

585 (a)

Translation of paper in Genetika, Vol. 9, No. 4, pp. 115-120, 1973.

CYTOGENETIC EFFECT OF INORGANIC FLUORINE COMPOUNDS ON HUMAN AND ANIMAL CELLS
IN VIVO AND IN VITRO

S.I. Voroshilin, E.G. Plotko, E.Z. Gatiyatullina and E.A. Glikova

Research Institute of Labour Hygiene and Professional Diseases, Ministry
of Public Health of the RSFSR, Sverdlovsk.

Russian Soviet Federated
Socialist Republic

Introduction

One of the most important medico genetic problems is the study of the possible mutagenic changes of chemical substances to whose influence man is subject as a result of his industrial activity and in his everyday life. Among the compounds which have an unfavourable effect on man one must include inorganic compounds of fluorine. The surplus entry of these into the organism leads to the accumulation of considerable quantities of fluorine, predominantly in the bone tissues. As a result of this there develops progressively a disease - fluorosis(1, 2). The high toxicity of fluorine is explained principally by the fact that ions of fluorine are inhibitors of metal-ferments (3 - 6). At the present time data have appeared showing that inorganic compounds of fluorine are capable of producing an ^{muta}intergenetic effect as well as a toxicity. It is established that the effect of hydrogen fluoride (HF) in vivo on shoots of maize and tomatoes caused an increase in the frequency of change to the mitotic and meiotic chromosomes (7) and its action on the males of drosophila leads to an increase in the frequency of recessive lethal mutations (8). These results permit one to suggest that fluoride compounds can have a mutagenic effect also on man. Since the data on the mutagenic activity of fluorine compounds from higher animals and man is lacking, research was carried out by us of this cytogenetic effect of inorganic compounds of fluorine on the cells of the bone marrow of rats and the testes of mice in vivo and on the leucocytes of man in a culture tissue. We studied the mutagenic influence of hydrogen fluoride and cryolite - compounds of this met in the air of industrial premises. Since these compounds enter the organism mainly through the respiratory organs we used the inhalation method to introduce them in our experiments.

Materials and Methods

Experiments were performed on albino rats and albino mice previously exposed during certain intervals of time (2 or 5 months) to inhalation of fluor compounds 6 hours/day, 6 days/week. Mixture of gases was prepared in the special chambers equipped with the specific systems that allowed fine adjusting of concentrations during all the time of experiments. The effects of Fluorine hydrogen were examined in concentration: HF(0.1 mg/m³) cryolite (0.5, 1.0, 3.0 mg/m³) as well as the effects of their mixtures in different proportions (HF + Cr 0.5 + 0.05 mg/m³; 0.5 + 0.35 mg/m³).

Chromosomal investigation in mitotic cells was performed in the bone marrow cells of albino rats after 5 months treatment with the mentioned mixtures. In each experimental situation (concentration of gases or mixtures) 4-7 animals were killed and analyses were performed on at least 240-511 cells. Harvesting of cells was done according to the method of Tjio and Whang (1962) while staining was done in eosinic-blue (?). Meiotic chromosomes were examined in the cells of white mice testes after previous 2 months treatment. Harvesting of cells was done according to the method of E.P. Evans (1964) and in each variant 7 mice were killed and 700 cells were observed with the aim of revealing the quadrivalents or hexivalents, conditioned by translocations.

Human leucocyte ^{culture} was performed on the blood obtained from healthy male donors (age 22-27 years). Cultivation and harvesting was performed by the method described by Moorhead (1960). The mutagenic action of NaF selected for its high solubility in biological media with rN combined with cell cultivation was studied. Cultures were treated with NaF during 2 hours (controls were treated with the same volume of NaCl solution - Physiological solution). After 2 hours medium was decanted and new volume of fresh medium was added. Fixation of cells was done in 66th hour from the beginning of the experiment, because previous experiments with NaF showed that after longer time than 66 hours there is no

mitoses on the slides. Four variations were stained up and in each one at least 530-600 cells were analysed, from the point of chromatid and chromosomal aberrations, hyperdiploids and chromosome "sticking".

In the statistical treatment of the results the students criterion, criterion χ^2 and confidence intervals were calculated by using the Fisher transformation $q = \arcsin \sqrt{x_i/j}$, since the values being compared (the frequency of change (x_i) were changed close to zero (13, 14).

