Оригинальная статья
УДК 616.13.002.2
https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-01-03

Влияние сублетальных доз хлорида кадмия на развитие доимплантационных зародышей в двух поколениях мышей

Е.М. Ниониашвили*, И.О. Сучкова, Е.Л. Паткин

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), Санкт-Петербург, Россия

** E-mail: katinka.04@list.ru*

Резюме. Воздействие кадмия на организм зависит от пути поступления, длительности и дозы воздействия. Одним из важных направлений исследований в этой области является изучение влияния кадмия на раннее развитие, приводящее к заболеваниям во взрослом организме и возможным отклонениям развития у потомства.

Цель данного исследования — анализ развития доимплантационных зародышей мышей, подвергшихся *in utero* воздействию хлорида кадмия, и зародышей, полученных от экспонированных кадмием родителей. Исследованы доимплантационные зародыши мышей-гибридов F1 (CBA×C57BL), которым *in utero* вводили 30 μM M хлорида кадмия (F1 — первое поколение), и зародыши аналогичного возраста, полученные от экспонированных в утробе матери самок и самцов (F2 — второе поколение). Проявление токсического эффекта хлорида кадмия исследовано по отцовской, материнской и «двойной» (экспонированы оба родителя) линиях наследования. Развитие зародышей оценивали по темпу дробления бластомеров и формирования бластоцист. Зародыши поколения F1, подвергшиеся *in utero* воздействию хлорида кадмия, быстрее проходили начальные стадии дробления и формирования бластоцисты по сравнению с контрольными зародышами. Развитие зародышей второго поколения при материнской линии наследования было сопоставимо с контрольной группой. В отцовской и «двойной» линиях наследования отмечалось замедление темпа дробления на стадии морулы, однако на стадии бластоцисты скорость дробления зародышей статистически не отличалась от контроля. Результаты исследований свидетельствуют, что воздействие сублетальных доз хлорида кадмия на самок мышей в дебюте беременности оказывает влияние не только на зародышей первого поколения, непосредственно подвергавшихся воздействию хлорида кадмия, но и на потомков экспонированных родителей во втором поколении, замедляя процесс пролиферации в зародышах отцовской линии наследования и в зародышах, рожденных от двух экспонированных родителей. Полученные результаты указывают на то, что негативные последствия курения, обусловленные накоплением кадмия, могут проявляться не только у детей, курящих матерей, но также и у их внуков. Наиболее вероятным молекулярным механизмом такого наследования является межгенерационная передача «измененных» эпигенетических меток (метилирование ДНК, модификации гистонов), что дает основания для разработки профилактических подходов по снятию возможных вредных последствий. Целесообразно рекомендовать прекращение курения во время беременности и в период до зачатия.

Ключевые слова: доимплантационные зародыши мыши, морулы, бластоцисты, бластомеры, межгенерационное наследование

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ: НИР № FGWG-2022-0012 (рег. № НИОКТР 122020300196-4).

Для цитирования: Ниониашвили Е.М., Сучкова И.О., Паткин Е.Л. Влияние сублетальных доз хлорида кадмия на развитие доимплантационных зародышей в двух поколениях мышей. Лабораторные животные для научных исследований. 2024; 1. 26–31. https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-01-03.

© Ниониашвили Е.М., Сучкова И.О., Паткин Е.Л., 2024

Original article

The effect of sublethal doses of cadmium chloride on the development of preimplantation embryos of mice in two generations

