

**Zespół Ekspertów
ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych
Międzyresortowej Komisji
ds. NDS i NDN**

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

BUTA-1,3-DIEN [106-99-0]

| | |
|-----------------|---|
| NDS | 2,2 mg/m³ |
| NDSch | nie ustalono |
| NDSP | nie ustalono |
| DSB | 1,6 mg/g kreatyniny w moczu 1,2-dihydroksy-4-(N-acetylocystein-S-ylo)butanu w moczu mierzone na zakończenie zmiany roboczej; 2,1 pmol/g Hb – addukty hemoglobiny: mieszanina N-[1-(hydroksy-metylo)prop-2-enylo]waliny i N-(2-hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi |
| Carc. 1A | substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka |
| Muta. 1B | substancja, która jest rozpatrywana jako mutagenna dla człowieka |

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24-26.10.2017 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN:

¹ Opracowano na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

Buta-1,3-dien w temperaturze pokojowej jest gazem stosowanym do produkcji żywic termoplastycznych elastomerów kauczuku i lateksu.

Buta-1,3-dien wchłania się głównie w układzie oddechowym, a następnie jest metabolizowany do monoepoksydu - 1,2-epoksybut-3-enu i diepoksydu - 1,2:3,4-diepoksybutanu, a po sprzężeniu z glutationem wydalany z moczem.

Z danych Centralnego Rejestru o Narażeniu na Substancje, Mieszaninu, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym wynika, że w 2015 r. liczba narażonych na ten związek w Polsce wynosiła 958 osób i dodatkowo około 200 narażonych na substancje ropopochodne, których działanie rakotwórcze jest uzależnione od buta-1,3-dien. Według danych stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2013 r. oraz 2016 r. nie zanotowano w przemyśle polskim narażenia pracowników na buta-1,3-dien o stężeniu większym niż 4,4 mg/m³, czyli przekraczającym obowiązującą wartość NDS.

Buta-1,3-dien w 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.

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 epidemiologiczne, 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 1, czyli czynników rakotwórczych dla ludzi, a wg klasyfikacji ACGIH do grupy A2, czyli substancji podejrzanych o działanie rakotwórcze dla ludzi. W Europie buta-1,3-dien jest zaklasyfikowany do Kat. 1A. czynników rakotwórczych i do Kat. 1B. 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.

Jako biologiczne wskaźniki narażenia zawodowego na buta-1,3-dien przyjęto stężenie 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butanu w moczu oraz addukty z hemoglobina: mieszaninę *N*-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enylo]waliny i *N*-(2-hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi.

W dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy dla buta-1,3-dien podano wartości dopuszczalnego stężenia wiążącego (BOELV) na poziomie 2,2 mg/m³ (Dz. Urz. UE L 345 z 27.12.2017, s. 87). Dyrektywa wejdzie w życie w państwach członkowskich UE 17 stycznia 2020 r.

Zaproponowano przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) buta-1,3-dien w powietrzu środowiska pracy na poziomie 2,2 mg/m³ oraz następujące wskaźniki dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB):

- 1,6 mg/g kreatyniny 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocysteino-*S*-ylo)butanu w moczu mierzone na zakończenie zmiany roboczej
- 2,1 pmol/g Hb - addukty hemoglobiny: mieszanina *N*-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enylo]waliny i *N*-(2-hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi obrazujące narażenie w okresie ostatnich 120 dni.

Normatyw ten dodatkowo oznaczono „Carc. 1A” – substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka i „Muta. 1B” – substancja, która jest rozpatrywana jako mutagenna dla człowieka. Nie znaleziono podstaw do wyznaczania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) buta-1,3-dien.

Oszacowane dodatkowe ryzyko powstania białaczki przy 40-letnim okresie narażenia na buta-1,3-dien w stężeniu 2,2 mg/m³ wynosi $8 \cdot 10^{-7}$, jest więc małe w porównaniu z ryzykiem dla populacji generalnej w Polsce, które wynosi $7,15 \cdot 10^{-5}$.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

| | |
|-------------------------|--|
| Wzór sumaryczny: | C ₄ H ₆ |
| Wzór strukturalny: | H ₂ C=CH-CH=CH ₂ |
| Nazwa chemiczna wg CAS: | 1,3-butadiene |
| Masa cząsteczkowa: | 54,09 |
| Nr CAS: | 106-99-0 |
| Nr RTECS: | EI9275000 |
| Nr WE: | 203-450-8 |
| Nr indeksowy EC: | 601-013-00-X |
| Synonimy: | butadien, 1,3-butadien; winyloeten; winyloetylen; erytren; biethylene; bivinył; buta-1,3-diene; butadiene; butadiene-1,3; divinyl; erythrene; pyrrolylene; vinyloetylene |

Zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. UE L353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.) buta-1,3-dien ma zharmonizowaną klasyfikację, wg tabeli 3.1 załącznika VI, którą zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie buta-1,3-dienu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008

| Międzynarodowa terminologia chemiczna | Klasyfikacja | | Oznakowanie | |
|---------------------------------------|---|---|--------------------------------------|---|
| | Klasa zagrożenia i kody kategorii | Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia | Piktogram, kody haseł ostrzegawczych | Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia |
| 1,3-butadiene; buta-1,3-diene | Flam. Gas 1 Press. Gas Carc. 1A Muta. 1B | H220 H350 H340 | GHS02 GHS04 GHS08 Dgr | H220 H350 H340 |

Objaśnienia:

- Flam. Gas 1 – gaz łatwopalny, kategoria zagrożenia 1
- Press. Gas – gaz pod ciśnieniem
- Carc. 1A – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1A
- Muta. 1B – działanie mutagenne na komórki rozrodcze, kategoria zagrożenia 1B
- H220 – skrajnie łatwopalny gaz
- H350 – może powodować raka
- H340 – może powodować wady genetyczne
- Dgr – hasło ostrzegawcze - niebezpieczeństwo



GHS02



GHS04



GHS08

Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. Piktogram określony w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 ma czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 2001, SCOEL 2007, ATSDR 2012)

| | |
|--|---|
| Wygląd i zapach: | w temperaturze pokojowej bezbarwny, łatwopalny gaz o zapachu podobnym do benzyny |
| Próg zapachu: | 2,2 ÷ 3,5 mg/m ³ (1 – 1,6 ppm) ok. 4 mg/m ³ (2 ppm) (SCOEL 2007) |
| Temperatura wrzenia: | -4,4°C |
| Temperatura topnienia: | -108,9°C |
| Temperatura zapłonu: | -76°C |
| Gęstość właściwa (jako ciecz) | 0,65 g/cm ³ w temp. -6°C |
| Prężność par: | 248 kPa w 20°C |
| Względna gęstość par | 1,9 (powietrze = 1) |
| Granice stężeń wybuchowych w powietrzu: | 2% dolna; 11,5% górna |
| Rozpuszczalność: | słabo rozpuszczalny w wodzie (0,05 g/100 g wody), w alkoholu etylowym i metylowym; dobrze rozpuszczalny w eterze, benzenie, dimetyloformamidzie |
| Współczynniki przeliczeniowe w 25°C, 101,3 kPa (ATSDR 2012): | 1 ppm ≈ 2,21 mg/m ³ 1 mg/m ³ ≈ 0,452 ppm |
| Współczynniki przeliczeniowe w 20°C, 101,3 kPa | 1 ppm ≈ 2,25 mg/m ³ (SCOEL 2007) |

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Buta-1,3-dien otrzymuje się na drodze krakingu benzyny i frakcji olejowych, katalitycznej dehydrogenacji *n*-butenu i *n*-butanu oraz oksydatywnej dehydrogenacji *n*-butanu (ACGIH 2006).

Buta-1,3-dien jest związkiem chemicznym produkowanym w Europie na znaczną skalę w ilości przekraczającej milion ton rocznie (SCOEL 2007).

Związek 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 adypinowego (prekursora nylonu). Buta-1,3-dien jest także surowcem do produkcji wielu związków chemicznych m.in. izoprenu, heksa-1,4-dienu, cyklookta-1,5-dienu (ACGIH 2006; IARC 2012).

Liczba osób zawodowo narażonych na buta-1,3-dien w 10 największych gałęziach przemysłu w Unii Europejskiej szacowana jest na około 32 tys. osób. Narażenie zawodowe na ten związek występuje głównie w: zakładach rafinacji ropy naftowej, procesach produkcji monomeru buta-1,3-dienu, produkcji kauczuków i tworzyw sztucznych opartych na butadienie oraz produkcji takich wyrobów jak opony, węże i odlewy gumowo-kauczukowe (IARC 2012).

W 13 krajach 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 mg/m³ (zakres 0 ÷ 32,3 mg/m³). Średnie stężenia dla 8-godzinnej zmiany roboczej w rafineriach ropy naftowej i przemyśle petrochemicznym, od 1984 r. wahały się w zakresie 0,24 ÷ 64,1 mg/m³. W 1985 r. stężenia tego związku w strefie oddychania pracowników zatrudnionych przy produkcji

buta-1,3-dien - monomeru, na różnych stanowiskach pracy, wyrażone średnią arytmetyczną lub średnią geometryczną wynosiły odpowiednio $1,0 \div 277,4 \text{ mg/m}^3$ lub $0,2 \div 16,5 \text{ mg/m}^3$. W 1976 r. oraz 1979 r. w 5 amerykańskich fabrykach produkujących polimery i pochodne na bazie buta-1,3-dienu 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 wsp. 1990; IARC 1992).

Brak historycznych danych pozwalających ocenić wielkość narażenia zawodowego na monomer buta-1,3-dienu przed rokiem 1970. Jednakże między latami 70. i początkiem 2000 r. jego stężenie na stanowiskach pracy uległo istotnemu zmniejszeniu od ok. 20 mg/m^3 do ok. 2 mg/m^3 . W zakładach polimerów styrenowo-butadienowych oszacowana mediana stężenia buta-1,3-dienu wynosiła w przeszłości $8 \div 20 \text{ mg/m}^3$, a obecnie w takich zakładach w Północnej Ameryce i Europie wschodniej wynosi poniżej 2 mg/m^3 . Aktualne pomiary nie wykazują obecności buta-1,3-dienu w powietrzu środowiska pracy na stanowiskach wykończania wyrobów gumowych i wyrobów z tworzyw sztucznych (IARC 2012).

Zastosowanie biomarkerów takich jak addukty hemoglobiny, pomiar stężeń metabolitów w moczu pracowników oraz ocena genotoksyczności i fenotypów metabolicznych są często stosowanymi miernikami narażenia zawodowego na ten związek (IARC 2012).

Buta-1,3-dien występuje także w powietrzu pomieszczeń zamkniętych, ale w stężeniach dużo mniejszych ($\mu\text{g/m}^3$) niż w warunkach przemysłowych (mg/m^3). W mieszkaniach palaczy papierosów stężenie buta-1,3-dienu mogą osiągać wartości $10 \div 20 \mu\text{g/m}^3$ (Brunnemann i wsp. 1990; IARC 1992). Boczny strumień dymu papierosowego zawiera $205 \div 361 \mu\text{g}$ buta-1,3-dienu/papieros, podczas gdy główny strumień dymu $16 \div 75 \mu\text{g}$ /papieros tego związku. Buta-1,3-dien występuje także w powietrzu atmosferycznym. Średnie stężenie w próbach powietrza, pobranych w miastach i wsiach rejonu Ontario w latach 1990-1994 wynosiło $0,1 \mu\text{g/m}^3$, maksymalnie $1,7 \mu\text{g/m}^3$ (Health Canada 2000). Pomiary stężeń butadienu w latach 1993-2004 w rejonach wiejskich, miejskich nieuprzemysłowionych, miejskich uprzemysłowionych i w rejonach autostrad o dużym natężeniu ruchu w Wielkiej Brytanii wskazują na istotne zmniejszenie stężeń tego związku w powietrzu wszystkich ocenianych miejsc (Dollard i wsp. 2007).

Według rejestracji w ECHA, wielkość produkcji wynosi $1000\ 000 - 10\ 000\ 000 \text{ t/rok}$. W Polsce buta-1,3-dien produkują następujące zakłady: Henkel Polska Sp. z o.o. (Warszawa), Polski Koncern Naftowy ORLEN SA (Płock), Synthos Dwory 7 Sp. z o.o., sp. j. (Oświęcim), Tyre Company Dębica SA (Dębica) (ECHA online).

Zgodnie z danymi Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym prowadzonym w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, buta-1,3-dien stosowany był w latach 2010-2015 w 13-20 zakładach pracy w Polsce. Zgłoszona do rejestru liczba narażonych wynosiła od 436 osób w 2010 r. do 958 osób w 2015 r. Odsetek kobiet narażonych na buta-1,3-dien był największy w 2013 r. i wynosił 54%, w pozostałych latach kobiety narażone na związek stanowiły 33-47% ogółu narażonych pracowników. Szczegółowe dane o narażeniu na buta-1,3-dien zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Narażenie na buta-1,3-dien w zakładach pracy w Polsce (Rejestr...)

| Rok | Liczba zakładów | Liczba narażonych osób | W tym liczba kobiet |
|------|-----------------|------------------------|---------------------|
| 2010 | 13 | 436 | 146 |
| 2011 | 14 | 559 | 235 |
| 2012 | 13 | 504 | 235 |

| | | | |
|------|----|-----|-----|
| 2013 | 15 | 561 | 304 |
| 2014 | 20 | 876 | 313 |
| 2015 | 20 | 958 | 345 |

Dodatkowo ok. 200 osób jest narażonych na buta-1,3-dien z produktów z ropy naftowej.

Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w 2013 r. w Polsce nie stwierdzono przekroczeń wartości NDS (4,4 mg/m³) buta-1,3-dien w powietrzu środowiska pracy (GIS 2015 – dane niepublikowane).

Według danych z Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych w latach 2012-2016 stwierdzono 1 przypadek choroby zawodowej – nowotwór układu krwiotwórczego, wywołanej przez buta-1,3-dien (i benzen); PKD zakładu pracy, w którym powstała choroba – produkcja chemikaliów i wyrobów chemicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Toksyczność ostra

Buta-1,3-dien w małych stężeniach jest łagodnym środkiem narkotycznym dla ludzi i może powodować uczucie senności. W bardzo dużych stężeniach, występujących np. podczas awarii urządzeń buta-1,3-dien u ludzi powoduje narkozę prowadzącą do paraliżu funkcji układu oddechowego i śmierci. Pierwsze objawy narażenia ludzi na buta-1,3-dien w mniejszych 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 Profile..., 1992).

