

УДК 615.9

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕНЗОЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Шабардина Л.В.

ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия

Бензол – приоритетный загрязнитель в коксо- и нефтехимическом производствах, канцероген 1 категории, обладающий выраженной гематотоксичностью, мутагенностью. Полное исключение химического воздействия бензола на работающих остается недостижимым в условиях современного производства. Анализ механизмов токсичности бензола актуален в рамках прогнозирования отдаленных последствий экспозиции.

Цель исследования – провести системный анализ современных отечественных и зарубежных научных литературных источников, посвященных изучению токсического действия бензола.

Материалы и методы. Проведен библиографический поиск в отечественных и зарубежных базах данных. Отобрана 61 рецензируемая оригинальная статья, описывающая *in vitro*, *in vivo* и эпидемиологические исследования токсичности бензола.

Результаты. Основными механизмами токсичности бензола выступают: окислительный стресс, генотоксичность, эпигенетические нарушения и иммуносупрессия. Установлено, что даже низкие уровни воздействия ($<1 \text{ млн}^{-1}$) вызывают устойчивые нарушения со стороны системы крови, изменения иммунного статуса, метаболомные, генетические и эпигенетические сдвиги.

Заключение. Проведенный анализ подтверждает высокую биологическую активность бензола даже при низкоинтенсивном хроническом воздействии, что обуславливает необходимость разработки современных подходов к нормированию и мероприятий по минимизации и профилактике его эффектов.

Ключевые слова: бензол, токсичность, производственные факторы, профессиональная экспозиция, механизмы токсичности, биомаркеры, обзор

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шабардина Л.В. Токсическое действие бензола (обзор литературы). Медицина труда и экология человека. 2025;4: 230 – 264.
doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10412>

Для корреспонденции: Шабардина Лада Владимировна, e-mail: lada.shabardina@mail.ru; +79954955279

TOXIC EFFECTS OF BENZENE (A LITERATURE REVIEW)

Shabardina L.V.

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers,
Yekaterinburg, Russian Federation

Benzene is a priority pollutant in coke-chemical and petrochemical industries and is classified as a Group 1 carcinogen, with well-established hematotoxic, mutagenic, and carcinogenic effects. In contemporary industrial settings, complete elimination of benzene exposure remains unfeasible. The analysis of benzene toxicity mechanisms is relevant for predicting the long-term consequences of exposure.

The purpose of the study – to conduct a systematic analysis of recent Russian and international scientific literature devoted to the study of the toxic effects of benzene.

Materials and methods. A literature search was conducted in national and international databases. 61 peer-reviewed original articles describing in vitro, in vivo, and epidemiological studies on benzene toxicity were selected.

Results. The key mechanisms of benzene toxicity include oxidative stress, genotoxicity, epigenetic alterations, and immunosuppression. It has been established that even low levels of exposure (<1 ppm) cause persistent disorders of the hematopoietic system, changes in immune status, and metabolomic, genetic, and epigenetic shifts.

Keywords: benzene, toxicity, occupational factors, occupational exposure, mechanisms of toxicity, biomarkers, review

Conflict of interest. The author declares no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. The study did not receive any financial support.

For citation: Shabardina L.V. Toxic effects of benzene: a literature review. Occupational Health and Human Ecology. 2025; 4: 230 – 264.

doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10412>.

For correspondence: Lada Vladimirovna Shabardina, e-mail: lada.shabardina@mail.ru

Приоритетным загрязнителем в коксо- и нефтехимическом производстве выступает бензол [1], являющийся канцерогеном 1 категории [2], обладающий выраженной гематотоксичностью и мутагенностью [3].

Несмотря на комплекс защитных мер, принимаемых на промышленных предприятиях, полное исключение химического воздействия бензола остается недостижимым.

Систематизация данных о биохимических путях и проявлениях интоксикации этим органическим загрязнителем необходима для углубления и расширения знаний о его токсических эффектах, а также для более точного понимания связи между воздействием бензола и развитием серьезных патологий со стороны системы крови и других органов-мишеней. Анализ механизмов токсичности бензола актуален также в рамках разработки эффективных профилактических мер и прогнозирования отдаленных последствий хронической экспозиции.

Цель исследования – провести системный анализ современных отечественных и зарубежных научных литературных источников, посвященных изучению токсического действия бензола.

Материалы и методы. Библиографический поиск публикаций на русском и английском языках проводился с использованием международных (PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar) и отечественных (eLibrary, КиберЛенинка) электронных баз данных. Стратегия поиска была направлена на выявление исследований, содержащих данные по токсикокинетике и токсикодинамике бензола, полученные как в экспериментальных условиях (*in vitro*, *in vivo*), так и в ходе эпидемиологических исследований.

Поисковые запросы формировались путем комбинации ключевых терминов с использованием булевых операторов «AND» и «OR» следующим образом: (benzene) AND (toxicity OR health effects) AND (exposure) AND («in vitro» OR «in vivo» OR «epidemiological studies»). Поиск в русскоязычных базах данных (eLibrary,

CyberLeninka) осуществлялся по ключевым словам: бензол, токсичность, механизмы, профессиональная экспозиция, эксперимент.

Отбор статей проводился среди оригинальных исследований на основании наличия в них информации о механизмах токсичности бензола, его метаболизме и вызываемых эффектах *in vivo* и *in vitro*. Критерием исключения являлись исследования, проведенные только с помощью методов *in silico*, препринты, обзоры и описания единичных клинических случаев, не учитывались данные, описывающие хроническое отравление бензолом (только хроническое профессиональное воздействие), а также работы без указания дозировок и концентраций бензола. Поиск был ограничен рецензируемыми оригинальными статьями, опубликованными в свободном доступе с 2000 года.

После удаления дубликатов была проведена двухэтапная процедура скрининга: на первом этапе анализировались заголовки и аннотации статей, а затем полнотекстовые версии исследований. Дополнительно изучены списки литературы отобранных статей для выявления и включения в обзор других релевантных публикаций.

Из 157 публикаций, в которых рассматривалось воздействие бензола на живые системы, для окончательного анализа была отобрана 61 работа, непосредственно посвященная вопросам метаболизма, распределения, элиминации и токсическим проявлениям задержки бензола.

Результаты. *Физико-химические свойства бензола и его выброс в технологических процессах.*

Бензол (C_6H_6) представляет собой простейший ароматический углеводород, который широко применяется в качестве сырья в различных отраслях производства [4] – химической, нефтегазовой, целлюлозно-бумажной, лакокрасочной [5].

Предельно допустимая среднесменная концентрация (ПДК) бензола на рабочем месте в большинстве стран составляет от 0,2 до 1,0 $млн^{-1}$. Однако в последнее время в ряде государств наблюдается тенденция к пересмотру и снижению установленных нормативов. Тем не менее, ряд производств по-прежнему характеризуется концентрациями, превышающими ПДК [6, 7]. В частности, на нефтеперерабатывающих предприятиях уровни воздействия варьируют в широком диапазоне от <10 $млрд^{-1}$ до нескольких сотен $млрд^{-1}$ [8].

Токсикокинетика бензола: пути экспозиции, распределение, метаболизм, экскреция.

Бензол легко проникает в организм человека, хорошо абсорбируясь при ингаляционном и пероральном поступлении, а также через кожу. Ингаляционный путь является, как правило, основным при профессиональной экспозиции. При концентрациях $16-60 \text{ млн}^{-1}$ респираторное поглощение бензола составляет примерно 45-50 % [2].

После поступления в организм бензол распределяется по различным тканям и органам [9]. Его метаболизм осуществляется преимущественно в печени и в легких с участием изофермента CYP2E1 цитохрома P450 [10] с образованием высокорективных соединений, включая малоновый альдегид, *tt*-мукоальдегид, катехол и бензохинон [11, 12]. Часть метаболитов проникает в костный мозг [13], где под действием миелопероксидазы происходит их дальнейшее окисление с образованием веществ, обладающих значительным токсическим потенциалом. Неметаболизированный бензол выводится в основном через легкие с выдыхаемым воздухом и в меньшей степени – с мочой [4].

Токсикодинамика бензола. Механизмы токсического действия.

Одной из основных мишеней токсичности бензола и его метаболитов являются гемопоэтические стволовые клетки (ГСК). Ксенобиотик способен оказывать не только прямое цитотоксическое действие, но и опосредованное – через нарушение микроокружения стволовых клеток. Многочисленными исследованиями установлено, что бензол и его производные индуцируют повреждение ДНК, хромосомные aberrации и окислительный стресс, что ведет к апоптозу, нарушению клеточного цикла [14], а также к эпигенетическим изменениям [15]. Совокупность этих эффектов со стороны кроветворной системы значительно повышает риск развития лейкемии, лимфом, апластической анемии и миелодиспластического синдрома [16].

Многочисленные исследования негативных эффектов бензола, проведенные на различных моделях, позволяют выделить несколько ключевых механизмов его токсичности:

1) Окислительный стресс. Метаболиты бензола способны индуцировать избыточное образование активных форм кислорода (АФК), что приводит к повреждению ДНК, нарушению передачи клеточного сигнала и канцерогенезу. Воздействие бензола ассоциировано с повышением уровня митохондриальной ДНК, что может быть как ответом на окислительный стресс [17], так и причиной

увеличения количества дисфункциональных митохондрий, которые продуцируют АФК, стимулирующие окислительное повреждение клеток и их гибель [18]. Бензол-индуцированное усиление окислительных процессов подкрепляется снижением активности антиоксидантных агентов [19]. Воздействие бензола и его метаболитов, в частности бензохинона, сопряжено с активацией провоспалительного фактора NF-κB, [20, 21]. Хроническая профессиональная бензольная экспозиция вызывает возрастание не только концентрации ксенобиотика и его продуктов в крови и в моче, но и повышение уровней АФК и малонового диальдегида (МДА), снижение глутатиона и супероксиддисмутазы (СОД), показателей иммуноглобулинов [22].