E.M. Noniashvili*, I.O. Suchkova, E.L. Patkin

FSBSI "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg, Russia

** E-mail: katinka. 04@list.ru*

Abstract. Cadmium is a heavy metal, highly toxic pollutant, entering the environment as a by-product of most modern industries. The effect of cadmium on the body depends on the route of entry, duration and dose of exposure. One of the important areas of this research is the study of the effect of cadmium on early development, leading to diseases in the adult body and possible developmental abnormalities in offspring. The aim of this study was to analyze the development of preimplantation embryos of mice exposed *in utero* to cadmium chloride and embryos obtained from cadmium-exposed parents. Preimplantation embryos of F1 (CBA×C57BL) hybrid mice exposed *in utero* to 30 μM of cadmium chloride (F1 — the first generation) and embryos of similar age, obtained from females and males, exposed *in utero* (F2 — the second generation), was studied. The toxic effect of cadmium chloride was studied by paternal, maternal and "double" (both parents were exposed) lines of inheritance. The development of embryos was assessed by the rate of blastomeres cleavage and the number of blastocysts. The F1 generation embryos exposed to cadmium chloride *in utero* passed the initial stages of cleavage and blastocyst formation faster compared to the control embryos. The development of the the maternal line second generation embryos (F2) was comparable with the control group. In the paternal and "double" (both parents were exposed) lines of inheritance, the rate of cleavage at the morula stage was slowdown, however, at the blastocyst stage, the rate of cleavage of embryos did not statistically differ from the control embryos. The effect of sublethal doses of cadmium chloride on famale mice at the onset of pregnancy affects not only the embryos of the first generation, directly exposed to cadmium chloride, but also the descendants of exposed parents in the second generation, slowing down the process of proliferation in the embryos of the paternal line of inheritance and in embryos born from two exposed parents. The results obtained in our model suggest that the harm from smoking caused by the accumulation of cadmium is manifested not only in children, but also in grandchildren. The epigenetic mechanism of such inheritance is most likely, which gives grounds for the development of preventive approaches to eliminate possible harmful consequences. It is advisable to recommend stopping smoking during pregnancy and in the period before conception.

Key words: cadmium chloride, preimplantation mouse embryos, morula, blastocysts, blastomere, transgenerational effect of cadmium chloride

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: research work No. FGWG-2022-0012 (registration No. NIOKTR 122020300196-4).

For citation: Noniashvili E.M., Suchkova I.O., Patkin E.L. The effect of sublethal doses of cadmium chloride on the development of preimplantation embryos of mice in two generations. Laboratory Animals for Science. 2024; 1. 26–31. https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-01-03.

Введение

Кадмий (Cd) — тяжелый металл, экотоксикант/поллютант, связанный со многими современными производственными процессами. Воздействие Cd на организм зависит от пути поступления, длительности и дозы воздействия. Cd широко распространен и присутствует в измеряемых количествах почти во всем, что мы едим, пьем и чем дышим. Острые отравления Cd достаточно редки. В основном негативные эффекты Cd связаны с его хроническим действием, возникающим при продолжительном поступлении субтоксических доз этого металла в организм преимущественно перорально. Накапливаясь в органах и тканях, Cd может вызывать серьезные нарушения в работе ряда систем организма [1]. Период полувыведения Cd из организма составляет 15–30 лет [2]. Различные соединения Cd представляют риск для курильщиков и лиц, подверженных воздействию сигаретного дыма. Например, у курильщиков показано повышение уровня Cd в крови [3]. Поглощенный с сигаретным дымом Cd обладает относительно высокой биодоступностью, легко усваивается тканями и транспортируется кровотоком в более отдаленные части тела, в том числе в органы репродуктивной системы. В ряде исследований выявлена связь курения с преэклампсией и бесплодием [4]. Установлено, что преждевременные роды и родоразрешение при помощи кесарева сечения происходят примерно в 4 раза чаще у женщин с более высоким содержанием кадмия в организме, чем у их сверстниц с более низким [1].

Отрицательное действие Cd оказывал не только на гаметы, но и на последующее развитие эмбрионов [5, 6]. В наших предыдущих работах показано, что инъекции сублетальных доз хлорида кадмия ($CdCl_2$) самкам мышей в дебюте беременности форсируют развитие доимплантационных зародышей на ранних стадиях дробления [7].

