

dr KRYSZYNA SITAREK
dr hab. WIESŁAW SZYMCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Buta-1,3-dien

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 4,4 mg/m³

NDSch: -

NDSP: -

DSB: 2,5 mg/l 1,2-dihydroksy-4-(N-acetylocysteinył)-
-butanu w moczu mierzone na zakończenie zmiany
roboczej

2,5 pmol/gHb - addukty hemoglobiny N-1 i N-2-
-(hydroksybutenyl)-walina we krwi

Rakotw. Kat. 1. - substancja o udowodnionym działa-
niu rakotwórczym dla człowieka

Muta. Kat. 2. - substancja, która jest rozpatrywana jako
mutagenna dla człowieka

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.09.2007

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.03.2008

Słowa kluczowe: buta-1,3-dien, narażenie zawodowe, NDS, DSB.

Key words: buta-1,3-diene, occupational exposure, TWA, BEI.

Buta-1,3-dien w temperaturze pokojowej jest gazem stosowanym do produkcji żywic termoplastycznych elastomerów kauczuku i lateksu, gdyż ten wchłania się głównie w układzie oddechowym, a następnie jest metabolizowany do monoepoksydu 1,2-epoksy-3-butenu i diepoksydu 1,2,3,4-diepoksybutanu, a po sprzężeniu z glutationem wydalany z moczem. Z danych Centralnego Rejestru o Narażeniu na Substancje o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Łodzi wynika, że w 2005 r. liczba narażonych na ten związek w Polsce wynosiła około 300 osób i dodatkowo około 520 narażonych na substancje ropopochodne, których działanie rakotwórcze jest uzależnione od buta-1,3-dien. Buta-1,3-dien o małych stężeniach jest łagodnym czynnikiem narkotycznym dla ludzi, natomiast u zawodowo narażonych na ten związek stwierdzano objawy jego działania drażniącego na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych. Według danych stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2007 r. nie zanotowano w przemyśle

* Wartości normatywne buta-1,3-dien są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Metoda oznaczania stężenia buta-1,3-dien w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-84/Z-04014.02, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2009, nr 1(59).

polskim narażenia pracowników na buta-1,3-dien o stężeniu 10 mg/m³, czyli przekraczającym obowiązującą wartość NDS (dane niepublikowane, Główny Inspektor Sanitarny 2007).

Buta-1,3-dien jest substancją o niewielkiej toksyczności ostrej dla zwierząt (wartość LC₅₀ dla szczurów wynosi 270 000 mg/m³). Substancja ta jest mutagenna i genotoksyczna, może powodować uszkodzenia materiału genetycznego komórek somatycznych i komórek płciowych. Wykazano, że buta-1,3-dien jest czynnikiem rakotwórczym dla myszy B6C3F₁ i szczurów. Istnieją również dowody wskazujące, że narażenie zawodowe na buta-1,3-dien jest związane z ryzykiem nowotworów układu limfohematopoetycznego. Według klasyfikacji IARC buta-1,3-dien jest zaliczany do grupy 2A, czyli czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi, a wg klasyfikacji ACGIH do grupy A2, czyli substancji podejrzanych o działanie rakotwórcze dla ludzi. W Polsce buta-1,3-dien jest zaklasyfikowany do Kat. 1. czynników rakotwórczych i do Kat. 2. czynników mutagennych.

Buta-1,3-dien nie powoduje zaburzeń płodności, a jego działanie teratogenne ujawniło się tylko wówczas, gdy zastosowane dawki były toksyczne dla matek.

Eksperti ACGIH (2006) zalecają przyjęcie biologicznych wskaźników 8-godzinnego narażenia zawodowego na buta-1,3-dien o stężeniu 4,42 mg/m³. Wskaźnikami tymi są: 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocysteinył)-butan w moczu i addukty hemoglobiny *N*-1 i *N*-2-(hydroksybutenyl)-walina we krwi. Narażenie powyższe odzwierciedla stężenie 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocysteinył)-butanu równe 2,5 mg/l mierzone na zakończenie zmiany roboczej, a narażenie w okresie ostatnich 120 dni pokazuje stężenie mieszaniny adduktów na poziomie 2,5 pmol/gHb.

Na podstawie oceny ryzyka wystąpienia nowotworów układu limfohematopoetycznego proponuje się przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) buta-1,3-dieniu w powietrzu środowiska pracy na poziomie 4,4 mg/m³ oraz następujące wskaźniki dopuszczalnego narażenia w materiale biologicznym (DSB):

- 2,5 mg/l 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocysteinył)-butanu w moczu mierzone na zakończenie zmiany roboczej
- 2,5 pmol/gHb – addukty hemoglobiny *N*-1 i *N*-2-(hydroksybutenyl)-walina we krwi obrazujące narażenie w okresie ostatnich 120 dni.

Nie znaleziono podstaw do wyznaczania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) buta-1,3-dieniu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka buta-1,3-dieniu (ACGIH 2006; NTP 1993; ECETOC 2000):

- | | |
|----------------------|--|
| - nazwa chemiczna | buta-1,3-dien |
| - wzór sumaryczny | C ₄ H ₆ |
| - wzór strukturalny | H ₂ C = CH – CH = CH ₂ |
| - nazwa CAS | 1,3-butadiene |
| - numer CAS | 106-99-0 |
| - numer EINECS | 203-450-8 |
| - numer indeksowy EC | 601-013-00-X |
| - synonimy: | biethylene, divinyl, erythrene, pyrrolylene, vinylethylene, buta-1,3-diene i α,γ -butadiene. |

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne buta-1,3-dienu (ACGIH 2006; ECETOC 2000):

– postać i wygląd	w temperaturze pokojowej bezbarwny, łatwopalny gaz o zapachu podobnym do benzyny
– masa cząsteczkowa	54,09
– temperatura wrzenia	-4,4 °C
– temperatura topnienia	-108,9 °C
– temperatura zapłonu	-76 °C
– gęstość właściwa (ciecz)	0,65 g/cm ³ w temp. -6 °C
– względna gęstość par	1,9 (powietrze = 1)
– prężność par	248 kPa w temp. 20 °C
– granice stężeń wybuchowych:	
- górna	od 11,5%
- dolna	od 2% objętości powietrza
– rozpuszczalność:	słabo rozpuszczalny w wodzie (0,05 g/100 g wody) oraz w alkoholu etylowym i metylowym, dobrze rozpuszczalny w eterze, benzenie i dimetyloformamidzie
– próg wyczuwania zapachu	2,2 ÷ 3,5 mg/m ³ (1 ÷ 1,6 ppm)
– współczynniki przeliczeniowe	1 ppm ≈ 2,21 mg/m ³ i 1 mg/m ³ ≈ 0,45 ppm.

Buta-1,3-dien jest substancją bardzo reaktywną, szybko polimeryzującą zwłaszcza w obecności tlenu.

Zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzU Unii Europejskiej z dnia 31.12.2008 r. – L 353) klasyfikacja buta-1,3-dienu jest następująca:

F+; R12 – substancja skrajnie łatwopalna

Rakotw. Kat. 1. – substancje o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka

R45 – może powodować raka

Muta. Kat. 2. – substancje, które rozpatruje się jako mutagenne dla człowieka

R46 – może powodować dziedziczne wady genetyczne.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Buta-1,3-dien otrzymuje się na drodze krakingu benzyny i frakcji olejowych, katalizycznej dehydrogenacji n-buteny i n-butanu oraz oksydatywnej dehydrogenacji n-butanu (ACGIH 2006; ECETOC 2000).

Buta-1,3-dien jest związkiem chemicznym produkowanym w Europie na znaczną skalę w ilości przekraczającej milion ton rocznie (SCOEL 2006)

Buta-1,3-dien jest stosowany do produkcji żywic termoplastycznych, elastomerów, głównie kauczuku styrenowo-butadienowego, polibutadienowego, lateksu styrenowo-butadienowego, kauczuku nitrylowego, żywicy akrylonitrylo-styreno-butadienowej, żywicy metakrylanometylo-butadieno-styrenowej, nitrylu kwasu adypinowe-

go (prekursora nylonu). Buta-1,3-dien jest także surowcem do produkcji wielu związków chemicznych, np.: izoprenu, 1,4-heksadienu i 1,5-cyklooktadienu (ACGIH 2006).

Zgodnie z danymi Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, rejestrowanymi w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, buta-1,3-dien był stosowany w 2005 r. w dziesięciu zakładach pracy w pięciu województwach. Były to zakłady przemysłu chemicznego, gumowego, tworzyw sztucznych i instytuty naukowe. Łączna liczba narażonych wynosiła 293 osoby, w tym 58 kobiet. Dodatkowo zgłoszono narażenie na substancje ropopochodne, których działanie rakotwórcze jest uzależnione od buta-1,3-dieniu w pięciu zakładach pracy, w których liczba narażonych wynosiła 402 mężczyzn i 120 kobiet (*Konieczko* i in. 2006).

W 13 państwach europejskich narażenie indywidualne na buta-1,3-dien obecny w benzynie w latach 1984-1985 było niewielkie. Średnie stężenia tego związku w środowisku pracy nie przekraczały $6,6 \text{ mg/m}^3$ (zakres $0 \div 32,3 \text{ mg/m}^3$). Od 1984 r. średnie stężenia ważone dla 8-godzinnego czasu pracy w rafineriach ropy naftowej i przemyśle petrochemicznym wahały się w zakresie $0,24 \div 64,1 \text{ mg/m}^3$. W 1985 r. stężenia tego związku w strefie oddychania pracowników zatrudnionych przy produkcji monomeru buta-1,3-dieniu na różnych stanowiskach pracy, wyrażone średnią arytmetyczną lub średnią geometryczną, wynosiły odpowiednio $1 \div 277,4 \text{ mg/m}^3$ lub $0,2 \div 16,5 \text{ mg/m}^3$. W pięciu amerykańskich fabrykach produkujących polimery i pochodne na bazie buta-1,3-dieniu w 1976 i 1979 r. stężenia wahały się odpowiednio w zakresie $0,49 \div 129,6 \text{ mg/m}^3$ i $0,18 \div 44,3 \text{ mg/m}^3$ (*Fajen* i in. 1990; IARC 1992).

Stężenie buta-1,3-dieniu w pomieszczeniach mieszkalnych palaczy papierosów mogą sięgać $10 \div 20 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ (*Brunnemann* i in. 1990; IARC 1992). Boczny strumień dymu papierosowego zawiera $205 \div 361 \text{ }\mu\text{g}$ buta-1,3-dieniu/papieros, podczas gdy główny strumień dymu – $16 \div 75 \text{ }\mu\text{g}$ /papieros tego związku.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Buta-1,3-dien o małych stężeniach jest łagodnym środkiem narkotycznym dla ludzi i może powodować uczucie senności. Buta-1,3-dien o dużych stężeniach, występujących np. podczas awarii urządzeń, działał narkotycznie, prowadząc do paraliżu funkcji układu oddechowego i śmierci. Pierwsze objawy narażenia ludzi na buta-1,3-dien o małych stężeniach to: barwne wizje, nudności, suchość w ustach, gardle, nosie, a następnie znużenie, ból i zawroty głowy, obniżenie tętna i ciśnienia krwi oraz utrata przytomności (*Toxicological...* 1992).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Narażeni zawodowo na buta-1,3-dien zgłaszali podrażnienie oczu i trudności w odczytywaniu skali urządzenia pomiarowego po $6 \div 7 \text{ h}$ pracy w narażeniu na ten związek o stężeniu 4400 lub 8800 mg/m^3 (*Carpenter* i in. 1944). Pracownicy narażeni na buta-1,3-dien przy produkcji syntetycznej gumy skarżyli się na podrażnienie oczu, gardła oraz górnych i dolnych dróg oddechowych. Niektórzy z nich mieli ponadto kaszel, zwiększoną męczliwość i senność. Wszystkie te objawy ustępowały po zaprzestaniu narażenia na buta-

-1,3-dien. Nie mierzono stężeń buta-1,3-dienu w powietrzu środowiska pracy (Wilson 1944).