Toksyczność przewlekła

Pracownicy narażeni na buta-1,3-dien przy produkcji syntetycznej gumy skarżyli się na podrażnienie: oczu, gardła, górnych i dolnych dróg oddechowych. Niektórzy z nich mieli ponadto kaszel, zwiększoną męczliwość i senność. Wszystkie te objawy ustępowały jednak po zaprzestaniu narażenia na buta-1,3-dien. Nie mierzono stężeń buta-1,3-dien 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 (poza klasyfikacją) dla zwierząt laboratoryjnych. Mediana stężenia śmiertelnego (LC₅₀) buta-1,3-dien dla szczurów wynosi około 270 000 mg/m³, a dla myszy 285 000 mg/m³ (ACGIH 2001).

U myszy narażanych na buta-1,3-dien o stężeniu 440 000 mg/m³ przez 6 - 12 min obserwowano początkowo pobudzenie ruchowe, a następnie stan narkozy. Natomiast narażenie myszy na związek o stężeniu 330 000 mg/m³ prowadziło do lekkiej narkozy, a o stężeniu 220 000 mg/m³ nie wywoływało żadnych skutków toksycznych u narażanych myszy. Narażenie inhalacyjne królików na buta-1,3-dien o

stężeniu 550 000 mg/m³ spowodowało po 2 min stan płytkiej narkozy, po 8 - 10 min głęboką narkozę, a po 25-35 min padnięcie zwierząt (ACGIH 2001).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

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 mg/m³ 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 13 tygodni (*Crouch* i in. 1979; *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 mg/m³ przez 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 105 - 111 tygodni. U samców narażanych na związek o większym stężeniu stwierdzono natomiast nerczycę (*Owen* i in. 1987).

U samców myszy B6C3F₁ i NIH Swiss, które narażano inhalacyjnie na buta-1,3-dien o stężeniu 2200 lub 2750 mg/m³ 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).

Narażenie samców myszy B6C3F₁ na buta-1,3-dien o stężeniu 2750 mg/m³ przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 6 lub 12 tygodni nie wywierało działania immunotoksycznego (*Thurmond* i in. 1986)

Trzy grupy zwierząt narażano na buta-1,3-dien o stężeniach: 1320; 5100 lub 14 750 mg/m³ przez 7,5 h dziennie 6 dni w tygodniu przez 8 miesięcy. 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 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 i genotoksyczne

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 mutacji powrotnych 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 (*Sqsiadek* 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; *Walles* 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 powodował 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). Dodatkowo były także wyniki testu uszkodzeń DNA - pęknięć pojedynczych nici DNA w komórkach wątroby, płuc i jąder myszy i szczurów (Vangala i in. 1993; Walles i in. 1995; Anderson i in. 1997). Buta-1,3-dien indukował 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/E1xC3H/E1, natomiast nie wywierał 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). Rozbieżne wyniki testów dominujących mutacji 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.

Krótkotrwałe narażenie myszy na buta-1,3-dien o stężeniach 1100 lub 2880 mg/m³ indukowało dziedziczne translokacje chromosomowe (Adler i in. 1995; 1998). Stwierdzono także takie skutki działania genotoksycznego buta-1,3-dienu, 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-dienu stwierdzano częściej w wielu szczepach myszy niż szczurów.

Genotoksyczność buta-1,3-dienu oceniano w badaniach w warunkach *in vitro*, wykorzystując materiał biologiczny, np. limfocyty krwi obwodowej pobranej od osób narażonych zawodowo na ten związek przy produkcji: buta-1,3-dienu, gumy styrenowo-butadienowej lub polibutadienowej. Wykazano, że aktywność genotoksyczna (wzrost częstości wymian chromatyd siostrzanych lub mikrojąder) jednego z metabolitów buta-1,3-dienu - 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, - epoksybutenu

(EB), którego aktywność genotoksyczna (wzrost częstości SCE) zależy od genotypu GSTM1 (Uuskula i in. 1995).

W niektórych badaniach przeprowadzonych wśród czeskich i portugalskich pracowników zatrudnionych przy produkcji buta-1,3-dienu 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 tworzył 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).

Działanie mutagenne metabolitów buta-1,3-dienu

W wyniku metabolizmu buta-1,3-dienu powstają trzy produkty epoksydowe: 1,2-epoksybut-3-en (EB), 1,2:3,4-diepoksybutan (DEB) i 1,2-epoksybutano-3,4-diol (EB-diol), które mają zdolność do wiązania z DNA i białkami (Svenberg i in. 2011).

1,2-Epoksybut-3-en (EB) reaguje z DNA, dając dwa główne produkty alkilacji - 7-(2-hydroksybut-3-en-1-yl)guaninę i 7-(1-hydroksybut-3-en-2-yl)guaninę (Citti i in. 1984). 1,2-Epoksybut-3-en 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 hepatocytach szczura lub myszy, ale powoduje wzrost częstości SCE w hodowli komórek CHO i ludzkich limfocytów (Arce i in. 1990; Sęsiadek 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) uważany jest za najbardziej mutageny i genotoksyczny ze wszystkich powstających epoksydów (Tretyakova i in. 1997, Zhao i in. 2000, Goggin i in. 2009). W badaniach prowadzonych na ludzkich hepatocytach testem kometowym wykazano, że DEB indukuje pęknięcia pojedynczych nici DNA, tworzy miejsca utraty zasad w DNA oraz wiązania krzyżowe, głównie DNA-DNA (Wen i in. 2011, Zhang i in. 2012).

1,2:3,4-Diepoksybutan (DBE) powoduje powstawanie międzynciowych, 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; Sęsiadek i in. 1991b). Indukował również SCE w hodowlach limfocytów ludzkich pochodzących od zdrowych dawców i osób chorych na łagłe guzy nowotworowe (Portfirio i in. 1983; Sęsiadek i in. 1991a). Metabolit ten indukował też SCE w komórkach szpiku kostnego i makrofagach pęcherzykowych od zdrowych myszy i po częściowej hepatektomii (Conner 1983).

Addukty z DNA i hemoglobina

Dwa główne metabolity buta-1,3-dienu - EB i DEB, jako epoksydy, są zdolne 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 wsp., 1986). Różnica ta ma także istotny wpływ na podatność komórek rozrodczych i somatycznych na mutagenne działanie buta-1,3-dienu (Owen i in. 1987; Melnic i in. 1990b; Anderson i in. 1993).

Główne addukty DNA do guaniny w pozycji N7 powstają w wątrobie, płucach i nerkach szczura i myszy eksponowanych na butadien. Należą do nich: N7-(2-hydroksybut-3-enylo)guanina (G1); N7-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enylo]guanina (G2); N7-[1-(hydroksymetylo)-2,3-dihydroksypropylo]guanina (G3); N7-(2,3,4-trihydroksybut-1-ylo)guanina (G4). Addukt G4 występuje częściej niż G1 i G2, które pochodzą od epoksybutenu (Koc i wsp., 1999). Addukt G4 osiąga plateau u szczurów narażanych na butadien w stężeniu 137 mg/m³, natomiast G1 i G2 rosną prawie liniowo u narażanych do poziomu 1381 mg/m³. Powley i in. (2005) zauważyli podobieństwo krzywych zależności dawka-odpowiedź adduktu hemoglobiny THbVal, adduktu DNA G4, indukującego mutacje *Hprt* w komórkach T śledziony myszy i szczurów eksponowanych na butandiol i zasugerowali, że epoksybutandiol może odgrywać pewną rolę w mutagenności i kancerogenności butadienu.

Mimo, że addukty z hemoglobina nie są przyczyną zjawiska mutagenyzy, stanowią jednak miarę narażenia na reaktywne produkty przejściowe związków chemicznych. W wyniku reakcji epoksydów butadienu z hemoglobina powstają trzy addukty:

- N-(2-hydroksybut-3-enylo)walina (MHbVal)
- N,N-(2,3-dihydroksybuta-1,4-diylo)walina (PyrVal)
- N-(2,3,4-trihydroksybutylo)walina (THbVal).

Uważa się, że poziom tych adduktów odzwierciedla stężenia we krwi odpowiednio: epoksybutenu, diepoksybutanu i epoksybutanediolu. Wszystkie z tych adduktów oznaczano u szczurów i myszy narażonych na buta-1,3-dien o stężeniach tak niskich, jak 6,63 mg/m³. Przy porównywalnym narażeniu na buta-1,3-dien poziomy MHbVal i PyrVal były większe u myszy niż u szczurów, natomiast poziomy głównego adduktu, THbVal, były podobne u obu gatunków (Boysen i in. 2004, 2007).

Addukty MHbVal i THbVal stwierdzano także u pracowników zawodowo narażonych około 8 h/dzień na buta-1,3-dien w stężeniu 0,66 ÷ 1,76 mg/m³. Natomiast nie stwierdzano obecności adduktu PyrVal u pracowników narażonych na buta-1,3-dien w stężeniu 0,82 mg/m³ (Albertini i in. 2003; 2007).

Addukty z hemoglobina mogą także stanowić podstawę do wyznaczenia dopuszczalnych wartości stężenia w materiale biologicznym (DSB). W Komisji MAK (2010) zebrano istniejące dane dotyczące zależności między poziomami adduktów MHBwaliny w hemoglobinie a stężeniem buta-1,3-dien w powietrzu środowiska pracy (van Sittert i in. 2000, Albertini i in. 2001, Begeman i in. 2001a, Boogard 2002). Zakładając, że dla poziomu tła ilość adduktów wynosi 0,2 pmol MHBwaliny/g Hb, wówczas dla narażenia na stężenie 1 ppm (8 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 18 tygodni) otrzymano poziomy tego adduktu od 1,4 do 2,7 pmol/g Hb. Stąd przyjęto, że średni poziom adduktu MHBwaliny wynoszący 2,1 pmol MHBwaliny/g Hb odpowiada narażeniu na buta-1,3-dien o stężeniu 1 ppm (2,2 mg/m³) (MAK 2010).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W tabeli 3 przedstawiono wyniki badań kohort złożonych z pracowników narażonych na monomer buta-1,3-dien i pracowników zatrudnionych przy produkcji gumy styrenowo-butadienowej. W jednej z kohort obserwowano brak wyraźnej zależności między częstością zgonów z powodu białaczki a czasem narażenia i skumulowanym narażeniem u pracujących przed II wojną światową, kiedy stężenia buta-1,3-dien w powietrzu środowiska pracy były najprawdopodobniej znacznie

większe (*Divine i Hartman, 2001*). Następnie kohorty te łączono. Jedna kohorta z zakładu produkującego gumę styrenowo-butadienową nie została włączona, ze względu na niekompletne dane (*Delzell i wsp., 1996; Macaluso i wsp., 2004; Graff i wsp., 2005; Sathiakumar i wsp., 2005; Delzell i wsp., 2006; Cheng i wsp., 2007*). Łączna liczba ocenianych kohort wynosiła ok. 17 tys. mężczyzn z 8 zakładów produkujących gumę styrenowo-butadienową w USA i Kanadzie. Czynnikiem ograniczającym były trudności w rozpoznaniu i klasyfikacji nowotworów układu limfatycznego i hematopetycznego oraz to, że istotny wpływ na wiele zmian miał czas. Jednakże częstość zgonów z powodu białaczek była jedynie nieznacznie podwyższona w ostatnich aktualizacjach (*Sathiakumar i wsp., 2005; Delzell i wsp., 2006; Cheng i wsp., 2007*).

Większa śmiertelność z powodu białaczek została stwierdzona u pracowników narażonych na większe stężenia i u pracowników „godzinowych”, zwłaszcza tych którzy zostali zatrudnieni we wcześniejszych latach i pracowali dłużej niż 10 lat. Obserwacje te dotyczyły zarówno przewlekłej białaczki limfatycznej, jak i przewlekłej białaczki szpikowej i zależały istotnie od wielkości skumulowanego narażenia na buta-1,3-dien i śmiertelnością z powodu obu typów białaczek. Przeprowadzona w ostatnim czasie analiza wskazuje na zależność narażenia na buta-1,3-dien i odpowiedzi w postaci białaczek, a nie wykazuje takiej zależności w przypadku narażenia na benzen, styren i dimetyloditiokarbaminiany (*Delzell i in. 2006; Cheng i in. 2007*). Stwierdzono ponadto, istnienie ścisłej zależności między częstością występowania chłoniaka nieziarnicznego a narażeniem na buta-1,3-dien w zakładach produkujących monomer buta-1,3-dien (*Ward i in. 1995; 1996; Divine i Hartman, 2001*). Zależność powyższa nie była ściśle związana z czasem narażenia, a w sposób wyraźniejszy obserwowano ją u pracujących w okresie II wojny światowej, kiedy prawdopodobnie narażenie była większe.

Whitworth i in. (2008) stosując model regresji Poissona i stratyfikując kohorty pod względem wieku, płci, rasy, statusu socjo-ekonomicznego ujawnili, że w populacjach narażonych na większe stężenia buta-1,3-dienu współczynnik umieralności z powodu wszystkich białaczek wynosi 1,4 (95% CI: 1,1-1,8); z powodu ostrej białaczki szpikowej 1,7 (95% CI: 0,8-3,4), a z powodu ostrej białaczki limfatycznej 1,3 (95% CI: 1,0-1,8). Istotny statystycznie trend w zakresie dawka-odpowieź obserwowano dla wszystkich białaczek. Nie stwierdzono zależności między stężeniem buta-1,3-dienu a częstością białaczek. Stwierdzono natomiast taką zależność w przypadkach środowiskowego narażenia na benzen, jednakże nie robiono symulacji biorących pod uwagę obydwa czynniki (benzen i buta-1,3-dien).

Śmiertelność kobiet z powodu białaczek lub chłoniaków w kohorcie styrenowo-butadienowej nie była większa (*Sathiakumar i Delzell, 2007; 2009*). W kohortach kobiet nie potwierdzano przypadków nowotworów badaniami patomorfologicznymi, tak jak to było w kohortach mężczyzn. Ponadto, stężenia na które narażone były kobiety były mniejsze, większość stanowiły kobiety o krótkim okresie zatrudnienia (mediana czasu zatrudnienia 1,7 roku, 70% stanowiły zatrudnione poniżej 4 lat) oraz tylko 30% kobiet było narażonych na buta-1,3-dien i styren.

W kolejnej analizie kohorty styrenowo-butadienowej u kobiet i mężczyzn oceniano częstość przypadków raka płuca. W kohorcie mężczyzn nie stwierdzono wzrostu ryzyka raka płuca i zależności dawka-odpowieź. Natomiast w kohorcie kobiet ujawniono wzrost ryzyka raka płuca przy braku zależności dawka-odpowieź (*Sathiakumar i Delzell, 2009*).

