

# Wpływ na zdrowie substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS): kompleksowy przegląd

## Streszczenie

Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) należą do trwałych zanieczyszczeń organicznych, charakteryzujących się trwałością w środowisku, wysoką mobilnością oraz negatywnym wpływem nie tylko na ekosystem, ale także na zdrowie człowieka. Największymi wyzwaniami w biomonitoringu u ludzi są niskie stężenia PFAS w matrycach biologicznych oraz obecność interferentów matrycowych w próbkach. Połączenie chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) oraz ekstrakcją w fazie stałej (SPE) jako techniki przygotowania próbki wydaje się być najbardziej odpowiednim rozwiązaniem do osiągnięcia pożądanej selektywności i czułości w określaniu PFAS. Celem tego przeglądu jest opisanie możliwych źródeł PFAS, ich obecności w różnych matrycach ludzkich, metod analitycznych określania PFAS w różnych matrycach biologicznych przy użyciu różnych technik wstępnego dla złożonych próbek, a także niekorzystnych zagrożeń zdrowotnych związanych z ekspozycją na PFAS. Najczęściej badane PFAS to PFOA i PFOS, które najczęściej wykrywane są w macierzach takich jak osocze, surowica i mleko matki. Średnie stężenia PFOA wahają się od 1,0 do 2,6 ng.mL<sup>-1</sup> w osoczu, 1,9 do 2,4 ng.mL<sup>-1</sup> w surowicy oraz 0,4 do 3,1 ng.mL<sup>-1</sup> w mleku matki. Dla PFOS średnie stężenia wynosiły 2,0–4,0 ng.mL<sup>-1</sup>, 3,7–4,6 ng.mL<sup>-1</sup>, oraz 3,6–4,8 ng.mL<sup>-1</sup> odpowiednio dla osocza, surowicy i mleka matki. Najważniejsze skutki zdrowotne związane z ekspozycją na długołańcuchowe PFAS (takie jak PFOA i PFOS) obejmują zaburzenia lipidowe, nadciśnienie, cukrzycę, choroby tarczycy, niepłodność, nowotwory, otyłość, autyzm, problemy neurorozwojowe, choroby sercowo-naczyniowe oraz choroby nerek i wątroby. Niezwykle ważne jest monitorowanie ekspozycji na PFAS, przewidywanie ich toksyczności oraz opracowywanie skutecznych strategii łagodzenia ich potencjalnych skutków dla zdrowia ludzi.

Słowa kluczowe:

[trwałe zanieczyszczenia organiczne](#); [ekspozycja](#); [matryce biologiczne](#); [LC-MS/MS](#); [Skutki zdrowotne](#)

## 1. Wprowadzenie

Zanieczyszczenie spowodowane zanieczyszczeniami organicznymi staje się globalnym problemem, wpływającym nie tylko na środowisko, ale także na zdrowie ludzi. Do tych zanieczyszczeń należą farmaceutyki, pestycydy oraz substancje poli- i perfluorowane (PFAS). PFAS to antropogeniczne mikrozanieczyszczenia, które ze względu na swoje powszechne występowanie mają negatywny wpływ na ekosystem i zdrowie ludzi. Najczęściej badane związki to kwas perfluoroktanowy (PFOA) oraz perfluorooktanowy sulfonian (PFOS) [1,2,3]. Ze względu na potencjalną toksyczność wielonarządową oraz szkodliwe działanie dla zdrowia ludzi, PFOS był pierwszym związkiem regulowanym przez Komisję Europejską w 2006 roku (UE, 2006) [4]. Został wpisany na Konwencję Sztokholmską o trwałych zanieczyszczeniach organicznych (POPs) w 2009 roku [5]. PFOA został wpisany na listę w 2019 roku [6], a kwas perfluoroheksansulfonowy (PFHxS) w 2022 roku [7].

Pierwszą klasyfikację PFAS wprowadzili Buck i in. [8], którzy zdefiniowali je jako fluorowane substancje alifatyczne zawierające jeden lub więcej atomów węgla, gdzie wodory alifatyczne mogą być częściowo lub całkowicie zastąpione przez atomy fluoru. W 2018 roku Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) zdefiniowała PFAS jako

substancje zawierające  $-C_nF_{2n+1}$  lub  $-C_nF_{2n}-$  ( $n \geq 1$ ). Istniejący system klasyfikacji został dalej zmodyfikowany przez Bucka i in. [9], tak że PFAS dzieli się na dwie grupy: polimery i niepolimerowe. Niepolimery dzieli się na substancje perfluorowane i polifluorowane, przy czym perfluorowane mają polarne grupy hydrofilowe, takie jak karboksylan ( $COO^-$ ), sulfonian ( $SO_3^-$ ), lub fosforan ( $OPO_3^-$ ) głównie przymocowany do hydrofobowego łańcucha węglowego. Polimery dzielą się na fluoropolimery, fluorowane polimery łańcuchów bocznych oraz perfluoropolieter [10]. Te polimery nie są biodostępne i nie gromadzą się w środowisku ani systemach biologicznych. Stopniowo rozkładają się na PFAS.

PFAS nie ulegają degradacji w normalnych warunkach środowiskowych, ale mogą ulegać zmianom fizykochemicznym prowadzącym do powstawania mniejszych związków łańcucha alkilowego [11]. PFAS o długich łańcuchach są zastępowane nowymi alternatywami krótkołańcuchowymi, takimi jak kwas perfluorobutanoowy (PFBA), kwas perfluorobutanosulfonowy (PFBS), GenX (heksafluoropropylenoksydenoksyden, dimarowy kwas [HFPO-DA]), ADONA (dodekafluoro-3H-4,8-dioksannanoan) oraz F-53B (6:2 chlorowany polifluoroalkilowy eter-sulfonian [6:2 Cl-PFAES] oraz 8:2 Cl-PFAES). Producenci twierdzą, że zamienniki PFAS nie są związane z negatywnymi skutkami zdrowotnymi. Jednak badania wykazały, że niektóre z tych substytutów mogą wykazywać jeszcze wyższą toksyczność [12,13].

Chociaż alternatywy dla związków PFAS są stosowane od kilku dekad, badania naukowe dotyczące ich stężeń w wodach powierzchniowych pozostają ograniczone [14].

GenX (zamiennik PFOA) to kwas perfluoropolieterkarboksylowy (PFECA), który służy do produkcji perfluoropolimerów jako wspomagający polimeryzację. Jest chemicznie stabilny, odporny na środowisko i ma wyższą hepatotoksyczność niż PFOA, nawet przy niskich stężeniach, co budzi poważne obawy zdrowotne [11].

Kwas 6:2 chlorowany perfluoroalkilo-sulfonowy (6:2 Cl-PFESA) oraz (8:2 Cl-PFESA), znany jako F-53B, stały się alternatywami dla PFOS. Badania toksykologiczne wskazują, że F-53B może powodować zaburzenia hormonalne w tarczycy nawet przy niskich stężeniach środowiskowych i ma wyższy potencjał bioakumulacji niż PFOS. ADONA, zamiennik PFOA, był stosowany jako emulgator w produkcji fluoropolimerów [15].

Ponieważ zarówno GenX, jak i F-53B są głównymi substancjami perfluorowanymi, które zanieczyszczają, mogą stanowić jeszcze większe ryzyko niż PFOA i PFOS. Dlatego konieczne jest monitorowanie i ocena ich potencjalnej toksyczności u ludzi [16].

Obecnie informacje o ich toksyczności rozrodczej i innych długoterminowych skutkach zdrowotnych są ograniczone. Potrzebne są dalsze badania toksykologiczne, aby w pełni zrozumieć ich wpływ zarówno na środowisko, jak i zdrowie ludzi.

Kilka badań wykazało, że alternatywy dla PFOA i PFOS występują w środowisku w stężeniach porównywalnych lub wyższych niż PFOA i PFOS [16,17]. Na przykład stężenia GenX w próbkach wód powierzchniowych są trzykrotnie wyższe niż PFOA na Morzu Północnym [18]. Stężenia F-53B w środowiskach wodnych i glebowych w Chinach są podobne do tych w PFOS [14,19].

Hydrofobowe i oleofobiczne składniki związków PFAS powodują, że działają one jak powierzchniowo czynne. Są szeroko stosowane w różnych branżach i produktach

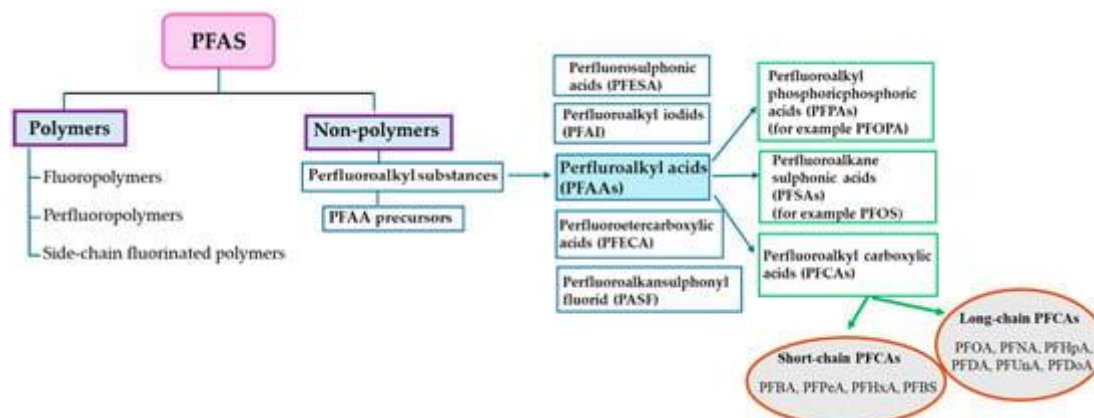
konsumenckich, takich jak dywany, impregnacje tekstyliów, pianki przeciwpożarowe, galwanizacja, kleje, powłoki ochronne, insektycydy, środki czystości gospodarstwa domowego, kosmetyki, elektronika, materiały wybuchowe, opakowania żywności, torebki herbaty i wiele innych od lat 40. XX wieku aż do dziś. Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (U.S. EPA) ustaliła maksymalne stężenia PFAS w wodzie pitnej na poziomie  $4 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$  dla PFOA i PFOS oraz  $10 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$  dla PFHxS w 2024 roku. PFAS to wszechobecne substancje występujące w różnych przedziałach środowiskowych, takich jak powietrze, wody powierzchniowe, woda pitna, wody gruntowe, osady, gleba, rośliny, żywność i zwierzęta. Drogi narażenia na PFAS poprzez wdychanie i kontakt skóry obejmują spożycie pożywienia, powietrza w pomieszczeniach, kurz oraz wodę pitną [20,21]. W rezultacie PFAS występują w wielu tkankach ludzkich, takich jak krew, mocz, włosy, paznokcie, mocz, łójisko i mleko matki.

Niniejszy przegląd dostarcza wglądu w szlaki ekspozycji na PFAS, ich różne zachowania oraz przegląd metod wykrywania do analizy w macierzach biologicznych. Jednocześnie przegląd przedstawia podsumowanie potencjalnych szkodliwych skutków dla zdrowia człowieka.

## 2. Właściwości PFAS

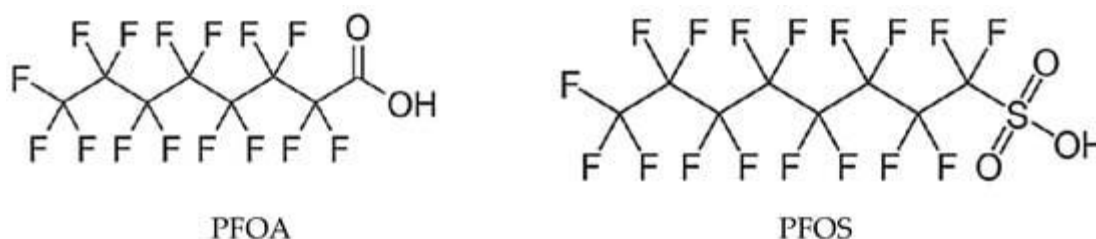
PFAS zawierają łańcuch hydrofobowy o różnej długości, składający się z atomów węgla i wodoru oraz hydrofilową grupę funkcyjną na końcu łańcucha. Wodory można całkowicie lub częściowo zastąpić atomami fluoru. W związku z tym dzielimy związki na perfluorowane, gdy wszystkie atomy wodoru są zastępowane przez atomy fluoru oraz polifluorowane, gdy niektóre atomy wodoru (przyłączone do co najmniej jednego węgla) są zastępowane przez atomy fluoru. Zgodnie ze strukturą chemiczną dzielimy PFAS na długołańcuchową grupę (liczba węgla 7–13) zwaną starszymi PFAS oraz grupę krótkołańcuchową (liczba sześciu lub mniej atomów), określaną jako związki powstające lub alternatywne. Substancje polifluoroalkilowe można chemicznie modyfikować do perfluoroalkilowych substancji [22].

Najczęściej badane są kwasy perfluoroalkilowe (PFAA), które obejmują związki długołańcuchowe, takie jak 9-węglowy kwas perfluoronanoowy (PFNA), 8-węglowe związki PFOA i PFOS, 7-węglowy kwas perfluoroheptanoowy (PFHpA) oraz PFHxS. PFAA obejmują także krótkołańcuchowe związki 6-węglowe: kwas perfluoroheksanoowy (PFHxA), 5-węglowy kwas perfluoropentanoowy (PFPeA), 4-węglowy kwas perfluorobutanoowy (PFBA) oraz perfluorobutanosulfonowy kwas (PFBS). Klasyfikacja PFAS przedstawiona jest na [Rysunku 1](#).



## Rysunek 1. Klasyfikacja PFAS.

Najczęściej monitorowane PFAS to PFOS i PFOA, których struktury molekularne przedstawiono na [Rysunku 2](#).



## Rysunek 2. Struktury molekularne PFOA i PFOS.

PFAS składają się z dwóch części: łańcucha alkilowego oraz grupy funkcjonalnej, którą może być karboksylan lub sulfonianin. Łańcuch alkilowy, w którym atomy wodoru są zastępowane przez fluor, odpowiada za właściwości fizyczne i chemiczne PFAS. Fluor charakteryzuje się wysoką elektroujemnością, potencjałem jonizacyjnym i niską polaryzacją. Jest to najbardziej elektroujemny pierwiastek w układzie okresowym; dlatego wiązanie między węglem a fluorem należy do najsilniejszych wiązań kowalencyjnych o energii dysocjacyjnej do  $513,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Siła wiązania wzrasta wraz z liczbą atomów F związanych z atomami węgla. Silne powiązanie między C a F odpowiada za stabilność termiczną PFAS oraz ich odporność na degradację, hydrolizę i fotolizę, co wiąże się z ich długotrwałym utrzymywaniem się w różnych komponentach środowiska, ale także w łańcuchu pokarmowym i w ludzkim organizmie [23,24]. Dzieli się je dalej na polimery i niepolimerowe, przy czym polimery z czasem ulegają degradacji do niepolimerów. Ze względu na niską polaryzowalność atomów fluoru, PFAS wykazują właściwości hydrofobowe, słabe interakcje wewnątrz- i międzycząsteczkowe, a w efekcie wyższą lotność i niższą temperaturę wrzenia. PFAS o długich łańcuchach charakteryzują się wyższą hydrofobowością, a silniejsze interakcje hydrofobowe występują w porównaniu do PFAS krótkołańcuchowych [25].

Ponieważ PFAS mają różne długości łańcuchów i grupy funkcyjne, wykazują różne właściwości fizykochemiczne. PFAS o krótkim łańcuchu mają wyższy potencjał wypłukiwania i większą mobilność. PFAS o długim łańcuchu charakteryzują się wyższą hydrofobowością i niższą mobilnością. Grupy funkcyjne sulfonianów i karboksylowych w PFAS odpowiadają za ich zdolność adsorpcyjną, mobilność i rozpuszczalność. Długość łańcucha węglowego może wpływać na biodostępność i potencjał interakcji molekularnych PFAS, tym samym na długotrwałą toksyczność. Charakteryzują się niskim napięciem powierzchniowym, a co za tym idzie dobrą wilgotnością powierzchni. Charakter oleofobiczny jest konsekwencją słabych sił van der Waalsa. Połączenie właściwości hydrofobowych i hydrofilowych pozwala PFAS na interakcje w środowisku. Mają zdolność łączenia się w micelle, a także są odporne na degradację i utlenianie. Ponadto utrzymują się one w środowisku przez długi czas i gromadzą się w różnych ludzkich organach. Są zdolne do transportu na duże odległości przez powietrze, wodę i atmosferę [26].

Ponieważ PFAS mają różne długości łańcuchów i różne struktury (takie jak rozgałęzione lub liniowe izomery) oraz grupy funkcyjne, wykazują różne właściwości fizykochemiczne, które wpływają na stężenia PFAS oraz ich zachowanie chemiczne (bioakumulacja, transport) w wodzie

powierzchniowej. PFAS o krótkich łańcuchach mają wyższy potencjał wymywania i większą mobilność, podczas gdy PFAS o długim łańcuchu mają wyższą hydrofobiczność i niższą mobilność. Sulfonianowe i karboksylowe grupy funkcjonalne w PFAS odpowiadają za ich zdolność adsorpcyjną, mobilność i rozpuszczalność. Grupy długołańcuchowe sulfonianów wykazują większą akumulację biologiczną w porównaniu do grup karboksylanowych i PFAS zawierających krótsze łańcuchy węglowe. Długość łańcucha węglowego może wpływać na biodostępność i potencjał interakcji molekularnych PFAS, a tym samym na długotrwałą toksyczność. Najliczniejszymi PFAS o krótkich łańcuchach w próbkach środowiskowych są PFBS i PFBA. Charakteryzują się niższym potencjałem bioakumulacji, niższą degradowalnością oraz większą mobilnością i trwałością w porównaniu z długołańcuchowymi PFAS [27].

Hydrofilowa grupa funkcjonalna PFAS odpowiada za ich stabilność termiczną i chemiczną, zdolność adsorpcyjną, stosunkowo wysoką rozpuszczalność oraz mobilność w ośrodkach wodnych. Rozpuszczalność PFAS zależy od liczby atomów węgla w fluorowanym związku – konkretnie, rozpuszczalność maleje wraz ze wzrostem liczby grup C-F.

Słaba polaryzowalność atomów fluoru przyczynia się do podwójnego hydrofobowego i lipofilowego charakteru PFAS. W miarę jak łańcuch się wydłuża, a atomy wodoru są zastępowane przez atomy fluoru, PFAS tracą część swojej chemicznej obojętności. Krótkołańcuchowe związki PFAS są bardziej rozpuszczalne w wodzie, co utrudnia ich usuwanie [25,26,27,28]. W przypadku PFAS o długich łańcuchach retencja jest głównie kontrolowana przez interakcje hydrofobowe, podczas gdy w przypadku PFAS krótkołańcuchowych interakcje elektrostatyczne odgrywają ważniejszą rolę. PFAS o krótkich łańcuchach wykazują niższą wrażliwość na pH roztworu, ograniczoną akumulację biologiczną, szybkie wydalenie oraz selektywną eliminację poprzez interakcje elektrostatyczne. Przy niskim pH degradują się szybciej, co prowadzi do wyższych stężeń w wodach gruntowych w porównaniu do długołańcuchowych PFAS, które są bardziej odporne na degradację. Czas degradacji PFAS wzrasta wraz z długością łańcucha węglowego. Wyższe temperatury sprzyjają aktywności mikroorganizmów i biodegradacji, a także interakcjom z innymi zanieczyszczeniami, co ostatecznie prowadzi do spadku stężenia PFAS w wodach powierzchniowych [27,29].

Na podstawie grup funkcyjnych, długości łańcucha węglowego i polaryzacji można przewidzieć mobilność PFAS w systemie stało-woda. Ujemnie naładowane związki PFAS wykazują większą ruchomość niż neutralne lub dodatnio naładowane PFAS, co zmniejsza prawdopodobieństwo skażenia wód gruntowych. PFAS o długich łańcuchach mają tendencję do dzielenia się na bardziej hydrofobowe fazy wody, takie jak organiczny składnik węgla zawieszonych cząstek, ale łatwo wiążą się także z dodatnio naładowanymi jonami związanymi z rozpuszczonym węglem organicznym. Absorpcja PFAS na granicy osadu z wodą zmniejsza ich ruchomość w wodach gruntowych. Rozpuszczalność PFAS w wodzie i ich polaryzacja nie są istotnie zależne od silnej polaryzacji wiązań C-F [30].

Ich wysoka mobilność umożliwia transport na duże odległości, na przykład do odległych miejsc, takich jak Arktyka czy Antarktyda. PFAS rozpuszczają się zarówno w rozpuszczalnikach niepolarnych, jak i polarnych, a ich temperatury wrzenia i topnienia wzrastają wraz z długością łańcucha. PFAS o wyższym ciśnieniu pary występują w stanie gazowym, a te o niższym ciśnieniu pary pozostają stałe lub ciekłe [23,24].

Najczęściej monitorowane parametry fizykochemiczne obejmują pH, temperaturę, mętność, zasolenie, przewodność elektryczną (EC), rozpuszczony tlen (DO) oraz czynniki środowiskowe (takie jak długość łańcucha, zmiany sezonowe, zawartość organiczna, rozpuszczalność, współczynnik podziału, potencjał redoks), które wpływają na los, mobilność i występowanie PFAS w ekosystemie wodnym. Dostępne dane wskazują, że wysokie pH, mętność, rozpuszczalność oraz krótkie długości węgla mogą prowadzić do wyższych stężeń PFAS w wodzie. Natomiast wysoka przewodność elektryczna, temperatura, zasolenie oraz współczynniki podziału osadów i wody mogą skutkować niższymi stężeniami PFAS w wodzie. Przyszłe badania powinny koncentrować się na długoterminowym monitorowaniu PFAS w wodzie, aby ocenić wpływ tych parametrów na warunki środowiskowe, a także wpływ właściwości fizykochemicznych na potencjalnie pojawiające się zanieczyszczenia [23,24].

Badanie przeprowadzone przez Ohoro i in. wykazało, że przy wysokim pH, mętności i rozpuszczonym tlenie stężenia PFOS są wysokie. Z kolei wysoka przewodność elektryczna, temperatura i zasolenie powodują spadek stężenia PFOS w wodzie. Ochrona zwierząt wodnych w zakresie bezpieczeństwa środowiskowego, jak również bezpieczeństwa ludzi, jest konieczna [31].

### **3. Źródła narażenia na PFAS**

Ze względu na dużą obecność PFAS w środowisku, istnieje wiele dróg narażenia ludzi na PFAS, z których głównymi źródłami są woda pitna, powietrze, pył wewnętrzny, gleba, żywność, materiały z kontaktem z żywnością, naczynia kuchenne, transmisja z matki na płód oraz karmienie piersią noworodków. Jednak oczekuje się, że 98% populacji ludzkiej w USA może mieć wykrywalne poziomy PFAS we krwi. Biorąc pod uwagę potencjalne zagrożenia dla zdrowia ludzi związane z PFAS, Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (U.S. EPA) oraz Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem zaklasyfikowały niektóre PFAS jako prawdopodobne czynniki rakotwórcze dla ludzi. Substancje te są również związane z zaburzeniami hormonalnymi, genotoksycznością, immunotoksycznością, toksycznością rozrodczą oraz toksycznością wątroby [32].