Badania epidemiologiczne

Wyniki dostępnych badań epidemiologicznych populacji narażanych zawodowo na buta-1,3-dien przedstawiono w rozdziale: „Działanie rakotwórcze na ludzi”.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Buta-1,3-dien należy do substancji o niewielkiej toksyczności ostrej dla zwierząt laboratoryjnych. Medialne stężenie śmiertelne LC_{50} buta-1,3-dienu dla szczurów wynosi około $270\ 000\ \text{mg/m}^3$, a dla myszy $285\ 000\ \text{mg/m}^3$ (ACGIH 2006)

U myszy narażanych na buta-1,3-dien o stężeniu $440\ 000\ \text{mg/m}^3$ przez $6 \div 12$ min obserwowano początkowo pobudzenie, a następnie stan narkozy. Natomiast narażenie myszy na związek o stężeniu $330\ 000\ \text{mg/m}^3$ prowadziło do lekkiej narkozy, a o stężeniu $220\ 000\ \text{mg/m}^3$ nie wywoływało żadnych skutków toksycznych u narażanych myszy. Narażenie inhalacyjne królików na buta-1,3-dien o stężeniu $550\ 000\ \text{mg/m}^3$ spowodowało po 2 min stan płytkiej narkozy, po $8 \div 10$ min głęboką narkozę, a po $25 \div 35$ min padnięcie zwierząt (ACGIH 2006).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie samców myszy B6C3F₁ przez 6 h dziennie na buta-1,3-dien o stężeniu $2750\ \text{mg/m}^3$ 5 dni w tygodniu przez 6 lub 12 tygodni nie wywierało działania immunotoksycznego (Thurmond i in. 1986)

Nie stwierdzono zwiększonej liczby padnięć zwierząt, zaburzeń parametrów hematologicznych i biochemicznych, zmian patomorfologicznych ani zaburzeń czynności neuromięśniowej u samic i samców szczurów narażanych na buta-1,3-dien o stężeniach: 2200; 4400; 8800 lub $17\ 600\ \text{mg/m}^3$ 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 13 tygodni (Crouch i in. 1979; Bevan i in. 1996).

U samców myszy B6C3F₁ i NIH Swiss, które narażano inhalacyjnie na buta-1,3-dien o stężeniu 2200 lub $2750\ \text{mg/m}^3$ przez 31 tygodni, stwierdzono mniejszą liczbę erytrocytów, mniejsze stężenie hemoglobiny i mniejszą wartość hematokrytu oraz większą średnią objętość erytrocytów. Wymienione zmiany hematologiczne były związane z anemią megaloblastyczną i zmianami w szpiku kostnym (Irons i in. 1986a; 1986b; Liederman i in. 1986; Bevan i in. 1996).

Nie stwierdzono zmian hematologicznych ani zmian biochemicznych we krwi szczurów narażanych na buta-1,3-dien o stężeniach 2200 lub $17\ 600\ \text{mg/m}^3$ przez $105 \div 111$ tygodni. U samców narażanych na związek o większym stężeniu stwierdzono natomiast nerczycę (Owen i in. 1987).

Trzy grupy zwierząt narażano 8 miesięcy na buta-1,3-dien o stężeniach: 1320; 5100 lub $14\ 750\ \text{mg/m}^3$ przez 7,5 h dziennie 6 dni w tygodniu. Każda z czterech grup (grupa kontrolna i trzy grupy narażane) składała się z: 24 szczurów, 12 świnek morskich, 4 królików i psa. U zwierząt narażanych na buta-1,3-dien o największym stężeniu

niu obserwowano mniejszy przyrost masy ciała i niewielkie, przemijające zmiany degeneracyjne w wątrobie. Nie stwierdzono zmian parametrów hematologicznych ani też żadnych zmian patologicznych narządów wewnętrznych zwierząt: nadnerczy, serca, nerek, trzustki, śledziony, jąder, jajników i mięśni szkieletowych (*Carpenter* i in. 1944).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Właściwości mutagenne i genotoksyczne buta-1,3-dienu badano zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Wykazano, że związek ten powoduje wzrost częstości rewersji mutacji w komórkach bakterii *Salmonella* Typhimurium TA1530 i TA1535 w obecności frakcji metabolicznej S9 (*de Meester* i in. 1980; *Arce* i in. 1990; NTP 1993; *Araki* i in. 1994). Nie wykazano natomiast aktywności mutagennej tego związku w testach z użyciem szczepów *Salmonella* Typhimurium TA97, TA98 i TA100 z frakcją i bez frakcji S9 (*Arce* i in. 1990; NTP 1993).

Alkoholowe roztwory buta-1,3-dienu indukowały wzrost częstości wymian chromatyd siostrzanych w hodowlach limfocytów ludzkich i hodowlach komórek jajnika chomika chińskiego (*Sąsiadek* i in. 1991a; 1991b), podczas gdy w komórkach wyizolowanych z płuc ssaków (szczura, myszy i człowieka) poddanych narażeniu w warunkach *in vitro* na gazowy buta-1,3-dien nie wykazano takich zmian (*Arce* i in. 1990; *Wallis* i in. 1995).

Wyniki badania mutagenności buta-1,3-dienu w teście z użyciem hodowli komórek chłoniaka myszy nie są jednoznaczne. Stwierdzono bowiem wzrost częstości mutacji w *locus tk*. w badaniu, w którym zastosowano testowany związek o stężeniach 442 400 lub 1 796 600 mg/m³ oraz frakcję S9 (*Sernau* i in. 1986). Nie stwierdzono natomiast skutku mutagennego w badaniu, w którym stężenie buta-1,3-dienu wynosiło 663 600 mg/m³ (NTP 1993).

Buta-1,3-dien powoduje aberracje chromosomowe i wzrost częstości wymian chromatyd siostrzanych (SCE) w komórkach szpiku kostnego myszy szczepów Swiss i/lub B6C3F₁ (*Irons* i in. 1987; *Tice* i in. 1987; NTP 1993). Genotoksyczne działanie tego związku ujawniono także w teście mikrojądrowym w komórkach krwi, szpiku kostnego i śledziony myszy różnych szczepów, natomiast tego działania nie stwierdzono w komórkach somatycznych szczurów (*Tice* i in. 1987; *Arce* i in. 1990; *Choy* i in. 1986; *Shelby* 1990; *Przygoda* i in. 1993; NTP 1993; *Stephanou* i in. 1998). Na genotoksyczne działanie tego związku wskazywały także wyniki testu nieplanowej syntezy DNA w komórkach wątroby myszy B6C3F₁, podczas gdy nie stwierdzono tego skutku w komórkach wątroby szczurów Sprague-Dawley (*Vincent* i in. 1986). Pozytywne były także wyniki testu uszkodzeń DNA – pęknięć pojedynczych nici DNA w komórkach wątroby, płuc i jąder myszy i szczurów (*Vangala* i in. 1993; *Wallis* i in. 1995; *Anderson* i in. 1997). Buta-1,3-dien indukuje mutacje nie tylko w komórkach somatycznych, lecz także w komórkach płciowych ssaków. Ujawniono, że trwające 5 dni narażenie na ten związek o stężeniach około 1100 mg/m³ lub 4 tygodnie o stężeniu 144 mg/m³ powoduje wzrost częstości dominujących mutacji letalnych w komórkach płciowych samców myszy szczepów CD-1 i 102/E1x3H/E1, natomiast nie wywiera takiego działania w komórkach płciowych samców szczurów Sprague-Dawley oraz samców myszy narażanych na związek o stężeniu 13 800 mg/m³, ale tylko przez 6 h (*Morrissey* i in. 1990; *Adler* i in. 1994; 1998; *Brinkworth* i in. 1998). Różne wyniki testów dominujących mu-

tacji letalnych są związane prawdopodobnie z tym, w jakim czasie po narażeniu na buta-1,3-dien zwierzęta kojarzono, a co za tym idzie, w jakiej fazie dojrzałości były komórki płciowe w okresie narażenia.

Ujawniono, że krótkotrwałe narażenie na buta-1,3-dien o stężeniach 1100 lub 2880 mg/m³ indukuje dziedziczne translokacje chromosomowe u myszy (Adler i in. 1995; 1998). Stwierdzono także takie skutki działania genotoksycznego buta-1,3-dieniu, jak np.: aberracje chromosomowe w komórkach zygot myszy, uszkodzenia DNA, wzrost częstości mikrojąder w spermatydach i uszkodzenia główek plemników myszy (Morrissey i in. 1990; Xiao, Tates 1995; Brinkworth i in. 1998; Pacchierotti i in. 1998; Tommasi i in. 1998).

Należy stwierdzić, że buta-1,3-dien jest substancją mutagenną i genotoksyczną oraz może powodować zmiany materiału genetycznego zarówno w komórkach somatycznych, jak i w komórkach płciowych. Wyniki działania genotoksycznego buta-1,3-dieniu ujawniano częściej w wielu szczepach myszy niż szczurów.

Genotoksyczność buta-1,3-dieniu oceniano także w badaniach *in vitro*, wykorzystując materiał biologiczny, np. limfocyty krwi obwodowej pobranej od osób narażonych zawodowo na ten związek przy produkcji: buta-1,3-dieniu, gumy styrenowo-butadienowej lub polibutadienowej. Wykazano, że aktywność genotoksyczna (wzrost częstości wymian chromatyd siostrzanych lub mikrojąder) jednego z metabolitów buta-1,3-dieniu – diepoksybutanu (DEB), zależy w znacznym stopniu od obecności lub braku genu GSTT1 kodującego białko GSTO (Kelsey i in. 1995; Norppa i in. 1995; Landi i in. 1996; Pelin i in. 1996; Vlachodimitropoulos i in. 1997). Podobną zależność stwierdzono w odniesieniu do innego metabolitu, mianowicie – epoksybutenu (EB), którego aktywność genotoksyczna (wzrost częstości SCE) zależy od genotypu GSTM1 (Uuskula i in. 1995).

W niektórych badaniach przeprowadzonych wśród czeskich i portugalskich robotników zatrudnionych przy produkcji buta-1,3-dieniu nie stwierdzano wzrostu częstości mikrojąder, SCE i aberracji chromosomowych (Sorsa i in. 1996b), w innych zaś obserwowano wzrost częstości SCE i aberracji chromosomowych (Tates i in. 1996). Uwzględnienie genotypu badanych wyjaśniało te pozorne rozbieżności. Wzrost częstości aberracji chromosomowych stwierdzono bowiem tylko u osób z deficytem genu GSTT1 (Sorsa i in. 1996a).

Buta-1,3-dien tworzy addukty z DNA wątroby i płuc myszy oraz szczurów (Kreiling i in. 1986; Sorsa i in. 1996b; Koivisto i in. 1997; 1998; Tretyakova i in. 1998).

W moczu pracowników narażonych na buta-1,3-dien stwierdzono addukty z DNA (Peltonen i in. 1993), a ich analiza chemiczna wykazała, że były one takie same jak addukty wykryte w wątrobie myszy i szczurów narażanych na buta-1,3-dien.

Działanie mutagenne metabolitów buta-1,3-dieniu

1,2-Epoksy-3-buten (EB) reaguje z DNA, dając dwa główne produkty alkilacji – 7-(2-hydroksy-3-buten-1-yl)-guaninę i 7-(1-hydroksy-3-buten-2-yl)guaninę (Citti i in. 1984). 1,2-Epoksy-3-buten indukuje mutacje punktowe u *Salmonella Typhimurium* TA1530, TA1535 i TA100 oraz u *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* (Duvenger i in. 1981; deMeester i in. 1982; EPA 1985). EB nie indukuje nieplanowej syntezy DNA w hepa-

tocytach szczura lub myszy, ale powoduje wzrost częstości SCE w hodowli komórek CHO i ludzkich limfocytów (Arce i in. 1990; Sasiadek i in. 1991a; 1991b), a także indukuje SCE i aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego myszy w warunkach in vivo (Sharief i in. 1986).

1,2,3,4-Diepoksybutan (DBE) powoduje powstawanie międzyciniowych, poprzecznych wiązań DNA w wyniku reakcji z azotem N7 guaniny (Lawley i in. 1967). Metabolit ten wywierał działanie mutagenne u *S. Typhimurium*, *K. pneumoniae* i drożdży *Saccharomyces cerevisiae* oraz *Neurospora crassa* (EPA 1985; Wade i in. 1979). DEB indukował SCE w hodowli komórek CHO oraz mutacje w komórkach L5178Y chłoniaka myszy na locus *tk* (McGregor i in. 1988; Sasiadek i in. 1991b). Indukował również SCE w hodowlach limfocytów ludzkich pochodzących od zdrowych dawców i osób chorych na lite guzy nowotworowe (Portfirio i in. 1983; Sasiadek i in. 1991a). Metabolit ten indukował też SCE w komórkach szpiku kostnego i makrofagach pęcherzykowych od zdrowych myszy i po częściowej hepatektomii (Conner 1983).