Podsumowując, istnieje epidemiologiczny dowód wskazujący na wzrost ryzyka nowotworów układu hematolimfatycznego u pracowników zatrudnionych przy produkcji gumy styrenowo-butadienowej oraz przy produkcji monomeru buta-1,3-dien.

Badania narażonych w zakładach styrenowo-budienowych ujawniają wzrost częstości białaczek, zależność dawka-odpowiedź ze skumulowanym narażeniem na buta-1,3-dien, podczas gdy w zakładach produkujących monomer obserwowano wzrost częstości nowotworów układu hematolimfatycznego przypisywanych głównie wzrostowi częstości białaczek i chłoniaków złośliwych. Zależność między narażeniem na buta-1,3-dien a częstością nowotworów hematolimfatycznych potwierdza stwierdzona zależność wzrostu ryzyka białaczek u dzieci od wielkości narażenia na ten związek w środowisku. Epidemiologiczny dowód między częstością specyficznych typów nowotworów hematolimfatycznych jest słaby, głównie z powodu małej ich liczby, co nie pozwala na precyzyjne oszacowanie ryzyka. Jednak, gdy ocenę zawęzi się do złośliwych chłoniaków i białaczek, dowody w przypadku białaczek są najsilniejsze (*Sitarek i Szymczak 2012*).

Tabela 3.

Ryzyko nowotworów układu limfohematopoetycznego u pracowników narażonych na buta-1,3-dien (wg IARC, 2012)

| Opis kohorty | Charakterystyka narażenia | Umiejscowienie nowotworu/ rodzaj nowotworu | Kategoria narażenia | Liczba przypadków zachorowań /zgonów | Ryzyko (95% CI) | Komentarze | Stratyfikacja kohorty | Piśmienictwo |
|---|--|--|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--|--|-------------------------|
| PRODUKCJA BUTA-1,3-DIENU | | | | | | | | |
| 364 mężczyzn populacja USA | zatrudnieni w dziale z buta-dieniem (nienarażeni na benzen lub tlenek etylenu) | Układ limfatyczny i krwiotwórczy Mięsak limfatyczny i mięsak z komórek siateczki Białaczka | | 7 | SMR 1,8 (0,7-3,6) | 4 przypadki mięsaka limfatycznego i z kom. siateczki u 3 pracowników zakładu gumowego zatrudnionych >2 lat | Wiek, okres czasu, współczynniki krajowe | (Ward i in. 1995; 1996) |
| | | | | 4 | 5,8 (1,6-14,8) | | | |
| | | | | 2 | 1,2(0,2-4,4) | | | |
| 2800 mężczyzn pracujących > 6 mies. w latach 1943-96. populacja USA | próby do analiz pobierane przez pracowników działu higieny | Układ limfohematopoetyczny Chłoniak nieziarniczy (non-Hodgkin lymphoma) | Cała kohorta | 50 | SMR 1,4 (1,0-1,9) | | Wiek, okres czasu; wiek w zatrudnieniu | (Divine, Hartman; 2001) |
| | | | Zatrudnieni < 5 lat | 26 | 1,6 (1,0-2,3) | | | |
| | | | 5-19 lat | 8 | 1,2 (0,5-2,4) | | | |
| | | | > 20 lat | | | | | |
| | | | Wysokie narażenie < 5 lat | 16 | 1,3 (0,8-2,2) | | | |
| | | | > 5 lat | 20 | 1,8 (1,1-2,1) | | | |
| | | | 14 | 1,5 (0,8-2,5) | | | | |
| | | | Pierwsi zatrudnieni 1942-49 | 46 | 1,5 (1,1-2,1) | | | |
| | | | > 1950 | 4 | 0,7 (0,2-1,8) | | | |
| | | | Cała kohorta | 19 | 1,5 (0,9-2,3) | | | |
| | | | Zatrudnieni: | | | | | |
| < 5 lat | 12 | 2,0 (1,0-3,4) | | | | | | |
| 5-19 lat | 3 | 1,3 (0,2-3,7) | | | | | | |
| > 20 lat | 4 | 0,9 (0,2-2,3) | | | | | | |
| Wysokie narażenie < 5 lat | 8 | 1,1 (0,3-2,9) | | | | | | |
| > 5 lat | 4 | 1,6 (0,9-2,6) | | | | | | |
| | | | Pierwsi zatrudnieni: | | | | | |

| Opis kohorty | Charakterystyka narażenia | Umiejscowienie nowotworu/ rodzaj nowotworu | Kategoria narażenia | Liczba przypadków zachorowań /zgonów | Ryzyko (95% CI) | Komentarze | Stratyfikacja kohorty | Piśmien- nictwo |
|---|--|---|---|---|--|--|---|--|
| | | Białaczka | 1942-49 > 1950 Cała kohorta Zatrudnieni: < 5 lat 5-19 lat > 20 lat Wysokie narażenie: < 5 lat > 5 lat Pierwsi zatrudnieni: 1942-49 > 1950 | 17 2 18 9 2 7 8 5 18 0 | 1,6 (0,9-2,6) 0,9 (0,1-3,2) 1,3 (0,8-2,0) 1,4 (0,6-2,6) 0,7 (0,1-2,6) 1,5 (0,6-3,1) 1,9 (0,8-3,7) 1,4 (0,4-3,2) 1,5 (0,9-2,4) 0 (0-178) | | | |
| 614 mężczyzn populacja USA | Zatrudnieni 5 lat przy produkcji butadienu | Układ limfatyczny i krwiotwórczy | | 3 | SMR 1,1 (0,3-1,5) | Równoczesne badanie zachorowalności ujawniło różnice między narażonymi na butadien i nienarażonymi pod względem na parametrów hematologicznych | Wiek, rasa, rok kalendarzowy, współczynniki krajowe | (<i>Tsai i in.</i> 2001) |
| PRODUKCJA GUMY STYRENOWO-BUTADIENOWEJ | | | | | | | | |
| Kohorta 6678 mężczyzn pracujących przy produkcji gumy Populacja USA | Zatrudnieni >2 lat przy produkcji SBR (dane z historii zatrudnienia) | Układ limfatyczny i krwiotwórczy Białaczka limfatyczna | Wszystkie działy > 5 lat w dziale syntezy Wszystkie działy > 5 lat w dziale syntezy | 51 14 | SMR N.A. 6,2 (4,1-12,5)* N.A. 3,9 (2,6-8,0)* | | Wiek | (<i>McMichael i in.</i> 1976; <i>McMichael i in.</i> 1974) |
| 2756 białych mężczyzn zatrudnionych przez 6 ostatnich mies. (Zakład A - | Czas pracy i długość zatrudnienia | Układ limfatyczny i krwiotwórczy | Zakład A, cały Zakład A, zatrudnieni w 1943-45 r. Zakład B, cały | 9 9 2 | SMR 1,6 2,1 0,8 | | Wiek, okres czasu, rasa | (<i>Meinhardt i in.</i> 1982) |

| Opis kohorty | Charakterystyka narażenia | Umiejscowienie nowotworu/ rodzaj nowotworu | Kategoria narażenia | Liczba przypadków zachorowań /zgonów | Ryzyko (95% CI) | Komentarze | Stratyfikacja kohorty | Piśmienictwo |
|---|---|---|--|--------------------------------------|------------------------------|---|--|---|
| 1662 mężczyzn; Zakład B – 1.094 mężczyzn) retrospektywnie w latach 1943-76 Populacja USA | | Mięsak limfatyczny i mięsak z komórek siateczki Białaczka | Zakład A, cały | 3 | 1,8 | | | |
| | | | Zakład A, zatrudnieni w 1943-45 r. | 3 | 2,2 | | | |
| | | | Zakład B, cały | 1 | 1,3 | | | |
| | | | Zakład A, cały | 5 | 2,0 | | | |
| | | | Zakład A, zatrudnieni w 1943-45 r. | 5 | 2,8 | | | |
| Zakład B, cały | 1 | 1,0 | | | | | | |
| 12110 męż-czyzn pracują-cych w 8 zakła-dach produ-kujących styren i butadien przez ostatni rok, po okresie 1943-82. Populacja USA i Kanady | Zatrudnieni przez ostatni rok | Układ limfopoetyczny Białaczka Układ limfopoetyczny Białaczka Układ limfopoetyczny Białaczka | Wszyscy zatrudnieni | 55 | SMR 1,0 (0,7 -1,3) | | | <i>(Matanowski i in. 1990; Matanowski i Schwartz, 1987)</i> |
| | | | Wszyscy zatrudnieni | 22 | 1,0 (0,6-1,5) | | | |
| | | | Pracownicy produkcyjni | 13 | 1,1 (0,6-1,9) | | | |
| | | | Biali: (2753 pracowników) | 4 | 0,8 (0,2-2,2) | | | |
| | | | Czarni: (371 pracowników) | 6 | 5,1(1,9-11,1) | | | |
| | | | 3 | 6,6(1,4-19,1) | | | | |
| 15649 pracowników zatrudnionych co najmniej 1 rok w 8 zakładach produkcyjnych w latach 1943-91. Populacja z USA i Kanady | 8281 unikalnych kombinacji miejsce pracy/stanowisko pracy, zgrupowanych w 308 miejsc pracy o podobnym narażeniu | Mięsak limfatyczny Inne nowotwory limfopoetyczne Białaczka | Pięć głównych grup procesów i siedem podgrup | 11 | RR 0,8 (0,4-1,4) | Włączono wyniki badań kohort ocenianych przez Meinhardt i wsp., (1982), Matanowski i Schwartz (1987), Lemen i wsp., (1990), Matanowski i wsp., (1990; 1993), Santos-Burgoa i wsp., (1992) | Wiek, rasa, rok kalendarzowy | <i>(Delzell i in. 1996)</i> |
| | | | Polimeryzacja | 42 | 1,0 (0,7-1,3) | | | |
| | | | Konserwacja | 48 | 1,3 (1,0-1,7) | | | |
| | | | Praca | 15 | 2,5 (1,4-4,1) | | | |
| | | | Laboratoria | 12 | 1,1 (0,6-1,9) | | | |
| | | | Pracownicy "godzinowi" | 16 | 2,2 (1,3-3,6) | | | |
| | | | Pracujący >10 lat i zatrudnieni >20 lat | 10 | 4,3 (2,1-7,9) | | | |
| | | | | 45 | 1,4 (1,0-1,9) | | | |
| | | | | 28 | 2,2 (1,5-3,2) | | | |
| 12412 narażonych na butadien osób grupy 16 610 osób z kohort | Retrospektywne ilościowe szacowanie narażenia na butadien, styren | Białaczka | Butadien (ppm lata) | | SMR | Kohorty pochodzące z 6 na 8 zakładów oceniane przez Delzell i wsp., (1996.) Włączono 7 | Wiek, rasa, łączne narażenie na styren i benzen. W | <i>(Macaluso i in. 1996)</i> |
| | | | 0 | 8 | 0,8 | | | |
| | | | < 1 | 4 | 0,4 | | | |
| | | | 1-19 | 12 | 1,3 | | | |
| | | | 20-79 | 16 | 1,7 | | | |

| Opis kohorty | Charakterystyka narażenia | Umiejscowienie nowotworu/ rodzaj nowotworu | Kategoria narażenia | Liczba przypadków zachorowań /zgonów | Ryzyko (95% CI) | Komentarze | Stratyfikacja kohorty | Piśmienictwo |
|---|---|--|---|--------------------------------------|---|--|--|----------------------------------|
| połączonych . Populacja z USA i Kanady | i benzen według miejsca pracy | | > 80 0 < 1 1-19 20-79 > 80 Istotność trendu p | 18 | 2,6 OR (test Mantel-Haenszela) 1,0 2,0 2,1 2,4 4,5 0,01 | przypadków, w których białaczka została uznana jako jedna z przyczyn zgonu | teście Mantel-Haenszela korekta z uwzględn. rasy i skumulowanego narażenia na styren | |
| Zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne 58 nowotworów limfopoetycznych i grupy kontrolnej 1242 osób w podobnym wieku Populacja z USA i Kanady | Szacowanie skumulowanego narażenia i średniej wielkości narażenia na butadien | Chłoniak Hodgkina Białaczka | Średnie narażenie na butadien 1 ppm w porównaniu z 0 ppm | 8 26 | OR 1,7 (0,99-3,0) 1,5 (1,1-2,1) | Grupa kontrolna i narażana kohorty ocenianej przez Matanoski i wsp., (1990). Aktualizacja badania Santos-Burgoa i wsp. (1992.) Chłoniak nieziarniczny (non-Hodgkin lymphoma) i szpiczak mnogi niezwiązane z narażeniem na butadien | Rok urodzenia, wiek zatrudnienia przed 1950 r., czas zatrudnienia | (<i>Matanoski i in.</i> 1997) |
| 15649 pracowników, 11460 pracowników „godzinowych” Populacja z USA i Kanady | Retrospektywne ilościowe szacowanie narażenia na butadien, styren i benzen według miejsca pracy | Układ limfopoetyczny Białaczka Chłoniak nieziarniczny (Non-Hodgkin lymphoma) | Pracownicy „godzinowi” >10 lat >20 lat | 49 28 15 | SMR 1,5 (1,1-2,0) 2,2 (1,5-3,2) 1,4 (0,8-2,3) | Kohorta jak w badaniu Delzell i wsp., (1996). Oceny dot. chłoniaka nieziarniczego nie uwzględniano długości i czasu zatrudnienia, ani zatrudnienia przy danej technologii | Wiek, rasa, rok kalendarzowy | (<i>Sathiakumar i in.</i> 1998) |
| 13130 mężczyzn zatrudnionych | Ilościowe dane szacunkowe na | Białaczka | Butadien ppm- lata | | RR (model regresji) | Zweryfikowane oszacowane | Wiek, rok rozpoczęcia | (<i>Delzell i in.</i> 2001) |