2) Генотоксичность. Синергизм окислительного стресса с другими путями токсического действия бензола приводит к повреждениям структуры ДНК, окислению нуклеотидов и гиперрекомбинации [23]. Профессиональное воздействие бензола ассоциировано с увеличением повреждений ДНК, и как результат – с возрастанием встречаемости микроядер и изменениями в субпопуляциях лимфоцитов [24].

3) Эпигенетические нарушения. Бензол способен вызывать изменения в метилировании ДНК и гистонов [25-27], что может быть важным звеном в его канцерогенезе. Так, например, изменения, наблюдаемые после воздействия бензола (снижение метилирования *LINE-1* и *Alu I*, а также гипометилирование *MAGE-1*), обнаруживаются и в злокачественных клетках [28]. Экспозиция к бензолу приводит к изменению экспрессии длинных некодирующих РНК (например, *OBFC2A*), что индуцирует уменьшение пролиферации клеток [29].

4) Иммуносупрессия. Подавление гемопоэза под действием бензола и его метаболитов выражается в сокращении числа циркулирующих клеток иммунной системы, включая миелоидные и лимфоидные клетки, а также в снижении уровней иммуноглобулинов. Под действием бензола могут возникать изменения в белках, участвующих в апоптозе и иммунном ответе [30], снижение количества клеток периферической крови [31]. Сочетание гематотоксичности, генотоксичности и эпигенетических нарушений на фоне хронического воспаления, вызванного окислительным стрессом, приводит к глубокому угнетению кроветворения с подавлением выживаемости стволовых клеток и повышению риска канцерогенеза (рис 1) [32-34].

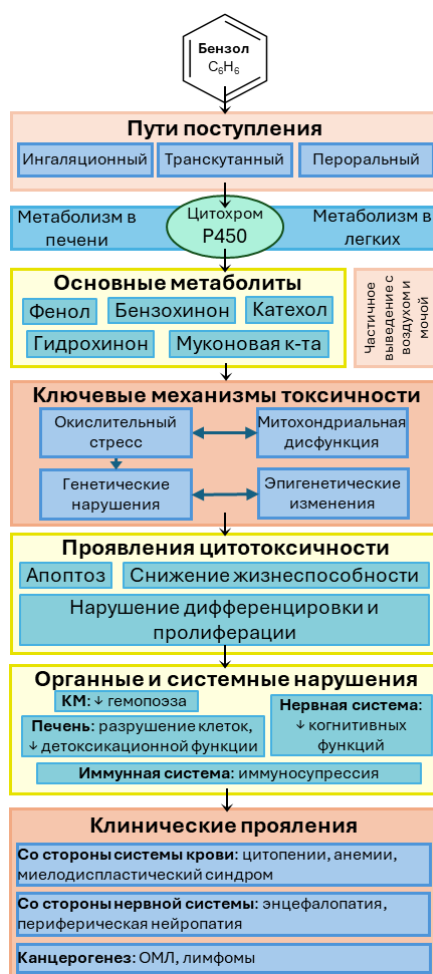


Рисунок 1. Общая схема токсического действия бензола

Figure 1. General diagram of the toxic effects of benzene

Систематизация исследований механизмов токсичности воздействия бензола и ассоциированных с ним биомаркеров

Для наглядного представления данные экспериментальных и эпидемиологических исследований, иллюстрирующих основные механизмы токсичности бензола и ассоциированные с ними биомаркеры, систематизированы в Таблице 1. Представленная таблица позволяет провести сравнительный анализ эффектов в зависимости от модели, дозы и длительности воздействия. Особое внимание уделено биомаркерам, имеющим потенциальную диагностическую ценность для оценки рисков здоровью рабочих, подвергающихся профессиональной экспозиции к бензолу.

Таблица 1. Обзор исследований токсического действия бензола в исследованиях *in vitro*, *in vivo* и в эпидемиологических исследованиях

Table 1. A review of studies on the toxic effects of benzene in *in vitro*, *in vivo*, and epidemiological studies

Автор, год, ссылка	Объект исследования	Вещество и условия воздействия	Зарегистрированные изменения	Биомаркеры воздействия
Экспериментальные исследования <i>in vitro</i>				
Giuliano М. и соавт., 2009 [35]	Линия клеток человека LL24 (фибробласты лёгких) и A549 (эпителиальная аденокарцинома лёгких)	Бензол, 10^{-2} М– 10^{-8} М, 6, 24 и 48 ч	↑ пролиферация, активность теломеразы (LL24); ↑ экспрессия мРНК ММП-2 и ММП-3	Активность теломеразы, индекс продеструктивной активности, экспрессия мРНК ремоделирования тканей и ангиогенеза
Zolghadr F. и соавт., 2012 [36]	Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга	Гидрохинон и п-бензохинон – 0,005–0,1 мМ, бензол – 0,01–0,5 мМ, 1 ч, 6 ч, 24 ч и 48 ч	↓ жизнеспособность; активность каспазы 3/7; ↑ экспрессия <i>RUNX2</i> , <i>KITLG</i> и <i>DKK1</i> , ↓ экспрессия <i>JAG1</i>	Активность апоптоза; экспрессия генов остеогенной дифференцировки
Chen Y. и	Линия клеток	1,4-бензохинон, 10 и 20	↓ жизнеспособность; ↑ апоптоз; ↑	Экспрессия микроРНК,

соавт., 2016 [37]	человека U937, (гистиоцитарная лимфома)	мкМ, 24 ч	экспрессия каспазы 3/9, ↓ экспрессия miR-133a	генов и белков апоптоза
Chen Y. и соавт., 2017 [38]	Линия клеток человека U937, (гистиоцитарная лимфома)	1,4-бензохинон, 10–40 мкМ, 24 ч	↓ жизнеспособность; ↓ регуляция мРНК и белка Bcl-2; ↑ апоптоз; ↑ экспрессия <i>Bax</i> и <i>Caspase-3</i> , miR-34a	Экспрессия микроРНК, генов и белков апоптоза
Liang B. и соавт., 2018 [39]	CD34 ⁺ ГСК	Гидрохинон, 1, 2,5, 5 мкМ, 5, 8 и 12 дн.	↓ экспрессия miR-451a, miR-486-5p и miR-126-3p, ↑ экспрессия miR-451a и miR-486-5p	Экспрессии микроРНК дифференцировки эритроидных предшественников и апоптоза
Chen Y. и соавт., 2019 [40]	Линия клеток человека АНН-1 (лимфоциты)	1,4-бензохинон, 20 мкМ, 24 ч	↑ аутофагия, накопление LC3B, фосфорилирование Bcl-2, экспрессия lncRNAVNN3	Экспрессия генов, некодирующая РНК и белков аутофагии и апоптоза
Guo X. и соавт., 2019 [41]	Линия клеток человека АНН-1 (В-лимфоциты, иммортиализован ные вирусом	1,4-бензохинон, 5–40 мкМ, 12 и 24 ч	пироптоз клеток, активация сигнального пути Aim2/Casp1, ↑ экспрессия <i>GSDMD</i> , сверхэкспрессия <i>TET2</i>	Экспрессия генов сигнального пути (Aim2/Casp1), иммунного ответа и метилирования ДНК

	Эпштейна-Барр)			
Pu Y. и соавт., 2020 [42]	Линия клеток человека K562 (миелогенная лейкемия)	1,4-бензохинон, 10–80 мкМ, 24 ч	↓ экспрессия мРНК и белка РТР4А3, ↑ уровень АФК	Экспрессия микроРНК пролиферации клеток и апоптоз; показатели окислительного стресса
Zhang H. и соавт., 2020 [43]	Линия клеток человека ТК6 (лимфобласты)	Гидрохинон 10 мкМ, 24 ч, 48 ч, 72 ч и 20 нед.	↑ экспрессия HOTAIRM1 (24 ч, 48 ч, 72 ч) и ↓ экспрессия HOTAIRM1 (20 нед.); ↑ экспрессия мРНК DNMT3b, DNMT1, DNMT3a, уровень метилирования ДНК промотора HOTAIRM1 (20 нед.)	Экспрессия генов и мРНК ДНК-метилтрансфераз
Wang T.S. и соавт., 2021 [44]	Линия клеток человека HL-60 (p53 null) и ТК6 (p53 дикого типа)	1,4-бензохинон, 2,5–20 мкМ, 24 ч	↑ экспрессия miR-222	Экспрессия онкогенных микроРНК
Cui Y. и соавт., 2022 [45]	Линия адипоцитов 3T3-L1	Гидрохинон, 1–25 мкМ, 24 ч	↓ содержание липидов, ↑ высвобождаемые ТГ; ↓ экспрессия мРНК PPARγ, Plin1, LPL и Lipe2 лептина, <i>Fasn</i> , измененная экспрессия мРНК Cd36	Липидный профиль; экспрессия генов адипогенеза

