

MAŁGORZATA M. DOBRZYŃSKA, ANTONI K. GAJEWSKI*

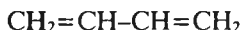
BIOLOGICZNE SKUTKI EKSPOZYCJI NA BUTADIEN

BIOLOGICAL EFFECTS OF EXPOSURE TO BUTADIENE

Zakład Ochrony Radiologicznej i Radiobiologii,
Państwowy Zakład Higieny,
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24,
Kierownik: p.o. dr *K. A. Pachocki*
* Zakład Biologii
Akademia Wychowania Fizycznego
00-813 Warszawa, ul. Marymoncka 34
Kierownik: prof. dr hab. *A.K. Gajewski*

Niniejsza praca jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego toksycznego, mutagennego i kancerogennego działania butadienu i jego metabolitów.

1,3-Butadien (bietylen, bivinył, butadien, buta-1,3-dien, α - γ -butadien, trans-butadien, divinyl, vinyloetylen) jest związkiem chemicznym o następującej strukturze:



Jest to bezbarwny, łatwo skraplający się gaz o łagodnym zapachu. Jego masa cząsteczkowa wynosi 54,09, punkt wrzenia 4,4°C, punkt topnienia 108,9°C, gęstość 0,6211 g/ml (20°C w stanie ciekłym). Jest bardzo słabo rozpuszczalny w wodzie (735 mg/ml w temp. 20°C), ale dobrze rozpuszcza się w eterze i rozpuszczalnikach organicznych [45].

Występowanie i zastosowanie

1,3-Butadien nie występuje w warunkach naturalnych. Pierwszą syntezę przeprowadzono w 1886 roku, a produkcję na skalę przemysłową rozpoczęto w latach 30 obecnego stulecia [45]. W 1991 roku kraje Unii Europejskiej wyprodukowały 1,8 miliona ton butadienu [35]. W 1994 roku butadien znalazł się na 21 wśród 50 najpopularniejszych produktów przemysłu chemicznego Stanów Zjednoczonych [18].

Butadien używany jest głównie jako monomer w produkcji polimerów, kopolimerów i elastomerów. Najpopularniejsze z nich to guma styrenowo-butadienowa, polibutadien, guma nitylowa, żywica akrylonitrylowo-butadienowo-styrenowa czy lateksy styrenowo-butadienowe. Butadien zawarty jest w takich produktach jak opony samochodowe, rury, gumowe węże i uszczelki, obuwie, włókna syntetyczne, telefony [91, 95, 113]. 1,3-Butadien jest produktem pośrednim podczas syntezy wielu chemikaliów, takich jak neopren, nylon 66, 1,4-heksadien, włókna nylonowe i żywice. Znajduje również zastosowanie w produkcji fungicydów, takich jak kaptan i kaptofol oraz barwników [95, 113].

Butadien jest także związkami zanieczyszczającym środowisko. Jego obecność stwierdzono w spalinach samochodowych, dymie papierosowym oraz w spopielonych pozostałościach paliw kamiennych [17, 77, 86].

Ekspozycja zawodowa i środowiskowa

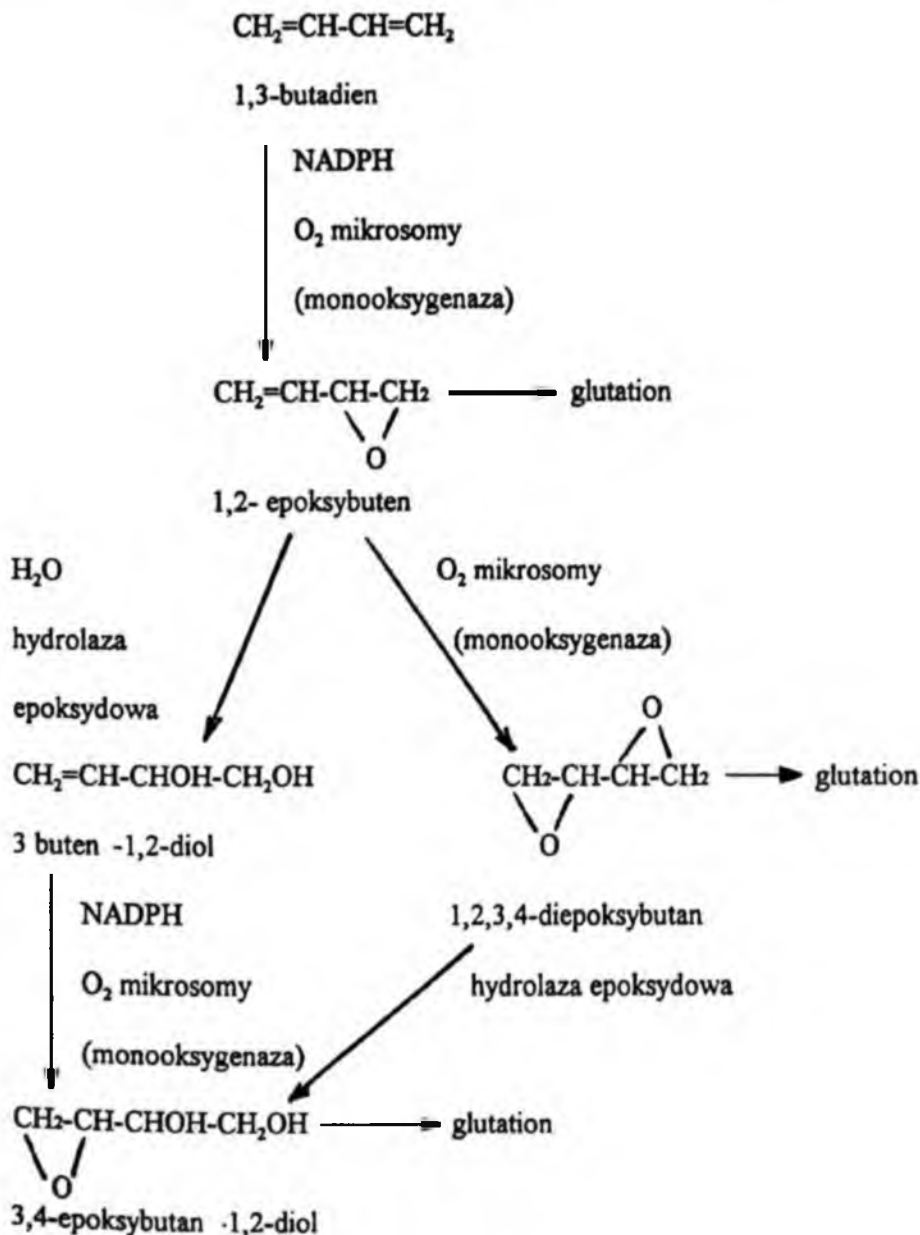
Zawodowe narażenie na 1,3-butadien może nastąpić podczas rafinacji ropy naftowej, produkcji czystego monomeru butadienu, podczas produkcji różnego rodzaju wyrobów gumowych i polimerów plastikowych, których podstawowym składnikiem jest butadien oraz podczas przechowywania i transportu tych produktów [45]. Pewne ilości butadienu emitowane są do środowiska. Szacuje się, że wraz ze spalinami samochodowymi i dymem papierosowym rocznie do powietrza trafia 6,7 tys ton butadienu [112]. W Stanach Zjednoczonych niewielkie ilości butadienu stwierdzono w wodzie do picia [53, 110] oraz w margarynie [106]. Na podstawie danych Amerykańskiej Agencji Ochrony Środowiska [111] szacuje się, że wraz ze spalinami samochodowymi do środowiska wydzielany jest butadien w ilości 5,6–6,1 mg/km. W dymie tytoniowym znajduje się około 0,4 mg butadienu/papieros, a zawartość tego gazu w powietrzu w zamkniętym pomieszczeniu, w którym pali się papierosy wynosi 10–20 g/m³ [57].