Гипотеза фетального происхождения болезней, впервые предложенная Дэвидом Баркером, указывает на роль различных типов токсического воздействия в ходе развития на начало заболеваний в более позднем периоде жизни. В частности, сообщалось, что ранние пищевые риски влияют на заболевания сердца [8]. В настоящее время эта теория находит свое подтверждение в многочисленных наблюдениях, связанных с возникновением рака, нарушениями развития, неврологическими заболеваниями и метаболическим синдромом [9].

Цель данного исследования — анализ развития доимплантационных зародышей в двух поколениях: первое поколение — зародыши, непосредственно подвергшиеся *in utero* воздействию $CdCl_2$, и зародыши второго поколения, полученные от экспонированных *in utero* родителей.

Материал и методы

Все эксперименты выполняли в соответствии с принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996), а также с требованиями Постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.08.14 № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Научно-исследовательская работа проводилась согласно требованиям этического комитета по уходу и использованию лабораторных животных, принятым и обнародованным Институтом экспериментальной медицины, и протоколу № 1/22 от 18.02.22. Работа выполнена на гормонально стимулированных самках мышей F1 (CBA×C57BL) из питомника «Рапполово» (ФГУП «ПЛЖ «Рапполово», Россия). Животные содержались в условиях вивария в клетках по 5 особей в каждой при постоянном доступе к воде и стандартному комбинированному корму для грызунов, при одинаковом температурном режиме (22±2 °C), влажности, освещенности (свет 8.00–20.00) и уровне шума.

День обнаружения вагинальной пробки принимали за 1-й день беременности [10]. Беременных самок взвешивали и в течение 3 дней им интраперитонеально однократно вводили водный раствор $CdCl_2$ (Sigma-Aldrich, США) в дозе 10 μM/кг. Доза выбрана на основании ранее проведенного исследования, в котором показано, что при введении 30 μM М/кг раствора $CdCl_2$ самкам мышей беременность наступала в 80% случаев [11]. Суммарно каждая самка получала по 30 μM/кг $CdCl_2$. На 4-й день одну часть экспонированных и контрольных мышей умерщвляли дислокацией шейных позвонков и вымывали зародыши из матки (первое поколение F1).

Зародышей второго поколения (поколение F2) получали путем скрещивания родившихся и достигших половозрелого возраста экспонированных *in utero* $CdCl_2$ самок и самцов поколения F1 между собой («двойное» наследование) и с интактными контрольными животными того же возраста (отцовская и материнская линия наследования соответственно). Контролем в каждой группе экспериментов служили интактные зародыши аналогичного возраста и поколения. Зародыши из всех групп извлекали и исследовали на 4-й день развития. Во всех группах эксперимента подсчитывали количество зародышей на стадии морулы и бластоцисты. Затем из всех зародышей готовили суховоздушные препараты [10], на которых подсчитывали количество бластомеров в каждом зародыше, используя фазово-контрастный микроскоп AxioLab.A1, CarlZeiss.

Исследуемые выборки были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка. Сравнение выборок проводили с использованием непараметрических критериев Краскела Уоллиса (*H*), Данна (*Q*) и Манна—Уитни (*W*) для попарного сравнения. Количество морул и бластоцист указано в абсолютных значениях и процентах, а количество бластомеров в зародышах рассчитывали как среднее значение в каждой группе ± стандартная ошибка среднего (*M±SEM*). Различия считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Доимплантационное развитие зародышей млекопитающих сопровождается двумя важными процессами: компактизацией бластомеров на стадии морулы и кавитацией — формированием бластоцисты. Эти два процесса протекают независимо от темпа дробления и, как следствие, от числа бластомеров в зародыше. Поэтому критерием оценки развития доимплантационных зародышей является количество не только морул и бластоцист, но и бластомеров в каждом зародыше.