W dorosłej populacji głównym źródłem narażenia są jedzenie i woda pitna, ale zależy to od ogólnego stylu życia oraz poziomu skażenia wody pitnej. Niemowlęta karmione mlekiem modyfikowanym mogą być najbardziej narażone ze względu na wysokie spożycie wody na masę ciała [32,33,34].

Dzięki wyjątkowym właściwościom, takim jak stabilność, wodoodporność itp., są szeroko stosowane w przemyśle i produktach komercyjnych. Mogą one dostać się do środowiska różnymi drogami: przemysłem, emisją, użyciem produktów i rozprzestrzenianiem się, a skutkiem jest niewystarczające usuwanie PFAS przez oczyszczalnie ścieków, co prowadzi do skażenia gleby i wody. Ich degradacja i usuwanie ze środowiska zależą od właściwości PFAS, zwłaszcza długości łańcucha, typu grupy głowicy, stopnia jonizacji oraz fluoracji.

Nagromadzenie u ludzi następuje poprzez kontakt skóry, wdychanie lub spożycie i może powodować toksyczność specyficzną dla narządów, taką jak hepatotoksyczność, neurotoksyczność, immunotoksyczność itp. Długołańcuchowe PFAS gromadzą się w organizmie przez dłuższy czas i mogą prowadzić do problemów zdrowotnych, takich jak zaburzenia hormonalne, obniżona funkcja odpornościowa, uszkodzenie wątroby, różne

zaburzenia rozwojowe i rozrodcze oraz zwiększone ryzyko zachorowania na raka. Profil toksykokinetyczny PFAS u ludzi obejmuje wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie [35]. Wchłanianie PFAS może zachodzić doustnie, wdychanie i przez skórę. Droga ustna dominuje (>90%), głównie poprzez skażoną żywność i wodę pitną [36]. Wdychanie może wystąpić podczas obsługi produktów konsumenckich lub w środowiskach pracy, gdzie wytwarzane są produkty zawierające PFAS [37]. Kontakt skóry występuje podczas używania produktów do pielęgnacji osobistej lub kontaktu z powierzchniami skażonymi PFAS [38]. Tempo i zakres wchłaniania w organizmie ludzkim zależą od właściwości fizykochemicznych PFAS, mianowicie masy cząsteczkowej, długości łańcucha, grup funkcyjnych, hydrofobiczności, lipofiliczności, rozpuszczalności, współczynnika podziału oraz lotności. PFAS o krótkich łańcuchach, takie jak PFBS i PFHxA, są bardziej rozpuszczalne w wodzie niż długołańcuchowe PFOS i PFOA, które biokumulują się w organizmie przez dłuższy czas [39].

Oprócz spożycia jedzenia i wody, wdychanie zanieczyszczonego powietrza i kurzu wewnątrz jest również ważnym źródłem narażenia na PFAS poprzez spożycie lub kontakt ze skórą. Pył może stanowić rezerwuuar dla wielu chemikaliów stosowanych w różnych produktach konsumenckich. Ilościowe określenie PFAS w pyłach wewnętrznych jest niezbędne, ponieważ wyższe stężenia PFAS zmierzono wewnątrz wnętrza w porównaniu do zewnątrz [40].

Większość danych dotyczących niekorzystnych zagrożeń zdrowotnych dotyczy długołańcuchowych PFAS. Jednak rosnące obawy dotyczące potencjalnych skutków niepożądanych PFAS krótko- i ultrakrótkołańcuchowych. Jest to szczególnie ważne w przypadku kobiet w ciąży, niemowląt i dzieci, które są najbardziej narażonymi grupami i są szczególnie wrażliwe na ekspozycję na PFAS ze względu na wyższe wskaźniki wchłaniania [41].

Badania dotyczące korelacji między ekspozycją na PFAS a poziomem hormonów płciowych płodu wskazują, że chłopcy i dziewczynki wykazują różnice w funkcji i stężeniu hormonów płciowych w surowicy. Dlatego ważne jest rozważenie specyficznego dla płci charakteru związku między ekspozycją na PFAS a poziomem hormonów [42].

W badaniu przeprowadzonym przez Høyer i in. [43] badana była związek między ekspozycją prenatalną na PFHxS, PFHpA, PFNA, PFDA, PFOA i PFOS a zachowaniem i nadpobudliwością u dzieci w wieku 5–9 lat z Grenlandii i Ukrainy. Do oceny zachowań u 1023 dzieci zastosowano specyficzny dla kraju kwestionariusz rodzicielski. Rodzice oceniali zachowania swoich dzieci w ciągu ostatnich sześciu miesięcy. Poziomy narażenia na PFOS były wyższe na Grenlandii niż na Ukrainie. Pokarmy takie jak ryby, ptaki morskie i ssaki morskie, które zawierają wysoki poziom pierwiastków śladowych, stanowią istotną część diety. Ten fakt tłumaczy różnice w ekspozycji na PFAS. Wyniki sugerują, że niektóre powiązania między ekspozycją na PFOS a nadpobudliwością u niektórych dzieci mogą wynikać z ekspozycji poporodowej podczas karmienia piersią. W przypadku trudności w uczeniu się u dzieci potrzebne będzie bardziej szczegółowe badanie w miarę wzrostu poziomów PFHxS i PFNA wraz ze spadkiem poziomu PFOS [44].

Oprócz tradycyjnych związków PFOA i PFOS, powszechnie wykrywanych u kobiet w ciąży w Azji, Ameryce Północnej i Europie, pojawiają się niektóre krótkołańcuchowe PFAS, takie jak PFBS, o stosunkowo krótszych okresach półtrwania. Substancje te mogą jednak nadal wywierać niekorzystny wpływ na zdrowie ludzkie. Przejście z produkcji długołańcuchowych na

krótkołańcuchowe PFAS spowodowało zmiany w ich względnym rozmieszczeniu w surowicy, ale wciąż nie jest jasne czy przewlekłe narażenie miało negatywny wpływ na przebieg ciąży [43].

Bharal i in. dokonali przeglądu trwałości PFAS, dróg narażenia oraz profili toksykologicznych, dostarczając kompleksowej analizy badań nad neurotoksycznością i mechanizmami wywoływanymi przez ekspozycję na PFAS [45].

Techniki separacji i koncentracji są bardzo istotne w remediacji wód skażonych PFAS, ponieważ prowadzą do wzrostu stężenia oraz zmniejszenia objętości cieczy, dla której można stosować proces niszczenia. Znajomość właściwości fizykochemicznych PFAS jest niezbędna dla technologii remediacji. Usuwanie długołańcuchowych PFAS z zanieczyszczonej wody można osiągnąć za pomocą technologii nieniszczących (z użyciem ziarnistego węgla aktywnego, żywic jonowowymiennych i odwróconej osmozy), destrukcyjnych (biodegradacja, spalanie, zaawansowane utlenianie itp.) oraz hybrydowych (łączyjących dwa lub więcej procesów oczyszczania). Filtracja membranowa ma sprawność >99%, ale jej wadą jest zużycie energii [46].

Dlatego przyszłe badania powinny koncentrować się na tańszych, energooszczędnych technologiach usuwających krótkołańcuchowe PFAS. Ponadto badania nad bezpieczniejszymi alternatywami dla PFAS mogą przyczynić się do stopniowego wycofywania PFAS. Ponieważ PFAS mają tendencję do gromadzenia się w łańcuchu pokarmowym i tkankach zwierzęcych, ich rozkład jest powolny lub niemożliwy w normalnych warunkach. Krótkołańcuchowe kwasy perfluoroalkilowe (PFAA), takie jak PFPeA, PFHxA i PFHpA, są mniej trwałe u ludzi, jednak ich potencjalna toksyczność, trwałość środowiskowa oraz wpływ ekspozycji wciąż nie są dobrze zbadane. Przyszłe badania powinny koncentrować się na wykorzystaniu zrównoważonych technologii do ich usuwania [47].

#### 4. Techniki analityczne

Struktura chemiczna PFAS pozwala im oddziaływać ze środowiskiem, co może powodować toksyczne skutki dla ludzi i środowiska, dlatego monitorowanie wpływu PFAS na zdrowie ludzi jest niezbędne. Biomonitoring PFAS pomaga wyjaśnić ścieżkę, w jakiej te substancje negatywnie wpływają na ludzi oraz ocenić ryzyko dla zdrowia człowieka. Główne wyzwania analizy PFAS w próbkach biologicznych obejmują złożoną interferencję matrycową, niskie stężenie docelowe, obecność wielu homologów i izomerów PFAS oraz słabą stabilność próbki. Ze względu na stosunkowo niskie stężenie PFAS w matrycach biologicznych oraz złożoność próbki, konieczne jest ciągłe doskonalenie kompleksowych i bardzo czułych metod analitycznych, zwłaszcza w celu zwiększenia czułości i odporności metody.

Artykuł przeglądowy autorstwa Kee i in. [48] opisuje pobieranie próbek przez ludzi, techniki przygotowania próbek oraz techniki instrumentalne analizy próbek. Podczas pobierania, przechowywania i analizy próbek należy unikać stosowania materiałów do pobierania próbek (próbówek, pojemników, narzędzi do pobierania próbek) wykonanych z teflonu (politetrafluoroetylen, PTFE). Zalecane są materiały polipropylenowe (PP) i polietylenowe (PE). Ponieważ PFAS mają zdolność adsorpcji do powierzchni szkła w środowiskach wodnych, należy unikać stosowania urządzeń szklanych [49].<sup>®</sup>

Metody chromatograficzne, w tym chromatografia cieczy (LC), wysokowydajna chromatografia cieczy (HPLC), ultrawydajna chromatografia cieczy (UPLC), chromatografia gazowa (GC)

połączona z tandemową spektrometrią mas (MS/MS), są najczęściej stosowane do analizy PFAS [50].

LC-MS jest jedną z najczęściej stosowanych technik odpowiednich do rozdzielania zarówno obojętnych, jak i jonowych PFAS w różnych próbkach ludzkich (krew, osocze, surowica, mocz, włosy, paznokcie). Najczęściej stosowanymi spektrometrami mas są potrójne kwadrupole (QqQ), które są czułe, selektywne i umożliwiają dokładne wykrywanie oraz ilościowe określenie PFAS przy niskich stężeniach, zwłaszcza do analiz celowanych w złożonych macierzach. Ze względu na jonowy charakter wielu PFAS, jonizacja elektronatryskowa (ESI) w trybie ujemnym jest najczęściej stosowana jako metoda jonizacji [51].

Jednak podczas ilościowego określania PFAS w próbkach biologicznych za pomocą HPLC-MS lub MS/MS często obserwuje się efekty matrycy. Efekty te mogą prowadzić do tłumienia lub wzmocnienia jonów, utraty intensywności jonowej docelowego analitu lub wzrostu lub spadku fałszywego sygnału, co może znacząco wpływać na czułość i dokładność metody analitycznej. Jonizacja elektroaspryowa (ESI) jest bardziej podatna na efekty matrycy ze względu na mechanizm jonizacji niż chemiczna jonizacja pod ciśnieniem atmosferycznym (APCI). Aby wyeliminować efekty macierzowe, konieczne jest stosowanie standardów znakowanych izotopowo lub kalibracji dopasowanej do macierzy [52,53].

Do analiz nieukierunkowanych stosuje się spektrometrię mas o wysokiej rozdzielczości (HRMS), aby zidentyfikować nieznane substancje PFAS na śladowych poziomach. Spektrometry mas (np. QTOF-MS, Orbitrap MS) charakteryzują się wysoką selektywnością, czułością i rozdzielczością, co pozwala im rozróżnić interferenty obecne w złożonych macierzach. Ponadto HRMS dostarcza dokładnych informacji o masie i wzorach empirycznych, co pomaga zapewnić wiarygodne interpretacje nieznanymi związków. W porównaniu z MS/MS, HRMS może uniknąć fałszywie pozytywnych wyników, które mogą wystąpić, gdy w eksperymencie LC-MS/MS stosuje się tylko jeden fragment produktu lub jedno przejście monitorowania wielokrotnych reakcji (MRM) [54,55,56].

Zalety kwadrupolowych, liniowych pułapek jonowych i analizatorów Orbitrap łączy hybrydowy Tribrid Orbitrap, który może identyfikować i ilościowo określać nieznane PFAS [57].

Spektrometria mas wspomagana laserem wspomagany matrycą/jonizacją (MALDI) została również wykorzystana do ilościowego określenia PFAS w złożonych macierzach biologicznych, gdzie efektywna desorpcja i jonizacja są osiągane przy użyciu stabilnej, niskotemperaturowej plazmy w ciągu kilku sekund. Oprócz tradycyjnych metod, jonizacja wyładowania dielektrycznego (DBDI-MS) jest stosowana do bezpośredniego i czułego wykrywania zjonizowanych lotnych substancji w złożonych mieszaninach, a efektywna desorpcja i jonizacja są również osiągane przy użyciu stabilnej, niskotemperaturowej plazmy w ciągu kilku sekund.

Detekcja fluorescencyjna wykorzystuje interakcję między materiałami fluorescencyjnymi a analitami do wykrywania docelowych analitów. Metody wykrywania fluorescencji wykorzystują różne materiały fluorescencyjne jako sondy sygnałowe [50].

Rzadziej stosowano chromatografię gazową (GC) w połączeniu z detektorem jonizacji płomieniowej (FID), detektorem wychwytyującym elektrony (ECD) lub spektrometrem masowym (MS) [58]. GC-MS jest odpowiednią metodą do określania lotnych, półlotnych i neutralnych substancji, ale nie jest preferowaną metodą do określania PFAS ze względu na ich polaryzację

i trudności w odparowaniu. Dlatego przed analizą GC konieczny jest proces derywizacji. Chociaż GC jest korzystny dla identyfikacji izomerów PFAS względem LC ze względu na większą liczbę potencjalnych płytek separacyjnych, wyznaczanie PFAS w próbkach biologicznych za pomocą GC charakteryzuje się wysokim LOD, długim czasem analizy oraz długim procesem derywacji [59,60,61].

Eliminacja interferencji macierzowych oraz jednocześnie zwiększenie limitu wykrywania PFAS w różnych złożonych macierzach to kluczowe kroki w analizie PFAS. Do przygotowania próbek stosuje się różne techniki ekstrakcji. Przegląd Dhiman i in. zajmuje się różnymi technikami ekstrakcji, analizą i wykrywaniem PFAS w różnych macierzach [62].

Do dokładnej oceny narażenia na PFAS niezbędny jest wybór odpowiedniej matrycy. Matryce stosowane w biomonitoringu można podzielić na inwazyjne (krew, surowica, mleko matki, tkanki) oraz nieinwazyjne (włosy, paznokcie, skóra, moczu). Z przyczyn praktycznych najczęściej wykorzystuje się osocze i surowicę.

Ponieważ matryce inwazyjne mają szereg wad, takich jak trudności w pobieraniu próbek od niemowląt, dzieci, kobiet w ciąży i osób starszych, preferowane są matryce nieinwazyjne. Mocz jest odpowiedni do monitorowania krótkołańcuchowych PFAS. Silnie lotne związki PFAS nie kumulują się we włosach, a poziomy PFAS w mleku matki mogą nie odzwierciedlać dokładnie ekspozycji matki, ponieważ karmienie piersią może wpływać na tempo wydalania tych substancji [63].

Proces przygotowania próbek przed analizą instrumentalną to metoda oczyszczania stosowana w celu ograniczenia zanieczyszczenia aparatury, interferencji sygnałów oraz efektów matrycowych wynikających z obecności substancji zakłócających w złożonych próbkach rzeczywistych. Przygotowanie do analizy PFAS stanowi wyzwanie z kilku powodów: (1) PFAS często występują w próbkach rzeczywistych w niskich stężeniach i często współtleniają z innymi substancjami hydrofobowymi. (2) Ekstrakcja PFAS z różnych źródeł, w tym z żywności oraz próbek środowiskowych i biologicznych, staje się trudna w obecności złożonych substancji zakłócających matrycę (np. białek, lipidów, polisacharydów, witamin i innych).

Przygotowanie próbek obejmuje techniki od prostych, takich jak filtracja i rozcieńczanie, po bardziej złożone, takie jak różne metody ekstrakcji. Najczęściej stosowanymi technikami przygotowania są: ekstrakcja do fazy stałej (SPE) (z wykorzystaniem głównie sorbentów o zrównoważonej hydrofilowości i lipofilowości (HLB); słabych wymienników anionowych (WAX); kartridży polimerowych; włókien z poliakrylonitrylu i diwinylobenzenu/karboksenu/polidimetylosiloksanu) [64]; ekstrakcja ciecz-ciecz (LLE) [65,66]; ekstrakcja ciało stałe-ciecz (SLE) [67]; ekstrakcja wspomagana ultradźwiękami [68,69]; dyspersyjna mikroekstrakcja do fazy stałej [70]; dyspersyjna mikroekstrakcja ciecz-ciecz [71] lub przyspieszona ekstrakcja rozpuszczalnikiem (ASE) [72]. SPE była najczęściej stosowaną techniką przygotowania próbek i została wykorzystana w około 75% badań [73].

Artykuł przeglądowy autorstwa Comito i in. [74] zawiera zestawienie wybranych metod analitycznych do oznaczania PFAS w różnych matrycach biologicznych, a także metod przygotowania próbek w okresie 2003–2022.

W niniejszym przeglądzie, Tabela 1 przedstawia wybrane przykłady oznaczania PFAS w konwencjonalnych matrycach biologicznych po 2022 roku.

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

Tabela 1. Oznaczanie PFAS w różnych matrycach biologicznych z wykorzystaniem technik LC/MS.

Magnetyczny rezonans jądrowy (NMR) jest niewrażliwy na składniki matrycy i oferuje przejrzyste widma. Pozwala on na ilościowe oznaczanie PFAS bez konieczności zapewniania wysokiej powtarzalności i efektywności kosztowej [95,96]. Zaawansowane i nowatorskie metody analityczne obejmują testy fluorymetryczne, które mierzą sygnał fluorescencji powszechnie stosowanych fluoroforów w roztworze. Interesującą techniką jest wdrukowanie molekularne, które łączy barwniki fluorescencyjne z polimerami z matrycą molekularną (MIP). Do wykrywania PFAS wykorzystuje się również techniki elektrochemiczne, które pomagają zwiększyć czułość metody [97].

## 5. Matryce ludzkie

Pomiar stężeń substancji chemicznych lub ich metabolitów w różnych matrycach jest istotny dla oceny narażenia ludzi i związanego z nim ryzyka. Około 77% wszystkich opublikowanych artykułów dotyczyło krwi, osocza i surowicy, ponieważ najlepiej odzwierciedlają one wewnętrzną ekspozycję na PFAS. Wadą jest inwazyjność pobierania próbek, na przykład u noworodków i dzieci, co ze względów etycznych i humanitarnych ogranicza liczbę dostępnych próbek. Dlatego matryce nieinwazyjne, takie jak włosy i paznokcie, mają szereg zalet, w tym proste i łatwe pobieranie, transport, stabilne przechowywanie oraz akceptację etyczną. Ponadto włosy zawierają keratynę, która jest odpowiednia do monitorowania narażenia na PFAS. Inną nieinwazyjną próbką jest mocza. Każda matryca ma swoje wady i zalety. Włosy i paznokcie wymagają prostego pobrania, ale ze względu na transfer zewnętrzny mogą zawierać różne zanieczyszczenia, które należy usunąć [98].

### 5.1. Hair

Włosy jako matryca nieinwazyjna zawierająca 15–35% wody, 63–95% białka oraz 1–9% lipidów, co czyni je odpowiednim rezerwuarem dla związków hydrofobowych i ich hydrofilowych metabolitów [89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100]. Artykuł przeglądowy autorstwa Zhang i in. opisuje ustandaryzowane procedury pomiaru mikroorganicznych zanieczyszczeń (MOC) we włosach, pobieranie i przygotowanie próbek, metody określania chlorowanych trwałych zanieczyszczeń organicznych, bromowanych środków opóźniających palność, pestycydów nietrwałych, substancji per- i polifluoroalkilowych, estrów ftalanów, bisfenolów oraz policyklicznych węglowodorów aromatycznych we włosach oraz wnioski z badań kohortowych i epidemiologicznych. Istnieje kilka czynników, które obniżają wiarygodność analizy włosów. Wykrywanie MOC zależy od wieku, płci, zabiegu o włosy oraz metody pobierania próbek. Ponadto konieczne jest rozróżnienie między endogennym a egzogennym zanieczyszczeniem włosów, zarówno poprzez włączenie przez krew, jak i ze środowiska. Zanieczyszczenia organiczne mogą być wprowadzane do włosów na trzy sposoby: wewnętrzną dyfuzją pasywną przez krew, zewnętrznym transferem do struktury włosów przez pot i sebum oraz absorpcją z zewnątrz [101,102].

Korelacje między stężeniami MOC we włosach a we krwi/moczu są ograniczone. Ponieważ włosy były w przeszłości rzadziej wykorzystywane do oceny ryzyka zdrowotnego zanieczyszczenia mikroorganicznymi niż krew/mocz, należy omówić techniki i eksperymenty oraz zaproponować ustandaryzowane procedury ich pomiaru [82].

W badaniu przeprowadzonym przez Wang i in. [103] stężenia PFOS, PFO, PFa, PFHxA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDaA i PFHxS zostały określone w 39 próbkach surowicy ludzkiej, moczu, włosów i paznokci za pomocą HPLC-MS/MS. PFHxA wykryto wyłącznie w paznokciach, a PFDaA w moczu, włosach i paznokciach w bardzo niskich stężeniach. Stężenia PFOS wyniosły  $9,24 \text{ ng.mL}^{-1}$  w surowicy  $13,96 \text{ ng. L}^{-1}$  w moczu  $0,58 \text{ ng.g}^{-1}$  we włosach oraz  $0,63 \text{ ng.g}^{-1}$  w paznokciach i były wyższe we wszystkich macierzach w porównaniu do innych PFAS. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w stężeniach PFOA i PFHxS w surowicy między mężczyznami a kobietami. Jednak nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w stężeniach PFAS między starszymi a młodszymi osobami we wszystkich macierzach. Wyniki badania wykazały, że najbardziej odpowiednią matrycą do monitorowania PFAS, zwłaszcza PFOS, były paznokcie [103,104].