| Opis kohorty | Charakterystyka narażenia | Umiejscowienie nowotworu/ rodzaj nowotworu | Kategoria narażenia | Liczba przypadków zachorowań /zgonów | Ryzyko (95% CI) | Komentarze | Stratyfikacja kohorty | Piśmienictwo | |
|---|---|---|---|--------------------------------------|------------------------------|--|--|--------------------|--|
| przez co najmniej 1 rok w latach 1943-91 w 6 zakładach SBR (produkcja gumy styrenowo-butadien.) Populacja z USA i Kanady | podstawie 8281 unikalnych kombinacji miejsce pracy/ stanowisko pracy Skumulowane szacunkowe narażenie na butadien, styren i dimetyloditio-karbaminiany (DMDTC) | | 0 | 7 | Poissona) | narażenie kohorty badanej przez Delzell i wsp., (1996) | zatrudnienia, narażenie łączne na inne substancje | | |
| | | | > 0 - < 86,3 | 17 | 1,0 | | | | |
| | | | 86,3 - < 362,2 | 18 | 1,3 (0,4-4,3) | | | | |
| | | | > 362,2 | 17 | 1,3 (0,4-4,6) | | | | |
| | | | Butadien ppm-lata niskie narażenie < 100 ppm | | 2,3 (0,6-8,3) | | | | |
| | | | 0 | 7 | | | | | |
| | | | > 0 - < 37,8 | 17 | 1,0 | | | | |
| | | | 37,8 - < 96,3 | 18 | 1,1 (0,5-2,7) | | | | |
| | | | > 96,3 | 17 | 2,8 (1,2-6,8) | | | | |
| | | | Istotność trendu p | | 3,0 (1,2-7,1) | | | | |
| | | | Butadien ppm-lata wysokie narażenie >100 ppm | | 0,25 | | | | |
| | | | 0 | 7 | | | | | |
| > 0 - < 46,5 | 17 | 1,0 | | | | | | | |
| 46,5 - < 234,3 | 18 | 2,1 (0,9-5,1) | | | | | | | |
| > 234,3 | 17 | 2,8 (1,2-6,7) | | | | | | | |
| Istotność trendu p | | 5,8 (2,4-13,8) | | | | | | | |
| | | | | | 0,01 | | Wiek, rok rozpoczęcia zatrudnienia | | |
| 16579 mężczyzn zatrudnionych w 6 zakładach >1 roku od 1991 do 1998 Populacja z USA i Kanady | historyczne oszacowanie narażenia metodą Macaluso i wsp., (2004) z uwzględnieniem skumulowanego szacunkowego narażenia na styren, butadien i dimetyloditio-karbaminiany | Białaczka | Butadien ppm- lata | | RR (model regresji Poissona) | Zaktualizowane badanie Delzell i wsp., (2001). Analiza SMR z uwzględnieniem wskaźników zewnętrznych (narodowość, specyfika stanów); wyniki dot. białaczki są zgodne z wewnętrzną analizą modelem regresji Poissona | Wiek, rok rozpoczęcia zatrudnienia, narażenie na inne substancje | (Graff i in. 2005) | |
| | | | 0 | 10 | 1,0 | | | | |
| | | | > 0 - < 33,7 | 17 | 1,4 (0,5-3,9) | | | | |
| | | | 33,7 - < 184,7 | 18 | 0,9 (0,3-2,6) | | | | |
| | | | 184,7-> 425,0 | 18 | 2,1 (0,7-6,2) | | | | |
| | | | > 425,0 | 18 | 3,0 (1,0-9,2) | | | | |
| | | Przewlekła białaczka limfatyczna | Butadien ppm-lata wysokie narażenie > 100 ppm | | | | | | |
| | | | 0 | 10 | | | | | |
| | | | > 0 - <33,7 | 17 | 1,0 | | | | |
| | | | 33,7 - < 184,7 | 18 | 2,8 (1,0-7,7) | | | | |
| | | | 184,7-> 425,0 | 18 | 1,7 (0,6-4,7) | | | | |
| | | | > 425,0 | 18 | 3,0 (1,0-8,5) | | | | |

| Opis kohorty | Charakterystyka narażenia | Umiejscowienie nowotworu/ rodzaj nowotworu | Kategoria narażenia | Liczba przypadków zachorowań /zgonów | Ryzyko (95% CI) | Komentarze | Stratyfikacja kohorty | Piśmien- nictwo |
|--------------|---------------------------|---|--|--------------------------------------|---|------------|-----------------------|--------------------|
| | (DMDTC) | | Butadien ppm-lata < 33,7 33,7 - < 425,0 > 425,0 | 7 11 7 | 3,7 (1,3-11,1) 1,0 0,9 (0,3-3,0) | | | |
| | | Przewlekła bia- łączka szpikowa | < 33,7 33,7 - 425,0 > 425,0 | 3 8 5 | 2,7 (0,6-11,2) 1,0 2,0 (0,4-11,0) 7,2 (1,1-47,6) | | | |

| Opis kohorty | Charakterystyka narażenia | Umiejscowienie nowotworu/ rodzaj nowotworu | Kategoria narażenia | Liczba przypadków zachorowań /zgonów | Ryzyko (95% CI) | Komentarze | Stratyfikacja kohorty | Piśmienictwo |
|--|--|---|---|--------------------------------------|-----------------|--|------------------------------|--------------------------|
| 17924 mężczyzn zatrudnionych >1 roku od 1991 do 1998 Populacja z USA i Kanady | 8281 unikalnych kombinacji miejsc pracy/stanowisko pracy, zgrupowanych w 308 miejsc pracy o podobnym narażeniu | Chłoniak Hodgkina | Wszyscy pracownicy | 12 | 1,1 (0,6-2,0) | Uzupełnienie pracy Graff i wsp., 2005 oparte o tę samą kohortę Wyższy SMR także w przypadku białaczki szpikowej w grupie konserwatorów (5 przypadków; SMR 3,0; 95% CI: 1,0-6,9) | Wiek, rasa, rok kalendarzowy | (Sathiakumar i in. 2005) |
| | | | Pracownicy „godzinowi” | 26 | 1,0 (0,6-1,4) | | | |
| | | Szpiczak mnogi | Wszyscy pracownicy | 53 | 1,0 (0,8-1,3) | | | |
| | | | Pracownicy „godzinowi” | 49 | 1,1 (0,8-1,5) | | | |
| | | Chłoniak nieziarniczy | Pracownicy „godzinowi” >20 lat od podjęcia zatrudnienia | 71 | 1,2 (0,9-1,5) | | | |
| | | | - 10 lat pracujący przy produkcji, | 63 | 1,2 (0,9-1,6) | | | |
| | | | polimeryzacji, | 19 | 2,6 (1,6-4,0) | | | |
| | | | koagulacji, | 18 | 2,0 (1,2-3,2) | | | |
| | | | wykończeniach, | 10 | 2,3 (1,1-4,2) | | | |
| | | Białaczka | konserwacji, | 19 | 1,6 (0,9-2,5) | | | |
| | | | laboratoria, | 15 | 2,0 (1,1-3,4) | | | |
| | | | | 14 | 3,3 (1,8-5,5) | | | |
| | | | | 16 | 1,5 (0,9-2,5) | | | |
| | | Przewlekła białaczka limfocytarna | wszyscy pracownicy pracownicy „godzinowi”: | 15 | 1,7 (1,0-2,8) | | | |
| | | | produkcji, | 8 | 5,0 (2,1-9,8) | | | |
| polimeryzacji, | 5 | | 6,1 (2,0-14,2) | | | | | |
| koagulacji, | 7 | | 3,4 (1,4-7,1) | | | | | |
| prace wykończeniowe, | 4 | | 3,1 (0,8-7,9) | | | | | |
| konserwacja, | 4 | | 5,6 (1,5-14,3) | | | | | |
| laboratoria | 4 | 5,6 (1,5-14,3) | | | | | | |
| Przewlekła białaczka szpikowa | wszyscy pracownicy pracownicy „godzinowi”: | 11 | 1,7 (0,8-3,0) | | | | | |
| | produkcji, | 11 | 2,0 (1,0-3,6) | | | | | |
| | polimeryzacji, | 2 | 2,0 (0,2-7,3) | | | | | |
| | koagulacji, | 1 | 1,9 (0,0-10,5) | | | | | |
| | prace wykończeniowe, | 2 | 1,3 (0,1-4,6) | | | | | |
| | konserwacji, | 1 | 1,0 (0,0-5,6) | | | | | |
| laboratoria | 3 | 5,2 (1,1-15,3) | | | | | | |

| Opis kohorty | Charakterystyka narażenia | Umiejscowienie nowotworu/ rodzaj nowotworu | Kategoria narażenia | Liczba przypadków zachorowań /zgonów | Ryzyko (95% CI) | Komentarze | Stratyfikacja kohorty | Piśmienictwo | |
|--|---|---|--|--------------------------------------|-----------------|---|--|-----------------------------|--|
| 17924 mężczyzn zatrudnionych >1 roku od 1991 do 1998 Populacja z USA i Kanady | historyczne oszacowanie narażenia metodą Macaluso i wsp., (2004) z uwzględnieniem skumulowanego szacunkowego narażenia na butadien, styren i dimetylotio-karbaminiany (DMDTC) | Białaczka | Butadien ppm - lata | | RR | Badanie opisane szczegółowo w pracach Graff i wsp., (2005) i Sathiakumar i wsp., (2005), włączono ponowną analizę nowotworów limfohematopoe-tycznych Analiza niepewności 1.000 alternatywnych zbiorów danych dot. oszacowań narażenia wskazuje minimalny RR dla najwyższej kwartyli narażenia na butadien 2,3; max. 4.3 i średniego i medialne 3.3 | Wiek, rok rozpoczęcia zatrudnienia, narażenie na inne substancje | <i>(Delzell i in. 2006)</i> | |
| | | | 0 | 10 | 1,0 | | | | |
| | | | > 0 - < 33,7 | 17 | 1,4 (0,5-3,9) | | | | |
| | | | 33,7 - < 184,7 | 18 | 0,9 (0,3-2,6) | | | | |
| | | | 184,7- > 425,0 | 18 | 2,1 (0,7-6,2) | | | | |
| | | | > 425,0 | 18 | 3,0 (1,0-9,2) | | | | |
| | | Przewlekła białaczka szpikowa | Butadien ppm-lata wysokie narażenie >100 ppm | | | | | | |
| | | | 0 | 10 | 1,0 | | | | |
| | | | 0 - < 16,3 | 17 | 2,8 (1,0-7,7) | | | | |
| | | | 16,3 - < 96,5 | 18 | 1,7 (0,6-4,7) | | | | |
| | | | 96,5 - > 247,6 | 18 | 3,0 (1,0-8,5) | | | | |
| | | | ≥ 247,6 | 18 | 3,7 (1,3-11,1) | | | | |
| | | Chłoniak nieziarniczy | Butadien ppm-lata | | | | | | |
| | | | < 33,7 | 3 | 1,0 | | | | |
| 33,7 - < 425,0 | 8 | | 2,0 (0,4-10,0) | | | | | | |
| ≥ 425,0 | 5 | | 7,2 (1,1-47,6) | | | | | | |
| 0 | 11 | | 1,0 | | | | | | |
| Chłoniak nieziarniczy i przewlekła białaczka limfocytarna | >0 - < 33,7 | 16 | 1,0 (0,4-2,6) | | | | | | |
| | 33,7 - < 184,7 | 10 | 0,4 (0,1-1,2) | | | | | | |
| | 184,7- < 425,0 | 12 | 0,9 (0,3-2,7) | | | | | | |
| | > 425,0 | 9 | 0,7 (0,2-2,3) | | | | | | |
| | 0 | 12 | 1,0 | | | | | | |
| Chłoniak nieziarniczy i przewlekła białaczka limfocytarna | > 0 - < 33,7 | 18 | 0,9 (0,4-2,1) | | | | | | |
| | 33,7 - < 184,7 | 14 | 0,4 (0,2-1,1) | | | | | | |
| | 184,7- < 425,0 | 17 | 1,0 (0,4-2,7) | | | | | | |
| | > 425,0 | 14 | 0,9 (0,3-2,7) | | | | | | |
| Szpiczak mnogi | 0 | 4 | 1,0 | | | | | | |
| | >0 - < 33,7 | 6 | 1,8 (0,3-10,9) | | | | | | |

| Opis kohorty | Charakterystyka narażenia | Umiejscowienie nowotworu/ rodzaj nowotworu | Kategoria narażenia | Liczba przypadków zachorowań /zgonów | Ryzyko (95% CI) | Komentarze | Stratyfikacja kohorty | Piśmienictwo |
|--|--|---|---|---|--|---|--|--------------------------|
| | niany (DMDTC) | | 22,8 - < 241,9 241,9-> 295,1 295,1-<434,9 434,9-<985,4 985,4-<1878,9 1878,9-<2901,2 2901,2-<3837,8 3837,8-<5715,5 ≥5715,5 | 7 7 7 7 7 7 7 7 7 | 1,2 (0,5-3,3) 8,9 (3,4-23,4) 4,0 (1,5-10,5) 1,6 (0,6-4,2) 2,3 (0,9-6,1) 3,7 (1,4-9,8) 6,9 (2,6-18,2) 5,8 (2,2-15,2) 4,3 (1,6-11,2) | Nowotwory limfoidalne związane z narażeniem na butadien ppm-lata, nowotwory szpiku z butadien – piki. Brak istotnego trendu po uwzględnieniu zmiennych towarzyszących | | |
| 4863 kobiet pracujących w tych samych zakładach, w których badanie robili w 1943-2002 Sathiakumar i wsp., (2005). Populacja z USA i Kanady | Historyczna ocena, metody przez Macaluso i wsp., (2004) z rozwojem skumulowanej narażenia na butadien, styren i dimetyloditiokarbami-niany (DMDTC) | Wszystkie nowotwory układu limfopoetycznego Chłoniak nieziarniczy Białaczka | Wszystkie przypadki Pracownicy „godzinowi” Wszystkie przypadki Pracownicy „godzinowi” Wszystkie przypadki Pracownicy „godzinowi” | 34 12 15 7 10 2 | RR 1,0 (0,7-1,3) 1,0 (0,5-1,7) 1,0 (0,6-1,7) 1,5 (0,6-3,2) 0,8 (0,4-1,4) 0,5 (0,1-1,6) | Wzrost ryzyka nowotworów płuca i pęcherza moczowego u wszystkich pracowników „godzinowych” | | (Sathiakumar i in. 2009) |
| Grupa kobiet i mężczyzn z badania Sathiakumar i wsp., (2005) oraz Sathiakumar i Delzell (2009). | Historyczna ocena, metody przez Macaluso i wsp., (2004) z rozwojem skumulowanej narażenia na butadien, styren i dimetyloditiokarbaminiany (DMDTC) | Rak płuca | Kobiety narażane na wyższe stężenia butadienu Mężczyźni narażani na wyższe stężenia butadienu | 43 434 | RR 2,0 (1,3-3,1) 0,9 (0,7-1,1) | Po uwzględnieniu narażenia na styren, RR w grupie kobiet kiedykolwiek narażonych na butadien 4,1 (95% CI: 1,3-12,8). Brak którejkolwiek zgodności lub łagodny wzrost trendu zależności narażenie-odpowiedź. | Wiek, rok urodzenia, rasa, rok rozpoczęcia zatrudnienia, status materialny | (Sathiakumar i in. 2009) |

Objaśnienia:

* 99% CI

SMR (standardized mortality ratio) standaryzowany wskaźnik umieralności

RR (relative risk, rate ratio) ryzyko względne

CI (confidence interval) przedział ufności

OR (odds ratio) iloraz szans

NA nie analizowano

W Polsce przeprowadzono ilościowe szacowanie ryzyka zdrowotnego dla buta-1,3-dien, wykonane przez *Sitarek i Szymczaka* (2012). Podstawą tego szacowania były wyniki kilku badań kohortowych, przeprowadzonych w USA wśród osób pracujących w przemyśle gumowym, w celu oceny ryzyka chorób nowotworowych będących skutkiem narażenia na buta-1,3-dien, styren i dimetyloditiokarbaminian (DMDTC) (*Delzell i in.*, 1996; *Divine i in.* 1996; *Delzell i in.* 2001; *Cheng i in.* 2007). Największą kohortę tworzyło 13130 mężczyzn pracujących przynajmniej rok w latach 1943-1991 (*Delzell i in.* 2001). Badanie to było uaktualnione poprzez rozszerzenie kohorty do zatrudnionych w okresie 1944-1998. Wyniki tego uaktualnienia zostały opublikowane w 2007 r. (*Cheng i in.* 2007). Rezultaty zamieszczone w tej pracy, uwzględniające także wcześniejsze wyniki, były podstawą budowy zależności dawka-odpowiedź dla celów oszacowania ryzyka nowotworowego narażenia zawodowego na buta-1,3-dien (*Sitarek i Szymczak* 2012).