В таблице 1 представлены результаты исследований развития экспонированных $CdCl_2$ доимплантационных зародышей мышей первого поколения ($F1CdCl_2$) и зародышей аналогичного возраста второго поколения ($F2CdCl_2$), непосредственно не подвергавшихся воздействию $CdCl_2$, но родившихся от экспонированных родителей.

В левой части таблицы 1 представлены абсолютные и процентные значения количества зародышей на стадии морулы и бластоцисты, а в правой части отражено среднее количество бластомеров в общей группе зародышей (морулы + бластоцисты) и отдельно в морулах и бластоцистах.

Таблица 1.
Развитие доимплантационных зародышей первого поколения (F1$CdCl_2$), подвергнутых *in utero* воздействию $CdCl_2$, и зародышей второго поколения (F2$CdCl_2$), рожденных от F1$CdCl_2$, экспонированных *in utero* родителей

Группа	Число животных	Всего исследовано зародышей	Из них на стадии		Количество бластомеров в зародышах на стадии		
			Морулы	Бластоцисты	Морулы + бластоцисты	Морулы	Бластоцисты
			абс/%		*M±SEM*		
F1K	4	58	20 (34,5)	38 (65,5)	39,2±1,5	30,6±1,6	43,7±1,8
F1$CdCl_2$	4	61	14 (23,0)	47 (77,0)	44,5±1,1	41,5±2,3	45,4±1,2
p					0,001*	0,003*	0,288
F2K	6	74	25 (33,8)	49 (66,2)	43,2±1,6	37,2±2,2	45,9±20
F2-mat$CdCl_2$	4	42	18 (42,9)	24 (57,1)	38,1±2,5	30,1±3,8	44,0±2,8
p					0,165	0,213	0,788
F2-pat$CdCl_2$	4	56	14 (25,0)	42 (75,0)	41,1±2,3	21,7±1,3	47,5±2,3
p					0,352	0,004*	0,843
F2-dubl$CdCl_2$	4	50	18 (36,0)	32 (64,0)	35,4±2,1	26,2±3,1	40,7±2,0
p					0,013*	0,031*	0,214

*Примечание. * Статистически значимые различия по сравнению с соответствующим контролем.*

Во всех группах экспериментов использовано по 4 беременные самки, кроме группы F2K, где было использовано 6 беременных самок.

В поколении F1 исследовано 58 зародышей в контрольной группе, из них 20 (34,5%) зародышей находились на стадии морулы и 38 (65,5%) — на стадии бластоцисты, а также 61 зародыш в экспериментальной группе, среди них на стадии морулы было 14 (23%) зародышей, а на стадии бластоцисты — 47 (77%) зародышей. Среднее количество бластомеров в общей группе (морулы + бластоцисты) среди экспонированных зародышей в 1,2 раза (p=0,001) превышало количество бластомеров в зародышах контрольной группы (44,5 и 39,2 соответственно). Причем на стадии морулы скорость дробления экспонированных зародышей в 1,4 раза (p=0,003) превышала контрольные значения (41,5 и 30,6 бластомера соответственно), а на стадии бластоцисты статистически значимых различий в среднем количестве бластомеров в контрольных (43,7) и экспонированных (45,4) зародышах не наблюдалось (p=0,288).

Второе поколение зародышей, непосредственно не подвергавшихся воздействию $CdCl_2$, но родившихся от одного или двух экспонированных родителей, представлено группой материнского наследования (F2-mat$CdCl_2$), полученной от экспонированных самок и контрольных самцов; группой отцовского наследования (F2-pat$CdCl_2$), полученной от экспонированных самцов и контрольных самок; группой F2-dub$CdCl_2$, рожденной от скрещивания экспонированных самок и самцов между собой. Контрольная группа (F2K) получена от скрещивания зародышей F1K между собой.

