

ZOFIA RUDEKInstytut Systematyki
i Ewolucji Zwierząt PAN
Kraków

CYTOGENETYCZNA OCENA SKUTKÓW SKAŻENIA ŚRODOWISKA PRZEZ KOMBINAT METALURGICZNY W KRAKOWIE

DANE Z BADAŃ EPIDEMIOLOGICZNYCH W PRZEMYSŁE HUTNICZYM NA ŚWIECIE

W niniejszym artykule zebrano dane z badań epidemiologicznych wykonanych w kraju i na świecie w przemyśle hutniczym, aby przybliżyć czytelnikowi fakty dotyczące zagrożeń genetycznych spowodowanych emisją związków toksycznych przez te zakłady, z tym że najwięcej uwagi poświęcono analizom cytogenetycznym wykonanym u pracowników największego zakładu przemysłowego w Polsce, tj. w Kombinacie Metalurgicznym w Krakowie im. Sendzimira (dawniej Huta im. Lenina). Roczna emisja dwutlenku siarki wyniosła w tym kombinacie w latach 1981/82 ponad 33 tysiące ton, 22 tysiące ton tlenków azotu i ponad 400 tysięcy ton tlenku węgla [7], a sąsiadujący z nim Kraków został uznany za miasto ekologicznie zagrożone, co przyczyniło się do podjęcia działań o charakterze badawczym i zapobiegawczym. Kombinat Metalurgiczny im. Sendzimira nie jest jedynym zakładem stwarzającym zagrożenia dla zdrowia pracowników. Zakłady przemysłowe produkujące stal i żelazo zatrudniają około 2 miliony robotników na świecie. W 1984 roku Międzynarodowa Agencja do Badań nad Rakiem opierając się na danych epidemiologicznych wydała opinię, że środowisko tych zakładów jest kancerogenne dla ludzi, co manifestuje się głównie wzrostem zachorowań na raka płuc [14]. Spośród ogromnej liczby związków chemicznych emitowanych przez fabryki żelaza i stali znaczną ich część stanowią związki o charakterze mutagenno-kancerogennym. Do najgroźniejszych z nich należy zaliczyć: tlenki siarki, azotu, węgla, związki arsenu, amoniak, węglowodory aromatyczne i cjanowodór. Szkodliwy wpływ tych związków na zdrowie ludzi pracujących w hutach żelaza został udowodniony przez liczne obserwacje epidemiologiczne, jak i badania z zastosowaniem krótkoterminowych testów biologicznych. W badaniach epidemiologicznych pracowników fabryki żelaza w Kanadzie (DOFASCO Inc., Hamilton, Ontario) w latach 1967–1977 zaobserwowano wzrost zachorowań na raka płuc w porównaniu z kontrolną populacją [6]. W innych badaniach, na terenie tej samej fabryki, zastosowano test Ames do identyfikacji czynników mutagennych czy potencjalnie kancerogennych. Autorzy analizowali liczbę rewertantów szczepów *Salmonella* TA98 i TA100 powstałych pod wpływem działania ekstraktów

uzyskanych z próbek powietrza zebranych z różnych stanowisk pracy. Badania wykazały różną aktywność mutageną ekstraktów, która była skorelowana z zachorowalnością na raka płuc na tych stanowiskach [2]. Testy bakteryjne służą także do oceny mutagenności ekstraktów moczu ludzi narażonych [4]. Wykazano, stosując tę metodę, podwyższoną aktywność próbek moczu u robotników narażonych na emisje koksochemiczne w dwóch hutach żelaza, we Francji [9] oraz w Stanach Zjednoczonych [15].

Pośród wszystkich działów hut żelaza, ze względu na ilość i jakość emitowanych związków chemicznych, za najbardziej szkodliwe uważane są te, które związane są bezpośrednio z procesami odgazowania węgla, czyli koksochemie. Większość policyklicznych związków aromatycznych, a w szczególności węglowodory aromatyczne, pochodzi ze smoły pogazowej, której używa się do wytwarzania form z piaskiem. W wyniku kontaktu formy z rozrzużonym metalem lub węglem dochodzi do pirolizy związków zawartych w smole i powstania związków mutagennych [14]. Analiza ekstraktów z płwociny pracowników przeprowadzona z zastosowaniem testów bakteryjnych jednoznacznie wykazała mutagenny charakter powietrza z działu koksochemii [8].