Dwa główne metabolity buta-1,3-dienu (EB i DEB) są zdolne jako epoksydy do bezpośredniej alkilacji nukleoprotein i DNA oraz tworzenia adduktów. Szybkość tego procesu wykazuje różnice gatunkowe – jest on dwukrotnie większy u myszy B6C3F1 niż u szczurów Sprague-Dawley (Kreiling i in. 1986). Różnica ta ma także istotny wpływ na podatność komórek rozrodczych i somatycznych na mutagenne działanie buta-1,3-dienu (Anderson i in. 1993; Melnic i in. 1990b; Owen i in. 1987).

Działanie rakotwórcze na ludzi

Analizę częstości nowotworów u ludzi narażonych na buta-1,3-dien oceniano, badając populacje zatrudnionych przy produkcji lub stosowaniu tego związku. Mimo że narażenie oceniano na podstawie skąpych informacji lub analizy danych historycznych, wiele wyników tych badań wskazuje na wyraźny związek między częstością zgonów z powodu białaczek a narażeniem na buta-1,3-dien u pracujących w zakładach produkujących gumę styrenowo-butadienową oraz na słabszy związek między częstością wystąpienia chłoniaków, a narażeniem podczas produkcji monomeru buta-1,3-dienu. W tabeli 1. przedstawiono ryzyko nowotworów układu limfohematopoetycznego u narażonych zawodowo na buta-1,3-dien.

Dokonano analizy zgonów w kohorcie liczącej 2795 pracowników zatrudnionych przy produkcji buta-1,3-dienu w Teksasie (Divine, Hartman 1966) i ujawniono wzrost częstości zgonów z powodu nowotworów układu limfohematopoetycznego – wartość współczynnika SMR = 147; 95-procentowy przedział ufności (CI) = 106 ÷ 198. Ponadto stwierdzono znaczny, aczkolwiek nieistotny statystycznie (oparty na 9 przypadkach), wzrost liczby zgonów z powodu mięsaka limfatycznego i siateczkowo-komórkowego (SMR = 191; 95% CI = 87 ÷ 364).

Tabela 1.

Ryzyko nowotworów układu limfohematopoetycznego u pracowników narażonych na buta-1,3-dien (cyt. za ECETOC 2000)

Kohorta	Wielkość kohorty	Liczba przypadków	Narażenie	Ryzyko (95% CI)	Uwagi	Piśmiennictwo
Białaczka						
Produkcja gumy styrenowo-butadienowej	15 649	48		SMR = 131 (97 ÷ 174)	trend rosnący RR (ryzyka względne), jeśli odnosi się go do styrenu	<i>Delzell i in.</i> 1995
		7	0 mg/m ³ · lat	RR = 1		
		14	> 0 ÷ 42 mg/m ³ · lat	RR = 1,4 (0,4 ÷ 4,8)		
		18	44 ÷ 219 mg/m ³ · lat	RR = 2,3 (0,7 ÷ 7,9)		
		7	221 ÷ 440 mg/m ³ · lat	RR = 2,6 (0,7 ÷ 10)		
Produkcja opon	6678 1482	17		SMR = 126	RR > 5 lat przy syntezie = 3,9 (99,9% CI = 2,6 ÷ 8) staż wskaźnik narażenia = 2,9 wskaźnik narażenia = 3,7	<i>McMichael i in.</i> 1974; 1976
				> 2 lat przy syntezie > 5 lat przy syntezie		
Produkcja buta-1,3-dieniu	2795 996 1874	13 3 11	małe	SMR = 113 (60 ÷ 193)	brak związku między jakościową oceną skumulowanego narażenia i ryzykiem białaczki	<i>Divine, Hartman</i> 1996
			zmiennie	SMR = 67 (13 ÷ 195)		
				SMR = 154 (77 ÷ 275)		
Produkcja buta-1,3-dieniu	364	2		SMR = 123 (15 ÷ 444)		<i>Ward i in.</i> 1995; 1996
Mięsak limfatyczny						
Produkcja gumy styrenowo-butadienowej	15 649	11 11		SMR = 80 (40 ÷ 144)	wskaźniki SMR rosną u pracowników remontowych (0 = 8; SMR = 192; 95% CI = 83 ÷ 379) i	<i>Delzell i in.</i> 1995

cd. tab. 1.

Kohorta	Wielkość kohorty	Liczba przypadków	Narażenie	Ryzyko (95% CI)	Uwagi	Piśmiennictwo
Produkcja buta-1,3-dieniu	2795	9		SMR = 191 (87 ÷ 364)	robotników (0 = 3; SMR = 123; 95% CI = 25 ÷ 359), ale nie w grupie pracowników produkcyjnych i laboratoryjnych	<i>Divine, Hartman</i> 1996
		0	tło		nie ujawniono zależności od stażu pracy,	
		2 7	niskie zmienne	SMR = 0 (0 ÷ 591) SMR = 109 (12 ÷ 395) SMR = 249 (100 ÷ 513)	(tylko dwa i jeden przypadek mięsaka w wyższych kategoriach narażenia)	
Produkcja buta-1,3-dieniu	364	4		SMR = 577	trend związany ze stażem pracy	<i>Ward i in.</i> 1995; 1996
		1	< 2 lata	SMR = 303		
		3	≥ 2 lat	SMR = 827 ($p < 0,05$)		

Nie stwierdzono zależności częstości zgonów od stażu pracy w narażeniu na buta-1,3-dien:

- staż pracy poniżej 5 lat, SMR = 261 i 6 przypadków
- staż pracy od 5 do 19 lat, SMR = 182 i 2 przypadki
- staż pracy 20 lub więcej lat, SMR = 79 i 1 przypadek.

Biorąc za podstawę jakościową ocenę narażenia, stwierdzono, że gdy kohortę podzielono, to współczynnik SMR dla mięsaka limfatycznego i siateczkowomórkowego był większy i wynosił 249 (95% CI = 100 ÷ 513) w grupie pracowników, których narażenie zaklasyfikowano jako zmienne. Liczba przypadków była jednak mała i tylko 1 z 7 przypadków dotyczył narażenia większego niż 10 lat. Stwierdzono również nieistotny wzrost umieralności z powodu białaczek w tej grupie – współczynnik SMR = 154; 95% CI = 77 ÷ 275 (na podstawie analizy 11 przypadków, z których 10 dotyczyło osób zatrudnionych krócej niż 10 lat). W całej kohorcie nie obserwowano jednak wzrostu częstości białaczek (SMR 113; 95% CI = 60 ÷ 193). Nie stwierdzono zależności między oszacowanym narażeniem skumulowanym i jakąkolwiek formą nowotworu układu limfohematopoetycznego (*Divine i in.* 1993).

Znaczny wzrost częstości zgonów obserwowano u mężczyzn zatrudnionych po raz pierwszy w czasie II wojny światowej – liczba obserwowanych przypadków zgonów wynosiła 7, SMR = 241 (CI = 97 ÷ 497). Stężenia buta-1,3-dienu na stanowiskach pracy były wówczas prawdopodobnie większe, ale danych na ten temat autorzy nie przedstawili (*Divine* i in. 1993).

Większą umieralność z powodu mięsaka limfatycznego i choroby Hodgkina, jak również z powodu białaczek (SMR = 165, 126) obserwowano w badaniu 6678 pracowników zakładu produkującego opony. Ujawniono ścisłą zależność między umieralnością z powodu białaczki limfatycznej i stażem pracy w zakładach, gdzie istotnym procesem produkcyjnym była synteza gumy styrenowo-butadienowej (wskaźnik narażenia 2,9 i 3,7 przy zatrudnieniu, odpowiednio poniżej 2 i 5 lat), (*McMichael* i in. 1974; 1976).

Analiza zgonów ujawniła istotnie większą umieralność z powodu mięsaka limfatycznego i siateczkowokomórkowego w małej kohorcie 364 pracowników zatrudnionych w fabryce produkującej buta-1,3-dien w Zachodniej Wirginii. Stwierdzono cztery przypadki zgonów (SMR 577; 95% CI = 157 ÷ 1480). Ryzyko zgonu było większe u pracujących 2 lata lub dłużej niż u pracujących poniżej 2 lat o odpowiednio SMR – 827 i 303. Nie ujawniono wzrostu umieralności z powodu białaczek lub aleukemii (2 przypadki obserwowane na 1,62 oczekiwane). Autorzy pracy nie dysponowali informacjami na temat wielkości narażenia członków kohorty (*Ward* i in. 1995; 1996).

Tylko w jednym badaniu pracowników zakładu produkującego monomer buta-1,3-dienu nie stwierdzono wzrostu częstości zgonów z powodu nowotworów układu limfohematopoetycznego, jednakże wielkość kohorty (614 osób) i czas jej obserwacji były niewystarczające do ujawnienia mniejszego niż 5-krotny wzrost ryzyka nowotworów tego układu (*Cowles* i in. 1994).

Analizując kohortę zatrudnionych przy produkcji syntetycznej gumy w Ameryce Północnej, przeprowadzono kilka badań epidemiologicznych. Pracowników narażano zarówno na buta-1,3-dien, jak i na styren oraz inne substancje. Najliczniejsza kohorta liczyła 15 649 pracowników z ośmiu zakładów produkujących gumę styrenowo-butadienową (*Delzell* i in. 1995).

Stosując analizę regresji, ujawniono, że umieralność z powodu białaczek wzrastała wraz ze wzrostem skumulowanego narażenia wyrażonego iloczynem stężenia buta-1,3-dienu i lat pracy. Względne ryzyko (RR) dla poszczególnych kategorii narażenia wynosiło:

- $0 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} - \text{RR} = 1$
- $0 \div 42 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} - \text{RR} = 1,4$
- $44 \div 219 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} - \text{RR} = 2,3$
- $221 \div 440 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} - \text{RR} = 2,6$
- $\geq 442 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} - \text{RR} = > 4,2$.

Autorzy badania (*Delzell* i in. 1995) uwzględniali także wpływ narażenia na styren lub benzen na częstość zgonów i uznali, że rosnący trend ryzyka zgonu, zależny od wzrostu skumulowanego narażenia na styren, był słabo zaznaczony, natomiast narażenie na benzen dotyczyło tylko kilku osób i było zbyt małe, aby można je było potraktować jako czynnik, który istotnie wpływał na wynik. Stosując analizę regresji, nie stwierdzono także zależności między skumulowanym narażeniem na buta-1,3-dien i chorobą Hodgkina. Opierając się na wynikach tego badania, autorzy stwierdzili, że istnieje zależność między narażeniem zawodowym w zakładzie produkującym gumę

styrenowo-butadientową a częstością białaczek. Ryzyko białaczek u narażonych na buta-1,3-dien lub łącznie buta-1,3-dien i styren wyraźnie wzrastało (*Delzell i in.* 1995).

Wyniki oszacowanego skumulowanego narażenia i częstości wyraźnie większych wielkości tego narażenia w sześciu zakładach skompletowano dla 97% pracowników. Stwierdzono wzrost umieralności z powodu białaczek (istotność na granicy znamienności). W kohorcie ocenianej łącznie ujawniono 48 przypadków białaczki u pracowników zatrudnionych 10 lub więcej lat (SMR = 131; 95% CI = 97 ÷ 174) i 29 przypadków białaczki u pracowników najemnych zatrudnionych 20 lat lub dłużej (SMR 201; 95% CI = 134 ÷ 288). Podobnie istotny wzrost umieralności z powodu białaczek obserwowano u pracowników „godzinowych”, których praca była związana z prawdopodobnym narażeniem na buta-1,3-dien. Liczba zgonów z powodu białaczek w tej grupie wynosiła 45 i dotyczyła pracowników czarnoskórych z dłuższym stażem, których czas pracy najemnej był dłuższy niż u pracowników o białej skórze (SMR = 143; 95% CI = 104 ÷ 191). Większa i zależna od stażu pracy była też umieralność z powodu białaczki w grupie pracowników zatrudnionych na godziny. Liczba zgonów z powodu białaczek uwzględniająca rodzaj pracy była istotnie większa w następujących grupach:

- zatrudnieni przy produkcji – 122 zgony, SMR = 159; 95% CI = 100 ÷ 241
- robotnicy czarnoskórzy – 16 zgonów, SMR = 195; 95% CI = 112 ÷ 317
- pracownicy laboratoriów – 12 zgonów, SMR = 462; 95% CI = 238 ÷ 806
- czarnoskórzy pracownicy z innych działów – 3 zgony, SMR 680; 95% CI = 137 ÷ 1986.