Экспериментальные исследования <i>in vivo</i> (грызуны)				
Dere E. и соавт., 2009 [46]	Крысы Wistar (♂)	Бензол, в/б, 100 мг/кг м.т., однократно	в сыворотке: ↑ активность ЛДГ, АСТ, ЩФ	Биохимический профиль сыворотки крови (маркеры повреждения клеток печени, желчных протоков, миокарда)
Sun R. и соавт., 2014 [47]	Мыши C3H/He (♂)	Бензол, п/к, 300 мг/кг м.т. и 600 мг/кг м.т., 1 раз/день, 7 дн.	↓ относительная масса легких, селезенки; в периферической крови: ↓ RBC и HGB; в КМ: миелоидная гиперплазия, ↓ эритроидный ряд; ↓ L-ацетилкарнитин и лизин, ↑ п-кумаровая кислота, L-тирозин, L-фенилаланин в плазме: ↓ 5-гидроксииндолуксусная кислота, гистамин, N-метилгистамин, L-ацетилкарнитин, пальмитоилкарнитин, ↑ L-гистидин, пирролидонкарбоновая кислота	Гематологические показатели, метаболомный профиль (метаболизм ЖК, АК, биосинтез катехоламинов, синтез карнитина, рециркуляция аммиака, гамма-глутамиловый цикл)

Sun R. и соавт., 2015 [48]	Мыши C3H/He (♂)	Бензол, п/к, 150 мг/кг м.т и 300 мг/кг м.т., 3 мес.	↑ относительная масса селезенки (при 300 мг/кг м.т.); в периферической крови: ↓ WBC, RBC, PLT, HGB; в КМ: ↓ лимфоидные ГСК, КОЕ; ↓ экспрессия мРНК Notch1, p53	Гематологические показатели, функциональные показатели КМ, экспрессия антионкогенов и белков сигнального пути Notch
Wei H. и соавт., 2015 [49]	Мыши C57BL/6 (♂)	Бензол, п/к, 150 мг/кг м.т., 1 раз/день, 5 дней/нед., 4 нед.	↓ относительная масса тимуса, ↑ относительная масса печени; в периферической крови: ↓ WBC, RBC, LYM, HGB, ↑ MCV; в КМ: ↓ ГСК (клетки Lin⁻ c-Kit⁺), экспрессия miR-342-3p, miR-100-5p, miR-181a-5p и miR-196b-5p, ↑ экспрессия miR-129b-5p, miR-451a, miR-34a-5p и miR-144-5p	Гематологические показатели, панель микроРНК процессов роста, дифференцировки, апоптоза, развития онкологических заболеваний
Sun R. и соавт., 2016 [50]	Мыши C3H/He (♂)	Бензол, п/к, 150 мг/кг м.т., 1 раз/день, 5 дней/нед., 4 нед.	в периферической крови: ↓ WBC, RBC, PLT и HGB; в клетках КМ: ↓ L-карнитин, ↑ экспрессия мРНК Crat, Acaa2, Aldh1l2, Acadvl, Echs1 и Hadha,	Гематологические показатели, экспрессия генов транспорта ЖК и β-окисления, маркеры окислительного стресса, показатели

			уровень белков Cpt1a и Crat, Acaa2, Aldh1l2, Acadvl, Crot, Echs1 и Hadha; МДА, АФК и H ₂ O ₂ ; ↓ АТФ и мембранный потенциал митохондрий	функционирования митохондрий
Sun R. и соавт., 2017 [16]	Мыши C3H/He (♂)	Бензол, п/к, 150 мг/кг м.т., 1 раз/день, 4 нед.	в периферической крови: ↓ WBC, RBC, HGB, PLT; в КМ: ↓ лимфоидные клетки, ↓ АТФ, ↑ АФК, H ₂ O ₂ , МДА, повреждение ДНК	Гематологические показатели, маркеры окислительного стресса, повреждения ДНК
Liang B. и соавт., 2018 [51]	Мыши C57BL/6J (♂, ♀)	Бензол, инг., 1–25 млн ⁻¹ , ч/день, 6 дней/нед., 14 и 28 дн.	в периферической крови: ↓ RBC (♂), WBC в клетках КМ: ↓ экспрессия miR-451a, miR-486-5p	Гематологические показатели, экспрессия микроРНК апоптоза и клеточного цикла
Sun R. и соавт., 2020 [52]	Мыши C57BL/6 (♂)	Бензол, п/к, 6–150 мг/кг м.т. 1 раз/день, 30 дн.	в периферической крови: ↓ WBC (все дозировки), RBC и RBC (30, 150 мг/кг м.т.) в кишечнике: ↑ актинобактерии и хеликобактерии (150 мг/кг м.т.); изменение 42 метаболитов (150 мг/кг м.т.)	Гематологические показатели, метаболомный профиль, микробиом

Ри У. и соавт., 2020 [53]	Мыши C57BL/6 (♂)	Бензол, п/к, 150 мг/кг м.т., 1 раз/день, 15 дн.	в периферической крови: ↓ WBC, RBC в КМ: ↓ экспрессия мРНК и белка РТР4А3	Гематологические показатели; уровень экспрессии микроРНК пролиферации клеток и апоптоза
Yu L. и соавт., 2021 [42]	Мыши C57BL/6 (♂)	Бензол, п/к, 150 мг/кг м.т., 1 раз/день, 30 дн.	в костном мозге: изменение уровня липидов; ↑ экспрессия <i>Bec1n1</i> , <i>LC3B</i> , <i>PCNA</i> , <i>Ki67</i> , <i>Bax</i> и <i>Caspase-3</i>	Липидный профиль (глицерофосфолипидный и сфинголипидный путь; экспрессия генов аутофагии, пролиферации и апоптоза
Cui Y. и соавт., 2022 [45]	Мыши C57BL/6 (♂)	Бензол, перорально, 1–100 мг/кг м.т., 6 раз/нед., 4 нед.	↓ содержание жира; в жировой ткани: ↑ крупные адипоциты (%) и ↓ мелкие адипоциты (%), ↓ экспрессия мРНК PPARγ, Cd36, Tcf71 и Zfp43, LPL и Lipe2, лептина; в периферической крови: ↓ WBC, NEU и LYM; в плазме: ↓ Chol, ↑ НЭЖК	Содержания жира в организме; морфология адипоцитов; гематологические показатели; липидный профиль плазмы; экспрессия генов адипогенеза
Elazab M.F.A. и	Белые крысы (♂)	Бензол, п/к, 1,94 мг/кг	в периферической крови: ↓ RBC, HGB,	Гематологические показатели;

соавт., 2022 [54]		м.т., 3 дня/нед., 7 нед.	НСТ, WBC, LYM, NEU, PLT; в сыворотке: ↑ АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ и ЭПО, ↓ ферритин, Fe и ОЖСС; в КМ: ↓ ГСК; гистопатологические изменения в селезенке и печени	биохимические показатели сыворотки (печеночные ферменты, показатели метаболизма железа); показатели супрессии кроветворения в костном мозге
Guo X. и соавт., 2022 [55]	Мыши C57BL/6J (♂)	Бензол, п/к, 125 мг/кг м.т. 5 раз/нед., 15, 30 и 45 дн.	в периферической крови: ↓ клеточность (30 и 45 дней) в КМ: ↓ клеточность, набухание клеток и жировые капли (30 и 45 дней) в плазме: ↓ ЖК (15 дней) и ↑ ЖК (30 и 45 дней)	Гематологические показатели; метаболомный профиль (метаболизм ЖК)
He J. и соавт., 2024 [56]	Мыши CD1 (♂)	Бензол, п/к, 400 мг/кг м.т., 1 раз/день, 3 дня/нед., 8 нед.	в периферической крови: ↓ WBC, RBC и PLT; в КМ: ↓ число клетки, ↑ жировые клетки; ↑ экспрессия мРНК генов <i>Mapk11</i> , <i>Foxo1</i> , <i>Bank1</i> , <i>Lefty1</i> , <i>Ren1</i> , <i>P2rx7</i> и <i>Fgf3</i> , ↓ экспрессия <i>Cdc42ep2</i>	Гематологические показатели; экспрессия генов воспаления и иммунного ответа, апоптоза, клеточной дифференцировки; гистология КМ

Faulhammer F. и соавт., 2024 [57]	Крысы Wistar (♂, ♀)	Бензол, перорально 300 и 1000 мг/кг м.т., 14 дн.	в периферической крови: ↓ WBC, LYM, EOS, ↑ MON	Гематологические показатели
Zhang Y. и соавт., 2025 [58]	Мыши C57BL/6 (♂) Мыши-реципиенты B6.SJL	Бензол, инг., 1000 мг/м ³ , 32 нед.	в периферической крови: ↓ WBC, RBC и HGB; в костном мозге (B6.SJL): ↓ коэффициент химеризма клеток → ↓ способность ГСК к самообновлению	Гематологические показатели; функциональный потенциал ГСК
Эпидемиологические исследования (профессиональное воздействие)				
<i>Низкий уровень воздействия бензола (<1 млн⁻¹)</i>				
Moro A.M. и соавт., 2015 [59]	Работники АЗС (n = 60; ♂)	Бензол, ~0,045 млн ⁻¹ (144,2 мкг/м ³), хроническое воздействие (стаж ≥ 6 мес.)	в моче: ↑ Т,Т-муконовая кислота; в периферической крови: ↓ RBC, HGB, ↑ NEU; ↓ активность δ-аминолевулинатдегидратазы; в PBMC: ↓ экспрессия CD86 и CD80 в сыворотке: ↑ IL-8	Уровень метаболитов бензола в моче; гематологические показатели; активность ферментов гем-синтеза; показатели иммунного ответа и воспаления
Hu D. и соавт.,	Работники АЗС (n = 97; ♂, ♀)	Бензол, ~0,023 млн ⁻¹ (73,0	в PBMC: ↑ экспрессия miR-221	Уровень экспрессии онкогенных микроРНК

