

# SKUTKI ZDROWOTNE NARAŻENIA NA NISKIE STĘŻENIA BENZENU

## Health effects of exposure to low concentrations of benzene

ANDRZEJ STAREK

Krakowska Wyższa Szkoła Promocji Zdrowia

2

### Streszczenie / Abstract

Benzen jest lotnym związkiem organicznym i wszechobecnym zanieczyszczeniem środowiska. Narażenie człowieka na niskie stężenia benzenu jest związane z hematologicznymi zmianami we krwi obwodowej, depresją układu immunologicznego, ze zmianami genotoksycznymi i epigenetycznymi i być może z nowotworami złośliwymi w układzie hematopetycznym. Przy stężeniu benzenu poniżej  $3 \text{ mg/m}^3$  obserwowano redukcję liczby erytrocytów (niedokrwistość) i leukocytów (leukopenia).

Wykazano, że benzen ma szkodliwe działanie na humoralny i komórkowy układ immunologiczny. Najmniejszy poziom wywołujący szkodliwe działanie (LOAEL) dla skutków immunologicznych oszacowano na  $1,85 \pm 0,81 \text{ mg/m}^3$ . Istnieje dowód, że benzen indukuje mikrojądra, aberracje chromosomowe, nieprawidłową liczbę chromosomów (aneuploidię), wymianę chromatyd siostrzanych i pęknięcia nici DNA u ludzi. Wartość LOAEL dla aberracji chromosomowych i aneuploidii u robotników azjatyckich wynosi  $1,3 \text{ mg/m}^3$ . Środowiskowe narażenie na benzen może spowodować zmiany epigenetyczne w postaci nieprawidłowej metylacji DNA, post-translacyjnej modyfikacji histonów i zmienionej ekspresji mikroRNA (miRNA). Benzen może wywołać u ludzi nowotwory złośliwe układu chłonnego.

Benzene is a volatile organic compound and a ubiquitous environmental pollutant. Human exposure to low levels of benzene has been associated with hematological alterations in peripheral blood, depression of immunological system, genotoxic and epigenetic changes, and maybe with malignancies in hematopoietic system. At the benzene concentration of below  $3 \text{ mg/m}^3$  a reduction in the number of erythrocytes (anemia) and leukocytes (leukopenia) were observed.

Benzene has been shown to have adverse immunological effects expressed in humoral and cellular immunological suppression. A LOAEL for immunological effects was assessed at  $1.85 \pm 0,81 \text{ mg/m}^3$ .

There is evidence that benzene induces micronucleus formation, chromosomal aberrations, aneuploidy, sister chromatid exchange, and DNA strand breaks in humans. A LOAEL of  $1.3 \text{ mg/m}^3$  for chromosomal aberration and aneuploidy was derived for Asian workers. Environmental exposure to benzene can produce epigenetic changes in form of abnormal DNA methylation, post-translational histone modification and miRNA patterns expression. Benzene may cause some lymphoid malignancies in humans.

*Słowa kluczowe:* benzen, hematotoksyczność, immunotoksyczność, genotoksyczność, rakotwórczość.

*Keywords:* benzene, hematotoxicity, immunotoxicity, genotoxicity, carcinogenicity.

### Wstęp

Benzen (CAS: 71-43-2) jest przedstawicielem lotnych związków organicznych. Narażenie na ten związek w środowisku

ogólnym, poza zawodowym, jest niewielkie; wynosi na ogół poniżej  $1 \text{ mg/m}^3$  [18].

Do najważniejszych skutków zdrowotnych, wynikających z toksycznego działania benzenu, zaliczyć należy za-

burzenia hematologiczne i immunologiczne, zmiany genotoksyczne i choroby nowotworowe. Wymienione skutki zdrowotne zostały dobrze udokumentowane u pracowników zawodowo narażonych na

benzen w stężeniach znacznie wyższych od tych jakie występują w środowisku ogólnym. Pojawia się zatem pytanie czy tego rodzaju zmiany mogą wystąpić również przy niskich poziomach narażenia, charakterystycznych dla środowiska ogólnego. Dostępne dane dotyczą na ogół skutków zdrowotnych narażenia zawodowego na stosunkowo niskie stężenia benzenu, porównywalne ze stężeniami występującymi w środowisku ogólnym. Populacja generalna stanowi najczęściej grupę kontrolną, tj. referencyjną w tych badaniach.