PFAS mogą przenikać do włosów na trzy sposoby: wewnętrzną pasywną dyfuzją przez krew, z zewnątrz środowiska oraz przenoszeniem się do trzonu włosów przez pot i sebum [102]. Efekt pamięci włosów spowodowany nagromadzeniem chemikaliów umożliwia analizę retrospektywną. W przypadku włosów możliwe jest zwiększenie częstotliwości pobierania próbek, jak i ich ilości, co jest szczególnie korzystne dla małych dzieci. W indyjskim badaniu [105] stężenia 25 PFAS (6 PFSA, 13 PFCA i 6 prekursorów PFAA) zostały określone w 39 próbkach ludzkiej sierści. Monitorowano także wpływ płci. PFOA, PFOS i PFHxS były najliczniejsze w próbkach. Stwierdzono wysoce istotną korelację między PFOS a PFHxS. Kobiety wykazywały wyższą częstość występowania PFAS niż mężczyźni. Artykuł podsumowuje wyniki analiz PFAS u włosów uzyskanych na całym świecie. W porównaniu z wynikami globalnymi, wartości PFAS w indyjskim badaniu osiągnęły niższe stężenia [105].

Artykuł przeglądowy autorstwa Robina i in. przedstawił rozwój i optymalizację metody, obejmując pobieranie i przygotowanie próbek, procedury ekstrakcyjne oraz techniki instrumentalne. Jeśli chodzi o pobieranie próbek włosów, preferowanym miejscem jest tył głowy (wierzchołek tylny, okolica potyliczna lub szyja) lub jak najbliżej skóry głowy. Do przechowywania włosów używa się aluminium, osłony, rurki polipropylenowe lub szklane fiołki [106].

Próbki były głównie przechowywane w temperaturze pokojowej, ale zgłaszano także przechowywanie w lodówce lub zamrażarce. Do dekontaminacji włosów stosowano kombinacje rozpuszczalników wodnych i organicznych, rozpuszczalników wodnych, rozpuszczalników organicznych oraz szamponu. Próbki włosów suszono w temperaturze pokojowej lub liofilizowano. Po zewnętrznej dekontaminacji próbki włosy były cięte na małe kawałki lub mielone na proszek. Próbki były denaturowane za pomocą rozpuszczalnika organicznego, najczęściej metanolu lub przez hydrolizę kwasową (HCl, octowy, mrówkowy, kwas azotowy) i denaturację, a następnie oczyszczenie [101,107]. Ogólnie rzecz biorąc, do wyznaczenia związków polarnych lub niepolarnych stosuje się odpowiednio LC-MS/MS lub GC-MS/MS. Przed analizą instrumentalną należy usunąć interferenty macierzowe, zwykle metodami ekstrakcji (LLE, SPE lub SPME) [108,109,110].

Hiszpańskojęzyczne badanie miało na celu określenie PFBuA, PFPA, PFHxA, PFHpA, PFOA i PFOS w próbkach włosów dzieci, kobiet i mężczyzn, oceniając potencjalny związek między stężeniem PFAS a wiekiem, płcią, paleniem oraz farbowaniem lub farbowaniem włosów. Próbkę pochodziły od 42 ochotników, z których 10 to dzieci, 16 kobiet, a 16 mężczyzn. Stężenia PFAS wahały się od 0,6 do 15,5 ng.g<sup>-1</sup>, przy czym PFHpA i PFOS występowały odpowiednio w co najmniej 86% i 76% analizowanych próbek. PFAS o dłuższych łańcuchach, takie jak PFOA i PFOS, są częściej wykrywane w próbkach włosów, natomiast PFBuA o krótszym łańcuchu (PFBuA) częściej wykrywa się w moczu [111].

Próbki włosów i paznokci oferują przewagę łatwego pobierania próbek, ale oba mogą zawierać zanieczyszczenia poprzez transfer z zewnątrz. Dlatego wymagają dodatkowego etapu mycia/płukania przy użyciu roztworu powierzchniowo czynnych w wodzie lub hydrofilowego rozpuszczalnika organicznego, aby określić ekspozycję wewnętrzną [102].

## 5.2. Łożysko

Łożysko jest ważnym organem do przekazywania tlenu i składników odżywczych między matką a płodem. Różne badania koncentrowały się na zdolności łożyska do przenoszenia PFAS i ich alternatyw. W chińskim badaniu Pan i in. uwzględnili 100 sparowanych próbek surowicy ludzkiej matki i pępowiny i stwierdzili, że chlorowane polifluorowane sulfoniany eteru (6:2 i 8:2 Cl-PFESA) wykryto w ponad 99% obu matryc. Wyższa skuteczność transferu łożyska wiązała się ze starszym wiekiem matki, wyższym wykształceniem oraz niższym tempem filtracji kłębuszkowej [111].

Gao i in. przedstawili analizę 132 parowanych próbek surowicy matczynej i pępowiny. Badanie wykazało, że zakres transferu krótkołańcuchowych PFAS przez łożysko mieścił się w zakresie 97–146% [112].

Artykuł przeglądowy autorstwa Blake'a i in. [113] skupił się na łożysku jako narzędzie docelowym oraz niekorzystnych wynikach ciąży spowodowanych ekspozycją na PFAS. W szczególności należą do nich przedłużona ciąża, nadciśnienie wywołane ciążą, stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciążowa oraz niska masa urodzeniowa. Badania przeprowadzone przez Chena [114] i Wanga i in. [115] na modelach ludzkich i zwierzęcych wykazały, że PFAS łatwo przechodzą z surowicy matki przez zarodek do łożyska, które we wczesnych stadiach pełni funkcję wątroby, płuc i nerek dla zarodka. Wang analizował PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUA, PFDoA, PFBS, PFHxS, PFOS i PFOSA w 369 parach surowicy matczynej i pępowinowej w Chinach. Prawie wszystkie próbki surowicy matczynej i pępowiny zawierały wszystkie analizowane PFAS. Wszystkie dziesięć PFAS znaleziono zarówno u matek, jak i w surowicy pępowinowej w prawie wszystkich próbkach. Poziomy matki i pępowiny były ściśle skorelowane ( $r = 0,485-0,908$ ) dla wszystkich PFAS z wyjątkiem PFBS. Efektywność transferu transplacentalnego (TTE) była zależna od długości łańcucha węglowego i grupy funkcjonalnej. Perfluoroalkilsulfoniany miały niższy stosunek transferu matki do płodu w porównaniu do perfluoroalkilkarboksylanów [115].

W artykule przeglądowym Liu i in. podsumowali wyniki wcześniej opublikowanych danych dotyczących monitorowania PFAS we krwi matki, krwi pępowinowej, mleku matki, łożysku, płynie owodniowym, narządach płodowych, zaschniętych plamach noworodków oraz surowicy niemowląt, a także ekspozycji na PFAS podczas ciąży i karmienia piersią. Stężenia PFAS we krwi

są stosunkowo wysokie, natomiast w mleku matki stosunkowo niskie. Podkreślili znaczenie przyszłych badań nad izomerami i enancjomerami PFAS [116].

W chińskim badaniu przebadanych było 50 par próbek surowicy od matki i pępowiny oraz łożyska pobranych od kobiet w ciąży mieszkających wokół fluorochemicznego parku przemysłowego w Fuxinie. Łącznie 49 docelowych PFAS w 11 klasach zostało zidentyfikowanych w próbkach ludzkich przez HPLC-MS/MS [100]. PFBS, PFBA i PFOA były głównymi zanieczyszczeniami z 21 docelowych analiz starszych PFAS w próbkach surowicy matki i pępowiny, a także łożysk analizowanych przez HPLC-MS/MS. Stężenia PFBS w surowicy matki wahały się od 3,6 do 140 ng.mL<sup>-1</sup>, PFOA od 0,08 do 123 ng.mL<sup>-1</sup>, oraz PFBA od 0,08 do 87 ng.mL<sup>-1</sup>. Stężenia PFBS, PFOA i PFBA u noworodków spadły niemal o połowę w porównaniu do surowicy matczynej. Podobne stężenia zmierzono także w próbkach łożyska. Korzystając z wysokorozdzielczego SM (HRMS), w pierwszym badaniu przesiewowym zidentyfikowano 49 nowych PFAS sklasyfikowanych w 11 klasach, z czego 20 nowych skojarzonych w 4 klasach po raz pierwszy odkryto we krwi i łożyskach ludzkich. Stężenia większości nowych PFAS były wyższe w łożyskach i surowicy pępowinowej niż w surowicy matczynej. Ponadto obecność nowych PFAS w surowicy pępowinowej mogła wpływać na wyniki porodów noworodków oraz poziomy hormonów tarczycy, hormonów płciowych i glukokortykoidów w surowicy [117].

### 5.3. Mleko matki

Według Światowej Organizacji Zdrowia, niemowlęta powinny być karmione wyłącznie piersią przez pierwsze 6 miesięcy [118]. Matki, które nie mogą lub nie chcą karmić piersią, zastępują mleko mlekiem modyfikowanym, zarówno w formie płynnej, jak i rozcieńczonej wodą pitną. Producenci mleka modyfikowanego dla niemowląt starają się minimalizować różnice między mlekiem modyfikowanym a mlekiem matki, dlatego ważne jest, aby wiedzieć, że płynne źródła składników odżywczych są bezpieczne dla dziecka. PFAS mogą być przekazywane z matki na dziecko poprzez karmienie piersią. Niemowlęta mogą być również narażone na PFAS poprzez mleko modyfikowane dla niemowląt. Artykuł przeglądowy autorstwa LaKind i in. [119] porównał stężenia PFOA, PFOS, PFNA i PFHxS w mleku matki i mleku modyfikowanym dla niemowląt z wartościami przesiewowymi dla wymienionych PFAS w wodzie pitnej u dzieci. Wyniki wcześniejszego badania potwierdzone przez nowsze dane potwierdzają, że stężenia PFAS w mleku matki są wyższe niż poziomy przesiewowe dla dzieci do picia [120]. To problem globalny i kluczowe jest, aby kobiety w ciąży i matki karmiące piersią miały dostęp do niezbędnych danych, które pozwolą im podejmować przyszłe decyzje dotyczące karmienia piersią.

Lamichhane i in. [121] badali wpływ ekspozycji matki na PFAS na skład lipidów mleka matki, a także łączny wpływ ekspozycji mleka matki i składu lipidowego mleka matki na wzrost niemowląt. Stężenia PFAS i lipidów w surowicy matki zmierzono u 44 par matka-niemowlęce przy użyciu UPLC-Q/TOF MS. Wykonano także analizę lipidomiczną mleka matki pobranego 2–4 dni po porodzie oraz u niemowląt w wieku 3 miesięcy. Biomarkery kałowe kalproteiny i betadefensyna 2 zmierzono w stolcu niemowląt w wieku 3, 6, 9 i 12 miesięcy, aby ocenić funkcję immunomodulacyjną jelita jelitowego w jelicie niemowlęcym. Wysoka ekspozycja na PFAS spowodowała wzrost proporcji acelowanych kwasów nasyconych i wielonienasyconych w triacyloglicerolach. Zmieniony skład fosfolipidów spowodowany wysoką ekspozycją na PFAS

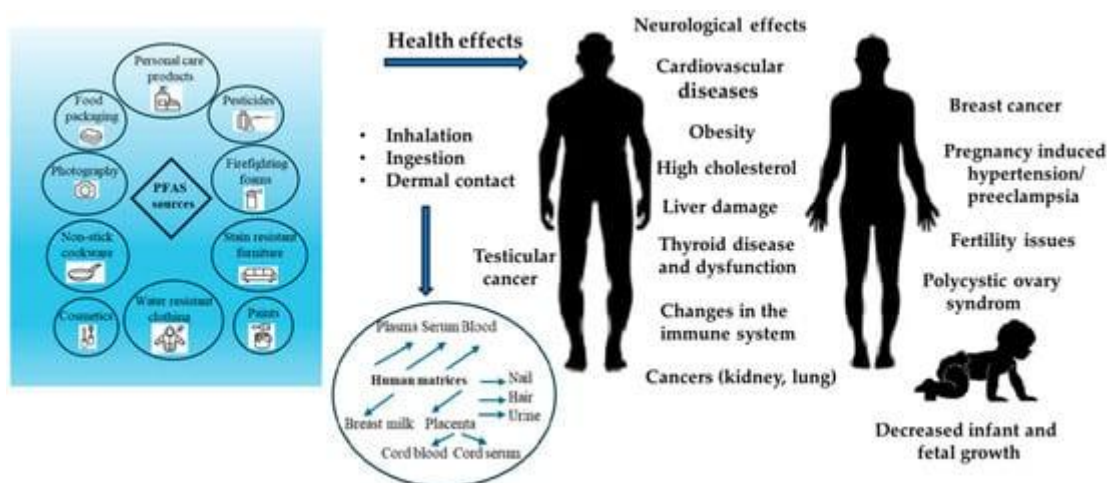
został powiązany z wolniejszym wzrostem u niemowląt. Ekspozycja matki na PFAS wpływa na jakość mleka matki, co może wpływać na zdrowie i wzrost dzieci [121].

Kanadyjskie badanie zaobserwowało, że stosowanie produktów do pielęgnacji osobistej (np. lakierów i żeli do włosów, produktów do pielęgnacji paznokci, perfum, makijażu, farb do włosów) może być powiązane z wyższym stężeniem PFOA, PFOS i PFHxS w osoczu. Podobne wyniki zaobserwowano w mleku matki. Badanie wykorzystało osocze prenatalne od 1 940 kobiet w 6–13 tygodniu ciąży oraz mleka ludzkiego od 664 kobiet w 2–10 tygodniach po porodzie. Częstotliwość stosowania produktów do pielęgnacji osobistej była monitorowana w pierwszym i trzecim trymestrze, 1 do 2 dni po porodzie oraz 2 do 10 tygodni po porodzie. W pierwszym trymestrze zaobserwowano zwiększone stosowanie kosmetyków do paznokci, perfum, makijażu, farb do włosów, lakierów i żeli do włosów, co spowodowało wzrost stężenia PFOA i PFOS w osoczu. Podobne wyniki uzyskano w trzecim trymestrze w osoczu oraz w mleku 2–10 tygodni po porodzie przy użyciu produktów do pielęgnacji osobistej. Ponadto stosowanie trwałej farby, barwionej 1–2 dni po porodzie mogło powodować wyższe stężenia PFOA, PFOS i PFNA w mleku poporodowym [122].

## 6. Skutki zdrowotne

Ekspozycja na PFAS wiąże się z niekorzystnymi zagrożeniami zdrowotnymi, takimi jak rak, zaburzenia hormonów sterydowych, niepłodność, zaburzenia lipidów i insuliny, wyższy poziom cholesterolu, choroby wątroby i nerek, zmieniona funkcja immunologiczna i tarczyca oraz skutki sercowo-naczyniowe [36,123,124]. U niemowląt i dzieci ekspozycja na PFAS może powodować niepożądane skutki u niemowląt i wcześniaków oraz prowadzić do obniżenia parametrów wzrostu, obniżenia zdolności wzrokowych oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) w dzieciństwie, obniżenia stężenia przeciwciał przeciwko świnie i różyczce, obniżonej funkcji płuc i oddechów, a także zwiększonych poziomów glukokortykoidów, progestogenów i kwasu moczowego [125], 126,127,128].

Różne źródła, drogi narażenia na PFAS oraz ich negatywny wpływ na zdrowie ludzi przedstawiono na [Rysunku 3](#).



**Rysunek 3.** Źródła PFAS, drogi narażenia oraz skutki zdrowotne dla ludzi.

PFOS i PFOA są reprezentantami PFAS, które są toksyczne dla ludzi i zwierząt. Ze względu na ich wieloraką toksyczność zostały zakazane w wielu krajach i zastąpione substytutami, które

jednak wykazują jeszcze wyższą toksyczność. Najbardziej wyraźną toksycznością była toksyczność rozrodcza. Badania epidemiologiczne wykazały, że PFOS i PFOA mogą powodować spadek poziomu testosteronu u ludzi, nieprawidłowe poziomy hormonów płciowych oraz wzrost ryzyka niepłodności. PFAS mogą być wchłaniane przez jelita lub drogi oddechowe, a następnie powodować zaburzenia rozrodcze, takie jak rak jąder, zespół dysplazji jąder oraz zaburzenia menstruacyjne [129].

Wee i in. przedstawiają szczegółowy przegląd źródeł, tras transportowych oraz potencjalnych skutków toksykologicznych PFAS. Ponadto artykuł przedstawia przegląd niepożądanych skutków PFAS dla zdrowia ludzi [130].

Centra Kontroli i Precjonowania Chorób (CDC, 2024) oraz Agencja ds. Toksycznych Substancji i Rejestru Chorób (ATSDR, 2021) poinformowały, że mniej spójne dane wiążą się ze skutkami na układ odpornościowy, zaburzeniami hormonów tarczycy oraz zwiększonym ryzykiem raka [12,131].

### 6.1. Metabolizm lipidów

Agencja ds. Substancji Toksycznych i Rejestru Chorób [132] stwierdziła, że najbardziej konsekwentnym skutkiem zdrowotnym PFAS jest podwyższony poziom cholesterolu w populacji dorosłych. Związek między poziomami lipidów a ekspozycją na PFAS został również przedstawiony w badaniu Liu i in. [85]. W badaniu pobrano 575 próbek surowicy ludzkiej. Łącznie wykryto 11 z 18 PFAS w ponad 80% próbek. Najwyższe stężenia w surowicy zmierzono dla PFOA ( $11,34 \text{ ng.mL}^{-1}$ ) oraz PFOS ( $7,64 \text{ ng.mL}^{-1}$ ). Wraz ze wzrostem ekspozycji na PFAS wzrosły także całkowite stężenia TC i LDL, podczas gdy stężenia HDL i TG nie zostały zmienione. PFUnDA i PFTrDA miały większy wpływ na stężenie lipidów we krwi niż inne PFAS [85].

W artykule przeglądowym Ho i in. [133] kompleksowo ocenili wpływ ekspozycji na PFA na stężenia LDL, HDL, całkowitego cholesterolu (TC) oraz trójglicerydów (TG) w ludzkim osoczu, surowicy i krwi pełnej krwi. Badanie wykazało dodatnią zależność między PFOA-LDL, PFOA-TC, PFOS-TC oraz PFNA-LDL. Relacje między PFAS, zwłaszcza kwasem perfluoroundekanowym (PFUnDA), a trójglicerydami były zwykle ujemne [133].

Gardener i in. [134] badali związek między stężeniami PFDA, PFNA, PFOS, PFOA PFHxS a stężeniami na czczo w surowicy cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i insuliny. Badanie pilotażowe (National Children's Study) objęło 433 kobiety w ciąży, których surowica została pobrana w trzecim trymestrze. PFAS analizowano w kwartylach w odniesieniu do biomarkerów surowicy, wieku ciążowego przy urodzeniu oraz masy urodzeniowej standaryzowanej dla wieku ciążowego. Wyniki wykazały, że całkowity cholesterol był pozytywnie powiązany z PFDA, PFNA, PFOS i trójglicerydami, natomiast PFAS nie były powiązane z insuliną na czczo. PFNA wiązała się ze zwiększonym prawdopodobieństwem przedwczesnego porodu (<37 tygodnia ciąży) [134].

Duże japońskie badanie przeprowadzone przez Hasegawę i in. [84] badało związek między 28 PFAS a stężeniami lipidów zarówno we krwi matczynej, jak i pępowinowej. Analiza objęła 20 960 kobiet w ciąży. Dane pochodzą z ogólnokrajowego prospektywnego badania kohorty urodzeniowej populacji (Japan Environment and Children's Study). Próbkę osocza pobrano przed 22. tygodniem ciąży w celu określenia stężenia PFAS. Próbkę surowicy pobrano przed, w trakcie i po 22 tygodniach ciąży, przy urodzeniu oraz z krwi pępowinowej zostały użyte do określenia

całkowitego cholesterolu i trójglicerydów. Za pomocą modeli regresji liniowej, 7 PFAS zostało zidentyfikowanych ilościowo u ponad 80% kobiet spośród 28 analizowanych PFAS, mianowicie PFOA, PFNA, PFDA, PFOS, PFUnA, PFHxS i PFTrDA. Spośród nich sześć miało pozytywne powiązania z całkowitym cholesterolem matki przed 22. tygodniem ciąży, ale nie było związku z TC z krwi pępowinowej. W przypadku trójglicerydów wykazano ujemny związek między trzema PFAS a krwią matki oraz dodatnią zależność między czterema PFAS a TG we krwi pępowinowej [84].

Ekspozycja na PFAS może wpływać na metabolizm lipidów u kobiet w ciąży. Podwyższony poziom trójglicerydów w osocze może powodować stan przedrzucawkowy lub nadciśnienie. W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym przez Yanga i in., w surowicy 436 kobiet w ciąży zmierzono 11 PFAS i badano związek z parametrami lipidowymi, mianowicie TC, TG, HDL, LDL, PFOS, PFOA, PFHxS, PFUdA, PFNA, PFDA i PFHpS z wykryciem przekraczającym 70%. Stwierdzono następujące powiązania: pozytywne powiązanie PFHxS z TC, HDL i LDL; oraz negatywne powiązanie PFUdA z HDL, PFDA z LDL oraz PFOA, PFNA, PFDA i PFUdA z LDL/HDL. Wyniki wskazują na możliwość wpływu ekspozycji na PFAS na metabolizm lipidów u kobiet w ciąży [135].

W badaniu włoskim przeprowadzono analizę przekrojową 319 kobiet w wieku 14–48 lat, które pochodziły z obszarów o wysokim narażeniu na PFAS poprzez wodę pitną. Zdefiniowano stężenia PFOA, PFOS i PFHxS, całkowity cholesterol (TC), HDL-C oraz LDL-C. Podwyższone wartości TC, LDL-C i HDL-C stopniowo rosły i mogą mieć niekorzystne skutki zarówno dla matki, jak i płodu. Powiązania między PFAS a markerami lipidowymi różniły się we wszystkich trymestrach ciąży. W pierwszym trymestrze związek między PFOS a TC oraz między PFHxS a HDL-C był dodatni i podobny do tego u kobiet niebędących w ciąży, z odwróceniem w trzecim trymestrze. Istniała odwrotna zależność między PFOA a PFHxS a TC a LDL-C. Wyniki podkreślają znaczenie prawidłowego wyczcucia pomiarów PFAS w czasie ciąży [136].

## 6.2. Cukrzyca

Narażenie na utrzymujące się zanieczyszczenia organiczne w środowisku może być jednym z czynników ryzyka rozwoju cukrzycy, która na całym świecie jest coraz powszechniejsza.

W badaniu przypadek–kontrola [137] badana była związek między ekspozycją na PFAS a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (T2DM). Zbadano łącznie 252 przypadki T2DM oraz 252 grupy kontrolnej, a wyniki wykazały, że PFHxS i PFHpA w surowicy były istotnie pozytywnie powiązane z ryzykiem rozwoju T2DM na niższych poziomach [137].