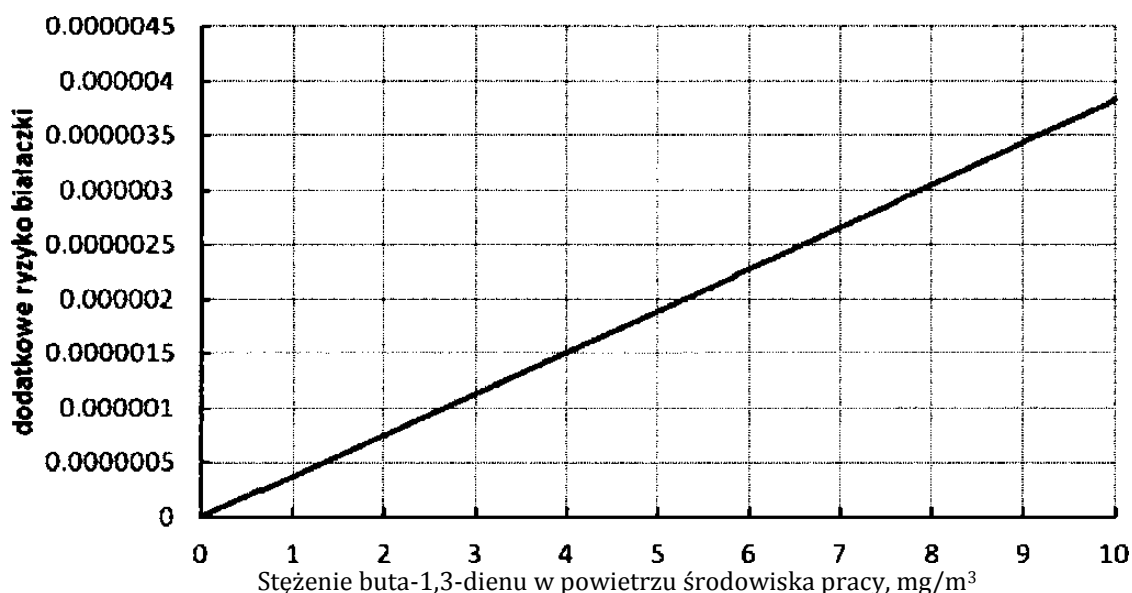
Wykorzystując model regresyjny Coxa oszacowano ryzyko względne dla narażenia, które wyrażono jako stężenie buta-1,3-dien (ppm) pomnożone przez liczbę lat pracy w narażeniu. Odpowiedni model jest postaci:

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

gdzie: x oznacza wielkość narażenia, a P jest oszacowanym, na podstawie danych empirycznych, współczynnikiem regresji: $P = 2,9 \cdot 10^{-4}$.

Jednoroczny współczynnik zachorowania na nowotwór układu krwiotwórczego w populacji generalnej Polski oszacowano na podstawie danych publikowanych corocznie przez Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie (*Wojciechowska i in.* 2006; 2008; 2010; *Ditkowska i in.* 2007; 2009; 2011). Uśredniając wyniki dla lat 2004-2009 i obu płci przyjęto ryzyko nowotwór układu krwiotwórczego dla populacji generalnej Polski jako równe $7,15 \cdot 10^{-5}$.

Szczegółowa zależność między stężeniem buta-1,3-dien w powietrzu środowiska pracy, wyrażonym w mg/m^3 a dodatkowym ryzykiem powstania białaczki (C91-C95), przedstawiono na rycinie 2.



Ryc. 2. Zależność między stężeniem buta-1,3-dien w powietrzu środowiska pracy a dodatkowym ryzykiem powstania białaczki dla czterdziestoletniego okresu narażenia

Pracy w narażeniu równym wartości NDS w Polsce, tj. 4,4 mg/m³ przez 40 lat odpowiada ryzyko białaczki $1,66 \cdot 10^{-6}$ (Sitarek i Szymczak 2012).

W ostatnich latach oszacowano dodatkowe ryzyko nowotworu, związane z narażeniem inhalacyjnym na buta-1,3-dien na podstawie danych epidemiologicznych pracowników zakładów produkujących gumę styrenowo-butadienową w USA. Szacowanie ryzyka przeprowadzono modelem Coxa dla różnych typów białaczek. Dla białaczek szpikowych (ostrej i przewlekłej) współczynnik nachylenia krzywej dawka-odpowiedź dla skumulowanego narażenia na buta-1,3-dien (ppm-lata) nie był statystycznie istotnie różny od zera; czyli nie wykazano związku wystąpienia tych białaczek a narażeniem na buta-1,3-dien. Oszacowano, że zawodowe narażenie na buta-1,3-dien od 20 do 65 roku życia, dodatkowe ryzyko wynoszące 1/10000 (10^{-4}), jest związane z narażeniem na buta-1,3-dien w stężeniu 5,9 mg/m³ (2,7 ppm) dla nowotworów limfoidalnych, w stężeniu 16 mg/m³ (7,3 ppm) dla wszystkich białaczek oraz w stężeniu 33 mg/m³ (15,1 ppm) dla przewlekłej białaczki limfocytowej (Sielken i Valdez-Florez 2015).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W ramach programu NTP (1984; 1993) prowadzono badania nad działaniem rakotwórczym buta-1,3-dien na myszy B6C3F1 narażane inhalacyjnie. W pierwszym badaniu (NTP 1984) narażano myszy na buta-1,3-dien o stężeniach 1381 lub 2763 mg/m³ (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 wątrobowokomórkowego.

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/dzień, 5 dni w tygodniu przez 2 lata. U myszy narażanych na buta-1,3-dien o największym stężeniu (1381 mg/m³) stwierdzono 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, przedłożądka, 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 tabeli 4 przedstawiono częstość i lokalizację nowotworów u myszy narażanych inhalacyjnie na buta-1,3-dien przez 2 lata.

Tabela 4.

Lokalizacja i częstość występowania nowotworów u myszy B6C3F₁ narażanych inhalacyjnie na buta-1,3-dien przez 2 lata (wg IARC 2012)

| Umiejscowienie nowotworu | Stężenie buta-1,3-dien (mg/m ³) | | | | | |
|-------------------------------|---|-----------|-----------|------------|-----------|-------------|
| | 0 | 13,8 | 44 | 138 | 442 | 1381 |
| Samce | | | | | | |
| Nowotwory układowe: chłoniaki | 4/50 (8%) | 2/50 (4%) | 4/50 (8%) | 6/50 (12%) | 2/50 (4%) | 51/73 (70%) |

| Umiejscowienie nowotworu | Stężenie buta-1,3-dienu (mg/m ³) | | | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 0 | 13,8 | 44 | 138 | 442 | 1381 |
| Mięsak histiocytarny | 0/50 (0%) | 0/50 (0%) | 4/50 (8%) | 5/50 (10%) | 7/50 (14%) | 4/73 (5%) |
| Serce: naczyniako-mięsak krwionośny | 0/50 (0%) | 0/49 (0%) | 1/50 (2%) | 5/48 (10%) | 20/48 (42%) | 4/73 (5%) |
| Płuco: gruczolak lub rak | 21/50 (42%) | 23/50 (46%) | 19/50 (38%) | 31/49 (63%) | 35/50 (70%) | 3/73 (4%) |
| Przedzłożądek: brodawczak lub rak | 1/50 (2%) | 0/50 (0%) | 0/50 (0%) | 1/50 (2%) | 8/50 (16%) | 4/73 (5%) |
| Wątroba: gruczolak lub rak | 21/50 (42%) | 23/50 (46%) | 30/50 (60%) | 25/48 (52%) | 33/48 (69%) | 5/72 (7%) |
| Gruzoł Harderiana: gruczolak lub rak | 6/50 (12%) | 7/50 (14%) | 9/50 (18%) | 20/50 (40%) | 31/50 (62%) | 6/73 (8%) |
| Samice | | | | | | |
| Nowotwory układowe: chłoniaki | 6/50 (12%) | 12/50 (24%) | 11/50 (22%) | 7/50 (14%) | 9/50 (18%) | 32/80 (40%) |
| Mięsak histiocytarny | 3/50 (6%) | 2/50 (4%) | 7/50 (14%) | 4/50 (8%) | 7/50 (14%) | 4/80 (5%) |
| Serce: naczyniako-mięsak krwionośny | 0/50 (0%) | 0/50 (0%) | 0/50 (0%) | 1/49 (2%) | 21/50 (42%) | 23/80 (29%) |
| Płuco: gruczolak lub rak | 4/50 (18%) | 15/50 (30%) | 19/50 (38%) | 24/50 (48%) | 25/50 (50%) | 22/78 (28%) |
| Przedzłożądek: brodawczak lub rak | 0/50 (0%) | 0/50 (0%) | 3/50 (6%) | 2/50 (4%) | 4/50 (8%) | 22/80 (28%) |
| Wątroba: gruczolak lub rak | 15/49 (31%) | 14/49 (29%) | 15/50 (30%) | 19/50 (38%) | 16/50 (32%) | 2/80 (3%) |
| Gruzoł Harderiana: gruczolak lub rak | 8/50 (16%) | 10/50 (20%) | 7/50 (14%) | 15/50 (30%) | 20/50 (40%) | 9/80 (11%) |
| Gruzoł sutkowy: rak lub gruczolakorak | 0/50 (0%) | 2/50 (4%) | 4/50 (8%) | 12/50 (24%) | 15/50 (30%) | 16/80 (20%) |
| Jajniki ziarniszczak | 1/49 (2%) | 0/49 (0%) | 1/48 (2%) | 9/50 (18%) | 8/50 (16%) | 6/79 (8%) |

Lokalizację i częstość nowotworów indukowanych przez buta-1,3-dien u szczurów przedstawiono w tabeli 5. U szczurów Sprague-Dawley (samic i samców) narażanych inhalacyjnie na ten związek o stężeniach 2212 lub 17 696 mg/m³ przez 2 lata stwierdzano wzrostowy trend częstości występowania u samic nowotworów: sutka, tarczycy, macicy i gruczołu Zymbala oraz u samców: trzustki i jąder.

Tabela 5.
Lokalizacja i częstość występowania nowotworów u szczurów Sprague-Dawley narażanych inhalacyjnie na buta-1,3-dien przez 2 lata (wg IARC 2012)

| Umiejscowienie nowotworu | Stężenie buta-1,3-dienu (mg/m ³) | | |
|--|--|--------------|--------------|
| | 0 | 2212 | 17696 |
| Samce | | | |
| Trzustka: gruczolak zewnątrzwydzielniczy | 3/100 (3%) | 1/100 (1%) | 10/100 (10%) |
| Jądra: guz komórek Leydiga | 0/100 (0%) | 3/100 (3%) | 8/100 (8%) |
| Gruzoł Zymbala: rak | 0/100 (0%) | 0/100 (0%) | 1/100 (1%) |
| Samice | | | |
| Gruzoł sutkowy: gruczolak lub rak | 50/100 (50%) | 79/100 (79%) | 81/100 (81%) |
| Trzustka: gruczolak zewnątrzwydzielniczy | 2/100 (2%) | 0/100 (0%) | 0/100 (0%) |
| Tarczycyca: gruczolak lub rak komórek pęcherzykowatych | 0/100 (0%) | 4/100 (1%) | 11/100 (11%) |
| Macica: mięsak | 1/100 (1%) | 4/100 (4%) | 5/100 (5%) |
| Gruzoł Zymbala: rak | 0/100 (0%) | 0/100 (0%) | 4/100 (4%) |

Samice myszy B6C3F1 lub szczura Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 18 mies. na diepoksybutan - metabolit buta-1,3-dien. U myszy stwierdzono wzrost częstości gruczolaków gruczołu Harderiana, natomiast u samic szczura stwierdzono wzrost częstości raków płaskonabłonkowych nosa (Henderson i wsp., 1999; 2000). Podskórne iniekcje diepoksybutanu indukowały istotny wzrost częstości włókniakoraków u samic szczura i myszy. Dożołądkowe podawanie przez 363 dni 5 mg diepoksybutanu 1 raz na tydz. nie indukowało żadnych nowotworów u myszy (Van Duuren i wsp., 1966). Dootrzewnowe iniekcje diepoksybutanu myszom powodowało wzrost częstości guzów płuca (Shimkin i wsp., 1966), a dwukrotna aplikacja tego związku na skórę myszy powodowała powstanie raka skórzastego (Van Duuren, 1963; 1965).

Eksperti Unii Europejskiej zaklasyfikowali buta-1,3-dien jako substancję rakotwórczą kat. 1A z przypisanym zwrotem określającym rodzaj zagrożenia H350 - „Może powodować raka” (tabela 3.1, załącznik VI do Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. zwanego rozporządzeniem CLP). Klasyfikacja ta obecnie obowiązuje także w Polsce. W związku z powyższym buta-1,3-dien należy traktować jako czynnik rakotwórczy w środowisku pracy (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dn. 24 lipca 2012. Tekst jednolity Dz.U. z 2016, poz. 1117).