### Zaburzenia hematologiczne i immunologiczne

W grupie 1200 pracowników przemysłu petrochemicznego, przewlekle narażonych na benzen o średnim stężeniu  $0,46 \text{ mg/m}^3$  ( $0,02\text{-}0,98 \text{ mg/m}^3$ ), nie stwierdzono zmian hematologicznych we krwi obwodowej (liczba leukocytów ogółem, limfocytów, erytrocytów, stężenie hemoglobiny, średnia objętość krwinek, liczba trombocytów) w porównaniu z grupą kontrolną (3 227 osób). Wyniki standaryzowano na wiek, płeć, rasę, czas pomiędzy pierwszym i ostatnim badaniem oraz aktualne palenie tytoniu [20]. Również w badaniach robotników holenderskich, narażonych na benzen o stężeniu  $0,72 \text{ mg/m}^3$  nie wykazano zmian stężenia hemoglobiny, hematokrytu, liczby leukocytów ogółem, limfocytów, neutrofilii, eozynofili, bazofili i monocytów we krwi obwodowej w porównaniu z grupą kontrolną (12 173 osób) nie narażoną na benzen [19].

W innym badaniu przeprowadzonym w chińskim przemyśle obuwniczym wykazano istotną redukcję liczby leukocytów ogółem, granulocytów, limfocytów ogółem i limfocytów B i T, monocytów i płytek krwi u pracowników narażonych na benzen o stężeniu  $1,85 \pm 0,78 \text{ mg/m}^3$  w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 1) [10].

Również w grupie 29 robotników przewlekle narażonych na benzen o stę-

Tabela 1. Zmiany hematologiczne we krwi obwodowej u pracowników narażonych na benzen [10]

| Wskaźnik                                    | Grupa kontrolna (n=140)   | Grupy narażone            |                           |                           |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|   |                           | (n=109)                   | (n=110)                   | (n=31)                    |
| Benzen w powietrzu ( $\text{mg/m}^3$ )      | < 0,13                    | $1,85 \pm 0,78$           | $9,26 \pm 6,86$           | $93,44 \pm 67,4$          |
| Benzen w moczu ( $\mu\text{g/l}$ )          | $0,382 \pm 1,24$          | $13,4 \pm 18,3$           | $86,0 \pm 130$            | $847,0 \pm 1250$          |
| Leukocyty ogółem §                          | $6480 \pm 1710$           | $5540 \pm 1220^*$         | $5660 \pm 1500$           | $4770 \pm 892$            |
| Granulocyty §                               | $4110 \pm 1410$           | $3360 \pm 948^*$          | $3480 \pm 1170$           | $2790 \pm 750$            |
| Limfocyty ogółem §                          | $2130 \pm 577$            | $1960 \pm 541^*$          | $1960 \pm 533$            | $1800 \pm 392$            |
| Limfocyty T-CD4 <sup>+</sup>                | $742 \pm 262$             | $635 \pm 187^*$           | $623 \pm 177$             | $576 \pm 188$             |
| Limfocyty T-CD8 <sup>+</sup>                | $553 \pm 208$             | $543 \pm 212$             | $564 \pm 229$             | $549 \pm 160$             |
| Stosunek CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | $1,46 \pm 0,58$           | $1,26 \pm 0,41^*$         | $1,22 \pm 0,45$           | $1,09 \pm 0,35$           |
| Limfocyty B §                               | $218 \pm 94$              | $186 \pm 95^*$            | $170 \pm 75$              | $140 \pm 101$             |
| Komórki NK §                                | $586 \pm 318$             | $558 \pm 299$             | $566 \pm 271$             | $415 \pm 188$             |
| Monocyty                                    | $241 \pm 92$              | $217 \pm 97^*$            | $224 \pm 93$              | $179 \pm 74$              |
| Płytki krwi §                               | $230 \pm 59,7 \cdot 10^3$ | $214 \pm 48,8 \cdot 10^3$ | $200 \pm 53,4 \cdot 10^3$ | $172 \pm 44,8 \cdot 10^3$ |
| Hemoglobina (g/dl)                          | $14,5 \pm 1,6$            | $14,7 \pm 1,5$            | $14,5 \pm 1,7$            | $13,6 \pm 1,6$            |

\*  $p < 0,05$  w stosunku do kontroli; n = liczba badanych osób;