2016 [60]		мкг/м ³), хроническое воздействие (стаж ≥ 3 л)		
Lovreglio P. и соавт., 2016 [61]	Работники АЗС (n = 31; ♂)	Бензол, ~0,087 млн ⁻¹ (279,9 мкг/м ³), хроническое воздействие (стаж ~14 л)	в моче: ↑ Т,Т-муконовая кислота, S-фенилмеркаптуровая кислота; в PBMC: ↑ момент хвоста «кометы», ↓ способность к репарации	Уровень метаболитов бензола в моче; показатели повреждения и репарации ДНК
Chen Y. и соавт., 2017 [38]	Работники (n = 314; ♂, ♀), подвергшиеся низкоуровневому воздействию бензола	Бензол, ~0,82 млн ⁻¹ (2,64 мг/м ³) хроническое воздействие	в периферической крови: ↓ WBC, PLT, NEU; в сыворотке: ↑ МДА, АЛТ; ↑ 8-OHdG (♂) в PBMC: ↑ экспрессия miR-34a	Экспрессия микроРНК, генов и белков, связанных с апоптозом
Jamebozorgi I. и соавт., 2018 [62]	Работники нефтехимической промышленности (n = 40; ♂)	Бензол, <1 млн ⁻¹ , хроническое воздействие	в PBMC: ↑ метилирование ДНК в <i>p14 ARF</i> и <i>p15 INK4b</i>	Эпигенетические показатели (метилирование ДНК генов, подавляющих опухолевый рост)
Liang B. и соавт.,	Работники нефтехимической	Бензол, 0,006 млн ⁻¹ и 0,035 млн ⁻¹ , хроническое	в сыворотке: ↑ плазминоген (корреляция с риском развития	Уровень плазминогена в сыворотке

2018 [63]	промышленности (n = 532; ♂, ♀)	воздействие (стаж ~16 л)	аномалий лейкоцитов)	
Chen Y. и соавт., 2019 [40]	Работники (n = 70; ♂, ♀), подвергшиеся низкоуровневому воздействию бензола	Бензол, ~0,82 млн ⁻¹ (2,64 мг/м ³) хроническое воздействие	в периферической крови: ↓ PLT и LYM; в PBMC: ↑ экспрессия lncRNAVNN3	Экспрессия генов, связанных аутофагии и апоптоза
Guo X. и соавт., 2019 [41]	Работники (n = 69; ♂, ♀), распылители лака	Бензол, ~0,57 млн ⁻¹ (1,82 мг/м ³), хроническое воздействие	в периферической крови: ↓ WBC, RBC, PLT (у ♀); в PBMC и: ↑ экспрессия <i>Casp1</i> , 4, 5 и <i>IL1β</i> , <i>TET2</i>	Гематологические показатели; экспрессия генов иммунного ответа и метилирования ДНК
Wang J. и соавт., 2021 [64]	Работники (n = 114; ♂, ♀), подвергшиеся низкоуровневому воздействию бензола	Бензол, ~0,047–0,094 млн ⁻¹ (0,15–0,3 мг/м ³), хроническое воздействие (стаж ≥ 2 л)	в моче: ↑ уровни S-Фенилмеркаптуровой кислоты; в крови: ↓ WBC; в сыворотке: ↑ IL-9 и MIP1-α, ↓ IL-4, IL-10, IL-15, MCP-1, TNF-α и VEGF	Уровень метаболитов бензола в моче; гематологические показатели; профиль цитокинов
Wang T.S. и соавт.,	Работники (n = 173; ♂, ♀),	Бензол, ~0,116 млн ⁻¹ (0,37 мг/м ³),	в PBMC: ↑ экспрессия miR-222, ↓	Уровень экспрессии

2021 [44]	подвергшихся воздействию бензола	хроническое воздействие	способность к репарации ДНК	онкогенных микроРНК
Mendes M.P.R. и соавт., 2022 [65]	Работники АЗС (n = 32; ♂, ♀)	Бензол, $\sim 0,01$ млн ⁻¹ (31,8 мкг/м ³), хроническое воздействие (стаж > 3 мес.)	в моче: ↑ продукты неполного распада белков, липиды и метаболиты липидного обмена, фолиевая кислота и ее производные, глюкуронид тестостерона, 1-метилюнозин, ↓ фенилаланил-гидроксипролин	Метаболомный профиль (белковый метаболизм, липидный транспорт, метаболизм жирных кислот, фолатов, стероидных гормонов, желчных кислот)
Polyong C.P. и соавт., 2024 [66]	Работники АЗС (n = 54; ♂)	Бензол, $\sim 0,5$ млн ⁻¹ ($\sim 1,6$ мг/м ³), хроническое воздействие (стаж $\sim 2,59$ г)	в моче: ↑ Т,Т-муконовая кислота; в периферической крови: ↑ MON; в сыворотке: ↓ экспрессия белков HBS1L, NSMCE1, PCSK4 и ZNF658	Профиль экспрессии белков, связанных с поддержанием стабильности генома, регуляцией транскрипции; показатели белой крови
<i>Средний уровень воздействия бензола (1–10 млн⁻¹)</i>				
Lan Q. и соавт., 2004 [67]	Работники обувной промышленности (n = 250; ♂, ♀)	Бензол, 1–10 млн ⁻¹ и ≥ 10 млн ⁻¹ , хроническое воздействие (~ 6 л)	в периферической крови: ↓ WBC (CD4 ⁺ –Т-клетки, соотношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺ и В-клетки), PLT, ↓ HGB (≥ 10 млн ⁻¹);	Гематологические показатели

			↓ КОЕ	
Kirkeleit J. и соавт., 2006 [68]	Работники (n = 10; ♂), обслуживающих грузовые цистерны с сырой нефтью	Бензол, 0,15 млн ⁻¹ , краткосрочное профессиональное воздействие	в моче и в крови: ↑ концентрация бензола (бензол в воздухе рабочей зоны коррелировал с концентрацией бензола в крови и моче после смены)	Уровень бензола
Uzma N. и соавт., 2010 [22]	Работники АЗС (n = 428; ♂)	Бензол, 0,118–0,527 млн ⁻¹ , хроническое воздействие (2 гр.: стаж <10 л (n=282), стаж >10 л (n=146))	в моче: ↑ концентрация бензола; в крови: ↑ концентрация бензола, ↑ экспрессия мРНК p53; в сыворотке: ↑ АФК, МДА, ↓ глутатион, СОД, IgG1, IgG2, CD4 и CD4/CD8;	Уровень бензола; показатели окислительного стресса, иммунного ответа; экспрессия генов, подавляющих опухолевые клетки
Li K. и соавт., 2014 [69]	Работники обувной промышленности (n = 33; ♂, ♀)	Бензол, 1–10 млн ⁻¹ , хроническое воздействие (3 гр.: <1-7 л; 7–12 л, 12–24 л)	в РВМС: ↑ вариация числа копий в нескольких хромосомах, ↑ уровень мРНК NOTCH1 (в зависимости от длительности воздействия бензола	Вариация числа копий в хромосомах; уровень экспрессии мРНК, связанных с гомеостазом тканей
Chen Y. и соавт.,	Работники (n = 50; ♂),	Бензол, ~1,09 млн ⁻¹ (3,50 мг/м ³),	в периферической крови: ↓ PLT;	Гематологические показатели; Уровень

2016 [37]	подвергшихся воздействию бензола	хроническое воздействие	в РВМС: ↑ экспрессия каспазы-9 и каспазы-3; ↓ экспрессия miR-133a	экспрессии генов и микроРНК регуляции апоптоза
Rothman N. и соавт., 2021 [70]	Работники (n = 33; ♂, ♀), подвергшиеся воздействию бензола	Бензол, медианное значение 20 млн ⁻¹ , хроническое воздействие	в плазме: ↑ метаболиты бензола (фенол и диолепоксид бензола), ↓ метионин, линолевая кислота, таурин, цитозин, тимин, ↑ цистин, 12,13-эпоксилинолевая, 12,13-эпокси-9-алкоксилиноленовая, гидроксиизомасляная кислоты, пируват, метаболиты карнитинового челнока и метаболизма ЖК, кетолейцин, метилмалональдегид, дезоксирибоза, сфингозин-1-фосфат, сфинганин-1-фосфат	Уровень метаболитов бензола; метаболомный профиль (метаболизм липидов, лейцина/изолейцина, аминокислотный обмен, энергетический метаболизм, карнитиновый челнок и β-окисление жирных кислот)
<i>Высокий уровень воздействия бензола >20 млн⁻¹</i>				
Vermeulen R. и соавт.,	Работники обувной промышленности	Бензол, >30 млн ⁻¹ , хроническое воздействие	в сыворотке: ↓ (PF)4 и (СТАР)-III	Протеомный профиль (белки свертывания крови и воспаления)