Większość chemicznych kancerogenów wiąże się wiązaniem kowalentnym z DNA, powodując uszkodzenie jego struktury i funkcji, co może być przyczyną mutacji i ewentualnie kancerogenezy. Istnieją testy wykorzystujące zdolność do tworzenia adduktów z DNA izolowanym z limfocytów oraz możliwość ich stwierdzenia przy pomocy znakowanego fosforu. I tak, stwierdzono wyższy poziom adduktów węglowodorów aromatycznych z kwasem dezoksyrybonukleinowym (PAH-DNA) u ludzi pracujących w koksochemii w porównaniu z innymi grupami pracowników [14, 19].

Testy cytoogenetyczne są również obecnie stosowane do wykrywania genotoksyczności w środowisku hut żelaza. I tak, w dwu różnych grupach pracowników koksochemii w Stanach Zjednoczonych zastosowano testy cytoogenetyczne i wykazano: w pierwszej — wzrost wymian siostrzanych chromatyd [10], w drugiej — zarówno wzrost wymian siostrzanych chromatyd, jak i aberracji chromosomowych w stosunku do ludzi nieeksponowanych [1].

TESTY CYTOGENETYCZNE U PRACOWNIKÓW HUTY IM. SENDZIMIRA ORAZ MIESZKAŃCÓW NAJBLIŻSZYCH OKOLIC

W Polsce wykonano dotychczas trzy serie badań opartych na testach cytoogenetycznych mających określić wpływ środowiska na materiał genetyczny ludzi zatrudnionych w kombinacie metalurgicznym lub zamieszkujących najbliższe okolice kombinatu. Wszystkie prace zostały wykonane w Zakładzie Zoologii Doświadczalnej Instytutu Systematyki i Ewolucji Zwierząt PAN w Krakowie przy współpracy Przemysłowego Zespołu Opieki Zdrowotnej „Nowa Huta” oraz Katedry Medycyny Pracy i Chorób Zawodowych AM w Krakowie. Chociaż wyniki badań opublikowano [16, 17, 18], to ze względu na

coraz szersze zainteresowanie społeczeństwa zagadnieniami ekologii wydaje się celowe podanie w skondensowanej formie danych uzyskanych z badań przeprowadzonych w największej hucie żelaza w kraju.

Ponieważ przyjmuje się obecnie, że wzrost aberracji chromosomowych ujawniony dzięki zastosowaniu testów cytogenetycznych wskazuje na zwiększone ryzyko zachorowalności dla całej populacji ekspozowanej na czynniki szkodliwe, a nie tylko dla badanych osób [5, 20, 21], badania tego typu mają szczególnie duże znaczenie właśnie w dużych aglomeracjach przemysłowych, takich jak huta im. Sendzimira.

Obecnie powszechnie stosowane są trzy testy cytogenetyczne do oceny ryzyka genetycznego związanego z ekspozycją na czynniki mutagenne lub kancerogenne, a mianowicie test aberracji chromosomowych, test wymian siostrzanych chromatyd oraz test mikrojądrowy.

A b e r r a c j e c h r o m o s o m o w e, polegające na złamaniach i pęknięciach chromosomów, najczęściej powstają pod wpływem czynników bezpośrednio uszkadzających strukturę DNA, takich jak promieniowanie jonizujące czy związki promieniotwórcze. Przyczyną mutacji typu chromatydowego zachodzących w fazie S jest także znaczna część chemicznych mutagenów.

W y m i a n a s i o s t r z a n y c h c h r o m a t y d, polegająca na pęknięciu nici DNA w obu chromatydach i wzajemnej wymianie odcinków chromatyd, również zachodzi w fazie S. Najbardziej efektywnie jest indukowana przez substancje tworzące kowalentne addukty z DNA, które zniekształcają helisę DNA, zakłócają metabolizm prekursorów DNA bądź też procesy reparacyjne. Zwiększenie częstości wymian siostrzanych chromatyd zachodzi pod wpływem chemicznych mutagenów, niemniej jednak molekularne podłoże ich powstawania jest jeszcze nieznanne.