§ statystycznie znamienne trend

żeniu  $0,98 \pm 2,93 \text{ mg/m}^3$  obserwowano redukcję liczby leukocytów ogółem we krwi obwodowej [13]. Natomiast u włoskich policjantów ruchu drogowego wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniami benzenu we krwi oraz liczbą leukocytów ogółem, a także limfocytów i neutrofilii we krwi obwodowej [3]. Redukcję liczby erytrocytów i spadek stężenia hemoglobiny oraz wzrost liczby neutrofilii we krwi obwodowej wykazano u mężczyzn, podczas gdy wzrost liczby leukocytów oraz redukcję liczby limfocytów i eozynofili stwierdzono u kobiet obsługujących stacje benzynowe, narażonych na benzen odpowiednio o stężeniu  $0,14$  ( $0,07\text{-}2,21$ )  $\text{mg/m}^3$  i  $0,12$  ( $0,07\text{-}0,7$ )  $\text{mg/m}^3$  [14].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że w niektórych badaniach nie wykazano zmian hematologicznych we krwi

obwodowej u robotników przewlekle narażonych na benzen w zakresie stężeń  $0,46\text{-}1,79 \text{ mg/m}^3$  [19, 20]. Z drugiej strony w stosunkowo mało licznych grupach badanych, liczących 29–109 osób, narażonych na benzen o stężeniu  $0,98\text{-}1,85 \text{ mg/m}^3$  obserwowano spadek wartości wskaźników hematologicznych we krwi obwodowej [3, 10, 13, 14].

Benzen wywiera szkodliwe działanie na humoralny i komórkowy układ immunologiczny już przy stężeniach poniżej  $3,25 \text{ mg/m}^3$ . U robotników chińskiego przemysłu obuwniczego, narażonych na benzen o stężeniu  $1,85 \pm 0,78 \text{ mg/m}^3$  obserwowano statystycznie znaczącą redukcję liczby limfocytów T-CD4<sup>+</sup> i stosunku liczby komórek CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> [10]. Podobne wyniki uzyskano u 128 robotników nalewających benzynę

w Indiach, przy stężeniu benzenu 1,12 (0,38–1,71) mg/m<sup>3</sup>.

W porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono u nich statystycznie znamienne spadki stężenia immunoglobulin we krwi oraz liczby limfocytów T-CD4+ i stosunku CD4/CD8. Ponadto obserwowano objawy stresu oksydacyjnego, wyrażone wzrostem ilości reaktywnych form tlenu (ROS) i aldehydu mialonowego (MDA), spadkiem poziomu zredukowanego glutationu (GSH) i aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD). Równocześnie wykazano zwiększoną ekspresję genu p53 [21].

Wartość najniższego poziomu benzenu wywołującego szkodliwe działanie (LOAEL) w układzie immunologicznym u robotników przewlekłe narażonych na benzen oszacowano na poziomie 0,98–1,95 mg/m<sup>3</sup>.

### Zmiany genotoksyczne i epigenetyczne

Genotoksyczne działanie benzenu manifestuje się powstawaniem mikrojąder w komórkach krwi, aberracjami chromosomowymi, aneuploidią, wymianą chromatyd siostrzanych (SCE), pękaniem pojedynczych lub podwójnych nici DNA oraz mutacjami związanymi na ogół z oksydacyjnym uszkodzeniem DNA [24].

Genotoksyczne działanie benzenu, przy niskim poziomie narażenia, wykazano w kilku badaniach. W grupie 29 robotników narażonych na benzen o stężeniu 0,98±2,9 mg/m<sup>3</sup> wykazano wzrost ekspresji 16 genów związanych m.in. z czynnikiem martwiczym nowotworu (TNF), interleukiną 1, tromboplastyną i syntazą acylo-CoA [12].

U 33 mężczyzn zawodowo narażonych na benzen o stężeniu 0,42 (0,01–1,95) mg/m<sup>3</sup> wykazano zwiększoną częstość występowania pęknięć pojedynczej nici DNA w limfocytach krwi obwodowej oraz wzrost stężenia 8-hydroksydeoksyguanozyny (8-OHdG) w moczu, jako produktu oksydacyjnej

modyfikacji DNA. Wielokrotna regresja liniowa, standaryzowana na palenie tytoniu jako czynnik zakłócający, wykazała silną zależność między poziomem benzenu we krwi i stężeniem 8-OHdG w moczu [15].