Metabolizm

Butadien metabolizowany jest w mikrosomach wątroby w wyniku oksydacji przez cytochrom P-450, w obecności systemu regeneracyjnego NADPH do 1,2-epoksy-3-butenu. Związek ten może następnie ulec hydrolizie w obecności hydrolazy epoksydowej do 3-buten-1,2-diolu, lub zostaje przekształcony do 1,2,3,4-diepoksybutanu w obecności monooksygenazy lub koniuguje z glutationem w obecności transferazy S-glutationowej. Diepoksybutan może koniugować z glutationem lub ulec hydrolizie do 3,4-epoksy-1,2-butanediolu, który może powstawać także w wyniku epoksydacji 3-butene-1,2-diolu. 3,4-epoksy-1,2-butanediol może również koniugować z glutationem [14–15, 59, 61, 62]. Schemat metabolizmu butadienu przedstawiono na ryc. 1.

Csanady i wsp. [25] stwierdzili znaczne różnice pomiędzy ludźmi, szczurami i myszami w zdolności do metabolicznej aktywacji butadienu do epoksybutenu *in vitro* oraz w detoksyfikacji epoksybutenu w wyniku działania hydrolazy epoksydowej i transferazy glutationowej. Ponadto autorzy ci stwierdzili, że mikrosomy wątroby myszy mają zdolność do wytwarzania diepoksybutanu w ilościach wykrywalnych, podczas gdy metabolit ten nie jest wykrywany w mikrosomach ludzi i szczurów. Różnice międzygatunkowe w badaniach *in vitro* wykazali również inni autorzy. Myszy metabolizują butadien do monoepoksydów znacznie szybciej niż szczury i małpy [15, 27, 28, 43, 55, 93]. Po ekspozycji na różne dawki butadienu, we krwi myszy stwierdzono 4–8 razy wyższe stężenie epoksybutenu niż u szczurów eksponowanych na te same dawki. Następny metabolit, diepoksybuten był wykrywany tylko we krwi myszy [13, 43] lub był wykrywany we krwi myszy w stężeniu 41 razy wyższym niż w krwi szczurów [108]. Świadczy to o szybszej przemianie epoksybutenu w diepoksybutan u myszy. Teza ta poparta jest faktem stwierdzenia u myszy indukcji przez butadien wiązań krzyżowych pomiędzy DNA i białkami. Obecność tych wiązań może być spowodowana przez dwufunkcyjny czynnik alkilujący, którym jest diepoksybutan [15]. Po 4-godzinnej inhalacji butadienu metabolit ten wykrywany był w sercu, płucach, tkance tłuszczowej i grasicy myszy w stężeniu 40–160 krotnie wyższym niż w tkankach szczurów [108].

Z trzech możliwych dróg metabolizmu epoksybutenu u myszy najczęstsza jest jego koniugacja z glutationem [25, 37, 54]. U szczurów obserwowano zarówno hydrolizę do butandiolu, jak i koniugację z glutationem [13, 54]. U ludzi natomiast, hydroliza do butandiolu występuje częściej niż koniugacja z glutationem [13].



Ryc 1. Metabolizm butadienu wg *Malvosin i Roberfoid* [60], oraz *ECETOC* [35]
Butadiene metabolism according *Malvosin and Reborfoid* [60], *ECOTOC* [35]

Działanie toksyczne

Występowanie butadienu w powietrzu w stężeniu kilku tysięcy części/milion (ppm) powoduje u ludzi podrażnienie skóry, oczu, nosa i gardła [85]. Długotrwała ekspozycja zwierząt laboratoryjnych na butadien jest przyczyną zwiększonej śmiertelności oraz powoduje zmiany w organach wewnętrznych. W rezultacie dwuletnich inhalacji butadienu w dawkach 1000–8000 ppm przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przeżyło 20–25 % szczurów [84]. W badaniach laboratoryjnych na szczurach po 81-dniowej ekspozycji (1–30 mg/m³) stwierdzono zmiany morfologiczne w wątrobie, nerkach, śledzionie nosogardle i sercu [24].

U myszy szczepu B6C3F1 po 6–61 tygodniowej ekspozycji obserwowano atrofie jajników i jąder, atrofię i metaplastę nabłonka oddechowego oraz nekrozę wątroby [73, 113], jak również zmiany hematologiczne [46, 47, 72].

65-tygodniowa inhalacja 6,25 ppm butadienu (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) powodowała zwiększoną śmiertelność. Ekspozycja na wyższe dawki (650–1250 ppm) została przerwana po 60 tygodniach z powodu znacznej śmiertelności spowodowanej nowotworami [73]. Dwuletnia inhalacja butadienu przez szczury szczepu *Sprague-Dawley* powodowała zmniejszenie ciężaru ciała, pogorszenie ogólnej kondycji oraz zwiększenie masy organów wewnętrznych (nerki, wątroba, płuca, śledziona, serce) w stosunku do masy organów zwierząt kontrolnych [84]. Butadien i jego metabolity niekiedy powodują zmniejszenie ciężaru ciała oraz jąder myszy i szczurów [124].

Czterogodzinna ekspozycja na dawkę 6550 ppm epoksybutenu okazała się śmiertelna dla 100 % eksponowanych szczurów. LD50 dla myszy obliczono na około 1000 ppm. Mniejsze dawki powodują łzawienie oczu oraz duszność u obu gatunków [81].

Działanie mutagenne

1,3-Butadien indukuje mutacje typu rewersji w szczepach TA1530 oraz TA1535 *Salmonella typhimurium* w obecności egzogenego systemu aktywacji metabolicznej, nie jest natomiast mutageny w stosunku do szczepów TA100, TA98 i TA97 [10, 31]. Bakterie okazały się bardziej wrażliwe na działanie metabolitów 1,3-butadienu. 1,2-epoksy-3-buten indukował mutacje w szczepach TA100, TA1530 i TA1535 bez aktywacji metabolicznej [30, 34, 38, 66, 92, 125]. Ponadto metabolity butadienu są mutagenne dla *Escherichia coli* oraz *Klebsiella pneumoniae* [34, 42, 119] oraz dla drożdży [88, 94, 103, 128].

Butadien jest niemutageny w badaniach dotyczących rekombinacji u *Drosophila melanogaster* [118], podczas gdy diepoksybutan indukuje u tego gatunku rekombinacje, recesywne mutacje sprzężone z płcią oraz delecje chromosomowe [36, 39, 96, 127].

1,3-butadien nie indukuje mutacji w komórkach L5178Y mysiej białaczki [70] w przeciwieństwie do 1,3-diepoksybutanu, który jest dla tych komórek mutageny [68]. Butadien i jego metabolity powodują wymianę chromatyd siostrzanych w komórkach jajowych chomika chińskiego [87, 98].

