

CYTOGENETICKÉ METODY A OCHRANA ZDRAVÍ – ZKUŠENOSTI LABORATORNÍHO PRACOVNÍKA

CYTOGENETIC METHODS AND OCCUPATIONAL HEALTH PROTECTION – A LABORATORY WORKER'S EXPERIENCE

JAROMÍRA KŮSOVÁ

Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

SOUHRN

Cytogenetické metody, především pak cytogenetická analýza periferních lymfocytů, jsou používány u nás i ve světě již řadu let k monitorování především profesionální expozice genotoxickým faktorům prostředí. Vzhledem k odtažitosti problematiky genetické toxikologie pro odbornou veřejnost působící v ochraně a podpoře zdraví, přibližuje článek jednak některé poznatky z tohoto oboru, jednak vybrané zkušenosti a výstupy v souvislosti s poskytováním tzv. konvenční cytogenetické analýzy periferních lymfocytů v rámci hygienického zdravotního dozoru při ochraně zdraví pracovníků exponovaných mutagenům a karcinogenům v Moravskoslezském kraji. Právě biologická detekce výsledného genotoxického účinku celé komplexní směsi látek, vyskytující se v reálném prostředí, může přispět na tomto poli k efektivnější ochranné intervenci.

Klíčová slova: genetická toxikologie, chromosomální aberace, ochrana zdraví při práci

SUMMARY

Cytogenetic methods including cytogenetic analysis of chromosomal aberrations of peripheral lymphocytes have been using in monitoring of largely occupational exposure to genotoxic factors in Czech Republic and other countries for many years. In view of the fact that problems of genetic toxicology are quite remote for the health protection experts, the article submits some scientific knowledge from the discipline of genetic toxicology and selected experience and outputs in context with using of the “conventional cytogenetic analysis of chromosomal aberrations in human lymphocytes” in connection with the health safety of people, working at Moravskoslezsky region, professionally exposed to mutagens and carcinogens. Biological identification of the resulting genotoxic effect could develop more effective beneficial intervention into this safety.

Key words: genetic toxicology, chromosomal aberrations, occupational health protection

Úvod

Cytogenetické metody, především pak cytogenetická analýza periferních lymfocytů (CAPL), jsou používány u nás i ve světě již řadu let k monitorování především profesionální expozice genotoxickým faktorům prostředí. Informovanost pracovníků ochrany a podpory zdraví o významu a použití této metody částečně zaostává za současnými poznatky v oboru genetická toxikologie. Z tohoto důvodu předkládám ve svém sdělení odborné veřejnosti, působící v ochraně a podpoře zdraví, vybrané poznatky z oboru genetická toxikologie a některé zkušenosti související s poskytováním jmenovaného vyšetření z pohledu laboratorního pracovníka zdravotního ústavu Moravskoslezského kraje (MSK).

Poznatky z oboru genetická toxikologie

Obor genetická toxikologie se zabývá (mimo jiné) biologickým monitorováním genotoxických (modifi-

kujících genetický materiál) faktorů prostředí. V reálném prostředí se ve skutečnosti nevyskytují jednotlivé látky odděleně, nýbrž ve směsi. Jako komplexní směs taky do organismu vstupují. Díky složitým biologickým pochodům, vzájemně se ovlivňujícím, nelze očekávat, že výsledný biologický účinek (zvláště pak účinek multifaktoriálního charakteru, jako je efekt genotoxický nebo imunotoxický) bude důsledkem pouze úrovně té jedné látky, která je právě objektem pozornosti (např. mutagen, genotoxin). Na výsledném biologickém efektu genotoxickém není vyloučen ani podíl látek/faktorů, které za genotoxické v současnosti pokládány nejsou (5).

O to cennější jsou výsledky působení reálných komplexních směsí, zjištěné u exponovaného subjektu *in vivo* na úrovni detekovatelné biologické změny (8). Takovéto změny patří mezi tzv. biologické markery (v genetické toxikologii biomarkery expozice a časného biologického účinku). Hodnota biomarkery je reverzibilním indikátorem zatížení organismu genotoxickými faktory prostředí (1) v jeho reálné „podobě“ a upozorňuje na nutnost preventivních

opatření dříve, než dojde k nenapravitelným změnám karcinogenního procesu.