Benzen indukuje aberracje chromosomowe genomowe typu aneuploidii w limfocytach krwi obwodowej (chromosom 1 i 21) i plemnikach (chromosomy X i Y) już przy stężeniach 3,25±8,45 mg/m<sup>3</sup> [11, 25]. Wskaźnik częstości występowania aberracji strukturalnych w plemnikach u mężczyzn narażonych na benzen o stężeniu 3,9 mg/m<sup>3</sup> (stężenie benzenu w moczu 2,9 µg/l) wynosił 1,42 (95% przedział ufności CI: 1,10–1,83) [11].

W innym badaniu wykazano dodatnią korelację między stężeniem benzenu w moczu i trisomią chromosomu 21 w limfocytach oraz benzenu w moczu i disomią chromosomów płciowych X i Y w plemnikach [9].

Benzen może wywierać działanie epigenetyczne wyrażone zmianami metylacji DNA, post-translacyjnymi modyfikacjami histonów oraz ekspresją miRNA [2, 4, 5]. Metylacja DNA polega na katalitycznym wprowadzeniu grupy metylowej na piąty atom węgla reszty cytozynowej na tej samej nici obok guaniny, co prowadzi do powstania dinukleotydu CpG. Chociaż obecność tego dinukleotydu w genomie jest rzadka, to jednak można go spotkać w rejonach promoterowych w około połowy wszystkich ludzkich genów. W komórkach prawidłowych rejonu promoterowe CpG cechują się brakiem metylacji. Hipermetylacja CpG w rejonach promoterowych powoduje utratę funkcji genu, podczas gdy globalna hipometylacja prowadzi do niestabilności genomowej [5].

Post-translacyjna modyfikacja histonów obejmuje zmiany N-końcowych aminokwasów. Polega na metylacji reszt lizyny i argininy, acetylacji reszt lizyny oraz fosforylacji reszt seryny i treoniny. Rybozylacja ADP może zmieniać stopień zagęszczenia chromatyny, a wszystkie

te modyfikacje zmieniają transkrypcję DNA [5].

MikroRNAs są krótkimi jednoniciowymi RNA (długości ok. 20–24 nukleotydów). Są one transkrybowane z DNA, ale nie są translatowane na białka. miRNAs negatywnie modulują ekspresję genów na poziomie post-transkrypcyjnym przez wiązanie się z docelowymi mRNAs poprzez nietranslacyjny rejon. MikroRNAs pełnią modulacyjną rolę w proliferacji komórkowej, apoptozie, różnicowaniu, metabolizmie i rozwoju oraz w utrzymaniu stabilności genomowej [5].

Już przy bardzo niskim narażeniu na benzen, w zakresie 0,006–0,478 mg/m<sup>3</sup>, u pracowników stacji gazowych i policjantów ruchu drogowego stwierdzono hipometylację genów LINE-1 i MAGE-1 (antygen 1 związany z czerniakiem) oraz hipermetylację genu p15 [22]. Inne rodzaje działania epigenetycznego obserwowano w przewlekłym zatruciu benzenem [1].

### Choroby nowotworowe

Benzen jest czynnikiem o udowodnionym działaniu rakotwórczym u ludzi [7]. Przewlekłe narażenie na wysokie stężenia benzenu prowadzi do rozwoju ostrej białaczki szpikowej (ALM) i zespołu mielodysplastycznego (MDS). Bardzo niskie narażenie, poniżej 0,325–3,25 mg/m<sup>3</sup> zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka nieziarniczego (NHL), szpiczaka mnogiego (MM) i wielu innych zaburzeń układu hematopoetycznego [6].

Meta-analiza potwierdziła związek między narażeniem zawodowym na benzen i ryzykiem MM, ostrą białaczką limfatyczną i przewlekłą białaczką limfatyczną [17, 22]. Względne ryzyko (RR) MM u pracowników narażonych na niskie stężenia benzenu oszacowano na 2,13 (95% CI: 1,31–4,6) [8].

Względne ryzyko różnych podtypów białaczek u osób narażonych na benzen przedstawia tab. 2.