Ekspozycja na butadien lub epoksybuten nie indukuje niekontrolowanej syntezy DNA (UDS) *in vivo* i *in vitro* w hepatocytach myszy ani szczurów [10, 79]. Epoksybuten i diepoksybutan są cytotoksyczne w badaniach *in vitro* [122]. W jądrach myszy zarówno po 10-tygodniowej jak i po jednorazowej inhalacji butadienu oraz po jednorazowej iniekcji epoksybutenu nie stwierdzono uszkodzeń DNA mierzonych testem UDS. W przypadku diepoksybutanu wykazano efekt reperacji DNA [8].

W badaniach *in vivo* stwierdzono, że w komórkach szpiku kostnego myszy butadien indukuje wymianę chromatyd siostrzanych [101, 108] oraz aberracje chromosomowe [48, 101, 109]. Inni autorzy nie obserwowali wymiany chromatyd siostrzanych u myszy ani u szczurów [26]. Diepoksybutan indukuje wymianę chromatyd siostrzanych oraz aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego myszy [21, 120] oraz chomika chińskiego [120]. Te same efekty stwierdzono również po ekspozycji szpiku kostnego myszy na epoksybuten [100]. Butadien indukuje uszkodzenia chromosomów w spermatocytach myszy, natomiast diepoksybutan i epoksybuten w splenocytach i spermatocytach myszy i szczurów [124].

Jednorazowa lub kilkutygodnowa ekspozycja na butadien i jego metabolity epoksybutenu i diepoksybutanu powoduje powstawanie mikrojąder, których obecność stwierdzono zarówno w erytrocytach krwi obwodowej [1, 5, 51, 69, 101, 105, 109], jak i szpiku kostnego myszy [1, 4, 5, 8, 26, 69, 90, 105, 118, 125]. Butadien i jego metabolity nie indukują mikrojąder w szpiku kostnym ani krwi obwodowej szczurów [12, 26, 105]. Tylko jeden zespół naukowców stwierdził indukcję mikrojąder w szpiku kostnym szczurów po jednorazowej iniekcji diepoksybutanu lub epoksybutenu [8]. Butadien i jego metabolity indukują powstawanie mikrojąder w splenocytach oraz spermatocytach i spermatydach myszy i szczurów, ale wrażliwość myszy jest kilkakrotnie większa [5, 104, 124, 125].

Butadien nie indukuje uszkodzeń DNA mierzonych testem kometkowym w szpiku kostnym, wątrobie ani w jądrach myszy. Po ekspozycji na epoksybuten stwierdzono uszkodzenie DNA w jądrach myszy oraz brak efektu w jądrach szczurów. Natomiast w szpiku kostnym notowano słabe uszkodzenie DNA po ekspozycji myszy oraz znacznie większe uszkodzenie DNA u szczurów. Iniekcja diepoksybutanu powoduje uszkodzenia DNA w komórkach szpiku kostnego myszy i szczurów, natomiast w jądrach obu gatunków nie stwierdzono efektu mutagennego [8].

Występowanie dominujących mutacji letalnych, zwłaszcza po ekspozycji spermatyd, oraz zwiększenie odsetka martwych implantacji stwierdzono zarówno po jednotygodniowej [1, 80], jak i po subchronicznej, tj. 4–10 tygodniowej [2, 7] inhalacji butadienu przez samce myszy. Po ekspozycji samców myszy na butadien obserwowano również zmniejszenie masy ciała oraz niewielkie zmiany morfologiczne u płodów [7, 40, 80]. Epoksybuten nie indukuje zwiększonej śmiertelności ani zmian morfologicznych płodów szczurów, natomiast u królików nowozelandzkich powoduje zmniejszenie odsetka ciężarnych samic, redukcję masy ciała płodów, jak również zwiększa śmiertelność płodów i powoduje ich zmiany morfologiczne [102]. Po jednorazowej ekspozycji samców na dwuepoksybutan stwierdzono znacznie mniejszą liczbę ciężarnych samic w ciągu pierwszego tygodnia po iniekcji. Po ekspozycji plemników i późnych spermatyd notowano zwiększoną częstość dominujących mutacji letalnych, jak również redukcję liczby płodów w miocie [4]. Butadien powoduje występowanie dziedzicznych translokacji po ekspozycji spermatyd [3]. U potomstwa samic eksponowanych na butadien podczas ciąży stwierdzono mutacje mierzone testerem plamkowym [1]. Inhalacja butadienu powoduje zmiany morfologiczne plemników myszy [41, 80]. Analiza cytogenetyczna (cytometria przepływowa) DNA komórek rozrodczych samców wykazała efekt cytotoksyczny diepoksybutanu w różnicujących się spermatogoniach oraz efekt genotoksyczny w spermatydach [106].

W badaniach *in vitro* na komórkach ludzkich dotyczących wymiany chromatyd sostrzanych, po ekspozycji limfocytów na butadien lub jego metabolity notowano efekt mutageny [89, 99, 121, 122], jak i niemutageny [10]. Obserwowano również aberracje chromosomowe w komórkach limfocytów i fibroblastów po ekspozycji na diepoksybutan [11, 20, 63, 89]. Metabolity butadienu: epoksybuten, diepoksybutan i butandiol indukowały mutacje w *loci* th i hprt ludzkich komórek limfoblastoidalnych, ale diepoksybuten był aktywny w stężeniu 100-krotnie niższym niż pozostałe związki [19]. Nie stwierdzono natomiast zwiększonej częstości wymiany chromatyd sostrzanych w limfocytach pracowników narażonych zawodowo na butadien [52].

W badaniach *in vitro* na limfocytach i spermie ludzkiej po ekspozycji na diepoksybutan i epoksybuten obserwowano uszkodzenie DNA mierzone testem kometkowym [9].

