

BENZEN W ŚRODOWISKU OGÓLNYM

Benzene in general environment

ANDRZEJ STAREK

Krakowska Wyższa Szkoła Promocji Zdrowia

1

Streszczenie / Abstract

Benzen jest związkiem chemicznym o znaczeniu przemysłowym i wszechobecnym zanieczyszczeniem środowiska. Występuje on naturalnie jako składnik ropy naftowej, gazu ziemnego, gazów wulkanicznych i pochodzących z pożarów lasów. Istnieje wiele produktów ropy naftowej zawierających benzen, które są stosowane w przemyśle i gospodarstwie domowym. Benzen jest także obecny w benzynie, a jego maksymalna zawartość została ograniczona w 1998 r. do 1% obj.

Populacja generalna jest narażona na benzen głównie drogą oddechową. Głównymi źródłami narażenia są gazy spalinywe i dym papierosowy. Narażenie na benzen populacji generalnej zostało istotnie zredukowane przez obniżenie zawartości tego związku w benzynie i zakaz palenia tytoniu w miejscach publicznych. Dla poprawy jakości powietrza w Unii Europejskiej ustalono dopuszczalną zawartość benzenu w powietrzu w 2008 r. na poziomie $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Znajomość metabolizmu benzenu jest podstawą opracowania biomarkerów narażenia na ten związek.

Słowa kluczowe: benzen, środowisko ogólne, narażenie, biomarkery.

Benzene is a primary industrial chemical and a ubiquitous environmental pollutant. Benzene occurs naturally as a component of petroleum and natural gas and also as a gas emissions from volcanoes and forest fires. There are number of petroleum products that contain benzene and are used in several industrial and household applications. For example, benzene is present in gasoline. Its the maximum content in gasoline was limited in 1998 to 1% v/v.

The general population is commonly exposed to benzene via respiratory tract. The main sources are traffic exhausts and cigarette smoke. Benzene exposures to the general population have been reduced by lowering its contents in gasoline and prohibiting smoking in public places. To improve air quality in the European Union set a limit value of $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for benzene in 2008. The knowledge on the metabolism of benzene is basis for investigation of biomarkers of exposure to benzene.

Key words: benzene, general environment, exposure, biomarkers.

Wstęp

Benzen (*Chemical abstracts service*, CAS 71-43-2) jest wysoce lotną, bezbarwną cieczą o charakterystycznym aromatycznym zapachu. Z powietrzem tworzy palne i wybuchowe mieszaniny w stężeniach 1,4-8,0% w/v. Benzen ma na poziomie unijnym klasyfikację i oznakowanie zgodne z tab. 1.

Właściwości fizykochemiczne benzenu podano w tab. 2.

Naturalnymi źródłami benzenu jest ropa naftowa (do 0,49%), węgiel kamienny oraz gazy pochodzenia wulkanicznego i z pożarów lasów [1]. Benzen i jego homologi otrzymuje się z ropy naftowej (około 90%) oraz ze smoły węglowej jako produktu suchej destylacji węgla kamiennego. Podczas koksowania jednej tony węgla powstaje około 55 kg smoły węglowej, z których wydziela się: 0,9 kg benzenu, 0,9 kg krezoli, 0,23 kg toluenu, 0,05 kg ksylenów, 0,23 kg

fenolu oraz 2,25 kg naftalenu. Obecnie benzen i jego homologi otrzymuje się w procesie katalitycznego reformingu alkanów. W procesie tym następuje izomeryzacja łańcuchów prostych do rozgałęzionych oraz cyklizacja aromatyzacja powstających cykloalkanów [16].

Globalna, roczna produkcja benzenu sięga 1-10 mln ton. Benzen jest stosowany do produkcji wielu substancji chemicznych, takich jak styren, kumen i cykloheksan, które są następnie wyko-

rzystywane w syntezie mas plastycznych, żywic organicznych, włókien sztucznych, niektórych rodzajów gumy, smarów, barwników, detergentów, leków i pestycydów. Benzen jest składnikiem benzyny. Jego maksymalną zawartość w benzynie ograniczono w 1998 r. do 1% obj. W innych produktach rynkowych zawartość tego związku nie przekracza 0,1% w/w [9].

