: effects of age, occupational ultrasound and noise exposure. Int. Arch. Occup. Environ. Health 88(2), 197–211. DOI: 10.1007/s00420-014-0951-8.

Moyano D.B., Paraiso D.A., González-Lezcano R.A. i in. (2022). Possible effects on health of ultrasound exposure, risk factors in the work environment and occupational safety review. Healthcare 10(3), 423. DOI: 10.3390/healthcare10030423.

Parrack H.O. (1952). Ultrasound and industrial medicine. Ind. Med. Surg. 21(4), 156–164.

Parrack H.O. (1966). Effect of Air-Borne Ultra-sound on Humans. Int. J. Audiol. 5(3), 294–308. DOI: 10.3109/05384916609074198.

Pawlaczyk-Łuszczyńska M., Dudarewicz A., Koton J. i in. (2001). Hałas ultradźwiękowy. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. Podst. Met. Oceny Środow. Pr. 2(28), 55–88.

Pawlaczyk-Łuszczyńska M., Koton J., Śliwińska-Kowalska M. i in. (2001). Verified maximum admissible intensity (MAI) values for the ultrasonic noise in work environment. Med. Pr. 52(3), 221–226.

Pawlaczyk-Łuszczyńska M., Dudarewicz A., Śliwińska-Kowalska M. (2007a). Theoretical predictions and actual hearing threshold levels in workers exposed to ultrasonic noise of impulsive character – a pilot study. JOSE 13(4), 409–418. DOI: 10.1080/10803548.2007.11105098.

Pawlaczyk-Łuszczyńska M., Dudarewicz A., Śliwińska-Kowalska M. (2007b). Źródła ekspozycji zawodowej na hałas ultradźwiękowy – ocena wybranych urządzeń. Med. Pr. 58(2), 105–116.

Pawlaczyk-Luszczynska M., Dudarewicz A., Zamojska-Daniszewska M. i in. (2018). Noise exposure and hearing status among call center operators. Noise Health 20(96), 178–189. DOI: 10.4103/nah.NAH_11_18.

Pawlaczyk-Łuszczyńska M., Dudarewicz A. (2020). Impact of very high-frequency sound and low-frequency ultrasound on people – the current state of the art. IJOMEH 33(4), 389–408. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.01586.

Pleban D., Smagowska B., Radosz J. (2020). Hałas ultradźwiękowy w inżynierii środowiska pracy. Warszawa, CIOP-PIB.

Pleban D., Smagowska, B., Radosz, J. (2021). Assessment of Occupational Risk in the Case of the Ultrasonic Noise Exposure. Arch. Acoust. 46(1), 167–175. https://doi.org/10.24425/aoa.2021.136570 [dostęp: 27.04.2026].

Sensory unpleasantness of high-frequency sounds (2013). Acoustical Science and Technology 34, 26. https://doi.org/10.1250/ast.34.26. [dostęp: 27.04.2026].

Radosz J. (2015). Procedura pomiaru hałasu ultradźwiękowego. Podst. Met. Oceny Środow. Pr. 4(86), 169–190.

Radosz J. (2026). Temporary Hearing Threshold Shifts and Cognitive Effects Induced by Ultrasonic Noise Exposure. Applied Sciences, 16(2), 622. https://doi.org/10.3390/app16020622 [dostęp: 27.04.2026].

Radosz J., Pleban D. (2018). Ultrasonic noise measurements in the work environment. JASA 144(4), 2532.

Rahko A. A., Karma P.H., Rahko K.T. i in. (1988). High-frequency hearing of dental personnel. Community Dent. Oral

Epidemiol. 16, 268–270. DOI: 10.1111/j.1600-0528.1988.tb01771.x.

Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2018, poz. 1286.

Schöneweiß R., Kling C., Koch C. (2020). A laboratory study for occupational safety and health on the structure of airborne ultrasound fields. Acta Acustica 4, 12. DOI: 10.1051/aacus/2020013.

Smagowska B. (2013). An objective and subjective study of noise exposure within 10–40 kHz. Arch. Acoust. 38(4),559–563. DOI: 10.2478/aoa-2013-0066.

Smagowska B. (2013). Ultrasonic noise sources in a work environment. Arch. Acoust. 38(2), 169–176. DOI: 10.2478/aoa-2013-0019.

Smagowska B., Pawlaczyk-Łuszczyńska M. (2013). Effects of ultrasonic noise on the human body – a bibliographic review. JOSE 19(2), 195–202. DOI: 10.1080/10803548.2013.11076978.

Ueda M., Ota A., Takahashi H. (2014). Investigation on high-frequency noise in public space. INTER-NOISE 2014.

Ullisch-Nelken C., Wolff A., Schöneweiß R. i in. (2018). A measurement procedure for the assessment of industrial ultrasonic noise. Acta Acustica United with Acustica, 104(3), 535-546. DOI: 10.3813/AAA.1916.

Weichenberger M., Bug M.U., Brühl R. i in. (2022). Air-Conducted ultrasound below the hearing threshold elicits functional changes in the cognitive control network. PLoS ONE 17(12), e0277727. DOI: 10.1371/journal.pone.0277727.

WHO, World Health Organization (1982). Environmental health criteria 22: Ultrasound. WHO.

World Health Organization Regional Office for Europe (2020). Environmental noise in Europe – 2020.

Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2026, nr 2(128), s. 25–64 DOI: 10.54215/PiMOSP/2.128.2026
Nadesłano: 14.04.2026 r.
Przyjęto do druku: 30.04.2026 r.
https://www.ciop.pl/pimosp_strona PRACA ORYGINALNA

Kwas heptadekafluorooktanosulfonowy – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego[1,2]

Heptadecafluorooctanesulfonic acid – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

AGNIESZKA KLIMECKA
https://orcid.org/0000-0001-8469-9557
agnieszka.klimecka@imp.lodz.pl
DOROTA SZCZĘSNA
https://orcid.org/0000-0003-0959-811X
JOANNA JUREWICZ
https://orcid.org/0000-0001-9645-0134

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS	0,02 mg/m^3
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
Repr. 1B (Ft)	substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, kategoria 1B
Carc. 2	substancja rakotwórcza kategorii 2

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.09.2024 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 25.03.2026 r.

Streszczenie

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

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

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

mógł być stosowany jako filtr mgły olejowej w niedekoracyjnym, twardym chromowaniu(VI) galwanicznym w układach zamkniętych. Ponadto wykazywał zastosowania wynikające z jego właściwości powierzchniowych – stosowano go m.in. do powlekania tekstyliów i papieru, jako składnik wosków oraz jako półprodukt w syntezie innych związków chemicznych. Za podstawę wyprowadzenia wartości NDS przyjęto dawkę 0,15 mg/kg mc./dzień. Dawka ta została uznana za wartość NOAEL dla skutków nienowotworowych w wątrobie oraz toksyczności ogólnoustrojowej u małp narażonych na PFOS drogą pokarmową. Zaproponowano wartość NDS na poziomie 0,02 mg/m^3. PFOS charakteryzuje się bardzo niską prężnością par, dlatego narażenie na ten związek występuje wyłącznie w postaci pyłów lub aerozoli jego roztworów. Nie ma podstaw do ustalenia najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) ani dopuszczalnej wartości w materiale biologicznym (DSB). Ze względu na właściwości oraz działanie PFOS proponuje się przypisanie następujących notacji: „skóra", Repr. 1B (Ft) oraz Carc. 2. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia związane ze zdrowiem oraz bezpieczeństwem i higieną pracy, będące przedmiotem badań w obszarze nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

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

Abstract

Heptadecafluorooctanesulfonic acid (perfluorooctanesulfonic acid, PFOS) is a synthetic organofluorine compound belonging to the group of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). PFOS has a harmonised classification in the European Union under the CLP Regulation and is classified, among others, as a reproductive toxicant, Category 1B, with the hazard statement H360D – may damage the unborn child. In Poland, no occupational exposure limit value (NDS) has been established for PFOS. The research was undertaken due to the harmful effects of this compound on reproduction, as confirmed in the literature, particularly its fetotoxic effects. Until 2025, PFOS could be used as an oil mist filter in non-decorative hard chromium(VI) electroplating in closed systems. In addition, it found applications based on its surface-active properties – it was used, for example, to coat textiles and paper, as a component in waxes, and as an intermediate in the synthesis of other chemical compounds. The basis for deriving the occupational exposure limit value (NDS) was a dose of 0.15 mg/kg bw/day. This dose was considered the NOAEL for non-neoplastic liver effects and systemic toxicity in monkeys following oral exposure to PFOS. An occupational exposure limit (NDS) of 0.02 mg/m^3 was proposed. PFOS is characterised by a low estimated vapour pressure; therefore, exposure to this compound occurs exclusively in the form of dust or aerosols of its solutions. There is no basis for establishing a short-term exposure limit (NDSCh), a ceiling limit value (NDSP), or a biological exposure limit (DSB). Due to its properties and toxicological profile, the following notations are proposed for PFOS: "skin", Repr. 1B (Ft), and Carc. 2. The scope of the article covers issues related to health and occupational safety and hygiene, which are the subject of research in the fields of health sciences and environmental engineering.

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

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

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Kwas heptadekafluorooktanosulfonowy (kwas perfluorooktanosulfonowy, PFOS) jest syntetycznym związkiem fluoroorganicznym należącym do grupy związków per- i polifluoroalkilowych (PFAS). PFAS stanowią związki alifatyczne zawierające w łańcuchu co najmniej sześć atomów węgla, w których wszystkie atomy wodoru zostały zastąpione atomami fluoru, tworząc grupę perfluoroalkilową o ogólnym wzorze C_nF_{2n+1}– (dla PFOS $n = 8$), (*Buck* i in. 2011; PubChem 2024). PFOS występuje w postaci ciała stałego o barwie od białawej do szarej (NTP 2022).

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

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

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

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

PFOS posiada zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej, określoną w tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. L 353 z 31.12.2008 ze zm.). Pod numerem indeksowym 607-624-00-8 ujęto klasyfikację kwasu perfluorooktanosulfonowego oraz jego czterech soli: potasowej, dietanoloamoniowej, amonowej i litowej. Klasyfikację i oznakowanie przedstawiono w tabeli 1, natomiast piktogramy wskazujące rodzaj zagrożenia zaprezentowano na rycinie 1.

Tabela 1. Klasyfikacja i oznakowanie kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP)
Table 1. Classification and labelling of heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) according to Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (CLP)

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

Objaśnienia:

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

GHS08 GHS07 GHS09

Rycina 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)
Figure 1. Pictograms specified in the annex to Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) have a black symbol on a white background with a red border (Regulation of the European Parliament and of the Council No 1272/2008)

Właściwości fizykochemiczne

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

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

- masa molowa 500,1 g/mol
- temperatura topnienia 90°C
- temperatura wrzenia 249°C
- temperatura zapłonu brak danych
- temperatura samozapłonu brak danych
- gęstość (w temp. 20°C) 1,84 g/cm^3 (szacowana)
- gęstość par nasyconych względem powietrza (gęstość powietrza = 1) brak danych
- wartość pH brak danych
- współczynnik podziału oktanol-woda (log K_{ow}) -1,08 (3M Company; 2021); niemożliwy do ustalenia (MAK Commission 2015)
- prężność par: od 3,31·10^{-4} Pa (2,48·10^6 mm Hg) do 0,26 Pa (2,00·10^{-3} mm Hg) w temp. 25°C; 0,087 Pa (6,53·10^{-4} mm Hg) w temp. 20°C (3M Company (2021)
- rozpuszczalność w wodzie (w temp. 24 ÷ 25°C) 680 mg/l
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach 56 mg/l w oktanolu
- lepkość brak danych
- współczynnik załamania światła brak danych
- napięcie powierzchniowe brak danych
- biodegradacja w wodzie niebiodegradowalny (0%; OECD 301C; (MITI-I), 28 dni)
- współczynniki przeliczeniowe (25°C, 1013 hPa): 1 ppm = 20,45 mg/m^3; 1 mg/m^3 = 0,049 ppm.

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

Dane dotyczące prężności par PFOS dostępne w piśmiennictwie nie są spójne – spośród wszystkich właściwości fizykochemicznych to właśnie wartości prężności par wykazują największe rozbieżności. Może to wynikać także z konieczności zastosowania modeli do ich oszacowania, ze względu na trudności w oznaczeniu eksperymentalnym. Na podstawie współczynnika podziału woda-powietrze, wyznaczonego dla PFOS na poziomie < 2·10^{-6} Pa·m^3/mol, związek ten uznano za nielotny w roztworach wodnych. Wynika to z jego zdolności do tworzenia jonów. PFOS jest zatem substancją o bardzo niskiej i prawdopodobnie pomijalnej lotności (OECD 2002).

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

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymywanie

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

$R_hCOF + HF \rightarrow R_fCOF + H_2$ + produkty uboczne (1)

$R_fCOF + H_2O \rightarrow R_fCOOH + HF$ (2)

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

$$R_hSO_2F + HF \rightarrow R_fSO_2F + H_2$$
$$R_fSO_2F + KOH \rightarrow R_fSO_3K + HF$$
$$R_fSO_3K + H_2SO_4 \rightarrow R_fSO_3H + KHSO_4$$

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

$$5\ C_2F_4 + IF_5 + 2\ I_2\ 5\ C_2F_5I$$
$$C_2F_5I + nC_2F_4 \rightarrow C_2F_5(C_2F_4)_nI$$
$$C_2F_5(C_2F_4)_nI\ C_2F_5(C_2F_4)_{n-1}CF_2COOH$$

Substratem do otrzymywania PFOS i jego pochodnych jest fluorek perfluorooktanosulfonylu (POSF). POSF otrzymuje się również w procesie ECF, w którym prąd elektryczny przepuszcza się przez roztwór bezwodnego fluorowodoru oraz organiczny surowiec – fluorek 1-oktanosulfonylu. W procesie atomy wodoru w surowcu organicznym zostają zastąpione atomami fluoru, co prowadzi do powstania wiązań węgiel-fluor. W procesie otrzymuje się 30 ÷ 45% nierozgałęzionego POSF, powstaje również mieszanina produktów ubocznych i zanieczyszczeń, w tym izomerów i homologów – zarówno o wyższych, jak i niższych prostych łańcuchach, fluorków perfluoroalkilowych o rozgałęzionych łańcuchach różnej długości, perfluoroalkanów i eterów o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, a także cykloeterów i innych produktów ubocznych (OECD 2002).

Zastosowanie

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

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

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

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

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

Zakaz nie dotyczył PFOS obecnego w substancjach lub preparatach w stężeniu równym lub mniejszym niż 10 mg/kg (wagowo 0,001%). Drugim warunkiem, aby zakaz nie był stosowany, było stężenie PFOS w półproduktach, wyrobach lub ich częściach na poziomie niższym niż 0,1% masy, obliczanej w stosunku do masy strukturalnie lub mikrostrukturalnie odrębnych części zawierających PFO. W przypadku wyrobów włókienniczych lub innych materiałów powlekanych ograniczenie to nie dotyczyło, jeśli gęstość PFOS wynosiła mniej niż 1 $\mu g/m^2$ powlekanego materiału. Dozwolona była również produkcja i wprowadzanie do obrotu PFOS w pięciu określonych zastosowaniach, pod warunkiem ograniczenia do minimum ilości uwalnianej do środowiska oraz przedstawiania co 4 lata Komisji przez państwa członkowskie sprawozdań z postępów w eliminowaniu PFOS. Dopuszczone zastosowania obejmowały środki zwilżające wykorzystywane w kontrolowanych systemach galwanizacji (do dnia 26 sierpnia 2015 r.), powłoki fotolitograficzne lub antyrefleksyjne stosowane w procesach fotolitograficznych, powłoki fotograficzne do filmów, papieru lub płyt drukowych, filtry mgły olejowej stosowane w niedekoracyjnym twardym chromowaniu(VI) galwanicznym w układach pętli zamkniętej oraz ciecze hydrauliczne wykorzystywane w lotnictwie.

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

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

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

Dla PFOS istniało ograniczenie dotyczące produkcji, wprowadzania do obrotu i stosowania, zawarte w załączniku XVII do rozporządzenia REACH (pozycja 53). Po wprowadzeniu tej substancji do rozporządzenia (WE) nr 850/2004 w 2010 r., ograniczenie zostało usunięte na mocy rozporządzenia Komisji (UE) nr 207/2011 z dnia 2 marca 2011 r., zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do załącznika XVII (pochodne pentabromowe eteru difenylowego i PFOS), (Dz. Urz. L 58 z 3.03.2011).

Narażenie zawodowe

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

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

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

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

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

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

W pracy przeglądowej *Paris-Davila* i in. (2023) zebrano dostępne dane dotyczące zawodów, w których może występować narażenie na związki z grupy PFAS, rodzaju frakcji (pył/aerozol/pary) oraz stężeń tych substancji oznaczanych w powietrzu. PFOS został zidentyfikowany w powietrzu środowiska pracy w następujących obszarach lub pomieszczeniach: sprzedaż detaliczna odzieży, woskowanie nart, produkcja tekstyliów (obejmująca etapy czyszczenia, suszenia, stabilizacji/utwardzania termicznego, umieszczania w zbiorniku z trwałą żywicą hydrofobową oraz powlekania), kontrola jakości tekstyliów, warsztaty tekstylne/włókiennicze, biura w zakładach włókienniczych oraz budynki jednostek straży pożarnej. Czynności związane z suszeniem tekstyliów, utwardzaniem termicznym w zakładach produkujących tekstylia oraz woskowaniem podłóg skutkowały stężeniem PFOS w powietrzu na poziomie od $1 \cdot 10^{-6}$ µg/m^3 do $1 \cdot 10^{-5}$ µg/m^3, najprawdopodobniej w formie aerozolu, choć nie doprecyzowano tego w cytowanej pracy.

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

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

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

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

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

W 1999 r. przeprowadzono biomonitoring wśród pracowników fabryki w mieście Sagamihara w Japonii, zajmującej się przetwarzaniem związków perfluorowanych na produkty ochrony przeciwpożarowej oraz produkty do konserwacji powierzchni. Badaniem objęto 32 pracowników produkcyjnych, którzy regularnie mieli kontakt z tymi związkami, oraz 32 pracowników zarządzających, niezaangażowanych w codzienną pracę produkcyjną. W surowicy krwi obu grup oznaczono stężenia kilku związków perfluorowanych, w tym PFOS. Pobrano również próbki od 30 pracowników zarządzających pracujących w biurach w Tokio. Wśród pracowników produkcyjnych najwyższe zmierzone stężenie PFOS w surowicy krwi wyniosło 0,628 ppm, a średnia arytmetyczna stężeń 0,135 ppm. W przypadku pracowników biurowych najwyższe stężenie wyniosło 0,0967 ppm, a średnia 0,04 ppm. W badaniu nie podano żadnych danych dotyczących wieku pracowników, czasu zatrudnienia ani stężeń PFOS w powietrzu (OECD 2002).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

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

Średnie stężenia PFOS we krwi osób z populacji generalnej w USA wynosiły 10 ÷ 75 µg/l surowicy lub krwi, natomiast najwyższe wartości sięgały 226 µg/l. W Niemczech stężenia szczytowe dochodziły do 131 µg/l (MAK Commission 2015).

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

Tabela 3. Średnie stężenia kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) w surowicy krwi pracowników narażonych na tę substancję lub produkty na jej bazie (OECD 2002)
Table 3. Mean concentrations of heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) in blood serum of workers exposed to this substance or products based on it (OECD 2002)

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

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

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

Wyniki analizy przekrojowej z 2000 r. zostały opracowane zarówno dla wszystkich pracowników łącznie z obu lokalizacji zakładów, jak i oddzielnie dla każdego zakładu, ponieważ populacje z Antwerpii i Decatur różniły się istotnie pod wieloma względami. Pracownicy z Antwerpii, w porównaniu z pracownikami z Decatur, charakteryzowali się niższymi stężeniami PFOS w surowicy (średnio 0,96 ppm), byli młodsi, mieli niższy wskaźnik BMI, krótszy staż pracy, wyższe spożycie alkoholu, wyższe średnie wartości HDL i bilirubiny, niższe średnie wartości triglicerydów, ALP (fosfatazy alkalicznej), GGT (gamma-glutamylotranspeptydazy), AST (aminotransferazy asparaginianowej) i ALT (aminotransferazy alaninowej) oraz wykazywali tendencję do wyższych średnich poziomów hormonów tarczycy. Dane zostały również uszeregowane według statusu produkcji i płci oraz podzielone na kwartyle rozkładu zawartości PFOS w surowicy (najniższy kwartyl obejmował poziomy PFOS w surowicy w zakresie 0,04 ÷ 0,42 ppm, natomiast najwyższy 1,69 ÷ 10,06 ppm; kwartyle te dotyczyły połączonych grup pracowników z obu zakładów). Jednak porównanie wyników utrudniały różnice w stężeniach PFOS między pracownikami z poszczególnych zakładów: przykładowo najwyższy kwartyl dla pracowników z Antwerpii obejmował stężenia PFOS w surowicy w zakresie 1,67 ÷ 6,24 ppm, natomiast dla pracowników z Decatur było to 2,31 ÷ 10,06 ppm. Porównania między kwartylami w obrębie poszczególnych lokalizacji zakładów nie wykazały istotnych różnic w stężeniach hormonów tarczycy, parametrów hematologicznych ani w parametrach moczu. Jedyne nieliczne różnice były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Dotyczyły one poziomu BUN (azotu mocznikowego, ang. *blood urea nitrogen*), który był istotnie wyższy u pracowników produkcyjnych płci męskiej i kobiet w najwyższych kwartylach PFOS w zakładzie w Antwerpii, oraz aktywności ALT, która była istotnie wyższa w najwyższym kwartylu (1,69 ÷ 10,06 ppm PFOS w surowicy krwi) u pracowników produkcyjnych płci męskiej w Decatur.

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

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

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

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

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

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

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

W badaniach przekrojowych z 2000 r. oraz w analizach podłużnych wskazano jednak kilka ograniczeń, w tym: (1) stężenia PFOS w surowicy u pracowników zmniejszały się w czasie, (2) stężenia PFOS w surowicy były znacznie wyższe w zakładzie w Decatur niż w zakładzie w Antwerpii, (3) wszyscy uczestnicy byli ochotnikami, (4) występowały istotne różnice demograficzne oraz w profilach parametrów chemii klinicznej między pracownikami obu zakładów, 5) w zakładach obecne były również PFOA oraz inne związki perfluorowane, 6) porównania między populacjami zakładów były ograniczone ze względu na różne rozkłady kwartylowe w poszczególnych podgrupach, oraz (7) dla każdego parametru chemii klinicznej zebrano tylko jeden pomiar w danym momencie. Ponadto w badaniu podłużnym jedynie niewielka liczba pracowników (24%) uczestniczyła we wszystkich trzech okresach pobierania próbek. Każde badanie w kolejnych latach wykonywano w innych laboratoriach, stosując różne techniki analityczne do oznaczania PFOS. Dane uzyskane od pracownic nie mogły zostać przeanalizowane ze względu na małą liczbę uczestniczek.

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

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

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

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

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

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

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

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

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Droga oddechowa

W jednym z badań toksyczności ostrej drogą oddechową szczury rasy Sprague-Dawley (po 5 osobników każdej płci/grupę) były narażone na pył kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) w stężeniach: 1890 mg/m^3; 2860 mg/m^3; 4880 mg/m^3; 6490 mg/m^3; 7 050 mg/m^3; 13 900 mg/m^3; 24090 mg/m^3 lub 45970 mg/m^3 przez 1 h. Zwierzęta obserwowano przez 14 dni po narażeniu.

Grupa narażona na najwyższe stężenia PFOS (45 970 mg/m^3) nie została uwzględniona w obliczeniach LC_{50}, ponieważ zwierzęta zostały uśmiercone w 2. dniu po ekspozycji. Podobnie grupa narażona na 13 900 mg/m^3 została uśmiercona wcześniej (w 1. dniu) z powodu problemu mechanicznego podczas ekspozycji i również nie została uwzględniona w określeniu LC_{50}. W grupie narażonej na stężenie 24 090 mg/m^3 wszystkie zwierzęta padły do 6. dnia po narażeniu. Wartość LC_{50} dla PFOS obliczono metodą Litchfielda i Wilcoxona i wyniosło 5200 mg/m^3 (*Rusch* i in. 1979).