M i k r o j ą d r a powstają z fragmentów chromosomów, które nie zostały włączone do jąder potomnych w czasie podziału komórkowego. Przyczyną ich powstawania są zarówno czynniki klastogeniczne, czyli powodujące pęknięcia chromosomów, jak również czynniki uszkadzające wrzeciono kariokinetyczne. Ocena ilości komórek z mikrojądrami, której dokonuje się w interfazie I podziału komórkowego, jest również coraz powszechniej stosowana jako test cytogenetyczny w biomonitoringu [20].

Śród trzech omówionych wyżej testów, do oceny genetycznych zmian u pracowników Kombinatu Metalurgicznego w Krakowie stosowano dwa, a mianowicie test wymian siostrzanych chromatyd i test aberracji chromosomowych. Od każdej z 220 przebadanych osób pobierano krew obwodową, po uprzednio przeprowadzonym wywiadzie na temat przebytych chorób, zwłaszcza wirusowych, naświetleń promieniami rentgena, ewentualnej bezpłodności, wad genetycznych u potomstwa, jak również palenia papierosów i picia alkoholu. Preparaty chromosomowe wykonywane były po hodowli limfocytów. Aberracje chromosomowe oceniano w 150–220 płytkach metafazalnych, a wymiany siostrzanych chromatyd były analizowane w 50 metafazach po zastosowaniu różnicującego barwienia chromosomów. Zmiany w chromosomach oceniano

zgodnie z ustaleniami Międzynarodowej Komisji Zapobiegania Środowiskowym Mutagenom i Kancerogenom (ICPEMC) [3]. Etapy badań przeprowadzonych w latach 1981–1989 przedstawiają się następująco:

1981–1984

Przebadano 53 pracowników z wydziału koksochemii i 21 z innych wydziałów. W grupie „inne wydziały” mieszczą się robotnicy zatrudnieni między innymi jako mechanicy i elektrycy, którzy zgodnie ze swoim zawodem wykonywali pracę w różnych wydziałach kombinatu. Grupę kontrolną stanowiło 16 mężczyzn nowo przyjętych do pracy [16].

1985–1986

Grupę pracowników ekspozowanych stanowiło 30 pracowników z wydziału wielkich pieców, a grupę kontrolną 30 mężczyzn nowo przyjętych do pracy [17].

1986–1989

Pracownicy Katedry Medycyny Pracy i Chorób Zawodowych AM w Krakowie wraz z Przemysłowym Zespołem Opieki Zdrowotnej „Nowa Huta” przeprowadzili kompleksowe badania w tzw. strefie ochronnej kombinatu, bezpośrednio otaczającej ten zakład w promieniu kilku kilometrów, a obejmującej miejscowości: Pleszów, Kościelniki, Wyciążę, Mogiłę, Ruszczę, Przyłasek Rusiecki, Nową Hutę i Luboczę. Badania polegały na pomiarach dwutlenku siarki i pyłów w powietrzu oraz na ocenie stanu zdrowia mieszkańców. Podobne badania przeprowadzono w dwóch kontrolnych punktach, tj. w centrum Krakowa oraz w Tokarni, wsi położonej ok. 40 km na południe od Krakowa [7]. Równoległe z tymi pomiarami, wykonano testy cytogenetyczne u 30 osób zamieszkujących strefę ochronną, 20 osób z centrum Krakowa oraz 20 osób z Tokarni [18].

OMÓWIENIE WYNIKÓW PRZEPROWADZONYCH TESTÓW CYTOGENETYCZNYCH

Wyniki z badań cytogenetycznych wykonanych w ciągu dziewięciu lat (1981–1989) zebrano w tabelach 1–3. W tabelach 1 i 2, dotyczących grup zawodowo ekspozowanych, wszyscy badani zostali podzieleni na grupy w za-

Tabela 1

Aberracje chromosomowe u pracowników różnych wydziałów kombinatu metalurgicznego w Krakowie

Wydział koksochemii		Wydział wielkich pieców		Inne wydziały	
(staż pracy)	% aberracji	(staż pracy)	% aberracji	(staż pracy)	% aberracji
1–10 lat	5,47	10–20 lat	1,07	1–10 lat	5,0
10–20 lat	6,5			10–30 lat	4,6
20–30 lat	7,4				
grupa kontrolna					1,7

Tabela 2

Wymiana siostrzanych chromatyd (SCE) u pracowników różnych wydziałów kombinatu metalurgicznego w Krakowie