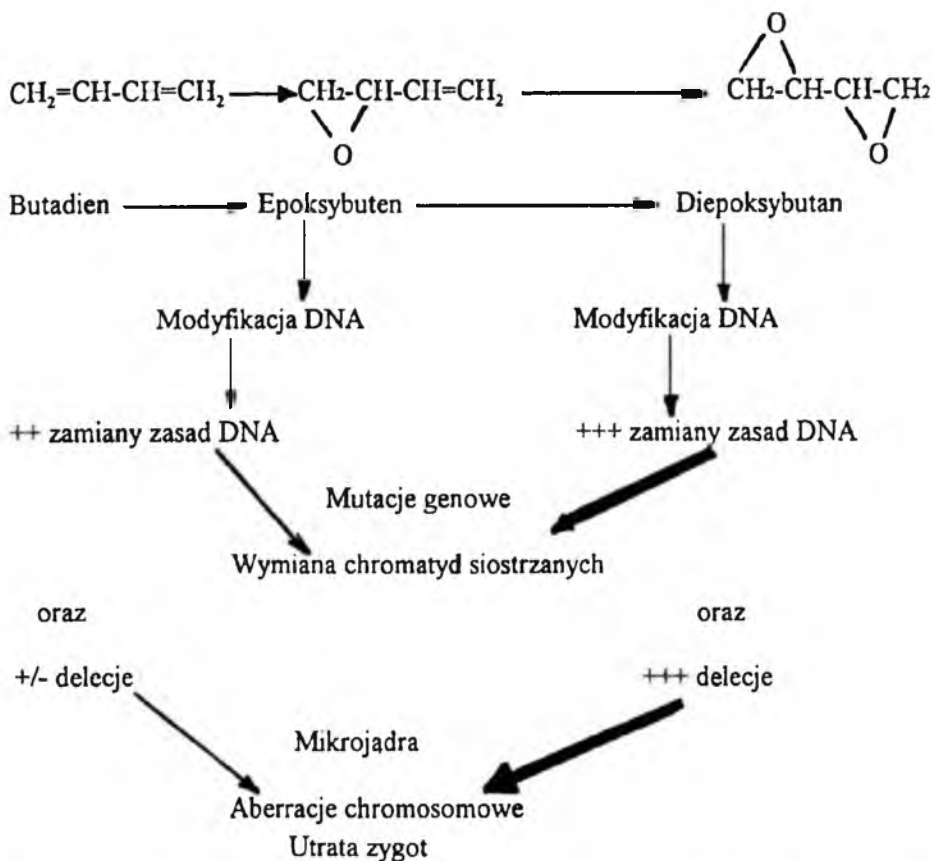
Działanie rakotwórcze

Butadien, który sam nie jest genotoksyczny jest metabolizowany do mutagennych i rakotwórczych epoksydów w organizmach wszystkich ssaków, także człowieka. Klasyfikowany jest przez Międzynarodową Agencję Badania Nowotworów (IARC) jako rakotwórczy dla ludzi (grupa 1) lub prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi (grupa 2a) [45]. Genetyczne podstawy rakotwórczości butadienu są prawdopodobnie związane z indukcją delekcji i mutacji punktowych przez jego metabolity, zwłaszcza diepoksybutan [16]. Prawdopodobny mechanizm genotoksycznego działania metabolitów butadienu oparty głównie na wynikach badań na myszach przedstawiono na ryc. 2.

Butadien indukuje nowotwory różnych organów u samic i samców myszy i szczurów po długotrwałej ekspozycji na dawki równe lub niższe limitowi dla ekspozycji zawodowej w USA, który wynosi 1000 ppm. Badania wykazały, że myszy są bardziej wrażliwe niż szczury. U szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania takich nowotworów jak gruczolak trzustki, mięsak macicy, guzy piersi, nowotwory tarczycy i nowotwory jąder. U myszy najczęstsze były chłoniak złośliwy, mięsak naczyń krwionośnych, guzy przedniej części przelyku, nowotwory gruczołu sutkowego, nowotwór jajnika [44, 55, 72–75, 78, 84]. Również metabolity butadienu są rakotwórcze dla zwierząt laboratoryjnych [115–117]. Wykazano znaczne różnice w indukcji chłoniaka grasicy i białaczki u różnych szczepów myszy. U myszy szczepu B6C3F1 po rocznej ekspozycji na 1250 ppm butadienu stwierdzono 57–60 % zapadalność na ten nowotwór, podczas gdy chorowało tylko 14 % myszy szczepu NIH Swiss [44, 49–50].

Poziom adduktów hemoglobinowych był kilkakrotnie wyższy u myszy niż u szczurów eksponowanych na dawki od 50 do 1300 ppm butadienu przez 5 dni, 6 godzin dziennie. Może to częściowo tłumaczyć większą podatność myszy na tworzenie nowotworów [6, 82].

Badania Agencji Ochrony Środowiska wykazały, że wdychanie butadienu w środowisku pracy podnosi ryzyko wystąpienia nowotworów w narażonej populacji. Szacuje się, że ekspozycja na butadien może powodować nie więcej niż 8 dodatkowych zachorowań na nowotwory rocznie w ogólnej populacji [23]. Większa zachorowalność myszy na nowotwory jest prawdopodobnie związana z pewnymi różnicami w metabolizmie, a szczególnie z kilkunastokrotnie większą akumulacją mutagennych epoksydów w tkankach myszy [108]. Na podstawie badań laboratoryjnych na myszach oszacowano, że długotrwała ekspozycja w miejscu pracy na poziomy do 2 ppm butadienu może



Ryc. 2. Prawdopodobny mechanizm genotoksycznego działania metabolitów butadienu wg Bondy i wsp. [16]. Strzałki i + obrazują stopień zmian

The possible mechanism of genotoxic action of butadiene metabolites according to Bondy et al [16]

zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów. W związku z tym sugeruje się, że emisja butadienu w miejscu pracy powinna być zredukowana do najniższego poziomu [29].

Badania epidemiczne wśród amerykańskich i kanadyjskich pracowników narażonych zawodowo na inhalację butadienu wykazały istotne statystycznie ryzyko zachorowania na nowotwory układu krwionośnego i chłonnego przy mniejszej niż spodziewana śmiertelności (733 przypadki w stosunku do 887 spodziewanych). Jednakże w przypadku nowotworów układu limfatycznego standardowy stosunek umieralności (SMR) wyniósł 1:1. Badania obejmowały ludzi, którzy rozpoczęli pracę pomiędzy 1942 a 1982 rokiem i pracowali co najmniej 6 miesięcy [32, 33, 64, 65, 71]. Ekspresja onkogenów w nowotworach układu krwionośnego i limfatycznego jest często związana z translokacją chromosomów [22]. Nie ma dotychczas całkowitej pewności, czy butadien indukuje translokacje chromosomów i czy jest kancerogenny dla ludzi. Wyniki najnowszych badań zdają się jednak potwierdzać tezę o kancerogennym wpływie butadienu na ludzi

[58, 76]. *Santos-Burgoa* i wsp. [97] stwierdzili, że robotnicy narażeni na wysokie dawki butadienu chorują na białaczkę 7,6 razy częściej niż narażeni na małe dawki. *Legator* i wsp. [56] badali poziom jednego z metabolitów butadienu, 1,2-dihydroksy-4-(N-acetylcysteinylo-S)butanu w moczu pracowników narażonych na inhalację butadienu w miejscu pracy i stwierdzili znacznie wyższe jego stężenie w grupie narażonej na najwyższe dawki. Ponadto autorzy ci znaleźli korelację pomiędzy poziomem metabolitu w moczu i częstością występowania mutantów hprt w limfocytach. U niepalących pracowników narażonych zawodowo na butadien stwierdzono podwyższony poziom adduktów hemoglobinowych [82, 83].

M.M. Dobrzyńska, A.K. Gajewski

BIOLOGICAL EFFECTS OF EXPOSURE TO BUTADIENE

Summary

People can be exposed to 1,3-butadiene in work place (rubber industry) as well as in natural environment (car exhausts fumes, cigarette smoke). Butadien on its own is not genotoxic, but is metabolized to mutagenic and carcinogenic epoxydes, 1,2,3,4-diepoxybutane and 3,4- epoxybutene in the organism of mammals and human. 1,3-butadiene has been shown to be a potent carcinogen in animals and human. Laboratory investigations showed also toxic and mutagenic abilities of butadiene and its metabolities. Interspecies differences in sensitivity to butadiene are caused by differences in metabolic transformations of butadiene in different species.