Benzen występuje w bardzo niskich stężeniach w środowisku ogólnym, poza zawodowym. Jest on uwalniany do tego środowiska przez źródła naturalne i przemysłowe, chociaż źródła antropogenne są najważniejsze. Benzen emitowany do atmosfery pochodzi m.in. z par benzyny, spalin samochodowych i przemysłu chemicznego. W USA oszacowano, że roczne emisje benzenu do atmosfery na przełomie lat 90.tych XX wieku, sięgały 34 000 ton. W 2004 r. ilość ta, pochodząca z procesów przemysłowych i przetwórczych, wynosiła 2700 ton. Emisje benzenu do powietrza atmosfery-

Tabela 1. Klasyfikacja i oznakowanie benzenu wg Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 [9]

Numer indeksowy	Numer CAS	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja	
			klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów rodzaju zagrożenia
601-020-00-8	71-43-2	Benzen	Flam. Liq. 2 Skin Irrit. 2 Eye Irrit. 2 Asp. Tox. 1 Muta. 1B Carc. 1A STOT RE 1	H225 H315 H319 H304 H340 H350 H372

Objaśnienia:

Flam. Liq. 2 – substancje ciekłe łatwopalne
Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę 2
Eye Irrit. 2 – działanie drażniące na oczy 2
Asp. Tox. 1 – zagrożenie spowodowane aspiracją
Muta. 1B – działanie mutagenne na komórki rozrodcze
Carc. 1A – rakotwórczość kategorii 1A

STOT RE 1 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe
H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary
H315 – działa drażniąco na skórę
H319 – działa drażniąco na oczy
H304 – połknięcie i dostanie się przez drogi oddechowe może grozić śmiercią
H340 – może powodować wady genetyczne
H350 – może powodować raka
H372 – powoduje uszkodzenie narządów

Tabela 2. Właściwości fizykochemiczne benzenu [9, 22]

próg wyczuwalności zapachu:	w powietrzu 4,8-15,04 mg/m ³ ; w wodzie 2,0 mg/m ³
próg smakowy (woda):	0,5-4,5 mg/dm ³
masa cząsteczkowa:	78,12
temperatura topnienia:	5,53°C
temperatura wrzenia:	80,1°C (1013 hPa)
prężność par:	126,9 hPa (25°C)
gęstość par (powietrze = 1):	2,77
ciężar właściwy (woda = 1):	0,8786 (20/4°C)
względna lotność (nBuAc = 1):	6,91
stężenie pary nasyconej:	324 g/m ³ (20°C); 487 g/m ³ (30°C)
temperatura zapłonu:	-11°C
temperatura samozapłonu:	562°C
współczynnik podziału n-oktanol/woda:	2,13 (25°C)
rozpuszczalność w wodzie:	1769 mg/dm ³ (25°C)
rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszcza się bez ograniczeń w etanolu, eterze dietylowym, kwasie azotowym (V), acetonie, toluenie; rozpuszcza się w chloroformie, tetrachlorometanie, disiarczku węgla, olejach mineralnych i roślinnych
Objaśnienia:	
nBuAc – octan n-butylu	

rycznego stanowią około 88% całkowitej jego ilości występującej w środowisku ogólnym. Benzen jest uwalniany do wód powierzchniowych i gruntowych oraz do gleby m.in. z nieszczelnych podziemnych zbiorników zawierających benzynę [8].

Chociaż emisje benzenu do środowiska ogólnego są znaczne, jego stężenia w tym środowisku są niskie w wyniku zachodzących procesów degradacji. W powietrzu benzen reaguje głównie z rodnikami hydroksylowymi, które limitują jego trwałość nawet do kilku godzin. Benzen obecny w glebie i wodach powierzchniowych ulega parowaniu, fotooksydacji i biodegradacji. Biodegradacja, głównie w warunkach tlenowych, jest ważnym procesem utylizacji benzenu.

Benzen jest wszechobecny w powietrzu atmosferycznym zarówno na obszarach wiejskich, miejskich i w pomieszczeniach mieszkalnych. Osza-

wano, że ilość benzenu w powietrzu stanowi około 99,9% jego całkowitej ilości w środowisku, a wchłanianie w drogach oddechowych u ludzi stanowi ponad 99% dziennego pobrania benzenu [13].