Wydział koksochemii		Wydział wielkich pieców		Inne wydziały	
(staż pracy)	\bar{x} SCE/komórkę	(staż pracy)	\bar{x} SCE/komórkę	(staż pracy)	\bar{x} SCE/komórkę
1—10 lat	10,20	10—20 lat	10,41	1—10 lat	8,33
10—20 lat	12,30			10—20 lat	12,00
20—30 lat	15,15			20—30 lat	11,6
grupa kontrolna				7,95	

leżności od stażu pracy. Procent aberracji chromosomowych w każdej z grup jest wysoki, statystycznie istotny w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 1), z wyjątkiem pracowników wydziału wielkich pieców, u których uzyskane wartości są zbliżone do grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy ilością strukturalnych zmian chromosomów a stażem pracy. Poziom wymian siostrzanych chromatyd u pracowników koksochemii (tab. 2) wzrasta natomiast proporcjonalnie do stażu pracy i w każdej z grup jest wyższy w stosunku do grupy kontrolnej. U trzydziestu pracowników wydziału wielkich pieców (grupa była jednolita pod względem wieku i stażu pracy) stwierdzono także statystycznie istotny wzrost poziomu wymian siostrzanych chromatyd, chociaż jest on nieco niższy niż w odpowiedniej grupie z koksochemii. Podobnie przedstawia się poziom wymian siostrzanych chromatyd w grupie „inne wydziały”, gdzie wprawdzie jest on zależny od stażu pracy, ale nie osiąga tak wysokich wartości jak w przypadku pracowników koksochemii.

Podsumowując można powiedzieć, że genotoksyczny wpływ środowiska hut żelaza, a zwłaszcza wydziałów koksochemicznych, został potwierdzony zarówno przez dane z literatury światowej, jak i badania cytogenetyczne przeprowadzone w krakowskim kombinacie.

Tabela 3

Wymiana siostrzanych chromatyd (SCE) i aberracje chromosomowe u mieszkańców strefy ochronnej kombinatu, Krakowa i Tokarni

Grupa	Wymiana siostrzanych chromatyd, \bar{x} SCE/komórkę	Aberracje chromosomowe		
		% przerw	% innych aberracji	
I Strefa ochronna kombinatu	dzieci	10,7	1,74	1,20
	dorośli	10,4	1,14	0,79
II Centrum Krakowa	dzieci	7,4	0,60	0,89
	dorośli	7,9	0,59	0,65
III Tokarnia	dzieci	6,5	0,42	0,55
	dorośli	6,0	0,28	0,50

Interpretacja wyników badań cytogenetycznych przeprowadzonych u mieszkańców strefy ochronnej kombinatu, centrum Krakowa i Tokarni (tab. 3) jest trudna ze względu na złożony charakter tych środowisk. W każdej z omawianych grup oddzielnie analizowano dane dotyczące ludzi dorosłych (wiek ponad 50 lat) i dzieci (7–15 lat).

Mieszkańcy strefy ochronnej to rolnicy, którzy nigdy nie pracowali w przemyśle. W uprawach stosowali środki ochrony roślin i nawozy sztuczne oraz spożywali produkty rolne i hodowlane wytworzone przez siebie.

Grupę mieszkańców Krakowa stanowią emeryci, którzy nigdy nie pracowali w przemyśle ani w rolnictwie i nie byli narażeni na inne środowiskowe zagrożenia poza tymi, które wypływają z faktu zamieszkiwania w Krakowie.

W trzeciej grupie znajdują się mieszkańcy Tokarni, rolnicy, którzy podobnie jak grupa pierwsza stosowali środki ochrony roślin i nawozy sztuczne oraz spożywali wytworzone przez siebie produkty.