Xu i in. [138] przetestowali hipotezę, że PFAS mogą powodować cukrzycę ciążową (GDM) poprzez modulację metabolizmu glukozy. Badanie przypadko-kontrolne objęło 171 kobiet z GDM oraz 169 osób kontrolnych, a także ustaliło 15 PFAS, w tym homologii PFOA i PFOS, prekursorzy PFSA i PFCA oraz alternatywy PFOS i PFOA, które wykryto w ponad 70% próbek surowicy matki. Najwyższe stężenia w surowicy matki zmierzono dla PFOA  $7,43 \text{ ng.mL}^{-1}$ , PFOS  $4,23 \text{ ng.mL}^{-1}$ , oraz chlorowany polifluorowany eterowy sulfonian w stosunku 6:2 (6:2 Cl-PFESA). Ekspozycja na PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoA, PFHxS i PFOS była istotnie wyższa u kobiet z GDM w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenia PFOA, PFOS, PFUnDA, PFDoA oraz 6:2 Cl-PFESA były związane z zaburzeniami homeostazy glukozy w ciąży oraz

zwiększonym ryzykiem GDM, natomiast odwrotne powiązanie z GDM stwierdzono dla PFHxS, 4:2 FTS i 6:2 FTS [139].

Koreańskie badanie epidemiologiczne [139] przedstawiło związek między stężeniami PFAS w surowicy a częstością występowania stanu przedcukrzycowego i przeddiagnostycznego. Jest to pierwsze badanie opisujące silnie pozytywne powiązanie między stężeniami PFAS w surowicy a stanem przedcukrzycowym a stadiem przeddiagnostycznym cukrzycy. W badaniu wzięło udział 2709 uczestników w wieku  $\geq 19$  lat. Cukrzyca przeddiagnostyczna i przedcukrzycowa zostały określone na podstawie wartości hemoglobiny HbA1c w glikacji. PFOA, PFNA, PFDeA, PFHxS i PFOS w surowicy zostały określone za pomocą HPLC w połączeniu ze spektrometrią mas tandemową. Stężenia poszczególnych związków PFAS oraz ich mieszanek wiązały się z wyższym ryzykiem stanu przedcukrzycowego. Stwierdzono istotne pozytywne powiązania między PFOS w surowicy a PFHxS oraz podwyższonymi wartościami HbA1c i wyższym ryzykiem cukrzycy przeddiagnostycznej. Wyniki sugerują, że ekspozycja na PFAS może przyczyniać się do zaburzeń homeostazy glukozy w stadium przedcukrzycowym, a tym samym do rozwoju cukrzycy [139].

Chińskie badanie przypadków i kontrol [44] objęło 495 kobiet, 165 z GDM i 330 osób kontrolnych. GDM mierzono w okresie od 24 do 28 tygodnia ciąży za pomocą testu glukozy. PFOA, PFOS, PFBS, PFDoA, PFUA, PFDA, PFHpS, PFNA, PFHxS, PFDS, PFHpA i PFOSA w surowicy zostały zidentyfikowane przez UPLC-Q/TOF MS. PFHpA, PFDS i PFOSA były obecne  $\leq 80\%$  próbek i dlatego nie zostały dalej rozpatrywane. PFOS, PFOA, PFBS i PFDoA zmierzono jako istotnie wyższe stężenia w surowicy matki we wczesnej ciąży, co może wiązać się z wyższym ryzykiem zachorowania na GM [44].

### *6.3. Zaburzenia u kobiet*

Istnieje wiele badań dotyczących ekspozycji na PFAS i płodności mężczyzn, z których większość pokazuje, że ekspozycja na PFAS prowadzi do zaburzeń płodności mężczyzn [140]. Dostępne wyniki badań skupiających się na kobietach były dość niespójne. Dlatego przeprowadzono bardziej systematyczne przeglądy i metaanalizy mające na celu zbadanie dowodów na wpływ ekspozycji na PFAS w czasie ciąży na płodność matek, a także ilościową ocenę stężenia PFAS u matki w okresie ciąży oraz ryzyka płodności i niepłodności.

Dlatego Wang i in. [141] przeprowadzili metaanalizę w artykule przeglądowym. Przeszukano łącznie 5468 rekordów z czterech baz danych, a po stopniowej eliminacji pozostało 13 artykułów spełniających kryteria włączenia, które zostały wykorzystane do metaanalizy. Wyniki wykazały, że narażenie na PFOA było negatywnie związane z płodnością kobiet i pozytywnie powiązane z ilorazem szans na niepłodność. Ekspozycja na (PFOS) była negatywnie powiązana z ilorazem szans na zapłodnienie. Uzyskane wartości efektu narażenia na PFNA, PFDA i perfluoroheksanesulfonian (PFHxS) nie dostarczyły wystarczających dowodów na związek z płodnością kobiet [141].

Stan przedrzucawkowy to stan nadciśnienia w czasie ciąży, który może być przyczyną śmiertelności matek lub związany z niską masą urodzeniową, śmiercią przedporodową i przedwczesnym porodem. Tian i in. badali w badaniu przypadków-kontrolę [142] możliwe powiązania między stanem przedrzucawkowym a stężeniami PFAS w surowicy u 82 kobiet z stanem przedrzucawkowym oraz 169 zdrowych kobiet. Łącznie przeanalizowano 15 PFAS

w surowicy matki przed porodem. Stężenia PFOA i 6:2 Cl-PFESA wiązały się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju stanu przedrzucawkowego, zwłaszcza u kobiet z pierwotnymi rodzinami spodziewającymi się dziewczynki. Zwiększone stężenie PFOA było istotnie powiązane ze wzrostem ciśnienia krwi. W odniesieniu do rozwoju noworodka stwierdzono negatywną zależność między ekspozycją na PFOS, PFNA, PFUnDA oraz 6:2 Cl-PFESA a masą urodzeniową. Modele regresji wykazały, że istotnie wyższe ryzyko niskiej masy urodzeniowej występuje u kobiet z stanem przedrzucawkowym w porównaniu do normalnych ciąż. To badanie obserwacyjne uwzględniało nie tylko starsze PFAS, ale także nowe alternatywy, uwzględniając parametr niskiej masy urodzeniowej, aby lepiej wyjaśnić możliwe skutki ekspozycji na PFAS na niekorzystne wyniki porodowe [142].

Stan przedrzucawkowy został również poddany badaniu przeprowadzonym przez Thompsona i in. [143], które analizowało związek między nadciężeniem w ciąży (stan przedrzucawkowy i cukrzyca ciążowa) a ekspozycją na cztery PFAS: PFOA, PFOS, PFHxS i PFNA w próbie 513 afroamerykańskich matek. Próbki surowicy pobrano od matek między 8 a 14 tygodniem ciąży (z kohorty matka–dziecko z Atlanty African American). Do oceny powiązań zastosowano modele regresji. Średnie poziomy PFOS i PFHxS były niższe u pacjentów z stanem przedrzucawkowym w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń nadciśnieniowych. Stężenia PFAS nie były powiązane z nadciśnieniem ciążowym ani stanem przedrzucawkowym. W tym badaniu nie znaleziono związku między stężeniami PFAS w surowicy mierzonymi we wczesnej ciąży a nadciśnieniem w ciąży [143].

Istnieje związek między PFAS a obniżoną masą urodzeniową, ale może to być skomplikowane przez status glukozy wynikający z wpływu PFAS na wzrost płodu i transport łożyskowy. Wang przeanalizowała dane z 1405 par matka–dziecko z prospektywnych badań kohortowych dotyczących czasu do ciąży (TTP) i zbadała, czy poziomy glukozy matki były powiązane z ekspozycją na PFAS przed porodem i masą urodzeniową. W pierwszym trymestrze określono stężenia PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUA i PFHxS w osoczu. Poziom glukozy w osoczu mierzono w 24–28 tygodniu ciąży. Wyniki sugerują, że niemowlęta urodzone przez matki z hiperглиkemią mogą być wrażliwe na ekspozycję na PFAS [115].

Zhang i in. badali, czy ekspozycja na PFAS wiąże się z zespołem policystycznych jajników (PCOS). Prospektywne badanie kohortowe objęło łącznie 502 kobiety z Environment and Reproductive Health Study, które poddawały się leczeniu reprodukcyjnemu w klinice leczenia niepłodności. Zmierzono dziewięć PFAS w próbkach surowic. Wyższe stężenia PFOS i PFHxS w surowicy wiązały się ze zwiększonym ryzykiem PCOS. Nie stwierdzono żadnych powiązań z PFOA [144].

Wyniki tego badania były zgodne z wynikami szpitalnego badania przypadków i kontroli, przeprowadzonego przez Zhan i in., które objęło 366 kobiet z PCOS oraz 577 osób kontrolnych. Co ciekawe, stężenia PFOA były kilkukrotnie wyższe niż w omawianym artykule (7,2 wobec 1,7 ng.mL<sup>-1</sup>), natomiast stężenia PFOS (3,9 i 3,5 ng.mL<sup>-1</sup>) oraz PFHxS (0,22 i 0,8 ng.mL<sup>-1</sup>) zostały znalezione. Wyniki potwierdzają możliwe niepożądane skutki PFAS dla funkcji rozrodczych kobiet, ale potrzebne są dalsze, większe badania, aby potwierdzić te ustalenia [145].

Artykuł przeglądowy autorstwa Yi i in. podsumowuje wpływ ekspozycji na PFAS na rozwój czterech badanych do tej pory wyników zdrowia reprodukcyjnego u kobiet: zespołu

policystycznych jajników, endometriozy, pierwotnej niewydolności jajnika oraz zmniejszonej rezerwy jajników [146].

#### 6.4. Hormony tarczycy

Hormony tarczycy odgrywają ważną rolę w regulowaniu zdrowia, rozwoju mózgu, depresji i otyłości. Niedobór hormonów tarczycy w ciąży może powodować obniżenie IQ lub uszkodzeń neurologicznych u dzieci. Ponadto może powodować niepełnosprawność intelektualną lub spowolnienie wzrostu u nastolatków. PFAS są potencjalnymi czynnikami zakłócającymi działanie tarczycy [147,148].

On i in. [149] badali związek między ekspozycją na 30 PFAS a funkcją tarczycy u 194 chińskich dzieci w wieku 3–17 lat, wykorzystując wiele modeli statystycznych. Wolna trijodotyronina, wolna tyroksyna (FT4) oraz tyreotropina zostały przebadane jako wskaźniki funkcji tarczycy, a także zdiagnozowano subkliniczną niedoczynność tarczycy. PFAS i ich alternatywy wiązały się ze zmianami poziomu hormonów tarczycy oraz subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Wyższe stężenia kwasu perfluoroheksanowego (PFHpA) powodowały spadek poziomu FT4 oraz zwiększone prawdopodobieństwo subklinicznej niedoczynności tarczycy. Zmierzone stężenie PFOA (mediana) wynosiło 23,22  $\mu\text{g. L}^{-1}$  był porównywalny z niektórymi wcześniejszymi badaniami. Na przykład w pierwszym amerykańskim raporcie na dużą skalę, stężenie wynosiło 29,3  $\mu\text{g. L}^{-1}$  wykryto u dzieci w wieku 1–17 lat [150], a u dorosłych 23,1  $\mu\text{g. L}^{-1}$  [151]. W prospektywnym koreańskim badaniu kohortowym stężenie PFOA u kobiet w ciąży wynosiło 23,22  $\mu\text{g. L}^{-1}$  [152].

Modele regresji liniowej zostały wykorzystane do oceny danych z Chińskiego Narodowego Monitoringu Biologicznego Człowieka w badaniu przekrojowym badającym związki między ekspozycją na PFAS a poziomem hormonów tarczycy. Monitorowano osiem PFAS w 10 853 próbkach surowic. Mediana stężeń PFOS (4,31  $\mu\text{g/L}$ ) i PFNA (1,79  $\mu\text{g/L}$ ) u dorosłych była podobna do tych w innych badaniach, z stężeniami PFOS i PFNA 5,17  $\mu\text{g/L}$  oraz 1,00  $\mu\text{g/L}$  u dorosłych [153], a u nastolatków 7,78  $\mu\text{g/L}$  i 1,01  $\mu\text{g/L}$  [154]. Wyższe stężenia PFOA w surowicy wiązały się ze spadkiem poziomu FT4 i wzrostem TSH. Badanie kohortowe w Hiszpanii wykazało przeciwne wyniki u nastoletnich chłopców w wieku 15–17 lat [155].

W amerykańskim badaniu Lewisa [156] wyższe poziomy PFOA w surowicy były powiązane z niższym poziomem TSH u nastoletnich dziewcząt, co różni się od omówionego badania u dzieci. Dane pochodzą z National Health and Nutrition Examination Survey. Te różne wyniki mogą być powiązane z różnicami regionów i populacji każdego badania.

W prospektywnym badaniu kohortowym prowadzonym przez Lebeauxa i in. autorzy badali związek między stężeniami PFAS w surowicy matki (PFOA, PFOS, PFNA i PFHxS) w ciąży z poziomami hormonu stymulującego tarczycę (TSH), całkowitej tyroksyny (TT4), tryjodotyroniny (TT3), wolnej tyroksyny (FT4) oraz wolnej trijodotyroniny (FT3) mierzonych w surowicy matki i pępowiny. W badaniu wzięło udział 468 kobiet w ciąży i ich dzieci. Wyniki pokazują, że nie ma silnego związku między stężeniami PFAS w surowicy matki mierzonymi w drugim trymestrze a hormonami tarczycy matki i pępowiny [150]. Badanie przekrojowe przeprowadzone przez Xie i in. analizowało parametry funkcji tarczycy oraz stężenia PFAS w surowicy u nastolatków. Zmierzono stężenia 18 PFAS, w tym 11 PFCA, cztery PFSA oraz trzy nowe PFAS (4:2, 6:2 i 8:2 Cl-PFESA). Badanie epidemiologiczne objęło 836 nastolatków

w wieku 11–15 lat, którzy przybyli z obszaru o wysokiej ekspozycji PFCA w pobliżu zakładu przemysłowego fluorochemicznego. Stwierdzono podwyższony poziom FT3 i obniżony poziom FT4. Stosując regresję logistyczną i liniową, stwierdzono istotną negatywną korelację między PFOA a FT4 oraz dodatnią korelację między PFHxS a FT3, przy czym zarówno PFOA, jak i PFHxS oceniano jako czynniki ryzyka [157].

Wang i in. przeprowadzili badanie przypadków i grup kontrolnych, aby zbadać wpływ ekspozycji na PFAS na metabolom w surowicy oraz jego związek z rakiem tarczycy. Badanie objęło 746 przypadków raka tarczycy oraz 746 grup kontrolnych. LC-MS/MS został użyty do określenia stężeń PFDoA, PFUnDA, PFDA, PFNA, PFOA, PFOS, PFHxS, PFHxA, PFHpA, PFBS i PFPeA. Ekspozycja na PFHxA i PFDoA wiązała się ze zwiększonym ryzykiem raka tarczycy, podczas gdy PFOA i PFHxS wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem [158].

## 6.5. Zaburzenia wątroby

### 6.5.1. Ogólna toksyczność wątroby

PFAS są znane z gromadzenia się w różnych organach. Wiele badań wykazało związek między narażeniem na PFAS a toksycznością wątroby, a także wpływ PFAS na homeostazę wątroby, metabolizm lipidów i kwasów żółciowych oraz karcynogenezę wątroby. W artykule przeglądowym Maerten i in. omawiają rolę PFAS w toksyczności wątroby oraz mechanizmy leżące u podstaw hepatotoksycznych efektów PFAS i uzupełniają lukę w wiedzy, aby lepiej ocenić ryzyko PFAS [159].

U ludzi najwyższe stężenia PFAS mierzono w wątrobie, nerkach i płucach. PFOS dominuje w wątrobie, natomiast PFBA w płucach i nerkach. Wiele badań [160,161,162,163] wykazało, że narażenie na PFAS (PFOS, PFOA, PFNA, PFHxS, kwas fluoroheksanowy, perfluoro-3,5,7,9,11-kwas pentoksadokanowy oraz 6:2 chlorowany polifluorowany eter-sulfonian (6:2 Cl-PFESA)) może prowadzić do uszkodzenia wątroby u ludzi. Markery uszkodzenia wątroby to aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparagianowa (AST), gamma-glutamylotransferaza (GGT), fosfataza alkaliczna oraz bilirubina w surowicy, których zwiększone wartości powodują wzrost markerów zapalnych. PFOS, PFOA i PFBA zwiększają aktywność ALT [164].

### 6.5.2. Dyslipidemia, steatoza i steato-wątroby

Artykuły te podsumowują badania oceniające związek między PFAS w surowicy a steatozą oraz steato-zapaleniem wątroby w konsekwencji dyslipidemii. PFNA koreluje z LDL, PFOS z całkowitym cholesterolem, a PFOA z obiema LDL i TC [133,165,166].

Yang i in., w badaniu przekrojowym, opisali potencjalną rolę PFAS w współistniejącej chorobie steatozy wątroby u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. To badanie korelacji daje rozsądną okazję do przypuszczenia mechanizmów współistniejących steatozy wątroby oraz opracowania strategii profilaktyki trzeciorzędowej [166].

Systematyczny przegląd 58 badań epidemiologicznych przedstawił dowody na związek między ekspozycją na PFAS a wyższymi stężeniami LDL, HDL i całkowitego cholesterolu (TC), szczególnie dla PFOA-LDL, PFOA-TC, PFOS-TC oraz PFNA-LDL. Ponadto zaobserwowano negatywne powiązanie między PFUnDA a trójglicerydami (TG) [133].

W długoterminowym badaniu obejmującym 1420 starszych uczestników ( $\geq 60$  lat) zaobserwowano, że PFOA i PFNA mogą być powiązane z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby [167].

PFOS, PFOA i PFHxS są powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju steato-wątroby [159,168]. Ekspozycja na PFAS może prowadzić do steatozy wątroby, która objawia się zwiększoną liczbą markerów zapalnych i biomarkerów uszkodzenia wątroby.

#### 6.5.3. Patogeneza wątroby

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem uważa, że zarówno PFOS, jak i PFOA są prawdopodobnymi czynnikami rakotwórczymi u ludzi przy wysokim narażeniu oraz u osób z guzami jąder i nerek. Związek PFOS i PFOA z hepatokarcynogenezą wykazano u zwierząt laboratoryjnych, ale nie u ludzi. Podsumowując, można stwierdzić, że ekspozycja na PFAS może powodować wzrost markerów w surowicy uszkodzenia wątroby, wzrost nagromadzenia cholesterolu i lipidów wątrobowych u ludzi oraz zakłócanie metabolizmu kwasów żółciowych poprzez wpływ na transportery wątrobowe [132].

Badanie epidemiologiczne przeprowadzone przez Dai i in. badało korelacje między stężeniami PFAS a biomarkerami funkcji wątroby. Badanie objęło 227 pacjentów, z których 197 miało raka wątrobowokomórkowego, a 30 cierpiało na poważne choroby wątroby, takie jak marskość wątroby i zapalenie wątroby. Zidentyfikowano łącznie 21 PFAS, z najwyższymi stężeniami w surowicy, następnie we krwi i moczu. Stężenia były wyższe w grupie pacjentów z HCC. Wyższe stężenia PFAS osiągane są u mężczyzn w porównaniu do kobiet. Najwyższe stężenia we krwi i surowicy to PFOA, PFOS, PFBS oraz PFHxS. Najwyższe stężenie stwierdzono w moczu dla PFBA i PFPeA. Stężenia PFBS, PFHpS i PFHxPA korelowały ze zwiększonym poziomem fosfatazy alkalicznej (ALP), aminotransferazy asparagianowej (AST) oraz alfa-fetoproteiny (AFP) ( $p < 0,05$ ). Wyniki stanowią solidną podstawę do dalszych badań nad możliwą hepatotoksycznością PFAS [169].

#### 6.6. Nadciśnienie

Ekspozycja na PFAS wiąże się z niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi, takimi jak dyslipidemia, nadciśnienie i zaburzenia nadciężenia w ciąży (HDP), w szczególności stan przedrzucawkowy i nadciśnienie ciążowe. Związek między PFAS a HDP jest omówiony w artykule przeglądowym autorstwa Erinc i in. [170].

Nadciśnienie ciążowe (GH) to nowo pojawiające się nadciśnienie występujące po 20 tygodniu ciąży. Chińskie badanie kohorty urodzeniowej oceniało związek między 13 PFAS a nadciśnieniem ciążowym i ciśnieniem krwi (BP) w okresie ciąży. Łącznie włączono 826 kobiet w ciąży, a próbki krwi pobrano w 16. tygodniu ciąży. Najwyższe stężenia to 11,99, 8,81 i 5,43  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  zmierzono odpowiednio PFOA, PFOS i PFHxS. Łącznie 5,57% kobiet rozwinęło GH. Wykazano niższe prawdopodobieństwo GH dla PFOS, PFDA, PFUdA i PFDoA. Stwierdzono powiązania między PFAS a niższymi wartościami skurczowego i rozkurczowego w trzecim trymestrze. PFDA i PFUdA wpływały na ciśnienie skurczowe tylko u kobiet w ciąży, których płody były kobietami [171].

W podłużnym badaniu kohortowym projektu Viva [172] badano związek między ekspozycją na PFAS a zaburzeniami nadciśnienia w ciąży (tj. stan przedrzucawkowy, nadciśnienie ciążowe),

które mogą powodować zachorowalność i śmiertelność matek oraz noworodków. Badanie objęło 1558 kobiet w ciąży i zmierzyło PFHxS, PFOS, PFOA, PFNA, PFDA, EtFOSAA, MeFOSAA i PFOSA w próbkach osocza. Badane parametry to stan przedrzucawkowy, nadciśnienie ciążowe oraz zależne od trymestru ciśnienie rozkurczowe i skurczowe. Stwierdzono związek między stężeniami PFOS, PFOA i PFHxS a nadciśnieniem ciążowym, ale nie z stanem przedrzucawkowym. Analiza mieszanki PFAS wykazała pozytywne powiązanie z nadciśnieniem ciążowym, podczas gdy powiązania z PFOA i PFHxS pozostały. Ponadto zaobserwowano dodatnie powiązanie między wysokim stężeniem PFOS i PFOA oraz ciśnieniem rozkurczowym w drugim i trzecim trymestrze, a także mieszaniną PFAS w obu trymestrach. W przypadku ciśnienia skurczowego wykazano powiązanie tylko z PFOA w drugim i trzecim trymestrze. Wyniki wskazują na możliwy wpływ ekspozycji na PFAS na regulację ciśnienia krwi w czasie ciąży [172].