Odborníci z oboru genetické toxikologie zpracovali a publikovali epidemiologické hodnocení (celo)evropských kohort, z nichž v souvislosti s hodnocením rizika vzniku multifaktoriálně podmíněného neinfekčního onemocnění člověka, jako je zhoubný nádor, vyplývá:

- přednost výstupu biologického monitorování ve srovnání se zjišťováním úrovně vnější expozice látky (1);
- asociace mezi vysokou úrovní biomarkeru a vyšší pravděpodobností vzniku nádorového onemocnění (2, 11, 15, 19).

Pro svůj potenciál v predikci rizika vzniku nádorového onemocnění byly v odborné literatuře potvrzeny především dva genetické biomarkery: detekce a kvantifikace chromosomálních aberací a přítomnost mikrojader v lidských periferních lymfocytech (3). Jedná se o metody, které jsou známy pod pojmem cytogenetická analýza periferních lymfocytů (podstatou je zjišťování získaných chromosomálních aberací) a mikronukleus test (hodnotí mikrojadra). Frekvence chromosomálních aberací byla v r. 2004 potvrzena jako jediný mezinárodně uznávaný biomarker konkrétně prokazující asociaci se sumárním karcinogenním rizikem (6).

Metoda CAPL má v naší bývalé hygienické praxi dlouholetou tradici. Profesionální expozice znamená, že na lidský organismus působí sledovaný rizikový faktor (v komplexní směsi s dalšími faktory) kontinuálně, tedy každou pracovní směnu. Proto byla metoda využívána přednostně při expozicích tohoto typu (s možností intervence, zavedení opatření).

Jako regulační nástroj ke zvýšení bezpečnosti práce v riziku mutagenních a karcinogenních faktorů bylo vyšetření zavedeno v severských zemích Evropy (6), o málo později, od 70. let minulého století, pak v tehdejší Československu (16, 20, 21). Široké využití CAPL v ČR bylo umožněno díky standardizaci metody (9, 14) a vzhledem k neutuchajícím aktivitám našich odborníků vzniklo množství validních výsledků, které umožnily určit posléze v České republice i některé referenční hodnoty, vztahující se k této konkrétní metodice. [Např. spontánní úroveň aberací pro profesionálně neexponovanou českou dospělou populaci (17, 12); úroveň aberací pro děti (10); kritéria pro hodnocení skupin populačních a profesionálně exponovaných (12, 14).]

Systematický dohled s využitím této metody nad vybranými skupinami pracovníků se v letech 1987 až 2005 uskutečňoval rovněž v bývalé Jugoslávii (posléze v Chorvatsku). Pro zajímavost – byly sledovány rizikové faktory jako ethylenoxid, formaldehyd, vinylchlorid, benzen, výroba tabákových produktů, cytostatika, ale např. i pro riziko spojené s fungováním jaderné elektrárny, riziko spojené s radiografií a radiologií (4). Jsou publikovány i výsledky použití CAPL v dalších státech – v Maďarsku (18), Polsku, Itálii, USA aj.

**Vyšetření CAPL, uskutečňovaná v MSK
v posledních několika letech, a některé naše
zkušenosti**

Moravskoslezský kraj je stále regionem s vysokým

zastoupením tzv. těžkého průmyslu. Na konci roku 2007 měl nejvyšší absolutní i relativní počet osob, jejichž práce byla evidována v rizikových kategoriích 2R, 3 a 4 (7). Vedle pracovišť s nejméně frekventovanějšími rizikovými faktory (fyzikálními) existují zde rovněž pracoviště s rizikem působení mutagenů a karcinogenů.