Jak wykazują oznaczenia stężeń pyłów i dwutlenku siarki, najwyższe koncentracje tych parametrów uzyskano w Krakowie, średnie w strefie ochronnej, a najniższe w Tokarni [7], podczas gdy najwyższy poziom zmian cytogenetycznych zaobserwowano u mieszkańców strefy ochronnej. Można przypuszczać, że przyczyna tych rozbieżności leży w innych związkach mutagennych emitowanych przez kombinat, np. w węglowodorach aromatycznych rozprzestrzeniających się w najbliższych okolicach. Na uwagę zasługuje fakt, że wiek nie wpływa w sposób istotny na poziom obserwowanych zmian. U dzieci w każdej z grup jest on zbliżony do dorosłych, ponadto w Tokarni poziom tych zmian jest wyjątkowo niski zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Istotnym czynnikiem mającym wpływ na podniesienie wartości liczbowych w stosowanych testach jest palenie papierosów. Dym tytoniowy, zawierający między innymi węglowodory aromatyczne, wykazuje działania genotoksyczne, należy więc do tej grupy czynników, które powodując zmiany w samym DNA, a więc na poziomie molekularnym, w krańcowych przypadkach mogą inicjować proces nowotworowy. Naukowym problemem związanym z paleniem papierosów z punktu widzenia mutagenyzy poświęcono wiele publikacji, a w roku 1989 nawet cały zeszyt *Mutation Research* (Vol. 222 No 2).

Również w omawianych trzech seriach badań uwzględniono w wywiadzie pytanie dotyczące palenia papierosów, ponieważ nawyk ten jest, zwłaszcza w środowiskach robotniczych, powszechny. W pierwszej, znacznej liczbowo grupie dotyczącej pracowników wydziału koksochemii, wszyscy badani byli palący, ponieważ przy powszechności tego zjawiska, selekcja w tym kierunku była łatwiejsza. Można w świetle tych faktów założyć, że w omawianej grupie zaszło zjawisko synergicznego oddziaływania mutagennego związków chemicznych pochodzących z dymu tytoniowego oraz czynników środowiskowych [16].

W pracy dotyczącej grupy ludzi zamieszkujących strefę ochronną kombinatu nieliczne osoby były palaczami i nie zauważono u nich podwyższonego poziomu

wymian siostrzanych chromatyd ani aberracji chromosomowych w stosunku do niepalących [18].

W trzeciej z opracowywanych grup, złożonej z robotników z wydziału wielkich pieców, u palących stwierdzono wyższy poziom wymian siostrzanych chromatyd niż u niepalących, natomiast w grupie kontrolnej stosunki liczbowe przedstawiały się odwrotnie [17]. Należy wyjaśnić, że pomimo iż podkreślano czynnik palenia papierosów w omawianych grupach dotyczących pracowników huty im. Sendzimira, nie był to problem, któremu poświęcono w tych pracach główną uwagę.

W okresie, w którym przeprowadzono opisane badania, w kraju panował jeszcze niekorzystny klimat dla zagadnień ekologicznych i wyniki uzyskane z dotychczasowych badań mają charakter pilotowy. Obecnie planuje się dalsze prace cytogenetyczne w Kombinacie Metalurgicznym z zastosowaniem poszerzonej baterii testów. Konieczne wydaje się również zainteresowanie powyższymi zagadnieniami pracowników z innych dyscyplin (chemików, biochemików, lekarzy). Niezbędne wręcz dla całościowej oceny ryzyka genetycznego związanego ze środowiskiem pracy czy miejscem zamieszkania jest uzyskanie kompleksowych, wiarygodnych oznaczeń chemicznych w powiązaniu z wynikami uzyskanymi z badań cytogenetycznych. Powietrze regionów wysokoupzemysłowionych i wielkomiejskich zawiera bowiem aktywne mutageny, o czym świadczą niezbitnie wyniki kilkuletnich badań prowadzonych w Instytucie Onkologii w Gliwicach [11, 12, 13]. Wykorzystując ekstrakty próbek powietrza pobranego w różnych miejscowościach z regionu Katowic, wykazano ich mutagenną aktywność w testach bakteryjnych, a także podwyższony poziom aberracji chromosomowych w komórkach linii V 79. Wykazano również, że istnieje duże zróżnicowanie tej aktywności nie tylko w zależności od miejsca pobrania materiału, ale także i od pory roku.

Cytowane w artykule wyniki badań nakazują podjęcie jak najpilniejszych działań prewencyjnych mających na celu zmniejszenia ryzyka genetycznego i ochraniającego środowisko.