Głównymi źródłami narażenia populacji generalnej na benzen jest czynne i bierne palenie tytoniu, wdychanie zanieczyszczonego powietrza, zwłaszcza na obszarach o dużym nasileniu ruchu pojazdów z silnikami spalinowymi, tankowanie pojazdów spalinowych, a w mniejszym stopniu emisje przemysłowe i produkty konsumpcyjne [1].

Średnie stężenie benzenu w pomieszczeniach mieszkalnych wynosi $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$, podczas gdy na wolnym powietrzu waha się w zakresie $1\text{--}150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [22].

Istnieje wiele stanowisk pracy, na których stężenia benzenu są podobne jak w pomieszczeniach mieszkalnych lub na wolnym powietrzu [9].

Wykazano, że produkty ropy naftowej, które zawierają mniej niż 0,1% v/v benzenu, uwalniają benzen do strefy oddychania pracowników i powietrza otaczającego w stężeniach $<0,03\text{--}0,98 \text{ mg}/\text{m}^3$. Gdy powierzchnie metalowe czyszczono małymi objętościami tych rozpuszczalników, zawierających około 0,003; 0,008 i 0,07% benzenu, to stężenia tego związku w strefie oddychania osób wykonujących czynności czyszczenia wynosiły odpowiednio 0,03; 0,15 i $1,0 \text{ mg}/\text{m}^3$ [12]. Obecnie stwierdza się, że narażenie na benzen w przemyśle Europy i Ameryki Płn. nie przekracza $3,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ [7].

Narażenie populacji generalnej zostało ograniczone przez obniżenie zawartości benzenu w benzynie i zakaz palenia tytoniu w wielu miejscach publicznych [29].

W celu poprawy jakości powietrza w krajach Unii Europejskiej ustalono dopuszczalną wartość stężenia benzenu w powietrzu środowiska ogólnego na poziomie $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Dyrektywa 2008/EC Parlamentu i Rady EU).

Po wprowadzeniu ograniczeń zawartości benzenu w benzynie do 1% v/v jego stężenia na obszarach miejskich wyraźnie spadły. Na przykład, w Paryżu stężenie to na poziomie $31 \mu\text{g}/\text{m}^3$ w 1994 r. obniżało się sukcesywnie do wartości $5,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ w 2005 r. [9]. W 2003 r. stężenia benzenu w powietrzu innych miast europejskich (Mediolan, Katania, Ateny, Tesaloniki, Nikozja) były wyższe od $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Natomiast w Helsinkach stężenie to wynosiło $2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [5]. Z kolei stężenia benzenu w powietrzu miast brytyjskich w 2015 r. nie przekraczały $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Benzen występuje w dymie tytoniowym. U palaczy papierosów, bez narażenia zawodowego na benzen, stężenia tego związku w powietrzu wydechowym i we krwi wynosiły odpowiednio 13,1 i $131 \text{ ng}/\text{l}$ [27]. Stężenie benzenu w powietrzu wydechowym palaczy papierosów może być 10–20 razy wyższe niż u osób niepalących. Wykazano, że średnie stężenie u palaczy wynosiło $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (zakres: $9\text{--}15 \mu\text{g}/\text{m}^3$), natomiast u niepalących $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (zakres: $6\text{--}11 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [6].

W 2007 r. w Niemczech, gdy palenie papierosów w miejscach publicznych nie było zakazane, średnie stężenie benzenu w powietrzu restauracji lub kawiarni wynosiło $8,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (maksymalne $22,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$), w barach $8,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (maksymalne $64 \mu\text{g}/\text{m}^3$), a w dyskotekach $19,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (maksymalne $49,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [2].

Przytoczone dane z piśmiennictwa wskazują, że nie we wszystkich miastach Europy stężenia benzenu w powietrzu komunalnym osiągnęły zalecany poziom $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ lub niższy. Uważa się, że głównym źródłem benzenu w powietrzu komunalnym jest dym tytoniowy.