W mechanizmach rakotwórczego działania benzenu wyróżniono:

Tabela 2. Względne ryzyko różnych podtypów białaczki oparte na meta-analizie [22, 23]

| Podtyp białaczki | Liczba badań | Liczba osób narażonych | Względne ryzyko (95% CI) |                    |
|------------------|--------------|------------------------|--------------------------|--------------------|
|                  |              |                        | Wszystkie badania        | Badania od 1970 r. |
| AML              | 21           | 217                    | 1,68 (1,35–2,10)         | 2,08 (1,59–2,72)   |
| ALL              | 17           | 47                     | 1,44 (1,03–2,02)         | 1,92 (1,00–3,67)   |
| CML              | 17           | 76                     | 1,23 (0,93–1,63)         | 1,67 (1,02–2,74)   |
| CLL              | 18           | 111                    | 1,14 (0,78–1,67)         | 1,63 (1,09–2,44)   |

AML – ostra białaczka szpikowa; ALL – ostra białaczka limfatyczna;  
CML – przewlekła białaczka szpikowa; CLL – przewlekła białaczka limfatyczna

a) aktywację metaboliczną do elektrofilowych epoksydów, aldehydów i chinonów;

b) genotoksyczność, w tym uszkodzenia DNA, aberracje chromosomowe i mutacje,

c) stres oksydacyjny wynikający z powstawania reaktywnych form tlenu (ROS), w tym oksydacyjne modyfikacje DNA,

d) zmienioną naprawę DNA, wynikającą z inhibicji topoizomerazy II, zahamowania szlaków naprawy DNA oraz powstawania metabolitów indukujących niestabilność genomu,

e) zmiany epigenetyczne, w tym zmienioną metylację DNA, modyfikacje histonowe oraz zmiany miRNA,

f) immunosupresję, w tym upośledzenie nadzoru immunologicznego

g) modulację receptorów, w tym rozregulowanie receptora Ah,

h) zmienioną proliferację komórkową, tj. transformację komórek macierzystych, proliferację i ekspansję klonalną [13, 16].

### Wnioski

1. Benzen przy niskich poziomach narażenia może powodować zmiany hematologiczne i immunologiczne w zakresie odpowiedzi humoralnej i komórkowej.

2. Związek ten wywiera działanie genotoksyczne i epigenetyczne oraz zmienia ekspresję wielu genów.

3. Niskie stężenia benzenu są czynnikiem etiologicznym nowotworów złośliwych układu hematopoetycznego.

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

### Piśmiennictwo

- Bai W., Chen Y., Yang J., Niu P., Tian L., Gao A.: Aberrant miRNA profiles associated with chronic benzene poisoning. *„Experimental and Molecular Pathology”* 2014, 96, 426–30.
- Bollati V., Baccarelli A., Hou L., Bonzini M., Fustinoni S., Cavallo D., Byun H.M., Jiang J., Marinelli B., Pesatori A.C., Bertazzi P.A., Yang A.S.: Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene. *„Cancer Research”* 2007, 67, 876–880.
- Casale T., Sacco C., Ricci S., Loreti B., Pacchiarotti A., Cupelli V., Arcangeli G., Mucci N., Antuono V., De Marco F., Tomei G., Tomei F., Rosati M.V.: Workers exposed to low levels of benzene present in urban air: Assessment of peripheral blood count variations. *„Chemosphere”* 2016, 152, 392–398.
- Chappell G., Pogribny I.P., Guyton K.Z., Rusyn I.: Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: A systematic literature review. *„Mutation Research and Review of Mutation Research”* 2016, 768, 27–45.
- Fenga C., Gangemi S., Costa C.: Benzene exposure is associated with epigenetic changes (Review). *„Molecular Medicine Reports”* 2016, 13, 3401–3405.
- Galbraith D., Gross S.A., Paustenbach D.: Benzene and human health: A historical review and appraisal of associations with various diseases. *„Critical Reviews in Toxicology”* 2010, 40 (S2), 1–46.
- IARC, International Agency for Research on Cancer. Benzene. In: Chemical agents and related occupations IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans, 2012, 100F.
- Infante P. E.: Benzene exposure and multiple myeloma: A detailed meta-analysis of benzene cohort studies. *„Annals of the New York Academy of Sciences”* 2006, 1076, 90–109.
- Ji Z., Weldon R.H., Marchetti F., Chen H., Li G., Xing C., Kurtovich E., Young S., Schmid T. E., Waidyanatha S., Rapaport S., Zhang L., Eskenazi B.: Comparison of aneuploidies of chromosome 21, X, and Y in the blood lymphocytes and sperm of workers exposed to benzene. *„Environmental and Molecular Mutagenesis”* 2012, 53, 218–226.