Nieistotny wzrost częstości zgonów obserwowano u konserwatorów urządzeń – 13 zgonów, SMR = 107; 95% CI = 57 ÷ 184 (*Delzell i in.* 1995).

Podobnie współczynniki SMR z powodu mięsaka limfatycznego były nieistotnie większe u konserwatorów urządzeń; 8 zgonów, SMR = 192, 95% CI = 83 ÷ 379 i u robotników – 3 zgony, SMR = 123; 95% CI = 25 ÷ 359. Nie stwierdzono natomiast większej umieralności z powodu mięsaka limfatycznego u pracowników produkcyjnych oraz pracowników laboratoriów. Analiza częstości zgonów z powodu białaczek w poszczególnych zakładach ujawniła nieistotny statystycznie wzrost częstości zgonów w większości zakładów (współczynniki SMR od 72 do 780). Liczba przypadków mięsaka limfatycznego była zbyt mała, aby możliwa była indywidualna ocena kohort z poszczególnych zakładów pod tym względem (*Delzell i in.* 1995)

W innym badaniu tej grupy autorów (*Delzell i in.* 1996) podjęto próbę lepszego zdefiniowania narażenia kohorty na „pikowe” stężenia buta-1,3-dien. Ujawniono, że ryzyko względne (RR) białaczek wzrasta wraz ze wzrostem średniej rocznej liczby stężeń „pikowych” w środowisku pracy. Ryzyko zgonu wynosiło: 1; 2,3 i 3,1, podczas gdy przy skumulowanym narażeniu na buta-1,3-dien ich wartości były następujące: 1; 1,1; 2; 2,4 i 4,6. Ryzyko białaczek wzrastało też ze wzrostem okresu narażenia w środowisku, gdzie narażenie definiowano jako „pikową” (RR – 1; 2,3 i 2,7) i w środowisku, w którym odnotowano większe współczynniki SMR w poprzedniej analizie (RR – 1; 1,9 i 3,1). Autorzy (*Delzell i in.* 1996) zauważyli, że niemożliwe jest odróżnienie wpływu różnych typów narażeń (pikowego i skumulowanego) na częstość występowania białaczek.

W badaniu kliniczno-kontrolnym *Matanoski i in.* (1997) oszacowali wielkość narażenia w okresie ostatnich 15 ÷ 20 lat przed badaniem, uzyskaną różnymi niezależnymi metodami opartymi na analizie wyników monitoringu narażenia prowadzonego przez *Delzell i in.* (1995). Analizowano częstość zgonów z powodu różnych form białaczek w gniazdowym badaniu kliniczno-kontrolnym 58 przypadków nowotworów ukła-

du limfohematopoetycznego w kohorcie pracowników 8 zakładów produkcji gumy styrenowo-butadienowej. Iloraz szans (OR) związany z narażeniem na buta-1,3-dien o stężeniu $2,2 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) był większy dla białaczek (26 przypadków; OR = 1,5 95% CI = 1,07 ÷ 2,1) i choroby Hodgkina (8 przypadków; OR = 1,73; 95% CI = 0,99 ÷ 3,02). Większy iloraz szans (OR) dla białaczek i mięsaka limfatycznego (ocenianych łącznie lub oddzielnie) oraz szpiczaka był związany z dodatkowym narażeniem na styren o stężeniu $4,2 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm). Umieralność z powodu białaczek była także zależna od skumulowanego narażenia na styren (*Matanoski i in.* 1997).

Oceniano zależność między narażeniem zawodowym na buta-1,3-dien, styren i dimetyloditiokarbamat a umieralnością z powodu białaczek u pracowników zatrudnionych przy syntezie gumy. Kohorta liczyła 13 130 mężczyzn pracujących co najmniej rok w latach 1943-1991 w jednym z sześciu zakładów objętych badaniem. Dane na temat zgonów z powodu białaczek pochodziły z aktów zgonów i rejestrów medycznych. Analizą regresji oceniono ryzyko względne (RR) u pracowników narażonych na każdą z ocenianych substancji chemicznych i porównano z danymi na temat pracowników nienarażonych. Częstość białaczek była pozytywnie skorelowana z narażeniem na buta-1,3-dien:

- 0 ppm · lata pracy – RR = 1
- 0 < 86 ppm · lata pracy – RR = 1,2
- 86,3 < 362,2 ppm · lata pracy – RR = 2
- > 362,2 ppm · lata pracy – RR = 3,8.

Statystycznie istotne było jedynie ryzyko względne dla grupy o największym narażeniu (*Delzell i in.* 2001)

W 2006 r. opublikowano uaktualnione wyniki analizy kohorty *Delzell i in.* (1995). Oceniano umieralność z powodu białaczki i innych chorób u osób zatrudnionych w latach 1944-1998 w zakładzie produkcji gumy syntetycznej w kohorcie liczącej 17 924 mężczyzn. Stwierdzono mniejszą od oczekiwanej liczbę zgonów ogółem (6237 vs. 7242). Podobnie liczba obserwowanych zgonów z powodu wszystkich nowotworów wynosząca 1608 była mniejsza od oczekiwanej (1741). Natomiast liczba zgonów z powodu białaczki była większa od oczekiwanej i wynosiła 71 wobec 61 oczekiwanych (*Delzell i in.* 2006).

Analiza tej kohorty, rozszerzonej jednak o zatrudnionych w latach 1944-1998, wskazuje na pozytywną zależność między skumulowanym dużym narażeniem na buta-1,3-dien a obserwowaną częstością zgonów z powodu białaczek w następstwie narażenia na ten związek (*Cheng i in.* 2007).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W ramach programu NTP (1984; 1993) prowadzono badania nad działaniem rakotwórczym buta-1,3-dienu na myszy B6C3F₁ narażane inhalacyjnie. W pierwszym badaniu (NTP 1984) narażano myszy na buta-1,3-dien o stężeniach 1381 lub 2763 mg/m^3 (625; 1250 ppm) przez 60 ÷ 61 tygodni, pomimo planowanych 103 tygodni. Skrócenie okresu narażenia było spowodowane dużą liczbą padnięć myszy związaną z powstawaniem nowotworów. Stwierdzono, że u myszy buta-1,3-dien indukuje: chłoniaki, naczyniakomięsaki krwionośne serca, pęcherzykowo-oskrzelikowe gruczolaki płuc, brodawczaki przedłożądka i raka groniastego sutka u samic, ziarniszcza jajnika oraz raka wątrobowokółkowego.

W kolejnym badaniu NTP (1993) samice i samce myszy B6C3F₁ narażano inhalacyjnie na buta-1,3-dien o stężeniach: 13,8; 44; 138; 442 lub 1381 mg/m³ (6,25; 20; 62,5; 200 i 625 ppm) 6 h dziennie i 5 dni w tygodniu przez 2 lata. U myszy narażanych na buta-1,3-dien o największym stężeniu (1381 mg/m³) stwierdzono przyspieszoną, znaczną liczbę padnięć zwierząt z powodu białaczek limfocytarnych. Natomiast u myszy z grup narażanych na buta-1,3-dien o stężeniach 442 mg/m³ i mniejszych obserwowano nowotwory: serca, płuc, przedzłożadka, gruczołu Harderiana, sutka, jajników i wątroby. Większa częstość gruczolaków pęcherzykowo-oskrzelikowych płuc u samic myszy występowała w grupach narażanych na związek o stężeniach powyżej 13,8 mg/m³ (tj. najmniejszego stężenia zastosowanego w badaniu). Wykazano, że buta-1,3-dien jest czynnikiem o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla myszy szczepu B6C3F₁ obu płci (NTP 1993).

W tabelach 2. i 3. przedstawiono częstość i lokalizację nowotworów u myszy narażanych inhalacyjnie na buta-1,3-dien przez 2 lata.

Lokalizację i częstość nowotworów indukowanych przez buta-1,3-dien u szczurów przedstawiono w tabeli 4. U szczurów Sprague-Dawley (samic i samców) narażanych inhalacyjnie przez 2 lata na ten związek o stężeniach 2212 lub 17 696 mg/m³ stwierdzano pozytywny wzrostowy trend częstości nowotworów sutka, tarczycy, macicy i gruczołu Zymbala u samic oraz trzustki i jąder u samców.

Tabela 2.

Lokalizacja i częstość nowotworów u samic myszy B6C3F₁ narażanych inhalacyjnie przez 2 lata na buta-1,3-dien (NTP 1993)

Lokalizacja nowotworów	Stężenie, mg/m ³					
	0	13,8	44	138	442	1381
Nowotwory układowe:						
– chłoniak złośliwy	6/50 (12%)	12/50 (24%)	11/50 (22%)	7/50 (14%)	9/50 ^a (18%)	32/80 ^a (40%)
– mięsak histiocytarny	3/50 (6%)	2/50 (4%)	7/50 (14%)	4/50 (8%)	7/50 ^a (14%)	4/80 ^a (5%)
Serce						
– naczyniakomięsak krwionośny	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/49 (2%)	21/50 ^a (42%)	23/80 ^a (29%)
Płuco						
– gruczolak lub rak	4/50 (8%)	15/50 ^a (30%)	19/50 ^a (38%)	24/50 ^a (48%)	25/50 ^a (50%)	22/78 ^a (28%)
Przedzłożądek						
– brodawczak lub rak	0/50 (0%)	0/50 (0%)	3/50 (6%)	2/50 ^a (4%)	4/50 ^a (8%)	22/80 ^a (28%)
Wątroba						
– gruczolak lub rak	15/49 (31%)	14/49 (29%)	15/50 (30%)	19/50 ^a (38%)	16/50 (32%)	2/80 (3%)
Gruczoł Harderiana						
– gruczolak lub rak	8/50 (16%)	10/50 (20%)	7/50 (14%)	15/50 ^a (30%)	20/50 ^a (40%)	9/80 (11%)

cd. tab. 2.

Lokalizacja nowotworów	Stężenie, mg/m ³					
	0	13,8	44	138	442	1381
Gruzoł sutkowy – rak lub gruczolakorak	0/50 (0%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	12/50 ^a (24%)	15/50 ^a (30%)	16/80 ^a (20%)
Jajniki – ziarniszczyk	1/49 (2%)	0/49 (0%)	1/48 (2%)	9/50 ^a (18%)	8/50 ^a (16%)	6/79 ^a (8%)

^a Różnica statystycznie istotna w porównaniu z częstością w grupie nienarażanej.

Tabela 3.

Lokalizacja i częstość nowotworów u samców myszy B6C3F₁ narażanych inhalacyjnie przez 2 lata na buta-1,3-dien (NTP 1993)

Lokalizacja nowotworów	Stężenie buta-1,3-dien, mg/m ³					
	0	13,8	44	138	442	1381
Nowotwory układowe:						
– chłoniak złośliwy	4/50 (8%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	6/50 (12%)	2/50 (4%)	51/73 ^a (70%)
– mięsak histiocytarny	0/50 (0%)	0/50 (0%)	4/50 ^a (8%)	5/50 ^a (10%)	7/50 ^a (14%)	4/73 ^a (5%)
Serce						
– naczyńiakomięsak krwionośny	0/50 (0%)	0/49 (0%)	1/50 (2%)	5/48 ^a (10%)	20/48 ^a (42%)	4/73 ^a (5%)
Płuco						
– gruczolak lub rak	21/50 (42%)	23/50 (46%)	19/50 (38%)	31/49 ^a (63%)	35/50 ^a (70%)	3/73 (4%)
Przedzoledek						
– brodawczak lub rak	1/50 (2%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	8/50 ^a (16%)	4/73 ^a (5%)
Wątroba						
– gruczolak lub rak	21/50 (42%)	23/50 (46%)	30/50 (60%)	25/50 (52%)	33/48 ^a (69%)	5/72 (7%)
Gruzoł Harderiana						
– gruczolak lub rak	6/50 (12%)	7/50 (14%)	9/50 (18%)	20/50 ^a (40%)	31/50 ^a (62%)	6/73 (8%)

^a Różnica statystycznie istotna w porównaniu z częstością w grupie nienarażanej.

Tabela 4.