Pokud je u zaměstnanců vybraných provozů s tímto rizikem (vybraných orgánem ochrany veřejného zdraví v rámci kategorizace prací) pravidelně sledována úroveň popsání biomarkeru, je vyšetření CAPL nejčastěji poskytováno laboratorní složkou zdravotního ústavu plynule v průběhu celého kalendářního roku a počet vyšetřených osob závisí na požadavcích zákazníků, v tomto případě především lékařů závodní preventivní péče a zaměstnavatelů.

Z tohoto důvodu jsou jednotlivé výsledky interpretovány ve formě individuálního hodnocení pro pracovníka s tím, že individuální hodnoty do 5 % AB.B., nejsou-li při profesionální expozici zjišťovány opakovaně, nejsou považovány za zvýšené (12).

V rámci **individuálního hodnocení** CAPL lze kromě standardního nálezu úrovně chromosomálních aberací odhalit i jiné, neočekávané, individuální změny. V posledních několika letech jsme např. ve třech případech zjistili u vyšetřované dospělé osoby, že se u ní počet chromosomů ve všech buňkách liší od běžného (jiný než 46, XY nebo 46, XX), což bylo lékařem preventivní péče sděleno jako vedlejší nález s upozorněním na možnost vyšetření u klinického genetika, poslouží-li takové vyšetření k řešení eventuálních zdravotních problémů pacienta. Přímou v naší praxi jsme se setkali s případem, kdy sledovaný pacient vykazoval opakovaně zvýšené chromosomální aberace, a posléze u něj byla indikována onkologická léčba.

Metoda byla využívána především ve svých začátcích (nebyly k dispozici výsledky, na jejichž základě vznikly výše uvedené závěry) jako skupinový ukazatel expozice karcinogenům u profesionální expozice ve srovnání se skupinou kontrolní. I nadále je používána jako test skupinový se specifickým způsobem interpretace: **Skupinové hodnocení** pro pracoviště, na němž jsou pracovníci vystaveni působení genotoxickým faktorům, dává obraz o tom, zda se sledovaná skupina ve zmíněném biomarkeru liší/neliší od profesionálně neexponované české dospělé populace. Z tohoto hlediska se skupiny, jejichž průměrné procento aberantních buněk (% AB.B. = výsledek vyšetření CAPL) leží v intervalu nula až dvě procenta, pokládají za skupinu s biologicky neefektivní expozicí genotoxickým látkám (na úrovni dospělé profesionálně neexponované populace); skupina s průměrnou hodnotou mezi dvěma až čtyřmi procenty aberantních buněk jako skupina se zvýšenou expozicí genotoxickým látkám, a skupina, jejíž průměrné procento aberantních buněk je vyšší než čtyři, za skupinu s vysokou expozicí genotoxickým faktorům, u níž by mělo být prvořadým úkolem účinné snížení zmíněné expozice pro celou skupinu (12).

Individuální výsledky CAPL v MSK, získané na příslušném pracovišti, byly podkladem pro toto skupinové hodnocení (pomocí programu Stata v. 8; pro hodnocení významnosti rozdílů v hodnotách % AB.B. byl použit neparametrický Mannův-Whitněv test na hladině významnosti 5 %) za každý kalendářní

rok v letech 2005 až 2007 pro následující pracoviště a rizikové faktory:

- pracoviště Fakultní nemocnice v Ostravě (FN, před r. 2007 FNŠP) – cytostatika;
- tři ostravské koksozny (koksozny Šverma a Svoboda = koksozny OKD; koksozna ArcelorMittal, dříve Mittal, dříve Nová Huť – NH) – polycyklické aromatické uhlovodíky v souvislosti s koksárenskou výrobou;
- výroba akumulátorových hmot – expozice sloučeninám niklu a kadmia;
- laminování – styren;
- expozice benzenu v chemické výrobě.