10. Lan Q., Zhang L., Li G., Vermeulen R., Weinberg R.S., Dosemeci M., Rappaport S.M., Shen M., Alter B. P., Wu Y., Kopp W., Waidyanatha S., Rabkin C., Guo W., Chanock S., Hayes R. B., Linet M., Kim S., Yin S., Rothman N., Smith M. T.: Haematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. „*Science*” 2004, 306, 1774–1776.
11. Marchetti F., Eskenazi B., Weldo0n R.H., Li G., Zhang L., Rappaport S.M., Schmid T. E., Xing C., Kurtovich E., Wyrobek A. J.: Occupational exposure to benzene and chromosomal structural aberrations in the sperm of Chinese men. „*Environmental Health Perspectives*” 2012, 120, 229–234.
12. McHale C. M., Zhang L., Lan Q., Vermeulen R., Li G., Hubbard A. E., Porter K. E., Thomas R., Portier C. J., Shen M., Rappaport S. M., Yin S., Smith M. T., Rothman N.: Global gene expression profiling of a population exposed to a range of benzene levels. „*Environmental Health Perspectives*” 2011, 119, 628–634.
13. 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.
14. Moro A.M., Brucker N., Charão M. F., Baierle M., Sauer E., Goethel G., Barth A., Nascimento S.N., Gauer B., Durgante J., Amaral B. S., Neto F. R., Gioda A., Garcia S. C.: Biomonitoring of gasoline station attendants exposed to benzene: Effect of gender. „*Mutation Research*” 2017, 813, 1–9.
15. Nilsson R.I., Nordlinger R.G., Tagesson C., Wallis S., Järholm B.G.: Genotoxic effects in workers exposed to low levels of benzene from gasoline. „*American Journal of Industrial Medicine*” 1996, 3, 317–324.
16. Smith M. T., Guyton K. Z., Gibbons C. F., Fritz J. M., Portier C. J., Rusyn I., DeMarini D. M., Caldwell J. C., Kavlock R. J., Lambert P. F., Hecht S. S., Bucher J. R., Stewart B. W., Baan R. A., Coglianò V. J., Straif K.: Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. „*Environmental Health Perspectives*” 2016, 124(6), 713–721.
17. Smith M. T., Jones R. M., Smith A. H.: Benzene exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma. „*Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*” 2007, 16, 385–391.
18. Starek A.: Benzen w środowisku ogólnym. „*Promocja zdrowia i ekologia*” 2018, w druku.
19. Swaen G. M. H., Tsai S. P., Burns C. G.: Meta-analysis on benzene exposure and non-Hodgkin’s lymphoma. „*Occupational and Environmental Medicine*” 2010, 67, 286–287.
20. Tsai S. P., Fox E. E., Ransdell J. D., Wendt J. K., Waddell L. C., Donnelly R. P.: A haematology surveillance study of petrochemical workers exposed to benzene. „*Regulatory Toxicology and Pharmacology*” 2004, 40, 67–73.
21. Uzma N., Kumar B. S., Hazari M. A.: Exposure to benzene induces oxidative stress, alters the immune response and expression of p53 in gasoline filling workers. „*American Journal of Industrial Medicine*” 2010, 53, 1264–1270.
22. Vlaanderen J., Lan Q., Kromhout H., Rothman N., Vermeulen R.: Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: A meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions. „*Environmental Health Perspectives*” 2011, 119(2), 159–167.
23. Vlaanderen J., Lan Q., Kromhout H., Rothman N., Vermeulen R.: Occupational benzene exposure and risk of chronic myeloid leukaemia: A meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions. „*American Journal of Industrial Medicine*” 2012, 55, 779–785.
24. Whysner J., Reddy M.V., Ross P.M., Mohan M., Lax E.A.: Genotoxicity of benzene and its metabolites. „*Mutation Research*” 2004, 566, 99–130.
25. Xing C., Marchetti F., Li G., Weldon R. H., Kurtovich E., Young S., Schmid T. E., Zhang L., Rappaport S., Waidyanatha S., Wyrobek A. J., Eskenazi B.: Benzene exposure near the US permissible limit is associated with sperm aneuploidy. „*Environmental Health Perspectives*” 2010, 118, 833–839.