LITERATURA

1. Bender M. A., Leonard R. C., Ir O. W., Constantino J. P., Redmond C. K. — *Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes from coke oven workers*. *Mutat. Res.* 206: 11–16, 1988.
2. Bryant D. W., McCalla D. R. — *Mutagenicity and lung cancer in a steel foundry environment*. W: *"Mutagenicity New Horizons in Genetic Toxicology"* (J.A. Heddle, red.). Academic Press, New York, London 1982.
3. Carrano A. V., Natarajan A. T. — *Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques*. *Mutat. Res.* 204: 379–406, 1988.
4. Clonfero R., Zordan M., Venier P., Peleologo M., Levis A. G., Cottica D., Pozzoli L., Jongeneelen F. J., Bos R. P., Anzion B. M. — *Biological monitoring of human exposure to coal tar. Urinary excretion of total polycyclic*

- aromatic hydrocarbons, 1-hydroxypyrene and mutagens in psoriatic patients. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61: 363–368, 1989.
5. Forni A., Bertazzi P. A.: *Epidemiology in protection and prevention against environmental mutagens/carcinogens. Examples from occupational medicine.* *Mutat. Res.* 181: 289–297, 1987.
 6. Gibson E. S., Martin R. H., Kockington J. N. — *Lung cancer mortality in a steel foundry.* *J. Occup. Med.* 19: 807–812, 1977.
 7. Kieć E., Gałuszka Z., Kolarzyk E., Jodłowski J. — *Ocena stanu zdrowia mieszkańców strefy ochronnej kombinatu metalurgicznego. I. Częstość występowania niektórych schorzeń.* *Folia Med. Crac.* (in press).
 8. Krótkie A. — *Mutagenicity of expectorate from workers in a coke plant.* *Mutat. Res.* 223: 213–219, 1989.
 9. Méo M. P., Dumenil G., Botta A. H., Laget M., Zabaloueff V., Mathias A. — *Urine mutagenicity of steel workers exposure to coke oven emission.* *Carcinogenesis* 8: 363–367, 1987.
 10. Miner J. K., Rom W. N., Livingston G. K., Lyon J. L. — *Lymphocyte sister chromatid exchange (SCE) frequencies in coke oven workers.* *J. Occup. Med.* 25: 30–33, 1983.
 11. Motykiewicz G., Mańka G., Cimander B., Chorąży M. — *Mutagenic activity in air-borne particulate pollutants at industrial district of Silesia.* *Bull. Pol. Acad. Sci.* 33: 1–6, 1985.
 12. Motykiewicz G., Michalska J., Szeliga J., Cimander B. — *Mutagenic and clastogenic activity of direct-acting components from air pollutants of the silesian industrial region.* *Mutat. Res.* 204: 289–296, 1988.
 13. Motykiewicz G., Szeliga J., Cimander B., Chorąży M. — *Seasonal variations in mutagenic activity of air pollutants at an industrial district of silesia.* *Mutat. Res.* 223: 243–251, 1989.
 14. Phillips D. H., Hemminki K., Alhonen A., Hewer A., Grover P. L. — *Monitoring occupational exposure to carcinogens: detection by ³²P-postlabelling of aromatic DNA adducts in white blood cells from iron foundry workers.* *Mutat. Res.* 204: 531–541, 1988.
 15. Recio L., Enoch H. G., Hannan M. A., Hill R. H. — *Application of urine mutagenicity to monitor coal liquefaction workers.* *Mutat. Res.* 136: 201–207, 1984.
 16. Rudek Z. — *Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in workers of a metallurgical plant.* *Folia Biol. (Kraków)*, 33: 123–132, 1985.
 17. Rudek Z. — *Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in workers of the blast furnace division of a metallurgical plant.* *Folia Biol. (Kraków)*, 36: 203–212, 1988.
 18. Rudek Z. — *Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in the inhabitants of an area surrounding a large metallurgical plant.* *Folia Biol. (Kraków)*, 38: 75–81, 1990.
 19. Savela K., Hemminki K., Hewer A., Phillips D. H., Putman K. L., Randerath K., — *Interlaboratory comparison of the ³²P-postlabelling assay for aromatic DNA adducts in white blood cells of iron foundry workers.* *Mutat. Res.* 224: 485–492, 1989.
 20. Sorsa M.: *Monitoring of sister chromatid exchange and micronuclei as biological endpoints*, Reprinted from: *Monitoring human exposure to carcinogenic and mutagenic agents* (A. Berlin, M. Draper, K. Hemminki, H. Vainio eds.) Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1984.
 21. Sorsa M., Yager J. W.: *Cytogenetic surveillance of occupational exposures, Cytogenetics*, (G. Obe, A. Basler red.) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1987.