Metabolizm benzenu

W środowisku ogólnym wchłanianie benzenu zachodzi głównie w drogach oddechowych. Benzen po wchłonięciu wiąże się z białkami osocza, a jego

metabolity tworzą z nimi kowalencyjne addukty [19]. Benzen gromadzi się w tkance tłuszczowej, a także w nerkach, płucach, wątrobie, mózgu i śledzionie. Metabolity benzenu, takie jak fenol, katechol i hydrochinon wykrywano we krwi i szpiku kostnym. Metabolizm benzenu odgrywa kluczową rolę w toksyczności tego związku oraz w ocenie wielkości narażenia. Zachodzi on w różnych narządach, a zwłaszcza w wątrobie, szpiku kostnym i płucach [23].

Benzen ulega biotransformacji w różnych szlakach metabolicznych [20]. Pierwszym etapem metabolizmu jest utlenienie benzenu do tlenku (epoksydu) przy udziale CYP2E1. Tlenek benzenu reaguje bezpośrednio z DNA tworząc metabolit pośredni – hydroksycykloheksadien guaniny, który ulega przekształceniu w końcowy addukt, 7-fenyloguaninę [15]. Dominującym szlakiem metabolicznym jest spontaniczna przemiana tlenku benzenu do fenolu. Fenol jest utleniany przez CYP2E1 do katecholu i hydrochinonu, które pod działaniem mieloperoksydazy tworzą reaktywne metabolity, 1,2- i 1,4-benzochinon [17]. Odwrotne reakcje, tj. redukcja 1,2- i 1,4-benzochinonu odpowiednio do katecholu i hydrochinonu są katalizowane przez NAD(P)H:oksydoreduktazę chinonową [17]. Zarówno katechol jak i hydrochinon mogą być dalej utleniane przy udziale CYP2E1 do reaktywnego metabolitu, 1,2,4-benzenotriolu.

Wszystkie metabolity benzenu o charakterze fenoli są sprzęgane z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym [17]. Produkty sprzęgania fenolu i hydrochinonu są głównymi metabolitami występującymi w moczu [30].

Inne szlaki metaboliczne benzenu obejmują: proces bezpośredniego sprzęgania tlenku benzenu z glutationem do kwasu S-fenylmerkapturowego [17] oraz otwarcie pierścienia benzenowego z utworzeniem reaktywnego aldehy-

du trans,trans-mukonowego w reakcji katalizowanej przez żelazo [11, 17]. Dialdehyd mukonowy ulega utlenieniu do kwasu trans,trans-mukonowego. Wszystkie te reakcje przebiegają w wątrobie [14].

Chociaż CYP2E1 wydaje się być głównym enzymem utleniającym benzen, to jednak w jego utlenianiu biorą również udział inne izoformy CYP, takie jak 2B1 i 2F2 [18, 23]. CYP2E1 i inne izoformy cytochromu P450 mogą generować nadtlenek wodoru, który jest prekursorem rodnika hydroksylowego, utleniającego benzen do fenolu [24].

Szybkość metabolizmu benzenu może być modyfikowana przez różne substancje. Toluen jako homolog benzenu oraz SKF-525A jako inhibitor CYP hamują metabolizm benzenu i osłabiają jego działanie toksyczne. Z kolei 3-metylocholanren, fenobarbital i Aroclor 1254, jako induktory CYP, nasilają metabolizm i toksyczne działanie benzenu [10, 26].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że ze wzrostem dawki benzenu ilości glukuronidu hydrochinonu i kwasu mukonowego (markery intoksykacji) maleją, podczas gdy ilości fenyloglukuronidu i kwasu fenylmerkapturowego (markery detoksykacji) wyraźnie rosną [21].

Benzen wchłonięty do organizmu jest wydalany w postaci niezmienionej głównie z powietrzem wydechowym, podczas gdy jego metabolity usuwane są z moczem.