#### 6.7. Rak

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem sklasyfikowała PFOA jako kancerogen grupy 1, a PFOS jako czynnik rakotwórczy grupy 2B w 2023 roku [173]. Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (EPA) ustaliła zalecany poziom zdrowia na poziomie 70 ng. L<sup>-1</sup> za całokształną ekspozycję na PFOS i PFOA [174]. Biorąc pod uwagę rosnącą liczbę badań epidemiologicznych nad PFAS i ich niepożądanym skutkiem dla ludzi, konieczne stało się zajęcie się mechanizmami rakotwórczymi. Celem przeglądu przeprowadzonego przez Zheng i in. było zaktualizowanie dowodów dotyczących związku między ekspozycją na PFAS a rakiem. Przedstawia przegląd literatury opublikowanej w latach 2019–2024 dotyczącej potencjalnego związku między PFAS (PFOS, PFOA, PFHxS, PFHxA i PFNA) a różnymi typami nowotworów, takimi jak rak piersi, jąder, prostaty, jelito grube, nerki, wątroba, płuca, tarczycy, białaczka, czerniak. Ponadto artykuł porusza także potencjalne mechanizmy rakotwórcze, takie jak zaburzenia hormonalne, metabolizm lipidów, zmiany epigenetyczne, stres oksydacyjny, immunosupresja oraz przewlekłe zapalenie [158,159,175,176,177,178,179,180,181,182].

#### 6.8. Otyłość

Na podstawie danych z National Health and Nutrition Examination Survey, Chen i in. badali wpływ narażenia na PFAS (PFOA, PFOS, PFUdA, PFNA, PFHxS, PFDeA oraz 2-(N-metyloperfluorooktanowy) kwasu octowego) na otyłość. Łącznie przeanalizowano 11 090 osób, a do oceny efektów zastosowano modele regresji liniowej i logistycznej. Badana była także rola markerów zapalnych (neutrofilów, limfocytów i fosfatazy zasadowej) oraz markerów stresu oksydacyjnego (gamma-glutamylotransferaza, bilirubina całkowita i kwas moczowy). Limfocyty, fosfataza alkaliczna i bilirubina całkowita były istotnie powiązane zarówno z otyłością, jak i cukrzycą typu 2. Ekspozycja na PFAS była pozytywnie powiązana z rozwojem otyłości i T2DM, a pośredniczyła w niej stan zapalny i stres oksydacyjny. PFNA było pozytywnie powiązane z otyłością i cukrzycą typu 2, natomiast PFOA negatywnie z cukrzycą 2. PFDeA było pozytywnie powiązane z nadciśnieniem, ale negatywnie z otyłością i T2DM [183].

Averina i in. badali związki między PFAS a dyslipidemią, nadciśnieniem i otyłością w kohorcie młodzieżowej opartej na populacji. Przeprowadzono badanie przekrojowe na 940 nastolatkach o średnim wieku 16,4 roku, którzy mieli nadciśnienie, otyłość lub dyslipidemię. Stężenia serum w PFHxS, PFOA, PFOS, PFNA, PFDA i PFUnDA były mierzone metodą UHPLC-MS/MS. Wyniki wykazały pozytywne powiązanie PFOS, PFNA, PFDA i PFUnDA z apolipoproteiną B, LDL oraz

całkowitym cholesterolem. Stężenia PFOS i PFOA były pozytywnie powiązane z ryzykiem nadciśnienia, a PFHxS i PFHpS z otyłością [184].

W badaniu przekrojowym przeprowadzonym przez Geigera i in. zbadano związek między PFOA a PFOS oraz BMI i obwodem talii na reprezentatywnej próbie 2473 amerykańskich dzieci. Podwyższone stężenia PFOA mogą wskazywać na związek z nadwagą i otyłością u dzieci. Ten temat wymaga dalszych badań, które obejmują na przykład tłuszcz brzuszny, rozkład tłuszczu itp. [185].

#### 6.9. Autyzm

Zaburzenie ze spektrum autyzmu (ASD) to kompleks zaburzeń neurorozwojowych charakteryzujących się deficytami w interakcjach społecznych i komunikacji, a także obecnością ograniczonych, stereotypowych zainteresowań i powtarzalnych zachowań [186]. Chociaż istnieje możliwość potencjalnego związku między PFAS a rozwojem ASD, potrzebne są duże badania, aby to potwierdzić. Sześć studiów przypadków–kontrol oraz jedno badanie kohortowe oceniły możliwy związek między PFAS a rozwojem ASD. Wyniki były bardzo niespójne.

Populacyjne badania przypadków i kontroli prowadzone przez Liew i in. (220 z ASD i 550 kontrolnymi) oraz Lyalla i in. analizowały ekspozycję prenatalną na PFAS oraz związek z ASD (533 dzieci z ASD i 433 kontrolne) i nie stwierdziły spójnych dowodów na to, że stężenia PFAS w osoczu matki były związane ze zwiększonym ryzykiem ASD w populacji duńskiej [187, 188]. Long i in. zmierzili poziomy PFAS w płynie owodniowym u 75 dzieci z ASD i 135 grup kontrolnych i stwierdzili odwrotny związek między PFAS a ryzykiem ASD, który może być związany ze słabą aktywnością estrogenową PFAS [189]. Skogheim i in. badali 400 dzieci z ASD oraz 980 grup kontrolnych i potwierdzili związek między PFOA a ASD u chłopców [190]. Dane uzyskane w ramach badania opierały się na norweskim badaniu kohort matki, ojca i dziecka.

W kohorcie zaburzeń ze spektrum autyzmu wysokiego ryzyka Oh i in. badali związek między prenatalną ekspozycją na PFAS a zwiększonym ryzykiem zaburzeń ze spektrum autyzmu. Badanie objęło 173 pary matka–dziecko, a dzieci w wieku 3 lat miały potwierdzone zaburzenia ze spektrum autyzmu. W surowicy matki zmierzono dziewięć PFAS, mianowicie PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, MeFOSAA oraz EtFOSAA. Stwierdzono pozytywne powiązania dla PFOA i PFNA oraz zwiększone ryzyko zaburzeń ze spektrum autyzmu, podczas gdy PFHxS wykazywało negatywne powiązania. Biorąc pod uwagę, że narażenie na indywidualne i skojarzone PFAS miało różne efekty na ryzyko ASD w zależności od zaawansowanego wieku matki w momencie porodu, potrzebne są dalsze badania na większej próbie [191].

#### 6.10. Choroby układu oddechowego

Termin funkcja płuc obejmuje funkcje oddechowe, metaboliczne, obronne i inne płuca. Zmiany w funkcjonowaniu płuc wskazują na ryzyko i nasilenie objawów klinicznych oraz ich wpływ na jakość życia. Dzieci, jako grupa ryzyka, są bardziej narażone na PFAS ze względu na wyższe oddechy, interakcje z zanieczyszczonymi powierzchniami (np. raczkowanie po podłodze) itp. W wyniku narażenia dzieci na PFAS ze środowiska pojawia się obciążenie oddechowe, co budzi obawy dotyczące szybkiego rozwoju układu płucnego [192].

Bardzo ważne jest określenie związku między narażeniem na PFAS a chorobami układu oddechowego, takimi jak astma. Metaanaliza przetworzyła dane bibliograficzne z różnych badań epidemiologicznych poświęconych diagnozowaniu astmy u dzieci poniżej 17. roku życia, ujawniając związek między ekspozycją na PFOA a wyższym ryzykiem rozwoju astmy, a także między PFOS a zaburzeniami funkcji płuc [193].

Ekspozycja na PFAS u kobiet w ciąży może powodować problemy z układem oddechowym u dzieci po urodzeniu. Do głównych czynników wpływających na rozwój płuc w okresie prenatalnym należą na przykład przedwczesne narodziny, niewydolność łożyska, palenie tytoniu przez matkę itp.

Kung i in. [192] w swoim badaniu kohortowym badali związek między narażeniem na PFAS wewnątrzmaciczne i poporodowe a funkcją płuc u dzieci. W badaniu wykorzystano 165 próbek osocza i surowicy z pępowiny pochodzącej od 8-letnich dzieci. Średnie stężenia PFOA, PFOS, PFNA i PFUA zostały określone przez HPLC-MS/MS. Monitorowane funkcje płuc to FEV1 (wymuszona objętość wydechu w ciągu sekundy), FVC (wymuszona zdolność życiowa), PEF (szczytowy przepływ wydechowy) oraz FEV1/FVC. Średnie stężenia wybranych analitów były wyższe we krwi pępowinowej niż w surowicy. PFAS nie wykazano istotnego wpływu na funkcjonowanie płuc u dzieci. Jednak stwierdzili, że stężenia PFOS były istotnie odwrotnie skorelowane do funkcji płuc u dzieci o niższej masie urodzeniowej i cierpiących na alergiczne zapalenie nosa [194].

#### 6.11. Choroby nerek

Przewlekła choroba nerek charakteryzuje się wysoką częstością występowania i śmiertelnością, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem. PFAS mogą być szkodliwe dla funkcjonowania nerek. Liang 2023 i in. [195] badali związek między PFOAS, PFOS i CI-PFESA, metalami ciężkimi (kadm, ołów, arsen) a szybkością filtracji kłębuszkowej oraz przewlekłą chorobą nerek. PFOA i metale ciężkie były pozytywnie skorelowane z przewlekłą chorobą nerek. PFOA, PFOS, CI-PFESA i arsen były negatywnie powiązane z szybkością filtracji kłębuszkowej.

Badanie epidemiologiczne dostarczyło epidemiologicznych dowodów na to, że CI-PFESA samodzielnie i razem z metalami ciężkimi może przyczyniać się do uszkodzenia nerek [196].

Przeprowadzono ogólnokrajowe badanie przekrojowe na 13 979 dorosłych w USA, aby zbadać związek PFAS w surowicy z ryzykiem kwasu moczowego i hiperurycemii. Nawet przy niskich stężeniach dominujący PFOA mógł powodować wzrost kwasu moczowego i zwiększone ryzyko hiperurycemii, a także przyczyniać się do spadku funkcji nerek [194].

#### 6.12. Choroby sercowo-naczyniowe

PFAS mogą odgrywać rolę w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, niewydolność serca). Szwedzkie badanie epidemiologiczne analizowało związek między ekspozycją na PFAS a chorobami sercowo-naczyniowymi u 2278 uczestników w wieku 45–75 lat. PFOA, PFOS i PFHxS mierzono w osoczu. Drugie niezależne badanie mierzyło PFHxS, PFOA, liniowy izomer PFOS, PFNA, PFDA i PFUnDA w osoczu u 1016 uczestników w wieku 70 lat. Żadne z badań nie wykazało zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przy nieco podwyższonych poziomach PFAS [197].

Potencjalne powiązania między PFAS a wartościami wstępnie wybranych biomarkerów proteomicznych w osoczu zaobserwowano w szwedzkim badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym przez Dunder i in. PFOA, PFOS i PFHxS mierzono za pomocą metabolomiki nieukierunkowanej, a 249 biomarkerów proteomicznych w osoczu u 2342 uczestników zmierzono za pomocą testu rozszerzenia bliskości. Poziomy receptora naskórnego czynnika wzrostu (EGFR) i paraoksonozy typu 3 (PON3) były pozytywnie powiązane ze wszystkimi trzema PFAS, podczas gdy rezystyna (RETN) i receptor aktywujący plazminogen urokinazy (uPAR) wykazywały odwrotne powiązania ze wszystkimi trzema PFAS [198].

#### 6.13. Metabolizm kości

Ekspozycja na PFAS wiąże się z wieloma zaburzeniami i może również działać jako czynnik toksyczny dla szkieletu. PFAS zakłócają wiele hormonów wpływających na metabolizm kości. Stwierdzono związek między ekspozycją na PFAS a niższą zawartością minerałów kości i gęstością mineralną u dzieci i młodzieży [197]. Badanie kohortowe w Ohio objęło 197 nastolatków w wieku 12 lat, od których pobrano surowicę. Stężenia PFOA, PFOS i PFNA zostały określone metodą SPE-LC-MS/MS. Wyższe stężenia PFAS powodowały obniżenie z-score BMC (zawartość minerałów kostnych). Niepożądane skutki PFAS można złagodzić poprzez wyższe spożycie wapnia, zwiększoną aktywność fizyczną oraz lepszą dietę [199].

#### 6.14. Rozwój neuro u dziecka

PFAS mogą przenikać przez łożysko, a prenatalna ekspozycja na PFAS wiąże się z zaburzeniami neurorozwojowymi u dzieci, zwiększonym ryzykiem problemów neuropsychologicznych oraz nieprawidłowym zachowaniem w dorosłości. Wpływ PFAS na rozwój neurochirurgii niemowląt został zbadany w badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym przez Zhou i in., które objęło 1285 par matka-niemowlę. PFOS, PFOA, PFHxS oraz 62Cl-PFESA zostały potwierdzone w ponad 90% próbek. Każdy wzrost stężenia PFAS skutkował gorszymi wynikami z domeny komunikacji. Spadek wyników domeny komunikacji u niemowląt w wieku 6 miesięcy przypisywano głównie wzrostowi stężenia PFOS. Wyniki wskazały, że PFAS mogą negatywnie wpływać na rozwój neurochirurgiczny u dzieci [200].

W kanadyjskim prospektywnym wieloośrodkowym badaniu kohortowym Maternal Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) zaobserwowano związek między prenatalną ekspozycją na starsze PFAS a inteligencją i funkcjonowaniem wykonawczym dzieci. Zbadano także związek z płcią dzieci. W pierwszym trymestrze zmierzono stężenia PFOA, PFOS i PFHxS w osoczu, a 522 dzieci oceniano pod kątem pełnej wydajności i werbalnego IQ za pomocą Wechsler Preschool and Primary Intelligence Scale. Wyniki wskazywały, że każde dwukrotne zwiększenie ekspozycji prenatalnej na PFOA, PFOS i PFHxS było odwrotnie powiązane z IQ wydajności, ale tylko u mężczyzn. Nie stwierdzono istotnego związku u kobiet [201].

#### 6.15. Porażenie mózgowe

Wiadomo, że PFAS mogą być transportowane do płodu przez łożysko. Poziom hormonów tarczycy może być zaburzony w czasie ciąży. Niewystarczające poziomy hormonów na krytycznym etapie rozwoju mózgu mogą prowadzić do zaburzeń neurorozwojowych, takich jak porażenie mózgowe (MPD), które jest jednym z najczęstszych niepełnosprawności fizycznych i ruchowych w dzieciństwie. Autor Vilhelmsson i in. [202] w badaniu przypadk-kontrola badali związek między narażeniem na PFAS przed porodem a ryzykiem CP. Badanie objęło 322

przypadki CP, 258 wcześniaków oraz 343 grupy kontrolne. Pobrano próbki surowicy pobrane w 10–14 tygodniach ciąży z biobanku, a także zmierzono stężenia PFOA, PFOS, PFNA i PFHxS. Nie zaobserwowano związków między prenatalną ekspozycją na PFAS a ryzykiem CP, z wyjątkiem wcześniaków, ale wyniki nie były całkowicie spójne i wymagają dalszych badań.

Omawiane szwedzkie badanie poprzedzało tylko jedno badanie, które badało, czy ekspozycja prenatalna na PFAS zwiększa ryzyko wrodzonego porażenia mózgowego. Duńskie badanie epidemiologiczne objęło 83 389 noworodków i matek, zidentyfikowało 156 przypadków CP oraz losowo wybrało 550 grup kontrolnych. W ponad 90% próbek zidentyfikowano łącznie 6 PFAS, a 16 PFAS w osoczu matki zebrano we wczesnym i środkowym stadium ciąży. Wyższe stężenia głównie PFOS i PFOA w osoczu matki zwiększały ryzyko CP u chłopców. U dziewczynek nie stwierdzono związku między PFAS a CP [203].

## 7. Wnioski

PFAS charakteryzują się wysoką toksycznością, stabilnością i powolną degradacją, co powoduje długotrwałe utrzymywanie się w różnych częściach środowiska, skąd gromadzą się w organizmie człowieka przez rośliny i zwierzęta i powodują negatywne skutki zdrowotne. Toksyczne właściwości PFAS u ludzi nie zostały wystarczająco zbadane ze względu na dużą liczbę związków. Nasz przegląd opiera się na badaniach naukowych wyjaśniających obecność substancji per- i polifluoroalkilowych w matrycach ludzkich, takich jak włosy, paznokcie, mocz, łójisko i mleko matki, a szczególnie w przypadku problemów zdrowotnych spowodowanych ekspozycją na PFAS. Narażenie na te toksyny spowodowało szereg negatywnych skutków zdrowotnych; Dlatego konieczne są różne podejścia biomonitoringu u ludzi. Dane dotyczące narażenia, wraz z modyfikowalnymi czynnikami ryzyka środowiskowego, są kluczowe dla oceny ryzyka i ułatwiają opracowywanie nowych strategii zapobiegania i łagodzenia negatywnych skutków PFAS.

Długotrwała trwałość i bioakumulacja PFAS wymagają ograniczenia ich użycia, aby chronić zarówno środowisko, jak i zdrowie ludzi. Kluczowym krokiem jest wdrożenie odpowiednich substytutów w różnych zastosowaniach. W przemyśle tekstylnym należy rozważyć stosowanie silanów lub środków odstraszających węglowodory zamiast fluorochemikalików. Rynek naczyń nieprzywierających może przejść na alternatywy takie jak ceramika, żeliwo, stal nierdzewna czy nawet powłoki diamentowe węglowe, aby wyeliminować PFAS. Dodatkowo należy wprowadzać opakowania bez PFAS do opakowań spożywczych, a dodatki bez PFAS powinny być stosowane w produktach do pielęgnacji osobistej i innych przedmiotach gospodarstwa domowego. Istniejące zanieczyszczenia wymagają natychmiastowej interwencji, a obecnie badane są różne strategie rekultywacji, aby usunąć PFAS z wody, gleby i innych środowiskowych mediów.

Kolejnym kluczowym krokiem jest wspieranie innowacji w procesach produkcyjnych. Zamknięte systemy recyklingu materiałów zawierających PFAS mogą minimalizować powstawanie odpadów i zanieczyszczenie środowiska. Współpraca między przemysłem, naukowcami i decydentami jest kluczowa przy przejściu na alternatywy wolne od PFAS. Przemysł może inwestować w poszukiwanie nowych alternatyw, podczas gdy badania mogą dostarczać nowe materiały. Kampanie informacyjne są również niezbędne dla zwiększenia popytu konsumentów na produkty bez PFAS.

Takie połączone podejście, skupiające się na alternatywach i strategiach remediacji, oferuje najlepsze rozwiązanie problemu.

Dane narażenia, wraz z modyfikowalnymi czynnikami ryzyka środowiskowego, są kluczowe dla oceny ryzyka i pomogą opracować nowe strategie zapobiegania i łagodzenia negatywnych skutków PFAS.

### **Wkład autorów**

Wszyscy autorzy wnieśli równy wkład w ten przegląd. Konceptualizacja, C.M. i M.V.; metodologii, C.M. i M.V.; oprogramowania, C.M. i M.V.; walidacji, C.M. i M.V.; analiza formalna, C.M. i M.V.; śledztwa, C.M. i M.V.; zasoby, C.M. i M.V.; kuratorstwo danych, C.M. i M.V.; pisanie—przygotowanie oryginalnego szkicu, C.M. i M.V.; pisanie—recenzje i redakcje, C.M. i M.V.; wizualizację, C.M. i M.V.; nadzor, C.M. i M.V.; administracja projektów, C.M. i M.V.; pozyskiwanie funduszy C.M. i M.V. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję rękopisu.

### **Finansowanie**

Badania te nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

### **Oświadczenie Instytucjonalnej Rady Przeglądowej**

Nie ma zastosowania.

### **Oświadczenie o świadomej zgodzie**

Nie ma zastosowania.

### **Oświadczenie o dostępności danych**

Nie ma zastosowania.

### **Konflikty interesów**

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### **Bibliografia**

1. Alkhadher, S.A.A.; Sidek, L.M.; Zakaria, poseł; Al-Garadi, M.A.; Suratman, S. Występowanie środowiskowe i ocena zanieczyszczeń organicznych w osadach powierzchniowych Półwyspu Południowego Malezji. *Okolica. Geochemia. Zdrowie* **2024**, *46*, 140.
2. Ohoro, C.R.; Adeniji, A.O.; Okoh, A.I.; Okoh, O.O. Monitorowanie przestrzenne i ocena ryzyka zdrowotnego polibromowanych eterów difenylowych w macierzach środowiskowych z uprzemysłowionego kanału dotkniętego w RPA. *Okolica. Geochemia. Zdrowie* **2022**, *44*, 3409.
3. Ohoro, C.R.; Adeniji, A.O.; Semerjian, L.; Okoh, A.I.; Okoh, O.O. Ocena występowania i ryzyka polibromowanych eterów difenylowych w wodach powierzchniowych i osadach estuarium rzeki Nahoon. *Molecules* **2022**, *27*, 832.
4. EU. Dyrektywa 2006/122/WE Parlamentu Europejskiego oraz Rady 12. *Off. J. Eur. Union L* **2006**, 32–34.

5. UPOKOJ. 2009. Decyzja SC-4/17. Lista kwasu perfluorooktanowego sulfonowego, jego soli oraz fluorku sulfonylu perfluorooktanowego. UNEP-POPS-COP.4-SC-4-17. Konferencja stron Konwencji sztokholmskiej o trwałych zanieczyszczeniach organicznych, Genewa, Szwajcaria. Dostępne online:
6. <http://chm.pops.int/TheConvention/ConferenceoftheParties/ReportsandDecisions/tabid/208/Default.aspx> (dostęp 15 stycznia 2025).
7. UPOKOJ. 2019. Decyzja SC-9/12. Lista kwasu perfluorooktanowego (PFOA), jego soli i związków powiązanych z PFOA. UNEP-POPS-COP.9-SC-9-12. Konferencja stron Konwencji sztokholmskiej o trwałych zanieczyszczeniach organicznych, Genewa, Szwajcaria. Dostępne online:
8. <http://chm.pops.int/TheConvention/ConferenceoftheParties/Meetings/COP9/tabid/7521/Itemid/7235/Default.aspx> (dostęp 15 stycznia 2025).
9. UPOKOJ. 2022. Decyzja SC-10/13. Perfluoroheksan sulfonowy (PFHxS), jego sole oraz związki powiązane z PFHxS. Program Środowiskowy Narodów Zjednoczonych (UNEP), red. SC-10/13. Konferencja Stron Konwencji Sztokholmskiej o trwałych zanieczyszczeniach organicznych, Genewa, Szwajcaria. Dostępne online: <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/TheNewPOPs/tabid/2511/Default.aspx> (dostęp 15 stycznia 2025).
10. Buck, R.C.; sędzia Franklin; Berger, U.; Conder, J.M.; Cousins, IT; de Voogt, P.; Jensen, A.A.; Kannan, K.; Mabury, S.A.; van Leeuwen, S.P.J. Perfluoroalkil i substancje polifluoroalkilowe w środowisku: terminologia, klasyfikacja i pochodzenie. *Integr. Okolica. Oceniaj. Zarządzaj.* **2011**, 7, 513.
11. Buck, R.C.; Korzeniowski, S.H.; Laganis, E.; Adamsky, F. Identyfikacja i klasyfikacja komercyjnie istotnych substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS). *Integr. Okolica. Oceniaj. Zarządzaj.* **2021**, 17, 1045.
12. Lohmann, R.; Letcher, R.J. Wszechświat fluorowanych polimerów i substancji polimerowych oraz potencjalnych wpływów i obaw dotyczących środowiska. *Curr. Opin. Zielony. Utrzymuj. Chemia.* **2023**, 41, 100795.
13. Teaf, C.M.; Garber, M.M.; Covert, D.J.; Tuovila, B.J. Kwas perfluorooktanowy (PFOA): Źródła środowiskowe, chemia, toksykologia i potencjalne ryzyka. *Gleba. Osad. Kontaminacja.* **2019**, 28, 258–273.
14. Ateia, M.; Maroli, A.; Tharayil, N.; Karanfil, T. Pomijane substancje poli- i perfluorowane o krótkich i ultrakrótkich łańcuchach: recenzja. *Chemosphere* **2019**, 220, 866–882.
15. Nian, M.; Huo, X.; Sędzia Zhang; Mao, Y.; Jin, F.; Shi, Y.; Zhang, J. Związek pojawiających się i tradycyjnych substancji per- i polifluoroalkilowych z niewyjaśnionym, nawracającym spontanicznym poronieniem samoistnym. *Ekotoksikol. Okolica. Saf.* **2022**, 239, 113691.
16. Heydebreck, F.; Tang, J.; Xie, Z.; Ebinghaus, R. Alternatywne i dziedziczne substancje perfluoroalkilowe: różnice między europejskimi a chińskimi systemami rzecznyymi/estuariowymi. *Środowisko. Sci. Technol.* **2015**, 49, 8386.