The level of significance $p = 0.05$

Experimental Part

The effect of compounds of fluorine on the bone marrow of cells. In two experiments we studied the effect of all the above material concentrations of hydrogen fluoride, cryolite, and their mixtures. The results of the investigations are presented in table 1, from which it can be seen that in the conditions of a five-monthly treatment a statistically reliable value for the frequency of damage to the cells^{were} noted only with the action of the maximum of the concentrations of cryolite studied (0.3 mg/m^3) and of a mixture of 0.5 mg/m^3 of cryolite with 0.35 mg/m^3 of H.F. The percentage of damaged cells here come to 6.5 and 5.09% respectively (in the control - 1.4%). At the same time one should note that in all the other variants where animals were subjected to the inhalation influence of fluorine compounds one observed a tendency to an increase in the percentage of damaged cells and it was greater with a higher concentration of the compounds studied.

Experimental Results

Results obtained during mentioned experiments are presented on the following tables - effect of F-compounds on mitotic chromosomes.

TABLE 1: Percentage of cells with chromosomal aberrations in bone marrow cells of rats exposed to chronic inhalation of F-compounds.

Controls		HF	Cryolite			Cryolite + HF		
Exp. 1	Exp. 2	0.1 mg/m ³	0.5 1 mg	1.0 2 mg	3.0 6 mg 8 mg	0.5 + 0.05	0.5 + 0.35 1 mg 3 mg	
Exp. 1	1.4 (0.3; 3.28)	-	-	1.5 (0.38; 3.55)	2.4 (0.9; 4.6)	6.5 (4.06; 9.48)	-	5.9 (3.64;8.67)
Exp. 2	-	1.17 (0.42; 2.3)	2.14 (0.84; 3.98)	-	-	-	1.96 (0.95; 3.36)	-
No. of cells	242	511	322	256	261	317	511	334
P	-	-	>0.2	>0.8	>0.2	<0.002	>0.2	<0.01

* in the brackets are shown the limits of the corresponding 95% confidence interval

** The differences are trustworthy by comparison with the control.

TABLE 2: Percentage of cells with different kinds (types) of chromosomal aberrations in rats exposed to chronic inhalation of F compounds.

	No. of Exp.	Controls	HF 0.1 mg/m ³	Cryolite		Cryolite + HF		
				0.5	1.0	3.0	0.5+0.05	0.5+0.35
Chromatid aberrations	I	1.24 (0.25; 3.05)	-	1.17 (0.22; 2.85)	1.52 (0.4; 3.35)	5.68 (3.4; 8.48)	-	5.09 (3.0;7.7)
	II	0.11 (0; 0.058)	0.30 (0; 1.14)	-	-	-	-	-
Chromosome aberrations	I	0.41 (0.001; 1.62)	-	-	0.38 (0.002; 1.48)	1.89 (0.69; 3.68)	-	0.60 (0.06; 1.7)
	II	-	-	-	-	-	0.35 (0.02; 1.05)	-
Tetraploid cells	I	-	0.39 (0.03; 1.51)	0.39 (0.003; 1.51)	0.38 (0.002; 1.48)	0.31 (0.001; 1.21)	-	-
	II	0.95 (0.29; 1.95)	1.80 (0.64; 3.54)	-	-	-	1.76 (0.8; 3.08)	-

* in the brackets are shown the limits of the corresponding 95% confidence interval

** The differences are trustworthy by comparison with the control.

In table 2 are presented the data according to the frequency of cells with different types of damage to the chromosomes in the experiments on a four-monthly treatment with compounds of fluorine we observed a statistically reliable value only of aberrations of a chromatid type which with a dose of cryolite of 3.0 mg/m³ and a mixture of 0.5 mg/m³ cryolite with 0.35 mg/m³ H.F. came to respectively 5.68 and 5.09% (in

The action of compounds of fluorine in the meiotic chromosomes of the testes of mice. On studying the action of H.F. and cryolite on concentrations of 0.1 and 0.5 mg/m³ respectively, and also of C mixture of 0.25 mg/m³ cryolite and 0.05 mg /m³ H.F. no cells with translocations were observed either in the control or in the experiment.