Lokalizacja i częstość nowotworów u szczurów Sprague-Dawley narażanych inhalacyjnie przez 2 lata na buta-1,3-dien (ECTOC 2000)

Lokalizacja nowotworów	Stężenie, mg/m ³		
	0	2212	17696
Samice			
Gruzoł sutkowy – gruczolak lub rak ^a	50/100	79/100	81/100
Trzustka – gruczolak zewnątrzwydzielniczy ^a	0/100	0/100	1/100
Tarczycza – gruczolak lub rak komórek pęcherzykowych ^a	0/100	4/100	11/100
Macica – mięsak ^a	1/100	4/100	5/100
Gruzoł Zymbala – rak ^a	0/100	0/100	4/100
Samce			
Trzustka – gruczolak zewnątrzwydzielniczy ^a	3/100	1/100	11/100
Jądra – guz komórek Leydiga ^a	0/100	3/100	8/100
Gruzoł Zymbala – rak	0/100	1/100	1/100

^a Pozytywny trend lub różnica statystycznie istotna w porównaniu z częstością w grupie nienarażanej.

Ocena rakotwórczości

Według IARC istnieje ograniczony dowód rakotwórczości buta-1,3-dien dla ludzi. Natomiast jest wystarczający dowód rakotwórczości tego związku dla zwierząt. Na podstawie wyników badań w warunkach in vitro przypuszcza się, że metabolit buta-1,3-dien jest pod względem jakościowym podobny u ludzi i u zwierząt doświadczalnych. Istnieje wystarczający dowód rakotwórczości 1,2,3,4-diepoksybutanu dla zwierząt.

Według opinii ekspertów IARC dotyczącej łącznej oceny rakotwórczości buta-1,3-dien jest prawdopodobnym kancerogenem dla ludzi i został zaklasyfikowany do grupy 2A (IARC 1999).

Zgodnie z opinią ekspertów EPA buta-1,3-dien jest prawdopodobnym kancerogenem dla ludzi i został zaklasyfikowany do grupy B2 [<http://www.epa.gov/ngispgm³/iris>]. Podstawą klasyfikacji są niewystarczające dane na temat rakotwórczości buta-1,3-dien dla ludzi i dostateczne dane na temat jego rakotwórczości dla gryzoni (mysz i szczur) narażanych inhalacyjnie na ten związek. Buta-1,3-dien indukował wiele różnych typów nowotworów u myszy oraz szczurów. Pokrewne związki chemiczne są kancerogenami oraz mutagenami.

Według ekspertów ACGIH (2006) buta-1,3-dien został zaklasyfikowany do grupy A2, czyli substancji podejrzanych o działanie rakotwórcze dla ludzi.

W Polsce buta-1,3-dien zaliczono do substancji rakotwórczych kategorii 1., tj. substancji o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka (DzU 2004 nr 280, poz. 2771).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Teratogenne działanie buta-1,3-dienu ujawniono u potomstwa samic szczura narażanych w okresie organogenezy na ten związek o dużym stężeniu (17 696 mg/m³). Wady wrodzone dotyczyły głównie układu kostnego (żeber, kręgosłupa, mostka, kości pokrywy czaszki i kości długich). Prócz tego nawet w grupach narażanych prenatalnie na związek o mniejszym stężeniu (442 i 2212 mg/m³) stwierdzono jego działanie fetotoksyczne, a toksyczność matczyną (zmniejszenie masy ciała i mniejszy przyrost masy ciała w czasie ciąży) obserwowano we wszystkich grupach narażanych samic (ECETOC 2000).

Samice narażano w okresie organogenezy na buta-1,3-dien o stężeniach: 0; 88; 440 lub 2200 mg/m³. Jedyne przyrost masy ciała w czasie ciąży samic z grupy narażanej na związek o największym stężeniu był istotnie mniejszy niż u zwierząt w grupie kontrolnej. Stwierdzono także opóźnienie procesu kostnienia u płodów z grupy narażanej na związek o stężeniu 440 mg/m³. Różnica to była istotna tylko wówczas, gdy częstość procesu kostnienia porównywano w grupach płodów, a nie była istotna, gdy częstość porównywano w miotach. Różnica nie była skorelowana z wielkością narażenia i dlatego trudno przypisywać jej istotne znaczenie biologiczne. Nie ujawniono teratogenne działanie testowanej substancji u potomstwa szczurów Sprague-Dawley (NTP 1987).

Samice myszy CD-1 narażano inhalacyjnie na buta-1,3-dien o zróżnicowanych wielkościach stężeń w okresie organogenezy. Związek ten nie indukował wad wrodzonych u potomstwa myszy narażanych na związek o stężeniu 2212 mg/m³. Narażanie na związek o stężeniu 442 mg/m³ powodowało mniejszy przyrost masy ciała samic ciężarnych i mniejszą masę młodych samców oraz nieprawidłowości kośćca płodów (Morrissey i in. 1990).

Nie ujawniono teratogenne działania buta-1,3-dienu u potomstwa narażanych samców myszy CD-1, które narażano na ten związek o stężeniach 27,7 lub 277 mg/m³ przez 10 tygodni, a następnie kojarzono z nienarażanymi samicami (Brinkworth i in. 1998).

Nie ujawniono zaburzeń płodności samców myszy narażanych 5 dni na buta-1,3-dien o stężeniu 2880 mg/m³ (Pacchierotti i in. 1998). W innych badaniach, w których również oceniano płodność samców myszy, analizując odsetek zapłodnionych i nienarażanych samic po ich skojarzeniu z narażanymi na buta-1,3-dien samcami, nie stwierdzono także zaburzeń płodności (Anderson i in. 1993; Brinkworth i in. 1998).

Buta-1,3-dien nie powoduje zaburzeń płodności samców, a jego działanie fetotoksyczne i teratogenne wykazano tylko wówczas, gdy zastosowane stężenia związku były toksyczne dla matek. Związek o stężeniach nietoksycznych dla matek nie indukował wad wrodzonych u potomstwa narażanych zwierząt. Na podstawie wyników badań, w których stwierdzono pewne zaburzenia rozwoju prenatalnego, nie ujawniono zależności dawka/stężenie-odpowiedź.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Buta-1,3-dien jako substancja gazowa jest wchłaniany głównie w układzie oddechowym. Wchłanianie u myszy i szczurów ma charakter liniowy w zakresie stężeń $0,18 \div 16,2 \text{ mg/m}^3$, a następnie po narażeniu na buta-1,3-dien o większych stężeniach $22,5 \div 22\ 500 \text{ mg/m}^3$ gwałtownie maleje (*Dahl* i in. 1990).

W tkankach myszy narażanych na buta-1,3-dien stwierdzono od 15 do 100 razy większe depozyty ^{14}C -buta-1,3-dienu niż u szczurów. Ilość zatrzymanego w tkankach buta-1,3-dienu zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia w zakresie $0,18 \div 15\ 691 \text{ mg/m}^3$. Odsetek dawki wchłoniętej podczas 6 h narażenia waha się od 1,5 do 17% u szczurów oraz od 4 do 20% u myszy. Ilość zdeponowana w tkankach myszy jest $2,5 \div 11$ razy większa niż u szczurów (ACGIH 2006).

Retencja buta-1,3-dienu u myszy narażanych na związek o stężeniach: 15,8; 180 lub 2340 mg/m^3 wynosi odpowiednio: 54; 9,6 i 4,7%, a u szczurów narażanych na związek o stężeniach: 157,5; 2093 lub $15\ 975 \text{ mg/m}^3$ wynosi odpowiednio: 7,1; 3,1 i 1,5% (EPA 1985).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm buta-1,3-dienu u ludzi jest pod względem jakościowym podobny do metabolizmu tego związku u zwierząt doświadczalnych. Jakościowe różnice polegają m.in. na proporcjach między poszczególnymi metabolitami u różnych gatunków ssaków. Istotną rolę w metabolizmie u ludzi odgrywa także polimorfizm genów.

Buta-1,3-dien jest szybko metabolizowany przy udziale monoooksygenaz zależnych od cytochromu P-450 do monoepoksydu 1,2-epoksy-3-butenu (EB), który jest następnie utleniany przez monoooksygenazy zależne od P-450 do diepoksydu 1,2,3,4-diepoksybutanu (DEB) lub hydrolizowany przez hydrolazę epoksydową (EH) do butenediolu 1,2-dihydroksy-3-butenu. Mono- i diepoksydy oraz butenediol ulegają sprzężeniu z glutationem, tworząc kwas merkapturowy i w tej formie ulegają wydalaniu z moczem. Niewielka część buta-1,3-dienu jest przekształcana do 3-butenalu i dalej do aldehydu krotonowego (ECOTOC 2000).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach *in vivo* i *in vitro* znaleziono dowody, że utlenianie buta-1,3-dienu do monoepoksydu przy udziale monoooksygenaz zależnych od P-450 zachodzi w znacznie większym stopniu w wątrobie myszy B6C3F₁ niż w wątrobie szczurów Sprague-Dawley czy ludzi. Stężenie EB we krwi i innych tkankach myszy jest od 2 do 8 razy większe niż w odpowiednich tkankach szczurów narażanych na buta-1,3-dien o porównywalnych stężeniach (*Bond* i in. 1986; *Himmelstein* i in. 1994; 1995, *Thornton-Manning* i in. 1997).

Istnieją także różnice międzygatunkowe w metabolizowaniu monoepoksydu do diepoksydu. Stężenie DEB jest od 40 do 160 razy większe we krwi i w innych tkankach myszy B6C3F₁ niż u szczurów Sprague-Dawley narażanych na buta-1,3-dien o takim samym stężeniu (*Thornton-Manning* i in. 1995). Stężenia monoepoksydu w tkankach samic i samców szczurów są podobne, podczas gdy diepoksydu są co najmniej 5-krotnie większe u samic niż u samców. Tłumaczy to w pewnym stopniu większą częstość występowania nowotworów u samic szczura. Nie stwierdzono jednakże znacznej akumulacji DEB w gruczole sutkowym szczurów w następstwie 10-dniowego naraże-

nia na buta-1,3-dien o stężeniu 17 696 mg/m³, mimo iż jest on narządem docelowym u tych zwierząt, co wskazuje, że DEB nie odgrywa istotnej roli w indukcji nowotworów sutka u szczurów (*Thornton-Manning* i in. 1998).

Metabolity epoksydowe buta-1,3-dienu z większą wydajnością powstają i są sprzęgane z glutationem u myszy niż u szczurów czy ludzi. Natomiast proces hydrolizy EB i DEB jest szybszy u ludzi niż u szczurów, a u szczurów jest szybszy niż u myszy. Hydroliza metabolitów jest procesem prowadzącym do detoksykacji, ale może także prowadzić do tworzenia epoksydiolu – EB-diolu (ECOTOC 2000).

Buta-1,3-dien jest utleniany do 1,2-epoksy-3-butenu, a następnie do 1,2,3,4-diepoksybutanu lub hydrolizowany do 3-butene-1,2-diolu. Zarówno diepoksybutan, jak i butenediol mogą przechodzić w 3,4-epoksy-1,2-butanediol. Każdy z tych epoksydów może wchodzić w reakcję z DNA, białkami lub innymi makrocząsteczkami, a także może być inaktywowany przez enzymy (hydroliza katalityczna) lub wiązać się z glutationem, hydrolizować do pochodnych cysteiny, a następnie ulegać acetylacji i być wydalany z moczem jako kwas merkapturowy (*Fustinoni* i in. 2002).

Epoksybutan może wiązać się z glutationem i ulegać wydalaniu z moczem jako mieszanina 1-hydrokso-2-(*N*-acetylocysteinył)-3-buten i 1-(*N*-acetylocysteinył)-2-hydrokso-3-buten (HAB). Butenediol może wiązać się i być eliminowany jako 1,2-dihydrokso-4(*N*-acetylocysteinył)-butan (DHAB), (*van Sittert* i in. 2000). Diepoksybutan i epoksybutanediol mogą się wiązać i być wydalane jako trihydroksobutyl kwasu merkapturowego. DHAB i HAB wykryto w moczu pracowników narażonych na buta-1,3-diol, przy czym DHAB był głównym metabolitem stwierdzanym w moczu ludzi (*Osterman-Golkar, Bond* 1996). Trihydroksobutyl kwasu merkapturowego wykryto w moczu szczurów narażonych na buta-1,3-dien, natomiast nie stwierdzono go w moczu ludzi (*Fustinoni* i in. 2002).