Ocena narażenia na benzen w środowisku ogólnym

Do oceny wielkości narażenia na benzen, obok pomiarów stężenia tego związku w powietrzu, stosowany jest tzw. biomonitoring narażenia polegający na oznaczaniu stężenia niezmienionego benzenu i jego metabolitów w materiale biologicznym. Biomonitoring umożliwia na ogół ocenę narażenia indywidualne-

go oraz skutków narażenia. Najczęściej stosowanymi biomarkerami są: benzen, kwas S-fenylmerkapturowy (SPMA) i kwas trans, trans-mukonowy (ttMA) w moczu. Związki te nie występują endogennie w materiale biologicznym. Obecność benzenu we krwi lub moczu w populacji generalnej świadczy o narażeniu na ten związek pochodzący z procesów spalania lub z dymu tytoniowego. W grupie 171 osób nie palących tytoniu stężenie benzenu we krwi wynosiło $0,123 \pm 0,074 \mu\text{g/l}$ ($0,015-0,462 \mu\text{g/l}$), podczas gdy u 72 palaczy $0,264 \pm 0,178 \mu\text{g/l}$ ($0,028-0,940 \mu\text{g/l}$). Z kolei w populacji wiejskiej stwierdzono stężenie benzenu we krwi na poziomie $0,200 \pm 0,176 \mu\text{g/l}$ ($0,007-1,003 \mu\text{g/l}$), natomiast u mieszkańców miast $0,296 \pm 0,270 \mu\text{g/l}$ ($0,007-2,241 \mu\text{g/l}$) [3, 4].

Stężenie benzenu w moczu niepalących osób wynosiło $0,10-0,25 \mu\text{g/l}$, natomiast u palaczy $0,2-0,8 \mu\text{g/l}$ [1]. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniami benzenu w powietrzu i w moczu. Stwierdzono, że benzen w moczu jest odpowiednim biomarkerem narażenia na benzen obecny w powietrzu, w stężeniach $0,1 \text{ mg/m}^3$ i wyższych. Stężeniu $0,33 \text{ mg/m}^3$ w powietrzu odpowiada około $1 \mu\text{g}$ benzenu/l moczu. W przypadku narażenia na benzen w stężeniach poniżej $0,33 \text{ mg/m}^3$ należy rozważyć palenie tytoniu jako główne źródło narażenia na ten związek [9].

Kwas S-fenylmerkapturowy powstaje w ilości około $0,1\%$ ($0,05-0,3\%$) wchłoniętej dawki benzenu. Kwas ten jest uważany za specyficzny biomarker narażenia na benzen. Jego wydalanie z moczem ma przebieg dwufazowy. Czas biologicznego półtrwania ($t_{0,5}$) w pierwszej fazie wynosi $9-13$ godz., podczas gdy w drugiej fazie ok. 45 godz. Ponieważ SPMA nie kumuluje się w organizmie, dlatego uważa się go za biomarker ostatniego, 24 godz. narażenia. Ponadto jest

on markerem procesu detoksykacyjnego benzenu [1].

Średnie stężenie SPMA w moczu populacji generalnej we Włoszech, nie narażonej zawodowo na benzen, wynosi $0,23 \pm 0,30 \mu\text{g/g}$ kreatyniny u osób niepalących oraz $2,07 \pm 2,46 \mu\text{g/g}$ kreatyniny u palaczy tytoniu [25].

Czas biologicznego półtrwania ttMA wynosi $5,1 \pm 2,3$ godz. Jego ilość wydalona z moczem odpowiada $2-25\%$ wchłoniętej dawki benzenu [1]. Czynniki genetyczne, głównie polimorfizm enzymów metabolizujących benzen, mogą wpływać na stężenie ttMA w moczu. Kwas trans, trans-mukonowy jest również metabolitem kwasu sorbowego, stosowanego do konserwacji żywności [28].

Palenie tytoniu istotnie wpływa na stężenie ttMA w moczu. Palacze mieli $1,4-4,8$ razy wyższe stężenia tego związku w porównaniu z osobami niepalącymi. W populacji nie narażonej zawodowo na benzen średnie stężenia ttMA mieściły się w szerokim zakresie $30-300 \mu\text{g/g}$ kreatyniny [1]. W innym badaniu populacji generalnej stwierdzono stężenie tego biomarkera na poziomie $85 \pm 108 \mu\text{g/g}$ kreatyniny u 336 osób niepalących oraz $144 \pm 137 \mu\text{g/g}$ kreatyniny u palaczy tytoniu [25].

O ile stężenie benzenu w powietrzu stanowi miernik zewnętrznego narażenia, to stężenia SPMA, ttMA i benzenu w moczu są miarą wewnętrznego narażenia na benzen. Stężeniu benzenu w powietrzu na poziomie $0,325 \text{ mg/m}^3$ odpowiadają $1 \mu\text{g}$ benzenu/l moczu i $4 \mu\text{g}$ SPMA/l moczu (tab. 3).