The effects of sodium fluoride on the mythotic cells of chromosomes of leucocytes in man. The results of the compound were shown in table 3 from which it can be seen that the concentrations of No. F studied did not cause an increase in the frequency of aberrations of chromosomes in cells of a culture of human leucocyte

Cells with chromosomal aberrations in human leucocyte cultures exposed previously to NaF.

	Controls	Concentrate of Na F	
		1.10 ^{x-3}	3.10 ^{x-3}
Cells with aberrations	2.72 (1.5; 4.3)	2.5 (1.4; 4.0)	3.0 (1.8; 4.5)
No. of cells observed	530	539	600
P	-	>0.8	>0.5

In the case of higher concentrations some cytostatic effects were observed - growing in the cultures was stopped.

Discussion

On the grounds of the results obtained during our experiments - F compounds are able to produce certain changes in chromosomes from somatic cells of animals treated in vivo by them. At the same time, no kind of chromosomal aberrations were observed in the cells of mice testes previously exposed to the action of F-compounds and in the cell cultures of human leucocytes.

Most of the aberrations observed in the case of bone marrow cells were chromatid-type aberrations. Analogue effect was observed by the action of alkylating agents because of their ability to influence the chromosomes during replication, especially during S phase of the cell cycle. As a result of this we entertain the opinion that the main damage to chromosomes during our experiments with F compounds also took part during the S-phase. In full accordance with this assumption are the results obtained in the human leucocyte cultures. After 2 hour action of NaF on the cells in the G₀ phase no

(or inhibition) in the enzymes that are related (concerned) with the mechanisms of DNA repair and synthesis. Such a supposition about the mechanics of mutagenic action of fluorine would best correspond to our suggestion that the most sensitive period for damage to chromosomes is period S.

The increase in frequency of mutations in cells of living organisms due to the action of inorganic fluorine compounds took place in the same conditions (concentrations, method of introduction into the organism) in which these compounds act on human beings during industrial production. In this way, these data enable us to consider as sufficiently established the conclusion that inorganic fluorine compounds may present a mutagenic danger to human beings.

Conclusions

Same as English summary.

1973

585

МЕДИКА

IX, № 4, 1973

УДК 575.23 : 599.32 : 578.085

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА НА КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ IN VIVO И IN VITRO

С. И. ВОРОШИЛИН, Э. Г. ПЛОТКО, Э. З. ГАТИЯТУЛЛИНА, Э. А. ГИЛЕВА

Свердловский научно-исследовательский институт гигиены труда и профзаболеваний Министерства здравоохранения РСФСР

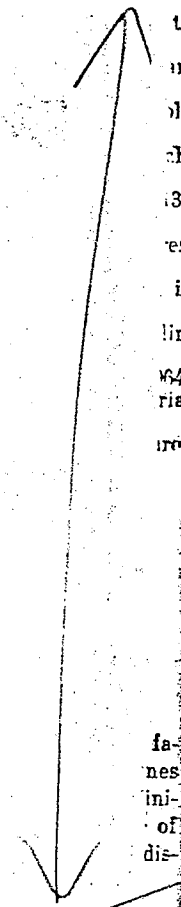
ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших медико-генетических задач является изучение возможной мутагенной опасности химических веществ, воздействию которых человек подвергается в результате своей производственной деятельности и в повседневной жизни. К числу соединений, оказывающих неблагоприятное влияние на человека, относятся и неорганические соединения фтора. Избыточное поступление их в организм ведет к накоплению значительных количеств фтора, преимущественно в костной ткани. Вследствие этого развивается прогрессирующее заболевание — флюороз [1, 2]. Высокая токсичность фтора объясняется главным образом тем, что соли фтора являются ингибиторами многих металло-ферментов [3—6].