PIŚMIENNICTWO

1. *Adler I.-D., Cao J., Filser J.G., Gassner P., Kessler W., Kleisch U., Neuhauser-Klaus A., Nusse M.*: Mutagenicity of 1,3-butadiene inhalation in somatic and germinal cells of mice. *Mutat. Res.*, 1994, 309, 307.
2. *Adler I.-D. and Anderson D.*: Dominant lethal effects after inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, 1994, 309, 295.
3. *Adler I.-D., Filser J.G., Gassner P., Kessler W., Schoneich J. and Schriever-Schwemmer G.*: Heritable translocations induced by inhalation exposure of male mice to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, 1995, 347, 121.
4. *Adler I.-D., Kleisch U., Tiveron C., Pacchierotti F.*: Clastogenicity of diepoxybutane in bone marrow cells and male germ cells of mice. *Mutagenesis*, 1995, 10, 535.
5. *Adler I.-D., Anderson D., Benigini R., Ehling U.-H., Lahdetie J., Pacchierotti F., Russo A., Tates A.D.*: Synthesis report of the step project detection of germ cells mutagens. *Mutat. Res.*, 1996, 353, 65.
6. *Albrecht O.E., Filser J.G. and Neuman H.-G.*: Biological monitoring of 1,3-butadiene: species differences in haemoglobin binding in rat and mouse. *Sorsa M., Peltonen K., Vainio H., Hemminiki K.* (Eds.), Lyon 1993, 127, 135–142.
7. *Anderson D., Edwards A.J., Brinkworth M.H.*: Male mediated F1 effects in mice exposed to 1,3-butadiene. *Sorsa M., Peltonen K., Vainio H., Hemminiki K.* (Eds.), Lyon 1993, 127, 171–181.
8. *Anderson D., Dobrzyńska M.M., Jackson L.I., Yu T.-W. and Brinkworth M.H.*: 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.*, 1997, 391, 233.
9. *Anderson D., Dobrzyńska M.M., Basaran N.*: Effect of various genotoxin and reproductive toxins in human lymphocytes and sperm in Comet assay. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, 1997, 17, 29.

10. Arce G.T., Vincent D.R., Cunningham M.J., Choy W.N. and Sarraf A.M.: *In vitro* and *in vivo* genotoxicity of 1,3-butadiene and metabolites. *Environ. Health Perspect.*, 1990, 86, 75.
11. Auerbach A.D. and Wolman S.R.: Carcinogen-induced chromosome breakage in Franconi's anemia heterozygous cells. *Nature*, 1978, 271, 69.
12. Autio K., Renzi L., Catalan J., Albrecht O.E. and Sorsa M.: Induction of micronuclei in peripheral blood and marrow erythrocytes of rats and mice exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Mutat. Res.*, 1994, 309, 315.
13. Bechtold W.E., Strunk M.R., Thornton-Manning J.E. and Henderson R.F.: Analysis of butadiene, butadiene monoxide and butadiene dioxide in blood by gas chromatography/mass spectroscopy. *Chem. Res. Toxicol.*, 1995, 8, 182.
14. Bolt H.M., Schmiedel G., Filster J.C., Roltzhaser H.F., Lieser K., Wistuba D. and Schuring V.: Biological activation of 1,3-butadiene to vinyl oxirane by rat liver microsomes and expiration to the reactive metabolite by exposed rats. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1983, 106, 112.
15. Bolt H.: Interspecies difference in metabolism and kinetics of butadiene, isobutene and styrene. Sorsa M., Peltonen K., Vainio H., Hemminki K. (Eds.), Lyon 1993, 127, 37-44.
16. Bond J.A., Recio L. and Andjelkovich D.: Epidemiological and mechanistic data suggest that 1,3-butadiene will not be carcinogenic to human as exposure likely to be encountered in the environment or work place. *Carcinogenesis*, 1995, 16, 165.
17. Brunemann K.D., Kagen M.R., Cox J.E. and Hoffmann D.: Analysis of 1,3-butadiene and other selected gas-phase components in cigarette mainstream and sidestream smoke by gas chromatography-mass selective detection. *Carcinogenesis*, 1990, 11, 1863.
18. Chem. Eng. News: Chemical production held steady in 1991. *Chem. Eng. News*, 1992, 70, 35.
19. Cochrane J.E. and Skopek T.R.: Mutagenicity of butadiene and its epoxide metabolites. I. Mutagenic potential of 1,2-epoxybutene, 1,2,3,4-diepoxybutane and 3,4-epoxy-1,2-butanediol in cultured human lymphoblasts. *Carcinogenesis*, 1994, 15, 713.
20. Cohen M.M., Fruchtman C.E., Simpson S.J. and Martin A.O.: The cytogenetic response of Franconi's anemia lymphoblastoid cell lines to various clastogens. *Cytogenet. Cell Genet.*, 1982, 34, 230.
21. Conner M.K., Luo J.E. and de Gotera O.G.: Induction and rapid repair of sister-chromatid exchanges in multiple murine tissues *in vivo* by diepoxybutane. *Mutat. Res.*, 1983, 108, 251.
22. Cory S.: Activation of cellular oncogenes in hematopoietic cells by chromosome translocation. *Adv. Cancer Res.*, 1986, 47, 189.
23. Cote I.C. and Bayard S.P.: Cancer risk assessment of 1,3-butadiene. *Environ. Health Perspect.*, 1990, 86, 149.
24. Crouch C.N., Pullinger D.H. and Graunt I.F.: Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene. 2,3-month toxicity study in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1979, 40, 796.
25. Csanady G.A., Guengerich F.P. and Bond J.A.: Comparison of the biotransformation of 1,3-butadiene and its metabolite, butadiene monooxide, by hepatic and pulmonary tissues from human, rats and mice. *Carcinogenesis*, 1992, 13, 1143.
26. Cunningham M.J., Choy W.N., Arce G., Rickard L.B., Vlachos D.A., Kinney L.A. and Sarraf A.M.: *In vivo* sister chromatid exchange and micronucleus induction studies with 1,3-butadiene in B6C3 F1 mice and Sprague-Dawley rats. *Mutagenesis*, 1986, 1, 449.
27. Dahl A.R., Bechtold W.E., Bond J.A., Henderson R.F., Moudery J.L., Muggenburg B.A., Sun J.D. and Birnbaum L.S.: Species differences in the metabolism and disposition of inhaled 1,3-butadiene and isoprene. *Environ. Health. Perspect.*, 1990, 86, 65.
28. Dahl A.R., Sur J.D., Birnbaum L.S., Bond J.A., Griffith W.C. Jr, Manderly J.L., Muggenburg B.A., Sabourin P.J. and Henderson R.F.: Toxicokinetics of inhaled 1,3-butadiene in monkeys: comparison to toxicokinetics in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1991, 110, 9.