2005 [71]	(n = 10; ♂, ♀)			
Emara А.М.и соавт., 2008 [19]	Работники АЗС (n = 15; ♂)	Бензол, ≤ 25 млн ⁻¹ , хроническое воздействие	в плазме: ↓ ОАС, активность ГТП эритроцитов, СОД, каталазы и глутатиона, ↑ МДА	Показатели антиоксидантного статуса

Прим.: ↑ – увеличение/повышение; ↓ – снижение/уменьшение; **8-OHdG** – 8-окси-2'-дезоксигуанозин; **Chol** – общий холестерин; **СТАР-III** – пептид III, активирующий соединительную ткань; **PBMC** – мононуклеарные клетки периферической крови; **PF-4** – фактор тромбоцитов 4; **АК** – аминокислоты; **АЛТ** – аланинаминотрансфераза; **АСТ** – аспартатаминотрансфераза; **АТФ** – аденозинтрифосфат; **АФК** – активные формы кислорода; **ГСК** – гемопоэтические стволовые клетки; **ГТП** – глутатионпероксидаза; **ЖК** – жирные кислоты; **КМ** – костный мозг; **КОЕ** – колониеобразующая единица; **ЛДГ** – лактатдегидрогеназа; **ТГ** – триглицериды; **ЩФ** – щелочная фосфатаза; **МДА** – малоновый диальдегид; **НЭЖК** – неэтерифицированные жирные кислоты; **ЭПО** – эритропоэтин; **ОЖСС** – общая железосвязывающая способность сыворотки; **RBC** – эритроциты; **HGB** – гемоглобин; **HCT** – гематокрит; **WBC** – лейкоциты; **LYM** – лимфоциты; **NEU** – нейтрофилы; **MON** – моноциты; **EOS** – эозинофилы; **PLT** – тромбоциты; **MCV** – средний объем эритроцита; **в/б** – внутривенно; **п/к** – подкожно; **инг.** – ингаляционно.

Заключение. Проведенный анализ научных экспериментальных и эпидемиологических данных подтверждает высокую биологическую активность бензола даже при низких уровнях воздействия, что обуславливает индуцируемые им токсические эффекты.

Значительное количество изученных эпидемиологических исследований сконцентрировано на изучении токсичности бензола в концентрациях менее 1 млн⁻¹, что зачастую даже ниже установленного значения ПДК²⁵. При этом, у подвергшихся воздействию бензола работников регистрируется широкий спектр устойчивых нарушений состояния организма, особенно со стороны системы крови, а также сдвиги показателей иммунной системы, метаболомные, генетические и эпигенетические изменения.

Систематизация проанализированных данных демонстрирует, что бензол действует как явный канцероген, запуская каскад молекулярных событий, которые в совокупности создают условия для повреждения клеток и последующего развития онкологических заболеваний.

Выявление стойких биохимических, генетических и эпигенетических сдвигов при низкоинтенсивном хроническом воздействии обуславливает необходимость разработки современных подходов к нормированию и мероприятий по минимизации и профилактике эффектов воздействия.

Список литературы:

1. Substance Priority List. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR [Internet]. Atlanta. 2022. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/index.html>
2. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Benzene. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. (IARC Monographs, No. 120). ISBN: 978-92-832-0158-8. Available from: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Benzene-2018>
3. Wu C.C., Blount J.R., Haimbaugh A., Heldman S., Shields J.N., Baker T.R. Evaluating Phenotypic and Transcriptomic Responses Induced by Low-Level VOCs in Zebrafish: Benzene as an Example. *Toxics*. 2022; 10 (7): 351.
4. National Center for Biotechnology Information. Benzene [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available from:

²⁵ ГОСТ Р 58415-2019. НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. БЕНЗОЛ НЕФТЕХИМИЧЕСКИЙ. Технические условия (Дата введения 2019-09-01)

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzene#section=Pharmacology-and-Biochemistry>

5. Harrison R., Delgado Saborit J.M., Dor F., Henderson R. Benzene. In: WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. Geneva: World Health Organization; 2010. 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138708/>
6. Weisel C.P. Benzene exposure: An overview of monitoring methods and their findings. *Chemico-Biological Interactions*. 2010; 184 (1-2): 58-66.
7. Wang L., Zhou Y., Liang Y., Wong O., Armstrong T.W., Schnatter A.R., et al. Benzene exposure in the shoemaking industry in China, a literature survey, 1978–2004. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2006; 46 (2): 149-156.
8. Williams P.R., Panko J.M., Unice K., Brown J.L., Paustenbach D.J. Occupational exposures associated with petroleum-derived products containing trace levels of benzene. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2008; 5 (9): 565-574.
9. Bagarello V., Iovino M., Tusa G. Factors affecting measurement of the near-saturated soil hydraulic conductivity. *Soil Science Society of America Journal*. 2000; 64: 1203–1210.
10. El Batsh M.M., Zakaria S.S., Gaballah H.H. Protective effects of alpha-lipoic acid against benzene induced toxicity in experimental rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015; 19 (14): 2717-24.
11. Arnold S.M., Angerer J., Boogaard P.J., Hughes M.F., O'Lone R.B., Robison S.H., et al. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. *Critical Reviews in Toxicology*. 2013; 43 (2): 119-153.
12. Snyder R. Leukemia and Benzene. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2012; 9 (8): 2875-1893.
13. Ross D., Siegel D., Schattenberg D.G., Sun X.M., Moran J.L. Cell-specific activation and detoxification of benzene metabolites in mouse and human bone marrow: identification of target cells and a potential role for modulation of apoptosis in benzene toxicity. *Environmental Health Perspectives*. 1996; 104 (6): 1177-1182.
14. Sun R., Xu K., Ji S., Pu Y., Yu L., Yin L., et al. Toxicity in hematopoietic stem cells from bone marrow and peripheral blood in mice after benzene exposure: Single-cell transcriptome sequencing analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 207: 111490.
15. Mozzoni P., Poli D., Pinelli S., Tagliaferri S., Corradi M., Cavallo D., et al. Benzene Exposure and MicroRNAs Expression: In Vitro, In Vivo and Human Findings. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (3): 1920.
16. Sun R., Zhang J., Wei H., Meng X., Ding Q., Sun F., et al. Acetyl- L -carnitine partially prevents benzene-induced hematotoxicity and oxidative stress in C3H/He mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2017; 51: 108-113.

17. Shen M., Zhang L., Bonner M.R., Liu C., Li G., Vermeulen R., et al. Association between mitochondrial DNA copy number, blood cell counts, and occupational benzene exposure. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2008; 49 (6): 453-457.
18. Carugno M., Pesatori A.C., Dioni L., Hoxha M., Bollati V., Benedetta A., et al. Increased Mitochondrial DNA Copy Number in Occupations Associated with Low-Dose Benzene Exposure. *Environ Health Perspect*. 2012; 120 (2): 210-215.
19. Emara A.M., El-Bahrawy H.A. Green Tea Attenuates Benzene-Induced Oxidative Stress in Pump Workers. *Journal of Immunotoxicology*. 2008; 5 (1): 69-80.
20. Fenga C., Gangemi S., Giambò F., Tsitsimpikou C., Golokhvast K., Tsatsakis A., et al. Low-dose occupational exposure to benzene and signal transduction pathways involved in the regulation of cellular response to oxidative stress. *Life Sciences*. 2016; 147: 67-70.
21. Stokes S.E., Winn L.M. NF- κ B Signaling Is Increased in HD3 Cells Following Exposure to 1,4-Benzoquinone: Role of Reactive Oxygen Species and p38-MAPK α . *Toxicological Sciences*. 2013; 137 (2): 303-310.
22. Uzma N., Kumar B.S., Hazari M.A.H. 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 (12): 1264-1270.
23. Barreto G.E., Madureira D., Capani F., Aon-Bertolino L., Saraceno E., Alvarez-Giraldez L.D. The role of catechols and free radicals in benzene toxicity: An oxidative DNA damage pathway. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2009; 50 (9): 771-780.
24. Soares K., Giardini I., Vieira P., Geraldino B.R., Bellomo A., Alves J.A., et al. Gasoline-station workers in Brazil: Benzene exposure; Genotoxic and immunotoxic effects. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2021; 865: 503322.
25. Spatari G., Allegra A., Carrieri M., Pioggia G., Gangemi S. Epigenetic Effects of Benzene in Hematologic Neoplasms: The Altered Gene Expression. *Cancers*. 2021; 13 (10): 2392.
26. Ren J., Cui J., Luo M., Liu H., Hao P., Wang X., et al. The prevalence and persistence of aberrant promoter DNA methylation in benzene-exposed Chinese workers. *PLoS ONE*. 2019; 14 (8): e0220500.
27. Fustinoni S., Rossella F., Polledri E., Bollati V., Campo L., Byun H.M., et al. Global DNA methylation and low-level exposure to benzene. *La Medicina del lavoro*. 2012; 103 (2): 84-95.
28. Bollati V., Baccarelli A., Hou L., Bonzini M., Fustinoni S., Cavallo D., et al. Changes in DNA Methylation Patterns in Subjects Exposed to Low-Dose Benzene. *Cancer Research*. 2007; 67 (3): 876-880.