Według ekspertów IARC istnieją wystarczające dowody rakotwórczości buta-1,3-dien dla ludzi i zwierząt laboratoryjnych. Związek ten indukuje nowotwory układu hematolimfatycznego. Ponadto, eksperci uważają, że istnieje ścisła zależność wskazująca na genotoksyczny mechanizm działania kancerogennego buta-1,3-dien u ludzi, który obejmuje tworzenie reaktywnych epoksydów, które następnie reagują z DNA. Metabolizm buta-1,3-dien u ludzi i zwierząt jest taki sam. Eksperti IARC zaliczyli buta-1,3-dien do grupy 1 rakotwórczości, czyli do substancji o działaniu rakotwórczym dla ludzi (IARC, 2012).

Zgodnie z opinią ekspertów EPA buta-1,3-dien indukuje nowotwory układu hemolimfatycznego u ludzi w wyniku narażenia inhalacyjnego. Specyficzny mechanizm działania kancerogennego buta-1,3-dien nie jest znany, jednakże przypuszcza się, że skutki kancerogenne są wywoływane przez genotoksyczne metabolity tego związku (EPA, 2002).

Eksperti OSHA stwierdzili, że istnieją mocne dowody, że narażenie w miejscu pracy na buta-1,3-dien stwarza zwiększone ryzyko zgonu z powodu nowotworów układu limfohematopoetycznego. Badania epidemiologiczne potwierdzają wyniki badań na zwierzętach narażonych na buta-1,3-dien, które wykazują zależność dawka-odpowiedź dla wielu nowotworów, a szczególnie chłoniaków u myszy.

W ACGIH (2001) buta-1,3-dien zaliczono do grupy A2 – substancji o prawdopodobnym działaniu rakotwórczym dla ludzi.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Teratogenne działanie buta-1,3-dien 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 lub 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. Jedynie 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 teratogennego działania 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 teratogennego działania buta-1,3-dien 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 na buta-1,3-dien o stężeniu 2880 mg/m³ przez 5 dni (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 powodował 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 (Sitarek i Szymczak 2009).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczanie

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 ÷ 16,2 mg/m³, a następnie po narażeniu na buta-1,3-dien o większych stężeniach 22,5 ÷ 22 500 mg/m³ gwałtownie maleje (Dahl i in. 1990).

W tkankach myszy narażanych na buta-1,3-dien stwierdzono od 15 do 100 razy większe depozyty ¹⁴C-buta-1,3-dien niż u szczurów. Ilość zatrzymanego w tkankach buta-1,3-dien zmniejszała się wraz ze wzrostem stężenia w zakresie 0,18 ÷ 15 691 mg/m³. Odsetek dawki wchłoniętej podczas 6 h narażenia u szczurów wahał się od 1,5 do 17% oraz u myszy od 4 do 20%. Ilość zdeponowana w tkankach myszy była 2,5 ÷ 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/m³ wynosiła odpowiednio: 54; 9,6 i 4,7%, a u szczurów narażanych na związek o stężeniach: 157,5; 2093 lub 15 975 mg/m³ wynosiła odpowiednio: 7,1; 3,1 i 1,5% (EPA 1985).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm buta-1,3-dienu u ludzi jest pod względem jakościowym zbliżony do metabolizmu tego związku u zwierząt doświadczalnych, natomiast istnieją istotne różnice ilościowe polegające m.in. na proporcjach między poszczególnymi metabolitami u różnych gatunków ssaków i ludzi. Istotną rolę w metabolizmie u ludzi odgrywa także polimorfizm enzymów. Znaczenie polimorfizmu enzymów uczestniczących w metabolizmie w kontekście efektów wywoływanych przez metabolity butadienu badano tylko w nielicznych pracach (np. *Fustinoni* i in. 2002), mimo istnienia dowodów, że polimorfizm zarówno CYP2E1 (*Bolt* i in. 2003) jak i GSTT1 (*Thier* i in. 1996) odgrywa znaczącą rolę w metabolizmie buta-1,3-dienu.

Pierwszym etapem metabolizmu 1,3-butadienu jest utlenianie do 1,2-epoksybut-3-enu, zachodzące przy udziale cytochromu P450 (*Himmelstein* i in. 1997). Przy małych stężeniach buta-1,3-dienu przeważa metabolizm z udziałem CYP2E1 (IARC 1999, 2008). 1,2-Epoksybut-3-en może być metabolizowany poprzez sprzężanie z glutationem (GSH) przy udziale S-transferazy glutationowej (GST) lub hydrolizowany przez hydrolazę epoksydową (EH) (*Csanady* i in. 1992, *Himmelstein* i in. 1997). 1,2-Epoksybut-3-en może także być utleniany do 1,2:3,4-diepoksybutanu (*Seaton* i in. 1995, *Krause i Elfarra* 1997), natomiast 1,2-dihydroksybut-3-en (but-3-eno-1,2-diol) tworzony w wyniku hydrolizy 1,2-epoksybut-3-enu może być utleniany do 1,2-epoksybutano-3,4-diolu; epoksydy te są także detoksykowane przez GST lub EH (*Boogard* i in. 1996a, b).

Powstawanie 1,2-epoksybutano-3,4-diolu lub 1,2:3,4-diepoksybutanu wymaga utlenienia but-3-eno-1,2-diolu lub 1,2-epoksybut-3-enu. Przy narażeniu na wzrastające stężenia buta-1,3-dienu konkurencja między butadienem a but-3-eno-1,2-diolem lub 1,2-epoksybut-3-enem o dostęp do CYP2E1 może limitować wydajność, z jaką powstają produkty kolejnych reakcji utleniania. W konsekwencji, stężenie 1,2-epoksybutano-3,4-diolu we krwi jest większe u szczurów narażanych na buta-1,3-dien o stężeniu 442 mg/m³ (200 ppm) niż szczurów narażanych na stężenie 2210 mg/m³ (1000 ppm) lub większe (*Filser* i in. 2007). Kompetycyjna inhibicja przez buta-1,3-dien dalszych reakcji utleniania (*Filser* i in. 2001) może mieć wpływ na większą wydajność mutacji *Hprt* u szczurów narażanych na stężenie 138 mg/m³ (62,5 ppm) lub myszy narażanych na stężenie 6,63 mg/m³ (3 ppm) niż po narażeniu na stężenia większe, 1380 lub 2762 mg/m³ (625 lub 1250 ppm) (*Meng* i in. 2007).

Mono- i diepoksydy oraz but-3-eno-1,2-diol ulegają sprzężaniu z glutationem, tworząc kwas merkapturowy i w tej formie ulegają wydalaniu z moczem. Niewielka część buta-1,3-dienu jest przekształcana do but-3-enalu 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 monooksygenaz 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 narażenia 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-epoksybut-3-enu, a następnie do 1,2:3,4-diepoksybutanu lub hydrolizowany do 3-but-3-eno-1,2-diolu. Zarówno 1,2:3,4-diepoksybutan, jak i but-3-eno-1,2-diol mogą przechodzić w 3,4-epoksybutano-1,2-diol. 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).

1,2-Epoksybutan może wiązać się z glutationem i ulegać wydalaniu z moczem jako mieszanina 1-hydroksy-2-(*N*-acetylocysteinylo)but-3-enu i 1-(*N*-acetylocysteinylo)-2-hydroksybut-3-enu (HAB). But-3-eno-1,2-diol może wiązać się i być eliminowany jako 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butan (DHAB) (*van Sittert* i in. 2000). 1,2:3,4-Diepoksybutan i 1,2-epoksybutano-3,4-diol mogą się wiązać i być wydalane jako trihydroksybutylowa pochodna 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). Trihydroksybutylową pochodną kwasu merkapturowego wykryto w moczu szczurów narażanych na buta-1,3-dien, natomiast nie stwierdzono go w moczu ludzi (*Fustinoni* i in. 2002).

U myszy główną drogą detoksykacji 1,2-epoksybut-3-enu 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 wydają 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).

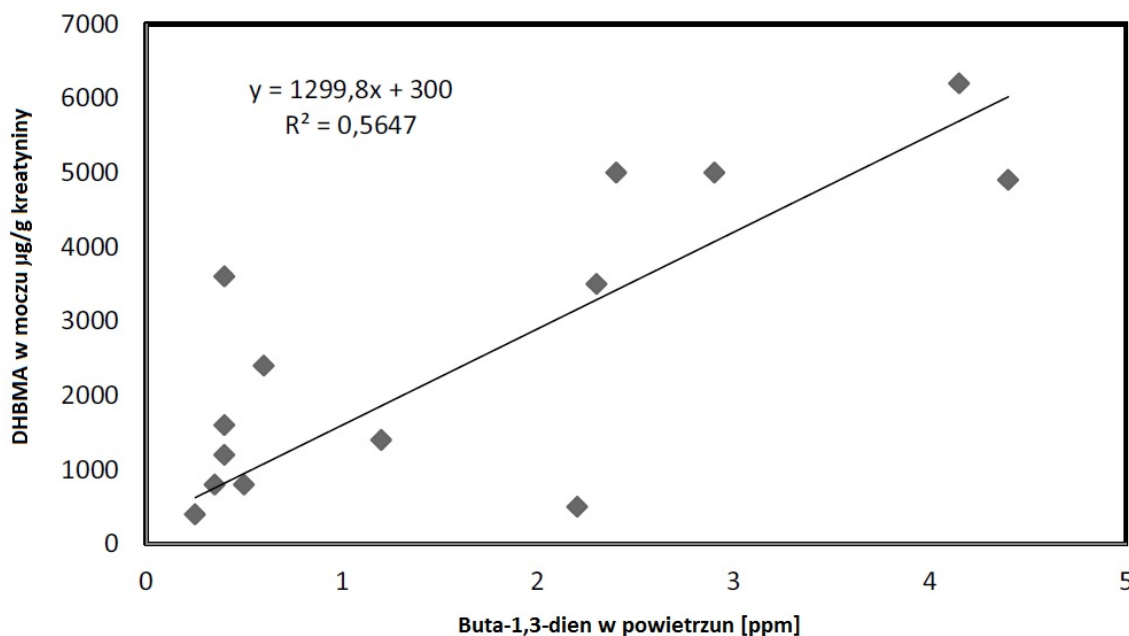
Wydalenie buta-1,3-dienu znakowanego węglem ¹⁴C u myszy i szczurów przebiega szybko, czas półtrwania wynosi od 2 do 10 h (*Bond* i in. 1987). Wydalenie ¹⁴CO₂ z powietrzem wydychanym wzrasta u myszy i szczurów wraz ze wzrostem stężenia w powietrzu (*Bond* i in. 1986).

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 małą, 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-dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butan w moczu i addukty hemoglobiny – mieszanina *N*-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enylo]waliny i *N*-(2-hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi. Narażenie to odzwierciedla stężenie 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)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-dienu 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 eksperti ACGIH proponują przyjąć te wskaźniki narażenia (ACGIH 2006).

W Niemczech w 2005 r. na podstawie istniejących danych, dotyczących wydalania kwasów merkapturowych z moczem opracowano zależności ilości wydalanych metabolitów od stężenia buta-1,3 dienu w powietrzu, na jakie narażeni byli pracownicy (MAK 2010). Pod uwagę wzięto głównie wydalanie kwasu merkapturowego but-3-eno-1,2-diolu (*N*-acetylo-*S*-(3,4-dihydroksybutylo)-*L*-cysteina (metabolit M1, inna nazwa 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butan, DHBMA), ponieważ metabolit ten stanowi ponad 97% wszystkich kwasów merkapturowych wydalanych z moczem (MAK 2010). Weryfikacja tych danych i standaryzacja na kreatyninę w moczu pozwoliła na opracowanie zależności, przedstawionej na rycinie 3 (MAK 2013).



Ryc. 3. Zależność wydalania kwasu merkapturowego but-3-eno-1,2-diolu (DHBMA, µg/g kreatyniny) od stężenia buta-1,3-dienu w powietrzu (ppm).

Przedstawiona zależność może być wykorzystana do opracowania dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla pracowników zawodowo narażonych na buta-1,3-dien.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Istnieje wiele danych dotyczących mechanizmu działania rakotwórczego buta-1,3-dien, obejmujących: toksykokinetykę, metabolizm, biomarkery, genotoksyczność i biologię molekularną. Za działanie rakotwórcze buta-1,3-dien odpowiedzialne są jego metabolity. Wynika to z obserwacji, że mutagenne działanie buta-1,3-dien wymaga aktywacji metabolicznej (Jackson i in. 2000) oraz że epoksydy reagujące z DNA, tworzone podczas biotransformacji buta-1,3-dien są bezpośrednimi mutagenami (IARC 1999, 2008). Stąd metabolizm buta-1,3-dien, tworzenie reaktywnych epoksydów, oddziaływanie tych epoksydów z DNA prowadzące do mutageny są prawdopodobnie kluczowymi stadiami w mechanizmie działania rakotwórczego tego związku (IARC 2012).

Buta-1,3-dien powoduje nowotwory u ludzi i gryzoni poprzez metabolizm do epoksydowych metabolitów, które reagując z DNA wywołują zaburzenia genetyczne w proto-onkogenach lub genach supresorowych nowotworów (Melnick i Kohn 1995). Wykazano, że mikrosomy wątroby myszy, szczurów i człowieka utleniają buta-1,3-dien do epoksybutenu (Csadany i in. 1992), a następnie utleniają monoepoksyd do diepoksybutanu (Seaton i in. 1995). Metabolity te tworzą addukty N'-alkilguaninowe, które obserwowano w DNA wątroby myszy narażonych na buta-1,3-dien oraz w moczu pracowników narażonych na ten związek. Aktywowane K-ras onkogeny i inaktywowane geny supresorowe nowotworów jakie stwierdzano w nowotworach wywołanych przez buta-1,3-dien u myszy są analogiczne do zaburzeń genetycznych często obserwowanych w nowotworach u ludzi. Stwierdzano także zależny od dawki wzrost mutacji *hprt* w limfocytach myszy narażonych na buta-1,3-dien lub jego epoksydowe metabolity oraz u pracowników narażonych zawodowo. Spektrum mutacji wywoływanych przez buta-1,3-dien i jego epoksydowe metabolity w *hprt locus* w limfocytach myszy jest podobne do mutacji wywoływanych przez tlenek etylenu, związek o znanym działaniu alkilującym (NTP 2016).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Oceniano zależność między narażeniem zawodowym na buta-1,3-dien, styren i dimetylotiokarbaminian 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 dodatnio skorelowana z narażeniem na buta-1,3-dien – współczynniki RR wynosiły: 1; 1,2; 2 i 3,8, odpowiednio dla 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 limfohematopoetycznego 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 białaczki była także zależna od skumulowanego narażenia na styren (*Matanoski i in.* 1997).