Droga pokarmowa

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

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

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

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

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

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

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

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

Test PFC (komórki tworzące łysinki, ang. *plaque-forming cells*), badający odpowiedź komórkową po podaniu erytrocytów owczych, wykazał zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej u myszy narażonych na dawki PFOS ≥0,083 mg/kg mc./dzień. Przy dawkach ≥0,417 mg/kg mc. dzień zaobserwowano zmniejszenie spożycia paszy i przyrostu masy ciała oraz zmniejszenie względnej masy grasicy i śledziony, a także zmniejszenie liczby komórek w tych narządach. Ponieważ upośledzenie odpowiedzi immunologicznej wystąpiło przy dawce PFOS wynoszącej 0,083 mg/kg mc., a jednocześnie obserwowano hepatomegalię, autorzy badania sugerowali, że wpływ na układ odpornościowy mógł być wtórny wobec działania na wątrobę. Stężenie PFOS w surowicy wynosiło 7,1 mg/l przy LOAEL wynoszącym 0,083 mg/kg mc./dzień i 0,67 mg/l przy NOAEL wynoszącym 0,008 mg/kg mc./dzień (*Dong* i in. 2009).

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

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

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

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

Droga dermalna

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

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

W piśmiennictwie nie ma dostępnych danych dotyczących właściwości uczulających PFOS.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Droga oddechowa

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

Droga pokarmowa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W 6-miesięcznym badaniu toksyczności PFOS (sól potasowa) u makaków krabożernych (jawajskich) narażano 6 zwierząt obu płci (z wyjątkiem grupy narażonej na PFOS w dawce 0,03 mg/kg mc./dzień – po 4 osobniki każdej płci) na dawki: 0 (kontrola), 0,03 mg/kg mc/dzień, 0,15 mg/kg mc/dzień lub 0,75 mg/kg mc/dzień, podawane dożołądkowo w postaci kapsułki zawierającej badaną substancję. Wśród zwierząt narażonych na PFOS w najwyższej testowanej dawce zaobserwowano: śmiertelność, zmniejszone spożycie paszy, zmniejszony przyrost masy ciała, zwiększoną masę wątroby, ślinienie, utrudnione oddychanie, hipoaktywność, ataksję, wakuolizację komórek wątrobowych (proces patologiczny świadczący o uszkodzeniu komórek wątroby, podczas którego w cytoplazmie hepatocytów pojawiają się wakuole, czyli przestrzenie wypełnione płynem lub tłuszczem), przerost hepatocytów, zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego w surowicy, cholesterolu HDL (lipoprotein o dużej gęstości) i T3. U zwierząt, które otrzymały dawkę 0,15 mg/kg mc., poziom cholesterolu HDL obniżył się, ale tylko u samic i bez żadnego wpływu na całkowity cholesterol. Ten skutek był odwracalny i uznano go za mający wątpliwe znaczenie toksykologiczne. Przy dawkach 0,15 mg/kg mc./dzień i 0,03 mg/kg mc./dzień względna masa wątroby u obu płci wzrosła statystycznie nieistotnie odpowiednio o 10% i 6%, przy czym skutki te były odwracalne po 52 tygodniach rekonwalescencji. Stężenia PFOS w surowicy po 26 tygodniach wynosiły 15,8±1,4 mg/l, 82,6±25,2 mg/l i 173±37 mg/l u samców oraz 13,2±1,4 mg/l; 66,8±10,8 mg/l i 171±22 mg/l u samic (tab. 4). Stężenia PFOS w wątrobie wynosiły 17,3 mg/kg; 58,8 mg/kg i 395 mg/kg u samców oraz 22,8 mg/kg; 69,5 mg/kg i 273 mg/kg u samic. Określono NOAEL na poziomie 0,15 mg/kg mc./dzień oraz LOAEL – 0,75 mg/kg mc./dzień. Skutki występujące przy LOAEL obejmowały śmiertelność, uszkodzenia wątroby oraz wpływ na poziom cholesterolu (*Seacat* i in. 2002). Eksperci MAK Commission (2015) wskazali, że małpy gromadzą PFOS w wątrobie w znacznie mniejszym stopniu niż szczury, u których po 14 tygodniach narażenia na PFOS w paszy o stężeniu 20 mg/kg stężenia w wątrobie dochodziły do 635 mg/kg u samic i 568 mg/kg u samców, osiągając w tym czasie stan ustalony.

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

Droga dermalna

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

Tabela 4. Średnie stężenia kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) w surowicy makaków jawajskich po 26 tygodniach narażeniu drogą pokarmową
Table 4. Mean concentrations of heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) in serum of cynomolgus macaques after 26 weeks of oral exposure

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

Objaśnienia:
[1] – średnie stężenia dla grupy kontrolnej oznaczone w 27. tygodniu.
♂ – samce.
♀ – samice.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

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

Badania in vitro

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

Potasowa sól PFOS nie wykazywała działania mutagennego w testach przeprowadzonych na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA1535, TA1537, TA1538, TA98 i TA100 oraz *Escherichia coli* WP2uvrA w stężeniach do 5000 µg/płytkę, zarówno w obecności, jak i przy braku aktywacji metabolicznej. Związek ten nie indukował również konwersji genowej w *Saccharomyces cerevisiae* D4. W tych samych warunkach sól dietanoloaminowa PFOS także nie wykazywała działania mutagennego wobec *Salmonella* Typhimurium ani nie powodowała rekombinacji genów u *Saccharomyces cerevisiae* przy stężeniach do 5% (MAK Commission 2015).

Badania in vivo

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

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

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

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

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

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

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

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Droga pokarmowa

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na szczurach rasy Sprague Dawley zwierzętom podawano sól potasową PFOS w paszy w dawkach: 0 (kontrola); 0,025 mg/kg mc.; 0,1 mg/kg mc.; 0,25 mg/kg mc. lub 1 mg/kg mc. W grupie zwierząt narażonych na najwyższą dawkę (samców i samic) wystąpiło statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego. Występowanie gruczolaków tarczycy było znacząco zwiększone w grupie samców powracających do zdrowia (narażanych przez 52 tygodnie na dawkę 1 mg/kg mc., a nastepnie obserwowanych przez kolejne 52 tygodnie). Autorzy nie zinterpretowali tego wyniku za efekt działania substancji, ponieważ częstość występowania nowotworów tarczycy nie była zwiększona w grupie otrzymującej najwyższą dawkę przez okres 2 lat. U samic częstość występowania nowotworów tarczycy ani nowotworów gruczołu sutkowego nie wzrastała wraz z dawką. W grupie narażonej na najwyższą dawkę nie odnotowano wzrostu śmiertelności. Przyrost masy ciała u samic narażonych na najwyższą dawkę był zmniejszony w okresie od 3. do 101. tygodnia badania. Zwierzęta prawdopodobnie tolerowałyby nawet wyższe dawki, ponieważ masa ciała zwierząt obu płci w 105. tygodniu, na zakończenie badania, nie była niższa niż w grupie kontrolnej. Wyznaczono NOAEL dla działania rakotwórczego PFOS na wątrobę na poziomie 0,25 mg/kg mc./dzień, przy czym stężenie PFOS w wątrobie wynosi ok. 100 ÷ 350 mg/kg (MAK Commission 2015; OECD 2002). Dane dotyczące częstości występowania nowotworów u szczurów w tym badaniu przedstawiono w tabeli 5.

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

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne i teratogenne u ludzi

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

Tabela 5. Odsetek przypadków nowotworów u szczurów w dwuletnim badaniu rakotwórczości soli potasowej kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS), (MAK Commission 2015; OECD 2002)
Table 5. Incidence of tumours in rats in a two-year carcinogenicity study of potassium heptadecafluorooctanesulfonate (PFOS) (MAK Commission 2015; OECD 2002)

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

Objaśnienia:
* $p < 0,05$.
♂ – samce.
♀ – samice.

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

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

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

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

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

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

Wpływ na rozrodczość

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

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

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

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

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

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

Zwierzęta

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

W badaniu toksyczności rozwojowej PFOS podawanego drogą pokarmową myszom CD-1, prowadzonym od 1. do 17. dnia ciąży, zmniejszony przyrost masy ciała matek odnotowano jedynie w grupie otrzymującej dawkę 20 mg/kg mc./dzień. Względna masa wątroby matek była zwiększona już w grupach otrzymujących dawki PFOS od 5 mg/kg mc./dzień wzwyż. Nie odnotowano zmian masy ciała płodów w grupie otrzymującej wysokie dawki, natomiast bezwzględna i względna masa wątroby płodów wzrosła. Płody wykazywały zwiększoną częstość rozszczepu podniebienia, powiększenia prawego przedsionka oraz ubytków przegrody międzykomorowej w grupach narażonych na dawki ≥10 mg/kg mc./dzień, natomiast wady mostka (rozszczepienie lub niepełne zrośnięcie) występowały ze zwiększoną częstością w grupach otrzymujących dawki ≥5 mg/kg mc./dzień. Autorzy obliczyli wartości BMD05[3] na poziomie 15,5 mg/kg mc./dzień; 2,6 mg/kg mc./dzień; 0,055 mg/kg mc./dzień i 7,03 mg/kg mc./dzień, a odpowiadające im wartości BMDL05[4] wynosiły 3,14 mg/kg mc./dzień; 1,31 mg/kg mc./dzień; 0,016 mg/kg mc./dzień i 3,53 mg/kg mc./dzień – odpowiednio dla: zmniejszenia przyrostu masy ciała matki, zwiększenia masy wątroby matek, rozszczepu mostka i podniebienia oraz niepełnego zrośnięcia mostka (*Thibodeaux* i in. 2003). W oparciu o istotność tych wyników wartośc NOAEL dla toksyczności rozwojowej ustalono na poziomie 1 mg/kg mc./dzień (MAK Commission 2015).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wyliczono wartości BMD05 wynoszące: 0,22 mg/kg mc./dzień; 0,31 mg/kg mc./dzień i 8,85 mg/kg mc./dzień oraz wartości BMDL05 wynoszące odpowiednio: 0,15 mg/kg mc./dzień; 0,12 mg/kg mc./dzień i 3,33 mg/kg mc./dzień – odpowiedno dla: zmniejszenia przyrostu masy ciała matek, wad mostka i rozszczepu podniebienia (MAK Commission 2015).

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

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

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

Wpływ na rozrodczość

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

Tabela 6. Badania toksyczności rozwojowej kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) oraz jego soli potasowej u zwierząt laboratoryjnych
Table 6. Developmental toxicity studies of heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) and its potassium salt in laboratory animal

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

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

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

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

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

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

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

W badaniu dwupokoleniowym grupy 35 samców i 35 samic szczurów Sprague Dawley narażano na PFOS drogą pokarmową (zgłębnik) w dawkach: 0 (kontrola), 0,1 mg/kg mc./dzień, 0,4 mg/kg mc./dzień, 1,6 mg/kg mc./dzień lub 3,2 mg/kg mc./dzień, począwszy od 6 tygodni przed kryciem (tab. 7). W oddzielnym badaniu krzyżowym 25 samicom szczurów podawano PFOS w dawce 0 (kontrola) lub 1,6 mg/kg mc./dzień przez zgłębnik, począwszy od 6 tygodni przed kryciem z nienarażonymi samcami. Część potomstwa zwierząt narażonych i kontrolnych wymieniono po urodzeniu. W tabeli 8 przedstawiono stężenia PFOS oznaczone w surowicy i wątrobie pokolenia F0 w badaniu dwupokoleniowym. Stężenia PFOS w surowicy samców były przeważnie dwukrotnie wyższe niż u samic pod koniec okresu laktacji, natomiast stężenia PFOS w wątrobie były czasami kilkakrotnie wyższe niż u samic.

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

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

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

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

Objaśnienia:
♀ – samice.
♂ – samce.
↑ – zwiększenie.
↓– zmniejszenie.
LDL – lipoproteina o niskiej gęstości.
T3 – trijodotyronina.

Tabela 8. Stężenia kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) w surowicy krwi i wątrobie samców szczurów (po 42–56 dniach narażenia) oraz samic szczurów (w 21. dniu laktacji) z pokolenia F0 w badaniu dwupokolenionym (*Luebker* i in. 2005a, wartości kontrolne wg OECD 2002)
Table 8. Concentrations of perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) in blood serum and liver of male rats (after 42–56 days of exposure) and female rats (on lactation day 21) from the F0 generation in a two-generation study (*Luebker* et al. 2005a; control values according to OECD 2002)

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

Objaśnienia:
♀ – samice.
♂ – samce.

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

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

Sama ekspozycja w okresie laktacji nie wpływała na wzrost śmiertelności młodych po urodzeniu, jednak prowadziła do zmniejszenia ich masy ciała. Stężenia PFOS u potomstwa narażonego prenatalnie i postnatalnie były porównywalne ze stężeniami w surowicy matek pod koniec okresu laktacji (89 µg/ml surowicy).

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

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

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

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

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

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

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

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

Podsumowanie

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

można również przyjąć dla toksyczności rozwojowej w okresie prenatalnym.

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

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Wchłanianie

Chociaż brak jest danych ilościowych dotyczących wchłaniania kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) drogą inhalacyjną, wartość LC_{50} wynosząca 5200 mg/m^3, wyznaczona w badaniu na szczurach, wskazuje na jego wchłanianie również tą drogą (MAK Commission 2015).

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

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

W badaniu oceniającym wchłanianie PFOS przez skórę króliki narażano na PFOS okluzyjnie – substancję podano na 40% powierzchni ciała przez 24 h w dawce 5000 mg/kg mc. W 1. dniu narażenia całkowite stężenie fluoru we krwi wynosiło 10,3 mg/l u samców i 0,9 mg/l u samic. W 28. dniu wartości te wynosiły odpowiednio 130 mg/l i 128 mg/l (MAK Commission 2015).

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

Rozmieszczenie

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

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

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

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

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

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

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

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm

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

Wydalanie

U ludzi wchłonięte związki perfluoroalkilowe są wydalane z moczem. Szacunkowe wartości klirensu nerkowego PFOS z surowicy u ludzi wynosiły 0,1 ÷ 1,5 ml/dzień przy stężeniach PFOS (zakres stężeń w surowicy 9 ÷ 49 ng/ml). Wartości te wynosiły <0,001% współczynnika filtracji kłębuszkowej (*Harada* i in. 2005). Przy założeniu, że 99% wchłoniętych związków perfluorowanych wiąże się z albuminą, <0,1% przefiltrowanych związków perfluoroalkilowych jest wydalonych z moczem, co sugeruje na rozległą reabsorpcję w kanalikach nerkowych. Klirens nerkowy nie różnił się istotnie między mężczyznami a kobietami. Średni klirens nerkowy PFOS wynosił 0,66 ml/dzień (±0,48 SD, $n = 5$) u mężczyzn i 0,91 (±0,56 SD, $n = 5$) u kobiet (średni wiek mężczyzn wynosił 22 lata, a kobiet 23 lata). *Zhang* i in. (2013) podali wartości klirensu nerkowego dla kilku perfluoroalkili (ml/dzień/kg) i wykazali, że klirens PFOS był podobny u młodszych kobiet (≤50 lat; 0,050 ml/dzień/kg; 95% CI: 0,037–0,064) oraz w połączonej grupie mężczyzn i starszych kobiet (0,037 ml/dzień/kg; 95% CI: 0.026–0.049), którą zestawiono ze względu na brak istotnych różnic w stężeniach w surowicy. Wydalanie perfluoroalkili z moczem może wykazywać różnice w zależności od płci i wieku (*Zhang* i in. 2015). Ponadto wydalanie PFOS z moczem było odwrotnie skorelowane z wiekiem ($r = 0{,}334$; $p = 0{,}015$).

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

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

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

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

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

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

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

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

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

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

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

w przypadku PFOS (*Seacat* i in. 2002); natomiast niewielki, lecz istotny wzrost stężenia trójglicerydów po podaniu PFOA (*Butenhoff* i in. 2002);
- zmniejszenie stężenia wolnej i całkowitej tyroksyny (T4) w surowicy (niezależnie od dawki) oraz trijodotyroniny (T3), (*Butenhoff* i in. 2002); zależne od dawki zmniejszenie stężenia całkowitej T3 i wolnej T3 oraz reaktywny wzrost stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) u samców i samic po podaniu PFOS (*Seacat* i in. 2002);
- zmniejszenie stężenia estradiolu w surowicy u samic i samców małp (*Seacat* i in. 2002).

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

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie znaleziono danych dotyczących działania łącznego kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) z innymi substancjami chemicznymi. Ze względu na podobne właściwości oraz mechanizm działania toksycznego, PFOS może wykazywać działanie łączne (skumulowane) z innymi związkami z grupy PFAS, w tym m.in. z PFOA.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

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

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

Istniejące wartości NDS i DSB

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

Tabela 9. Wartości dopuszczalnych stężeń kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego (PFOS) w powietrzu środowiska pracy w różnych państwach
Table 9. Occupational exposure limit values for heptadecafluorooctanesulfonic acid (PFOS) in workplace air in different countries

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

Objaśnienia:
[1] Frakcja wdychalna.
[2] Wartość średnia z 15-minutowego okresu pobierania próbek.
[3] Frakcja wdychalna aerozolu.
3 – substancje budzące podejrzenie działania rakotwórczego dla człowieka, lecz niewystarczająco udokumentowane do ostatecznej klasyfikacji; klasyfikacja w kategorii 3 ma charakter tymczasowy. Obejmuje substancje, dla których dostępne badania dostarczyły dowodów na działanie rakotwórcze, jednak dane te nie są wystarczające do zaklasyfikowania ich do innych kategorii. Wartość MAK lub BAT może zostać ustalona pod warunkiem braku dowodów na genotoksyczność substancji lub jej metabolitów bądź gdy genotoksyczność nie stanowi głównego mechanizmu działania.
B – grupa ryzyka dla ciąży; na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć ryzyka uszkodzenia zarodka lub płodu przy narażeniu na poziomach MAK i BAT.
II(8) – substancje o działaniu ogólnoustrojowym.
H/skóra – niebezpieczeństwo wchłaniania przez skórę. W miejscu pracy wchłanianie substancji przez skórę może w znacznym stopniu przyczyniać się do ogólnoustrojowego narażenia pracownika, a w niektórych przypadkach stanowić nawet główną drogę narażenia.

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

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

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

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

- przy założeniu ciągłego narażenia szybkość wchłaniania (v_i) substancji w stanie ustalonym jest równa szybkości jej eliminacji z organizmu. W przypadku narażenia inhalacyjnego szybkość wchłaniania (v_i) może być maksymalnie opisana jako iloczyn objętości minutowej wentylacji pęcherzykowej (v_{alv}) i stężenia substancji w powietrzu otoczenia (c_{air}): $v_i \leq v_{alv} \cdot c_{air}$;
- w kinetyce pierwszego rzędu szybkość eliminacji (v_{el}) jest równa iloczynowi całkowitego klirensu eliminacji (Cl_{tot}) związanego z matrycą i stężenia substancji w stanie ustalonym (c_{ss}) w matrycy, zwykle we krwi lub osoczu: $v_{el} = Cl_{tot} \cdot c_{ss} = v_i$;
- całkowity klirens (Cl_{tot}) stanowi iloczyn stałej szybkości (k) i objętości dystrybucji (V_d) odniesionej do macierzy: $Cl_{tot} = k \cdot V_d$;
- stała szybkości eliminacji (k) związana jest z okresem półtrwania $t_{1/2}$ zależnością: $k = \ln 2/t_{1/2}$, gdzie obejmuje sumę procesów metabolicznych i wydalniczych;
- po 5 okresach półtrwania osiągane jest 97% stanu stacjonarnego. Analogicznie dotyczy to „przeciętnego" stanu stacjonarnego przy wielokrotnym (nieciągłym) wchłanianiu. W takim przypadku można zastosować następujący wzór: $v_{ia} = Cl_{tot} \cdot c_{ssa}$, gdzie c_{ssa} oznacza średnie stężenie substancji w matrycy;
- średnia szybkość wchłaniania (v_{ia}) odpowiada ilości ilości substancji pobranej w jednostce czasu ($N_p \backslash t_p$, np. tydzień): $v_{ia} = N_p/t_p$;
- oddychanie przy stężeniu substancji w powietrzu środowiska pracy (c_{airW}) przez 8 h dziennie, 5 dni/tydzień daje średnie tygodniowe stężenie substancji w powietrzu wdychanym $c_{aira} = c_{airW} \cdot 8/24 \cdot 5/7$;
- zgodnie z równaniem opisującym szybkość wchłaniania (v_i) substancji w organizmie oraz po uwzględnieniu równania dla średniej szybkości wchłaniania (v_{ia}) i średniego tygodniowego stężenia substancji w powietrzu wdychanym (c_{aira}), uzyskuje się następującą zależność: $v_{ia} \leq V_{alv} \cdot c_{airW} \cdot 8/24 \cdot 5/7$;
- ze względu na to, że średnia szybkość wchłaniania (v_{ia}) jest zawsze mniejsza niż szybkość wchłaniania w stanie ustalonym (v_i), która odzwierciedla ciągłe, stałe tempo wchłaniania, a Cl_{tot} pozostaje taki sam, średnie stężenie substancji w matrycy (c_{ssa}), odpowiadające „przeciętnemu" stanowi stacjonarnemu, jest również odpowiednio niższe niż stężenie substancji w matrycy w stanie ustalonym (c_{ss}). Jeśli narażenie występuje w sposób powtarzalny, maksymalne stężenie substancji w matrycy ($c_{ss\,max}$) osiągane jest bezpośrednio po zakończeniu narażenia w danym dniu, natomiast minimalne stężenie ($c_{ss\ min}$) występuje na początku kolejnej ekspozycji, po ustaleniu „przeciętnego" stanu stacjonarnego. W związku z tym występuje zależność: $c_{ss} > c_{ss\,max} > c_{ssa} > c_{ss\,min}$;
- jeżeli okres półtrwania ($t_{1/2}$) jest bardzo długi, jak przypadku PFOS, wówczas stężenia $c_{ss\,max}$, c_{ssa} i $c_{ss\,min}$ są niemal identyczne.

Obliczenie stężenia PFOS w powietrzu środowiska pracy ($c_{airW)}$ [mg/m^3], które prowadzi do średniego stężenia PFOS w surowicy (c_{ssa}) równego 15 mg/l (15000 mg/m^3):

- zakładana objętość minutowa pęcherzyków płucnych (V_{alv}) wynosi 10 m^3/8 h, co odpowiada 1,25 m^3/h w przeliczeniu na czas całej

doby. Przyjmując 100% absorpcji, równanie na średnią szybkość wchłaniania (v_{ia}) przyjmuje postać: $v_{ia} = V_{alv} \cdot c_{airW} \cdot 8/24 \cdot 5/7$ mg/h
- objętość dystrybucji (V_d) wynosi 0,2 l/kg mc. (wartość uzyskana z badań na małpach) i odnosi się do surowicy jako matrycy. Przy masie ciała dorosłego człowieka wynoszącej 70 kg: $V_d = 14$ l = 0,014 m^3
- okresu półtrwania ($t_{1/2}$) = 5,4 roku: $t_{1/2} = 5{,}4 \cdot 365{,}25 \cdot 24 = 47336$ h
- stała szybkości eliminacji (k) wynosi: $k = \ln 2/47336 = 1{,}464 \cdot 10^{-5}$ h^{-1}
- uwzględniając równanie opisujące całkowity klirens eliminacji:

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

oraz zależności:

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

i

$$v_{ia} = V_{alv} \cdot c_{airW} \cdot 8/24 \cdot 5/7 \text{ mg/h},$$

obliczono, że stężenie PFOS w powietrzu środowiska pracy (c_{airW}) wynosi:

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

Na podstawie tych obliczeń oszacowano, że codzienna, 8-godzinna ekspozycja na PFOS w stężeniu 0,01 mg/m^3 prowadzi do osiągnięcia stężenia PFOS w surowicy wynoszącego 15 mg/l po ok. 7 latach narażenia (5 $\cdot$ 5,4 roku), (MAK Commission 2015).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

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

W pierwszym badaniu makaki krabożerne (jawajskie) narażano na PFOS podawany dożołądkowo w kapsułkach w dawkach: 0 (kontrola), 0,03 mg/kg mc/dzień, 0,15 mg/kg mc/dzień lub 0,75 mg/kg mc/dzień przez 6 miesięcy. Obserwowane skutki obejmowały toksyczność ogólnoustrojową (śmiertelność, zmniejszenie spożycia paszy, zmniejszenie przyrostu masy ciała, ślinienie, duszność, hipoaktywność, ataksję), nienowotworowe zmiany w wątrobie (zwiększenie masy wątroby i przerost hepatocytów,), a także zmiany parametrów biochemicznych (zmniejszenie poziomu całkowitego cholesterolu w surowicy, cholesterolu HDL (lipoprotein o dużej gęstości) i trijodotyroniny), (*Seacat* i in. 2002). Wartość NOAEL wyznaczona w tym badaniu i przyjęta do obliczenia wartości NDS wynosiła 0,15 mg/kg mc./dzień.