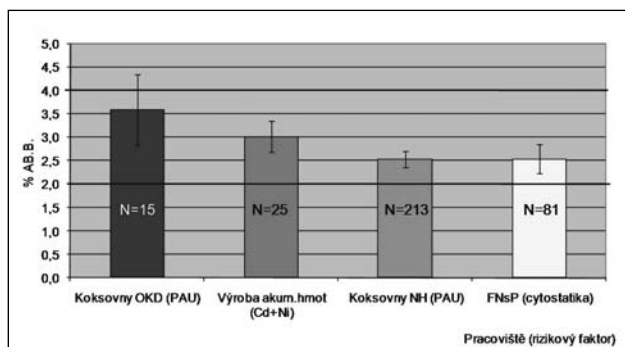
Máme rovněž k dispozici další výsledky skupinového hodnocení pro některá pracoviště z let dřívějších.

Jaké jsou obecné výstupy ze statistického vyhodnocování skupin a našich několikaletých zkušeností?

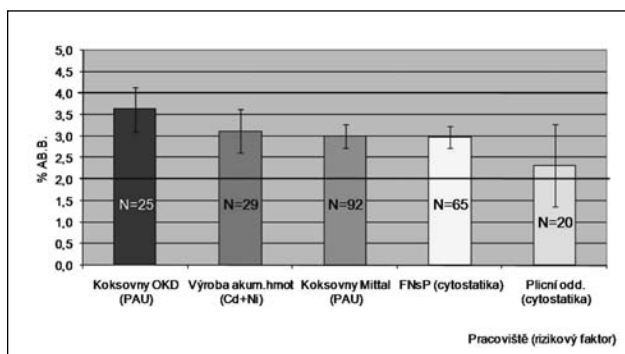
Skupinové hodnocení pracovišť (obr. 1–4) potvrzuje, že všechny skupiny sledované v posledních letech patří mezi *skupiny se zvýšenou expozicí genotoxickým látkám* ve srovnání s profesionálně neexponovanou populací ČR, nikoli do skupiny s vysokou expozicí, jak tomu v 80. letech minulého století u některých profesionálních expozic bývalo. Např. hladina chromosomálních aberací u skupiny pracovníků exponovaných při zplyňování hnědého uhlí či při zpracování dehtu se pohybovala kolem 5 % AB.B. (14), u skupiny 30 pracovníků dnes již neexistující koksozny byla v r. 1987 skupinová hodnota 5,97 % AB.B. (vlastní nepublikované výsledky).

Individuální hodnoty do dvou procent AB.B. jsou pokládány za úroveň spontánní neboli pozadí. Na základě údajů získaných pro profesionálně neexponovanou dospělou populaci v ČR v Systému monitorování zdravotního stavu ve vztahu k prostředí bylo možno upřesnit tuto hodnotu pro uvedené období 2005–2007 na 1,7 % AB.B. (12). Znamená to, že maximum jedinců ve skupině profesionálně neexponovaných osob by mělo být nositeli hodnot kolem 1,7 % AB.B. Je-li maximum osob ve skupině nositeli vyšší hodnoty, svědčí to o odklonu od spontánní úrovně aberací (čím vyšší hodnota aberací pro maximum osob, tím větší odklon). Toto *rozložení množství osob ve sledované skupině v závislosti na zjištěné hodnotě chromosomálních aberací* ukazuje, že některé sledované profesionálně exponované skupiny se v posledním období přibližují ukazatelům dospělé české populace profesionálně neexponované. Z obr. 5 je patrné, že v roce 2007 maximum zaměstnanců koksoven Svoboda a Šverma (koksozny OKD) vykazuje hodnotu kolem 2 % AB.B., zatímco v roce 2004 to bylo kolem 5 procent. Při expozici cytostatikům ve zdravotnictví (obr. 6) je v souboru v roce 2005, 2006 i 2007 maximum osob s hodnotami chromosomálních aberací stále kolem 3 procent. V souvislosti s tímto výsledkem zmiňuji i závěry výstupu z REGEXu (registru profesionálních expozic karcinogenům v ČR) za rok 2006, z nichž vyjímám: „Existují profese, kde je riziko výskytu zhoubných novotvarů vyšší než v jiných skupinách, např. u osob profesionálně exponovaných cytostatikům.“ (13)