Wykorzystując model regresji Coxa analizowano zależność narażenia na buta-1,3-dien i styren a przypadkami zgonów z powodu białaczki (n = 114), chłoniaka nieziarniczego (n = 89) oraz szpiczaka mnogiego (n = 48) wśród pracowników zakładów przemysłu gumowego. Stwierdzono, że narażenie na buta-1,3-dien i styren (wyrażone jako ppm-lata narażenia) silnie korelowało ze zgonami z powodu białaczki (p < 0,0001); 99 przypadków zgonów nastąpiło u pracowników narażonych jednocześnie na buta-1,3-dien i styren, jedynie 5 przypadków stwierdzono u osób, które narażone były na styren a nienarażone na buta-1,3-dien. Ponadto stwierdzono, że narażenie na styren a nie buta-1,3-dien korelowało ze zgonami na chłoniaka nieziarniczego, natomiast narażenie na buta-1,3-dien i styren nie było związane ze zgonami z powodu szpiczaka mnogiego (*Sathiakumar i in.* 2015)

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

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

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartości normatywów higienicznych buta-1,3-dieniu przedstawiono w tabeli 6. 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 oraz 46,2 mg/m³ w Holandii.

Istniejące wartości normatywów higienicznych buta-1,3-dieniu w różnych państwach zebrano w tabeli 6.

Tabela 6.

Wartości normatywów higienicznych dla buta-1,3-dieniu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2015; RTECS 2012, Rozporządzenie...Dz.U. 2014 poz. 817 z zm.; CIOP 2012, GESTIS on line)

| Państwo/organizacja/rok | Wartość NDS, mg/m ³ | Wartość NDSC _h , mg/m ³ | Uwagi |
|-------------------------|--------------------------------|---|---|
| Australia | 22 | - | - |
| Austria (2007) | 11 | 44 | - |
| Belgia (2002) | 4,5 | - | carcinogen |
| Dania (2002) | 22 | 44 | - |
| Finlandia (2009) | 2,2 | - | carcinogen |
| Holandia (2003) | 46,2 | - | - |
| Irlandia (2002) | 2,2 | - | carcinogen- |
| Niemcy | - | - | carcinogen 1, muta 2 |
| Niemcy (DFG) | 5 (2 ppm) 0,5 (0,2 ppm) | - - | ryzyko tolerowane 4 : 1000 ryzyko akceptowalne 4 : 10000 |
| Nowa Zelandia | 22 | - | - |
| Norwegia (1999) | 2,2 | - | carcinogen, repro- |
| Polska (2009) | 4,4 | - | Rakotw. Kat 1 Muta. Kat 2 Carc. 1A Muta. 1B |

| | | | |
|-----------------------------|------|----|---|
| | | | Ft |
| Szwajcaria (2011) | 11 | - | - |
| Szwecja (2005) | 1 | 10 | carcinogen |
| UE (SCOEL) (2006) | - | - | Działanie genotoksyczne, nie ustalono OEL |
| UE (dyrektywa 2017/2398/UE) | 2,2 | - | Wartość wiążąca BOELV |
| USA - OSHA | 2,21 | 11 | - |
| USA - NIOSH | - | - | carcinogen |
| USA - ACGIH | 4,4 | - | A2 |

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

Dotychczas obowiązująca wartość normatywu higienicznego buta-1,3-dienu w Polsce (NDS) wynosi 4,4 mg/m³ (Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. Dz.U. 2014 poz. 817 ze zm.).

Uzasadnienie istniejącej wartości NDS w Polsce:

Weryfikacja obowiązującej wcześniej wartości NDS dla buta-1,3-dienu (10 mg/m³) przeprowadzona została przez *Sitarek i Szymczaka* (2009) w oparciu o szacowanie ryzyka działania rakotwórczego.

Szacowanie ryzyka oparto o podstawowe wyniki badania kohortowego (*Delzell i in.* 2001) dotyczące skutków narażenia na buta-1,3-dien oraz współczynniki zachorowalności na nowotwory układu limfohematopoetycznego w populacji generalnej mężczyzn w Polsce, który w latach 2002-2004 wynosił średnio $9,8 \cdot 10^{-5}$ (*Wojciechowska i in.* 2004, 2005, 2006), wykorzystując model regresyjny Coxa.

Oszacowane dodatkowe ryzyko zgonu z powodu nowotworów układu limfohematopoetycznego w następstwie 40-letniego narażenia zawodowego na buta-1,3-dien o stężeniu 2,21 mg/m³ wynosiło $5 \cdot 10^{-5}$, natomiast w następstwie narażenia o stężeniu 4,81 mg/m³ - $1 \cdot 10^{-4}$.

Na podstawie oceny ryzyka nowotworów układu limfohematopoetycznego zaproponowano przyjęcie stężenia 4,4 mg/m³ buta-1,3-dienu 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*-acetylocystein-*S*-ylo)butanu w moczu mierzone na zakończenie zmiany roboczej
- 2,5 pmol/gHb - addukty hemoglobiny: mieszanina *N*-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enylo]waliny i *N*-(2-hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi obrazujące narażenie w okresie ostatnich 120 dni.

Brak było podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) buta-1,3-dienu.

Uzasadnienie wartości TLV (ACGIH 2001):

Zalecaną przez ACGIH wartość TLV oparto o wyniki dotyczące występowania nowotworów u zwierząt i w badanych populacjach ludzi. Rozbieżności dotyczą nie tylko różnic międzygatunkowych, ale także potencjału rakotwórczego i zależności dawka-odpowiedź. Ponadto, wydaje się prawdopodobne, że myszy mogą bardziej wydajnie metabolizować buta-1,3-dien do rakotwórczych metabolitów niż szczury czy ludzie,

przy stężeniach porównywalnych do obserwowanych w narażeniu zawodowym (Csanady i in. 1992).

Wśród pracowników narażonych na buta-1,3-dien występuje niższa częstość zgonów ogólnie i częstość zgonów z powodu nowotworów niż w populacji generalnej. Jednak śmiertelność (mortality) z powodu raka układu limfohematopoetycznego budzi zaniepokojenie, ponieważ w głównych badaniach (Lemen i in. 1990, Matanoski i in. 1990, Divine 1990) wykazano wzrost częstości niektórych rodzajów nowotworów tego układu. Zwiększona częstość nowotworów zwykle dotyczyła pracowników o krótkim czasie narażenia, a komórkowy rodzaj nowotworu nie zawsze był taki sam. Brak jest rzeczywistych danych dotyczących narażenia w tych badaniach a częstość występowania raków układu limfohematopoetycznego nie korelowała z długością zatrudnienia czy okresu latencji (Acquavella 1990).

Z drugiej strony stwierdzono, że u pracowników narażonych występują takie same komórkowe rodzaje nowotworów, jakie obserwowano w badaniach na zwierzętach. Stąd wyciągnięto wniosek, że buta-1,3-dien jest potencjalnym kancerogenem dla ludzi, o względnie niewielkiej sile działania. Przytaczane poziomy narażenia w przemyśle w latach 80-tych zwykle rzędu 25 ppm i poniżej (Acquavella 1990) wykazują niskie ryzyko w porównaniu z poziomami obserwowanymi w latach 40-tych i 50-tych (NIOSH 1977).

Narażenie na związki rakotwórcze powinno być utrzymywane na możliwie najniższym poziomie. Rekomendowana wartość TLV-TWA, wynosząca ok. 4,42 mg/m³ (2 ppm) powinna zapewnić wystarczający margines bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka nowotworowego u ludzi zawodowo narażonych na buta-1,3-dien. Dodatkowo, zalecono oznaczenie normatywu A2 – prawdopodobny kancerogen dla ludzi, w oparciu o dostępne wyniki badań ludzi i zwierząt doświadczalnych. Brak jest wystarczających danych, aby wprowadzić oznakowanie o wchłanianiu przez skórę „Skin” lub o działaniu uczulającym „SEN” oraz zarekomendować wartość chwilową TLV-STEL.

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-acetylocystein-S-ylo)butan w moczu i addukty hemoglobiny, stanowiące mieszaninę N-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enylo]waliny i N-2-(hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi. Narażenie powyższe odzwierciedla stężenie 1,2-dihydroksy-4-(N-acetylocystein-S-ylo)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.

Uzasadnienie wartości TWA (SCOEL 2007):

W SCOEL ustalenie wartości OEL dla substancji rakotwórczej lub mutagennej uzależniono od sposobu (rodzaju) oraz mechanizmu jej działania rakotwórczego, tzn. czy substancja wykazuje działanie genotoksyczne, czy tego działania nie wykazuje. Ze względu na genotoksyczne działanie buta-1,3-dien w SCOEL nie ustalono dla tego związku wartości OEL. Przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia białaczki u ludzi zawodowo narażonych na buta-1,3-dien 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 zgonów z powodu białaczki w populacji 1000 dorosłych mężczyzn narażonych na buta-1,3-dien 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 (między 25 a 85 rokiem życia) w stosunku do 5 zgonów z powodu białaczki u osób nienarażonych zawodowo na buta-1,3-dien (SCOEL/SUM/75 2007).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Buta-1,3-dien jest związkiem o udowodnionym działaniu rakotwórczym na ludzi, działającym poprzez mechanizm genotoksyczny. Powoduje głównie nowotwory układu limfohematopoetycznego.

Obowiązująca w Polsce wartość NDS dla buta-1,3-dieniu wynosi 4,4 mg/m³. Pracy w narażeniu na takie stężenie przez okres 40 lat odpowiada dodatkowe ryzyko białaczki równe $1,66 \cdot 10^{-6}$ (Sitarek i Szymczak 2012). Na podstawie danych, zebranych w prezentowanej dokumentacji brak jest podstaw merytorycznych do zmniejszenia wartości NDS obowiązującej w Polsce.

W 2016 r. Komisja Europejska wystąpiła z wnioskiem o ustalenie stężenia 2,2 mg/m³ jako wartości wiążącej (BOELV). W dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy dla buta-1,3-dieniu podano wartość BOELV na poziomie 2,2 mg/m³ (Dz. Urz. UE L 345 z 27.12.2017, s. 87). Dyrektywa wejdzie w życie w państwach członkowskich UE 17 stycznia 2020 r.

Zgodnie z dyrektywą 2017/2398/UE zaproponowano przyjąć stężenie 2,2 mg/m³ jako wartość NDS dla buta-1,3-dieniu w Polsce, co w znacznym stopniu zwiększy margines bezpieczeństwa dla pracowników zawodowo narażonych na buta-1,3-dien. W związku ze zmniejszeniem wartości NDS zmianie ulegną także wskaźniki DSB. Stężenie równe 2,2 mg/m³ odpowiada stężeniu 1 ppm buta-1,3-dieniu w powietrzu środowiska pracy. Zgodnie z danymi przedstawionymi w opracowaniach MAK (2010, 2013) stężeniu takiemu odpowiadają następujące wartości w materiale biologicznym:

- 1,6 mg/g kreatyniny w moczu 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butanu w moczu, mierzone na zakończenie zmiany roboczej;
- 2,1 pmol/g Hb – adduktów z hemoglobina, będących mieszniną *N*-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enylo]waliny i *N*-(2-hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi, obrazujące narażenie w okresie ostatnich 120 dni.

Normatyw oznakowano „Carc. 1A” – substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka i „Muta. 1B” – substancja, która jest rozpatrywana jako mutagenna dla człowieka.

Należy także podkreślić, że oszacowane dodatkowe ryzyko powstania białaczki przy 40-letnim okresie narażenia na buta-1,3-dien w stężeniu 2,2 mg/m³, zgodnie z modelem opracowanym przez Sitarek i Szymczaka (2012), wynosi $8 \cdot 10^{-7}$, jest więc pomijalnie małe w porównaniu z ryzykiem dla populacji generalnej w Polsce, które wynosi $7,15 \cdot 10^{-5}$.

W dokumentacji Institute of Occupational Medicine (IOM, Research Project: P937/19, May 2011) oszacowano, że w UE około 27 600 pracowników jest potencjalnie narażonych na buta-1,3-dien. Około 4,3% pracowników jest narażonych na duże stężenia buta-1,3-dieniu powyżej 11 mg/m³ (5 ppm), 27,8% na stężenia powyżej 2,2 mg/m³ (1 ppm) oraz 45,8% na stężenia powyżej 1,1 mg/m³ (0,5 ppm). Najmniejsze stężenia buta-1,3-dieniu w przemyśle mogą osiągnąć poziom poniżej 1,1 mg/m³ (0,5 ppm). Oceniono, że poziomy stężenie w przemyśle, gdzie jest stosowany buta-1,3-dieniu ulegają zmniejszeniu średnio o 7%/rok. W raporcie oszacowano, że w 2010 r. w UE 1

zgon nastąpił wskutek nowotworu układu limfohematopoetycznego, w oparciu o 2 przypadki, które mogły być związane z wcześniejszym narażeniem na buta-1,3-dien, co odpowiada około 0,0014% wszystkich zgonów z powodu nowotworów układu limfohematopoetycznego wśród narażonych pracowników. Jeżeli nie zostaną podjęte działania zmniejszające narażenie pracowników na buta-1,3-dien, w oparciu o przedstawione powyżej dane, w 2060 r. z powodu nowotworów układu limfohematopoetycznego wystąpią 2 zgony. Koszty zdrowotne nowotworów w latach 2010-2010 oszacowano na 41 ÷ 167 mln EUR (w analizie uwzględniono: utracony dochód, zmniejszenie wydajności, koszty medyczne, skrócenie lat życia oraz koszty niematerialne: emocjonalne i fizyczne z powodu choroby nowotworowej). Korzyści dla zdrowia przy przyjęciu wartości wiążącej buta-1,3-dien na poziomie 2,2 mg/m³ (1 ppm) oszacowano na 0,1 ÷ 0,6 mln EUR. Przyjęcie wartości wiążącej dla buta-1,3-dien na poziomie 2,2 mg/m³ (1 ppm) będzie wiązało się dla przedsiębiorstw z poniesieniem kosztów związanych z: wykonywaniem dodatkowych pomiarów na stanowiskach pracy w relacji do nowej wartości OEL, zastosowaniem nowych systemów wentylacji, modernizacji urządzeń rozładunku i załadunku oraz kontroli wycieków, a także stosowaniem odpowiednich ochron indywidualnych. Oszacowano, że w latach 2010-2069, koszty, jakie będą musiały ponieść przedsiębiorstwa wyniosą od 0 mln EUR do 56 mln EUR. Nie przewiduje się zamykania zakładów (IOM, Research Project: P937/19, May 2011).