Wyliczenie wartości NDS

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

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

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

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

gdzie:
W_H – masa człowieka (70 kg),
V_H – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3).

Wartość NDS obliczono, stosując poniższy wzór:

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

Do wyznaczenia wartości NDS przyjęto następujące współczynniki niepewności:
- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,
- $B = 4$, współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania substancji (makaki jawajskie narażano drogą pokarmową poprzez podawanie kapsułek zawierających badaną substancją),
- $C = 3$, współczynnik związany z przejściem z wyników badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (czas trwania badania wynosi 6 miesięcy),
- $D = 1$, współczynnik odnoszący się do zastosowania wartości LOAEL zamiast NOAEL; w obliczeniach wykorzystano zwartość NOAEL,

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

Po podstawieniu wartości współczynników niepewności obliczono wartość NDS według równania:

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

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

Zaproponowano przyjęcie stężenia PFOS wynoszącego 0,02 mg/m^3 jako wartości NDS. Nie ma podstaw do ustalenia najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ani najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) dla PFOS.

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

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy oraz wynikami dostępnych badań opisanych w dokumentacji, przy zastosowaniu wartości NDS na poziomie 0,02 mg/m^3 nie można całkowicie wykluczyć szkodliwego wpływu PFOS na potomstwo w wyniku narażenia na stężenie odpowiadające proponowanej wartości NDS.

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

PIŚMIENNICTWO

3M Company (2000). Voluntary use and exposure information profile for perfluorooctanesulfonic acid and various salt forms. 3M Company submission to the US EPA, 27th April 2000 [cyt. za: OECD 2002].

3M Company (2002). 104-Week Dietary Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with Perfluorooctane Sulfonic Acid Potassium Salt (PFOS; T-6295) in Rats. Final Report, 3M T-6295 (Covance study no. 6329-183), Vol. I-IX , 4068 pp., 2 January 2002. 3M, St. Paul, Minnesota [cyt. za: OECD 2002; MAK Commission 2015].

3M Company (2021). Summary of physical/chemical and environmental parameters for PFAS: subject to interim special order by consent No. 20-086-CWP/AP/GW/HW/DW/SW, paragraph 37(J)(3). Laboratory Request No. E21-0037. 3M Global EHS Laboratory. https://rais.ornl.gov/documents/3M.pdf [dostęp: styczeń 2024].

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2024). Guide to Occupational Exposure Limit Values. Cincinnati, Ohio, USA.

Alexander B.H., Olsen G.W., Burris J.M. i in. (2003). Mortality of employees of a perfluorooctanesulphonyl fluoride manufacturing facility. Occup. Environ Med. 60, 722–729 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Alexander B.H., Olsen G.W. (2007). Bladder cancer in perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing workers. Ann. Epidemiol. 17, 471–478 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Andersen M.E., Clewell H.J III, Tan Y.-M., Butenhoff J.L. i in. (2006). Pharmacokinetic modeling of saturable, renal resorption of perfluoroalkylacids in monkeys – probing the determinants of long plasma half-lives. Toxicology 227, 156–164 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Apelberg B.J., Witter F.R., Herbstman J.B. i in. (2007). Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. Environ Health Perspect. 115(11), 1670-6. DOI: 10.1289/ehp.10334.

ATSDR (2021). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA.

Austin M.E., Kasturi B.S., Barber M. i in. (2003). Neuroendocrine effects of perfluorooctane sulfonate in rats. Environ Health Perspect. 111, 1485–1489 [cyt. za: MAK Commission 2015].

*Bach C.C., Liew Z., Bech B.H.*i in. (2015). Perfluoroalkyl acids and time to pregnancy revisited: An update from the Danish National Birth Cohort. Environ Health. 14,59. DOI:10.1186/s12940-015-0040-9.

Bao W.W., Qian Z.M., Geiger S.D. i in. (2017). Gender-specific associations between serum isomers of perfluoroalkyl substances and blood pressure among Chinese: Isomers of C8 Health Project in China. Sci. Total. Environ. 607-608,1304-1312. DOI:10.1016/j.scitotenv.2017.07.124.

Bonczarowska M., Mysur W., Ciemcioch A. i in. (2025). Oznaczanie kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego w powietrzu na stanowiskach pracy metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemowym spektrometrem mas. Podst. Met. Oceny Środ. Pr. 3(125), 121–137. DOI: 10.54215/PiMOSP/3.125.2025.

Buck R.C., Franklin J., Berger U. i in. (2011). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins. Integr. Environ. Assess. Manag. 7(4), 513-541. DOI: 10.1002/ieam.258.

Butenhoff J., Costa G., Elcombe C. i in. (2002). Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. Toxicol. Sci. 69, 244–257 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Butenhoff J.L., Ehresman D.J., Chang S.-C. i in. (2009). Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: developmental neurotoxicity. Reprod. Toxicol. 27, 319–330 [cyt. za: MAK Commission 2015].

CAS (2024). Perfluorooctanesulfonic acid. CAS Common Chemistry. CAS, a division of the American Chemical Society. https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=1763-23-1 [dostęp: styczeń 2024].

Case M.T., York R.G., Christian M.S. (2001). Rat and rabbit oral developmental toxicology studies with two perfluorinated compounds. Int. J. Toxicol. 20, 101–109 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Chang S.-C., Ehresman D.J., Bjork J.A. i in. (2009). Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: toxicokinetics, thyroid hormone status, and related gene expression. Reprod. Toxicol. 27, 387–399 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Charles River Laboratories (2003). Historical control data in rats: Summaries of reproductive indices Crl:CD(SD)GS BR rats, day 21 C-section; January 2001 – January 2003. Charles River Laboratories, Ohio Division, OH, USA [cyt. za: MAK Commission 2015].

Curran I., Hierlihy S.L., Liston V. i in. (2008). Altered fatty acid homeostasis and related toxicologic sequelae in rats exposed to dietary potassium perfluorooctanesulfonate (PFOS). J. Toxicol. Environ. Health A 71, 1526–1541 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Darrow L.A., Stein C.R., Steenland K. (2013). Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005-2010. Environ. Health Perspect. 121(10), 1207-1213 [cyt. za: ATSDR 2021].

Dean W.P., Jessup D.C., Thompson G. i in. (1978). Fluorad Fluorochemical Surfactant FC-95 Acute Oral Toxicity (LD50) Study in Rats. Study No. 137-083, International Research and Development Corporation [cyt. za: OECD 2002].

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

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

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

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

EPA (2024). Perfluorooctanesulfonic acid. [W:] Comptox Chemicals Dashboard. U.S. Environmental Protection Agency. https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/details/DTXSID3031864 [dostęp: luty 2024].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klaunig J.E., Babich M.A., Baetcke K.P. i in. (2003). PPARα agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. Crit. Rev. Toxicol. 33, 655–780 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Lau C., Thibodeaux J.R., Hanson R.G. i in. (2003). Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation. Toxicol. Sci. 74, 382–392 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Lefebvre D.E., Curran I., Armstrong C. i in. (2008). Immunomodulatory effects of dietary potassium perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure in adult Sprague-Dawley rats. J. Toxicol. Environ. Health A. 71, 1516–1525 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Luebker D.J., Case M.T., York R.G. i in. (2005a). Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. Toxicol. 215, 126–148 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Luebker D.J., York R.G., Hansen K.J., i in. (2005b.) Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharamacokinetic parameters. Toxicol. 215, 149–169 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Lucas K., Gaines L.G.T., Paris-Davila T. i in. (2023). Occupational exposure and serum levels of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): A review. Am. J. Ind. Med. 66(5), 379–392. DOI: 10.1002/ajim.23454.

MAK Commission (2015). Perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) and its salts. MAK Value Documentation 2011. DOI:10.1002/3527600418.mb176323sale5115.

Nordström Joensen U., Bossi R., Leffers H. i in. (2009). Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? Environ. Health Perspect. 117, 923–927 [cyt. za: MAK Commission 2015].

NTP (2016). NTP Monograph on immunotoxicity associated with exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pfoa_pfos/pfoa_pfosmonograph_508.pdf [dostęp: sierpień 2024].

NTP (2022). NTP technical report on the toxicity studies of perfluoroalkyl sulfonates (perfluorobutane sulfonic acid, perfluorohexane sulfonate potassium salt and perfluorooctane sulfonic acid) administered by gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats (revised). Toxicity Report 96. Research Triangle Park, NC, USA: National Toxicology Program. DOI: 10.22427/NTP-TOX-96.

OECD (1992). OECD 301 Guideline for testing of chemicals. Ready Biodegradability. Adopted by the Council on 17th July 1992. Organization for Economic Co-operation and Development. https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948209.pdf [dostęp: luty 2024].

OECD (2002). Co-operation on existing chemicals. Hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. ENV/JM/RD(2002)17/FINAL. 21 Nov 2002. Organization for Economic Co-operation and Development. https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/2382880.pdf [dostęp: styczeń 2024].

Olsen G.W., Burris J.M., Mandel J.H. i in. (1998). An epidemiologic investigation of clinical chemistries, hematology and hormones in relation to serum levels of perfluorooctane sulfonate in male fluorochemical production employees. St. Paul, MN: 3M Company. AR226-0030 [cyt. za: ATSDR 2021].

Olsen G.W., Logan, P.W., Simpson, C.A. i in. (1999). Fluorochemical exposure assessment of Decatur Chemical and Film Plant employees. Final Report, 3M Medical Department. FYI-0500-01378 [cyt. za: OECD 2002]

Olsen G.W., Burlew M.M., Burris J.M. i in. (2001a). A cross-sectional analysis of serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to clinical chemistry, thyroid hormone, hematology and urinalysis results from male and female employee participants of the 2000 Antwerp and Decatur fluorochemical medical surveillance program. Final report. 3M Medical Department [cyt. za: OECD 2002].

Olsen G.W., Burlew M.M., Burris J.M. i in. (2001b). A Longitudinal Analysis of Serum Perfluorooctanesulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoate (PFOA) Levels in Relation to Lipid and Hepatic Clinical Chemistry Test Results from Male Employee Participants of the 1994/95, 1997, and 2000 Fluorochemical Medical Surveillance Program. 3M Final Report [cyt. za: OECD 2002].

Olsen G.W., Hansen K.J., Stevenson L.A. i in. (2003). Human donor liver and serum concentrations of perfluorooctane sulfonate and other perfluorochemicals. Environ. Sci. Technol. 37, 888–891 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Olsen G.W., Burlew M.M., Marshall J.C. i in. (2004) Analysis of episodes of care in a perfluorooctanesulfonyl fluoride production facility. J. Occup. Environ. Med. 46, 837–846 [cyt. za: MAK Commission 2015],

Olsen G.W., Burris J.M., Ehresman D.J. i in. (2007). Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. Environ. Health Perspect. 115, 1298–1305 [cyt. za: MAK Commission 2015].

Olsen G.W., Butenhoff J.L., Zobel L.R. (2009). Perfluoroalkyl chemicals and human fetal development: an epidemiologic review with clinical and toxicological perspectives. Reprod. Toxicol. 27, 212–230. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.02.001.

Otwarte Dane (2024). Produkcja i wprowadzanie do obrotu TZO w Rzeczpospolitej Polsce w 2020 r. [W:] Otwarte Dane. Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. https://dane.gov.pl/pl/dataset/4303,sprawozdanie-dot-art-13-rozporzadzenia-parlamentu/resource/58266/table?page=1&per_page=20&q=&sort=[dostęp: wrzesień 2024].

Paris-Davila T., Gaines L.G.T., Lucas K. i in. (2023). Occupational exposures to airborne per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)–A review. Am. J. Ind. Med. 66(5), 393–410. DOI: 10.1002/ajim.23461.

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

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

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

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

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

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

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

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające 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 ze zm.

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

Seacat A.M., Thomford P.J., Hansen K.J. i in. (2002). Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. Toxicol. Sci. 68, 249–264. DOI: 10.1093/toxsci/68.1.249.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zakres badania wstępnego

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

Zakres badania okresowego

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

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

Narządy (układy) krytyczne

Nie zidentyfikowano narządów ani układów krytycznych.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na kwas heptadekafluorooktanosulfonowy – frakcję wdychalną są:
- ciąża
- karmienie piersią.

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

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

Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2026, nr 2(128), s. 65–97 DOI: 10.54215/PiMOSP/3.128.2026
Nadesłano: 14.04.2026 r.
Przyjęto do druku: 30.04.2026 r.
https://www.ciop.pl/pimosp_strona PRACA ORYGINALNA

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/m^3. 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 thongs, 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/m^3 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

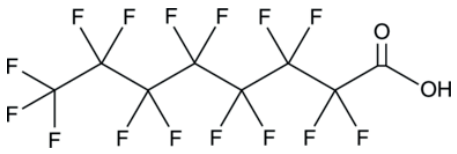
Ogólna charakterystyka substancji

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 szkielecie 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 (wątroba) H318	GHS08 GHS07 GHS05 Dgr	H351 H360D H362 H332 H302 H372 (wątroba) 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.
Acute Tox. 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/cm^3
- 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/dm^3 (20°C); 9,5 g/dm^3 (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 jodku pentafluoroetylenu, a następnie jego addycji do

tetrafluoroetylenu, 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 politetrafluoroetylenu (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 wszystim 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 x 10^{-5} μg/m^3. W jednostce straży pożarnej strażacy byli narażeni na pył zawierający PFOA w stężeniu 1 x 10^{-5} mg/g pyłu. Natomiast najwyższe stężenia PFOA odnotowano u pracowników zajmujących się woskowaniem nart w Texasie (1,8 x 10^{-2} μg/m^3) oraz New Jersey (3,07 x 10^{-2} μg/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). Próbki 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 jednoczesne rozdzielenie 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 krtań i dcierać 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 ostatecznie 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/m^3, 12 (10 ÷ 44) ng/m^3 i 14 (11 ÷ 52) ng/m^3 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 PFCAs 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. Próbki 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 perfluoroalkoksyfluoropolimer" (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 ÷ 47,04 µg/mL u pracowników aktualnie narażonych oraz 0,53 ÷ 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. Próbki 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 politetrafluoroetylenu (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 – tetrafluoroetylenu. 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 ÷ 5), co odpowiada stężeniom 12,72 ÷ 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 ÷ 74% wyższe u strażaków niż w populucji 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	Piśmiennctwo
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)	*Freberg* 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)	*Nilsson* 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	*Woskie* 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	*Costa* i in. 2009 (Włochy)
Pracownicy zakładów produkujących PFOA	surowica	55 pracowników	stężenie PFOA w surowicy (mediana): 1635,96 ng/mL	bezpośrednie narażenie przy produkcji	*Wang* 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	*Consonni* 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	*Leary* i in. 2020 (USA)

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

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Działanie ostre i krótkoterminowe

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat ostrych zatruć 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. Próbki 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 politetrafluoroetylenu (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 związków fluoroorganicznych we krwi wynoszących 0,04 ÷ 71 mg/l (*Ubel* i in. 1980), nie zaobserwowano odchyleń 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 odchyleń 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/m^3 i została wyznaczona w badaniu u samców szczurów rasy Crl:CD (CDBR, ang. *Charles River Breeding Laboaratory*) po 4-godzinnym narażeniu inhalacyjnym na APFO. W badaniu obserwowano zwiększenie masy wątroby i zmętnienie rogówki.

Powtarzane narażenie inhalacyjne (tylko przez nos; 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 2 tygodnie) w stężeniach: 0 mg/m^3; 1 mg/m^3; 8 mg/m^3 i 84 mg/m^3 powodowało zahamowanie przyrostu masy ciała przy najwyższym stężeniu (84 mg/m^3). 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/m^3 i 84 mg/m^3. Przy najniższym stężeniu nie obserwowano efektów toksycznych, dlatego wartość NOAEL dla APFO określono na poziomie 1 mg/m^3 (*Kennedy* i in., 1986).

W badaniu przeprowadzonym przez *Griffitha* i *Longa* (1980) podczas 1-godzinnego inhalacyjnego narażenia szczurów na APFO w stężeniu 18,6mg/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 ≥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 0000 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 peroksysomalnej (a także wzrost stężenia trójglicerydów w przypadku formy liniowej i rozgałęzionej). Te dawki LOAEL odpowiadały stężeniom PFOA w surowicy wynoszącym 20 ÷ 51 μg/mL u szczurów oraz 10 ÷ 14 μg/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 połknięciu.

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 masa 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 podprzewlekła i przewlekła

Badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej prowadzono na szczurach, myszach oraz małpach (makak rezus i makak krabożerny 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.), podcza gdy u samic nie stwierdzono takich zmian (≥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 ≥5,64 mg/kg mc., natomiast martwicę komórek wątroby stwierdzono już od dawki ≥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 PPARα (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 trakcie13-tygodniowego badania stwierdzono zmniejszony przyrost masy ciała w grupie otrzymującej najwyższą dawkę soli amonowej (6,4 mg/kg mc./dzień, 100 ppm). W dawkach ≥0,64 mg/kg mc./dzień (10ppm) zaobserwowano wzrost aktywności oksydazy palmitoilo-CoA w wątrobie – markera proliferacji peroksysomów i aktywatora PPARα – 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 μg/mL; 41 μg/mL; 70 μg/mL i 138 μg/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 (1ppm) 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 rezus), (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 bezwzględnej i względnej masy wątroby ≥15 mg/kg mc.: ♂ – przyrosty masy ciała nieznacznie zmniejszone ≥50 mg/kg mc.: ♀ – zwiększenie bezwzględnej 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 bezwzględnej 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, prostacie, 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 i100 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.)	zwiekszenie 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 mikrojąder (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 pentadekafluorooktanowy (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) kwartyl 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 pentadekafluorooktanowego 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 róznica nie była istotna statystycznie.

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

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

Ocena narażenie 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, wykorzystając 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 diagnozowano 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 ÷ 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 opisane 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 nieziarniczego, 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 dawkek: 0 (kontrola), 30 mg/kg i 300 mg/kg). Zaobserwowano również istotny wzrost częstości występowania włókniakogruczolaków 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 gruczolaków 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 gruczolaków ani raków (*Frame, McConnell* 2003). Natomiast w badaniu *Biegla* i in. (2001) zaobserwowano większą tendencję do progresji gruczolaków niż w badaniu *Sibinskiego* (1987).

Podsumowując, badania dotyczące narażenia drogą pokarmową i rakotwórczości PFOA (APFO) wykazały, że związek ten indukował gruczolaki 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 immunosupresyjnie. 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).

Eksperci 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 PPARα 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 Commisssion 2015).

Tabela 6. Badania rakotwórczości kwasu pentadekafluorooktanowego (PFOA) oraz jego soli amonowej u zwierzętach 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 włókniakogruczolaków 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 pentadekafluorooktanowego (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 ciąże	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 1ng/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 zwiekszonym 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/m^3; 1 mg/m^3 i 25 mg/m^3 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/m^3 (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/m^3. Nie zaobserwowano makroskopowych ani mikroskopowych zmian w oczach potomstwa. Wartość NOAEC (najwyższe stężenie, przy którym nie obserwuje się szkodliwego działania) wynosiła 10 mg/m^3 dla toksyczności matczynej i rozwojowej oraz 25 mg/m^3 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 postawie 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 inhalacyjuną u ludzi uzyskano na podstawie badań przeprowadzonych w grupie 300 pracowników narażonych na stężenia APFO w zakresie 0,03 ÷ 7,6 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 ÷ 71,0 mg/L, natomiast w grupie kontrolnej, niepoddanej narażeniu zawodowemu, wynosiły 0,01 ÷ 0,08 mg/L (*Ubel* i in. 1980).

Zwierzęta

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że PFOA lub APFO charakteryzuje się wysokim stopniem wchłania 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 ÷ 9 dni u samców szczurów oraz 3 ÷ 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 peroksysomów, 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 peroksysomów, 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 peroksysomów zwiększają liczbę peroksysomów w komórkach wątroby. Wzrost liczby peroksysomów 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 peroksysomów może zwiększać ryzyko powstawania guzów w wyniku opisanych mechanizmów.

APFO (sól amonowa kwasu perfluorooktanowego) jest znana jako proliferator peroksysomów, podobnie jak inne związki z tej grupy. Proliferatory peroksysomów 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 naczelne 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 dietylonitrozaminę 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 wyłacznie PFOA nie zaobserwowano zmian nowotworowych w wątrobie (*Abdellatif* i in. 1991). Dodanie do diety 0,015% PFOA wraz z dietylonitrozaminą 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/m^3 zarówno w Niemczech, jak i w Szwajcarii oraz Japonii, natomiast wartości chwilowe (NDSCh) wynoszą odpowiednio 0,004 mg/m^3. Wartość TLV-TWA dla soli amonowej PFOA (APFO), ustalona w USA przez ACGIH, została przyjeta na poziomie 0,01 mg/m^3. 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/m^3 (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m^3 (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 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 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 mg/m^3 (MAK Documentation 2015).

ACGIH zaproponowało wartość TLV-TWA dla soli amonowej PFOA na poziomie 0,01 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 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 (10m^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 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 (Ft) – 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., Préat 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, Łódź [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, Łódź [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.I., 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.

Lehmler 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., Préat V. i in.. (1991). On the mechanism of the hepatocarcinogenicity of peroxisome proliferators. Chem. Biol. Interact. 78, 235–250.

Nilsson H., Kärrman 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

Przeciwskazaniami 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.

Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2026, nr 2(128), s. 99–113 DOI: 10.54215/PiMOSP/4.128.2026
Nadesłano: 24.10.2025 r.
Przyjęto do druku: 02.04.2026 r.
https://www.ciop.pl/pimosp_strona PRACA ORYGINALNA

Metoda oznaczania benzenu w powietrzu na stanowiskach pracy[1]

Benzene determination method in the air at workplaces

PAWEŁ WASILEWSKI
https://orcid.org/0000-0001-6735-4207
e-mail: pawas@ciop.pl

DOROTA KONDEJ
https://orcid.org/0000-0001-9033-1273

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
Central Institute for Labour Protection – National Research Institute, Warsaw, Poland

Numer CAS: 7446-09-5

Streszczenie

W artykule przedstawiono wyniki badań oznaczania benzenu w powietrzu na stanowiskach pracy. Benzen jest łatwopalną cieczą, której pary mają zdolność tworzenia wybuchowych mieszanin z powietrzem. Substancja ta wykazuje działanie rakotwórcze i mutagenne oraz stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia w przypadku narażenia drogą inhalacyjną. Opracowana metoda polega na absorpcji par benzenu na węglu aktywnym, ekstrakcji pochłoniętego związku disiarczkiem węgla i analizie chromatograficznej uzyskanego roztworu. Znowelizowana metoda umożliwia oznaczanie benzenu w zakresie stężeń od 1/10 do 2 wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), obowiązującego od 5 kwietnia 2026 r. 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: benzen, substancja rakotwórcza, chromatografia gazowa, powietrze na stanowiskach pracy, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

The article presents the results of research on the determination of benzene in the air at workplaces. Benzene is a flammable liquid whose vapors can form explosive mixtures with air. Benzene is carcinogenic, mutagenic, and poses a hazard when inhaled. The developed method involves the adsorption of benzene vapors on activated carbon, the extraction of the adsorbed compound with carbon disulfide, and the chromatographic analysis of the resulting solution. The revised method

[1] Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy", finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr III.PN.03 pt: „Opracowanie 9 znowelizowanych metod oznaczania szkodliwych substancji chemicznych dla potrzeb oceny środowiska pracy". Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

allows for the determination of benzene in the range of 1/10 to 2 of the NDS value, which take effect on April 5, 2026. The scope of this 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: benzene, carcinogen, gas chromatography, workplace air, health sciences, environmental engineering.