Сравнивая соотношение количества морул и бластоцист в каждой группе зародышей второго поколения, видно, что заметное преобладание числа бластоцист по сравнению с группой F2K (66,2%) наблюдается в F2-pat$CdCl_2$ (75%). По количеству бластомеров в общей группе зародышей (морулы + бластоцисты) замедление темпа дробления в 1,1 раза (p=0,013) по сравнению с группой F2K наблюдалось только у зародышей в группе F2-dubl$CdCl_2$ (43,2 и 35,4) бластомеров соответственно).

В поколении F2 материнской линии наследования статистически значимых различий в развитии зародышей не обнаружено ни в группе (морулы + бластоцисты) (p=0,165), ни отдельно в морулах (p=0,213) и в бластоцистах (p=0,788).

В поколении F2 отцовской линии наследования только на стадии морулы обнаружено статистически значимое замедление дробления в 1,7 раза (p=0,004) между потомками экспонированных и контрольных зародышей (21,7 и 37,2 соответственно). Снижение темпа дробления на стадии морулы тем не менее не снижало средних значений пролиферации всей группы (морулы + бластоцисты) отцовской линии наследования по сравнению с контролем F2K (p=0,352).

Уменьшенное количество бластомеров на стадии морулы, возможно, объясняется тем, что в этой группе зародышей ускорен процесс кавитации — 75% зародышей успевали сформировать бластоцисту. Количество бластомеров в бластоцистах F2-pat$CdCl_2$ статистически не отличалось от F2K (p=0,843).

В поколении F2-dubl$CdCl_2$, где оба родителя подвергались внутриутробному воздействию токсиканта, выявлено замедление темпа дробления по сравнению с контролем как на стадии морулы (p=0,031), так и в общей группе эмбрионов (морулы + бластоцисты) (p=0,013). На стадии

бластоцисты отличий в темпе дробления бластомеров с контрольной группой зародышей не отмечалось (p=0,214).

Замедление процесса дробления эмбрионов группы F2-dublCdCl_2 на стадии морулы не отражалось на процессе кавитации (64,0%) и было сопоставимо с контролем, где 66,2% зародышей также достигали стадии бластоцисты.

Полученные результаты свидетельствуют, что введение самкам мышей сублетальных доз $CdCl_2$ в первые 3 дня беременности ускоряет пролиферацию зародышей первого поколения, непосредственно подвергшихся внутриутробному воздействию токсиканта, а на стадии бластоцисты темп дробления экспонированных зародышей сравнивается с контрольными показателями.

Во втором поколении токсический эффект $CdCl_2$ проявлялся в замедлении развития зародышей, полученных от отца или обоих экспонированных родителей.

Такое различие результатов в экспериментах на зародышах первого и второго поколений, возможно, объясняется способностью плаценты задерживать частично перенос кадмия из материнского кровотока в кровоток плода [6], а небольшие его количества, поступающие в кровоток плода, оказывают стимулирующее действие на развитие доимплантационных зародышей первого поколения [9]. Поступление $CdCl_2$ из кровотока матери в кровоток плода может возрастать и накапливаться в развивающихся в утробе матери зародышах [12]. Эффект накопленного в раннем развитии токсиканта может проявляться и в последующем поколении. Возможно, этим объясняется токсическое действие кадмия в зародышах второго поколения, полученных от экспонировнных на ранних стадиях своего развития родителей. Известно, что токсическое воздействие Cd влияет на сборку щелевых контактов в ранних зародышах, препятствуя фосфорилированию определенных коннексинов, таким образом предотвращая клональную экспансию в раннем эмбриогенезе [13]. Возможно, этим объясняется ускорение процесса кавитации в наших экспериментах в группах F2-patCdCl_2 и F2-dublCdCl_2. Так, воздействие на яички включает нарушение гематоэнцефалического барьера из-за неблагоприятного воздействия на клеточную адгезию, окислительный стресс и некроз при более высоких экспериментальных дозах. Также описано [14] включение Cd в хроматин развивающихся сперматозоидов. Cd может влиять на размножение и развитие по-разному и на каждой стадии репродуктивного процесса. Так, воздействие на яички включает нарушение гематоэнцефалического барьера, клеточную адгезию, окислительный стресс и некроз при более высоких экспериментальных дозах. Описано также включение Cd в хроматин развивающихся сперматозоидов [14]. Исследования показали, что токсичность Cd может быть связана с замещением преимущественно Zn или Ca во многих биологических процессах, таким образом инактивируя клеточную адгезию и каким-то образом модифицируя широкий выбор внутриклеточных реакций, вызывая окислительный стресс, аномальные пролиферации клеток и апоптоз [14]. Был предложен ряд механизмов токсичности Cd, в том числе ионный и молярный, подавление которых имеет огромное значение для передачи небольших молекул и электрических импульсов от клетки к соседней клетке [15].