U myszy główną drogą detoksykacji epoksybutenu jest jego wiązanie i wydalanie w postaci HAB (*Bond, Medinsky* 2001).

Buta-1,3-dien i jego metabolity są wydalane z organizmu głównie z moczem oraz z powietrzem wydychanym. Odsetek wchłoniętej dawki ¹⁴C-buta-1,3-dienu wydany tymi drogami wynosi 75 ÷ 85%. Myszy narażane na buta-1,3-dien o większych stężeniach wydalają większe ilości buta-1,3-dienu w niezmienionej formie, a szczury w większej ilości ditlenek węgla (CO₂), co może wskazywać na wysycenie procesu metabolicznego u myszy narażanych inhalacyjnie na buta-1,3-dien o większych stężeniach (ACGIH 2006).

Wydalanie buta-1,3-dienu znakowanego węglem ¹⁴C u myszy i szczurów przebiega szybko, czas półtrwania wynosi od 2 do 10 h (*Bond* i in. 1987). Wydalanie ¹⁴CO₂ z powietrzem wydychanym wzrasta u myszy i szczurów wraz ze wzrostem stężenia w powietrzu (*Bond* i in. 1986).

Bond i in. (1986) stwierdzili, że u myszy i szczurów narażanych inhalacyjnie na znakowany węglem ¹⁴C buta-1,3-dien wydalaniu z powietrzem uległo 27 ÷ 77% dawki, a z moczem 27 ÷ 48% dawki. Natomiast u małp, w okresie pierwszych 70 h po narażeniu zostało wydalone z powietrzem wydychanym jako ditlenek węgla (CO₂) około 56% dawki, z moczem 39% dawki, a z kałem 0,8% dawki (*Dahl* i in. 1990).

Eksperti ACGIH (2006) zalecają przyjęcie biologicznych wskaźników 8-godzinnego narażenia zawodowego na buta-1,3-dien o stężeniu 4,42 mg/m³. Wskaźnikami tymi są: 1,2-dihydrokso-4-(*N*-acetylocysteinył)-butan w moczu i addukty hemoglobiny *N*-1 i *N*-2-(hydroksobutenył)-walina we krwi. Narażenie to odzwierciedla stężenie 1,2-dihydrokso-4-(*N*-acetylocysteinył)-butanu równe 2,5 mg/l mierzone na zakończenie zmiany roboczej, a narażenie w okresie ostatnich 120 dni obrazuje stężenie mieszaniny

adduktów na poziomie 2,5 pmol/gHb. Wprawdzie w niektórych pracach nie wykazano istotnej zależności między stężeniem buta-1,3-dien w powietrzu i stężeniem metabolitu w moczu oraz tylko w jednej pracy wykazano istotną zależność między stężeniem tego związku w powietrzu a stężeniem adduktów hemoglobiny we krwi. Mimo powyższych zastrzeżeń eksperci ACGIH proponują przyjąć te wskaźniki narażenia (ACGIH 2006).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Powstawanie adduktów monoepoksydów i monoepoksydioli z hemoglobina lub DNA ujawniono u ludzi i zwierząt narażonych na buta-1,3-dien. Poziom adduktów hemoglobiny z EB-diolami jest wyraźnie większy niż adduktów hemoglobiny z 1,2-epoksy-3-butenu (EB). Stwierdzono, że istnieją międzypersonne różnice w wydajności tworzenia adduktów z hemoglobina w populacjach ludzi narażonych na buta-1,3-dien, które są związane z polimorfizmem *S*-transferazy glutationowej (ECOTOC 2000).

Addukt hemoglobiny – *N*-(2-hydrokso-3-butenylo)-walinę wykryto u pracowników narażonych zawodowo na buta-1,3-dien o zakresie stężeń 1,1 ÷ 11,3 mg/m³ (Osterman-Golkar i in. 1993; 1996; Sorsa i in. 1996a; Fustinoni i in. 2002). U dwóch pracowników narażonych na buta-1,3-dien o stężeniu poniżej 6,75 mg/m³ poziom adduktów diepoksydu był pięciokrotnie większy niż w grupie kontrolnej i około 70-krotnie większy niż adduktu monoepoksydu (Perez i in. 1997).

Stosunek poziomu adduktów diepoksydu do monoepoksydu waha się u szczurów od 4 do 26. Zauważyć należy, że poziom adduktów diepoksydu był taki sam mimo różnych poziomów narażenia w zakresie 112,5 ÷ 1125 mg/m³, co wskazuje na wysycenie procesu metabolicznego (Perez i in. 1997).

Epoksydy tworząc addukty, mogą wchodzić w bezpośrednie reakcje z *N*-terminalną-walną hemoglobiny. Addukt *N*-(2,3,4-trihydroksobutylo)-walina (THBVal) jest pochodną epoksybutanediolu, natomiast *N*-(1-hydrokso-3-butenylo)-walina (MHBVal) jest pochodną epoksybutenu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Oceniano zależność między narażeniem zawodowym na buta-1,3-dien, styren i dimetyloditiokarbamat a umieralnością z powodu białaczek u pracowników zatrudnionych przy syntezie gumy. Dane na temat zgonów z powodu białaczek pochodziły z aktów zgonów i rejestrów medycznych. Analizą regresji oceniono ryzyko względne (RR) u pracowników narażonych na każdą z ocenianych substancji chemicznych i porównano z danymi na temat pracowników nienarażonych. Częstość białaczek była pozytywnie skorelowana z narażeniem na buta-1,3-dien – współczynniki RR wynosiły: 1; 1,2; 2 i 3,8, odpowiednio do narażenia: 0; > 0 < 86,3; 86,3 < 362,2 i > 362,2 ppm/rok. Stwierdzono, że jedynie ryzyko względne dla grupy o największym narażeniu było statystycznie istotne (Delzell i in. 2001)

Analizowano częstość zgonów z powodu różnych form białaczek w gniazdowym badaniu kliniczno-kontrolnym 58 przypadków nowotworów układu limfopoetycznego w kohorcie pracowników ośmiu zakładów produkcji gumy styrenowo-butadienowej. Iloraz szans (OR) związany z narażeniem na buta-1,3-dien o stężeniu

2,2 mg/m³ (1 ppm) był większy w przypadku białaczek (26 przypadków; OR = 1,5 95% CI = 1,07 ÷ 2,1) i choroby Hodgkina (8 przypadków; OR = 1,73; 95% CI = 0,99 ÷ 3,02). Większy iloraz szans (OR) dla białaczek i mięsaka limfatycznego (ocenianych łącznie lub oddzielnie), jak również szpiczaka był związany z dodatkowym narażeniem na styren o stężeniu 4,2 mg/m³ (1 ppm). Umieralność z powodu białaczek była także zależna od skumulowanego narażenia na styren (*Matanoski i in.* 1997).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dostępne dane toksykologiczne są niewystarczające do wykazania zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia na buta-1,3-dien.

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

Istniejące wartości NDS

Wartości normatywów higienicznych buta-1,3-dieniu przedstawiono w tabeli 5. Najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) tego związku w powietrzu środowiska pracy ustalono w różnych państwach na bardzo zróżnicowanych poziomach – od 1 mg/m³ w Szwecji do 22 mg/m³ w Danii i Wielkiej Brytanii.

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych buta-1,3-dieniu (ACGIH 2007; Thomson... 2007; DzU 2002 ze zm.)

Państwo/organizacja/ instytucja	Rok ustanowienia normatywu	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Austria	2006	–	–	kancerogen
Belgia	2002	4,5 (2 ppm)	–	
Dania	2002	22 (10 ppm)	–	kancerogen
Irlandia	2002	2,2 (1 ppm)	–	kancerogen
Finlandia	2005	2,2 (1 ppm)	–	kancerogen
Francja	2006	–	–	kancerogen
Holandia	2003	–	–	kancerogen
Norwegia	1999	2,2	–	kancerogen
Polska	1999	10	40	Ft, Rp
Niemcy	2007	–	–	kancerogen gr. 1
Szwecja	2005	1 (0,5 ppm)	10 (5 ppm)	kancerogen
Szwajcaria	1999	11	10	kancerogen
Wielka Brytania	2005	22 (10 ppm)	–	kancerogen
SCOEL (UE)	2006	–	–	działanie genotoksy- czne, nie ustalono OEL

cd. tab. 5.

Państwo/organizacja/ Instytucja	Rok ustanowienia normatywu	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
USA:				
– ACGIH	1994	4,4 (2 ppm)	–	A2
– NIOSH	1997	–	–	kancerogen
– OSHA	2006	2,21 (1 ppm)	11 (5 ppm)	–

A2 – prawdopodobny kancerogen dla ludzi.

Ft – działa toksycznie na płód.

Rp – czynnik prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi.

W niektórych państwach ustalono również wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) lub normatywy opatrzone informacją, że jest to kancerogen.

Dotychczas obowiązujące wartości normatywów higienicznych buta-1,3-dienu w Polsce wynoszą 10 mg/m³ – NDS i 40 mg/m³ – NDSCh, a związek jest oznakowany literami Ft – działa toksycznie na płód oraz Rp – czynnik prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi.

Eksperci ACGIH (2006) zalecają przyjęcie biologicznych wskaźników 8-godzinnego narażenia zawodowego na buta-1,3-dien o stężeniu 4,42 mg/m³. Wskaźnikami tymi są: 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocysteinylo)-butan w moczu i addukty hemoglobiny *N*-1 i *N*-2-(hydroksybutenylo)-walina we krwi. Narażenie powyższe odzwierciedla stężenie 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocysteinylo)-butanu równe 2,5 mg/l mierzone na zakończenie zmiany roboczej, a narażenie w okresie ostatnich 120 dni to stężenie mieszaniny adduktów wynoszące 2,5 pmol/gHb.

SCOEL ustalenie wartości OEL dla substancji rakotwórczej lub mutagennej uzależnia od sposobu (rodzaju) oraz mechanizmu jej działania rakotwórczego, tzn. czy substancja wykazuje działanie genotoksyczne, czy tego działania nie wykazuje. Ze względu na genotoksyczne działanie 1,3-butadienu SCOEL nie ustalił dla tego związku wartości OEL. Przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia białaczki u ludzi zawodowo narażonych na 1,3-butadien o różnych stężeniach przez cały okres aktywności zawodowej z zastosowaniem różnych modeli ekstrapolacji wyników badań zwierząt (duże dawki) na ludzi (małe dawki). Obliczono, że ryzyko dodatkowych przypadków białaczki w populacji 1000 dorosłych mężczyzn narażonych na 1,3-butadien o stężeniu 2,21 mg/m³ (1 ppm) przez cały czas aktywności zawodowej (40 lat, między 25 a 65 rokiem życia) wynosi 0 ÷ 10,78 dodatkowych zgonów z powodu białaczki w stosunku do 5 zgonów z powodu białaczki u osób nienarażonych zawodowo na 1,3-butadien (SCOEL/SUM/75 2006).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

W latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku przeprowadzono w USA badania kohortowe wśród osób pracujących w przemyśle gumowym, w celu oceny ryzyka chorób nowotworowych będących skutkiem narażenia na: buta-1,3-dien, styren i dimetylotiokarbamat (DMDTC). Kohortę tworzyło 13 130 mężczyzn pracujących przynajmniej rok w latach 1943-1991 (*Delzeel i in.* 2001). Badanie to było uaktualniane w następnych latach i kohortę rozszerzono do zatrudnionych w latach 1944-1998. Wyniki tego uaktualnienia zostały opublikowane w 2007 r. (*Cheng i in.* 2007).

W tabeli 6. przedstawiono podstawowe wyniki badania kohortowego (Delzell i in. 2001) dotyczące skutków narażenia na buta-1,3-dien oraz współczynniki zachorowalności w populacji generalnej Polski.

Podstawą budowy zależności dawka-odpowiedź są wyniki zamieszczone w tej pracy z uwzględnieniem wcześniejszych danych.

Tabela 6.