Adres do korespondencji/Contact details: Paweł Wasilewski, Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Czerniakowska 16, 00-701 Warszawa, e-mail: pawas@ciop.pl

WPROWADZENIE

Benzen (nr CAS: 71-43-2) jest łatwopalną, bezbarwną lub jasnożółtą cieczą o charakterystycznym słodkawym zapachu. Jest słabo rozpuszczalny w wodzie, natomiast dobrze rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych i bardzo szybko odparowuje do powietrza. Masa molowa benzenu wynosi 78,11 g/mol, temperatura topnienia to 5,5°C, temperatura wrzenia wynosi 80,1°C, prężność par w temperaturze 20°C wynosi 101 hPa. Pary benzenu tworzą z powietrzem mieszaniny o właściwościach wybuchowych. Ze względu na swoją strukturę benzen jest bardzo stabilnym związkiem organicznym. Reakcje addycji z udziałem benzenu wymagają wysokiej temperatury, wysokiego ciśnienia oraz zastosowania specjalnych katalizatorów. Do najczęściej zachodzących reakcji benzenu należą reakcje substytucji, takie jak alkilowanie, halogenowanie i nitrowanie (Chemicalbook 2025; CHEMPYŁ 2025; GESTIS 2025; PubChem 2025).

Benzen jest naturalnym składnikiem ropy naftowej i występuje w benzynie, a jego śladowe ilości można znaleźć w dymie papierosowym. Naturalne źródła benzenu obejmują emisje gazów z wulkanów i pożarów lasów. Benzen jest uwalniany do powietrza podczas wiercenia i wydobycia ropy naftowej i gazu. Może również powstawać w wyniku rozkładu materiałów organicznych na składowiskach odpadów i być uwalniany do powietrza (*Kumari* i in. 2024).

W przemyśle benzen wytwarzany jest przede wszystkim w procesach rafinacji ropy naftowej. Kluczowe znaczenie ma reforming katalityczny lekkich frakcji naftowych, podczas którego, z wykorzystaniem katalizatorów biofunkcyjnych (np. zeolitu ZSM-5 modyfikowanego Pt, Ga lub Zn), zachodzi dehydroaromatyzacja węglowodorów alifatycznych, prowadząca do powstania mieszaniny benzenu, toluenu i ksylenów (*Miller* i in. 2022a). Istotną metodą jego otrzymywania jest również kraking parowy, gdzie benzen powstaje jako produkt uboczny w procesie wytwarzania olefin (*Wang* i in. 2024). W ostatnich latach rozwijane są alternatywne metody otrzymywania benzenu, oparte na surowcach odnawialnych i odpadach. Przykładem jest wykorzystanie ligniny, będącej składnikiem biomasy drzewnej lub roślin energetycznych. Badania wykazały, że katalityczna piroliza ligniny nad zeolitem HZSM-5 daje benzen w wydajności około 4 ÷ 5% masowo, a w wersji dwustopniowej (piroliza do biooleju, a następnie kraking) około 3% (*Miller* i in. 2022b).

Benzen jest jednym z podstawowych surowców aromatycznych wykorzystywanych w przemyśle chemicznym. Stosowany jest jako rozpuszczalnik, półprodukt oraz surowiec do syntezy wielu substancji chemicznych. Benzen jest wykorzystywany do syntezy takich związków, jak etylobenzen (prekursor styrenu), kumen (prekursor fenolu i acetonu), anilina czy cykloheksan (surowiec do otrzymywania kwasu adypinowego). Pochodne te są kluczowe w produkcji tworzyw sztucznych, włókien syntetycznych, żywic, detergentów oraz substancji czynnych w farmacji (*Lee* i in. 2022). Benzen jest stosowany jako rozpuszczalnik tłuszczów, wosków, żywic, olejów, farb drukarskich, farb, tworzyw sztucznych i gumy. Jest również dodawany do benzyny bezołowiowej w celu zwiększenia jej liczby oktanowej (*Szymańska* i in. 2022).

W Unii Europejskiej benzen sklasyfikowano jako substancję ciekłą łatwopalną (kat. 2), rakotwórczą (kat. 1A), mutagenną (kat. 1B), działającą toksycznie na narządy docelowe przy narażeniu powtarzanym (kat. 1), stanowiącą zagrożenie spowodowane aspiracją (kat. 1), powodującą poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy (kat. 2) oraz działanie żrące/drażniące na skórę (kat. 2). Substancji tej przypisano następujące zwroty wskazujące rodzaj zagrożenia (Rozporządzenie… 2008):

– H225: Wysoce łatwopalna ciecz i pary

- H350: Może powodować raka
- H340: Może powodować wady genetyczne
- H372: Powoduje uszkodzenie narządów poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie
- H304: Połknięcie i dostanie się przez drogi oddechowe może grozić śmiercią
- H319: Działa drażniąco na oczy
- H315: Działa drażniąco na skórę.

W Polsce obowiązująca do dnia 4 kwietnia 2026 r. wartość normatywu higienicznego – najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) benzenu w powietrzu na stanowiskach pracy – wynosi 1,6 mg/m^3. Od dnia 5 kwietnia 2026 r. zacznie obowiązywać nowa wartość, czyli 0,66 mg/m^3 (0,2 ppm). Substancja oznaczona jest notacją „skóra", co wskazuje, że wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne jak przy narażeniu drogą oddechową (Rozporządzenie… 2018).

W Polsce obowiązuje norma PN-Z-04016-10:2005 dotycząca oznaczania zawartości benzenu w powietrzu na stanowiskach pracy. Przedstawiona w niej metoda polega na adsorpcji par benzenu na węglu aktywnym, desorpcji związku disiarczkiem węgla i analizie otrzymanego roztworu metodą chromatografii gazowej. Najmniejsze stężenie benzenu, jakie można oznaczyć tą metodą, wynosi 0,5 mg/m^3.

Celem pracy było opracowanie metody oznaczania benzenu w powietrzu na stanowiskach pracy, zgodnej z wymaganiami dotyczącymi procedur oznaczania czynników chemicznych w powietrzu na stanowiskach pracy, określonymi w normie PN-EN 482. Opracowana metoda umożliwi oznaczanie benzenu w zakresie stężeń od 1/10 do 2 wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), obowiązującego od 5 kwietnia 2026 r., tj. od 0,066 mg/m^3 do 1,32 mg/m^3.

WYNIKI BADAŃ I ICH OMÓWIENIE

Aparatura i sprzęt

W badaniach zastosowano chromatograf gazowy 7890A z detektorem spektrometrii mas 5975C firmy Agilent Technologies, wyposażony w kolumnę RTX-5 SilMS firmy Resteko o długości 30 m, średnicy wewnętrznej 0,25 mm i grubości filmu 0,25 µm oraz chromatograf gazowy firmy Hewlett-Packard model HP 7890A ze spektrometrem mas model Agilent Technologies 5975C, z biblioteką widm masowych Wiley 8th Edition (prod. Agilent) i kolumną HP-5 o długości 30 m, średnicy wewnętrznej 0,32 mm i grubości filmu 0,25 µm.

Podczas pobierania próbek powietrza stosowano aspiratory Gilian LFS (prod. Sensidyne, USA). Próbki do analizy przygotowano, używając wytrząsarkę mechaniczną model WL-2000 (prod. JWElectronic, Polska). Wykorzystywano wagę analityczną Sartorius TE214S (prod. Sartorius Corporation, USA).

Odczynniki i materiały

W badaniach używano następujących odczynników: benzen (prod. Sigma-Aldrich, USA), disiarczek węgla o obniżonej zawartości benzenu (prod. Supelco, USA), związki współwystępujące w powietrzu, takie jak: toluen, *n*-heksan, styren, etylobenzen, *p*-ksylen, *o*-ksylen, *m*-ksylen (prod. Sigma-Aldrich, USA). Do pobierania próbek powietrza zastosowano rurki szklane wypełnione węglem aktywnym na bazie łupin orzecha (ang. *Coconut Shell Charcoal*, 100/50 mg, prod.SKC, USA).

Ustalenie parametrów oznaczania chromatograficznego

W procesie opracowywania metody oznaczania benzenu dobrano parametry analizy chromatograficznej tak, aby zapewnić jego rozdzielenie od substancji współwystępujących. Do oznaczania benzenu zastosowano warunki przedstawione w metodzie OSHA 5000, natomiast dla obu technik eksperymentalnie dostosowano niektóre parametry, takie jak temperatura pieca, w celu rozdzielenia i skrócenia czasu analizy. Poniżej przedstawiono warunki pracy GC-FID oraz GC-MS w trybie monitorowania wybranego jonu (SIM).

Warunki oznaczania benzenu z wykorzystaniem GC-FID:

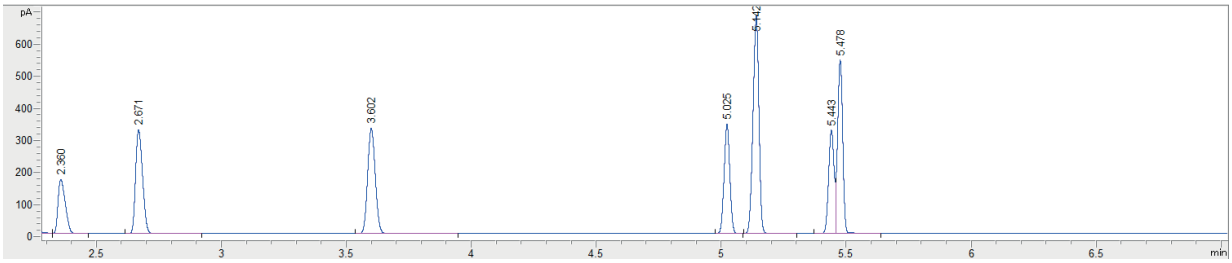
- kolumna kapilarna: HP-5, 30 m x 320 µm x 0,25 µm
- temperatura pieca programowana: 60°C (4 min), Δt 25°C/min do 190°C (9,2 min)
- temperatura komory nastrzykowej: 250°C
- temperatura detektora: 300°C

- przepływ gazu nośnego (azot) 25 ml/min
- przepływ wodoru 30 ml/min
- przepływ powietrza 400 ml/min
- dzielnik próbki 5: 1
- objętość nastrzyku 2 µl.

Warunki oznaczania benzenu z wykorzystaniem GC-MS:

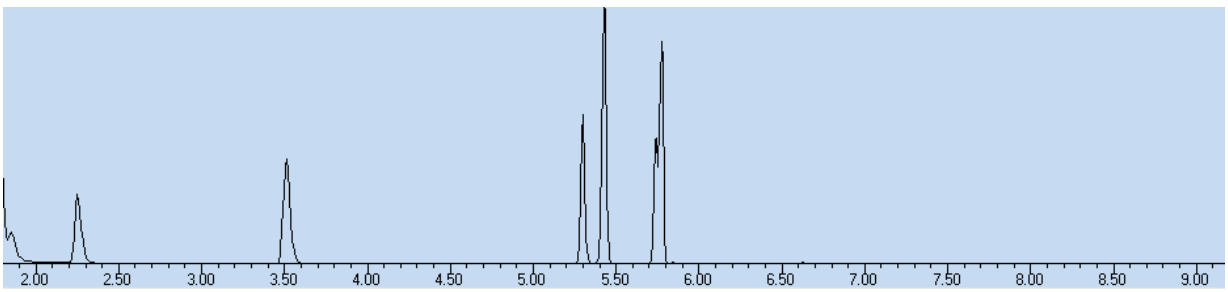
- kolumna kapilarna RTX-5 silMS, 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm
- temperatura pieca programowana 50°C (4 min), Δt 25°C/min do 190°C (9,2 min)
- temperatura komory nastrzykowej 280°C
- temperatura linii transferowej 280°C
- przepływ gazu nośnego 1 mL/min
- objętość nastrzyku 1 µL
- dzielnik próbki 10: 1
- gaz nośny hel
- tryb SIM
- monitorowane jony [m/z] 51 i 78.

Sprawdzono, że benzen może być oznaczany w ustalonych powyżej warunkach w obecności toluenu, *n*-heksanu, styrenu, etylobenzenu, *p*-ksylenu, *o*-ksylenu, *m*-ksylenu. Uzyskane chromatogramy przedstawiono na rycinach 1a i 1b.



Rycina 1a. Chromatogram mieszaniny substancji w warunkach pracy chromatografu z wykorzystaniem GC-FID: 1 – *n*-heksan (2,46 min); 2 – benzen (2,67 min); 3 – toluen (3,60 min); 4 – etylobenzen (5,03 min); 5 – *m*–ksylen i *p*-ksylen (5,14 min); 6 – styren (5,44 min); 7 – *o*-ksylen (5,48 min)

Figure 1a. Chromatogram of a mixture of substances under the working conditions of the chromatograph using GC-FID: 1 – *n*-hexane (2.46 min); 2 – benzene (2.67 min); 3 – toluene (3.60 min); 4 – ethylbenzene (5.03 min); 5 – *m*-xylene and *p*-xylene (5.14 min); 6 – styrene (5.44 min); 7 – *o*-xylene (5.48 min)



Rycina 1b. Chromatogram mieszaniny substancji w warunkach pracy chromatografu z wykorzystaniem GC-MS w trybie SIM: 1 – *n*-heksan (1,93 min); 2 – benzen (2,26 min); 3 – toluen (3,57 min); 4-etylobenzen (5,31 min); 5 – *m*–ksylen i *p*-ksylen (5,43 min); 6 – styren (5,72 min); 7 – *o*-ksylen (5,78 min)

Figure 1b. Chromatogram of a mixture of substances under the working conditions of the chromatograph using GC-MS in SIM mode: 1 – *n*-hexane (1.93 min); 2 – benzene (2.26 min); 3 – toluene (3.57 min); 4 – ethylbenzene (5.31 min); 5 – *m*-xylene and *p*-xylene (5.43 min); 6 – styrene (5.72 min); 7 – *o*-xylene (5.78 min)

Badanie warunków pobierania próbek powietrza

W powietrzu na stanowiskach pracy benzen występuje w formie gazowej. W metodzie przyjęto sposób pobierania próbek powietrza zgodnie z metodyką opisaną w opracowaniach (*Domański* 2011; *Madej*, *Jeżewska* 2000; NIOSH 1501; OSHA 1005 oraz OSHA 5000). Do pobierania próbek powietrza zastosowano rurki zawierające dwie warstwy węgla aktywnego 100/50 mg. Rurki sorpcyjne połączono z aspiratorem o przepływie 1,5 l/h, pobierając powietrze przez 6 h (co odpowiada objętości 9 l).

Pomiary przeprowadzano w następujący sposób: rurkę sorpcyjną z węglem aktywnym połączono z pipetą gazową do pobierania próbek, w której umieszczono strzykawkę zawierającą benzen. Co kilka minut naciskano tłoczek strzykawki, aby na końcówce igły zebrał się benzen, który następnie odparowywał i był przeciągany przez rurkę z węglem aktywnym. Drugi koniec rurki sorpcyjnej, od strony krótszej warstwy węgla, połączono z aspiratorem. Powietrze przepuszczano przez rurkę ze stałym strumieniem o przepływie 1,5 l/h przez 6 h (9 l). Następnie przesypano oddzielnie obie warstwy węgla aktywnego do naczynek i desorbowano benzen przy użyciu 1 ml disiarczku węgla przez 30 min na wytrząsarce mechanicznej. Równolegle wykonano w ten sam sposób badania próbki ślepej, którą stanowił czysty węgiel aktywny desorbowany 1 ml disiarczku węgla.

Roztwory po desorpcji pobierano znad węgla aktywnego z wykorzystaniem szklanej pipety jednorazowej, a następnie poddawano analizie z wykorzystaniem GC-FID i GC-MS. Następnie od otrzymanego wyniku dla próbki ślepej odejmowano wyniki uzyskane dla analizowanych próbek powietrza. Roztwory analizowano metodami GC-FID oraz GC-MS z zastosowaniem wcześniej opisanych parametrów dla danej metody i wykazano, że benzen nie przechodzi do drugiej warstwy w ilości większej niż 10%, nawet przy stężeniach analitu w powietrzu przekraczających wartość 2 NDS. Wyniki eksperymentu przedstawiono w tabelach 1a i 1b.

Tabela 1a. Badanie pochłaniania benzenu metodą GC-FID
Table 1a. Benzene absorption test using GC-FID

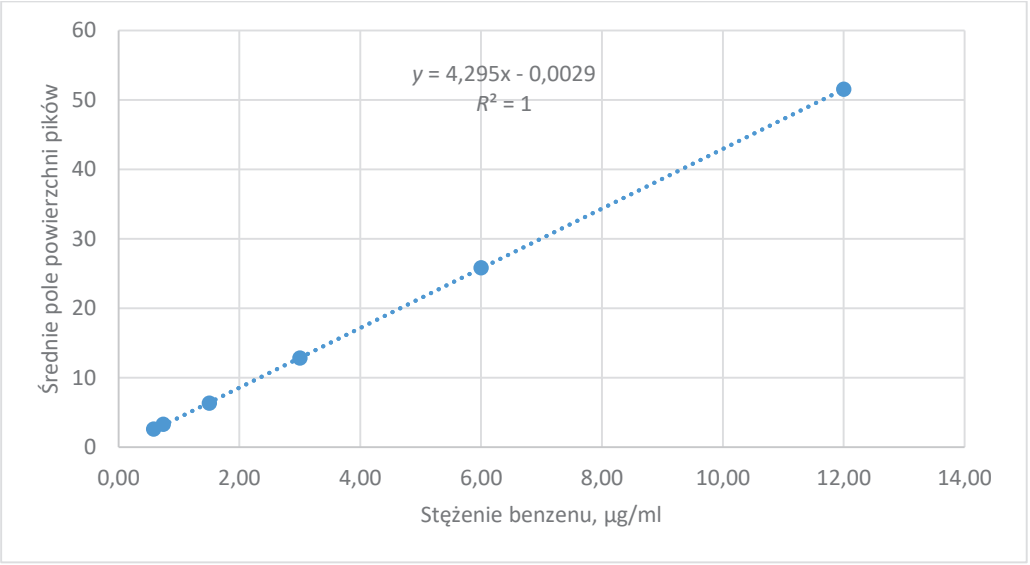
Numer próbnika	Strumień objętości pochłanianego powietrza, l/h	Czas pochłaniania, h	Przybliżone stężenie substancji w odniesieniu do NDS	Powierzchnia pików po przepuszczeniu powietrza		Przejście benzenu do drugiej warstwy, %
				I warstwa węgla aktywnego	II warstwa węgla aktywnego	
1	1,5	6	2 NDS	46,1	0	0,00
2	1,5	6	2 NDS	48,4	0	0,00

Tabela 1b. Badanie pochłaniania benzenu metodą GC-MS w trybie SIM
Table 1b. Benzene absorption test using GC-MS in SIM mode

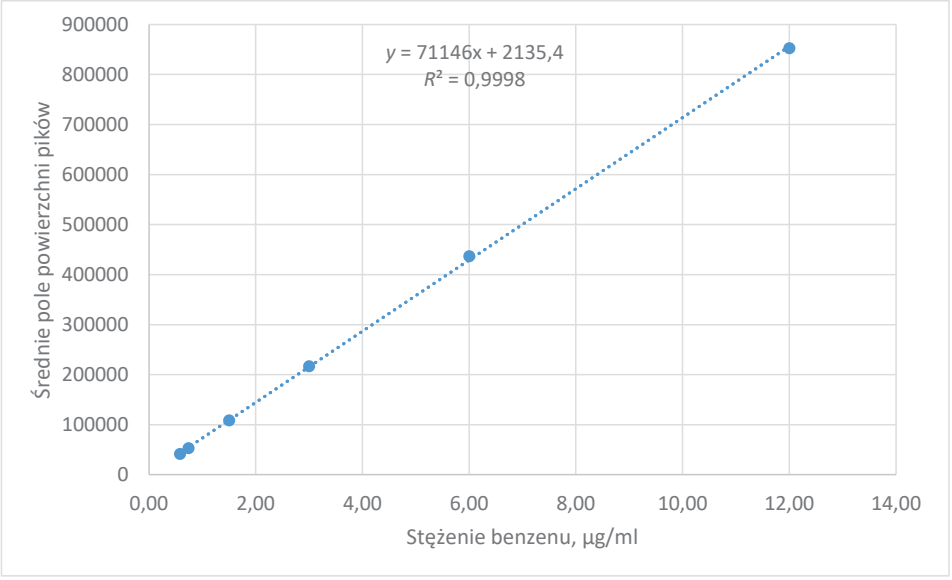
Numer próbnika	Strumień objętości pochłanianego powietrza, l/h	Czas pochłaniania, h	Przybliżone stężenie substancji w odniesieniu do NDS	Powierzchnia pików po przepuszczeniu powietrza		Przejście benzenu do drugiej warstwy, %
				I warstwa węgla aktywnego	II warstwa węgla aktywnego	
1a	1,5	6	2 NDS	730 352	0	0,00
2a	1,5	6	2 NDS	827 814	0	0,00

Kalibracja aparatury pomiarowej

Do sporządzenia krzywej kalibracyjnej wykorzystano sześć roztworów wzorcowych roboczych. Roztwory te przygotowano, dodając do sześciu kolb miarowych o pojemności 10 ml kolejno: 58 µl; 74 µl; 150 µl; 300 µl; 600 µl i 1200 µl roztworu wzorcowego podstawowego benzenu o stężeniu 0,1 mg/ml i uzupełniono disiarczkiem węgla do kreski. W ten sposób otrzymano roztwory o stężeniach: 0,58 µg/ml; 0,74 µg/ml; 1,50 µg/ml; 3,00 µg/ml; 6,00 µg/ml; 12,00 µg/ml. Sporządzono trzy serie roztworów do krzywej kalibracyjnej, które poddano analizie chromatograficznej w uprzednio ustalonych warunkach. Wstrzykiwano po 2 µl (GC-FID) oraz po 1 µl (GC-MS) roztworów wzorcowych o wzrastających stężeniach. Następnie sporządzono wykres zależności powierzchni pików badanej substancji od jej stężenia w roztworach wzorcowych (ryc. 2a i 2b). Dla GC-FID otrzymano liniową funkcję o wzorze: $y = 4{,}295x - 0{,}0029$; o współczynniku korelacji $R = 1$, natomiast dla GC-MS otrzymano liniową funkcję o wzorze: $y = 71146x + 2135{,}4$; o współczynniku korelacji $R = 0{,}9999$.



Rycina 2a. Krzywa wzorcowa oznaczania benzenu dla GC-FID
Figure 2a. Calibration curve for benzene determination by GC-FID



Rycina 2b. Krzywa wzorcowa oznaczania benzenu dla GC-MS
Figure 2b. Calibration curve for benzene determination by GC-MS

Precyzja

W celu wyznaczenia precyzji pomiarów przygotowano roztwór podstawowy benzenu o stężeniu 0,1 mg/ml. Wykonano z niego trzy serie po osiem roztworów modelowych (n = 8) na trzech następujących poziomach stężeń: 0,58 µg/ml; 6,00 µg/ml i 12,00 µg/ml, co odpowiada: 0,1, 1 i 2 wartości NDS. Każdy pomiar przeprowadzono w takich samych warunkach jak podczas wykonywania oznaczeń kalibracyjnych. Na podstawie otrzymanych powierzchni pików, obliczonych przez program do obsługi chromatografu, obliczono odchylenie standardowe i współczynnik zmienności. Współczynnik zmienności dla kolejnych poziomów stężenia wynosi odpowiednio: 1,89; 1,82 i 0,91% dla GC-FID oraz 3,88; 2,98; 2,57% dla GC-MS.

Badanie stopnia desorpcji

W celu wyznaczenia współczynnika desorpcji benzenu z węgla aktywnego przeprowadzono badania na trzech poziomach stężeń. W tym celu dla każdego poziomu na sześć rurek pochłaniających, zawierających pierwszą warstwę sorbentu (100 mg), naniesiono odpowiednio: 6,0 µl roztworu podstawowego benzenu o stężeniu 0,1 mg/ml (0,1 NDS), 5,0 µl roztworu o stężeniu 1,2 mg/ml (1 NDS) i 10,0 µl roztworu o stężeniu 1,2 mg/ml (2 NDS). Rurki pochłaniające pozostawiono w warunkach laboratoryjnych na 60 min. Następnie benzen z warstwy węgla desorbowano przy użyciu 1 ml roztworu disiarczku węgla przez 30 min na wytrząsarce. Uzyskane w ten sposób roztwory znad węgla aktywnego poddawano analizie chromatograficznej. Dodatkowo, dla każdego poziomu przygotowano po trzy roztwory porównawcze o stężeniach: 0,60 µg/ml; 6,00 µg/ml; 12,00 µg/ml. Wyniki badań wydajności desorpcji przedstawiono w tabelach 2a i 2b. Średni współczynnik desorpcji benzenu wynosił 1,01 dla metody GC-FID oraz 0,95 dla metody GC-MS.