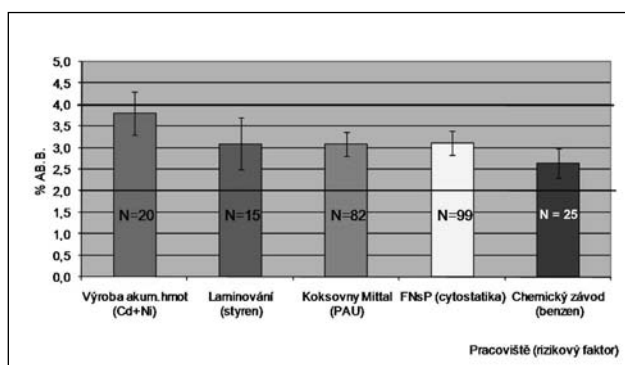
Další zkušeností, kterou jsme v souvislosti s prováděním vyšetření učinili, je následující zjištění: Nelze vyloučit psychologický dopad vyšetření CAPL, jehož očekávané provedení může pracovníka *motivovat*



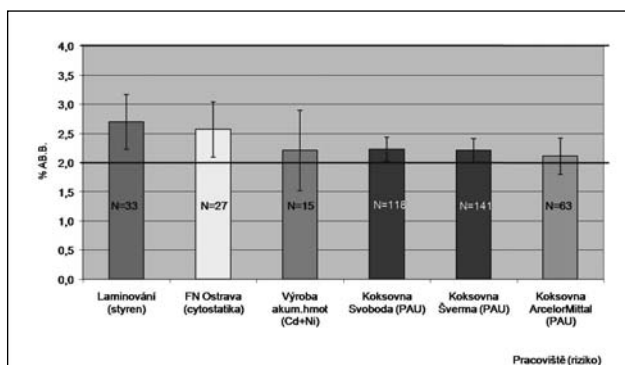
Obr. 1: Skupinové hodnocení C.APL v r. 2004 pro jednotlivá pracoviště; N = počet vyšetřených osob, chybové úsečky vyznačují 95% konfidenční interval.



Obr. 2: Skupinové hodnocení C.APL v r. 2005 pro jednotlivá pracoviště; N = počet vyšetřených osob, chybové úsečky vyznačují 95% konfidenční interval.

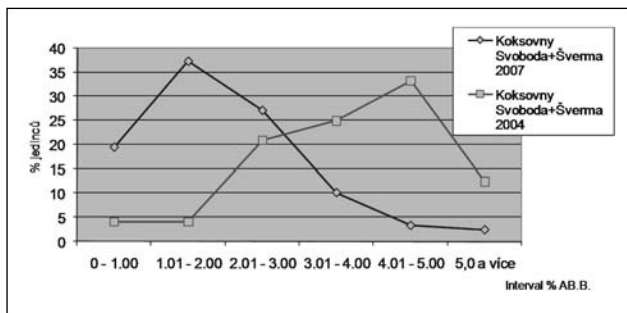


Obr. 3: Skupinové hodnocení C.APL v r. 2006 pro jednotlivá pracoviště; N = počet vyšetřených osob, chybové úsečky vyznačují 95% konfidenční interval.

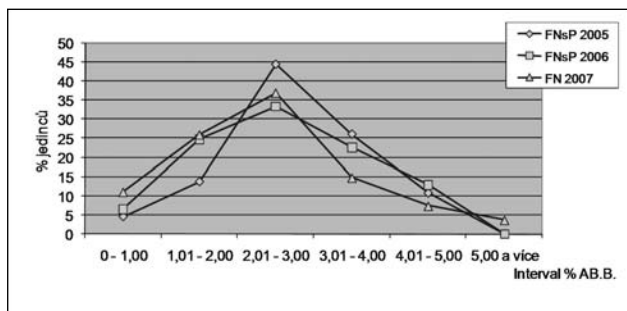


Obr. 4: Skupinové hodnocení C.APL v r. 2007 pro jednotlivá pracoviště; N = počet vyšetřených osob, chybové úsečky vyznačují 95% konfidenční interval.