29. Sun P., Wang J., Guo X., Chen Y., Xing C., Gao A. Benzene and its metabolite decreases cell proliferation via LncRNA-OBFC2A-mediated anti-proliferation effect involving NOTCH1 and KLF15. *Oncotarget*. 2017; 8 (25): 40857-40871.
30. Huang Z., Wang H., Huang H., Xia L., Chen C., Qiu X., et al. iTRAQ-based proteomic profiling of human serum reveals down-regulation of platelet basic protein and apolipoprotein B100 in patients with hematotoxicity induced by chronic occupational benzene exposure. *Toxicology*. 2012; 291 (1-3): 56-64.
31. Qu Q., Shore R.E., Li G., Jin X., Lung C.C., Cohen B.S., et al. Hematological changes among Chinese workers with a broad range of benzene exposures. *American Journal of Industrial Medicine*. 2002; 42 (4): 275-285.
32. Guo H., Ahn S., Zhang L. Benzene-associated immunosuppression and chronic inflammation in humans: a systematic review. *Occupational and Environmental Medicine*. 2020; 78 (5): 377-384.
33. Glass D.C., Gray C.N., Jolley D.J., Gibbons C., Sim M.R., Fritschi L., et al. Leukemia Risk Associated With Low-Level Benzene Exposure. *Epidemiology*. 2003; 14 (5): 569-577.
34. Rushton L., Schnatter A.R., Tang G., Glass D.C. Acute myeloid and chronic lymphoid leukaemias and exposure to low-level benzene among petroleum workers. *British Journal of Cancer*. 2013; 110 (3): 783-787.
35. Giuliano M., Stellavato A., Cammarota M., Lamberti M., Miraglia N., Sannolo N. et al. Effects of low concentrations of benzene on human lung cells in vitro. *Toxicol Lett*. 2009; 188 (2): 130-136.
36. Zolghadr F., Sadeghizadeh M., Amirizadeh N., Hosseinkhani S., Nazem S. How benzene and its metabolites affect human marrow derived mesenchymal stem cells. *Toxicol Lett*. 2012; 214 (2): 145-53.
37. Chen Y., Sun P., Bai W., Gao A. MiR-133a regarded as a potential biomarker for benzene toxicity through targeting Caspase-9 to inhibit apoptosis induced by benzene metabolite (1,4-Benzoquinone). *Sci Total Environ*. 2016; 571: 883-891.
38. Chen Y., Sun P., Guo X., Gao A. MiR-34a, a promising novel biomarker for benzene toxicity, is involved in cell apoptosis triggered by 1,4-benzoquinone through targeting Bcl-2. *Environ Pollut*. 2017; 221: 256-265.
39. Liang B., Chen Y., Yuan W., Qin F., Zhang Q., Deng N. et al. Down-regulation of miRNA-451a and miRNA-486-5p involved in benzene-induced inhibition on erythroid cell differentiation in vitro and in vivo. *Arch Toxicol*. 2018; 92 (1): 259-272.
40. Chen Y., Zhang W., Guo X., Ren J., Gao A. lncRNA VNN3 mediated benzene-induced hematotoxicity through promoting autophagy and apoptosis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019; 185: 109672.

41. Guo X., Zhong W., Chen Y., Zhang W., Ren J., Gao A. Benzene metabolites trigger pyroptosis and contribute to haematotoxicity via TET2 directly regulating the Aim2/Casp1 pathway. *EBioMedicine*. 2019; 47: 578-589.
42. Pu Y., Sun F., Sun R., Man Z., Ji S., Xu K. et al. PTP4A3, A Novel Target Gene of HIF-1 α , Participates in Benzene-Induced Cell Proliferation Inhibition and Apoptosis through PI3K/AKT Pathway. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (3): 910.
43. Zhang H., Yuan Q., Pan Z., Ling X., Tan Q., Wu M. et al. Up-regulation of DNMT3b contributes to HOTAIRM1 silencing via DNA hypermethylation in cells transformed by long-term exposure to hydroquinone and workers exposed to benzene. *Toxicol Lett*. 2020; 322: 12-19.
44. Wang T.S., Tian W., Fang Y., Guo K.R., Li A.Q., Sun Y. et al. Changes in miR-222 expression, DNA repair capacity, and MDM2-p53 axis in association with low-dose benzene genotoxicity and hematotoxicity. *Sci Total Environ*. 2021; 765: 142740.
45. Cui Y., Mo Z., Ji P., Zhong J., Li Z., Li D. et al. Benzene Exposure Leads to Lipodystrophy and Alters Endocrine Activity In Vivo and In Vitro. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 937281.
46. Dere E., Ari F. Effect of Benzene on liver functions in rats (*Rattus norvegicus*). *Environ Monit Assess*. 2009; 154 (1-4): 23-7.
47. Sun R., Zhang J., Yin L., Pu Y. Investigation into variation of endogenous metabolites in bone marrow cells and plasma in C3H/He mice exposed to benzene. *Int J Mol Sci*. 2014; 15 (3): 4994-5010.
48. Sun R., Zhang J., Xiong M., Wei H., Tan K., Yin L. et al. Altered Expression of Genes in Signaling Pathways Regulating Proliferation of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells in Mice with Subchronic Benzene Exposure. *Int J Environ Res Public Health*. 2015; 12 (8): 9298-313.
49. Wei H., Zhang J., Tan K., Sun R., Yin L., Pu Y. Benzene-Induced Aberrant miRNA Expression Profile in Hematopoietic Progenitor Cells in C57BL/6 Mice. *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (11): 27058-71.
50. Sun R., Cao M., Zhang J., Yang W., Wei H., Meng X. et al. Benzene Exposure Alters Expression of Enzymes Involved in Fatty Acid β -Oxidation in Male C3H/He Mice. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (11): 1068.
51. Liang B., Chen Y., Yuan W., Qin F., Zhang Q., Deng N. et al. Down-regulation of miRNA-451a and miRNA-486-5p involved in benzene-induced inhibition on erythroid cell differentiation in vitro and in vivo. *Arch Toxicol*. 2018; 92 (1): 259-272.
52. Sun R., Xu K., Ji S., Pu Y., Man Z., Ji J. et al. Benzene exposure induces gut microbiota dysbiosis and metabolic disorder in mice. *Sci Total Environ*. 2020; 705: 135879.

53. Yu L., Sun R., Xu K., Pu Y., Huang J., Liu M. et al. Lipidomic analysis reveals disturbances in glycerophospholipid and sphingolipid metabolic pathways in benzene-exposed mice. *Toxicol Res (Camb)*. 2021; 10 (4): 706-718.
54. Elazab M.F.A., Elbaiomy A.E.A., Ahmed M.S., Alsharif K.F., Dahran N., Elmahallawy E.K. et al. Ameliorative Effects of Bovine Lactoferrin on Benzene-Induced Hematotoxicity in Albino Rats. *Front Vet Sci*. 2022; 9: 907580.
55. Guo X., Zhang L., Wang J., Zhang W., Ren J., Chen Y. et al. Plasma metabolomics study reveals the critical metabolic signatures for benzene-induced hematotoxicity. *JCI Insight*. 2022; 7 (2): e154999.
56. He J., Peng C., Yang X., Li P., Bai J., Jia Q. et al. Identification of critical genes associated with oxidative stress pathways in benzene-induced hematotoxicity. *Heliyon*. 2024; 10 (15): e35427.
57. Faulhammer F., van Ravenzwaay B., Schnatter A.R., Rooseboom M., Kamp H., Flick B. et al. The short-term toxicity and metabolome of Benzene. *Toxicol Lett*. 2024; 400: 58-70.
58. Zhang Y., Zhou J., Zhao J., Cheng X., Xing C. Chronic benzene exposure impairs the self-renewal capacity of HSPCs in C57BL/6 mice. *Toxicol Res (Camb)*. 2025; 14 (1): tfaf021.
59. Moro A.M., Brucker N., Charão M.F., Sauer E. et al. Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene. *Environ Res*. 2015; 137: 349-356.
60. Hu D., Peng X., Liu Y., Zhang W., Peng X., Tang H. et al. Overexpression of miR-221 in peripheral blood lymphocytes in petrol station attendants: A population based cross-sectional study in southern China. *Chemosphere*. 2016; 149: 8-13.
61. Lovreglio P., Doria D., Fracasso M.E., Barbieri A., Sabatini L., Drago I. et al. DNA damage and repair capacity in workers exposed to low concentrations of benzene. *Environ Mol Mutagen*. 2016; 57 (2): 151-8.
62. Jamebozorgi I., Majidizadeh T., Pouryagoub G., Mahjoubi F. Aberrant DNA Methylation of Two Tumor Suppressor Genes, p14ARF and p15INK4b, after Chronic Occupational Exposure to Low Level of Benzene. *Int J Occup Environ Med*. 2018; 9 (3): 145-151.
63. Liang B., Zhong Y., Chen K., Zeng L., Li G., Zheng J. et al. Serum plasminogen as a potential biomarker for the effects of low-dose benzene exposure. *Toxicology*. 2018 Dec 1;410:59-64. doi: 10.1016/j.tox.2018.09.004. Epub 2018 Sep 10. Erratum in: *Toxicology*. 2019; 415: 70.
64. Wang J., Guo X., Chen Y., Zhang W., Ren J., Gao A. Association between benzene exposure, serum levels of cytokines and hematological measures in Chinese workers: A cross-sectional study. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 207: 111562.