17. Fromme, H.; Wöckner, M.; Roscher, E.; Völkel, W. ADONA oraz substancje perfluoroalkilowane w próbkach osocza niemieckich dawców krwi mieszkających w południowych Niemczech. *Int. J. Hyg. Okolica. Zdrowie* **2017**, 220, 455–460.
18. Wang, Y.; Chang, W.; Wang, L.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Wang, M.; Wang, Y.; Li, P. Przegląd źródeł, dystrybucji multimediiów i ryzyka zdrowotnego związanych z nowymi fluorowanymi alternatywami. *Ekotoksikol. Okolica. Saf.* **2019**, 182, 109402.
19. Shi, Y.; Vestergren, R.; Xu, L.; Zhou, Z.; Li, C.; Liang, Y.; Cai, Y. Kinetyka narażenia ludzi i eliminacji chlorowanych kwasów polifluoroalkilowych eteru sulfonowego (Cl-PFESAs). *Środowisko. Sci. Technol.* **2016**, 50, 2396.
20. Li, J.; On, J.; Niu, Z.; Zhang, Y. Legacy per- i polifluoroalkilowe substancje (PFAS) oraz alternatywy (analogi krótkołańcuchowe, F-53B, GenX i FC-98) w glebach mieszkalnych Chin: obecne implikacje zastąpienia przestarzałych PFAS. *Otoczenie. Int.* **2020**, 135, 105419.
21. Wang, Z.; Cousins, IT; Scheringer, M.; Hungerbühler, K. Fluorowane alternatywy dla długołańcuchowych kwasów perfluoroalkilowych karboksylowych (PFCA), kwasów perfluoroalkanowych sulfonowych (PFSA) i ich potencjalnych prekursorów. *Otoczenie. Int.* **2013**, 60, 242.
22. De Silva, A.D.; Armitage, J.M.; Bruton, T.A.; Dassuncao, C.; Heiger-Bernays, W.; Hu, X.C.; Kärrman, A.; Kelly, B.; Ng, C.; Robuck, A.; i in. Ścieżki ekspozycji na PFAS dla ludzi i dzikiej przyrody: synteza obecnej wiedzy i kluczowych luk w zrozumieniu. *Okolica. Toksykol. Chemia.* **2021**, 40, 631.
23. DeLuca, Nowy Meksyk; Minucci, J.M.; Mullikin, A.; Slover, R.; Hubal, E.A.C. Ludzkie szlaki ekspozycji na poli- i perfluoroalkilowe substancje (PFAS) z mediów wewnętrznych: Systematyczny przegląd. *Otoczenie. Int.* **2022**, 162, 107149.
24. Meegoda, J.N.; Kewalramani, J.A.; Li, B.; Marsh, R.W. Przegląd zastosowań, technologii uwalniania środowiskowego i remediacji substancji per- i polifluoroalkilowych. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, 17, 8117.
25. Podder, A.; Sadmani, A.H.M.A.; Reinhart, D.; Chang, N.B.; Goel, R. Per i poli-fluoroalkilowe substancje (PFAS) jako zanieczyszczenie o rosnącym niepokoju w wodach powierzchniowych: transgraniczny przegląd ich występowania i toksycznych skutków. *J. Hazard. Mater.* **2021**, 419, 126361.
26. Leung, S.C.E.; Wanninayake, D.; Chen, D.; Nguyen, N.-T.; Li, Q. Fizykochemiczne właściwości i interakcje substancji perfluoroalkilowych (PFAS) – Wyzwania i możliwości w wykrywaniu i remediacji. *Nauka ścisła. Całkowite środowisko.* **2023**, 5, 166764.
27. Gagliano, E.; Sgroi, M.; Falciglia, P.P.; Vagliasindi, F.G.A.; Roccaro, P. Usuwanie poli-i perfluoroalkilowych substancji (PFAS) z wody przez adsorpcję: rola długości łańcucha PFAS, wpływ materii organicznej i wyzwania w regeneracji adsorbentów. *Water Res.* **2020**, 171, 115381.

28. Christensen, E.R.; Wang, Y.; Huo, J.; Li, A. Właściwości i los oraz transport trwałych i mobilnych polarnych zanieczyszczeń organicznej wody: przegląd. *J. Środowisko. Inżynieria chemiczna* **2022**, *10*, 107201.
29. Li, H.; Dong, Q.; Zhang, M.; Gong, T.; Zan, R.; Wang, W. Różnice zachowań transportowych i model transportu długołańcuchowych i polifluoroalkilowych substancji per- i polifluoroalkilowych w podziemnych ośrodkach środowiskowych: przegląd. *Okolica. Zanieczyszczenia*. **2023**, *327*, 121579.
30. Sosnowska, A.; Mudlaff, M.; Gorb, L.; Bulawska, N.; Zdybel, S.; Bakker, M.; Peijnenburg, W.; Puzyn, T. Rozszerzanie domeny zastosowania QSPR do przewidywania rozpuszczalności w wodzie i ciśnienia pary PFAS. *Chemosphere* **2023**, *340*, 139965.
31. Li, Y.; Niu, Z.; Zhang, Y. Występowanie dziedzicznych i pojawiających się substancji poli- i perfluoroalkilowych w wodzie: studium przypadku w Tiencinie (Chiny). *Chemosphere* **2022**, *287*, 132409.
32. Tokranow, A.K.; LeBlanc, D.R.; Pickard, H.M.; Ruyle, B.J.; Barber, L.B.; Hull, R.B.; Sunderland, E.M.; Vecitis, C.D. Granice wód powierzchniowych/gruntowych wpływają na sezonowe stężenia PFAS oraz transformacje prekursorów PFAA. *Środowisko. Wpływ procesów naukowych* **2021**, *23*, 1893–1905.
33. Ohoro, C.R.; Amaku, J.F.; Conradie, J.; Olisah, C.; Akpomie, K.G.; Malloum, A.; Akpotu, S.O.; Adegoke, K.A.; Okeke, E.S.; Omotola, E.O. Wpływ parametrów fizykochemicznych na występowanie substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w środowisku wodnym. *Mar. Pollut. Bzdura*. **2024**, *208*, 117040.
34. Sunderland, E.M. Przegląd ścieżek narażenia człowieka na substancje poli- i perfluoroalkilowe (pfass) oraz prezentacja wiedzy o skutkach zdrowotnych. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **2019**, *29*, 131.
35. Bogdan, A.R.; Klos, K.S.; Greene, C.W.; Huset, C.A.; Barry, K.M.; Goeden, H.M. Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) w proszkowej mieszance dla niemowląt: Potencjalne narażenie i zagrożenia zdrowotne. *J. Environ. Expo. Oceniaj.* **2024**, *3*, 14.
36. LaKind, J.S.; Naiman, J.; Verner, M.-A.; Léveque, L.; Fenton, S. Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) w mleku matki i mleku modyfikowanym dla niemowląt: globalny problem. *Okolica. Res.* **2023**, *219*, 115042.
37. Kurwadkar, S.; Dane, J.; Kanel, S.R.; Nadagouda, M.N.; Cawdrey, R.W.; Ambade, B.; Struckhoff, G.C.; Wilkin, R. Substancje per- i polifluoroalkilowe w wodzie i ściekach: krytyczna analiza ich globalnego występowania i rozmieszczenia. *Sci.Total Environ.* **2022**, *809*, 151003.
38. Fenton, S.E.; Ducatman, A.; Boobis, A.; DeWitt, J.C.; Lau, C.; Ng, C.; Smith, J.S.; Roberts, S.M. Przegląd toksyczności substancji per- i polifluoroalkilowych oraz zdrowia człowieka: Obecny stan wiedzy i strategię wspierające przyszłe badania. *Okolica. Toksykol. Chemia.* **2021**, *40*, 606.

39. Nannaware, N.; Mayilswamy, N.; Kandasubramanian, B. PFAS: Badanie neurotoksyczności i wpływu na środowisko. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2024, 31, 12815. [Google Scholar] [PubMed]
40. Namazkar, S.; Ragnarsdottir, O.; Josefsson, A.; Branzell, F.; Abel, S.; Abdallah, M.A.-E.; Harrad, S.; Benskin, J.P. Charakterystyka i biodostępność skórna pozostałości oraz wymienionych składników PFAS w produktach kosmetycznych. *Environ. Sci.* 2024, 26, 259.
41. Rahman, M.F.; Peldszus, S.; Anderson, W.B. Zachowanie i los substancji perfluoroalkilowych i polifluoroalkilowych (PFAS) w uzdatnianiu wody pitnej: Przegląd. *Water Res.* 2014, 50, 318.
42. Li, Z.; Ishaq, Z.; He, C.; Banks, A.P.W.; Braunig, J.; Thai, P.K.; Jayarathne, A.; Mueller, J.F.; Wang, X. Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) w kurzu podłogowym z różnych środowisk wewnętrznych w Australii: Poziomy, zmienność i ryzyko narażenia ludzi. *Chemosphere* 2024, 366, 143372.
43. Mamsen, L.S.; Jönsson, B.A.G.; Lindh, C.H.; Olesen, R.H.; Larsen, A.; Ernst, E.; Kelsey, T.W.; Andersen, C.Y. Stężenie związków perfluorowanych i kotyniny w ludzkich narządach płodowych, łożysku i osoczu matki. *Sci. Total Environ.* 2017, 596–597, 97.
44. Liao, Q.; Huang, H.; Tang, P.; Liang, J.; Chen, J.; Mu, C.; Pan, D.; Lv, F.; Zhou, L.; Long, J.; i in. Powiązania między prenatalną ekspozycją na substancje per- i polifluoroalkilowe a płodowymi hormonami płciowymi w badaniu Guangxi Zhuang Birth Cohort Study: Większy wpływ długołańcuchowych PFAS. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2024, 272, 116054.
45. Høyer, B.B.; Bondea, J.P.; Tøttenborga, S.S.; Ramlau-Hansend, S.H.; Lindhe, C.; Pedersenf, H.S.; Toft, G. Ekspozycja na substancje perfluoroalkilowe podczas ciąży a zachowanie dziecka w wieku od 5 do 9 lat. *Horm. Behav.* 2018, 101, 105.
46. Xu, H.; Zhou, Q.; Zhang, J.; Chen, X.; Zhao, H.; Lu, H.; Ma, B.; Wang, Z.; Wu, C.; Ying, C.; i in. Ekspozycja na podwyższone stężenia substancji per- i polifluoroalkilowych we wczesnej ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy ciążowej: Zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne w Szanghaju, Chiny. *Environ. Int.* 2020, 143, 105952.
47. Bharal, B.; Ruchitha, C.; Kumar, P.; Pandey, R.; Rachamalla, M.; Niyogi, S.; Naidu, R.; Kaundal, R.K. Neurotoksyczność substancji per- i polifluoroalkilowych: Dowody i przyszłe kierunki. *Sci. Total Environ.* 2024, 955, 176941.
48. Verma, S.; Varma, R.S.; Nadagouda, M.N. Procesy remediacji i mineralizacji substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w wodzie: Przegląd. *Sci. Total Environ.* 2021, 794, 148987.
49. Verma, S.; Mezgebe, B.; Hejase, C.A.; Sahle-Demessie, E.; Nadagouda, M.N. Fotodegradacja i fotokataliza substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS): Przegląd ostatnich postępów. *Next Mater.* 2024, 2, 100077.
50. Kee, K.H.; Seo, J.I.; Kim, S.M.; Shiea, J.; Yoo, H.H. Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS): Trendy w analizie metodą spektrometrii mas w biomonitoringu ludzi oraz wzorce

narażenia na podstawie ostatnich globalnych badań kohortowych. *Environ. Int.* 2024, 194, 109117.

51. Awad, R.; Zhou, Y.; Nyberg, E.; Namazkar, S.; Yongning, W.; Xiao, Q.; Sun, Y.; Zhu, Z.; Bergman, Å.; Benskin, J.P. Nowo pojawiające się substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) w mleku kobiecym ze Szwecji i Chin. *Environ. Sci. Process. Impacts* 2020, 22, 2023. Cui, Y.; Wang, S.; Han, D.; Yan, H. Postępy w technikach wykrywania substancji per- i polifluoroalkilowych: kompleksowy przegląd. *Trends Anal. Chem.* 2024, 176, 117754.
52. Frigerio, G.; Cafagna, S.; Polledri, E.; Mercadante, R.; Fustinoni, S. Opracowanie i walidacja metody LC-MS/MS do ilościowego oznaczania 30 tradycyjnych i nowo pojawiających się substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w ludzkim osoczu, w tym HFPO-DA, DONA i cC6O4. *Anal. Bioanal. Chem.* 2022, 414, 1259–1278.
53. Bangma, J.; Barry, K.M.; Fisher, C.M.; Genualdi, S.; Guillette, T.C.; Huset, C.A.; McCord, J.; Ng, B.; Place, B.J.; Reiner, J.L.; i in. Duchy PFAS: Jak identyfikować, oceniać i eliminować nowe oraz istniejące interferencje analityczne. *Anal. Bioanal. Chem.* 2024, 416, 1777–1785.
54. Panuwet, P.; Hunter, R.E.; D'Souza, P.E.; Chen, X.; Radford, S.A.; Cohen, J.R.; Marder, M.E.; Kartavenka, K.; Ryan, P.B.; Boyd Barr, D. Efekty matrycy biologicznej w ilościowych metodach analitycznych opartych na tandemowej spektrometrii mas: postępy w biomonitoringu. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2016, 46, 93–105.
55. Gao, X.; Wang, Y.; Chen, D.; Li, J.; Zhong, Y.; Zhao, Y.; Wu, Y. Oznaczanie substancji per- i polifluoroalkilowych w surowicy ludzkiej metodą ekstrakcji do fazy stałej w układzie on-line – ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej – wysokorozdzielczej spektrometrii mas typu kwadrupol/Orbitrap. *J. Chromatogr. B* 2022, 1212, 123484.
56. Ding, J.; Dai, Y.; Zhang, J.; Wang, Z.; Zhang, L.; Xu, S.; Tan, R.; Guo, J.; Qi, X.; Chang, X.; i in. Powiązania substancji perfluoroalkilowych z adipocytokinami w surowicy pępowinowej: podejście oparte na mieszaninach. *Environ. Res.* 2023, 216, 114654.
57. Wang, Q.; Ruan, Y.; Yuen, C.N.T.; Lin, H.; Yeung, L.W.Y.; Leung, K.M.Y.; Lam, P.K.S. Śledzenie substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w środowisku wodnym: analiza celowana i poza nią. *Trends Anal. Chem.* 2023, 169, 11735.
58. Lin, Y.; Liu, R.; Hu, F.; Liu, R.; Ruan, T.; Jiang, G. Jednoczesna analiza jakościowa i ilościowa sulfonianów fluoroalkilowych w wodzie rzecznej metodą chromatografii cieczowej sprzężonej z wysokorozdzielczą spektrometrią mas Orbitrap. *J. Chromatogr. A.* 2016, 1435, 66–74.
59. Koch, A.; Aro, R.; Wang, T.; Yeung, L.W.Y. W stronę kompleksowego schematu analitycznego do charakterystyki chemicznej związków fluoroorganicznych w produktach konsumenckich i próbkach środowiskowych. *Trends Anal. Chem.* 2020, 123, 115423.
60. Li, L.; Yu, N.; Wang, X.; Shi, W.; Liu, H.; Zhang, X.; Yang, L.; Pan, B.; Yu, H.; Wei, S. Kompleksowe badania ekspozycji na substancje per- i polifluoroalkilowe w ogólnej

populacji: badanie celowane, przesiewowe nietargetowane i przewidywanie toksyczności. *Environ. Sci. Technol.* 2022, 56, 14617.

61. Itoh, H.; Harada, K.H.; Kasuga, Y.; Yokoyama, S.; Onuma, H.; Nishimura, H.; Kusama, R.; Yokoyama, K.; Zhu, J.; Harada Sassa, M.; i in. Substancje perfluoroalkilowe w surowicy a ryzyko raka piersi u japońskich kobiet: badanie kliniczno-kontrolne. *Sci. Total Environ.* 2020, 800, 149316.
62. Itoh, H.; Harada, K.H.; Kasuga, Y.; Yokoyama, S.; Onuma, H.; Nishimura, H.; Kusama, R.; Yokoyama, K.; Zhu, J.; Harada Sassa, M.; i in. Związek między stężeniami substancji perfluoroalkilowych w surowicy a globalnymi poziomami metylacji DNA w leukocytach krwi obwodowej japońskich kobiet: badanie przekrojowe. *Sci. Total Environ.* 2023, 859, 159923.
63. Dhiman, S.; Ansari, N.G. Przegląd technik ekstrakcji, analitycznych oraz metod szybkiego wykrywania substancji per- i polifluoroalkilowych w różnych matrycach. *Microchem. J.* 2024, 196, 109667.
64. Di Giorgi, A.; Maida, N.L.; Taoussi, O.; Pichini, S.; Busardó, F.P.B.; Tini, A.; Di Trana, A. Analiza substancji perfluoroalkilowych (PFAS) w matrycach konwencjonalnych i niekonwencjonalnych: wyniki kliniczne. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2023, 1, 100002.
65. Olomukoro, A.A.; Emmons, R.V.; Godage, N.H.; Cudjoe, E.; Gionfriddo, E. Mikroekstrakcja do fazy stałej z wymianą jonową sprzężona z chromatografią cieczową / tandemową spektrometrią mas z przepływem laminarnym do oznaczania substancji perfluoroalkilowych w próbkach wody. *J. Chromatogr. A* 2021, 1651, 462335.
66. Macheka, L.R.; Olowoyo, J.O.; Mugivhisa, L.L.; Afafe, O.A. Oznaczanie i ocena dietetycznego spożycia przez ludzi substancji per- i polifluoroalkilowych w mleku krowim dostępnym w handlu detalicznym oraz w preparatach do początkowego żywienia niemowląt z RPA. *Sci. Total Environ.* 2021, 755, 142697.
67. Hill, N.I.; Becanova, J.; Lohmann, R. Czuła metoda wykrywania tradycyjnych i nowo pojawiających się substancji per- i polifluorowanych (PFAS) w mleku krowim. *Anal. Bioanal. Chem.* 2022, 414, 1235. Timshina, A.S.; Robey, N.M.; Oldnettle, A.; Barron, S.; Mehdi, Q.; Cerlanek, A.; Townsend, T.G.; Bowden, J.A. Badanie źródeł i losów substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w kompoście z odpadów spożywczych. *Waste Manag.* 2024, 180, 125.
68. Drage, D.S.; Sharkey, M.; Berresheim, H.; Coggins, M.; Harrad, S. Szybkie oznaczanie wybranych PFAS w tekstyliach trafiających do strumienia odpadów. *Toxics* 2023, 11, 11010055.
69. Miralles, P.; Beser, M.I.; Sanchís, Y.; Yusá, V.; Coscollá, C. Oznaczanie 21 substancji per- i polifluoroalkilowych w materiałach do kontaktu z żywnością na bazie papieru i tektury metodą ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z wysokorozdzielczą spektrometrią mas. *Anal. Methods* 2023, 15, 1559.
70. Xian, Y.; Liang, M.; Wu, Y.; Wang, B.; Hou, X.; Dong, H.; Wang, L. Magnetyczny grafen funkcjonalizowany fluorem i azotem jako nowatorski adsorbent do ekstrakcji substancji

perfluoroalkilowych i polifluoroalkilowych z wody i napojów funkcjonalnych, a następnie ich oznaczania metodą HPLC-Orbitrap HRMS. *Sci. Total Environ.* 2020, 723, 138103.