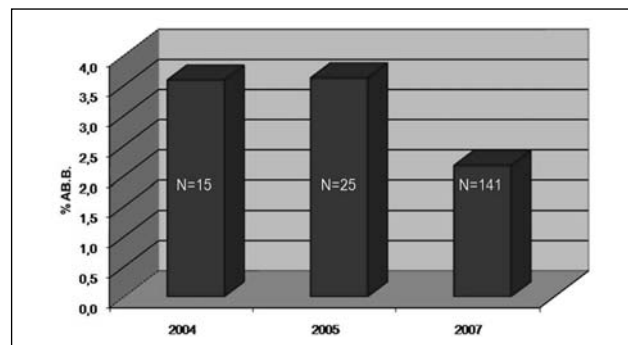
ke přesnějšímu dodržování technologické kázně. Obzvláště je-li si vědom, že ani on, ani zaměstnavatel nemůže výsledek v den odběru výrazně ovlivnit, protože vyšetření zachycuje expoziční události za cca poslední tři měsíce. Ve prospěch uvedeného postřehu svědčí např. zlepšování skupinových ukazatelů poté, co bylo na některých pracovištích s uvedeným vyšetřením započato (obr. 7, 8).



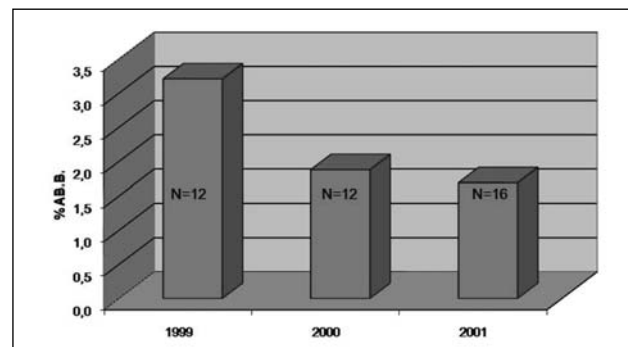
Obr. 5: Rozložení množství osob ve skupině s konkrétní hodnotou % AB.B. pro koksovny OKD v r. 2004 a 2007 (podrobnosti v textu).



Obr. 6: Rozložení množství osob ve skupině s konkrétní hodnotou % AB.B. pro pracoviště fakultní nemocnice s expozicí cytostatikům v letech 2005 až 2007 (podrobnosti v textu).



Obr. 7: Roční trendy skupinových hodnot v uvedených letech pro koksovny OKD.



Obr. 8: Roční trendy skupinových hodnot v uvedených letech při expozici niklu.

Tab. 1: Přehled výsledků pro jednotlivé roky a rizikový faktor cytostatika. (Pokud byl zjištěn v některém ukazateli signifikantní rozdíl, je v tabulce označen *, *.)

FN Ostrava	Počet vyšetření	Průměrný věk	Prům. doba expozice	Průměrná % AB.B.	Zlomy/buňku	Kuřáci	(% AB.B.)	Nekuřáci	(% AB.B.)
R. 2005	65	41,6	9,3	2,99	0,034	24%	3,36*	76%	2,80*
R. 2006	99	43,5	11,7	3,12	0,036	25%	3,52*	75%	2,97*
R. 2007	27	42,4	11,0	2,57	0,030	26%	2,93	74%	2,44

Tab. 2: Přehled výsledků pro jednotlivé roky a rizikový faktor koksárenská výroba v Koksovňě ArcelorMittal. (Pokud byl zjištěn v některém ukazateli signifikantní rozdíl, je v tabulce označen *.)

Arcelor Mittal	Počet vyšetření	Průměrný věk	Prům. doba expozice	Průměrná % AB.B.	Zlomy/buňku	Kuřáci	(% AB.B.)	Nekuřáci	(% AB.B.)
R. 2005	91	45,5	19,2	3,04	0,033	44%	2,91	56%	3,06
R. 2006	82	44,8	17,9	3,09	0,035	43%	2,90	57%	3,11
R. 2007	63	46,0	20,9	2,11	0,024	39%	2,52*	61%	1,85*