29. Dankovic D.A., Smith R.J., Stayner L.T. and Bailer A.J.: Time-to-tumor risk assessment for 1,3-butadiene based on exposure to mice to low doses by inhalation. *Sorsa M., Peltonen K., Vainio H. and Hemminki K. (Eds.), Lyon 1993, 127, 335- 344.*
30. de Meester C., Poncelet F., Roberfroid M. and Mercier M.: Mutagenicity of butadiene and butadiene monooxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun., 1978, 80, 298.*
31. de Meester C., Poncelet F., Roberfroid M. and Mercier M.: The mutagenicity of butadiene towards *Salmonella typhimurium*. *Toxicol. Lett., 1980, 6, 125.*
32. Divine B.J.: An update on mortality among workers at a 1,3-butadiene facility – Preliminary results. *Environ. Health Perspect., 1990, 86, 119.*
33. Divine B.J., Wendt J.K. and Hartman C.M.: Cancer mortality among workers at butadiene production facility. *Sorsa M., Peltonen K., Vainio H. and Hemminki K. (Eds.), Lyon 1993, 127, 345–362.*
34. Dunkel V.C., Zeiger E., Brusich D., Mc Coy E., Mc Gregor D., Mortelmans K., Rosenkranz H.S. and Simmon V.F.: Reproducibility of microbial mutagenicity assays. I. Tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. *Environ. Mutag., 1984, 6, 1.*
35. ECETOC (European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): „Special report No. 4, 1,3-Butadiene Criteria Document”. Brussels 1993, 3–61.
36. Fahmy O.G. and Fahmy M.J.: Gene elimination in carcinogenesis: reinterpretation of the somatic mutation theory. *Cancer Res., 1970, 30, 195.*
37. Filser J.G. and Bolt H.M.: Inhalation pharmacokinetics based on gas uptake studies. VI. Comparative evaluation of ethylene oxide and butadiene monooxide as exhaled reactivity metabolites of ethylene and 1,3-butadiene in rats. *Arch. Toxicol., 1984, 55, 219.*
38. Gervasi P.G., Citti L., Del Moute M., Longo V. and Benetti D.: Mutagenicity and chemical reactivity of epoxidic intermediates and of isoprene metabolism and other structurally related compounds. *Mutat. Res., 1985, 77.*
39. Graf V., Juon H., Katz A.J., Frei H.J. and Wurgler F.E.: A pilot study on a new *Drosophila* spot test. *Mutat. Res., 1983, 120, 233.*
40. Hackett P.L., Mast T.J., Brown M.G., Clark M.L., Evanoff J.J., Rowe S.E., Mc Clanahan B.J., Buschborn R.L., Decker J.R., Rommereim R.L. and Weterberg R.B.: Dominant lethal study in CD-1 mice following inhalation exposure to 1,3-butadiene. Battelle, Pacific National Laboratory, 1988.
41. Hackett P.L., Brown M.G., Clark M.L., Evanoff J.J., Rowe S.E., Mc Clanahan B.J., Buschborn R.L., Decker J.A., Rommereim R.L. and Weterberg R.B.: Sperm-head morphology study in B6C3 F1 mice following inhalation exposure to 1,3-butadiene. Battelle, Pacific Northwest Laboratory, 1988.
42. Hemminki K., Falch K. and Vainio H.: Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals. Epoxides, glycidyl ethers, methylating and ethylating agents, halogenated hydrocarbons, hydrazine derivatives aldehydes, thiram and dithiocarbamate derivatives. *Arch. Toxicol., 1980, 46, 277.*
43. Himmelstein M.W., Turner M.J., Asgharian B., Bond J.A.: Comparison of blood concentration of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Carcinogenesis, 1994, 15, 1479.*
44. Huff J.E., Melnick R.L., Sollefeld H.A., Haseman J.K., Powers M. and Miller R.A.: Multiple organ carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice after 60 weeks inhalation exposure. *Science, 1985, 227, 548.*
45. IARC International Agency for Research on Cancer Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans: 1,3-Butadiene. 1992, 54, 237.

46. *Irons R.D., Smith C.N., Stillman W.S., Shak R.S., Steinhagen W.H. and Leiderman L.J.*: Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F1 mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1986, 83, 95.
47. *Irons R.D., Smith C.N., Stillman W.S., Shak R.S., Steinhagen W.H. and Leiderman L.J.*: Macrocytic-megaloblastic anemia in male H1N Swiss mice following repeated exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1986, 85, 450.
48. *Irons R.D., Oshimura M. and Barrett J.C.*: Chromosome aberrations in mouse bone marrow cells following *in vivo* exposure to 1,3-butadiene. *Carcinogenesis*, 1987, 8, 1711.
49. *Irons R.D., Cathro H.P., Stillman W.S., Steinhagen W.H. and Shah R.S.*: Susceptibility to 1,3-butadiene-induced leukemogenesis correlates with endogenous ecthopic retroviral background in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1989, 101, 170.
50. *Irons R.D.*: Studies to the mechanism of 1,3-butadiene-induced leukemogenesis: the potential role for endogenous murine leukemia virus. *Environ. Health Perspect.*, 1990, 86, 49.
51. *Jauhar P.P., Henika P.R., Mc Gregor J.T., Wehr C.M., Shelby M.D., Murphy S.A., Margolin B.H.*: 1,3-Butadiene: Induction of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of B6C3F1 mice exposed by inhalation for 13 weeks. *Mutat. Res.*, 1988, 209, 171.
52. *Kelsey K.T., Wiencke J.K., Ward J., Bechtold W., Fajen J.*: Sister chromatid exchange, glutathione S-transferase detection and cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers. *Mutat. Res.*, 1995, 335, 267.
53. *Kraybill H.F.*: Evaluation of public health aspects of carcinogenic/mutagenic biorefractories in drinking water. *Prev. Med.*, 1980, 9, 212.
54. *Kreiling R., Laib R.J., Filser J.G. and Bolt H.M.*: Inhalation pharmacokinetics of 1,2-epoxybutene-3 reveal species differences between rats and mice sensitive to butadiene-induced carcinogenesis. *Arch. Toxicol.*, 1987, 61, 7.
55. *Laib R.J., Filser J.G., Kreiling R., Vougalta R.R. and Bolt H.M.*: Inhalation pharmacokinetics of 1,3-butadiene and 1,2-epoxybutene-3 in rats and mice. *Environ. Health Perspect.*, 1990, 86, 57.
56. *Legator M.S., Au W.W., Amenhenser and Ward J.B. Jr.*: Elevated somatic cell mutant frequencies and altered DNA repair responses in nonsmoking workers exposed to 1,3-butadiene. *Sorsa M., Peltonen K., Vainio H. and Hemminki K.* (Eds.), Lyon 1993, 127, 253-263.
57. *Lofroth G., Burton R.M., Forehand L., Hammond S.K., Sella R.L., Zwidinger R.B. and Lentar J.*: Characterization of environmental tobacco smoke. *Environm. Sci. Technol.*, 1989, 23, 610.
58. *Macaluso M., Larson R., Delzell E., Sathiakumar N., Hovinga M., Muir D., Julian J. and Cole P.*: Leukaemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in synthetic rubber industry. Evaluation of butadiene and isoprene health risks. A satellite symposium to International Congress of Toxicology Semi-Ah-Moo Blane, 27-29 June, 1995.
59. *Malvosin E., Lhoest G., Poncelet F., Roberfroid M. and Mercier M.*: Identification of quantitation of 1,2-epoxybutene-3 as the primary metabolite of 1,3-butadiene. *J. Chromatogr.* 1979, 178, 419.
60. *Malvosin E. and Roberfroid M.*: Hepatic microsomal metabolism of 1,3-butadiene. *Xenobiotica*, 1982, 12, 137.
61. *Malvosin E., Mercier M. and Roberfroid M.*: Enzymatic hydration of butadiene monooxide and its importance in the metabolism of butadiene. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1982, 38A, 437.
62. *Malvosin E., Mercier M. and Roberfroid M.*: Enzymatic hydration of butadiene monooxide from 1,3-butadiene. *Arch. Toxicol.*, 1985, 57, 222.
63. *Marx M.P., Smith S., Heyns A. du P. and van Tonder I.Z.*: Franconi's anemia: a cytogenetic study on lymphocyte and bone marrow cultures utilizing 1,2,3,4-diepoxybutane. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1983, 9, 51.