Tabela 2a. Wydajność odzysku benzenu z węgla aktywnego dla GC-FID
Table 2a. Benzene recovery efficiency from activated carbon for GC-FID

Numer próbki	Średnia powierzchnia pików roztworów po odzysku	Średnia powierzchnia pików roztworów porównawczych	Współczynnik odzysku	Średni współczynnik odzysku	Średnia powierzchnia pików roztworów po odzysku	Średnia powierzchnia pików roztworów porównawczych	Współczynnik odzysku	Średni współczynnik odzysku
	stężenie 0,1 NDS				stężenie 1 NDS			stężenie 2NDS
1	2,72	2,67	1,02	1,03	26,20	23,90	1,10	1,03	46,20	49,20	0,94	0,96
2	2,87		1,07		24,60		1,03		47,80		0,97	
3	2,74		1,02		24,00		1,00		47,90		0,97	
4	2,72		1,02		25,30		1,06		45,60		0,93	
5	2,80		1,05		24,00		1,00		48,80		0,99	
6	2,73		1,02		23,60		0,99		47,20		0,96	
Średnia absorbancja			2,7640		Średnia absorbancja		24,6170		Średnia powierzchnia piku		47,2500	
Odchylenie standardowe, S			0,0612		Odchylenie standardowe, S		0,9766		Odchylenie standardowe, S		1,1794	
Współczynnik zmienności, *v*, %			2,21		Współczynnik zmienności, *v*, %		3,97		Współczynnik zmienności, *v*, %		2,50	

Tabela 2b. Wydajność odzysku benzenu z węgla aktywnego dla GC-MS
Table 2b. Benzene recovery efficiency from activated carbon for GC-MS

Numer próbki	Średnia powierzchnia pików roztworów po odzysku	Średnia powierzchnia pików roztworów porównawczych	Współczynnik odzysku	Średni współczynnik odzysku	Średnia powierzchnia pików roztworów po odzysku	Średnia powierzchnia pików roztworów porównawczych	Współczynnik odzysku	Średni współczynnik odzysku	Średnia powierzchnia pików roztworów po odzysku	Średnia powierzchnia pików roztworów porównawczych	Współczynnik odzysku	Średni współczynnik odzysku
	stężenie 0,1 NDS				stężenie 1 NDS				stężenie 2NDS			
1	44 754	48 606	0,92	0,99	421 293	411 719	1,02	0,94	796 253	852 162	0,93	0,95
2	47 403		0,98		374 101		0,91		808 452		0,95	
3	48 925		1,01		385 740		0,94		828 719		0,97	
4	46 869		0,96		406 210		0,99		759 137		0,89	
5	49 776		1,02		365 933		0,89		839 131		0,98	
6	50 703		1,04		379 124		0,92		838 548		0,98	
Średnia absorbancja				48 071,2500	Średnia absorbancja			388 733,5000	Średnia powierzchnia piku			811 706,6670
Odchylenie standardowe, S				2 166,0556	Odchylenie standardowe, S			20 980,1119	Odchylenie standardowe, S			30 902,9100
Współczynnik zmienności, *v*, %				4,51	Współczynnik zmienności, *v*, %			5,40	Współczynnik zmienności, *v* %			3,81

Badanie trwałości roztworów

Trwałość roztworów badano w zależności od czasu ich przechowywania w chłodziarce. Do badań pozostawiono w chłodziarce roztwór benzenu w disiarczku węgla o stężeniu 6 µg/ml. Wyniki trwałości roztworów po 1, 3, 7 i 15 dniach przechowywania w chłodziarce przedstawiono w tabeli 3. Uzyskane wyniki wskazują, że roztwory benzenu przechowywane w temperaturze około 4°C są trwałe przez 3 dni.

Badanie trwałości próbek powietrza

W pracy badano również trwałość pobranych próbek powietrza w zależności od czasu ich przechowywania. Zbadano próbki węgla aktywnego, na które naniesiono po 5 µl roztworu do odzysku o stężeniu 1,2mg/ml, a nastepnie przechowywano je w chłodziarce. Benzen desorbowano na wytrząsarce przy użyciu 1 ml disiarczku węgla przez 30 min. Otrzymany roztwór analizowano chromatograficznie. Próbki benzenu zatrzymanego na węglu aktywnym są trwałe do 15 dni. Wyniki badania trwałości próbek benzenu przedstawiono w tabeli 4.

Dane walidacyjne metody

Walidację metody przeprowadzono zgodnie z wymaganiami normy PN-EN 482. Granicę wykrywalności (LOD) i granicę oznaczalności (LOQ) wyznaczono na podstawie wyników analiz 10 niezależnych pomiarów powierzchni piku o czasie retencji benzenu określonym w próbach ślepych, przygotowanych niezależnie w trzech seriach.

Dane walidacyjne dla metody oznaczania benzenu przedstawiono w tabeli 5.

Opracowana metoda spełnia wymagania określone dla procedur oznaczania stężeń substancji w powietrzu na stanowiskach pracy.

Tabela 3. Wyniki badania trwałości roztworów benzenu dla GC-FID
Table 3. Results of the stability test of benzene solutions for GC-FID

Numer roztworu	Czas przechowywania, liczba dni	Powierzchnia pików dla danego roztworu	Średnia	Zmiana powierzchni po przechowywaniu, %
1	0	34,1	33,8833	0,00
2		33,7		
3		33,9		
1	1	35,1	34,2667	1,13
2		34,7		
3		33,0		
1	3	34,9	34,3667	1,43
2		34,9		
3		33,3		
1	7	37,1	36,9500	9,05
2		37,5		
3		36,3		
1	15	41,6	42,5000	25,43
2		43,1		
3		42,9		

Tabela 4. Wyniki badania trwałości próbek benzenu dla GC-FID
Table 4. Results of the stability test of benzene samples for GC-FID

Numer próbki	Czas przechowywania, liczba dni	Powierzchnia pików dla danej próbki	Średnia	Zmiana powierzchni po przechowywaniu, %
1	0	24,20	24,2500	0,00
2		24,55		
3		24,00		
1	1	25,20	23,9000	1,44
2		24,40		
3		22,10		
1	4	24,55	23,7500	2,06
2		23,70		
3		23,00		
1	7	23,40	23,3667	3,64
2		23,10		
3		23,60		
1	15	22,85	23,6167	2,61
2		24,00		
3		24,00		

Tabela 5. Parametry walidacyjne metody oznaczania benzenu
Table 5. Validation parameters for the benzene determination method

Parametr	Wartość
Zakres pomiarowy metody	0,066 ÷ 1,32 mg/m^3
Ilość pobranego powietrza	9 l
Zakres krzywej wzorcowej	5,0 ÷ 120,0 µg/ml
GC-FID	
Granica wykrywalności	0,103 µg/ml
Granica oznaczalności	0,308 µg/ml
Całkowita precyzja badania	5,25%

cd. tab. 5 / Table 5 cont.

Parametr	Wartość
Względna niepewność całkowita	11,51%
Niepewność rozszerzona	23,02%
GC-MS	
Granica wykrywalności	0,7566 ng/ml
Granica oznaczalności	2,2698 ng/ml
Całkowita precyzja badania	5,93%
Względna niepewność całkowita	12,82%
Niepewność rozszerzona	25,65%

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Opracowano nową metodę oznaczania benzenu w powietrzu na stanowiskach pracy metodą chromatografii gazowej z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym oraz chromatografii gazowej ze spektrometrią mas. Zakres metody oznaczania wynosi 0,066 ÷ 1,32 mg/m^3, co odpowiada zakresowi od 1/10 do 2 wartości NDS, obowiązującej od dnia 5 kwietnia 2026 r.

Metoda polega na zatrzymaniu benzenu obecnego na stanowiskach pracy na rurce sorpcyjnej zawierającej węgiel aktywny. Po desorpcji z sorbentu benzen oznacza się ilościowo przy użyciu chromatografii gazowej z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym lub chromatografii gazowej z detektorem spektrometrii mas. Odpowiedni dobór kolumn chromatograficznych oraz właściwych parametrów przeprowadzania analizy dla każdego aparatu umożliwił oznaczanie benzenu w obecności toluenu, *n*-heksanu, styrenu, etylobenzenu, *p*-ksylenu, *o*-ksylenu, *m*-ksylenu.

Opracowana metoda spełnia wymagania normy PN-EN 482 i charakteryzuje się dobrą precyzją oznaczeń. Może być wykorzystywana w laboratoriach higieny pracy do oznaczania zawartości benzenu w powietrzu. Procedurę analityczną oznaczania benzenu w powietrzu zamieszczono w załączniku do artykułu.

PIŚMIENNICTWO

Chemical Book (2025). Benzene. https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB6854153_EN.htm [dostęp: 04.07.2025].

CHEMPYŁ (2025). Benzen. https://www.ciop.pl/CIOPPortalWAR/appmanager/ciop/pl?_nfpb=true&_pageLabel=P276002244014104313432 41&id_czynn_chem=40 [dostęp: 04.07.2025].

Domański W. (2011). Benzen, cykloheksan, etylobenzen, *n*-heksan, metylocykloheksan, toluen – metoda oznaczania, Podst. Met. Oceny Srodow. Pr. 1(67), 35–44.

GESTIS Substance Database (2025). Benzene. https://gestis-database.dguv.de/data?name=010060 [dostęp: 04.07.2025].

Kumari P., Soni D., Aggarwal S.G. (2024). Benzene: A critical review on measurement methodology, certified reference material, exposure limits with its impact on human health and mitigation strategies. Environ. Anal. Health. Toxicol., 39(2), e2024012. DOI: 10.5620/eaht.2024012.

Lee J., Choi Y., Han K. (2022). Benzene: A critical review on measurement methodology, certified reference materials and health impacts. Environ. Anal. Health. Toxicol., 37(4), e2022007. DOI: 10.5620/eaht.2022007.

Miller D., Armstrong K., Styring P. (2022b). Assessing methods for the production of renewable benzene. Sustain. Prod. Consum., 32, 184-197. DOI: 10.1016/j.spc.2022.04.019.

Miller R., Johansson K., Andersson M. (2022a). Catalytic reforming for BTX production: Recent advances in catalyst design. Catalysis Today, 388–389, 112–123. DOI: 10.1016/j.cattod.2021.10.015.

PN-EN 482:2021 Narażenie na stanowiskach pracy – Procedury oznaczania stężenia czynników chemicznych – Podstawowe wymagania dotyczące parametrów procedur.

PN-Z-04016-10:2005 Ochrona czystości powietrza – Badania zawartości benzenu i jego homologów z nasyconym łańcuchem bocznym – Część 10: Oznaczanie benzenu na stanowiskach pracy metodą chromatografii gazowej.

Madej M., Jeżewska A. (2000) Benzen – metoda oznaczania. Podst. Met. Oceny Srodow. Pr. 3(25), 41–45.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2003). Method 1501 (Issue 3). Hydrocarbons, aromatic. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition.

OSHA, Occupational Safety and Health Administration (1991). Method 1005 Styrene.

OSHA, Occupational Safety and Health Administration (1998). Method 5000: Benzene. OSHA Analytical Methods Manual. Salt Lake City, UT: OSHA Salt Lake Technical Center.

PubChem (2025). Benzene. https:// https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/241 [dostęp: 04.07.2025].

Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2018, poz. 1286 ze zm.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 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 (tekst mający znaczenie dla EOG). Dz.Urz. L 353 z 31.12.2008 ze zm.

Szymańska J., Frydrych B., Bruchajzer E. (2022). Benzen. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podst. Met. Oceny Srodow. Pr. 3(113), 21–117. DOI: 10.54215/PiMOSP/2.113.2022

Wang L., Shiju N. (2024). Benzene as a by-product in steam cracking: Pathways, yields and catalytic improvements. Ind. Eng. Chem. Res. 63(7), 3456–3468. DOI: 10.1021/acs.iecr.3c04567.

ZAŁĄCZNIK

PROCEDURA ANALITYCZNA OZNACZANIA BENZENU NA STANOWISKACH PRACY

1. Zakres procedury

W niniejszej procedurze podano metodę oznaczania zawartości benzenu (nr CAS: 71-43-2) w powietrzu na stanowiskach pracy z zastosowaniem chromatografu gazowego z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym lub z detektorem spektrometrii mas. Metodę stosuje się podczas kontroli warunków sanitarnohigienicznych.

Najmniejsze stężenie benzenu, jakie można oznaczyć w warunkach pobierania próbek powietrza i wykonania oznaczania opisanych w normie, wynosi 0,066 mg/m^3 (dla próbki powietrza o objętości 9 l).

2. Powołania normatywne

PN-Z-04008-7 Ochrona czystości powietrza – Pobieranie próbek – Zasady pobierania próbek powietrza w środowisku pracy i interpretacji wyników.

3. Zasada metody

Metoda polega na zatrzymaniu zawartego w badanym powietrzu benzenu na węglu aktywnym, desorpcji disiarczkiem węgla i analizie chromatograficznej otrzymanego roztworu.

4. Postanowienia ogólne

4.1. Dokładność ważenia

O ile nie zaznaczono inaczej, substancje stosowane w analizie ważyć z użyciem wagi analitycznej z działką elementarną co najmniej 0,0002 g.

4.2. Postępowanie z substancjami niebezpiecznymi

Czynności, podczas których używa się substancje niebezpieczne, należy wykonywać z użyciem środków ochrony indywidualnej, pod sprawnie działającym wyciągiem laboratoryjnym.

Pozostałe po analizie substancje i roztwory należy gromadzić w przeznaczonych do tego celu pojemnikach i przekazywać do utylizacji uprawnionym instytucjom.

5. Odczynniki, roztwory i materiały

Podczas analizy, o ile nie zaznaczono inaczej, należy stosować substancje o stopniu czystości co najmniej cz.d.a.

5.1. Benzen

5.2. Disiarczek węgla

Stosować disiarczek węgla o obniżonej zawartości benzenu.

5.3. Roztwór wzorcowy pośredni benzenu

Do zważonej kolby miarowej o pojemności 25 ml odmierzyć około 25 mg benzenu wg punktu 5.1, kolbę zważyć, uzupełnić do kreski disiarczkiem węgla wg punktu 5.2 i dokładnie wymieszać. Obliczyć dokładne stężenie benzenu w roztworze. Stężenie benzenu w tak przygotowanym roztworze wynosi około 1,0 mg/ml.

Roztwór przechowywany w chłodziarce jest trwały przez 3 dni.

5.4. Roztwór wzorcowy podstawowy benzenu

Do zważonej kolby miarowej o pojemności 25 ml odmierzyć 2,5 ml roztworu pośredniego benzenu wg punktu 5.3, kolbę zważyć, uzupełnić do kreski disiarczkiem węgla wg punktu 5.2 i dokładnie wymieszać. Obliczyć dokładne stężenie benzenu w roztworze. Stężenie benzenu w tak przygotowanym roztworze wynosi około 0,1 mg/ml.

Roztwór przechowywany w chłodziarce jest trwały przez 3 dni.

5.5. Roztwory wzorcowe robocze benzenu

Do sześciu kolb miarowych o pojemności 10 ml odmierzyć kolejno: 58 µl; 74 µl; 150 µl; 300 µl; 600 µl i 1200 µl roztworu wzorcowego podstawowego benzenu wg punktu 5.4, uzupełnić do kreski disiarczkiem węgla wg punktu 5.2 i wymieszać. Stężenie benzenu w tak przygotowanych roztworach wynosi odpowiednio: 0,58 µg/ml; 0,74 µg/ml; 1,50 µg/ml; 3,00 µg/ml; 6,00 µg/ml i 12,00 µg/ml.

Roztwory przechowywane w chłodziarce są trwałe przez 3 dni.

5.6. Gazy sprężone do chromatografu

Azot jako gaz nośny, wodór i powietrze do detektora o czystości według instrukcji do chromatografu.

5.7. Rurki pochłaniające
Gotowe rurki szklane wypełnione dwiema warstwami węgla aktywnego (100 mg i 50 mg), rozdzielonymi i ograniczonymi włóknem szklanym.

6. Aparatura

Stosuje się zwykłą aparaturę laboratoryjną, w szczególności wymienioną poniżej.

6.1. Chromatograf gazowy
Chromatograf gazowy z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym z elektronicznym integratorem lub oprogramowaniem komputerowym do sterowania aparatem i zbierania danych pomiarowych.

6.2. Kolumna chromatograficzna
Kolumna chromatograficzna umożliwiająca rozdzielenie benzenu od innych substancji występujących jednocześnie w badanym powietrzu, np. kolumna kapilarna HP-5 o długości 30 m, średnicy wewnętrznej 0,32 mm i grubości filmu 0,25 μm.

6.3. Chromatograf gazowy
Chromatograf gazowy z detekcją spektrometrii mas z elektronicznym integratorem lub oprogramowaniem komputerowym do sterowania aparatem i zbierania danych pomiarowych.

6.4. Kolumna chromatograficzna
Kolumna chromatograficzna umożliwiająca rozdzielenie benzenu od innych substancji występujących jednocześnie w badanym powietrzu, np. kolumna kapilarna RTX-5 silMS o długości 30 m, średnicy wewnętrznej 0,25 mm i grubości filmu 0,25 μm.

6.5. Pompa ssąca
Pompa ssąca umożliwiająca pobieranie próbek powietrza ze stałym strumieniem objętości wg rozdziału 7.

6.6. Naczynka do desorpcji
Stosować naczynka szklane do desorpcji o pojemności około 2 ml z nakrętkami wyposażonymi w zawory i uszczelki silikonowe, co umożliwia pobieranie roztworu bez otwierania naczynek.

6.7. Strzykawki do cieczy
Stosować strzykawki do cieczy o pojemności 5 μl ÷ 1 ml.

6.8. Wytrząsarka

7. Pobieranie próbek powietrza

Próbki powietrza należy pobierać wg normy PN-Z-04008-07. W miejscu pobierania próbek przez rurkę pochłaniającą wg punktu 5.7 przepuścić do 9 l badanego powietrza ze stałym strumieniem objętości nie większym niż 1,5 l/h, wykorzystując pompę wg punktu 6.5.

Pobrane próbki przechowywane w chłodziarce zachowują trwałość przez 15 dni.

8. Warunki pracy chromatografów

Warunki pracy chromatografów należy tak dobrać, aby uzyskać oddzielenie benzenu od innych substancji organicznych występujących w badanym powietrzu, indywidualnie dla stosowanego chromatografu i kolumny chromatograficznej. W przypadku stosowania chromatografu gazowego z detekcją płomieniowo-jonizacyjną wg punktu 6.1, korzystano z kolumny o parametrach podanych w punkcie 6.2. Optymalne warunki oznaczania są następujące:

- temperatura pieca programowana: 60°C (4 min), Δt 25°C/min do 190°C (9,2 min)
- temperatura komory nastrzykowej: 250°C
- temperatura detektora: 300°C
- przepływ gazu nośnego (azot): 25 ml/min
- przepływ wodoru: 30 ml/min
- przepływ powietrza: 400 ml/min
- dzielnik próbki: 5: 1
- objętość nastrzyku: 2 μl.

W przypadku stosowania chromatografu gazowego z detektorem spektrometrii mas wg punktu 6.3, korzystano z kolumny o parametrach podanych w punkcie 6.4. Optymalne warunki oznaczania dla tej kolumny są następujące:

- temperatura pieca programowana: 50°C (4 min), Δt 25°C/min do 190°C (9,2 min)
- temperatura komory nastrzykowej: 280°C
- temperatura linii transferowej: 280°C
- przepływ gazu nośnego: 1 mL/min

- objętość nastrzyku 1 µL
- dzielnik próbki 10: 1
- gaz nośny hel
- tryb SIM
- monitorowane jony [m/z] 51 i 78.

9. Sporządzanie krzywej wzorcowej

Do chromatografu wprowadzić po 2 µl dla chromatografu wg punktu 6.1 lub po 1 µl dla chromatografu wg punktu 6.3 roztworów wzorcowych roboczych benzenu wg punktu 5.5. Z każdego roztworu wzorcowego wykonać dwukrotny pomiar. Odczytać powierzchnie pików wg wskazań integratora i obliczyć średnią arytmetyczną. Różnica między wynikami a wartością średnią nie powinna być większa niż 5% wartości średniej. Następnie wykreślić krzywą wzorcowania, odkładając na osi odciętych stężenie benzenu, w mikrogramach na mililitr, a na osi rzędnych – odpowiadające im średnie pola powierzchnie pików.

10. Wykonanie oznaczania

Po pobraniu próbki powietrza wg rozdziału 7 przesypać oddzielnie każdą warstwę węgla aktywnego z rurki pochłaniającej wg punktu 5.7 do naczynek do desorpcji wg punktu 6.6. Następnie dodać strzykawką wg punktu 6.7 po 1 ml disiarczku węgla wg punktu 5.2, naczynka szczelnie zamknąć i wytrząsać 30 min na wytrząsarce wg punktu 6.8. Jednocześnie, w celu sporządzenia roztworu próbki ślepej laboratoryjnej, postępować w identyczny sposób z nieużywaną rurką z węglem aktywnym wg punktu 5.7. Tak otrzymane roztwory analizować chromatograficznie w warunkach określonych w rozdziale 8.

Wykonać dwukrotny pomiar. Odczytać z uzyskanych chromatogramów powierzchnie pików wg wskazań integratora i obliczyć średnią arytmetyczną. Różnica między poszczególnymi wynikami a wartością średnią nie powinna być większa niż 5% wartości średniej.

Stężenie benzenu w badanym roztworze odczytać z wykresu krzywej wzorcowania, w mikrogramach na mililitr.

11. Wyznaczanie współczynnika odzysku

Do sześciu naczynek do desorpcji wg punktu 6.6 przesypać węgiel aktywny z dłuższej warstwy (100 mg) rurek pochłaniających wg punktu 5.7. Następnie dodać po 6 µl roztworu wzorcowego pośredniego wg punktu 5.3. W siódmym naczynku przygotować roztwór kontrolny zawierający tylko 100 mg węgla aktywnego. Naczynka szczelnie zamknąć i pozostawić do następnego dnia. Następnie dodać strzykawką wg punktu 6.7 po 1 ml disiarczku węgla wg punktu 5.2. Naczynka szczelnie zamknąć i przeprowadzić desorpcję poprzez wytrząsanie przez 30 min na wytrząsarce.

Jednocześnie wykonać oznaczanie benzenu w co najmniej trzech roztworach porównawczych, przygotowanych przez dodanie do kolby o pojemności 1 ml po 6 µl roztworu wzorcowego pośredniego wg punktu 5.3 oraz uzupełnienie do kreski disiarczkiem węgla wg punktu 5.2. Uzyskane roztwory badać chromatograficznie w warunkach określonych w rozdziale 8.

Współczynnik odzysku dla benzenu (d) obliczyć wg wzoru:

$$d = \frac{(P_d - P_o)}{P_p}$$

w którym:

- P_d – średnia powierzchnia piku benzenu na chromatogramach roztworów po odzysku,
- P_o – średnia powierzchnia piku o czasie retencji benzenu na chromatogramach roztworu kontrolnego,
- P_p – średnia powierzchnia piku benzenu na chromatogramach roztworów porównawczych.

Następnie obliczyć średnią wartość współczynników odzysku benzenu ($\bar{d}$) jako średnią arytmetyczną otrzymanych wartości (d).

12 . Obliczanie wyniku oznaczania

Stężenie benzenu (X) oznaczane w badanym powietrzu obliczyć, w miligramach na metr sześcienny, wg wzoru:

$$X = \frac{(C - C_b)}{V \cdot \bar{d}} \cdot v$$

w którym:

C – stężenie benzenu w roztworze badanym, w mikrogramach na mililitr,

C_b – stężenie benzenu w roztworze próby ślepej, w mikrogramach na mililitr,

V – objętość powietrza przepuszczonego przez rurkę pochłaniającą, w litrach,

v – objętość disiarczku węgla wykorzystanego do odzysku, w mililitrach,

$\bar{d}$ – średnia wartość współczynnika odzysku.

Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2026, nr 2(128), s. 115–131 DOI: 10.54215/PiMOSP/5.128.2026
Nadesłano: 23.10.2025 r.
Przyjęto do druku: 02.04.2026 r.
https://www.ciop.pl/pimosp_strona PRACA ORYGINALNA

Zastosowanie 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny do oznaczania diizocyjanianu 1,5-naftalenu w powietrzu metodą chromatografii cieczowej[1]

Application of 1-(2-methoxyphenyl)piperazine for the determination of 1,5-naphthyl diisocyanate in air by liquid chromatography

JOANNA KOWALSKA
https://orcid.org/0000-0002-1431-3089
e-mail: jokow@ciop.pl

MAŁGORZATA SZEWCZYŃSKA
https://orcid.org/0000-0003-3319-3024

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
Central Institute for Labour Protection – National Research Institute, Warsaw, Poland

Numer CAS: 75-12-7

Streszczenie

W artykule przedstawiono wyniki oznaczania diizocyjanianu 1,5-naftalenu (NDI) w powietrzu na stanowiskach pracy. Pobieranie próbek powietrza polegało na zatrzymywaniu obecnej w nim substancji przy użyciu filtra z włókna szklanego uprzednio impregnowanego 1-(2-metoksyfenylo)piperazyną (MoPP). Po wymyciu produktu reakcji NDI z MoPP z filtra za pomocą acetonitrylu otrzymane roztwory analizowano z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją diodową lub fluorescencyjną. Najniższe stężenie diizocyjanianu 1,5-naftalenu, wyrażone jako NCO, możliwe do oznaczenia opracowaną metodą, wynosiło 0,00006 mg NCO/m^3 (dla próbki powietrza o objętości 240 l). 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: diizocyjanian, derywatyzacja, chromatografia cieczowa, powietrze na stanowiskach pracy, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

The article presents the results of determining 1,5-naphthyl diisocyanate (NDI) in workplace air. Air sampling consisted of trapping the substance present in the air on a glass fiber filter impregnated with 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (MoPP). After elution of the NDI reaction product with MoPP from the filter with acetonitrile, the obtained solutions were analysed with liquid chromatograph with diode and fluorescence detectors. The lowest concentration of 1,5-naphthyl diisocyana-

[1] Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy", finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr III.PN.02 pt: „Opracowanie 9 nowych metod oznaczania szkodliwych substancji chemicznych dla potrzeb oceny środowiska pracy". Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

te, calculated as NCO, that can be determined by the presented method was 0.00006 mg NCO /m^3 (for an air sample of 240 l). This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: diisocyanate, derivatization, liquid chromatography, workplace air, health sciences, environmental engineering.

Adres do korespondencji/Contact details: Joanna Kowalska, Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Czerniakowska 16, 00-701 Warszawa, e-mail: jokow@ciop.pl

WPROWADZENIE

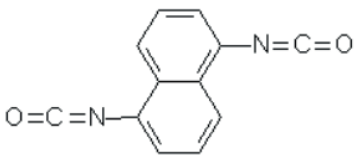
Diizocyjanian 1,5-naftalenu (NDI), (CAS 3173-72-6) jest łatwopalną substancją stałą, występującą w postaci kryształów o barwie od białej do jasnożółtej. Właściwości fizykochemiczne tej substancji zestawiono w tabeli 1.

Diizocyjanian 1,5-naftalenu jest zarejestrowany zgodnie z rozporządzeniem REACH (Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006). W Europie odnotowano 4 aktywne zgłoszenia substancji (3 z Niemiec oraz 1 z Austrii). Substancja ta jest produkowana i/lub importowana na obszar Europejskiego Obszaru Gospodarczego w ilości od ≥ 1 000 000 do < 10 000 000 ton rocznie (ECHA 2025).

Diizocyjanian 1,5-naftalenu posiada zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej. Substancja została zaklasyfikowana jako działająca toksycznie na narządy docelowe (działanie drażniące na drogi oddechowe), kategoria zagrożenia 3; jako działająca żrąco/drażniąco na skórę, kategoria zagrożenia 2, a w przypadku stosowania w postaci rozdrobnionej wykazuje ostrą toksyczność (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 2 (Rozporządzenie (WE) nr 1272/2008). W związku z tym przypisano jej następujące zwroty określające rodzaj zagrożenia dla zdrowia:

- H330: Wdychanie grozi śmiercią
- H335: Może powodować podrażnienie dróg oddechowych

Tabela 1. Wybrane właściwości fizykochemiczne diizocyjanianu 1,5-naftalenu (NDI), (ECHA 2025; GESTIS 2025; PubChem 2025)
Table 1. Selected physicochemical properties of 1,5-naphthalene diisocyanate (NDI), 1,5-naphthyl diisocyanate (ECHA 2025; GESTIS 2025; PubChem 2025)

Nazwa	Diizocyjanian 1,5-naftalenu
Wzór sumaryczny	$C_{12}H_6N_2O_2$
Wzór strukturalny	
Numer w rejestrze CAS	3173-72-6
Masa molowa	210,19 g/mol
Stan skupienia	ciało stałe; kryształy o barwie białej do jasnożółtej (płatki)
Gęstość (w temp. 20°C)	1,41 g/ml
Temperatura topnienia	127 ÷ 132°C
Prężność pary	0,001 ÷ 0,952 Pa (25 ÷ 79,6°C)
Temperatura zapłonu	660°C
Temperatura rozkładu	200°C
Rozpuszczalność w wodzie (w temp. 20°C)	praktycznie nierozpuszczalny, 0,035 mg/ml
Synonimy:	1,5-diisocyanatonaphthalene; 1,5-naphthalene diisocyanate; naphthalene 1,5,-diisocyanate; naphthylene-1,5-diisocyanate; isocyanic acid, 1,5-naphthylene ester

- H315: Działa drażniąco na skórę
- H319: Działa drażniąco na oczy
- H334: Może powodować objawy alergii, astmy lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania
- H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry
- H412: Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Wdychanie diizocyjanianu 1,5-naftalenu może zachodzić w trzech postaciach (GESTIS 2025):

- w postaci unoszącego się pyłu powstającego podczas procesów produkcyjnych, pakowania oraz dalszego przetwarzania;
- w postaci aerozolu krystalicznego powstającego w wyniku krystalizacji par diizocyjanianu 1,5-naftalenu z podgrzanej substancji w trakcie produkcji poliuretanów;
- w postaci par zależnych od warunków klimatycznych panujących w pomieszczeniu, zazwyczaj przy stężeniach zbliżonych do 0,05 mg/m^3.

Diizocyjanian 1,5-naftalenu należy do licznej grupy diizocyjanianów – związków chemicznych zawierających w cząsteczce dwie grupy funkcyjne izocyjanianowe –N=C=O (NCO), zbudowane z atomów azotu, węgla i tlenu. Grupy izocyjanianowe charakteryzują się wysoką reaktywnością, wynikającą z obecności dwóch skumulowanych wiązań podwójnych. Diizocyjaniany stanowią kluczowe surowce w produkcji materiałów poliuretanowych, takich jak pianki, powłoki, kleje, uszczelniacze oraz elastomery.

Elastomery poliuretanowe otrzymuje się podobnie jak inne poliuretany, w wyniku reakcji diizocyjanianów z oligomerycznymi diolami (tzw. oligomerolami) oraz małocząsteczkowymi przedłużaczami łańcucha. Do surowców oligomerycznych należą m.in. poliestry, polietery oraz poliwęglanodiol, a także inne związki zakończone grupami wodorotlenowymi. Pianki poliuretanowe PUR, charakteryzujące się odpornością chemiczną oraz odpornością na wilgoć i wodę, znajdują zastosowanie jako materiały izolacyjne m.in. w budownictwie, włókiennictwie, motoryzacji oraz sprzęcie gospodarstwa domowego (ECHA 2020; 2025; *Szymańska* i in. 2025).

Diizocyjanian 1,5-naftalenu jest wykorzystywany przede wszystkim do wytwarzania pianek poliuretanowych. Narażenie na tę substancję może występować m.in. podczas produkcji sztywnych pianek PUR na bazie NDI lub mieszanin NDI z MDI (*Sennbro* i in. 2006; *Sepai, Sabbioni* 2017).

Dotychczas w Polsce nie ustalono wartości dopuszczalnej stężenia diizocyjanianu 1,5-naftalenu w powietrzu na stanowiskach pracy. Natomiast zgodnie z rozporządzeniem z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy obowiązują wartości dopuszczalne dla dziewięciu substancji oraz mieszanin diizocyjanianów (Rozporządzenie… 2018):

- diizocyjanian heksano-1,6-diylu [822-06-0] (HDI),
- diizocyjanian 2,2′-metylenodifenylu [2536-05-2] (2,2′-MDI),
- diizocyjanian 2,4′-metylenodifenylu [5873-54-1] (2,4′-MDI),
- diizocyjanian metylenodifenylu – mieszanina izomerów [26447-40-5] (MDI),
- diizocyjanian tolueno-2,4-diylu [584-84-9] (2,4′-TDI),
- diizocyjanian tolueno-2,6-diylu [91-08-7] (2,6′-TDI),
- diizocyjanian toluenodiylu – mieszanina izomerów (2,4- i 2,6-) [26471-62-5] (TDI),
- izocyjanian 3-izocyjanianometylo-3,5,5-trimetylocykloheksylu [4098-71-9] (IPDI),
- metylenobis(fenyloizocyjanian) [101-68-8] (4,4′-MDI).

Zgodnie z rozporządzeniem REACH (WE nr 1907/2006) zarejestrowano 19 odrębnych substancji należących do grupy diizocyjanianów. Narażenie na diizocyjaniany ma najczęściej charakter mieszany, tj. obejmuje jednoczesne narażenie na kilka związków z tej grupy. Niekorzystne skutki zdrowotne wynikają przede wszystkim z obecności wspólnej grupy funkcyjnej – NCO, charakterystycznej dla wszystkich diizocyjanianów.

Cztery spośród diizocyjanianów – 2,4-TDI, 2,6-TDI, 4,4′-MDI oraz HDI – stanowią łącznie około 94% diizocyjanianów produkowanych w Europie lub importowanych do Europy (*Szymańska* i in. 2025).

Ze względu na szkodliwe działanie diizocyjanianów na układ oddechowy, w tym możliwość wystąpienia astmy zawodowej, a także ich właściwości uczulające, w dyrektywie 2024/869 zalecono

ustanowienie dla wszystkich diizocyjanianów dopuszczalnej wartości narażenia zawodowego na poziomie 6 μg NCO/m^3 oraz dopuszczalnej wartości krótkoterminowego narażenia wynoszącej 12 μg NCO/m^3. Wskaźnik NCO odnosi się do izocyjanianowych grup funkcyjnych obecnych w cząsteczkach diizocyjanianów. Ponadto zalecono przypisanie tym związkom notacji dotyczącej wchłaniania przez skórę oraz działania uczulającego na skórę i układ oddechowy.

W związku z postanowieniami dyrektywy 2024/869, w dniu 5 czerwca 2025 r. odbyło się 111. posiedzenie Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy. Podczas posiedzenia omawiano propozycje wartości dopuszczalnych stężeń diizocyjanianów, wyrażonych w przeliczeniu na NCO. Komisja przyjęła wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla diizocyjanianów na poziomie 0,006 mg NCO/m^3 oraz najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 0,012 mg NCO/m^3. Jednocześnie, zgodnie z zaleceniami dyrektywy 2024/869, przyjęto okres przejściowy obowiązujący do 31 grudnia 2028 r., w którym stosowane będą wartości: NDS = 0,010 mg NCO/m^3 oraz NDSCh = 0,020 mg NCO/m^3.

Oznaczanie stężeń diizocyjanianów w powietrzu na stanowiskach pracy jest prowadzone od wielu lat. Zazwyczaj oznaczane są diizocyjaniany najczęściej wykorzystywane w procesach technologicznych, tj. HDI, MDI, 2,4-TDI, 2,6-TDI, IPDI, NDI (*Bekki* i in. 2020; *Brzeźnicki, Bonczarowska* 2015; *Huuskonen* i in. 2023; *Jones* i in. 2017; *Rother*, *Schlüter* 2021; *Sennbro* i in. 2004; *Spence, Plehiers* 2022).

Ze względu na stosunkowo niskie stężenia izocyjanianów, często występujących jako złożone mieszaniny, podczas pobierania próbek powietrza wymagany jest etap ich wzbogacania. Ze względu na wysoką reaktywność izocyjanianów proces wzbogacania i derywatyzacji (tworzenia pochodnej) zazwyczaj przebiega jednocześnie. W ciągu ostatnich 30 lat wprowadzono szeroką gamę środków derywatyzujących. Odczynniki derywatyzujące powinny charakteryzować się wysoką stabilnością oraz dużą reaktywnością wobec izocyjanianów. Powinny reagować z diizocyjanianami w sposób ilościowy, a jednocześnie zapewniać wysoką czułość oznaczeń (*Guglya* 2000; *Henneken* i in. 2007; *Jankowski* i in. 2017; *McConnachie, Johnson* 2023; *Selvakumar* i in. 2022).

Odczynniki derywatyzujące wykorzystywane przez różnych badaczy oraz zalecane w metodach do oznaczania diizocyjanianów w powietrzu obejmują m.in.:

- 1-(2-pirydylo)piperazynę (2-PP), (ASTM D5836-20; *Bonczarowska, Brzeźnicki* 2016; *Brzeźnicki, Bonczarowska* 2015; *Brzeźnicki, Bonczarowska* 2020; OSHA PV2046; OSHA 5002),
- 9-(*N*-metyloaminometylo)antracen (MAMA), (ASTM D5932-20; ASTM D6562-20),
- 1-(2-metoksyfenylo)piperazynę (2-MP), w sprawozdaniu oznaczona skrótem MoPP (ASTM D6561-20; HSE 2015; NIOSH 5521; *White* 2006; *White* i in. 2012),
- 1-(9-antracenylometylo)piperazynę (MAP), (ISO 17735 2019; NIOSH 5525),
- tryptaminę (NIOSH 5522),
- dibutyloaminę (*Bekki* i in. 2020; *Gylestam* i in. 2014; ISO 17734-1 2013; *Karlsson* i in. 2022).

Spośród wielu wykorzystywanych odczynników derywatyzujących żaden nie został dotychczas uznany za standard w analizie izocyjanianów w powietrzu. Do oznaczeń ilościowych powstałych pochodnych wykorzystuje się techniki analityczne oparte na specjalistycznej aparaturze pomiarowej, m.in. kolorymetrii, chromatografii gazowej (GC) i chromatografii cieczowej (HPLC), (ECHA 2020; *Henneken* i in. 2007; *McConnachie, Johnson* 2023; *Selvakumar* i in. 2022).

Mimo dostępności metod opisanych w normach oraz literaturze naukowej przestrzeganie dopuszczalnej wartości narażenia zawodowego dla diizocyjanianów, wynoszącej 6 μg NCO/m^3, oraz dopuszczalnej wartości krótkoterminowego narażenia wynoszącej 12 μg NCO/m^3, może stanowić istotne wyzwanie.

Obecnie w handlu dostępne są jedynie certyfikowane materiały odniesienia pochodnych czterech diizocyjanianów z 1-(2-pirydylo)piperazyną, tj. HDI, 2,4-TDI, 2,6-TDI oraz 4,4'-MDI.

Próby otrzymania laboratoryjnej pochodnej NDI z 2-PP nie powiodły się. W niniejszej pracy do oznaczania NDI zastosowano 1-(2-metoksyfenylo)piperazynę jako odczynnik derywatyzujący, ze względu na prosty sposób otrzymywania pochodnych (HSE 2015; ISO 16702 2007; *Streicher* i in.

1996), dostępność odczynnika MoPP oraz lepszą oznaczalność pochodnych MoPP w porównaniu z pochodnymi 2-PP.

Oznaczenie stężenia diizocyjanianów, wyrażonego w przeliczeniu na grupę NCO, wymaga zastosowania następującego wzoru:

$$C_{NCO} = C_{DI} \frac{2 \cdot M_{NCO}}{M_{DI}}$$

gdzie:

C_{NCO} – stężenie NCO,
C_{DI} – stężenie diizocyjanianu lub pochodnej diizocyjanianu,
2 – liczba grup NCO w cząsteczce związku,
M_{NCO} – masa molowa grupy NCO, 42 g/mol,
M_{DI} – masa molowa diizocyjanianu lub pochodnej diizocyjanianu, g/mol.

Dla diizocyjanianu 1,5-naftalenu, gdzie M_{NDI} – masa molowa NDI wynosi 210,2 g/mol i $M_{NDI\text{-}MoPP}$ – masa molowa produktu reakcji diizocyjanianu 1,5-naftalenu (NDI) z MoPP (NDI-MoPP) wynosi 594,7 g/mol, zastosowano następujące współczynniki przeliczeniowe:

$$C_{NCO} = 0{,}4 \times C_{NDI,}$$
$$C_{NCO} = 0{,}14 \times C_{NDI\text{-}MoPP}$$

Opierając się na danych literaturowych, przeprowadzono badania doświadczalne w celu opracowania metody oznaczania stężenia diizocyjanianu 1,5-naftalenu w powietrzu na stanowiskach pracy. Po przeliczeniu wyników na zawartość grupy NCO metoda ta umożliwia porównanie narażenia z nowymi wartościami dopuszczalnymi, tj. NDS i NDSCh. W celu potwierdzenia przydatności metody do zamierzonego zastosowania przeprowadzono jej pełną walidację.

WYNIKI BADAŃ I ICH OMÓWIENIE

Aparatura i sprzęt

W badaniach zastosowano chromatograf cieczowy firmy Agilent Technologies (Niemcy), seria 1200, sprzężony z detektorem fluorescencyjnym (FLD) i detektorem absorpcyjnym w zakresie UV-VIS z matrycą fotodiodową (DAD – Diod Array Detector). Sterowanie procesem oznaczania oraz zbieranie danych realizowano za pomocą oprogramowania ChemStation. Kolumnę chromatograficzną Ultra C18 o wymiarach 250 x 4,6 mm i d_p = 5 µm wykorzystano do rozdzielania mieszanin wprowadzanych do chromatografu (*Restek* USA).

Podczas pobierania próbek powietrza stosowano aspiratory GilAir Plus (Sensidyne, USA). Próbki do analizy przygotowano, używając wytrząsarki mechanicznej do przeprowadzenia desorpcji analitu z sorbentów typ WL-2000 (JWElectronic, Polska). Ponadto użyto wagi analitycznej Sartorius TE214S (Sartorius Corporation, USA).

Odczynniki i materiały

W badaniach wykorzystano następujące odczynniki: diizocyjanian 1,5-naftalenu 97% (NDI) (Fluorochem, Wielka Brytania), diizocyjanian tolueno-2,4-diylu (2,4-TDI) (Aldrich, USA), diizocyjanian tolueno-2,6-diylu (2,6-TDI) (Aldrich, USA), diizocyjanian 4,4-metylenodicykloheksylu (4,4'-HMDI) (Supelco, USA), siarczan sodu bezwodny (JTBaker, Holandia, do osuszania toluenu), octan amonu (Merck, Niemcy), kwas octowy lodowaty (POCH, Polska), acetonitryl (Merck, Niemcy), toluen (JTBaker, Holandia), metanol (Aldrich, Francja), 1-(2-metoksyfenylo)piperazyna 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (MoPP) o zawartości masowej >98% (Sigma-Aldrich, Chiny) oraz woda wysokiej czystości uzyskana z aparatu Milli-Q (Millipore, USA).

Podczas badań stosowano odczynniki o czystości do HPLC. Roztwór octanu amonu o stężeniu 0,01 mol/l przygotowano w następujący sposób: odważono 0,77 g octanu amonu na wadze analitycznej, przeniesiono do kolby miarowej o pojemności 1000 ml i rozpuszczono w wodzie o czystości do HPLC. Następnie roztwór doprowadzono do pH 5 przy użyciu kwasu octowego. Otrzymany roztwór buforowy (bufor amonowy) stanowił składnik fazy ruchomej stosowanej w chromatografii cieczowej.

Do pobierania próbek powietrza zastosowano przygotowane w laboratorium filtry z włókna szklanego (GF/A) o średnicy 25 mm i wielkości porów 0,7 µm (Whatman, Chiny), impregnowane 200 µl roztworu MoPP w toluenie o stężeniu 10 mg/ml na filtr.

Zsyntezowano także oddzielnie pochodne diizocyjanianów z MoPP (*Streicher* i in. 1996) w następujący sposób: do 20 ml roztworu MoPP w toluenie (o stężeniu 10 mg/ml) dodawano w ciągu 5 min 10 ml roztworu zawierającego

diizocyjanian (2,4-TDI, 2,6-TDI, HMDI, NDI), odpowiadający ilości 0,5 mmola (w miligramach), w toluenie. Roztwór mieszano przez 1 h w temperaturze pokojowej, co doprowadziło do wytrącenia osadu, a następnie umieszczono go w zamrażarce na 45 min w celu przyspieszenia całkowitego wytrącenia produktu. Mieszaniny przefiltrowano przez sączki jakościowe z bibuły o średniej szybkości sączenia, a zebrany osad kilkakrotnie przemyto małymi ilościami zimnego toluenu w celu usunięcia nadmiaru odczynnika MoPP. Ślady rozpuszczalnika odparowano pod próżnią.

W celu otrzymania pochodnej NDI, 20 ml roztworu MoPP w toluenie (o stężeniu 10 mg/ml) zmieszano z 105 mg NDI rozpuszczonymi w 10 ml toluenu.

Ustalenie parametrów oznaczania chromatograficznego

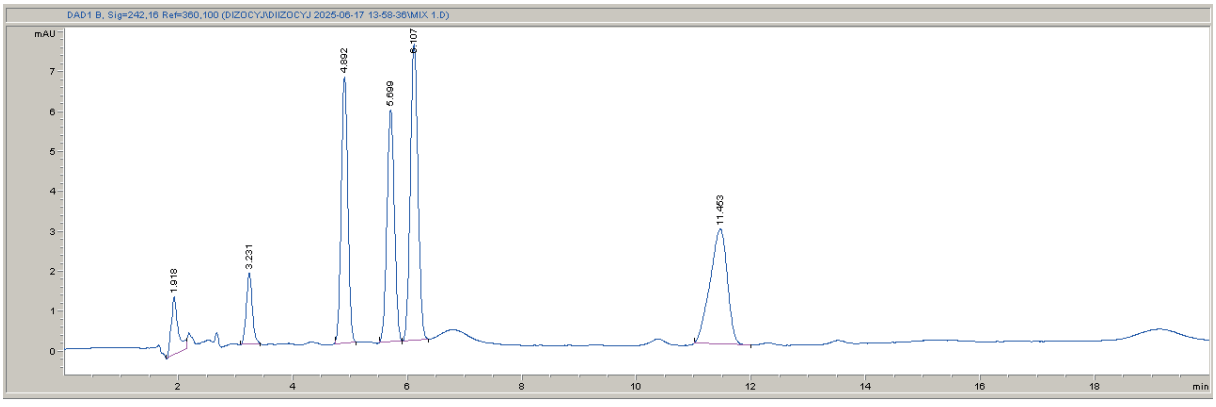
W badaniach przyjęto podstawowe parametry opisane w metodzie MDHS 25/4 (HSE 2015) oraz parametry wyznaczone eksperymentalnie podczas oznaczania diizocyjanianu 1,5-naftalenu metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej, po jego przekształceniu w pochodną w wyniku reakcji z MoPP.

Obie przywołane metody zalecają wybranie składu fazy ruchomej (mieszaniny acetonitrylu z roztworem buforowym) w zależności od rodzaju oznaczanych diizocyjanianów lub izocyjanianów w badanym powietrzu. Wzrost udziału acetonitrylu w fazie ruchomej przyspiesza elucję pików. Zaleca się wybór między „wolną" fazę ruchomą (45% acetonitrylu: 55% roztworu buforowego) a „szybką" fazę ruchomą (60% acetonitrylu: 40% roztworu buforowego).