Při diskusi o spolupodílu profesionální expozice a faktorů životního stylu na vzniku sledovaných chromosomálních aberací, je často uváděn zejména *význam kouření*. Pro největší profesionálně exponované skupiny (FN Ostrava – cytostatika a koksovna ArcelorMittal – PAU) bylo proto pro období 2005 až 2007 provedeno podrobnější sledování výsledků CAPL u kuřáků a osob prohlašujících se za nekuřáky. Poměrné zastoupení kuřáků a nekuřáků ve skupině zdravotníků 1:3 zůstává v období 2005–2007 zachováno, zatímco mezi pracovníky výroby koxu dochází k postupnému mírnému nárůstu skupiny nekuřáků. Lze spekulovat, že by pracovníci mohli být motivováni k nekouření mimo jiné obavou ze zhoršení zdravotního stavu, který by mohl mít za následek ztrátu zaměstnání. Signifikantní rozdíly mezi profesionálně exponovanými kuřáky a nekuřáky ve sledovaném biomarkeru nebyly ani tentokrát prokázány ve všech případech (tab. 1, 2).

Závěr

Závěrem je možno říci, že jak technologická opatření ze strany zaměstnavatelů, tak i dozor ze strany orgánů ochrany veřejného zdraví přispívají svou nezpochybnitelnou měrou ke zlepšování ukazatele časného biologického účinku genotoxických látek u profesionálních expozic v MŠK.

Zákon o veřejném zdraví definuje ochranu veřejného zdraví jako souhrn činností a opatření k vytváření zdravých pracovních podmínek a zabránění ohrožení zdraví v souvislosti s vykonávanou prací. Směrnice Rady 90/394 /ES o ochraně zaměstnanců před riziky spojenými s expozicí karcinogenům při práci doporučuje „přijmout v souladu s vnitrostátními předpisy a zvyklostmi opatření pro zajištění odpovídajících lékařských prohlídek zaměstnanců“ (článek 14, oddíl III). Sledování zaměstnanců by měla zahrnovat v souladu s Přílohou II téže směrnice vedle pracov-

ních a zdravotních záznamů rovněž „je-li to vhodné, biologické sledování a zjišťování reverzibilních účinků v raném stadiu“. Směrnice Rady 98/24/ES o bezpečnosti a ochraně zdraví zaměstnanců před riziky spojenými s chemickými činiteli používanými při práci pak definuje v článku 2, písmeni e) jako „biologickou limitní hodnotu“ nejen limit koncentrace metabolitu činitele v odpovídajícím biologickém materiálu, ale rovněž limit indikátoru zatížení. Proto by neměl být význam této cytogenetické metody pro odhad sumárního karcinogenního rizika při prevenci nepříznivých důsledků expozice látkám s afinitou ke genetickému materiálu člověka opomíjen.