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2001): 1,3-Butadiene. Documentation of the threshold limit values.
- ACGIH (2006) Documentation of the threshold limits values. Ed. 6, Cincinnati. 1,3-Butadiene Recommended. BEI.
- ACGIH [American Conference of Governmental Industrial Hygienists] (2015) Guide to Occupational Exposure Values
- Adler I. i in. (1994) Mutagenicity of 1,3-butadiene inhalation in somatic and germinal 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.
- Albertini R.J. i in (2003): Biomarkers in Czech workers exposed to 1,3- -butadiene: a transitional epidemiologic study. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 16, 1- 141 (discussion 143-162).
- Albertini R.J. i in. (2001): Biomarkers for assessing occupational exposures to 1,3-butadiene. *Chem. Biol. Interact.* 135-136, 429-453
- Albertini R.J. i in. (2007): Molecular epidemiological studies in 1,3- butadiene exposed Czech workers: female-male comparisons. *Chem. Biol. Interact.* 166, 63-77.
- Anderson D. i in. (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.
- ATSDR (2012): Toxicological profile for 1,3-butadiene. US Department of Health and Human Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry
- Begeman P. i in. (2001): Hemoglobin adducts of epoxybutene in workers occupationally exposed to 1,3-butadiene. *Arch. Toxicol.* 74, 680-687
- 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.

- Bolt H.M. i in. (2003): The cytochromem-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76, 174-185
- 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.
- Boogard P.J. i in. (1996a): Glutathione conjugation of 1,2,3,4-diepoxybutane in human liver and rat and mouse liver and lung in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136, 307-316
- Boogard P.J. i in. (1996b): Hepatic and pulmonary glutathione conjugation of 1,2,3,4-diepoxybutane in human, rat and mouse in vitro. *Toxicology* 113, 297-299
- Boogard P.J. (2002): Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 778, 309-322
- Boysen G. i in. (2004): Analysis of diepoxide-specific cyclic N-terminal globin adducts in mice and rats after inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Cancer Res.* 2004;64:8517-8520.
- Boysen G. i in. (2007): N-terminal globin adducts as biomarkers for formation of butadiene derived epoxides. *Chem. Biol. Interact.* 2007;166:84-92.
- 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 B6C3Fi mice and Sprague-Dawley rats in vivo. *Environ. Mutagen.* 8 (suppl. 6), 18.
- CIOP (2012): Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne
- 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.
- COM (2016) 248 final ANNEX 1. Załącznik do wniosku dotyczącego Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. Bruksela, 13 maja 2016
- Conner M.K., i in. (1983): Induction and repair of sister-chromatid exchanges in multiple murine 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.
- Csadany G.A. i in. (1992): Comparison of the biotransformation of 1,3-butadiene in rodents and man. Blood concentrations of 1,3-butadiene, its metabolically formed epoxides and of haemoglobin adducts – relevance of glutathione depletion. *Carcinogenesis* 13(7), 1143-1153
- 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. M. i in. (2006) An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Res. Rep. Health Eff Inst.* 132, 1-63.
- 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. (1996): A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology* 113, 182-189.

- 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.
- Ditkowska J., i in. (2011): Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.
- Ditkowska J., i in. (2007): Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2007.
- Ditkowska J., i in. (2009): Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2009.
- Divine B.J., Hartman C.M. (1996) Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology.* 113, 169-181.
- Divine B.J., Hartman C.M. (2001): A cohort mortality study among workers at a 1,3-butadiene facility. *Chem. Biol. Interact.* 135-136, 535-553.
- Divine B.J., i in. (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.
- Dollard G.J. i in. (2007): Observed trend in ambient concentrations of C2- C8 hydrocarbons in the United Kingdom over the period from 1993 to 2004. *Atmos. Environ* 41, 2559-2569.
- Duvenger M. i in. (1981) Metabolic activation and mutagenicity of 4 vinylic monomers (vinyl chloride, styrene, acrylonitrile, butadiene). *Toxicol. Eur. Res.* 3, 131-140.
- Dyrektywa Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. DzUrz. UE L 345 z 27.12.2017, 87.
- ECETOC (2000) 1,3-Butadiene human health aspects. Geneva, International Programme on Chemical Safety Concise International Chemical Assessment Document.
- ECHA (on line): Buta-1,3-diene. Brief Profile
- EPA (1985) Mutagenicity and carcinogenicity assessment of 1,3-butadiene. Washington, September, Environmental Protection Agency.
- EPA (2002). Health Assessment of 1,3-Butadiene. National Center for Environmental Assessment-Washington Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC, 2002.
- Fajen J.M. i in. (1990) Occupational exposure of workers to 1,3-butadiene. *Environ. Health Perspectives* 86, 11-18.
- Filser J.G. i in. (2001): First-pass metabolism of 1,3-butadiene in once-through perfused livers of rats and mice. *Chem. Biol. Interact.* 135-136, 249-265
- Filser J.G. i in. (2007): Metabolism of 1,3-butadiene to toxicologically relevant metabolites in single-exposed mice and rats. *Chem. Biol. Interact.* 166, 93-103
- Fustinoni S. i in. (2002) Influence of metabolic genotypes on biomarkers of exposure to 1,3-butadiene in humans. *Chem. Biol. Interact.* 11, 1082-1090.
- GESTIS International Limit Values (on line). <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>
- GIS (2015): Główny Inspektor Sanitarny – dane niepublikowane
- Goggin M. i in. (2009): Molecular dosimetry of 1,2,3,4-diepoxybutane-induced DNA-DNA cross-links in B6C3F1 mice and F344 rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Cancer Res.* 69, 2479-2486
- Graff J.J. i in. (2005): Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *J. Occup. Environ. Med.* 2005;47:916-932.
- Health Canada (2000): Priority Substances List Assessment Report: 1,3-Butadiene (cyt. za IARC 2012)
- Himmelstein M.W. i in. (1994): Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and buta-diene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Carcinogenesis* 15, 8, 1479-1486.
- Himmelstein M.W. i in. (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.
- Himmelstein M.W. i in. (1997): Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene. *Crit. Rev. Toxicol.* 27, 1-108
- 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. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 71
- IARC (2008): 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 97
- IARC (2012): Monograph on 1,3-butadiene. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans, Lyon, Vol. 100F.

- Institute of Occupational Medicine IOM, Research Project: P937/19, May 2011.
- Irons R.D. i in. (1986a) Microcitic-megaloblastic anemia in male B6C3Fi 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. i in. (1987) Chromosome aberrations in mouse bone marrow cells following in vivo exposure to 1,3-butadiene. *Carcinogenesis* 8, 1711-1714
- Jackson T.E. i in. (2000): Inhibition of cytochrome P450 2E1 decreases, but not eliminate, genotoxicity mediated by 1,3-butadiene. *Toxicol. Sci.* 55, 266-273
- 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.
- Koc H. i in. (1999): Molecular dosimetry of N-7guanine adduct formation in mice and rats exposed to 1,3-butadiene. *Chem. Res. Toxicol.* 12, 566-574.
- 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.
- Kotapati S. i in. (2015): High throughput HPLC-ESI- MS/MS methodology for mercapturic acid metabolites of 1,3-butadiene: biomarkers of exposure and bioactivation. *Chem. Biol. Interact.* 241, 23-31
- Krause R.J., Elfarra A.A. (1997): Oxidation of butadiene monoxide to meso- and (+/-)-diepoxybutane by cDNA expressed human cytochrome P450s and by mouse, rat, and human liver microsomes: evidence for preferential hydration of meso-diepoxybutane in rat and human liver microsomes. *Arch. Biochem. Biophys.* 337, 176-184
- Kreiling R. i in. (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., Brookes P. (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 B6C3Fi mice following to 1,3-butadiene. *Exp. Mol. Pathol.* 44, 50-56.
- Macaluso M. i in. (2004): Historical estimation of exposure to 1,3-butadiene, styrene, and dimethyldithiocarbamate among synthetic rubber workers. *J. Occup. Environ. Hyg.* 1, 371-390.
- MAK (2010): 1,3-Butadiene. The MAK-Collection Part IV: BAT Value Documentations, vol.5. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft
- MAK (2013): Addendum zu 1,3-Butadien. BAT Value Documentations. Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Matanoski G. i in. (1990): Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry 1943-1982. *Environ. Health Perspect.* 86, 107-117.
- Matanoski G., Schwartz L. (1987): Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J. Occup. Med.* 29, 675-680.
- 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. i in. (1976) Mortality among workers. Relationship to specific jobs. *J. Occup. Med.* 18, 178-185.
- McMichael A.J., i in. (1974) An epidemiological study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-1972. *J. Occup. Med.* 16, 458-464.
- Meinhardt T.J. i in. (1982): Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scan. J. Work Environ. Health* 8, 250-259.
- Melnic R.L. i in. (1990b) Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6 x C3HF1mice at low exposure concentrations. *Cancer. Res.* 50, 6592-6599.
- Melnick R.I., Kohn M.C. (1995): Mechanistic data indicate that 1,3-butadiene is a human carcinogen. *Carcinogenesis* 16(2), 157-163
- Meng Q. i in. (2007): Age-, gender-, and species-dependent mutagenicity in T cells of mice and rats exposed by inhalation to 1,3-butadiene. *Chem. Biol. Interact.* 166, 121-131

- 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, 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).
- NTP (2016): 1,3-Butadiene. Report on Carcinogens, Fourteenth Edition
- 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., i in. (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].
- Powley M.W. I in. (2005): Quantification of DNA and hemoglobin adducts of 3,4-epoxy-1,2-butanediol in rodents exposed to 3-butene-1,2-diol. *Carcinogenesis* 26, 173-1580.
- 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 Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 6 czerwca 2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Dz.U. 2014 poz. 817 z późn. zm.).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. Tekst jednolity (Dz.U. 2016 poz. 1117)
- 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 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r. z późn. zm.
- RTECS (2012): Registry of Toxic Effects on Chemical Substances: 1,3-Butadiene. Review date 2011
- Sąsiadek M., i in. (1991a) Sister-chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxides in CHO cells. *Mutat. Res.* 263, 47-50.
- Sąsiadek M., i in. (1991b) 1,3-Butadiene and its epoxides induce sister-chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro. *Mutat. Res.* 261, 117-121.
- Sathiakumar N., i in. (2009): 1,3-butadiene, styrene and lung cancer among synthetic rubber industry workers. *J. Occup. Environ. Med.* 51(11), 1326-32.
- Sathiakumar N., Delzell E. (2007): A follow-up study of women in the synthetic rubber industry: study methods. *Chem. Biol. Interact.* 166, 25-28.
- Sathiakumar N., Delzell E. (2009): A follow-up study of mortality among women in the North American synthetic rubber industry. *J. Occup. Environ. Med.* 51, 1314-1325.
- Sathiakumar N., i in. (2005): An update study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occup. Environ. Med.* 62, 822-829.

- Sathiakumar N. i in. (2015): 1,3-Butadiene, styrene and lymphohematopoietic cancer among male synthetic rubber industry workers – preliminary exposure-response analyses. *Chem. Biol. Interact.* 241, 40-49
- SCOEL (2007) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Risk assessment for 1,3-butadiene. SCOEL/SUM/75
- Seaton M.J. i in. (1995): Oxidation of 1,2-epoxy-3-butene to 1,2,3,4-diepoxybutane by cDNA-expressed human cytochromes P450 2E1 and 3A4 and human, mouse and rat microsomes. *Carcinogenesis* 16(10), 2287-2293
- Sernau R., i in. (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.
- Shimkin M.B. i in. (1966): Bioassay of 29 alkylating chemicals by the pulmonary-tumor response in strain A mice. *J. Natl Cancer Inst.* 36, 915-935.
- 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.
- Sielken R.L., Valdez-Flores C. (2015): A comprehensive review of occupational and general population cancer risk: 1,3-butadiene exposure-response modeling for allleukemia, acute myelogenous leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, myeloid neoplasm and lymphoid neoplasm. *Chem. Biol. Interact.* 241, 50-58
- Sitarek K., Szymczak W. (2009): Buta-1,3-dien. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środ. Pr. CIOP, Warszawa*, 4(62), 27-58.
- Sitarek K., Szymczak W. (2012): Buta-1,3-dien. *Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego* 1(30), 41-77
- 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, 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.
- Swenberg J.A. i in. (2011): 1,3-Butadiene: biomarkers and application to risk assessment. *Chem. Biol. Interact.* 192(1-2), 150-154
- 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.
- Their R. i in. (1996): Human glutathione S-transferase T1-1 enhances mutagenicity of 1,2-dibromoethane, dibromomethane and 1,2,3,4-diepoxybutane in *Salmonella typhimurium*. *Carcinogenesis* 17, 163-166
- 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. (1997): Synthesis, characterization, and in vitro quantitation of N-7-guanine adducts of diepoxybutane. *Chem. Res. Toxicol.* 10, 779-785

- 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.
- Tsai S.P. i in. (2001): A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees potentially exposed to 1,3-butadiene monomer. *Chem. Biol. Interact.* 135-136, 555-567
- 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.
- Van Duuren B.L. i in. (1963): Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *J. Natl Cancer Inst.* 3, 41-55.
- Van Duuren B.L. i in. (1965): Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II. *J. Natl Cancer Inst.* 35, 707-717.
- Van Duuren B.L. i in. (1966): Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. *J. Natl Cancer Inst.* 37, 825- 832.
- van Sittert N.J., i in. (2000): Biomarkers of exposure to 1,3-butadiene as a basis for cancer assessment. *Toxicol. Sci.* 56(1), 189-202.
- 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. i in. (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 epoxides. *Mutation Res.* 66, 367-371.
- Walles S.A.S., i in. (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 EM. 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 EM. i in. (1996) Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Toxicology.* 113, 157-168.
- Wen Y. I in. (2011): Diepoxybutane induces the formation of DNA-DNA rather than DNA-protein cross-links, and single-strand breaks and alkali-labile sites in human hepatocyte L02 cells. *Mutat. Res.* 716, 84-91
- Whitworth K.W. i in. (2008): Childhood lymphohematopoietic cancer incidence and hazardous air pollutants in southeast Texas, 1995-2004. *Environ. Health Perspect.* 116, 1576-1580.
- 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.
- Wojciechowska U. i in. (2008) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Warszawa, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
- Wojciechowska U. i in. (2010) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 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.
- 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.
- Zhang P.P. i in. (2012): DNA damage induced by three major metabolites of 1,3-butadiene in human hepatocyte L02 cells. *Mutat. Res.* 747, 240-245
- Zhao C. i in. (2000): Human DNA adducts of 1,3-butadiene, an important environmental carcinogen. *Carcinogenesis* 21, 107-111