К настоящему времени появились данные, свидетельствующие о том, что неорганические соединения фтора способны оказывать наряду с токсическим и мутагенное действие. Установлено, что воздействие фтористого водорода (HF) in vivo на проростки кукурузы и томатов вызывает увеличение частоты повреждений митотических и мейотических хромосом [7], а воздействие его на самцов дрозофилы ведет к увеличению частоты рецессивных летальных мутаций [8]. Эти результаты позволяют предполагать, что фтористые соединения могут оказывать мутагенное действие и на человека. Поскольку данные о мутагенной активности соединений фтора для высших животных и человека отсутствуют, нами проведено исследование цитогенетического действия неорганических соединений фтора на клетки костного мозга крыс и семенников мышей in vivo и на лейкоциты человека в культуре ткани. Изучено мутагенное действие фтористого водорода и криолита — соединений, часто встречающихся в воздухе производственных помещений. Поскольку эти соединения поступают в организм главным образом через органы дыхания, в опытах на животных применяли ингаляционный способ их введения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыты на животных выполнены на самках беспородных белых крыс и на самцах беспородных белых мышей, которые в течение определенного срока (2 или 5 месяцев) подвергались ингаляционной заправке соединениями фтора по 6 час. в день 6 раз в неделю. Заправку производили в за-



missed out

محمد

Иными дозировать заданные концентрации изучаемых веществ в воздухе с достаточной точностью в течение всего времени опыта. Действие фтористого водорода изучали в концентрациях 0,1 мг/м³, криолита — 0,5:1,0 и 3,0 мг/м³ и смесей криолита с фтористым водородом в концентрациях 0,5 + 0,05 мг/м³ и 0,5 + 0,35 мг/м³ соответственно.

Изучение митотических хромосом костного мозга проводили на крысах, подвергавшихся 5-месячной ингаляционной заправке. На каждый вариант опыта взято по 4—7 животных и проанализировано по 240—511 клеток. Препараты для анализа хромосом готовили по методике [9] с некоторыми модификациями и окрашивали азур-эозином.

Исследование мейотических хромосом семенников проводили на белых мышях, которые подвергались 2-месячной ингаляционной заправке в нескольких вариантах опыта одновременно с крысами. В каждом варианте изучено 7 мышей и проанализировано 700 клеток с целью выявления квадривалентов или гексавалентов, обусловленных транслокациями. Препараты готовили по методике [10].

Исследование культуры лейкоцитов человека выполнено на донорской крови лиц мужского пола в возрасте 22—27 лет. Культивировали лейкоциты по методу [11]. Изучали мутагенное действие фтористого натрия, выбранного в связи с его хорошей растворимостью в биологических средах при pH, совместимых с условиями культивирования клеток. Фтористый натрий вносили в среду на 2 часа (в контрольную культуру вносили физиологический раствор на тот же срок), после чего среду заменяли свежей и вводили ФГА. Клетки фиксировали на 66-м часу культивирования, так как ранее этого срока в вариантах с добавлением NaF митозов не было. Опыт поставлен в четырех повторностях. В каждом варианте проанализировано по 530—600 клеток.

При анализе препаратов лейкоцитов и костного мозга учитывали все виды aberrаций хромосомного и хроматидного типа, гипердиплоидные клетки, слипание хромосом. Пробелы не включали в число aberrаций. Анализировали лишь те метафазные пластинки, которые удовлетворяли общепринятым требованиям и обеспечивали надежную оценку повреждений [12].

При статистической обработке результатов критерий Стьюдента, критерий χ^2 и доверительные интервалы вычисляли с применением преобразования Фишера $\varphi = 2 \arcsin \sqrt{x}$, поскольку сравниваемые величины (частота повреждений — x) всегда были близки нулю [13, 14]. Уровень значимости $P = 0,05$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Действие соединений фтора на митотические клетки костного мозга крыс. В двух экспериментах изучено действие всех приведенных выше концентраций фтористого водорода, криолита и их смесей. Результаты исследований приведены в табл. 1, из которой видно, что в условиях 5-месячной заправки статистически достоверное увеличение частоты поврежденных клеток отмечено только при действии максимальной из изученных концентраций криолита (0,3 мг/м³) и смеси 0,5 мг/м³ криолита с 0,35 мг/м³ HF. Процент поврежденных клеток при этом составил 6,5 и 5,09% соответственно (в контроле — 1,4%). В то же время следует отметить, что во всех других вариантах, где животные подвергались ингаляционному воздействию фтористыми соединениями, наблюдается тенденция к увеличению процента поврежденных клеток и тем большая, чем выше концентрация изучаемых соединений.