Jak wynika z powyższej tabeli oznaczanie stężenia ttMA w moczu jest mało przydatne do oceny narażenia na benzen w środowisku ogólnym. Wynika to z mniejszej czułości i braku specyficzności tego markera w porównaniu z dwoma pozostałymi biomarkerami.

Wnioski

1. Benzen w środowisku ogólnym pochodzi głównie z benzyny i dymu tytoniowego.

2. Znajomość metabolizmu benzenu jest podstawą biomarkerów narażenia na ten związek.

3. Stężenie benzenu w powietrzu atmosferycznym jest miarą zewnętrznego narażenia na benzen.

4. Stężenie benzenu i kwasu S-fenylomerkapturowego w moczu są miarą wewnętrznego narażenia na benzen.

Adres do korespondencji
Address for correspondence:
mfstarek@cyf-kr.edu.pl

Tabela 3. Korelacja pomiędzy zewnętrznym i wewnętrznymi wskaźnikami narażenia [9]

Benzen w powietrzu (mg/m ³)	Benzen w moczu µg/l	SPMA w moczu g/g kreatyniny	ttMA w moczu µg/g kreatyniny
	0,3 (95 percentyl dla populacji generalnej)	0,5 (95 percentyl dla populacji generalnej)	150 (95 percentyl dla populacji generalnej)
0,1	0,5*	1,5*	–
0,2	0,8*	2,5*	–
0,5	1,5	5	–
1,0	2,75	12	300
2,0	5,0	25	500
3,3	7,5	45	750
6,5	12,5	90	1200

* u nie palących

Piśmiennictwo

- Arnold S. M., Angerer J., Boogaard P. J., Hughes M. F., O'Lone R.B., Robison S. H., Schnatter A. R.: The use of biomonitoring data in exposure human risk assessment: benzene case study. „*Critical Reviews in Toxicology*” 2013, 43, 119–153.
- Bolte G., Heitmann D., Kiranoglu M., Schierl R., Diemer J., Koerner W., Fromme H.: Exposure to environmental tobacco smoke in German restaurants, pubs and discotheques. „*Journal of Exposure Sciences and Environmental Epidemiology*” 2008, 18(3), 262–271.
- Brugnone F., Perbellini L., Maranelli G., Romeo L., Guglielmi G., Lombardini F.: Reference values for blood benzene in the occupationally unexposed general population. „*International Archives of Occupational and Environmental Health*” 1992, 64, 179–184.
- Brugnone F., Perbellini L., Romeo L., Cerpelloni M., Bianchin M., Tonello A. Benzene in blood as a biomarker of low level occupational exposure. „*Sciences of Total Environment*” 1999, 235, 247–252.
- Bruinen de Bruin Y., Koistinen K., Kephelopoulou S., Geiss O., Tirendi S., Kotzias D.: Characterisation of urban inhalation exposure to benzene, formaldehyde and acetaldehyde in the European Union. „*Environmental Science and Pollution Research*” 2008, 15(5), 417–430.
- Campagna M., Satta G., Campo L., Flore V., Ibba A., Meloni M., Tocco M. G., Avataneo G., Flore C., Fustionni S., Cocco P.: Biological monitoring of low-level exposure to benzene. „*Medicina del Lavoro*” 2012, 103, 338–346.
- Capleton A. C., Levy L. S.: An overview of occupational benzene exposures and occupational exposure limits in Europe and North America. „*Chemico-Biological Interactions*” 2005, 153-154, 43–53.
- Draft Toxicological Profile for Benzene. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September 2005.
- ECHA, Proposal by the European Chemical Agency (ECHA) in support of occupational exposure limit values for benzene in the workplace. October 2017.
- Gad-El-Karim N. M., Harper B. L., Legator M. S.: Modifications in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, phenobarbital,