64. *Matanoski G.M., Santos-Burgoa C. and Schwartz L.*: Mortality of cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943–1982). *Environ. Health Perspect.*, 1990, 86, 107.
65. *Matanoski G.M., Francis M., Correa-Villasenor A., Elliot E., Santos-Burgoa C. and Schwartz L.*: Cancer epidemiology among styrene-butadiene rubber workers. *Sorsa M., Peltonen K., Vainio H. and Hemminki K. (Eds.)*, Lyon, 1993, 127, 363–374.
66. *Mc Cann J., Choi E., Yamasaki E. and Ames B.N.*: Detections of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1975, 72, 5135.
67. *Mc Gregor D.B., Martin R., Cattanach P., Edwards L., Mc Bride D. and Caspary W.J.*: Responses of L5178Y tk +/tk – mouse lymphoma cell forward mutation assay to coded chemicals. I. Results for nine compounds. *Environ. Mutagenesis*, 1987, 9, 143.
68. *Mc Gregor D.B., Brown A., Cattanach P., Edwards I., Mc Bride D. and Caspary W.J.*: Response of the L5178Y tk+ /tk – mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 1988, 11, 91.
69. *Mc Gregor J.T., Wehr C.M., Henika P.R. and Shelby M.D.*: The *in vivo* erythrocyte micronucleus test: measurement at steady state increases the assay efficiency and permits integration with toxicity studies. *Fundam. Toxicol.*, 1990, 14, 513.
70. *Mc Gregor D.B., Brown A., Cattanach P., Edwards I., Mc Bride D., Riach C., Shepherd W. and Caspary W.J.*: Response of the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay. V. Gases and vapors. *Environ. Mol. Mutagen.*, 1991, 17, 122.
71. *Meinhardt T.J., Lemen R.A., Crandall M.S. and Young R.J.*: Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry: mortality patterns with discussion of the lymphopoietic and lymphatic malignancies. *Scand. J. Work. Environ. Health*, 1982, 8, 250.
72. *Melnick R.L., Huff J., Chou B.J. and Miller R.A.*: Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57B1/6 x C3HF1 mice of low exposure concentrations. *Cancer Res.*, 1990, 50, 6592.
73. *Melnick R.L., Huff J.E., Roycroft J.H., Chou B.J. and Miller R.A.*: Inhalation toxicology and carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice following 65 weeks of exposure. *Environ. Health Perspect.*, 1990, 86, 27.
74. *Melnick R.L., Huff J.E., Bird M.E. and Acquavella J.F.*: Symposium overview. Toxicology, carcinogenesis and human health aspects of 1,3-butadiene. *Environ. Health Perspect.*, 1990, 86, 3.
75. *Melnick R.L. and Huff J.E.*: 1,3-Butadiene induces cancer in experimental animals at all concentrations from 6.25 to 8000 parts per million. *Sorsa M., Peltonen K., Vainio H., and Hemminki K. (Eds.)*, Lyon 1993, 127, 309–322.
76. *Melnick R.L. and Kohn M.C.*: Mechanistic data indicate that 1,3-butadiene is human carcinogen. *Carcinogenesis*, 1995, 16, 157.
77. *Miller L.M.*: Investigation of selected potential environmental contaminants: butadiene and its oligomers. EPA-560/2-78- 008. US Environmental Protection Agency. Washington, DC, 1978.
78. *Miller R.A. and Boorman G.A.*: Morphology of neoplastic lesions induced by 1,3-butadiene B6C3F1 mice. *Environ. Health Perspect.*, 1990, 86, 37.
79. *Mitchell A.D. and Mirsalis J.C.*: Unscheduled DNA synthesis as an indicator of genotoxic exposure. *Ansar A.A. and de Serres F.J. (Eds.)*. New York, 1984, 165–216.
80. *Morrissey R.E., Schwetz B.A., Hackett P.L., Sikov M.R., Hardin B.D., McClanhan B.J., Decker J.R., Mast T.J.*: Overview of reproductive and developmental toxicity studies of 1,3-butadiene in rodents. *Environ. Health Perspect.*, 1990, 86, 79.
81. National Toxicology Programme. Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2- epoxybutane (CAS no. 106–88–7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Technical Report No. 329; NIH

Publication No 88-2585), Research Triangle Park, US Department of Health and Human Services, 1988.

82. *Osterman-Golkar S.M., Bond J.A., Ward J.B. Jr and Legator M.S.*: Use of hemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1,3-butadiene. *Sorsa M., Peltonen K., Vainio H. and Hemminki K.* (Eds.), Lyon 1993, 127, 127- 134.
83. *Osterman-Golkar S., Peltonen K., Auttinen-Klemetti T., Hindso Landin H., Zorcec V. and Sorsa M.*: Haematoglobin adducts as biomarkers of occupational exposure to 1,3-butadiene. *Mutagenesis*, 1996, 11, 145.
84. *Owen P.E. and Glaister J.R.*: Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene of Sprague-Dawley rats. *Environ. Health. Perspect.*, 1990, 86, 19.
85. *Parsons T.B. and Wilkins G.E.*: Biological effects and environmental aspects of 1,3-butadiene (Summary of the Published Literature) (EPA-560/2-76-004), Washington, US Environmental Protection Agency, 1976.
86. *Pelz N., Dempster A.M. and Shore P.R.*: Analysis of low molecular weight hydrocarbons including 1,3-butadiene as engine exhaust gases using an aluminium oxide porous-layer opentubular fused-silica column. *J. Chromatogr. Sci.*, 1990, 28, 230.
87. *Perry P. and Evans H.J.*: Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange. *Nature*, 1975, 258, 121.
88. *Polakowska R. and Putrament A.*: Mitochondrial mutagenesis in *Saccharomyces cerevisiae*. II. Methyl methanesulphonate and diepoxybutane. *Mutat. Res.*, 1979, 61, 207.
89. *Porfirio B., Dallapiccola B., Mokini V., Alimena G. and Gandini E.*: Failure of diepoxybutane to enhance sister chromatid exchange levels in Fanconi's anemia patients and heterozygotes. *Hum. Genet.*, 1983, 63, 117.
90. *Przygoda R.T., Bird M.G., Whitman F.T., Wojcik N.C. and Mc Kee R.H.*: Induction of micronuclei in mice and hamsters by 1,3-butadiene. *Environ. Mol. Mutagen.*, 1993, 21, 56.
91. *Reisch M.S.*: Top 50 chemicals products. *Chem. Eng. News*, 1988, 66, 15, 30.
92. *Rosennkranz H.S. and Poirier L.A.*: Evaluation of mutagenicity and DNA- modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1979, 62, 873.
93. *Sabourin P.J., Burka L.T., Bechtold W.E., Dahl A.R., Hoover M.D., Chang I.Y. and Henderson R.F.*: Species differences in urinary butadiene metabolites: identification of 1,2-dihydroxy-4-(N-acetylcysteinyl) butane, a novel metabolite of butadiene. *Carcinogenesis*, 1992, 13, 1633.
94. *Sandhu S.S., Waters M.D., Morthelmans K.E., Evans E.L., Jotz M.M., Mitchell A.D., Kasica V.*: Evaluation of diallate and triallate herbicides for genotoxic effects in the battery of *in vitro* and short-term *in vivo* tests. *Mutat. Res.*, 1984, 136, 173.
95. *Sandonato J.*: Monograph on human exposure of chemicals in the Workplace: 1,3-butadiene (PB86-147261), Washington 1985.
96. *Sankaranarayanan K., Ferro W. and Zilstra J.A.*: Studies on mutagen- sensitive strains of *Drosophila melanogaster*. III. A comparison of the mutagenic activities of the ebony (UV and X-rays sensitive) and Canton-S (wild-type) stains to MMS, ENU, DEB, DEN and 2,4,6-Cl -PDMT. *Mutat. Res.*, 1983, 110, 59.
97. *Santos-Burgoa C., Matanoski G.M., Zeger S. and Schwartz L.*: Lymphohematopoietic cancer in styrene- butadiene polymerization workers. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 136, 843.
98. *Sqsiadek M., Jarventans H. and Sorsa M.*: Sister-chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxides in CHO cells. *Mutat. Res.*, 1991, 263, 47.
99. *Sqsiadek M., Norppa H. and Sorsa M.*: 1,3-Butadiene and its epoxides induce sister-chromatid exchanges in lymphocytes *in vitro*. *Mutat. Res.*, 1991, 261, 117.