Missed out

Missed out
count
interpret
table

Таблица 1
Частота клеток (%) с поврежденными хромосом в костном мозге крыс, подвергавшихся хронической ингаляционной заправке соединениями фтора

	Контроль		HF, 0,1 мг/м ³	Криолит, мг/м ³			Криолит + HF, мг/м ³	
	опыт I	опыт II		0,5	1,0	3,0	0,5+0,05	0,5+0,35
Опыт I	1,4 (0,3; 3,2)*	—	—	1,5 (0,35; 3,35)	2,4 (0,9; 4,6)	6,5** (4,06; 9,48)	—	5,9** (3,64; 8,57)
Опыт II	—	1,17 (0,42; 2,3)	2,14 (0,84; 3,95)	—	—	—	1,96 (0,85; 3,36)	—
Проанализировано клеток	242	511	322	256	261	317	511	334
P	—	—	>0,2	>0,6	>0,2	<0,002	>0,2	<0,01

* В скобках указаны границы соответствующего 95%-ного доверительного интервала.
** Различия по сравнению с контролем достоверны.

} missed out

Таблица 2
Частота клеток с различными типами поврежденной хромосом в костном мозге крыс, подвергавшихся хронической ингаляционной заправке соединениями фтора, %

Тип поврежденной хромосом	Номер опыта	Контроль	HF, 0,1 мг/м ³	Криолит, мг/м ³			Криолит + HF, мг/м ³	
				0,5	1,0	3,0	0,5+0,05	0,5+0,35
Аберрации хроматидного типа	I	1,24 (0,25; 3,05)*	—	1,17 (0,22; 2,85)	1,52 (0,4; 3,35)	5,68** (3,4; 8,48)	—	5,09** (3,0; 7,7)
	II	0,11 (0; 0,058)	0,30 (0; 1,14)	—	—	—	—	—
Аберрации хромосомного типа	I	0,41 (0,001; 1,62)	—	—	0,38 (0,002; 1,48)	1,89 (0,69; 3,68)	—	0,60 (0,06; 1,7)
	II	—	—	—	—	—	0,35 (0,02; 1,05)	—
Гипердиплоидные клетки	I	—	0,39 (0,03; 1,51)	0,39 (0,003; 1,51)	0,38 (0,002; 1,48)	0,31 (0,001; 1,21)	—	—
	II	0,95 (0,29; 1,95)	1,80 (0,64; 3,54)	—	—	—	1,76 (0,8; 3,08)	—

* В скобках указаны границы соответствующего 95%-ного доверительного интервала.
** Различия по сравнению с контролем достоверны.

} missed out

В табл. 2 представлены данные по частоте клеток с различными типами поврежденной хромосом. В опытах по 5-месячной ингаляционной заправке соединениями фтора наблюдали статистически достоверное увеличение лишь аберраций хроматидного типа, которые при дозе криолита 3,0 мг/м³ в смеси 0,5 мг/м³ криолита с 0,35 мг/м³ HF составляют соответственно 5,68 и 5,09% (в контроле — 1,24%).

} missed out

Действие соединений фтора на мейотические хромосомы семянок мышей. При изучении действия HF и криолита в концентрациях 0,1 и 0,5 мг/м³ соответственно, а также смеси 0,25 мг/м³ криолита с 0,05 мг/м³ HF клеток с транслокациями не обнаружено ни в контроле, ни в опыте.

Действие фтористого натрия на митотические хромосомы лейкоцитов человека. Результаты опыта представлены в табл. 3, из которой видно, что изученные концентрации NaF не вызывают увеличения частоты аберраций хромосом в клетках культуры лейкоцитов человека.

Таблица 3

Клетки с нарушениями хромосом в культуре лейкоцитов человека при действии фтористого натрия

	Контроль	Концентрация NaF, М	
		1·10 ⁻³	3·10 ⁻³
Поврежденные клетки, %	2,72 (1,5; 4,3)	2,5 (1,4; 4,0)	3,0 (1,8; 4,5)
Пронализировано клеток	530	539	600
P	—	>0,8	>0,5

Table 3
o.k.

При концентрациях больших, чем указано в табл. 3, наблюдался цитостатический эффект, рост культуры отсутствовал. Следует заметить, что концентрации иона фтора в среде были того же порядка, какие наблюдаются в тканевых жидкостях при избыточном поступлении фтора в органы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате выполненных нами исследований установлено, что неорганические соединения фтора могут вызывать образование перестроек хромосом в соматических клетках животных *in vivo* при поступлении этих соединений в организм через органы дыхания. В то же время мутагенное действие фтора не обнаружено в клетках семянок мышей, подвергавшихся ингаляционному воздействию *in vivo*, и в клетках культуры лейкоцитов человека.