Skutki narażenia na buta-1,3-dien na podstawie wyników badania (Delzell i in. 2001) oraz współczynników zachorowalności w populacji generalnej Polski

Iloczyn stężenia buta-1,3-dien (ppm) razy lata pracy	Liczba zgonów z powodu białaczek	Liczba osobo-lat	Obserwowana częstość (na 1 osobo-rok)	Wskaźniki zachorowalności wśród mężczyzn w Polsce (populacja generalna, wskaźniki jednoroczne)		
				2002	2003	2004
0	7	48 139	0,000145	0,0000961	0,0000971	0,000105
(0; 86,3)	17	97 623	0,000174			
86,3; 362,2)	18	60 114	0,000299			
362,2 +	17	28 540	0,000596			

Wykorzystując model regresyjny Coxa, oszacowano ryzyko względne narażenia, które wyrażono jako stężenie buta-1,3-dien (ppm) pomnożone przez liczbę lat pracy w narażeniu. Przy szacowaniu narażenia uwzględniano fakt, iż pracownik w różnych okresach czasu mógł być narażony na buta-1,3-dien o różnych stężeniach.

Bardzo ważny jest fakt, iż mamy tu do czynienia z narażeniem zawodowym, a nie z narażeniem środowiskowym. Możemy zatem bezpośrednio wykorzystać uzyskane w badaniu wyniki.

Do celów związanych z ustaleniem normatywu higienicznego dla buta-1,3-dien najlepszym będzie model, w którym narażenie (będące iloczynem stężenia buta-1,3-dien wyrażonym w ppm razy lata pracy) jest potraktowane jako zmienna ciągła. Odpowiedni model ma postać:

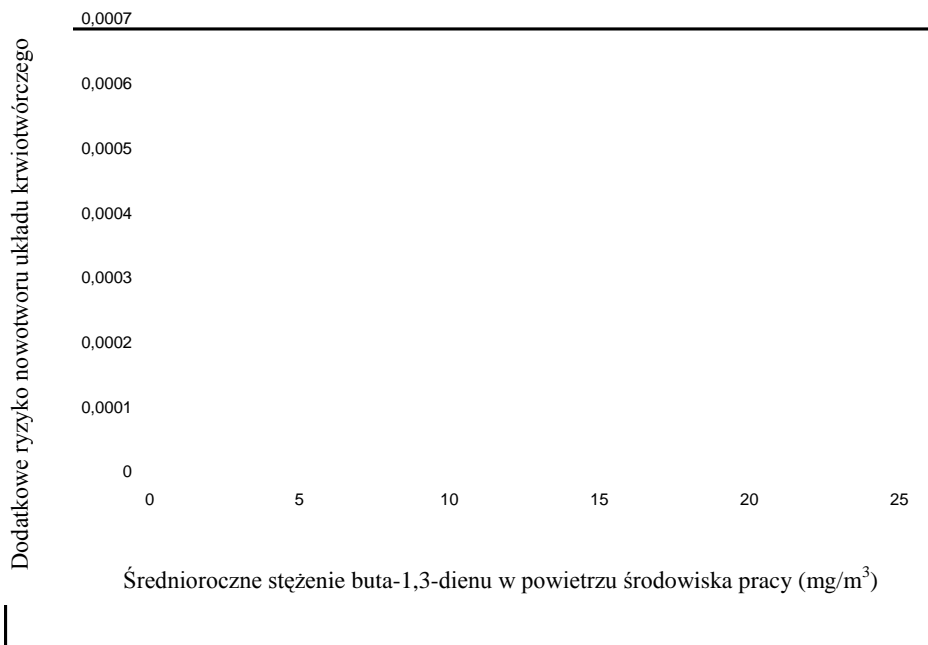
$$RR = \exp(\beta \cdot x),$$

w którym: x oznacza wielkość narażenia, a β jest oszacowanym, na podstawie danych empirycznych, współczynnikiem regresji:

$$\beta = 2,9 \cdot 10^{-4}.$$

Jednoroczny współczynnik zachorowania na nowotwór układu limfohematopetycznego w populacji generalnej mężczyzn w Polsce oszacowano na podstawie danych publikowanych corocznie przez Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie (Wojciechowska i in. 2004; 2005; 2006). Uśredniając wyniki dla poszczególnych lat, przyjęto ryzyko dla populacji generalnej mężczyzn równe $9,8 \cdot 10^{-5}$.

Dodatkowe ryzyko zgonu z powodu nowotworów układu limfohematopetycznego w następstwie 40-letniego narażenia zawodowego na buta-1,3-dien o stężeniu $2,21 \text{ mg/m}^3$ wynosi $10 \cdot 5^{-5}$, natomiast w następstwie narażenia o stężeniu $4,81 \text{ mg/m}^3 - 10 \cdot 1^{-4}$ (rys. 1).



Rys. 1. Dodatkowe ryzyko zachorowania na nowotwór układu limfohematopoetycznego w okresie 40 lat pracy w zależności od stężenia buta-1,3-dieniu w powietrzu środowiska pracy

Na podstawie oceny ryzyka nowotworów układu limfohematopoetycznego proponuje się przyjęcie stężenia 4,4 mg/m³ buta-1,3-dieniu za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) w powietrzu środowiska pracy oraz następujące wskaźniki narażenia w materiale biologicznym:

- 2,5 mg/l 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocysteinył)-butanu w moczu mierzone na zakończenie zmiany roboczej
- 2,5 pmol/gHb – addukty hemoglobiny *N*-1 i *N*-2-(hydroksybutenyl)-waliny we krwi obrazujące narażenie w okresie ostatnich 120 dni.

Nie ma podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) buta-1,3-dieniu.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Institut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
 91-348 Łódź
 ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę. Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, a w zależności od wskazań spirometria.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę.
Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, a w zależności od wskazań spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę.
Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem oraz spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Dla działania toksycznego – układ oddechowy, spojówki i skóra.

Dla działania rakotwórczego – układ krwiotwórczy (białokrwinkowy i chłonny).

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby układu krwiotwórczego, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, przewlekłe stany zapalne skóry, ciąża oraz okres karmienia piersią.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach podczas trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na działanie rakotwórcze w narażeniu na buta-1,3-dien nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży lub karmiących piersią i pracowników młodocianych, zgodnie z odrębnymi przepisami.

Należy poinformować pracowników o prawie do okresowych badań lekarskich po zakończeniu prac w narażeniu na buta-1,3-dien.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2006) Documentation of the threshold limits values. Ed. 6, Cincinnati.
- ACGIH (2006) 1,3-Butadiene Recommended. BEI.
- ACGIH (2007) 1,3-Butadiene Recommended. BEI.
- Adler I.* i in. (1994) Mutagenicity of 1,3-butadiene inhalation in somatic and terminal cells of mice. *Mutat. Res.* 309, 307–314.
- Adler I.* i in. (1995) Heritable translocations induced by inhalation exposure of male mice to 1,3-butadiene. *Mutat. res.* 347, 121–127
- Adler I.* i in. (1998) Dose-response study of buta-1,3-diene-induced dominant lethal mutation and heritable translocations in germ cells of male mice. *Mutat. Res.* 397, 85–92.
- Anderson D., Edwards A.J., Brinkworth M.H.* (1993) Male-mediated F1 effects in mice exposed to buta-1,3-diene. IARC Scientific Publication No. 127, 171–181.
- Anderson* i in. (1997) Somatic and germ cell effects in rats and mice after treatment with 1,3-butadiene and its metabolites, 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane. *Mutat. Res.* 391, 233–242.
- Araki A.T.* i in. (1994) Improved method for mutagenicity testing of gaseous compounds by testing a gas sampling bag. *Mutat. Res.* 307, 335–344.
- Arce G.T.* i in. (1990) In vitro and in vivo genotoxicity of 1,3-butadiene and metabolites. *Environ. Health Perspect.* 86, 75–78.
- Bevan C.J.C.* i in. (1996) Subchronic toxicity of 4-vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* 32, 1–10.
- Bond J.A.* i in. (1986) Species differences in the disposition of inhaled butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84, 617–627.
- Bond J.A.* i in. (1987) Species differences in the disposition of inhaled butadiene in tissues. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48, 10, 867–872.
- Bond J.A., Medinsky M.A.* (2001) Insights into the toxicokinetics and toxicodynamics of 1,3-butadiene. *Chem. Biol. Interact. Prev.* 135–136, 599–614.
- Brinkworth M.H.* i in. (1998) Genetic effects of 1,3-butadiene of the mouse testis. *Mutat. Res.* 397, 67–75.
- Brunnemann K.D.* i in. (1990) Analysis of 1,3-butadiene and other selected gas-phase components in cigarette mainstream and sidestream smoke by gas chromatography-mass selective detection. *Carcinogenesis* 11, 1983–1968.
- Carpenter C.P.* i in. (1944) Studies on the inhalation of 1,3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 26, 69–78.
- Cheng H.* i in. (2007) 1,3-Butadiene and leukemia among rubber industry workers: exposure-response relationships. *Chem. Biol. Interact.* 166(1-3), 15–24.
- Choy W.N.* i in. (1986) Genotoxicity of 1,3-butadiene. Induction of bone marrow micronuclei in B6C3F₁ mice and Sprague-Dawley rats in vivo. *Environ. Mutagen.* 8 (suppl. 6), 18.
- Citti L.* i in. (1984) The reaction of 3,4-epoxy-1-butene with deoxyguanosine and DNA in vitro: synthesis and characterization of the main adducts. *Carcinogenesis* 5, 47–52.

- Conner M.K., Luo J.E., de Gotera O.G.* (1983) Induction and repair of sister-chromatid exchanges in multiple mu rine tissues in vivo by diepoxybutane. *Mutation Res.* 108, 251–263.
- Cowles S.R.* i in. (1994) Mortality, morbidity and haematological results from a cohort of long term workers involved in 1,3-butadiene monomer production. *Occup. Environ. Med.* 51, 323–329.
- Crouch C.N.* i in. (1979) Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene – 2.3 month toxicity studies in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40, 796–802.
- Dahl A.R.* i in. (1990) Species differences in the metabolism and disposition of inhaled 1,3-butadiene and isoprene. *Environ. Health Perspect.* 86, 65–69.
- de Meester C.F.* i in. (1980) The mutagenicity of butadiene towards *Salmonella typhimurium*. *Toxicol. Lett.* 6, 125–130.
- de Meester* i in. (1982) Comparative mutagenic activity of epoxides form 1,3-butadiene. *Mutation. Res.* 97, 2101–205.
- Delzell E.N.* i in. (1995) A follow-up study of synthetic rubber workers. Prepared for the International Institute of Synthetic Rubber Workers, October 2 [cyt. za ECETOC 2000].
- Delzell E.M.* i in. (1996) Mortality study of synthetic rubber workers: additional analyses of data on monomer peaks and employment in certain work areas. Prepared for the International Institute of Synthetic Rubber Workers, October 16 [cyt. za ECETOC 2000].
- Delzell E.M.* i in. (2001) Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. *Chem. Biol. Interact.* 135–136, 515–534.
- Delzell E. M.* i in. (2006) An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Res. Rep. Health Eff Inst.* 132, 1–63.
- Divine B.J., Hartman C.M.* (1996) Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology.* 113, 169–181.
- Divine B.J., Wendt J.K., Hartman C.M.* (1993) Cancer mortality among workers at a butadiene production facility. [W:] Butadiene and styrene. Assessment of health hazards. IARC Scientific Publications No. 127. International Agency for Research on Cancer, Lyon 345–362.
- Duvenger M.* i in. (1981) Metabolic activation and mutagenicity of 4 vinylic monomers (vinyl chloride, styrene, acrylonitrile, butadiene). *Toxicol. Eur. Res.* 3, 131–140.
- ECETOC (2000) 1,3-Butadiene human health aspects. Geneva, International Programme on Chemical Safety Concise International Chemical Assessment Document.
- EPA (1985) Mutagenicity and carcinogenicity assessment of 1,3-butadiene. Washington, September, Environmental Protection Agency.
- Fajen J.M.* i in. (1990) Occupational exposure of workers to 1,3-butadiene. *Environ. Health Perspectives* 86, 11–18.
- Fustinoni S., Soleo L., Warhoim M.* (2002) Influence of metabolic genotypes on biomarkers of exposure to 1,3-butadiene in humans. *Chem. Biol. Interact.* 11, 1082–1090.
- Himmelstein M.W.* i in. (1994) Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Carcinogenesis* 15, 8, 1479–1486.
- Himmelstein M.W., Asgharian B., Bond J.A.* (1995) High concentrations of butadiene epoxides in livers and lungs of mice compared to rats exposed to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 132, 281–288.