71. Fan, A.; Wang, H.; Liu, Y.; Cao, X. Nowy superparamagnetyczny nanofluid na bazie głębokich rozpuszczalników eutektycznych do oznaczania substancji perfluoroalkilowych w olejach jadalnych. *Talanta* 2021, 228, 122214.
72. Androulakis, N.; Alygizakis, G.; Gkotsis, M.C.; Nika, V.; Nikolopoulou, E.; Bizani, E.; Chadwick, E.; Cincinelli, A.; Claßen, D.; Danielsson, S.; i in. Oznaczanie 56 substancji per- i polifluoroalkilowych u drapieżników szczytowych i ich ofiar z Europy Północnej metodą LC-MS/MS. *Chemosphere* 2022, 287, 131775.
73. Megson, D.; Bruce-Vanderpuije, P.; Idowu, I.G.; Ekpe, O.D.; Sandau, C.D. Przegląd systematyczny dotyczący analizy nietargetowanej substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS). *Sci. Total Environ.* 2026, 960, 178240.
74. Comito, R.; Porru, E.; Violante, F.S. Metody analityczne stosowane w identyfikacji i oznaczaniu ilościowym substancji per- i polifluoroalkilowych w matrycach ludzkich – przegląd zakresu (scoping review). *Chemosphere* 2023, 345, 140433.
75. Zang, L.; Liu, X.; Xie, X.; Zhou, X.; Pan, Y.; Dai, J. Ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe we wczesnej ciąży, ryzyko cukrzycy ciążowej, potencjalne ścieżki i czynniki wpływające u kobiet w ciąży: zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne. *Environ. Pollut.* 2023, 326, 121504.
76. Liu, D.; Tang, B.; Nie, S.; Zhao, N.; He, L.; Cui, J.; Mao, W.; Jin, H. Rozmieszczenie substancji per- i polifluoroalkilowych oraz ich prekursorów w ludzkiej krwi. *J. Hazard. Mater.* 2023, 441, 129908.
77. San Román, A.; Abilleira, E.; Irizar, A.; Santa-Marina, L.; Gonzalez-Gay, B.; Etxebarria, N. Optymalizacja analizy 42 substancji per- i polifluorowanych w ludzkim osoczu: wysokowydajna metoda dla badań epidemiologicznych. *J. Chromatogr. A.* 2023, 1712, 464481.
78. Jia, J.; Duan, L.; Dong, B.; Dong, Q.; Liu, Y.; Yu, W.; Yang, L.; Shi, H. Substancje perfluoroalkilowe i polifluoroalkilowe w surowicy pępowinowej noworodków i ich potencjalne czynniki sprawcze. *Chemosphere* 2023, 313, 137525. Rokoff, L.B.; Wallenborn, J.T.; Harris, M.H.; Rifas-Shiman, S.L.; Criswell, R.; Romano, M.E.; Young, J.G.; Calafati, A.M.; Oken, E.; Sagiv, S.K.; i in. Stężenia substancji per- i polifluoroalkilowych w osoczu podczas ciąży a czas trwania karmienia piersią w badaniu Project Viva. *Sci. Total Environ.* 2023, 891, 164724.
79. Hu, C.-Y.; Qiao, J.-C.; Gui, S.-Y.; Xu, K.-X.; Dzhambov, A.M.; Zhang, X.-J. Substancje perfluoroalkilowe i polifluoroalkilowe a zaburzenia nadciśnieniowe u kobiet w ciąży: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Environ. Res.* 2023, 231, 116064.
80. Han, F.; Wang, Y.; Li, J.; Lyu, B.; Liu, J.; Zhang, J.; Zhao, Y.; Wu, Y. Występowanie tradycyjnych i nowo pojawiających się substancji per- i polifluoroalkilowych w mleku kobiecym w Chinach: wyniki trzeciego Narodowego Badania Mleka Kobiecego (2017–2020). *J. Hazard. Mat.* 2023, 443, 130163.

81. Mahfouz, M.; Harmouche-Karaki, M.; Matta, J.; Mahfouz, Y.; Salameh, P.; Younes, H.; Helou, K.; Finan, R.; Abi-Tayeh, G.; Meslimani, M.; i in. Poziomy substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w surowicy matki, krwi pępowinowej i mleku kobiecym, powiązanie z czynnikami predykcyjnymi oraz wpływ na antropometrię noworodków. *Toxics* 2023, 11, 455.
82. Zhang, J.; Cheng, X.; Wang, Y.; Guo, H.; Liu, L.; Liu, L.; Gao, J.; He, M. Związek między poziomami substancji per- i polifluoroalkilowych w surowicy a stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD). *Environ. Pollut.* 2024, 363, 125233.
83. Hasegawa, K.; Motoki, N.; Inaba, Y.; Toubou, H.; Shibasaki, T.; Nakayama, S.F.; Kamijima, M.; Tsukahara, T.; Nomiya, T. Ekspozycja matek na substancje per- i polifluoroalkilowe a aberracje chromosomowe u potomstwa: Japońskie Badanie Środowiska i Dzieci (JECS). *Environ. Health Perspect.* 2024, 132, 97004.
84. Liu, Y.; Zhang, H.; Xu, F.; Zhang, X.; Zhao, N.; Ding, L. Powiązania między mieszaninami substancji per- i polifluoroalkilowych w surowicy a poziomami lipidów: badanie przekrojowe w Jinan. *Sci. Total Environ.* 2024, 923, 171305.
85. Partington, J.M.; Marchiandi, J.; Szabo, D.; Gooley, A.; Kouremenos, K.; Smith, F.; Clarke, B.O. Walidacja mikropobierania krwi do ilościowego oznaczania substancji per- i polifluoroalkilowych w pełnej krwi. *J. Chromatogr. A* 2024, 1713, 464522.
86. Romano, M.E.; Gallagher, L.G.; Price, G.; Crawford, K.A.; Criswell, R.; Baker, E.; Botelho, J.C.; Calafat, A.M.; Karagas, M.R. Mieszaniny substancji per- i polifluoroalkilowych w osoczu podczas ciąży a czas trwania karmienia piersią w badaniu New Hampshire Birth Cohort Study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2024, 258, 114359.
87. Tan, K.; Zhang, Q.Q.; Wang, Y.; Wang, C.; Hu, C.; Wang, L.; Liu, H.; Tian, Z. Powiązania między ekspozycją na substancje per- i polifluoroalkilowe a poziomami hormonów tarczycy u osób starszych. *Sci. Total Environ.* 2024, 920, 170761. Wang, Y.; Gui, J.G.; Howe, C.G.; Emond, J.A.; Criswell, R.L.; Gallagher, L.G.; Huset, C.A.; Peterson, L.A.; Botelho, J.C.; Calafat, A.M.; i in. Związek diety z obecnością substancji per- i polifluoroalkilowych w osoczu i mleku kobiecym w badaniu New Hampshire Birth Cohort Study. *Sci. Total Environ.* 2024, 933, 173157.
88. Xie, M.-Y.; Lin, Z.-Y.; Sun, X.-F.; Feng, J.J.; Mai, L.; Wu, C.-C.; Huang, G.-L.; Wang, P.; Liu, J.-W.; Liu, L.-Y. Wpływ ekspozycji na substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) na cukrzycę ciążową oraz jej subkliniczne czynniki ryzyka: protokół przeglądu systematycznego i metaanalizy. *Environ. Int.* 2024, 187, 108719.
89. Liu, L.; Yan, P.; Liu, X.; Zhao, J.; Tian, M.; Huang, Q.; Yan, J.; Tong, Z.; Zhang, Y.; Zhang, J.; i in. Profile i transfer przezłożyskowy substancji per- i polifluoroalkilowych we krwi matki i krwi pępowinowej: badanie kohorty urodzeniowej w Zhoushan, prowincja Zhejiang, Chiny. *J. Hazard. Mater.* 2024, 466, 133501.
90. Zhang, W.; Lu, Q.; Chen, H.; Li, Y.; Hua, Y.; Wang, J.; Chen, F.; Zheng, R. Nowatorska, wysokowydajna metoda ilościowa do oznaczania substancji per- i polifluoroalkilowych

w ludzkim osoczu w oparciu o UHPLC-Q/Orbitrap HRMS sprzężone z izotopowym wzorcem wewnętrznym. *J. Hazard. Mater.* 2024, 480, 136138.

91. Belay, M.H.; Robotti, E.; Ghignone, A.; Fabbri, A.; Brandi, J.; Cecconi, D.; Masini, M.A.; Dondero, F.; Marengo, E. Czułe i dokładne oznaczanie 32 PFAS w surowicy ludzkiej z wykorzystaniem SPE-UHPLC-HRMS w układzie online. *J. Hazard. Mater.* 2025, 485, 136780.
92. Eick, S.M.; Sehgal, N.; Salamova, A.; Fiedler, N.; Hood, R.B.; Yakimavets, V.; Promkam, N.; Prapamontol, T.; Suttiwan, P.; Sittiwang, S.; i in. Substancje per- i polifluoroalkilowe w sparowanych próbkach surowicy i mleka matki u ciężarnych pracownic gospodarstw rolnych w Tajlandii. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2025, 264, 114509.
93. Camdzic, D.; Dickman, R.A.; Joyce, A.S.; Wallace, J.S.; Ferguson, P.L.; Aga, D.S. Ilościowe oznaczanie całkowitej zawartości PFAS, w tym kwasu trifluorooctowego, za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego fluoru. *Anal. Chem.* 2023, 95, 5484–5488.
94. Camdzic, D.; Dickman, R.A.; Aga, D.S. Analiza całkowita i specyficzna dla klas substancji per- i polifluoroalkilowych w próbkach środowiskowych przy użyciu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego. *J. Hazard. Mater. Lett.* 2021, 2, 100023.
95. Rehman, A.U.; Crimi, M.; Andreescu, S. Obecne i nowo pojawiające się techniki analityczne do oznaczania PFAS w próbkach środowiskowych. *Tren. Environ. Anal. Chem.* 2023, 37, e00198.
96. Alves, A.; Jacobs, G.; Vanermen, G.; Covaci, A.; Voorspoels, S. Nowe podejście do oceny ludzkiej ekspozycji na związki perfluoroalkilowe poprzez analizę włosów. *Talanta* 2015, 144, 574. Zheng, J.; Li, M.; Tang, B.; Luo, W.; Ma, Y.; Ren, M.; Yu, Y.; Luo, X.; Mai, B. Poziomy, rozmieszczenie przestrzenne i czynniki wpływu metali ciężkich we włosach mieszkańców metropolii w Chinach oraz ich znaczenie dla zdrowia ludzkiego. *Environ. Sci. Technol.* 2021, 55, 10578.
97. Hardy, E.M.; Dereumeaux, C.; Guldner, L.; Briand, O.; Vandentorren, S.; Oleko, A.; Zaros, C.; Appenzeller, B.M.R. Włosy kontra moczu w biomonitoringu ekspozycji na pestycydy: Wyniki pilotażowego badania kohortowego u kobiet w ciąży. *Environ. Int.* 2021, 152, 106481.
98. Zhang, S.; Yan, X.; Tang, B.; Luo, W.; Chen, S.; Luo, X.; Zheng, J.; Mai, B.; Yu, Y. Ludzkie włosy jako nieinwazyjna matryca do oceny narażenia na mikrozanieczyszczenia organiczne: Przegląd aktualnego stanu wiedzy. *Sci. Total Environ.* 2023, 892, 164341.
99. Appenzeller, B.M.; Tsatsakis, A.M. Analiza włosów w biomonitoringu środowiskowego i zawodowego narażenia na zanieczyszczenia organiczne: Stan wiedzy, przegląd krytyczny i potrzeby na przyszłość. *Toxicol. Lett.* 2012, 210, 119.
100. Wang, Y.; Shi, Y.; Vestergren, R.; Zhou, Z.; Liang, Y.; Cai, Y. Wykorzystanie próbek włosów, paznokci i moczu do oceny narażenia ludzi na tradycyjne i nowo pojawiające się substancje per- i polifluoroalkilowe. *Sci. Total Environ.* 2018, 636, 383–391.

101. Wang, Y.; Zhong, Y.; Li, J.; Zhang, J.; Lyu, B.; Zhao, Y.; Wu, Y. Występowanie substancji perfluoroalkilowych w dopasowanych próbkach ludzkiej surowicy, moczu, włosów i paznokci. *J. Environ. Sci.* 2018, 67, 191.
102. Ruan, Y.; Lalwani, D.; Kwok, K.Y.; Yamazaki, E.; Taniyasu, S.; Kumar, N.J.I.; Lam, P.K.S.; Yamashita, N. Ocena narażenia na tradycyjne i nowo pojawiające się substancje per- i polifluoroalkilowe poprzez analizę włosów – pierwsze ogólnokrajowe badanie w Indiach. *Chemosphere* 2019, 229, 366.
103. Robin, J.; Lefeuvre, S.; Guihenneuc, J.; Cambien, G.; Dupuis, A.; Venisse, N. Metody analityczne i wyniki biomonitoringu włosów w ocenie narażenia na związki endokrynnie czynne: Przegląd literatury. *Chemosphere* 2024, 353, 141523.
104. Hsu, J.-F.; Hsu, J.-Y.; Hsiao, P.-Z.; Chou, T.-C.; Liao, P.-C. Próbkę włosów w badaniach nad ekspozycją i zdrowiem: Możliwości, wyzwania i zastosowania. *Trends Anal. Chem.* 2024, 178, 117825.
105. Piva, E.; Fais, P.; Cecchetto, G.; Montisci, M.; Viel, G.; Pascali, J.P. Oznaczanie substancji perfluoroalkilowych (PFAS) w ludzkich włosach metodą chromatografii cieczowej sprzężonej z wysokorozdzielczą spektrometrią mas (LC-QTOF). *J. Chromatogr. B* 2021, 1172, 122651. Karzi, V.; Tzatzarakis, M.N.; Vakonaki, E.; Alegakis, T.; Katsikantami, I.; Sifakis, S.; Rizos, A.; Tsatsakis, A.M. Biomonitoring bisfenolu A, triklosanu i kwasu perfluorooktanowego w próbkach włosów dzieci i dorosłych. *J. Appl. Toxicol.* 2018, 38, 1144.
106. Martín, J.; Santos, J.L.; Aparicio, I.; Alonso, E. Ocena narażenia na parabeny, bisfenol A i związki perfluoroalkilowe u dzieci, kobiet i mężczyzn poprzez analizę włosów. *Sci. Total Environ.* 2019, 695, 133864.
107. Pan, Y.; Zhu, Y.; Zheng, T.; Cui, Q.; Buka, S.L.; Zhang, B.; Guo, Y.; Xia, W.; Yeung, L.W.; Li, Y.; i in. Nowe chlorowane polifluorowane eterosulfoniany i tradycyjne substancje per-/polifluoroalkilowe: Przenikanie przez łożysko oraz zależność od albumin surowicy i współczynnika filtracji kłębuszkowej. *Environ. Sci. Technol.* 2017, 51, 634.
108. Gao, K.; Zhuang, T.; Liu, X.; Fu, J.; Zhang, J.; Fu, J.; Wang, L.; Zhang, A.; Liang, Y.; Song, M.; i in. Prenatalna ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) oraz powiązanie między efektywnością transferu łożyskowego a stałą dysocjacji kompleksów białka surowicy-PFAS. *Environ. Sci. Technol.* 2019, 53, 6529.
109. Blake, B.E.; Fenton, S.E. Ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) we wczesnym okresie życia a utajone skutki zdrowotne: Przegląd uwzględniający łożysko jako tkankę docelową i możliwy czynnik wywołujący skutki okołoporodowe i postnatalne. *Toxicology* 2020, 443, 152565.
110. Chen, F.; Yin, S.; Kelly, B.C.; Liu, W. Chlorowane kwasy polifluoroalkilo-eterosulfonowe w dopasowanych próbkach matczyńskich, pępowinowych i łożyskowych: Badanie transferu przez łożysko. *Environ. Sci. Technol.* 2017, 51, 6387.

111. Wang, Y.; Han, W.; Wang, C.; Zhou, Y.; Shi, R.; Bonefeld-Jørgensen, E.C.; Yao, Q.; Yuan, T.; Gao, Y.; Zhang, J.; i in. Efektywność transferu matczyno-płodowego substancji perfluoroalkilowych i polifluoroalkilowych. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2019, 26, 2691.
112. Liu, Y.; Lib, A.; Buchananb, S.; Liu, W. Charakterystyka narażenia na kongenery, izomery i enancjomery substancji perfluoroalkilowych u matek i niemowląt. *Environ. Int.* 2020, 144, 106012.
113. Bao, J.; Shao, L.-X.; Liu, Y.; Cui, S.-W.; Wang, X.; Lu, G.-L.; Wang, X.; Jin, J.-H. Analiza celowana i badanie przesiewowe (suspect screening) substancji per- i polifluoroalkilowych w sparowanych próbkach surowicy matki, surowicy pępowinowej i łożyska w pobliżu zakładów fluorochemicznych w Fuxin, Chiny. *Chemosphere* 2022, 307, 135731.
114. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO). Karmienie piersią. 2022. Dostępne online: [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1) (dostęp: 29 maja 2022 r.). LaKind, J.S.; Verner, M.A.; Rogers, R.D.; Goeden, H.; Naiman, D.Q.; Marchitti, S.A.; Lehmann, G.M.; Hines, E.P.; Fenton, S.E. Aktualne poziomy PFAS w mleku matki w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie: Dlaczego po tak długim czasie wciąż nie wiemy więcej? *Environ. Health Perspect.* 2022, 130, 25002.
115. Rawn, D.F.K.; Dufresne, G.; Clément, G.; Fraser, W.D.; Arbuckle, T.E. Substancje perfluorowane w kanadyjskim mleku kobiecym w ramach badania MIREC (Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals). *Sci. Total Environ.* 2022, 831, 154888.
116. Lamichhane, L.; Siljander, H.; Duberg, D.; Honkanen, J.; Virtanen, S.M.; Orešič, M.; Knip, M.; Hyöyläinen, T. Ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe wiąże się ze zmienionym składem lipidowym mleka matki. *Environ. Int.* 2021, 157, 106855.
117. Hall, A.M.; Ashley-Martin, J.; Liang, C.L.; Papandonatos, G.D.; Arbuckle, T.E.; Borghese, M.M.; Buckley, J.P.; Cecil, K.M.; Chen, A.; Dodds, L.; i in. Stosowanie produktów higieny osobistej a substancje per- i polifluoroalkilowe u osób w ciąży i karmiących piersią w badaniu MIREC. *Environ. Int.* 2024, 193, 109094.
118. Bonato, M.; Corrá, F.; Bellio, M.; Guidolin, L.; Tallandini, L.; Irato, P.; Santovito, G. Zanieczyszczenie środowiska PFAS a odpowiedzi antyoksydacyjne: Przegląd wpływu na obszar zdrowia ludzkiego. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 8020.
119. Manojkumar, Y.; Pilli, S.; Rao, P.V.; Tyagi, R.D. Źródła, występowanie i toksyczne skutki nowo pojawiających się substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS). *Neurotoxicol. Teratol.* 2023, 97, 107174.
120. Lee, Y.A.; Kim, J.H.; Jung, H.W.; Lim, Y.H.; Bae, S.; Kho, Y.; Hong, Y.C.; Shin, C.H.; Yang, S.W. Stężenia związków perfluoroalkilowych w surowicy były odwrotnie skorelowane z parametrami wzrostu u dzieci w wieku 2 lat. *Sci. Total Environ.* 2018, 628–629, 226.
121. Harris, M.H.; Oken, E.; Rifas-Shiman, S.L.; Calafat, A.M.; Ye, X.; Bellinger, D.C.; Webster, T.F.; White, R.F.; Sagiv, S.K. Prenatalna i dziecięca ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) a funkcje poznawcze dziecka. *Environ. Int.* 2018, 115, 358.

122. Li, S.; Wang, C.; Yang, C.; Chen, Y.; Cheng, Q.; Liu, J.; Zhang, Y.; Jin, L.; Li, Z.; Ren, A. Prenatalna ekspozycja na substancje poli-/perfluoroalkilowe a ryzyko wrodzonych wad serca u potomstwa. *J. Hazard. Mater.* 2024, 469, 134008.
123. Huang, H.; Yu, K.; Zeng, X.; Chen, Q.; Liu, Q.; Zhao, Y.; Zhang, J.; Zhang, X.; Huang, L. Związek między prenatalną ekspozycją na substancje perfluoroalkilowe a infekcjami dróg oddechowych u dzieci w wieku przedszkolnym. *Environ. Res.* 2020, 191, 110156. Shi, W.; Zhang, Z.; Li, M.; Dong, H.; Li, J. Toksyczność reprodukcyjna PFOA, PFOS i ich zamienników: przegląd oparty na dowodach epidemiologicznych i toksykologicznych. *Environ. Res.* 2024, 250, 118485.
124. Wee, S.Y.; Aris, A.Z. Wpływ na środowisko, drogi narażenia i skutki zdrowotne PFOA i PFOS. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2023, 267, 115663.
125. Centra Kontroli i Prewencji Chorób (CDC). 2024. Dostępne online: <https://www.cdc.gov/index.html> (dostęp: 15 stycznia 2025 r.).
126. Agencja ds. Substancji Toksycznych i Rejestru Chorób (ATSDR). Profil toksykologiczny substancji perfluoroalkilowych. 2021. Dostępny online: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf> (dostęp: 23 czerwca 2022 r.).
127. Ho, S.H.; Soh, S.X.H.; Wang, M.X.; Ong, J.; Seah, A.; Wong, Y.; Fang, Z.; Sima, S.; Lim, J.T. Substancje perfluoroalkilowe a stężenia lipidów we krwi: przegląd systematyczny badań epidemiologicznych. *Sci. Total Environ.* 2022, 850, 158036.
128. Gardener, H.; Sun, Q.; Grandjean, P. Stężenie PFAS w czasie ciąży w odniesieniu do zdrowia kardiometabolicznego i wyników porodu. *Environ. Res.* 2021, 192, 110287.
129. Yang, J.; Wang, H.; Du, H.; Fang, H.; Han, M.; Xu, L.; Liu, S.; Yi, J.; Chen, Y.; Jiang, Q.; i in. Substancje perfluoroalkilowe w surowicy w odniesieniu do metabolizmu lipidów u ciężarnych kobiet w Chinach. *Chemosphere* 2021, 273, 128566.
130. Zuanna, T.D.; Savitz, D.A.; Barbieri, G.; Pitter, G.; Jeddi, M.Z.; Daprà, F.; Fabricio, A.S.C.; Russo, F.; Fletcher, T.; Canova, C. Związek między substancjami perfluoroalkilowymi a profilem lipidowym u narażonych kobiet w ciąży w regionie Wenecja Euganejska we Włoszech. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021, 209, 111805.
131. Duan, Y.; Sun, H.; Yao, Y.; Li, Y.; Meng, Y.; Lub, Y.; Han, L.; Chenc, L. Stężenia substancji per- i polifluoroalkilowych w surowicy a ryzyko cukrzycy typu 2: badanie kliniczno-kontrolne. *Sci. Total Environ.* 2021, 787, 147476.
132. Xu, C.; Zhang, L.; Zhoua, Q.; Ding, J.; Yin, S.; Shang, X.; Tian, Y. Ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe jako czynnik ryzyka cukrzycy ciążowej poprzez zaburzenie homeostazy glukozy. *Sci. Total Environ.* 2022, 838, 156561.
133. Kang, H.; Kim, S.-H. Powiązania między stężeniami substancji perfluoroalkilowych i polifluoroalkilowych w surowicy a cukrzycą w ogólnej populacji Korei: wnioski z Koreańskiego Narodowego Badania Zdrowia Środowiskowego 2018–2020. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2024, 259, 114385. Green, M.P.; Harvey, A.J.; Finger, B.J.; Tarulli, G.A. Związki endokrynnie czynne: wpływ na ludzką płodność i rozrodczość w okresie okołokoncepcyjnym. *Environ. Res.* 2021, 194, 110694.