Увеличение частоты нарушений хромосом в клетках костного мозга происходит исключительно за счет аберраций хроматидного типа. Аналогичный эффект отмечается также при действии таких химических мутагенов, как алкилирующие соединения, которые оказывают свое действие на хромосомы главным образом во время их репликации, т. е. на стадии S клеточного цикла [15—17]. Поэтому мы также склонны считать, что возникновение повреждений хромосом в наших опытах происходило на стадии S. С таким предположением вполне согласуются и результаты наших опытов на культуре лейкоцитов: после 2-часового воздействия фтористого натрия на клетки, находившиеся в стадии G₀, увеличения частоты нарушений хромосом не было. Можно предположить, что для обнаружения достоверного увеличения аберраций хромосом в клетках культуры ткани необходимо внесение фтористых соединений на других стадиях клеточного цикла (вероятнее, на стадии S).

В настоящее время отсутствуют прямые данные, показывающие, какой механизм лежит в основе повреждения хромосом фтористыми соединениями.

m. li.
 c
 l
 r
 r
 out
 in
 part.
 1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50

Однако, учитывая, что неорганические соединения фтора являются сильными ферментными ядами, поражающими широкий спектр металло-ферментов, представляется более вероятным, что повреждение хромосом при действии фтористых соединений происходит скорее вследствие поражения ферментов, обеспечивающих синтез или репарацию ДНК, чем в результате прямого поражения ДНК. Такое представление о механизме мутагенного действия фтора наилучшим образом соответствовало бы нашему предположению, что наиболее чувствительным к индукции поврежденный хромосом является период S.

Увеличение частоты мутаций в клетках животного организма при действии неорганических соединений фтора имело место при тех же условиях (концентрация, путь поступления в организм), при которых эти соединения воздействуют на человека на производстве. Таким образом, эти данные позволяют считать достаточно обоснованным вывод о том, что неорганические соединения фтора могут представлять мутагенную опасность для человека.

ВЫВОДЫ

Изучено мутагенное действие фтористого водорода, криолита и их смесей на хромосомы клеток животных, а также мутагенное действие фтористого натрия на клетки культуры лейкоцитов человека.

В результате 5-месячного ингаляционного воздействия на самок беспородных белых крыс соединениями фтора установлено увеличение частоты клеток с поврежденными хромосом в костном мозге при действии $3,0 \text{ мг/м}^3$ криолита и смеси $0,5 \text{ мг/м}^3$ криолита с $0,25 \text{ мг/м}^3$ фтористого водорода (до 6,5 и 5,9% соответственно при 1,4% — в контроле). Возрастание частоты нарушений при этом происходило главным образом за счет появления aberrаций хроматидного типа (5,68 и 5,09% соответственно при 1,24% — в контроле).

Не наблюдали увеличения частоты клеток с транслокациями в семенных клетках самок белых беспородных мышей, подвергавшихся в течение 2 месяцев ингаляционному воздействию фтористого водорода в концентрации $0,1 \text{ мг/м}^3$, криолита $0,5 \text{ мг/м}^3$ и смеси $0,25 \text{ мг/м}^3$ криолита с $0,05 \text{ мг/м}^3$ фтористого водорода.

При изучении воздействия фтористого натрия в концентрациях $1 \cdot 10^{-3}$ и $3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ на клетки культуры лейкоцитов на стадии G₀ не наблюдали увеличения частоты aberrаций хромосом. При более высоких концентрациях фтористого натрия отмечали цитостатический эффект.

Таблиц — 3, библиография — 17 назв.

Поступила в редакцию
23 мая 1972 г.