W wyniku przeprowadzonych badań ustalono następujące warunki oznaczania chromatograficznego dla produktu reakcji NDI z MoPP w obecności 2,6-TDI – MoPP, 2,4-TDI – MoPP i HMDI – MoPP:

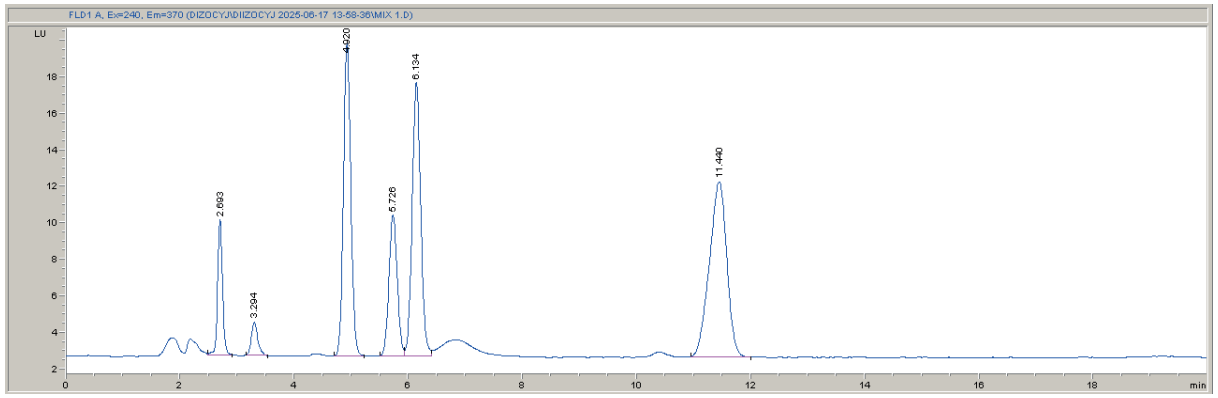
- kolumna z fazą oktadecylową Ultra C18, długość 25 cm, średnica wewnętrzna 4,6 mm, uziarnienie 5 µm
- temperatura kolumny 23°C
- faza ruchoma (acetonitryl: bufor amonowy) 60: 40
- natężenie przepływu fazy ruchomej 1 ml/min
- długość fali analitycznej detektora DAD 242 nm
- długość fali analitycznej detektora FLD wzbudzenie 240 nm; emisja 370 nm
- objętość próbki 20 µl.

Takie warunki umożliwiły oznaczanie produktu reakcji NDI z MoPP w obecności innych substancji (ryc. 1 i 2) przy optymalnych parametrach detektorów DAD i FLD.



Rycina 1. Chromatogram roztworu zawierającego produkty reakcji diizocyjanianów z 1-(2-metoksyfenylo)piperazyną (MoPP): 2,6-TDI – MoPP (t_R= 4,9 min), NDI – MoPP (t_R= 5,7 min), 2,4-TDI – MoPP (t_R= 6,1 min), HMDI – MoPP (t_R= 11,4 min). Kolumna Ultra C18, detektor DAD

Figure 1. Chromatogram of a solution containing the reaction products of diisocyanates with 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (MoPP): 2,6-TDI – MoPP (t_R= 4,9 min), NDI – MoPP (t_R= 5,7 min), 2,4-TDI – MoPP (t_R= 6,1 min), HMDI – MoPP (t_R= 11,4 min). Ultra C18 column, DAD



Rycina 2. Chromatogram roztworu zawierającego produkty reakcji diizocyjanianów z 1-(2-metoksyfenylo)piperazyną (MoPP): 2,6-TDI – MoPP (t_R = 4,9 min), NDI – MoPP (t_R = 5,7 min), 2,4-TDI – MoPP (t_R = 6,1 min), HMDI – MoPP (t_R = 11,4 min). Kolumna Ultra C18, detektor FLD
Figure 2. Chromatogram of a solution containing the reaction products of diisocyanates with 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (MoPP): 2,6--TDI – MoPP (t_R = 4,9 min), NDI – MoPP (t_R = 5,7 min), 2,4-TDI – MoPP (t_R = 6,1 min), HMDI – MoPP (t_R = 11,4 min). Ultra C18 column, FLD

Sprawdzenie warunków pobierania próbek powietrza

Do pobierania próbek w celu oznaczania diizocyjanianów w badanym powietrzu norma ISO 16702 (2007) i metoda MDHS 25/4 (HSE 2015) zalecają wykorzystanie filtrów pokrytych MoPP lub zestawu składającego się z filtra impregnowanego MoPP umieszczonego przed płuczką z roztworem MoPP (do zbierania cząstek i par).

Korzystając ze wskazówek zawartych w piśmiennictwie, przeprowadzono badanie oznaczania diizocyjanianu 1,5-naftalenu jako pochodnej NDI-MoPP. Na cztery filtry pokryte MoPP naniesiono po 100 µl roztworu NDI w acetonitrylu o stężeniu 0,074 mg/ml (7,4 µg NDI, 2,96 µg NCO). Po odparowaniu rozpuszczalnika dwa z filtrów umieszczono w oprawkach. Złożono dwa układy, z których każdy składał się z oprawki z filtrem (z MoPP i NDI) połączonej szeregowo z płuczką bełkotkową wypełnioną 5 ml roztworu MoPP w toluenie o stężeniu 0,05 mg/ml oraz pompą ssącą, której strumień objętości regulowano i kontrolowano za pomocą rotametru. Przez każdy układ przepuszczono 240 litrów powietrza ze strumieniem objętości 1 l/min. W trakcie 4-godzinnego badania, co ok. 45 min, uzupełniano płuczki roztworem MoPP (o stężeniu 0,05 mg/ml) do objętości 5 ml. Zgodnie z zaleceniami metody MDHS 25/4 (HSE 2015) dotyczącymi transportu próbek powietrza pobranych na filtry impregnowane odczynnikiem derywatyzującym, po zakończeniu pochłaniania filtry wyjęto z oprawek i zalano 2 ml acetonitrylu. Pozostałe dwa filtry z naniesionym NDI, przez które nie przepuszczano powietrza (próbki odniesienia), również zalano 2 ml ACN. Zamknięte naczynka (kolby stożkowe) z filtrami i acetonitrylem, a także zabezpieczone przed parowaniem roztwory z płuczek, pozostawiono do następnego dnia w warunkach laboratoryjnych, osłonięte jedynie przed światłem. Następnego dnia roztwory poddano analizie chromatograficznej.

Wyniki przedstawione w tabeli 2 wskazują, że NDI zatrzymuje się na filtrze (>98%) i reaguje z MoPP, tworząc pochodną. Uzyskane wyniki wykazały przydatność wykorzystania filtra impregnowanego MoPP do pobierania próbek powietrza w celu oceny narażenia na diizocyjanian 1,5-naftalenu.

Kalibracja aparatury pomiarowej

Zakres pomiarowy metody ustalono przy następujących założeniach:

- objętość próbki powietrza pobranej do oceny zgodności z wartością NDS: 240 l (0,24 m^3),
- objętość próbki powietrza pobranej do oceny zgodności z wartością NDSCh: 15 l (0,015 m^3),
- zakres stężeń NCO co najmniej: 0,1 ÷ 2-krotności wartości NDS, tj. 0,6 ÷ 12 µg NCO/m^3 i 0,5 ÷ 2-krotności wartości NDSCh, tj. 6 ÷ 24 NCO µg/m^3
- objętość acetonitrylu stosowanego do odzysku analitu z filtra: 2 ml.

Ze względu na wieloetapowy sposób postępowania z czynnikiem szkodliwym (diizocyjanianem 1,5-naftalenu) obecnym w powietrzu na stanowisku pracy (przed oznaczeniem chromatograficznym) przyjęto, że krzywa kalibracyjna będzie przygotowywana poprzez nanoszenie roztworów

Tabela 2. Wyniki badań pochłaniania diizocyjanianu 1,5-naftalenu (NDI) z wykorzystaniem płuczki z roztworem MoPP połączonej z filtrem z włókna szklanego pokrytym MoPP. Kolumna Ultra C18, temperatura kolumny 23°C, detektor FLD
Table 2. Results of 1,5-naphthyl diisocyanate (NDI) absorption tests using impinger (with MoPP solution) with MoPP-coated fiberglass filter in series. Ultra C18 column, column temperature 23°C, FLD

Numer układu	Strumień objętości powietrza, l/min	Czas pochłaniania, min	Przybliżone stężenie w roztworze, µg NCO/ml	Powierzchnia piku NDI-MoPP w roztworach	
				filtr	płuczka
1 – porównawczy	–	–	1,48	827,6	–
				846,6	–
2 – porównawczy	–	–	1,48	882,1	–
				863,1	–
1	1	240	1,48	840,4	1,77
				826,6	1,55
2	1	240	1,48	856,4	nw
				846,1	nw

Objaśnienie: nw – nie wykryto.

wzorcowych o wzrastających stężeniach na filtry z włókna szklanego pokryte odczynnikiem derywatyzującym – MoPP. Przy takim sposobie sporządzania krzywej kalibracyjnej nie ma potrzeby wyznaczania wydajności odzysku. Ewentualne straty substancji wynikające z kolejnych etapów przygotowania próbki do analizy będą identyczne zarówno w przypadku badanej próbki, jak i przy sporządzaniu krzywej wzorcowej.

Krzywą kalibracyjną uzyskano po naniesieniu na siedem impregnowanych filtrów kolejno 0,035 µg; 0,353 µg; 0,846 µg; 1,763 µg; 3,526 µg; 5,360 µg i 7,052 µg NDI (roztwory w acetonitrylu). Po wyschnięciu filtry, pojedynczo umieszczone w kolbach stożkowych, zalano 2 ml acetonitrylu i pozostawiono do następnego dnia w temperaturze pokojowej, chroniąc przed światłem. Rano kolby wytrząsano przez 30 min, a roztwory znad filtrów przepuszczano przez filtry strzykawkowe, po czym poddano analizie chromatograficznej. Uzyskano liniową odpowiedź detektorów DAD i FLD w zależności od stężenia grupy NCO (ryc. 3).

Zgodnie z zaleceniami metody MDHS 25/4 (HSE 2015) sporządzono także krzywe kalibracyjne, nanosząc w laboratorium pochodną NDI-MoPP, zsyntezowaną zgodnie z procedurą opisaną przez *Streichera* i in. (1996). Oznaczanie kalibracyjne wykonywano przy użyciu roztworów wzorcowych NDI-MoPP w acetonitrylu. Zakres stężeń roztworów wzorcowych wynosił 0,05 ÷ 9,98 µg/ml, co odpowiada 0,007 ÷ 1,397 µg NCO/ml po przeliczeniu.

Użycie 2 ml rozpuszczalnika do odzysku przy pobraniu 240 l powietrza do analizy pozwala oznaczyć stężenia grupy NCO w zakresie od 0,00006 mg NCO/m^3 (0,06 µg NCO/m^3) do 0,01164 mg NCO/m^3 (11,64 µg NCO/m^3).

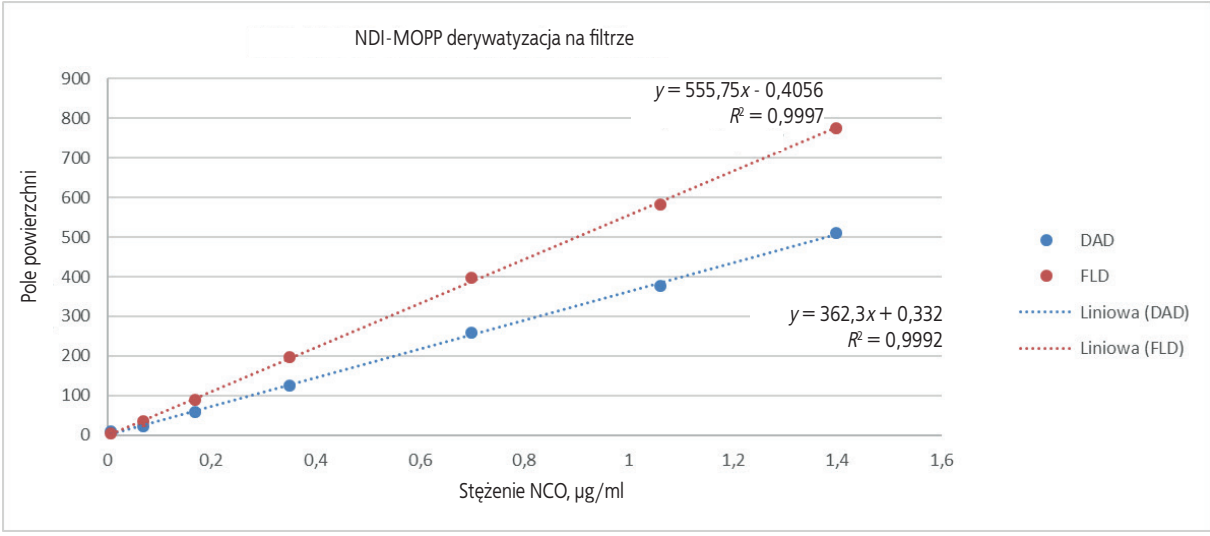
Dla 2 ml roztworu do odzysku i 15 l analizowanego powietrza otrzymano zakres stężeń od 0,00093 mg NCO/m^3 (0,93 µg NCO/m^3) do 0,1863 mg NCO/m^3 (186,3 µg NCO/m^3).

Krzywą kalibracyjną przygotowano poprzez naniesienie na siedem impregnowanych filtrów kolejno po 150 µl każdego z siedmiu roztworów roboczych NDI-MoPP w acetonitrylu o stężeniach: 0,665 µg/ml; 6,65 µg/ml; 15,96 µg/ml; 33,25 µg/ml; 66,50 µg/ml; 101,08 i 133,00 µg/ml. Przygotowano trzy serie po sześć filtrów. Roztwory robocze uzyskano przez rozcieńczenie roztworu wzorcowego NDI-MoPP o stężeniu 0,14 mg w 1 ml acetonitrylu.

Po wyschnięciu filtry, pojedynczo umieszczone w kolbach stożkowych, zalano 2 ml acetonitrylu i pozostawiono do następnego dnia w temperaturze pokojowej, chroniąc przed światłem. Rano kolby wytrząsano przez 30 min. Roztwory znad filtrów przepuszczano przez filtry strzykawkowe i tak uzyskane roztwory poddawano analizie chromatograficznej. Dla każdego z roztworów przeprowadzono po dwa niezależne oznaczenia, a uzyskane wyniki (pola powierzchni pików chromatograficznych) uśredniono. Następnie zbadano zależność między polem powierzchni piku chromatograficznego a stężeniem grupy NCO dla danego związku.

Wyniki oznaczeń kalibracyjnych, uzyskane przy zastosowaniu detektorów DAD i FLD, przedstawiono w tabelach 2 i 3. Przebieg krzywych kalibracyjnych przedstawiono na rycinie 4. Uzyskane krzywe kalibracyjne wykazywały liniową zależność.

Uzyskane liniowe odpowiedzi detektorów DAD i FLD w zależności od stężenia NDI (oraz po przeliczeniu na stężenie grupy NCO), (ryc. 3) były porównywalne z krzywymi kalibracyjnymi otrzymanymi na podstawie analiz roztworów pochodnej NDI-MoPP przygotowanej w acetonitrylu. Do dalszych badań laboratoryjnych prowadzonych w celu wyznaczenia parametrów walidacyjnych metody wykorzystano pochodną zsyntezowaną w laboratorium.



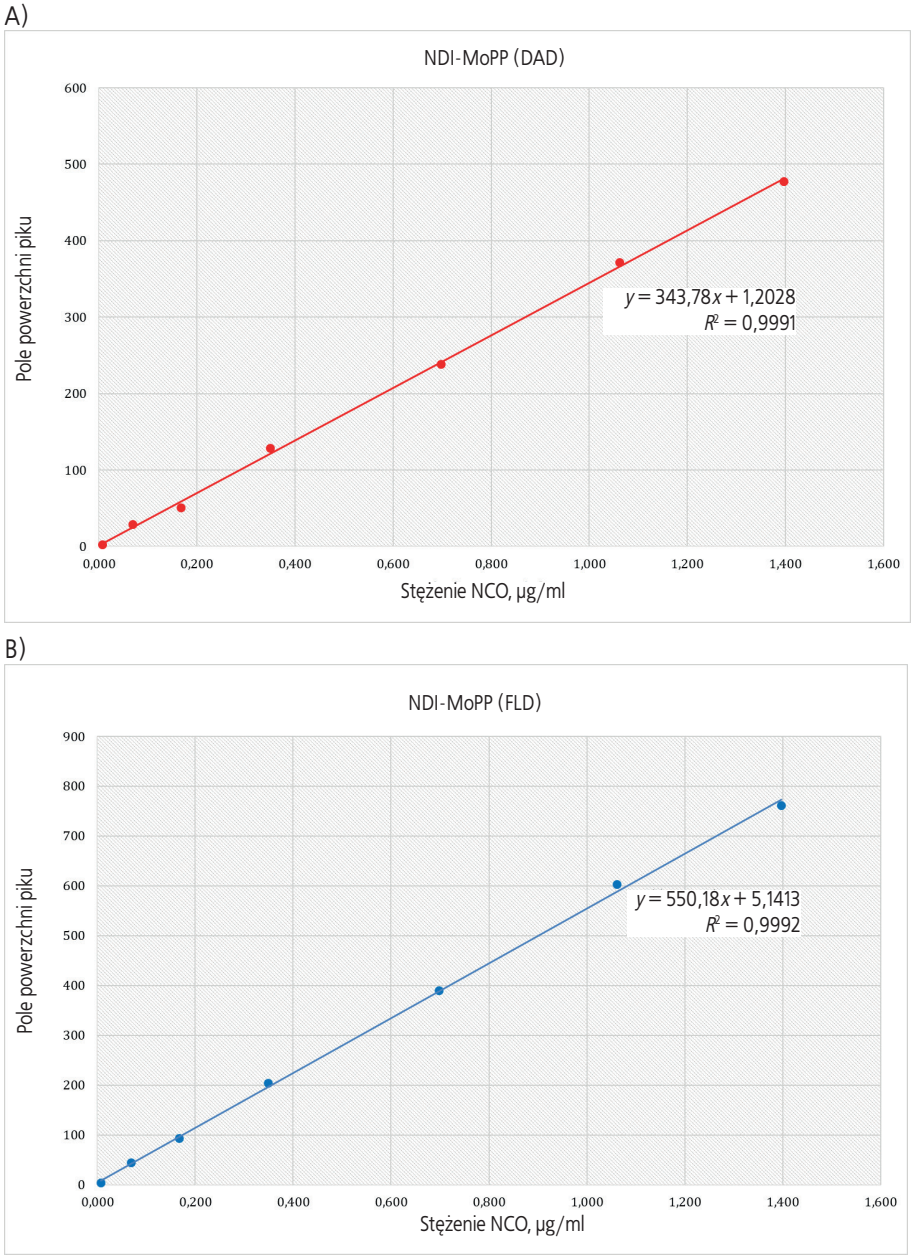
Rycina 3. Wykres zależności powierzchni pików produktu reakcji diizocyjanianu 1,5-naftalenu (NDI) z MoPP na filtrach od stężenia grupy NCO. Kolumna Ultra C18, temperatura kolumny 23 °C, HPLC, detektor DAD i FLD

Figure 3. Graph of the dependence of peak areas of the 1,5-naphthyl diisocyanate (NDI) reaction product with MoPP on filters on the concentration of the NCO group. Ultra C18 column, column temperature 23°C, HPLC, DAD and FLD detectors

Tabela 3. Wyniki precyzji (powtarzalności) oznaczeń diizocyjanianu 1,5-naftalenu (NDI), w przeliczeniu na NCO. Kolumna Ultra C18, HPLC, detektor A) DAD i B) FLD

Table 3. Results of precision (repeatability) of determinations of 1,5-naphthyl diisocyanate (NDI), calculated as NCO. Ultra C18 column, HPLC, A) DAD, B) FLD

Numer serii	Stężenie, µg NCO/ml	Średnia powierzchnia piku ($n = 8$)	Odchylenie standardowe	Współczynnik zmienności, %	Średni współczynnik zmienności dla zakresu, %
DAD					
1	0,07	32,08	1,52	4,74	4,96
2	0,70	259,61	13,73	5,29	
3	1,4	488,95	23,68	4,84	
FLD					
1	0,07	44,64	3,38	7,57	6,02
2	0,70	419,47	29,10	6,94	
3	1,4	767,66	13,81	1,8	



Rycina 4. Wykres zależności powierzchni pików pochodnej NDI-MoPP, naniesionej na impregnowany filtr, od stężenia grupy NCO. Kolumna Ultra C18, HPLC, detektor A) DAD i B) FLD
Figure 4. Graph of the dependence of the peak area of the derivative applied to the impregnated filter on the concentration of the NCO group. Ultra C18 column, HPLC, A) DAD, B) FLD

Precyzja

W celu oceny precyzji oznaczeń kalibracyjnych przygotowano trzy serie po osiem filtrów z MoPP, na które naniesiono po 150 µl roztworów o stężeniach pochodnej: 6,65 µg/ml (seria I), 66,50 µg/ml (seria II) i 133,00 µg/ml (seria III). Po wyschnięciu filtry przygotowano do analizy chromatograficznej w sposób identyczny jak przy przygotowaniu krzywych kalibracyjnych.

Wykonano pomiary chromatograficzne, po dwa z każdego roztworu, w warunkach identycznych jak przy wykonaniu oznaczeń kalibracyjnych. Na podstawie odczytanych powierzchni pików uzyskanych na chromatogramach obliczono odchylenie standardowe i współczynnik zmienności. Wyniki badań precyzji przedstawiono w tabeli 3.

Współczynniki zmienności dla zakresu pomiarowego wyniosły odpowiednio 4,96% i 6,02%, co świadczy o dobrej precyzji oznaczeń.

Badanie trwałości roztworów

Zgodnie z zaleceniami metody MDHS 25/4 (HSE 2015), po pobraniu próbek powietrza przez filtry impregnowane odczynnikiem derywatyzującym, filtry należy wyjąć z oprawek, umieścić w szklanych naczynkach, zalać odpowiednią ilością rozpuszczalnika i przewieźć do laboratorium. Ten sposób transportu podyktowany jest tym, że gdyby na któreś miejsca filtra dostały się cząsteczki stałego diizocyjanianu w ilości większej niż ilość naniesionego tam odczynnika derywatyzującego, to przeniesienie próbki do roztworu umożliwi przereagowanie całej zatrzymanej ilości diizocyjanianu.

Do badania trwałości roztworów pozostawiono w warunkach laboratoryjnych roztwory pochodnej NDI-MoPP w acetonitrylu o stężeniach 0,07 µg NCO/ml i 0,7 µg NCO/ml, wybrane spośród roztworów przygotowanych do wyznaczenia krzywych kalibracyjnych. Wyniki badań trwałości roztworów po 1, 3 i 6 dniach przechowywania w temperaturze pokojowej i bez dostępu światła przedstawiono w tabeli 4. Próbki powietrza w postaci roztworów pobranych znad filtra za pomocą 2 ml acetonitrylu przechowywano w temperaturze pokojowej i bez dostępu światła przez 3 dni.

Tabela 4. Wyniki badań trwałości roztworów pochodnej diizocyjanianu 1,5-naftalenu (NDI) w acetonitrylu, przechowywanych w laboratorium. Kolumna Ultra C18, HPLC, detektor DAD
Table 4. Results of the stability tests of 1,5-naphthyl diisocyanate (NDI) derivative solutions in acetonitrile stored in the laboratory. Ultra C18 column, HPLC, DAD

Stężenie NCO, µg/ml	Czas przechowywania, liczba dni	Średnie pola powierzchni pików	Średnia	Odchylenie standardowe	Zmiana powierzchni po przechowywaniu w chłodziarce, %
0,07	0	26,2 27,1 28,1	27,13	0,90	0
0,7	0	250,10 250,60 256,00	252,23	3,27	0
0,07	1	27,1 26,1 25,3	26,17	0,90	-3,56
0,7	1	243,70 250,20 243,10	245,67	3,94	-2,60
0,07	3	25,1 26,1 26,9	26,03	0,90	-4,05
0,7	3	241,20 238,50 245,10	241,60	3,32	-4,22
0,07	6	24,7 23,5 23,8	24,0	1,34	-8,28
0,7	6	231,20 221,00 243,10	231,77	11,06	-8,11

Dane walidacyjne metody

Walidację metody przeprowadzono zgodnie z wymaganiami zawartymi w normie europejskiej PN-EN 482:2021. Granicę wykrywalności (LOD) oraz granicę oznaczalności (LOQ) wyznaczono na podstawie wyników analizy ślepych próbek, czyli roztworów otrzymanych znad impregnowanych filtrów MoPP po wytrząsaniu z 2 ml acetonitrylu. Do obliczenia LOD i LOQ wykorzystano wyliczoną wartość standardowego odchylenia próbek oraz współczynnik nachylenia krzywej kalibracyjnej Granice te przedstawiono w tabeli 5.