65. Mendes M.P.R., Paiva M.J.N., Costa-Amaral I.C., Carvalho L.V.B., Figueiredo V.O., Gonçalves E.S. et al. Metabolomic Study of Urine from Workers Exposed to Low Concentrations of Benzene by UHPLC-ESI-QToF-MS Reveals Potential Biomarkers Associated with Oxidative Stress and Genotoxicity. *Metabolites*. 2022; 12 (10): 978.
66. Polyong C.P., Roytrakul S., Sirivarasai J., Yingratanasuk T., Thetkathuek A. Novel Serum Proteomes Expressed from Benzene Exposure Among Gasoline Station Attendants. *Biomark Insights*. 2024; 19: 11772719241259604.
67. Lan Q., Zhang L., Li G., Vermeulen R., Weinberg R.S., Dosemeci M., Rappaport S.M. et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*. 2004; 306 (5702): 1774-1776.
68. Kirkeleit J., Riise T., Bråttveit M., Pekari K., Mikkola J., Moen B.E. Biological monitoring of benzene exposure during maintenance work in crude oil cargo tanks. *Chem Biol Interact*. 2006; 164 (1-2): 60-7.
69. Li K., Jing Y., Yang C., Liu S., Zhao Y., He X. et al. Increased leukemia-associated gene expression in benzene-exposed workers. *Sci Rep*. 2014; 4: 5369.
70. Rothman N., Vermeulen R., Zhang L., Hu W., Yin S., Rappaport S.M. et al. Metabolome-wide association study of occupational exposure to benzene. *Carcinogenesis*. 2021; 42 (11): 1326-1336.
71. Vermeulen R., Lan Q., Zhang L., Gunn L., McCarthy D., Woodbury R.L. et al. Decreased levels of CXC-chemokines in serum of benzene-exposed workers identified by array-based proteomics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102 (47): 17041-6.

References:

1. Substance Priority List. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR [Internet]. Atlanta. 2022. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/index.html>
2. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Benzene. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. (IARC Monographs, No. 120). ISBN: 978-92-832-0158-8. Available from: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Benzene-2018>
3. Wu C.C., Blount J.R., Haimbaugh A., Heldman S., Shields J.N., Baker T.R. Evaluating Phenotypic and Transcriptomic Responses Induced by Low-Level VOCs in Zebrafish: Benzene as an Example. *Toxics*. 2022; 10 (7): 351.
4. National Center for Biotechnology Information. Benzene [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzene#section=Pharmacology-and-Biochemistry>

5. Harrison R., Delgado Saborit J.M., Dor F., Henderson R. Benzene. In: WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. Geneva: World Health Organization; 2010. 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138708/>
6. Weisel C.P. Benzene exposure: An overview of monitoring methods and their findings. *Chemico-Biological Interactions*. 2010; 184 (1-2): 58-66.
7. Wang L., Zhou Y., Liang Y., Wong O., Armstrong T.W., Schnatter A.R., et al. Benzene exposure in the shoemaking industry in China, a literature survey, 1978–2004. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2006; 46 (2): 149-156.
8. Williams P.R., Panko J.M., Unice K., Brown J.L., Paustenbach D.J. Occupational exposures associated with petroleum-derived products containing trace levels of benzene. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2008; 5 (9): 565-574.
9. Bagarello V., Iovino M., Tusa G. Factors affecting measurement of the near-saturated soil hydraulic conductivity. *Soil Science Society of America Journal*. 2000; 64: 1203–1210.
10. El Batsh M.M., Zakaria S.S., Gaballah H.H. Protective effects of alpha-lipoic acid against benzene induced toxicity in experimental rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015; 19 (14): 2717-24.
11. Arnold S.M., Angerer J., Boogaard P.J., Hughes M.F., O'Lone R.B., Robison S.H., et al. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. *Critical Reviews in Toxicology*. 2013; 43 (2): 119-153.
12. Snyder R. Leukemia and Benzene. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2012; 9 (8): 2875-1893.
13. Ross D., Siegel D., Schattenberg D.G., Sun X.M., Moran J.L. Cell-specific activation and detoxification of benzene metabolites in mouse and human bone marrow: identification of target cells and a potential role for modulation of apoptosis in benzene toxicity. *Environmental Health Perspectives*. 1996; 104 (6): 1177-1182.
14. Sun R., Xu K., Ji S., Pu Y., Yu L., Yin L., et al. Toxicity in hematopoietic stem cells from bone marrow and peripheral blood in mice after benzene exposure: Single-cell transcriptome sequencing analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 207: 111490.
15. Mozzoni P., Poli D., Pinelli S., Tagliaferri S., Corradi M., Cavallo D., et al. Benzene Exposure and MicroRNAs Expression: In Vitro, In Vivo and Human Findings. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (3): 1920.
16. Sun R., Zhang J., Wei H., Meng X., Ding Q., Sun F., et al. Acetyl- L -carnitine partially prevents benzene-induced hematotoxicity and oxidative stress in C3H/He mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2017; 51: 108-113.

17. Shen M., Zhang L., Bonner M.R., Liu C., Li G., Vermeulen R., et al. Association between mitochondrial DNA copy number, blood cell counts, and occupational benzene exposure. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2008; 49 (6): 453-457.
18. Carugno M., Pesatori A.C., Dioni L., Hoxha M., Bollati V., Benedetta A., et al. Increased Mitochondrial DNA Copy Number in Occupations Associated with Low-Dose Benzene Exposure. *Environ Health Perspect*. 2012; 120 (2): 210-215.
19. Emara A.M., El-Bahrawy H.A. Green Tea Attenuates Benzene-Induced Oxidative Stress in Pump Workers. *Journal of Immunotoxicology*. 2008; 5 (1): 69-80.
20. Fenga C., Gangemi S., Giambò F., Tsitsimpikou C., Golokhvast K., Tsatsakis A., et al. Low-dose occupational exposure to benzene and signal transduction pathways involved in the regulation of cellular response to oxidative stress. *Life Sciences*. 2016; 147: 67-70.
21. Stokes S.E., Winn L.M. NF- κ B Signaling Is Increased in HD3 Cells Following Exposure to 1,4-Benzoquinone: Role of Reactive Oxygen Species and p38-MAPK α . *Toxicological Sciences*. 2013; 137 (2): 303-310.
22. Uzma N., Kumar B.S., Hazari M.A.H. 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 (12): 1264-1270.
23. Barreto G.E., Madureira D., Capani F., Aon-Bertolino L., Saraceno E., Alvarez-Giraldez L.D. The role of catechols and free radicals in benzene toxicity: An oxidative DNA damage pathway. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2009; 50 (9): 771-780.
24. Soares K., Giardini I., Vieira P., Geraldino B.R., Bellomo A., Alves J.A., et al. Gasoline-station workers in Brazil: Benzene exposure; Genotoxic and immunotoxic effects. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2021; 865: 503322.
25. Spatari G., Allegra A., Carrieri M., Pioggia G., Gangemi S. Epigenetic Effects of Benzene in Hematologic Neoplasms: The Altered Gene Expression. *Cancers*. 2021; 13 (10): 2392.
26. Ren J., Cui J., Luo M., Liu H., Hao P., Wang X., et al. The prevalence and persistence of aberrant promoter DNA methylation in benzene-exposed Chinese workers. *PLoS ONE*. 2019; 14 (8): e0220500.
27. Fustinoni S., Rossella F., Polledri E., Bollati V., Campo L., Byun H.M., et al. Global DNA methylation and low-level exposure to benzene. *La Medicina del lavoro*. 2012; 103 (2): 84-95.
28. Bollati V., Baccarelli A., Hou L., Bonzini M., Fustinoni S., Cavallo D., et al. Changes in DNA Methylation Patterns in Subjects Exposed to Low-Dose Benzene. *Cancer Research*. 2007; 67 (3): 876-880.

29. Sun P., Wang J., Guo X., Chen Y., Xing C., Gao A. Benzene and its metabolite decreases cell proliferation via LncRNA-OBFC2A-mediated anti-proliferation effect involving NOTCH1 and KLF15. *Oncotarget*. 2017; 8 (25): 40857-40871.
30. Huang Z., Wang H., Huang H., Xia L., Chen C., Qiu X., et al. iTRAQ-based proteomic profiling of human serum reveals down-regulation of platelet basic protein and apolipoprotein B100 in patients with hematotoxicity induced by chronic occupational benzene exposure. *Toxicology*. 2012; 291 (1-3): 56-64.
31. Qu Q., Shore R.E., Li G., Jin X., Lung C.C., Cohen B.S., et al. Hematological changes among Chinese workers with a broad range of benzene exposures. *American Journal of Industrial Medicine*. 2002; 42 (4): 275-285.
32. Guo H., Ahn S., Zhang L. Benzene-associated immunosuppression and chronic inflammation in humans: a systematic review. *Occupational and Environmental Medicine*. 2020; 78 (5): 377-384.
33. Glass D.C., Gray C.N., Jolley D.J., Gibbons C., Sim M.R., Fritschi L., et al. Leukemia Risk Associated With Low-Level Benzene Exposure. *Epidemiology*. 2003; 14 (5): 569-577.
34. Rushton L., Schnatter A.R., Tang G., Glass D.C. Acute myeloid and chronic lymphoid leukaemias and exposure to low-level benzene among petroleum workers. *British Journal of Cancer*. 2013; 110 (3): 783-787.
35. Giuliano M., Stellavato A., Cammarota M., Lamberti M., Miraglia N., Sannolo N. et al. Effects of low concentrations of benzene on human lung cells in vitro. *Toxicol Lett*. 2009; 188 (2): 130-136.
36. Zolghadr F., Sadeghizadeh M., Amirizadeh N., Hosseinkhani S., Nazem S. How benzene and its metabolites affect human marrow derived mesenchymal stem cells. *Toxicol Lett*. 2012; 214 (2): 145-53.
37. Chen Y., Sun P., Bai W., Gao A. MiR-133a regarded as a potential biomarker for benzene toxicity through targeting Caspase-9 to inhibit apoptosis induced by benzene metabolite (1,4-Benzoquinone). *Sci Total Environ*. 2016; 571: 883-891.
38. Chen Y., Sun P., Guo X., Gao A. MiR-34a, a promising novel biomarker for benzene toxicity, is involved in cell apoptosis triggered by 1,4-benzoquinone through targeting Bcl-2. *Environ Pollut*. 2017; 221: 256-265.
39. Liang B., Chen Y., Yuan W., Qin F., Zhang Q., Deng N. et al. Down-regulation of miRNA-451a and miRNA-486-5p involved in benzene-induced inhibition on erythroid cell differentiation in vitro and in vivo. *Arch Toxicol*. 2018; 92 (1): 259-272.
40. Chen Y., Zhang W., Guo X., Ren J., Gao A. lncRNA VNN3 mediated benzene-induced hematotoxicity through promoting autophagy and apoptosis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019; 185: 109672.