Литература

1. М. С. Садикова. Материалы к нормированию предельно допустимых концентраций фтористого водорода в воздухе населенных мест. В сб. Биологическое действие и гигиеническое значение атмосферных загрязнений, вып. 1. М., «Медицина», 1967, стр. 186.
2. Е. Я. Гирская. Флюороз у рабочих алюминиевых и криолитовых заводов. В сб. Флюороз и его профилактика. Свердловск, 1967, стр. 47.
3. O. Warburg, W. Christian. Chemischer Mechanismus der Fluorid-Hemmung der Gärung. Naturwissenschaften, 29, 590, 1941.
4. E. C. Slater, W. D. Bonner. The effect of fluoride on the succinic oxydase system. Biochem. J., 52, 185, 1952.
5. J. M. Reiner, K. K. Tauboi, P. B. Hudson. Acid phosphatase. IV. Fluoride inhibition of prostatic acid phosphatase. Arch. Biochem. and Biophys., 56, № 1, 165, 1955.
6. E. J. Hewitt, D. J. Nicolas. Metabolic inhibitors, a comprehensive treatise, v. 2. London. Acad Press 1962 p. 244

7. A. H. Mohamed. Cytogenetic effects of hydrogen fluoride on plants. *Fluoride*, 2, № 2, 76, 1969.
8. R. A. Gerdes. The influence of atmospheric hydrogen fluoride on the frequency of sex linked recessive lethals and sterility in *Drosophila melanogaster*. *Fluoride*, 4, № 1, 25, 1971.
9. J. H. Tjio, J. Whang. Chromosome preparations of bone marrow cells without prior in vitro culture or in vivo colchicin administration. *Stain Technol.*, 37, № 1, 17, 1962.
10. E. P. Evans, G. Breckon, C. E. Ford. An air-drying method for meiotic preparations from mammalian testes. *Cytogenetics*, 3, № 5, 289, 1964.
11. P. C. Moorhead, P. C. Nowell a.o. Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exptl Cell Res.*, 20, 213, 1960.
12. Н. П. Бочков. Хромосомы человека и облучение. М., Атомиздат, 1971, стр. 13.
13. Я. Янко. Математико-статистические таблицы. М., Госстатиздат, 1961, стр. 85.
14. В. Ю. Урбах. Математическая статистика для биологов и медиков. М., Изд-во АН СССР, 1963.
15. C. J. Grant. Chromosome aberrations and the mitotic cycle in *Trillium*. In: *Genetics Today. Proceeding XIth International Conference Genetics*, v. 1. (Abstract), 1963, p. 89.
16. H. J. Evans, D. Scott. Influence of DNA synthesis on the production of chromatid aberrations of X-rays and maleic hydrazide in *Vicia faba*. *Genetics*, 49, 17, 1964.
17. А. Лавлес. Генетические эффекты алкилирующих соединений. М., «Наука», 1970.

CYTOGENETIC EFFECT OF INORGANIC FLUORINE COMPOUNDS ON HUMAN AND ANIMAL CELLS IN VIVO AND IN VITRO

S. I. VOROSHILIN, E. G. PLOTKO, E. Z. GATIYATULLINA,
E. A. GILLOVA

*Research Institute of Labour Hygiene and Professional Diseases,
Ministry of Public Health of the RSFSR, Sverdlovsk*

Summary

The object of this study was the mutagenic effect of hydrogen fluoride, cryolite and their mixtures on chromosomes of cells of animals subjected to the inhalation of these compounds and also the mutagenic effect of sodium fluoride on cells of human leucocyte cultures.

An increase from 1.24 (in the control) to 6.5% in the frequency of cells with structural chromosome aberrations was observed in the bone marrow of albino rats after 5 months' treatment with cryolite at a 3.0 mg/m³ concentration. After the treatment with a mixture of 0.5 mg/m³ of cryolite and 0.05 mg/m³ of hydrogen fluoride for 5 months the increase was from 1.24 (in the control) to 5.9%. Chromatid-type aberrations prevailed.

No increase in the frequency of cells with translocations was observed in testes of mice subjected for 2 months to the inhalation with hydrogen fluoride at a 0.1 mg/m³ concentration, cryolite at a 0.5 mg/m³ concentration and the mixture of 0.05 mg/m³ HF and 0.25 mg/m³ cryolite.

The 2 hours' treatment of human lymphocytes in vitro with sodium fluoride at concentrations of 1·10⁻³ and 3·10⁻³ M at the G₂-stage of the cell cycle did not induce any chromosomal aberrations. Higher concentrations of NaF induced a cytostatic effect.

Calcium
Fluoride

4 ppm

0.4 ppm

2.3 ppm