134. Wang, W.; Hong, X.; Zhao, F.; Wu, J.; Wang, B. Wpływ substancji perfluoroalkilowych i polifluoroalkilowych na płodność kobiet: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Environ. Res.* 2023, 216, 114718.
135. Tian, Y.; Zhou, Q.; Zhang, L.; Li, W.; Yin, S.; Li, F.; Xu, C. Ekspozycja in utero na substancje per-/polifluoroalkilowe (PFAS): stan przedzucawkowy w ciąży i niska masa urodzeniowa noworodków. *Chemosphere* 2023, 313, 137490.
136. Thompson, M.; Eatman, J.A.; Dunlop, A.L.; Barr, D.B.; Kannan, K.; Corwin, E.K.; Ryan, P.B.; Panuwet, P.; Yakimavets, V.; Taibl, K.R.; i in. Prenatalna ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) oraz powiązania z zaburzeniami nadciśnieniowymi u kobiet w ciąży w kohorcie matek i dzieci pochodzenia afroamerykańskiego w Atlancie. *Chemosphere* 2024, 357, 142052.
137. Zhang, Y.; Martin, L.; Mustieles, V.; Ghaly, M.; Archer, M.; Sun, Y.; Torres, N.; Coburn-Sanderson, A.; Souter, I.; Petrozza, J.C.; i in. Ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe jest powiązana z ryzykiem zespołu policystycznych jajników u kobiet zgłaszających się do kliniki leczenia niepłodności. *Hum. Reprod.* 2024, 39, deae108.923.
138. Zhan, W.; Qiu, W.; Ao, Y.; Zhou, W.; Sun, Y.; Zhao, H.; Zhang, J. Środowiskowa ekspozycja na nowo pojawiające się alternatywy dla substancji per- i polifluoroalkilowych a zespół policystycznych jajników u kobiet z rozpoznaną niepłodnością: analiza mieszanin. *Environ. Health Perspect.* 2023, 131, 057001.
139. Yi, Y.; Feng, Y.; Shi, Y.; Xiao, J.; Liu, M.; Wang, K. Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) oraz ich potencjalny wpływ na choroby układu rozrodczego u kobiet. *Toxics* 2024, 12, 539.
140. Du, X.; Wu, Y.; Tao, G.; Xu, J.; Du, Z.; Wu, M.; Gu, T.; Xiong, J.; Xiao, S.; Wei, X.; i in. Związek między ekspozycją na PFAS a zdrowiem tarczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza u nastolatków, kobiet w ciąży i dorosłych oraz dowody toksykologiczne. *Sci. Total Environ.* 2024, 953, 175958.
141. Lebeaux, L.M.; Doherty, B.T.; Gallagher, L.G.; Zoeller, R.T.; Hoofnagle, A.N.; Calafat, A.M.; Karagas, M.R.; Yolton, K.; Cheng, A.; Lanphear, B.P.; i in. Mieszaniny substancji perfluoroalkilowych w surowicy matki a stężenia hormonów tarczycy w surowicy matki i krwi pępowinowej: Badanie HOME. *Environ. Res.* 2020, 185, 109395. He, L.; Zhang, X.; Xu, P.; Sheng, J.; Lou, X.; Chen, Z.; Wu, L.; Xiang, J.; Cheng, P.; Xu, D.; i in. Powiązania substancji per- i polifluoroalkilowych oraz ich alternatyw z subkliniczną niedoczynnością tarczycy u dzieci: badanie przekrojowe w Chinach. *Sci. Total Environ.* 2024, 957, 177809.
142. Lopez-Espinosa, M.J.; Mondal, D.; Armstrong, B.; Bloom, M.S.; Fletcher, T. Czynność tarczycy a kwasy perfluoroalkilowe u dzieci mieszkających w pobliżu zakładów chemicznych. *Environ. Health Perspect.* 2012, 120, 1036.
143. Gallo, V.; Leonardi, G.; Genser, B.; Lopez-Espinosa, M.J.; Frisbee, S.J.; Karlsson, L.; Ducatman, A.M.; Fletcher, T. Stężenia perfluorooktanianu (PFOA) i perfluorooktanosulfonianu (PFOS) w surowicy a biomarkery czynności wątroby w populacji. *Environ. Health Perspect.* 2012, 120, 655.

144. Liang, H.; Wang, Z.; Miao, M.; Tian, Y.; Zhou, Y.; Wen, S.; Chen, Y.; Sun, X.; Yuan, W. Prenatalna ekspozycja na substancje perfluoroalkilowe a stężenia hormonów tarczycy w osoczu krwi pępowinowej w chińskiej kohorcie urodzeniowej. *Environ. Health* 2020, 19, 127.
145. Xing, Y.; Li, Z.; Wang, J.; Qu, Y.; Hu, Q.; Ji, S.; Chang, X.; Zhao, F.; Lv, Y.; Pan, Y.; i in. Powiązania między substancjami per- i polifluoroalkilowymi w surowicy a hormonami tarczycy u dorosłych Chińczyków: ogólnokrajowe reprezentatywne badanie przekrojowe. *Environ. Int.* 2024, 184, 108459.
146. Lin, C.Y.; Wen, L.L.; Lin, L.Y.; Wen, T.W.; Lien, G.W.; Hsu, S.H.; Chien, K.L.; Liao, C.C.; Sung, F.C.; Chen, P.C.; i in. Powiązania między perfluorowanymi substancjami chemicznymi w surowicy a czynnością tarczycy u nastolatków i młodych dorosłych. *J. Hazard. Mater.* 2013, 244–245, 637.
147. Freire, C.; Vela-Soria, F.; Castiello, F.; Salamanca-Fernandez, E.; Quesada-Jimenez, R.; Lopez-Alados, M.C.; Fernandez, M.F.; Olea, N. Ekspozycja na substancje perfluoroalkilowe (PFAS) i powiązanie z hormonami tarczycy u dorastających chłopców. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2023, 252, 114219.
148. Lewis, R.C.; Johns, L.E.; Meeker, J.D. Biomarkery ekspozycji na substancje perfluoroalkilowe w surowicy w odniesieniu do poziomu testosteronu w surowicy i pomiarów czynności tarczycy wśród dorosłych i młodzieży z badania NHANES 2011–2012. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015, 12, 6098.
149. Xie, L.-N.; Wang, X.-C.; Su, L.-Q.; Ji, S.-S.; Gu, W.; Barrett, H.; Dong, X.-J.; Zhu, H.-J.; Hou, S.-S.; Li, Z.-H.; i in. Powiązanie między substancjami per-/polifluoroalkilowymi w surowicy a parametrami czynności tarczycy: badanie przekrojowe u nastolatków mieszkających w pobliżu chińskich zakładów przemysłu fluorochemicznego. *Sci. Total Environ.* 2024, 920, 170985. Wang, F.; Lin, Y.; Qin, L.; Zeng, X.; Jiang, H.; Liang, Y.; Wen, S.; Li, X.; Huang, S.; Li, C.; i in. Metabolom surowicy powiązany z ekspozycją na nowe i tradycyjne substancje per- i polifluoroalkilowe a ryzyko raka tarczycy: wielomodułowa zintegrowana analiza oparta na uczeniu maszynowym. *Environ. Int.* 2025, 195, 109203.
150. Maerten, A.; Callewaert, E.; Sanz-Serrano, J.; Devisscher, L.; Vinken, M. Wpływ substancji per- i polifluoroalkilowych na wątrobę: istotne dla człowieka mechanizmy toksyczności. *Sci. Total Environ.* 2024, 954, 17671.
151. Omoike, O.E.; Pack, R.P.; Mamudu, H.M.; Liu, Y.; Strasser, S.; Zheng, S.; Okoro, J.; Wang, L. Związek między substancjami per- i polifluoroalkilowymi a markerami stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. *Environ. Res.* 2021, 196, 110361.
152. Jin, R.; McConnell, R.; Conti, D.; Grazuleviciene, R.; Slama, R.; Thomsen, C.; Wright, J.; Vos, M.; Vrijheid, M.; Chatzi, L. Prenatalna ekspozycja na substancje perfluoroalkilowe a uszkodzenie wątroby u dzieci. *Environ. Epidemiol.* 2019, 3, 59.
153. Liu, J.J.; Cui, X.X.; Tan, Y.W.; Dong, P.X.; Ou, Y.Q.; Li, Q.Q.; Chu, C.; Wu, L.Y.; Liang, L.X.; Qin, S.J.; i in. Alternatywy dla substancji per- i polifluoroalkilowych, ich mieszaniny a czynność wątroby u dorosłych: badanie populacyjne w Chinach. *Environ. Int.* 2022, 163, 107179.

154. Nian, M.; Li, Q.-Q.; Bloom, M.; Qian, Z.; Syberg, K.M.; Vaughn, M.G.; Wang, S.-Q.; Wei, Q.; Zeeshan, M.; Gurram, N.; i in. Zaburzenia biomarkerów czynności wątroby są powiązane z ekspozycją na kwasy perfluoroalkilowe u dorosłych: Izomery w ramach projektu C8 Health w Chinach. *Environ. Res.* 2019, 172, 81.
155. Palazzolo, S.; Caligiuri, I.; Sfriso, A.A.; Mauceri, M.; Rotondo, R.; Campagnol, D.; Canzonieri, V.; Rizzolio, F. Wczesne ostrzeżenia organoidów wątroby dotyczące toksyczności krótko- i długołańcuchowych PFAS. *Toxics* 2022, 10, 91.
156. Yang, M.; Su, W.; Li, H.; Li, L.; An, Z.; Xiao, F.; Liu, Y.; Zhang, X.; Liu, X.; Guo, H.; i in. Związek substancji per- i polifluoroalkilowych ze stłuszczeniem wątroby i stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2023, 264, 115473.
157. Yang, W.; Ling, X.; He, S.; Cui, H.; Yang, Z.; An, H.; Wang, L.; Zou, P.; Chen, Q.; Liu, J.; i in. PPAR $\alpha$ /ACOX1 jako nowy cel w zaburzeniach metabolizmu lipidów w wątrobie wywołanych przez substancje per- i polifluoroalkilowe: podejście zintegrowane. *Environ. Int.* 2023, 178, 108138.
158. Wu, Z.; Ouyang, T.; Liu, H.; Cao, L.; Chen, W. Ekspozycja na substancje perfluoroalkilowe (PFAS) a ryzyko niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby u osób starszych: wyniki badania NHANES 2003–2014. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2023, 30, 64342. Jin, R.; McConnell, R.; Catherine, C.; Xu, S.; Walker, D.I.; Stratakis, N.; Jones, D.P.; Miller, G.W.; Peng, C.; Conti, D.V.; i in. Substancje perfluoroalkilowe a stopień zaawansowania niealkoholowego stłuszczenia wątroby u dzieci: podejście oparte na nietargetowanej metabolomice. *Environ. Int.* 2020, 134, 105220.
159. Dai, C.; Peng, L.; Li, Y.; Li, Z.; Chen, D.; Wang, F.; Lin, N. Rozmieszczenie substancji per- i polifluoroalkilowych we krwi, surowicy i moczu pacjentów z rakiem wątroby oraz powiązania z biomarkerami czynności wątroby. *J. Environ. Sci.* 2024, 139, 418.
160. Erinc, A.; Davis, M.B.; Padmanabhan, V.; Langen, E.; Goodrich, J.M. Rozważenie ekspozycji środowiskowej na substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) jako czynników ryzyka zaburzeń nadciśnieniowych u kobiet w ciąży. *Environ. Res.* 2021, 197, 111113.
161. Yang, L.; Ji, H.; Liang, H.; Yuan, W.; Song, X.; Li, X.; Niu, J.; Shi, H.; Wen, S.; Miao, M. Powiązania substancji perfluoroalkilowych i polifluoroalkilowych z nadciśnieniem ciążowym i ciśnieniem tętniczym w czasie ciąży: badanie kohortowe. *Environ. Res.* 2022, 215, 114284.
162. Preston, E.V.; Hivert, M.-F.; Fleisch, A.F.; Calafat, A.M.; Sagiv, S.K.; Perng, W.; Rifas-Shiman, S.L.; Chavarro, J.E.; Oken, E.; Zota, A.R.; i in. Stężenia substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w osoczu we wczesnej ciąży a zaburzenia nadciśnieniowe u kobiet w ciąży w kohorcie Project Viva. *Environ. Int.* 2022, 165, 107335.
163. Zahm, S.; Bonde, J.P.; Chiu, W.A.; Hoppin, J.; Kanno, J.; Abdallah, M.; Blystone, C.R.; Calkins, M.M.; Dong, G.H.; Dorman, D.C.; i in. Rakotwórczość kwasu perfluorooktanowego i kwasu perfluorooktanosulfonowego. *Lancet Oncol.* 2024, 2, 16.

164. Raport z Międzynarodowej Konferencji Badań i Rozwoju nad Dekontaminacją Agencji Ochrony Środowiska USA (EPA) z 2016 r. Dostępny online pod adresem: <https://www.epa.gov/laws-regulations/regulations> (dostęp: 7 listopada 2017 r.).
165. Zheng, J.; Liu, S.; Yang, J.; Zheng, S.; Sun, B. Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) a nowotwory: metodologie wykrywania, spostrzeżenia epidemiologiczne, potencjalne mechanizmy rakotwórcze i perspektywy na przyszłość. *Sci. Total Environ.* 2024, 953, 176158.
166. Liu, Y.; Lin, N.; Dai, C.; Xu, J.; Zhang, Y.; Xu, M.; Wang, F.; Li, Y.; Chen, D. Występowanie i rozmieszczenie substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w ludzkich wątrobach objętych procesem nowotworowym. *Environ. Res.* 2021, 202, 111775. Rhee, J.; Barry, K.H.; Huang, W.-Y.; Sampson, J.N.; Hofmann, J.N.; Silverman, D.T.; Calafat, A.M.; Botelho, J.C.; Kato, K.; Purdue, M.P.; i in. Prospektywne zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne stężeń substancji per- i polifluoroalkilowych w surowicy a ryzyko agresywnego raka prostaty. *Environ. Res.* 2023, 228, 115718.
167. Cui, J.; Shi, J.; Gao, X.; He, L.; Huang, H.; Zhao, G.; Wu, G.; Yu, T.; An, Q.; Mai, L.; i in. Powiązania między ekspozycją na mieszaninę substancji per- i polifluoroalkilowych a liczbą węzłów chłonnych u pacjentów z rakiem jelita grubego. *Environ. Res.* 2024, 240, 117529.
168. Dou, Q.; Bai, Y.; Li, Y.; Zheng, S.; Wang, M.; Wang, Z.; Sun, J.; Zhang, D.; Yin, C.; Ma, L.; i in. Ekspozycja na substancje perfluoroalkilowe a ryzyko raka piersi: zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne w kohorcie Jinchang. *Environ. Res.* 2024, 262, 119909.
169. Tateo, V.; Thompson, Z.J.; Gilbert, S.M.; Cortessis, V.K.; Daneshmand, S.; Masterson, T.A.; Feldman, D.R.; Pierorazio, P.M.; Prakash, G.; Heidenreich, A.; i in. Epidemiologia i czynniki ryzyka raka jądra: przegląd systematyczny. *Eur. Urol.* 2025, 87, 427–441.
170. Huang, S.-N.; Hu, Y.-H.; Xu, T.-T.; Luan, Y.-L.; Zeng, L.-X.; Zhang, Z.-F.; Guo, Y. Ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe u pacjentów z rakiem płuc oraz ich powiązania z klinicznymi wskaźnikami zdrowotnymi. *Environ. Pollut.* 2024, 350, 123995.
171. Hanvoravongchai, J.; Laochindawat, M.; Kimura, Y.; Mise, N.; Ichihara, S. Kliniczne, histologiczne, molekularne i toksykokinetyczne skutki nerkowe ekspozycji na substancje per-/polifluoroalkilowe (PFAS): przegląd systematyczny i metaanaliza. *Chemosphere* 2024, 368, 143745.
172. Chen, Z.; Wei, W.; Hu, Y.; Niu, Q.; Yan, Y. Powiązania między współwystępującą ekspozycją na substancje per- i polifluoroalkilowe a chorobami metabolicznymi: mediacyjna rola stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. *Sci. Total Environ.* 2024, 953, 176187.
173. Averina, M.; Brox, J.; Huber, S.; Furberg, A.-S. Ekspozycja na substancje perfluoroalkilowe (PFAS) a dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i otyłość u młodzieży. Badanie Fit Futures. *Environ. Res.* 2021, 195, 110740.

174. Geiger, S.D.; Yao, P.; Vaughn, M.G.; Qian, Z. Ekspozycja na PFAS a nadwaga/otyłość wśród dzieci w reprezentatywnej próbie ogólnokrajowej. *Chemosphere* 2021, 268, 128852.
175. Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych DSM-5, wydanie 5; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 2013.
176. Liew, Z.; Ritz, B.; von Ehrenstein, O.S.; Bech, B.H.; Nohr, E.A.; Fei, C.; Bossi, R.; Henriksen, T.B.; Bonefeld-Jørgensen, E.C.; Olsen, J. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) oraz autyzm dziecięcy w powiązaniu z prenatalną ekspozycją na substancje perfluoroalkilowe: zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne w Duńskiej Narodowej Kohorcie Urodzeniowej. *Environ. Health Perspect.* 2015, 123, 367.
177. Lyall, K.; Yau, V.M.; Hansen, R.; Kharrazi, M.; Yoshida, C.K.; Calafat, A.M.; Windham, G.; Croen, L.A. Stężenia substancji per- i polifluoroalkilowych w prenatalnej surowicy matki w powiązaniu z zaburzeniami ze spektrum autyzmu i niepełnosprawnością intelektualną. *Environ. Health Persp.* 2018, 126, 017001.
178. Long, M.; Ghisari, M.; Kjeldsen, L.; Wielsøe, M.; Nørgaard-Pedersen, B.; Mortensen, E.L.; Abdallah, M.W.; Bonefeld-Jørgensen, E.C. Zaburzenia ze spektrum autyzmu, związki endokrynnie czynne i metale ciężkie w płynie owodniowym: badanie kliniczno-kontrolne. *Mol. Autism* 2019, 10, 1.
179. Skogheim, T.S.; Weyde, K.V.F.; Aase, H.; Engel, S.M.; Sur'en, P.; Øie, M.G.; Biele, G.; Reichborn-Kjennerud, T.; Brantsæter, A.L.; Haug, L.S.; i in. Prenatalna ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) a powiązania z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi oraz zaburzeniami ze spektrum autyzmu u dzieci. *Environ. Res.* 2021, 202, 111692.
180. Oh, J.; Bennett, D.H.; Calafat, A.M.; Tancredi, D.; Roa, D.L.; Schmidt, R.J.; Hertz-Picciotto, I.; Shin, H.-M. Prenatalna ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe w powiązaniu z zaburzeniami ze spektrum autyzmu w badaniu MARBLES. *Environ. Int.* 2021, 147, 106328.
181. Chen, Z.; Yang, T.; Zhou, R.; Yang, C.; Huang, Q.; Cheng, S. Wpływ ekspozycji na chemikalia polifluoroalkilowe i lotne związki organiczne na czynność płuc u dorosłych Amerykanów. *Environ. Pollut.* 2024, 363, 125152.
182. Rafiee, A.; Faridi, S.; Sly, P.D.; Stone, L.; Kennedy, L.P.; Mahabee-Gittens, E.M. Astma i pogorszenie czynności płuc u dzieci narażonych na substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS): zaktualizowana metaanaliza ujawniająca luki badawcze. *Environ. Res.* 2024, 262, 119827.
183. Kung, Y.-P.; Lin, C.-C.; Chen, M.-H.; Tsai, M.-S.; Hsieh, W.-S.; Chen, P.-C. Ekspozycja wewnątrzmaciczna na substancje per- i polifluoroalkilowe może szkodzić rozwojowi czynności płuc u dzieci. *Environ. Res.* 2021, 192, 110178.
184. Liang, L.-X.; Dong, P.; Zhou, Y.; Zhang, L.; Qian, Z.; Geiger, S.D.; Bingheim, E.; Tang, X.; Wu, Y.; Lv, J.; i inni. Wspólne skutki alternatyw per- i polifluoroalkilowych substancji oraz

- metali ciężkich na zdrowie nerek: badanie populacyjne oparte na społeczności w Chinach. *Okolica. Res.* **2023**, *219*, 115057.
185. Niu, Z.; Duan, Z.; He, W.; Chen, T.; Tang, H.; Du, S.; Sun, J.; Chen, H.; Hu, Y.; Iijima, Y.; i inni. Spadek funkcji nerek wpływa na działanie substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) na poziom kwasu moczowego oraz ryzyko hiperurycemii. *J. Hazard. Mat.* **2024**, *471*, 134312.
186. Dunder, L.; Salihović, S.; Varotsis, G.; Lind, P.M.; Elmståhl, S.; Lind, L. Poziomy substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w osoczu oraz choroby sercowo-naczyniowe—Wyniki dwóch niezależnych kohort populacyjnych oraz metaanalizy. *Otoczenie. Int.* **2023**, *181*, 108250.
187. Dunder, L.; Salihović, S.; Lind, P.M.; Elmståhl, S.; Lind, L. Poziomy substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w osoczu wiążą się ze zmianami białek wcześniej powiązanymi ze stanem zapalnym, metabolizmem i chorobami sercowo-naczyniowymi. *Otoczenie. Int.* **2023**, *177*, 107979.
188. Buckley, J.P.; Zhou, J.; Marquess, K.M.; Lanphear, B.P.; Cecil, K.M.; Chen, A.; Sears, C.G.; Xu, Y.; Yolton, K.; Kalkwarf, H.J.; i inni. Substancje per- i polifluoroalkilowe oraz zawartość minerałów kostnych we wczesnym okresie dojrzewania: modyfikacja poprzez dietę i aktywność fizyczną. *Okolica. Res.* **2024**, *252*, 118872.
189. Zhou, Y.; Li, O.; Wang, P.; Li, J.; Zhao, W.; Zhang, L.; Wang, H.; Chenga, Y.; Shi, H.; Li, J.; i inni. Powiązania między ekspozycją na PFAS prenatalne a wczesnym rozwojem neurologicznym dzieci: dowody z kohorty par matek i dzieci w Szanghaju. *Otoczenie. Int.* **2023**, *173*, 107850.
190. Goodman, C.V.; Till, C.; Green, R.; El-Sabbagh, sędzia Arbuckle, T.Y.; Hornung, R.; Lanphear, B.; Seguin, J.R.; Booij, L.; Fisher, M.; i inni. Prenatalna ekspozycja na starsze PFAS i neurorozwój u dzieci w wieku przedszkolnym w Kanadzie: kohorta MIREC. *Neurotoksykol. Teratol.* **2023**, *98*, 107181.
191. Vilhelmsson, A.; Rylander, L.; Jöud, A.; Lindh, C.H.; Mattsson, K.; Liew, Z.; Guo, P.; Ritz, B.; Källén, K.; Thacher, J.D. Ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe we wczesnej ciąży oraz ryzyko porażenia mózgowego u dzieci. *Nauka ścisła. Całkowite środowisko.* **2023**, *899*, 165622.
192. Liew, Z.; Ritz, B.; Bonefeld-Jørgensen, E.C.; Henriksen, TB; Nohr, E.A.; Bech, B.H.; Fei, C.; Bossi, R.; von Ehrenstein, O.S.; Streja, E.; i in. Ekspozycja prenatalna na substancje perfluoroalkilowe i ryzyko wrodzonego porażenia mózgowego u dzieci. *Am. J. Epidemiol.* **2014**, *180*, 574.