41. Guo X., Zhong W., Chen Y., Zhang W., Ren J., Gao A. Benzene metabolites trigger pyroptosis and contribute to haematotoxicity via TET2 directly regulating the Aim2/Casp1 pathway. *EBioMedicine*. 2019; 47: 578-589.
42. Pu Y., Sun F., Sun R., Man Z., Ji S., Xu K. et al. PTP4A3, A Novel Target Gene of HIF-1 α , Participates in Benzene-Induced Cell Proliferation Inhibition and Apoptosis through PI3K/AKT Pathway. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (3): 910.
43. Zhang H., Yuan Q., Pan Z., Ling X., Tan Q., Wu M. et al. Up-regulation of DNMT3b contributes to HOTAIRM1 silencing via DNA hypermethylation in cells transformed by long-term exposure to hydroquinone and workers exposed to benzene. *Toxicol Lett*. 2020; 322: 12-19.
44. Wang T.S., Tian W., Fang Y., Guo K.R., Li A.Q., Sun Y. et al. Changes in miR-222 expression, DNA repair capacity, and MDM2-p53 axis in association with low-dose benzene genotoxicity and hematotoxicity. *Sci Total Environ*. 2021; 765: 142740.
45. Cui Y., Mo Z., Ji P., Zhong J., Li Z., Li D. et al. Benzene Exposure Leads to Lipodystrophy and Alters Endocrine Activity In Vivo and In Vitro. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 937281.
46. Dere E., Ari F. Effect of Benzene on liver functions in rats (*Rattus norvegicus*). *Environ Monit Assess*. 2009; 154 (1-4): 23-7.
47. Sun R., Zhang J., Yin L., Pu Y. Investigation into variation of endogenous metabolites in bone marrow cells and plasma in C3H/He mice exposed to benzene. *Int J Mol Sci*. 2014; 15 (3): 4994-5010.
48. Sun R., Zhang J., Xiong M., Wei H., Tan K., Yin L. et al. Altered Expression of Genes in Signaling Pathways Regulating Proliferation of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells in Mice with Subchronic Benzene Exposure. *Int J Environ Res Public Health*. 2015; 12 (8): 9298-313.
49. Wei H., Zhang J., Tan K., Sun R., Yin L., Pu Y. Benzene-Induced Aberrant miRNA Expression Profile in Hematopoietic Progenitor Cells in C57BL/6 Mice. *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (11): 27058-71.
50. Sun R., Cao M., Zhang J., Yang W., Wei H., Meng X. et al. Benzene Exposure Alters Expression of Enzymes Involved in Fatty Acid β -Oxidation in Male C3H/He Mice. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (11): 1068.
51. Liang B., Chen Y., Yuan W., Qin F., Zhang Q., Deng N. et al. Down-regulation of miRNA-451a and miRNA-486-5p involved in benzene-induced inhibition on erythroid cell differentiation in vitro and in vivo. *Arch Toxicol*. 2018; 92 (1): 259-272.
52. Sun R., Xu K., Ji S., Pu Y., Man Z., Ji J. et al. Benzene exposure induces gut microbiota dysbiosis and metabolic disorder in mice. *Sci Total Environ*. 2020; 705: 135879.

53. Yu L., Sun R., Xu K., Pu Y., Huang J., Liu M. et al. Lipidomic analysis reveals disturbances in glycerophospholipid and sphingolipid metabolic pathways in benzene-exposed mice. *Toxicol Res (Camb)*. 2021; 10 (4): 706-718.
54. Elazab M.F.A., Elbaiomy A.E.A., Ahmed M.S., Alsharif K.F., Dahran N., Elmahallawy E.K. et al. Ameliorative Effects of Bovine Lactoferrin on Benzene-Induced Hematotoxicity in Albino Rats. *Front Vet Sci*. 2022; 9: 907580.
55. Guo X., Zhang L., Wang J., Zhang W., Ren J., Chen Y. et al. Plasma metabolomics study reveals the critical metabolic signatures for benzene-induced hematotoxicity. *JCI Insight*. 2022; 7 (2): e154999.
56. He J., Peng C., Yang X., Li P., Bai J., Jia Q. et al. Identification of critical genes associated with oxidative stress pathways in benzene-induced hematotoxicity. *Heliyon*. 2024; 10 (15): e35427.
57. Faulhammer F., van Ravenzwaay B., Schnatter A.R., Rooseboom M., Kamp H., Flick B. et al. The short-term toxicity and metabolome of Benzene. *Toxicol Lett*. 2024; 400: 58-70.
58. Zhang Y., Zhou J., Zhao J., Cheng X., Xing C. Chronic benzene exposure impairs the self-renewal capacity of HSPCs in C57BL/6 mice. *Toxicol Res (Camb)*. 2025; 14 (1): tfaf021.
59. Moro A.M., Brucker N., Charão M.F., Sauer E. et al. Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene. *Environ Res*. 2015; 137: 349-356.
60. Hu D., Peng X., Liu Y., Zhang W., Peng X., Tang H. et al. Overexpression of miR-221 in peripheral blood lymphocytes in petrol station attendants: A population based cross-sectional study in southern China. *Chemosphere*. 2016; 149: 8-13.
61. Lovreglio P., Doria D., Fracasso M.E., Barbieri A., Sabatini L., Drago I. et al. DNA damage and repair capacity in workers exposed to low concentrations of benzene. *Environ Mol Mutagen*. 2016; 57 (2): 151-8.
62. Jamebozorgi I., Majidizadeh T., Pouryagoub G., Mahjoubi F. Aberrant DNA Methylation of Two Tumor Suppressor Genes, p14ARF and p15INK4b, after Chronic Occupational Exposure to Low Level of Benzene. *Int J Occup Environ Med*. 2018; 9 (3): 145-151.
63. Liang B., Zhong Y., Chen K., Zeng L., Li G., Zheng J. et al. Serum plasminogen as a potential biomarker for the effects of low-dose benzene exposure. *Toxicology*. 2018 Dec 1;410:59-64. doi: 10.1016/j.tox.2018.09.004. Epub 2018 Sep 10. Erratum in: *Toxicology*. 2019; 415: 70.
64. Wang J., Guo X., Chen Y., Zhang W., Ren J., Gao A. Association between benzene exposure, serum levels of cytokines and hematological measures in Chinese workers: A cross-sectional study. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 207: 111562.

65. Mendes M.P.R., Paiva M.J.N., Costa-Amaral I.C., Carvalho L.V.B., Figueiredo V.O., Gonçalves E.S. et al. Metabolomic Study of Urine from Workers Exposed to Low Concentrations of Benzene by UHPLC-ESI-QToF-MS Reveals Potential Biomarkers Associated with Oxidative Stress and Genotoxicity. *Metabolites*. 2022; 12 (10): 978.
66. Polyong C.P., Roytrakul S., Sirivarasai J., Yingratanasuk T., Thetkathuek A. Novel Serum Proteomes Expressed from Benzene Exposure Among Gasoline Station Attendants. *Biomark Insights*. 2024; 19: 11772719241259604.
67. Lan Q., Zhang L., Li G., Vermeulen R., Weinberg R.S., Dosemeci M., Rappaport S.M. et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*. 2004; 306 (5702): 1774-1776.
68. Kirkeleit J., Riise T., Bråttveit M., Pekari K., Mikkola J., Moen B.E. Biological monitoring of benzene exposure during maintenance work in crude oil cargo tanks. *Chem Biol Interact*. 2006; 164 (1-2): 60-7.
69. Li K., Jing Y., Yang C., Liu S., Zhao Y., He X. et al. Increased leukemia-associated gene expression in benzene-exposed workers. *Sci Rep*. 2014; 4: 5369.
70. Rothman N., Vermeulen R., Zhang L., Hu W., Yin S., Rappaport S.M. et al. Metabolome-wide association study of occupational exposure to benzene. *Carcinogenesis*. 2021; 42 (11): 1326-1336.
71. Vermeulen R., Lan Q., Zhang L., Gunn L., McCarthy D., Woodbury R.L. et al. Decreased levels of CXC-chemokines in serum of benzene-exposed workers identified by array-based proteomics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102 (47): 17041-6.

Поступила/Received: 03.10.2025

Принята в печать/Accepted: 07.11.2025