100. Sharief Y., Brown A.M., Backer L.C., Campbell J.A., Westbrook-Collins B., Stead A.G. and Allen J.W.: Sister chromatid exchange to acrylonitrile, styrene or butadiene monooxide. *Environ. Mutagen.*, 1986, 8, 439.
101. Shelby M.D.: Results of NTR-sponsored mouse cytogenetic studies on 1,3-butadiene, isoprene and chloroprene. *Environ. Health. Perspect.*, 1990, 86, 71.
102. Sikov M.R., Cannon W.C., Carr D.B., Miller R.A., Montgomery L.F. and Phelps D.W.: Teratologic Assessment of butylene oxide, styrene oxide and methyl bromide (NIOSH Technical Report 81-124), Cincinnati, National Institute for Occupational Safety and Health, 1981.
103. Simmon V.F.: *In vitro* assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *J. Natl. Canc. Inst.*, 1979, 62, 901.
104. Sjoblom T. and Lahdetie J.: Micronuclei are induced in rats spermatids *in vitro* by 1,2,3,4-diepoxybutane but not by 1,2-epoxy-3-butene and 1,2-dihydroxy-3,4-epoxybutane. *Mutagenesis*, 1993, 11, 525.
105. Sorsa M., Peltonen K., Anderson D., Domopoulos N.A., Neumann H.-G. and Osterman-Golkar S.: Assessment of environmental and occupational exposure to butadiene as a model for risk estimation of petrochemical emissions. *Mutagenesis*, 1996, 11, 1, 9.
106. Spano M., Bartoleschi C., Cordelli E., Leter G., Segre L., Mantovani A., Fazzi P. and Pacchierotti F.: Flow cytometric and histological assessment of 1,2,3,4-diepoxybutane toxicity on mouse spermatogenesis. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 1996, 47, 101.
107. Startin J.R. and Gilbert J.: Single ion monitoring of butadiene in plastic and foods by coupled mass spectrometry-automatic headspace gas chromatography. *J. Chromatogr.*, 1984, 294, 427.
108. Thornton-Manning J.R., Dahl A.R., Bechtold W.E., Griffith W.C. Jr and Henderson R.F.: 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*, 1995, 16, 1723.
109. Tice R.R., Boucher R., Luke C.A. and Shelby M.D.: Comparative cytogenetic analysis of bone marrow damage induced in male B6C3 F1 mice by multiple exposures to gaseous 1,3-butadiene. *Environ. Mutagen.*, 1987, 9, 235.
110. US Environmental Protection Agency: Interim primary drinking water regulations. Washington 1978, 43, 20135-29150.
111. US Environmental Protection Agency: Cancer Risk from outdoor exposure to air toxics. Washington DC 1990.
112. US National Library of Medicine: Toxic Chemical Release Inventory (TRI) Data Bank, Bethesda 1991.
113. US National Toxicology Program: Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 Mice (inhalation studies). Research Triangle Park 1984, 288.
114. US Occupational Safety and Health Administration: Occupational exposure to 1,3-butadiene. Washington 1990, 55, 32736-32826.
115. Van Duren B.L., Nelson N., Orris L., Palmes E.D. and Schmidt F.L.: Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1963, 31, 41.
116. Van Duren B.L., Orris L. and Nelson N.: Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1965, 35, 707.
117. Van Duren B.L., Langseth L., Orris L., Teebor G., Nelson N. and Kuschner M.: Carcinogenicity of epoxides, lactones and peroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1966, 37, 825.

118. *Victorin K., Busk L., Cederberg H., Magnusson J.*: Genotoxic activity of 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products in *Drosophila* and in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat. Res.*, 1990, 228, 203.
119. *Voogt C.E., van der Stel J.J. and Jacobs J.J.J.A.A.*: The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat. Res.*, 1981, 89, 269.
120. *Walk R.A., Jendery J., Rohrborn G.A. and Hackenberg U.*: Chromosomal abnormalities and sister-chromatid exchange in bone marrow cells of mice and Chinese hamster after inhalation and interperitoneal administration. I. Diepoxybutane. *Mutat. Res.*, 1987, 182, 333.
121. *Wiencke J.K., Vosika J., Johanson P., Wang N. and Garry V.F.*: Differential induction of sister chromatid exchange by chemical carcinogens in lymphocytes cultured from patients with solid tumors. *Pharmacology*, 1982, 24, 67.
122. *Wiencke J.K. and Kelsey K.T.*: Susceptibility to induction of chromosomal damage by metabolites of 1,3-butadiene and its relationship to 'spontaneous' sister chromatid exchange frequencies in human lymphocytes. *Sorsa M., Peltonen K., Vainio H. and Hemminki K (Eds.)*, Lyon 1993, 127, 265-273.
123. *Williams G.M.*: Carcinogen-induced DNA repair in primary rat liver cell cultures: a possible screen for chemical carcinogens. *Cancer Lett.*, 1976, 1, 231.
124. *Xiao Y. and Bates A.D.*: Clastogenic effects of 1,3-butadiene and its metabolites 1,2-epoxybutane and 1,2,3,4-diepoxybutane in splenocytes and germ cells of rats and mice *in vivo*. *Environ. Molec. Mutagen.*, 1995, 26, 97.
125. *Xiao Y., de Stoppelaar J.M., Hoebeek B., Schriwer-Schwemmer G., Adler I.-D., Bates A.D.*: Analysis of micronuclei induced by 1,3-butadiene and its metabolites using fluorescence in situ hybridization. *Mutat. Res.*, 1996, 354, 49.
126. *Zaborowska D., Swietlinska Z. and Zuk J.*: Induction of mitotic recombination by UV and diepoxybutane and its enhancements by hydroxyurea in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, 1983, 120, 21.
127. *Zimmering S.*: The mei-9 test for chromosome loss in *Drosophila*: a review of assays of 21 chemicals for chromosome breakage. *Environ. Mutagen.*, 1983, 5, 907.
128. *Zimmermann F.K. and Vig B.K.*: Mutagen specificity in the induction at mitotic crossing-over in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Gen. Genet.*, 1975, 139, 255.

Received: 1998.01.12.