Uzyskano następujące dane walidacyjne metody oznaczania diizocyjanianu 1,5-naftalenu, przeliczonego na stężenie grupy NCO:

- zakres pomiarowy
  0,007 ÷ 1,397 µg NCO/ml
  (0,00006 ÷ 0,01164 mg NCO/m^3
  dla próbki powietrza 240 l)
- granica wykrywalności:
  LOD = 1,1 ng NCO/ml (HPLC-DAD);
  LOD = 0,7 ng NCO /ml (HPLC-FLD)
- granica oznaczalności:
  LOQ = 3,2 ng NCO /ml (HPLC-DAD);
  LOQ = 2,2 ng NCO /ml (HPLC-FLD)
- względna niepewność złożona 14,6 %;
- względna niepewność rozszerzona
  (dla poziomu ufności 95%
  i współczynnika rozszerzenia k = 2) 29,2%.

Opracowana metoda spełnia wymagania stawiane procedurom oznaczania stężeń substancji w powietrzu na stanowiskach pracy.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań ustalono warunki oznaczania diizocyjanianu 1,5-naftalenu (NDI), przeliczonego na stężenie grupy NCO, w powietrzu na stanowiskach pracy. Filtry z włókna szklanego pokryte 1-(2-metoksyfenylo)-piperazyną zapewniają ilościowe wyodrębnienie diizocyjanianu 1,5-naftalenu z badanego powietrza. Uzyskaną pochodną oznacza się ilościowo przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem diodowym lub fluorescencyjnym. Opracowana metoda umożliwia oznaczanie diizocyjanianu 1,5-naftalenu, w przeliczeniu na grupę NCO, na poziomie 1/100 wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) i może być stosowana do oceny narażenia zawodowego na stanowiskach pracy. Walidacja metody potwierdziła jej przydatność do zamierzonego zastosowania.

Procedura analityczna oznaczania diizocyjanianu 1,5-naftalenu, przeliczonego na grupę NCO, w powietrzu została zamieszczona w załączniku do artykułu.

Tabela 5. Granice wykrywalności (LOD) oraz oznaczalności (LOQ) opracowanej metody
Table 5. The determined limits of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) of the method

Detektor (metoda HPLC)	DAD	FLD
Odchylenie standardowe wyników uzyskanych dla serii próbek ślepych, S_o	0,1092	0,1193
Równanie krzywej kalibracji: $y = bx + a$	$y = 343{,}48x + 1{,}2$	$y = 550{,}18x + 5{,}14$
Współczynnik kierunkowy krzywej kalibracji, b	343,48	550,18
Granica wykrywalności, LOD, ng NCO/ml	1,05	0,72
Granica oznaczalności, LOQ, ng NCO/ml	3,15	2,15

PIŚMIENNICTWO

ASTM D5836-20 (2020). Standard test method for determination of 2,4-toluene diisocyanate (2,4-TDI) and 2,6-toluene diisocyanate (2,6-TDI) in workplace atmospheres (1-2 PP Method). ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, PA 19428-2959, United States.

ASTM D5932-20 (2020). Standard test method for determination of 2,4-toluene diisocyanate (2,4-TDI) and 2,6-toluene diisocyanate (2,6-TDI) in air (with 9-(N-methylaminomethyl) anthracene method) (MAMA) in the workplace. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, PA 19428-2959, United States.

ASTM D6562-20 (2020). Standard test method for determination of gaseous hexamethylene diisocyanate (HDI) in air with 9-(N-methylaminomethyl) anthracene method (MAMA) in the workplace. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, PA 19428-2959, United States.

ASTM D6561-20 (2020). Standard test method for determination of aerosol monomeric and oligomeric hexamethylene diisocyanate (HDI) in air with (methoxy-2–phenyl-1) piperazine (MOPIP) in the workplace. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, PA 19428-2959, United States.

Bekki K., Uchiyama S., Kunugita N. (2020). A novel analytical method for simple and low-cost detection of isocyanates in ambient air. Anal. Bioanal. Chem. 412, 103–111. DOI: 10.1007/s00216-019-02210-5.

Bonczarowska M., Brzeźnicki S. (2016). Toluilenodiizocyjanian. Oznaczanie izomerów toluilenodiizocyjanianu metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Podst. Met. Oceny Srodow. Pr. 1(87), 123–130. DOI: 10.5604/1231868X.1200152.

Brzeźnicki S., Bonczarowska M. (2015). Occupational exposure to selected isocyanates in Polish industry. Med. Pr. 66(3), 291–301. DOI: 10.13075/mp.5893.00020.

Brzeźnicki S., Bonczarowska M. (2020). Izocyjanian 3-izocyjanianometylo-3,5,5-trimetylocykloheksylu. Metoda oznaczania w powietrzu na stanowiskach pracy z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Podst. Met. Oceny Srodow. Pr. 2(104), 95–110. DOI: 10.5604/01.3001.0014.2005

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. w sprawie zmiany dyrektywy 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i dyrektywy Rady 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz dla diizocyjanianów Dz. Urz. UE L z 19.03.2024.

ECHA, European Chemicals Agency (2020). ECHA/RAC/A77-O-0000006826-64-01/F Committee for Risk Assessment RAC. Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Diisocyanates. ANNEX 1 in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for diisocyanates at the workplace. ECHA Telakkakatu 6, P.O.Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland.

ECHA, European Chemicals Agency (2025). 1,5-Naphthylene diisocyanate. Brief Profile - Last updated: 06/06/2025. https://echa.europa.eu/pl/brief-profile/-/briefprofile/100.019.675 [dostęp: 23.06.2025].

Gagne S., Aubin S., Richard L. (2019). Determination of isocyanates in workplace air. IRSST Analytical Method MA-376. https://canadacommons.ca/artifacts/28232221/analytical-method/29132074/ [dostęp: 23.06.2025].

GESTIS, Substance database (2025). 1,5-Naphthylene diisocyanate. https://gestis-database.dguv.de/data?name=034160 [dostęp: 23.06.2025].

Guglya E.B. (2000). Determination of isocyanates in air. J. Anal. Chem. 55(6), 508–529.

Gylestam D., Riddar J.B., Karlsson D. i in. (2014). Dry sampling of gas-phase isocyanates and isocyanate aerosols from thermal degradation of polyurethane. Ann. Occup. Hyg. 58(1), 28–49. DOI: 10.1093/annhyg/met046.

Henneken H., Vogel M., Karst U. (2007). Determination of airborne isocyanates. Anal. Bioanal. Chem. 387, 219–236. DOI: 10.1007/s00216-006-0901-8.

HSE (2015). MDHS 25/4 Organic isocyanates in air. Methods for the Determination of Hazardous Substances. Methods for the determination of hazardous substances (MDHS). Published by the Health and Safety Executive. First published 12/14, wersja 03/15. Health and Safety Executive. https://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs25-4.pdf [dostęp: 23.06.2025].

Huuskonen P., Porras S.P., Scholten B. i in. (2023). Occupational exposure and health impact assessment of diisocyanates in finland. Toxics. 11(3), 229. DOI: 10.3390/toxics11030229.

ISO 16702:2007 Workplace air quality — Determination of total organic isocyanate groups in air using 1-(2-methoxyphenyl) piperazine and liquid chromatography.

ISO 17734-1:2013 Determination of organonitrogen compounds in air using liquid chromatography and mass spectrometry. Part 1: Isocyanates using dibutylamine derivatives.

ISO 17735:2019 Workplace atmospheres — Determination of total isocyanate groups in air using 1-(9-anthracenylmethyl) piperazine (MAP) reagent and liquid chromatography.

Jankowski M.J., Olsen R., Thomassen Y. i in. (2017). Comparison of air samplers for determination of isocyanic acid and applicability for work environment exposure assessment. Environ. Sci.: Processes Impacts, 19, 1075. DOI: 10.1039/c7em00174f.

Jones K., Johnson P.D., Baldwin P.E.J. i in. (2017) Exposure to diisocyanates and their corresponding diamines in seven different workplaces. Ann. Work Expo. Health 61(3), 383-393. DOI: 10.1093/annweh/wxx006.

Karlsson D., Merz T., Nuthmann V. (2022). Emission of methylene diphenyl diisocyanate and methylene dianiline during use of cure-in-place methylene diphenyl diisocyanate-based consumer products. Toxicol. Ind. Health 38(9), 643–652. DOI: 10.1177/07482337221079433.

McConnachie G., Johnson P. (2023). Total reactive isocyanate group (TRIG). Measurement: A Commentary. Ann. Work. Expo. Health 6;67(5), 553-558. DOI: 10.1093/annweh/wxad007.

NIOSH 5521, Issue 2 (1994) Isocyanates monomeric. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition.

NIOSH 5522, Issue 2 (1998) Isocyanates. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition.

NIOSH 5525, Issue 1 (2003) Isocyanates total (MAP). NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition.

OSHA 5002 (2021). Organic vapor sampling group 3 (OVSG-3), diisocyanate analytes collected on coated glass fiber filters. Method Development Team Industrial Hygiene Chemistry Division OSHA Salt Lake Technical Center Sandy UT 84070-6406.

OSHA PV2046 (1993). 1,5-Naphthalene diisocyanate (NDI). Organic Service Branch II OSHA Salt Lake Technical Center Salt Lake City, UT 84115-1802.

PN-EN 482:2021 Narażenie na stanowiskach pracy – Procedury oznaczania stężeń czynników chemicznych – Podstawowe wymagania dotyczące parametrów procedur.

PubChem (open chemistry database at the National Institutes of Health (NIH)) (2025). 1,5-Naphthalene diisocyanate. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 18503. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18503, [dostęp: 23.06.2025].

Rother D., Schlüter U. (2021). Occupational exposure to diisocyanates in the European Union. Ann. Work Expo. Health. 9;65(8), 893-907. DOI: 10.1093/annweh/wxab021. Erratum in: Ann. Work. Expo. Health 2023 Jul 6;67(6), 799. DOI: 10.1093/annweh/wxad027.

Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2018 poz. 1286, ze zm.

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) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE. Dz. Urz. UE L 2006.396.1 z 30.12.2006 r.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r.

Selvakumar S., Karunakaran V.S., Krishna S.R. (2022). Detection techniques for air-borne isocyanates based on fluorescent derivatizing agents. Environ. Sci.: Atmos. 2, 1249–1258. DOI: 10.1039/D2EA00098A.

Sennbro C.J., Ekman J., Lindh C.H. i in. (2004). Determination of isocyanates in air using 1-(2-methoxyphenyl)piperazine-impregnated filters: long-term sampling performance and field comparison with impingers with dibutylamine. Ann. Occup. Hyg. 48(5), 415–24. DOI: 10.1093/annhyg/meh035.

Sennbro C.J., Lindh C.H., Mattsson C. i in. (2006). Biological monitoring of exposure to 1,5-naphthalene diisocyanate and 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. Int. Arch. Occup. Environ. Health 79(8), 647–53. DOI: 10.1007/s00420-006-0096-5.

Sepai O., Sabbioni G. (2017). Albumin adducts and urinary metabolites resulting from occupational exposure to 1,5-naphthalene diisocyanate. Int. J. of Occup. Med. Environ. Health 30(4), 579–591. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.00863.

Spence M.W., Plehiers P.M. (2022). A brief overview of properties and reactions of diisocyanates. Toxicol. Ind. Health. 38(9), 495-499. DOI: 10.1177/07482337221090709.

Streicher R.P., Arnold J.E., Ernst M. K. i in. (1996). Development of a Novel Derivatization Reagent for the Sampling and Analysis of Total Isocyanate Group in Air and Comparison of its Performance with that of Several Established Reagents. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 57(10), 905–913. DOI: 10.1080/15428119691014413.

Szymańska J., Buchajzer E., Frydrych B. (2025). Diizocyjaniany w przeliczeniu na NCO. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podst. Met. Oceny Srodow. Pr. 3(125), 5–73. DOI: 10.54215/PiMOSP/1.125.2025.

White J. (2006). MDHS 25 revisited; development of MDHS 25/3, the determination of organic isocyanates in air. Ann. Occup. Hyg. 50(1), 15–27. DOI: 10.1093/annhyg/mei036.

White J., Johnson P., Pengelly I. i in. (2012). MDHS 25 revisited: part 2, modified sampling and analytical procedures applied to HDI-based isocyanates. Ann. Occup. Hyg. 56(4), 466–80. DOI: 10.1093/annhyg/mer114.

PROCEDURA ANALITYCZNA OZNACZANIA DIIZOCYJANIANU 1,5-NAFTALENU (W PRZELICZENIU NA NCO) NA STANOWISKACH PRACY

1. Zakres procedury

W niniejszej procedurze podano metodę oznaczania zawartości diizocyjanianu 1,5-naftalenu (CAS 3173-72-6), w przeliczeniu na grupę NCO, w powietrzu na stanowiskach pracy, z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją spektrofotometryczną i fluorescencyjną. Metodę stosuje się podczas kontroli warunków sanitarnohigienicznych.

Najmniejsze stężenie diizocyjanianu 1,5-naftalenu (CAS 3173-72-6), w przeliczeniu na grupę NCO, jakie można oznaczyć w warunkach pobierania próbek powietrza i wykonania oznaczania opisanych w normie, wynosi 0,00006 mg NCO/m^3 (dla próbki powietrza o objętości 240 l).

2. Powołania normatywne

PN-Z-04008-7 Ochrona czystości powietrza — Pobieranie próbek — Zasady pobierania próbek powietrza w środowisku pracy i interpretacji wyników.

3. Terminy i definicje

W niniejszym dokumencie nie wymieniono terminów ani definicji.

4. Zasada metody

Metoda polega na przepuszczeniu badanego powietrza przez filtr z włókna szklanego pokryty 1-(2-metoksyfenylo)piperazyną, ekstrakcji powstałej pochodnej diizocyjanianu 1,5-naftalenu acetonitrylem i analizie chromatograficznej otrzymanego roztworu.

5. Postanowienia ogólne

5.1. Dokładność ważenia

Substancje stosowane w analizie należy ważyć przy użyciu wagi analitycznej z działką elementarną co najmniej 0,000 2 g.

5.2. Postępowanie z substancjami niebezpiecznymi

Czynności, podczas których stosuje się rozpuszczalniki organiczne, należy wykonywać przy użyciu środków ochrony indywidualnej oraz pod sprawnie działającym wyciągiem laboratoryjnym. Pozostałe po analizie roztwory odczynników należy gromadzić w przeznaczonych do tego celu pojemnikach i przekazywać do utylizacji uprawnionym instytucjom.

6. Odczynniki, roztwory i materiały

Stosować odczynniki o stopniu czystości co najmniej cz.d.a., o ile nie zaznaczono inaczej, oraz wodę destylowaną o czystości do HPLC, zwaną w dalszej części normy wodą.

6.1. Acetonitryl o czystości do HPLC
6.2. Toluen o czystości do HPLC
6.3. Diizocyjanian 1,5-naftalenu
6.4. 1-(2-Metoksyfenylo)piperazyna (1,2- MoPP) o zawartości masowej >98%
6.5. Siarczan sodu bezwodny (do osuszania toluenu)
6.6. Toluen osuszony
6.7. Octan amonu
6.8. Kwas octowy lodowaty
6.9. Bufor amonowy

Stosować bufor amonowy przygotowany w następujący sposób: odważyć około 0,77 g octanu amonu i przenieść do kolby miarowej o pojemności 1000 ml, uzupełnić kolbę wodą i dokładnie wymieszać zawartość. Następnie dodać odpowiednią ilość kwasu octowego zgodnie z punktem 6.8, tak aby uzyskać roztwór o wartości pH = 5.

6.10. Roztwór pokrywający

Stosować roztwór 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny w toluenie wg punktu 6.6, do impregnowania filtrów GF/A. Roztwór przygotowuje się w następujący sposób: do kolby o objętości 25 ml odważyć 0,25 g 1,2-MoPP, uzupełnić do kreski toluenem wg punktu 6.6. Roztwór przechowywać

w temperaturze pokojowej; jego trwałość wynosi tydzień. Zawartość 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny w 1 ml tak przygotowanego roztworu wynosi około 10 mg.

6.11. Filtry z włókna szklanego

Filtry z włókna szklanego o średnicy 25 mm i średnicy porów 0,7 μm przygotowano w następujący sposób: na filtry nanieść 0,2 ml roztworu pokrywającego wg punktu 6.10. Pozostawić je do wyschnięcia w eksykatorze. Suche filtry pokryte 1-(2-metoksyfenylo)piperazyną umieścić w szczelnie zamkniętym pojemniku, chroniąc przed światłem. Filtry zachowują trwałość co najmniej tydzień.

6.12. Pochodna diizocyjanianu 1,5-naftalenu

Rozpuścić 105 mg diizocyjanianu 1,5-naftalenu w 10 ml toluenu wg punktu 6.6. Roztwór powoli dodawać do 20 ml roztworu pokrywającego wg punktu 6.10. Otrzymany roztwór mieszać przez około 60 min, a następnie umieścić w zamrażarce na 45 min. Powstały osad przefiltrować przez filtr bibułowy, przemyć kilkakrotnie małymi ilościami zimnego toluenu i wysuszyć pod próżnią. Otrzymaną pochodną przechowywać w szczelnie zamkniętym pojemniku. W razie konieczności powstały osad rozpuścić ponownie w możliwie najmniejszej ilości dichlorometanu i poddać ponownej rekrystalizacji w toluenie.

Tak przygotowaną pochodną diizocyjanianu 1,5-naftalenu przechowywać w szczelnie zamkniętym pojemniku w temperaturze pokojowej; trwałość wynosi do miesiąca.

6.13. Roztwór wzorcowy podstawowy pochodnej diizocyjanianu 1,5-naftalenu

Do kolby pomiarowej o pojemności 20 ml odważyć 2,7 mg pochodnej diizocyjanianu 1,5-naftalenu. Pochodną rozpuścić w acetonitrylu. Jeden mililitr tak przygotowanego roztworu zawiera 0,135 mg pochodnej diizocyjanianu 1,5-naftalenu, co odpowiada stężeniu 0,0189 mg NCO/ml. Roztwór przygotowywać bezpośrednio przed oznaczaniem.

6.14. Roztwory wzorcowe robocze

Do 7 kolb pomiarowych o pojemności 1 ml odmierzyć następujące objętości roztworu wzorcowego podstawowego pochodnej diizocyjanianu 1,5-naftalenu wg punktu 6.13, w mililitrach: 0,005; 0,05; 0,12; 0,25; 0,5; 0,76 i 1. Kolby uzupełnić acetonitrylem. Jeden mililitr tak przygotowanych roztworów zawiera odpowiednio w mikrogramach grupy NCO: 0,0945; 0,945; 2,268; 4,725; 9,450; 14,364 i 18,900. Roztwory przygotowywać bezpośrednio przed oznaczaniem.

7. Przyrządy pomiarowe i sprzęt pomocniczy

Stosuje się standardową aparaturę laboratoryjną, w tym szczególnie sprzęt wymieniony poniżej.

7.1. Chromatograf cieczowy

Chromatograf cieczowy z detektorem spektrofotometrycznym lub fluorescencyjnym.

7.2. Kolumna chromatograficzna

Kolumna chromatograficzna umożliwiająca oznaczanie pochodnej diizocyjanianu 1,5-naftalenu w obecności innych substancji występujących w badanym powietrzu, np. kolumna o długości 250 mm i średnicy wewnętrznej 4,6 mm, wypełniona fazą oktadecylową o uziarnieniu 5 μm (np. ULTRA C18).

7.3. Pompa ssąca

Pompa ssąca umożliwiająca pobieranie próbek powietrza ze stałym strumieniem objętości, zgodnie z rozdziałem 8.

7.4. Oprawki

Oprawki na filtry o średnicy 25 mm, dostępne w handlu i stosowane zgodnie z instrukcją producenta.

7.5. Pipety

Pipety do cieczy automatyczne nastawne o pojemnościach 0,005 ÷ 5 ml.

7.6 Kolby pomiarowe

Kolby pomiarowe o pojemnościach: 1 ml; 20 ml i 1000 ml.

7.7. Naczynka szklane

Naczynka szklane o pojemnościach 2 ml i 5 ml.

7.8. Filtry strzykawkowe

Filtry strzykawkowe o średnicy 13 mm, z membraną z poli(tetrafluoroetylenu) o średnicy porów 0,45 μm.

7.9. Eksykator

7.10. Wytrząsarka

Wytrząsarka mechaniczna.

7.11. Filtry bibułowe

8. Pobieranie próbek powietrza

Próbki powietrza należy pobierać zgodnie z wymaganiami normy PN-Z-04008-7. W miejscu pobierania próbek powietrza przez filtr wg punktu 6.11, umieszczony w oprawce wg punktu 7.4, przepuścić do 240 l badanego powietrza ze stałym strumieniem objętości nie większym niż 1 l/min. Bezpośrednio po pobraniu próbek filtr przenieść do naczynka i dodać 2 ml acetonitrylu. Tak przygotowane próbki przechowywać w temperaturze pokojowej,

zabezpieczone przed światłem; ich trwałość wynosi do 3 dni.

9. Warunki pracy chromatografu

Warunki pracy chromatografu należy dobrać tak, aby uzyskać rozdzielenie pochodnej diizocyjanianu 1,5-naftalenu od innych substancji występujących jednocześnie w badanym powietrzu. W przypadku stosowania kolumny o parametrach podanych w punktcie 6.2 przykładowe warunki oznaczania są następujące:

- faza ruchoma (acetonirtyl: bufor amonowy wg punktu 6.9) 60: 40 (faza szybka) lub 45: 55 (faza wolna)
- temperatura kolumny 25°C
- strumień objętości fazy ruchomej 1 ml/min
- długość fali analitycznej detektora spektrofotometrycznego 242 nm
- długość fali analitycznej detektora fluorescencyjnego:
  - wzbudzenie 240 nm
  - emisja 370 nm
- dozowanie próbki 20 µl.

10. Sporządzanie krzywej wzorcowania

Na siedem filtrów wg punktu 6.12 nanieść po 150 µl roztworów wzorcowych pochodnej diizocyjanianu 1,5-naftalenu wg punktu 6.14. Na filtr będący próbką zerową nanieść 150 µl acetonitrylu. Masa NCO naniesionego na filtry wynosi odpowiednio, w mikrogramach: 0; 0,01418; 14175; 0,3402; 0,70875; 1,4175; 2,1546; 2,8350. Po odparowaniu rozpuszczalnika filtry przenieść do naczynek wg punktu 7.7. Do każdego naczynka dodać po 2 ml acetonitrylu i wytrząsać przez 30 min. Uzyskane ekstrakty przesączyć przez filtry strzykawkowe wg punktu 7.8. Roztwory poddać analizie chromatograficznej w warunkach określonych w rozdziale 9. Z każdego roztworu wykonać dwukrotny pomiar. Różnica między poszczególnymi wynikami a wartością średnią nie powinna być większa niż 5% wartości średniej. Sporządzić wykres krzywej wzorcowania, odkładając na osi odciętych stężenie grupy NCO, w mikrogramach na mililitr, a na osi rzędnych – średnie pola powierzchni piku pochodnej diizocyjanianu 1,5-naftalenu.

11. Wykonanie oznaczania

Naczynko z filtrem i 2 ml acetonitrylu wytrząsać przez 30 min. Ekstrakt przesączyć przez filtr strzykawkowy wg punktu 7.8. Uzyskany roztwór poddać analizie chromatograficznej w warunkach określonych w rozdziale 9. Stężenie grupy NCO w badanym roztworze, w mikrogramach na mililitr, odczytać z wykresu krzywej wzorcowania.

12. Obliczanie wyniku oznaczania

Stężenie grupy NCO *(X)* w badanym powietrzu obliczyć, w miligramach na metr sześcienny, na podstawie wzoru:

$$X = \frac{c \cdot 2}{V}$$

w którym:

- c – stężenie grupy NCO, w mikrogramach na mililitr w badanym roztworze, odczytana z wykresu krzywej wzorcowania, w mikrogramach na mililitr,
- 2 – ilość rozpuszczalnika użyta do ekstrakcji, w mililitrach,
- V – objętość powietrza przepuszczonego przez filtr, w litrach.

Jeśli przepisy krajowe tego wymagają, wynik oznaczania stężenia substancji, w miligramach na metr sześcienny, sprowadzić do określonych warunków odniesienia, np. temperatury 20°C i ciśnienia 101,3 kPa.