- 3-methylcholanthrene, Aroclor 1254 and SKF-525A. „*Mutation Research*” 1984, 135, 225–243.
11. Goon D., Matsuura J., Ross D.: Metabolism and cytotoxicity of trans,trans-muconaldehyde and its derivatives. Potential markers of benzene ring cleavage reactions. „*Chemico-Biological Interactions*” 1993, 88(1), 37–53.
 12. Hollins D., Kerger B., Unice K., Knutsen J., Madl A., Sahmel J., Paustenbach D.: Airborn benzene exposures from cleaning metal surfaces with small volumes of petroleum solvents. „*International Journal of Hygiene and Environmental Health*” 2013, 216, 324–332.
 13. MacLeod M., MacKay D.: An assessment of the environmental fate and exposure benzene and the chlorobenzenes in Canada. „*Chemosphere*” 1999, 38(8), s. 1777–1796.
 14. McHale C. M., .M., Zhang L., Smith M. T.: Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. „*Carcinogenesis*” 2012, 33(2), 240–252.
 15. Micova K., Linhart I.: Reactions of benzene oxide, a reactive metabolite of benzene, with model nucleophiles and DNA. „*Xenobiotica*” 2012, 42, 1028–1037.
 16. Morrison R. T., Boyd R. N.: Chemia organiczna. PWN, Warszawa 1985.
 17. Nebert D. W., Roe A. L., Vandale S. E., Bingham E., Oakley G.G.: NAD(P)H:quinone oxidoreduktase (NQO1) polymorphism, exposure to benzene, and predisposition to disease: A huGE review. „*Genetical Medicine*” 2002, 4(2), 62–70.
 18. Powley M. W., Carlson G.P.: Hepatic and pulmonary microsomal benzene metabolism in CYP2E1 knockout mice. „*Toxicology*” 2001, 169(3), 187–194.
 19. Rappaport S. M., Waidyanatha S., Qu Q., Shore R., Jiu X., Cohen B., Chen L.: Albumin adducts of benzene oxide and 1,4-benzoquinone as measures of human benzene metabolism. „*Cancer Research*” 2002, 62(5), 1330–337.
 20. Ross D.: The role of metabolism and specific metabolites in benzene-induced toxicity. Evidence and issues. „*Journal of Toxicology and Environmental Health*” 2000, A 61(5-6), 357–372.
 21. Sabourin P. J., Bechtold W. E., Griffith W. C., Birnbaum L. S., Lucier G., Henderson R. F.: Effects of exposure concentration, exposure rate, and route of administration on metabolism of benzene by F344 rats and B6C3F1 mice. „*Toxicology and Applied Pharmacology*” 1989, 99, 421–444.
 22. SCOEL, Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for benzene. SCOEL/SUM/140, December 1991.
 23. Sheets P. L., Yost G. S., Carlos G. P.: Benzene metabolism in human lung cell lines BEAS-2B and A549 and cells overexpressing CYP2F1. „*Journal of Biochemistry and Molecular Toxicology*” 2004, 18(2), 92–99.
 24. Snyder R., Hedli C. C.: An overview of benzene metabolism. „*Environmental Health Perspectives*” 1996, 104(Suppl. 6), 116–1171.
 25. Tranfo G., Pigni D., Paci E., Marini F., Bonanni R.C.: Association of exposure to benzene and smoking with oxidative damage to nucleic acids by means of biological monitoring of general population volunteers. „*Environmental Science and Pollution Research*” 2017, 24, 13885–13894.
 26. Tuo J., Loft S., Thomsen M. S., Poulsen H. E.: Benzene-induced genotoxicity in mice in vivo detection by the alkaline comet assay. Reduction by CYP2E1 inhibition. „*Mutation Research*” 1996, 368(3–4), 213–219.
 27. Wallace L.: Environmental exposure to benzene: an update. „*Environmental Health Perspectives*” 1996, 104 (Suppl. 6), 1129–1136.
 28. Weaver V. M., Buckley T., Groopman J. D.: Lack of specificity of trans,trans-muconic acid as a benzene biomarker after ingestion of sorbic acid-preserved foods. „*Cancer and Epidemiological Biomarkers*” 2000, 9, 749–755.
 29. Weisel C. P.: Benzene exposure: an overview of monitoring methods and their findings. „*Chemico-Biological Interactions*” 2010, 184, 58–66.
 30. Wells M. S., Nerland D. E.: Hematoxicity and concentration – dependent conjugation of phenol in mice following inhalation exposure to benzene. „*Toxicological Letters*” 1991, 56(1–2), 159–166.