LITERATURA

1. Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, et al. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in human. *Mutat Res.* 2000 Aug;463(2):111-72.
2. Bonassi S, Norpa H, Ceppi M, Strömberg U, Vermeulen R, et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer. Results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis.* 2008 Jun;29(6):1178-83.
3. Sarraf A, Wiegand HJ, Knudsen LE, Kyrtopoulos SA, Šrám RJ, Vrijhof H. Editorial. Biomarkers in children and adults - introduction and overview. *Toxicol Lett.* 2007 Jul 30;172(1-2):1-3.
4. Fučić A, Znaor A, Strnad M, van der Hel O, Aleksandrov A, Miskov S, et al. Chromosome damage and cancer risk in the workplace: The example of cytogenetic surveillance in Croatia. *Toxicol Lett.* 2007 Jul 30;172(1-2):4-11.
5. Garry S, Nesslany F, Aliouat E, Haguenoer JM, Marzin D. Hematite (Fe₂O₃) enhances benzo[a]pyrene genotoxicity in endotracheally treated rat, as determined by Comet Assay. *Mutat Res.* 2003 Jul 8;538(1-2):19-29.
6. Hagmar L, Strömberg U, Bonassi S, Hansteen IL, Knudsen LE, Lindholm C, et al. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italic cohorts. *Cancer Res.* 2004 Mar 15;64(6):2258-63.
7. Kučera I, Hlaváč P. Kategorizace prací ve vazbě na profesionální onemocnění hlášená v r. 2007. *Čes Prac Lék.* 2008;9(2-3):81-6.
8. Kůsová J. Proč využívat cytogenetickou analýzu periferních lymfocytů jako test expozice a časných biologických účinků genotoxických látek v pracovním prostředí. *Čes Prac Lék.* 2007;8(3):142-5.
9. Metody biologického monitorování genotoxických účinků faktorů prostředí – standardní metodika. AHEM. 1989;Příl. 20:1-56.
10. Merlo DF, Ceppi M, Stagi E, Bocchini V, Sram RJ, Rössner P. Baseline chromosome aberrations in children. *Toxicol Lett.* 2007 Jul 30;172(1-2):60-7.
11. Norppa H, Bonassi S, Hansteen IL, Hagmar L, Strömberg U, Rössner P, et al. Chromosomal aberrations and SCEs as a biomarker of cancer risk. *Mutat Res.* 2006 Aug 30;600(1-2):37-45.
12. Očadlíková D, Bavorová H, Šmíd J. Cytogenetická analýza periferních lymfocytů. Aktualizace platné standardní metodiky. AHEM [online]. 2007 [cit. 2008-10-22];(1). Dostupný z: http://www.szu.cz/uploads/documents/knihovna_SVI/pdf/2007/full_2007_01.pdf.
13. Státní zdravotní ústav [online]. REGEX – závěrečná zpráva 2006 [cit. 2008-10-22]. Dostupný z: http://www.szu.cz/uploads/documents/cpl/REGEX/zaver_zprava_06.pdf
14. Rössner P, Bavorová H, Očadlíková D. Metody biologického monitorování genotoxických účinků faktorů prostředí: cytogenetická analýza periferních lymfocytů. AHEM. 2000; 5:1-33.
15. Rössner P, Boffeta P, Ceppi M, Bonassi S, Smerhovský Z, Landa K, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer. *Environ Health Perspect.* 2005 May;113(5):517-20.
16. Rössner P, Černá M, Bavorová H, Pastorková A, Očadlíková D. Monitoring of human exposure to occupational genotoxics. *Cent Eur J Public Health.* 1995 Nov;3(4):219-23.
17. Rössner P, Šrám RJ, Bavorová H, Očadlíková D, Černá M, Švandová E. Spontaneous level of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of control individuals of the Czech Republic population. *Toxicol Lett.* 1998 Aug; 96-97:137-42.
18. Szendi K, Murányi E, Gerencsér G, Varga C. Biomarkers studies in ionizing radiation and cytostatic exposure. *Cent Eur J Public Health.* 2007 Nov;15 Suppl:S17.
19. Šmerhovský Z, Landa K, Rössner P, Brabec M, Zudova Z, Hola N, et al. Risk of cancer in an occupationally-exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations. *Environ Health Perspect.* 2001 Jan;109(1):41-5.
20. Šrám RJ, Rössner P, Šmerhovský Z. Cytogenetic analysis and occupational health in the Czech Republic. *Mutat Res.* 2004 Jan;566(1):21-48.
21. Sram RJ, Rössner P. Cytogenetic analysis and occupational health. In: Obe G, Vijayalaxmi, editors. Chromosomal alterations: methods, results and importance in human health. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2007. p. 323-37.
22. Sram RJ, Rössner P, Beskid O, Bavorova H, Ocadlikova D, Solansky I, et al. Chromosomal aberration frequencies determined by conventional methods: Parallel increases over time in the region of petrochemical industry and throughout the Czech Republic. *Chem Biol Interact.* 2007 Mar 20;166(1-3):239-44.

*Došlo do redakce: 4. 12. 2008
Přijato k tisku: 5. 6. 2009*

*RNDr. Jaromíra Kůsová
ZÚ se sídlem v Ostravě
Oddělení genetické toxikologie
Partýzánské nám. 7
702 00 Ostrava
E-mail: jaromira.kusova@zuova.cz*