- IARC (1992) Monograph on 1,3-butadiene. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Lyon, vol. 54, 237–285.
- IARC (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part one). Lyon, vol. 71.
- Irons R.D.* i in. (1986a) Microcitic-megaloblastic anemia in male B6C3F₁ mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 83, 95–100.
- Irons R.D.* i in. (1986b) Microcitic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85, 450–455.
- Irons R.D., Oshimura M., Barrett J.C.* (1987) Chromosome aberrations in mouse bone marrow cells following in vivo exposure to 1,3-butadiene. *Carcinogenesis* 8, 1711–1714
- Kelsey K.T.* i in. (1995) Sister-chromatid exchanges, glutathione *S*-transferase \square deletion cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers. *Mutat. Res.* 335, 267–273.
- Koivisto P.* i in. (1997) ³²P-postlabelling/HPLC assay reveals an enantioselective adduct formation in N7 guanine residues in vivo after 1,3-butadiene inhalation exposure. *Carcinogenesis* 18, 2, 439–443.
- Koivisto P.* i in. (1998) DNA adducts in mouse testes and lung after inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.* 397, 3–10.
- Konieczko K., Czerczak S., Pałaszewska-Tkacz A.* (2006) Tworzenie bazy danych Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (badania ciągłe). Sprawozdanie z realizacji tematu IMP 24.3./2006. Łódź, IMP.
- Kreiling R., Laib R.J., Bolt H.M.* (1986) Alkylation of nuclear proteins and DNA after exposure of rats and mice to [1,4-¹⁴C] 1,3-butadiene. *Toxicol. Lett.* 30, 131–136.
- Landi S.* i in. (1996) Repeated analysis of sister chromatid exchanges induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes: effect of glutathione *S*-transferase T1 and M1 genotype. *Mutat. Res.* 351, 79–85.
- Lawley P.D.* i in. (1967) Interstrand cross-linking of DNA by difunctional alkylating agents. *J. Mol. Biol.* 25, 143–160.
- Liederman L.J.* i in. (1986) Altered hematopoietic stem cell development in male B6C3F₁ mice following to 1,3-budiene. *Exp. Mol. Pathol.* 44, 50–56.
- Matanoski G.E.* i in. (1997) Lymphohematopoietic cancer and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 837, 157–169.
- McGregor D.B.* i in. (1988) Responses of the 15178Y tk⁺ (tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: 18 Coded chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 1.1. 91–118 [cyt. za IARC 1992].
- McMichael A.J., Spirtas R., Kupper L.L.* (1974) An epidemiological study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-1972. *J. Occup. Med.* 16, 458–464.
- McMichael A.J.* i in. (1976) Mortality among workers. Relationship to specific jobs. *J. Occup. Med.* 18, 178–185.
- Melnic R.L.* i in. (1990b) Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6 x C3HF1 mice at low exposure concentrations. *Cancer. Res.* 50, 6592–6599.
- Morrissey R.E.* i in. (1990) Overview of reproductive and developmental toxicity studies of 1,3-butadiene in rodents. *Environ. Health Perspect.* 86, 79–84.

Norppa H. i in. (1995) Role of GSTT1 and GSTM1 genotypes in determining individual sensitivity to sister chromatid exchange induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis* 16, 6, 1261–1264.

NTP (1984) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No 106-99-0).

NTP (1987) Inhalation developmental toxicology studies of 1,3-butadiene (CAS 106-99-0) in the rat.

NTP (1993) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS 106-99-0) in B6C3F₁ mice (inhalation studies).

Osterman-Golkar S. i in. (1993) Use of hemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1,3-butadiene. IARC Scientific Publications No.127, 127-134

Osterman-Golkar S. i in. (1996) Haemoglobin adducts as biomarkers of occupational exposure to 1,3-butadiene. *Mutagenesis* 11, 145–149.

Osterman-Golkar S., Bond J.S. (1996) Biomonitoring of 1,3-butadiene and related compounds. *Environ. Health Perspect.* 104(5), 907–915.

Owen P.E. i in. (1987) Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene 3 two year toxicity/carcinogenicity study in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48, 407–413.

Pacchierotti F.I. i in. (1998) Reproductive toxicity of 1,3-butadiene in the mouse: analysis of chromosome aberrations in first-cleavage embryos and flow cytometric evaluation of spermatogonial cell killing. *Mutat. Res.* 397, 55–66.

Pelin K., Hirvonen A., Norppa H. (1996) Influence of erythrocyte glutathione S-transferase T1 on sister chromatid exchanges induced by diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis* 11, 2, 213–215.

Peltonen K. i in. (1993) Estimating internal dose of 1,3-butadiene: preliminary data on use of modified purine bases as markers of exposure. IARC Scientific Publications 127, 119–126.

Perez H.L. i in. (1997) Haemoglobin adducts of epoxybutanediol from exposure to 1,3-butadiene or butadiene epoxides. *Chem. Biol. Interact.* 105, 181–198.

Porfirio B. i in. (1983) Failure of diepoxybutane to enhance sister-chromatid exchange levels in Fanconi's anemia patients and heterozygotes. *Hum. Genet.* 63, 117–120 [cyt. za IARC 1992].

Przygoda R.T. i in. (1993) Induction of micronuclei in mice and hamsters by 1,3-butadiene. *Environ. Mol. Mutagen.* 21, (suppl. 22), 56.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzU Unii Europejskiej z dnia 31.12.2008 r. – L 353).

RTECS (2006) [komputerowa baza danych].

Sąsiadek M., Järventaus H., Sorsa M. (1991a) Sister-chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxides in CHO cells. *Mutat. Res.* 263, 47–50.

Sąsiadek M., Norppa H., Sorsa M. (1991b) 1,3-Butadiene and its epoxides induce sister-chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro. *Mutat. Res.* 261, 117–121.

SCOEL (2006) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Risk assessment for 1,3-butadiene.

Sernau R., Cavagnaro J., Kehn P. (1986) 1,3-Butadiene as an S9 activation-dependent gaseous positive control substance in L5178Y cell mutation assays. *Environ. Mutagen. (suppl. 8)*, 75 [abstract].

Sharief Y. i in. (1986) Sister chromatid exchange and chromosome aberration analyses in mice after in vivo exposure to acrylonitrile, styrene, or butadiene monoxide. *Environ. Mutag.* 8, 439–448 [cyt. za IARC 1992].

Shelby M.D. (1990) Results of NTP-sponsored mouse cytogenetic studies on 1,3-butadiene, isoprene, and chloroprene. *Environ. Health Perspect.* 86, 71–73.

Sielken R.L. Jr., Valdez-Flores C. (2001) Dose-response implications of the University of Alabama study of lymphohematopoietic cancer among workers exposed to 1,3-butadiene and styrene in the synthetic rubber industry. *Chem. Biol. Interact.* 135–136, 637–651.

van Sittert N.J. i in. (2000) Biomarkers of exposure to 1,2-butadiene as a basis for cancer assessment. *Toxicol. Sci.* 56(1), 189–202.

Sorsa M. i in. (1996a) Assessment of exposure to butadiene in the process industry. *Toxicology* 113, 77–83.

Sorsa M. i in. (1996b) Assessment of environmental and occupational exposure to butadiene as a model for risk estimation of petrochemical emissions. *Mutagenesis* 11, 1, 9–17.

Stephanou G.A. i in. (1998) Micronucleus induction in somatic cells of mice as evaluated after 1,3-butadiene inhalation. *Mutat. Res.* 397, 11–20.

Tates A.D. i in. (1996) Biological effect monitoring in industrial workers from the Czech Republic exposed to low levels of butadiene. *Toxicology* 113, 91–99.

Thomson Micromedex, Chem. Knowledge (2007) [komputerowa baza danych].

Thornton-Manning i in. (1995) Disposition of butadiene monoepoxide and butadiene diepoxide in various tissues of rats and mice following a low-level inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Carcinogenesis* 16, 8, 1723–1731.

Thornton-Manning J.R. i in. (1997) Comparison of the disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats and B6C3F₁ mice following a single and repeated exposures to 1,3-butadiene via inhalation. *Toxicology* 123, 125–134.

Thornton-Manning J.R. i in. (1998) Disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats following exposures to 8000 ppm 1,3-butadiene: comparison with tissue epoxide concentrations following low level exposures. *Toxicol. Sci.* 41, 167–173

Thurmond L.M. i in. (1986). Effect of short-term inhalation exposure to 1,3-butadiene on murine immune functions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 86, 170–179.

Tice R.R. i in. (1987) Comparative cytogenetic analysis of bone marrow damage induced by male B6C3F₁ mice by multiple exposures to gaseous 1,3-butadiene. *Environ. Mutagen.* 9, 235–250.

Tommasi A.M. i in. (1998) Evaluation and characterization of micronuclei in early spermatids of mice exposed to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.* 397, 45–54.

Toxicological profile for 1,3-butadiene (1992) U.S. Department of Health & Human Services.

Tretyakova N.Y. i in. (1998) Quantitative analysis of 1,3-butadiene-induced DNA adducts in vivo and in vitro using liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.* 33, 363–376.

EPA (1985) U.S. Mutagenicity and carcinogenicity assessment of 1,3-butadiene. Washington, September. Environmental Protection Agency.

Uuskula M. i in. (1995) Influence of GSTM1 genotype on sister-chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis* 16, 4, 947–950.

Vangala R.R. i in. (1993) Evaluation of DNA damage by alkaline elution technique after inhalation exposure of rats and mice to 1,3-butadiene. *Arch. Toxicol.* 67, 34–38.

Vincent D.R., Arce G.T., Sarrif A.M. (1986) Genotoxicity of 1,3-butadiene. Assessment by the unscheduled DNA synthesis assay in B6C3F₁ mice and Sprague-Dawley rats in vivo and in vitro. *Environ. Mutagen. suppl.* 8, 88.

Vlachodimitropoulos D. i in. (1997) GSTT1-dependent induction of centromere-negative and positive micronuclei by 1,2,3,4-diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis* 12, 5, 397–403.

Wade M.J. i in. (1979) Mutagenic action of series of exposides. *Mutation Res.* 66, 367–371.

Walles S.A.S., Victorin K., Lundborg M. (1995) DNA damage in lung cells in vivo and in vitro by 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products. *Mutat. Res.* 328, 11–19.

Ward E.M. i in. (1995) Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Environ. Health Perspect.* 103(6), 598–603.

Ward E.M. i in. (1996) Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Toxicology.* 113, 157–168.

Wilson R.H. (1944) Health hazards encountered in the manufacture of synthetic rubber. *J. Am. Med. Assoc.* 124, 701–703.

Wojciechowska U. i in. (2004) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Wojciechowska U. i in. (2005) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Wojciechowska U. i in. (2006) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Xiao Y & Tates A.D. (1995) Clastogenic effects of 1,3-butadiene and its metabolites 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane in splenocytes and germ cells of rats and mice in vivo. *Environ. Mol. Mutagen.* 26, 97–108.

KRYSTYNA SITAREK, WIESŁAW SZYMCZAK

Buta-1,3-diene

Abstract

Buta-1,3-diene is a colorless gas. It is produced in large volumes and used in manufacturing thermoplastic resins, elastomers and synthetic rubber. Exposure by inhalation is the dominant pathway for exposure. Occupational exposure to this substance is associated with the induction of leukemia. The major metabolites of buta-1,3-diene are: 1,2-epoxy-3-butene (EB), 1,2,3,4-diepoxybutane (DEB) and 1,2-dihydroxy-3,4-epoxybutane (EB-diol). Buta-1,3-diol and its metabolites have been mutagenic and clastogenic in numerous in vivo and in vitro tests. Buta-1,3-diene is genotoxic in somatic and germ cells of laboratory rodents. This substance is teratogenic in animals at doses toxic to mothers. Long-term exposure to buta-1,3-diene in relatively low concentrations was associated with ovarian atrophy in mice, whereas in greater concentrations with atrophy of testes in male mice. Buta-1,3-diene is a carcinogen in mice inducing tumors in multiple sites.

The Expert Group recommended, on the basis of the results of a human carcinogenicity study, a TLV value for buta-1,3-diene of 4.4 mg/m³. The BEI indicates an exposure level associated with exposure to 4.4 mg/m³: 1,2-dihydroxy-4-(N-acetylcysteinyl)-butane in urine 2.5 mg/l (end of shift), a mixture of N-1 and N-2-(hydroxybutenyl)(valine) hemoglobin adducts in blood - 2.5 pmol/gHb. Carcinogen Cat.1 and Muta. Cat. 2 notations are also recommended.