Заключение

Воздействие сублетальных доз хлорида кадмия на самок мышей в дебюте беременности оказывает влияние не только на зародышей первого поколения, непосредственно подвергавшихся воздействию хлорида кадмия, но и на потомков экспонированных родителей во втором поколении, замедляя процесс пролиферации в зародышах отцовской линии наследования и зародышах, рожденных от двух экспонированных родителей. Полученные в исследовании результаты показывают, что вред от курения, обусловленный накоплением кадмия, может проявляться не только у детей, но также и внуков. Наиболее вероятен эпигенетический механизм такого наследования, что дает основания для разработки профилактических подходов по снятию возможных вредных последствий.

Целесообразно рекомендовать прекращение курения во время беременности и в период до зачатия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Saturg S., Moore M. Adverse Health Effects of Chronic Exposure to Low-Level Cadmium in Foodstoffs and Cigarette Smoke // Environmental Health Perspectives. 2004. Vol. 112. N. 10. P. 1099–1103. DOI: 10.1289/ehp.6751.
2. Nishijo M., Satarug S., Honda R., Tsuritani I., Aoshima R. The gender differences in health effects of environmental cadmium exposure and potential mechanisms // Mol. Cell. Biochem. 2004. N. 255. P. 87–92. DOI: 10.1023/b:mcbi.0000007264.37170.39.
3. Mortada W.I., Sobh M.A., El-Defrawy M.M. The exposure to cadmium, lead and mercury from smoking and its impact on renal integrity // Med. Sci. Monit. 2004. Vol. 10. N. 3. P. 112–116.
4. Ionheimo H., Lange R., Tolonen H., Kolossa-Gehring M. Exposure to toxic metals and per- and polyfluoroalkyl substances and the risk of preeclampsia and preterm birth in the United States: a review // J. Obstet. Gynecol MFM. 2021. Vol. 3. N. 3. P. 100–308.
5. Llanos M.N., Ronco A.M. Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities // Reprod. Toxicol. 2009. Vol. 27. N. 1. P. 88–92. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.11.057.
6. Piasek M., Micolic A., Sekovanic A., Grgec A., Jurasovic A.S. Cadmium in placenta — a valuable biomarker of exposure during pregnancy in biomedical research // J. Toxocol. Environ. Health. 2014. Vol. 77. N. 18. P. 1071–1074. DOI: 10.1080/15287394.2014.915779.0.
7. Ноniашвили Е.М. Развитие доимплантационных зародышей мышей в условиях воздействия сублетальных

доз хлорида кадмия на материнский организм // Токсикологический вестник. 2023. №4 (31). С. 232–236. [Noniashvili E.M. Razvitie doimplantacionny'x zarody'shej my'shej v usloviyax vozdejstviya subletal'ny'x doz xlorida kadmiya na materinskij organism // Toksikologicheskij vestnik. 2023. N. 4 (31). P. 232–236. (In Russ.)].
8. Barker D.J., Clark P. M. Fetal under nutrition and disease in later life // Rev. Reprod. 1997. N. 2. P. 105–112. DOI: 10.1530/ror.0.0020105.
9. Barker D., Eriksson J., Forsen T., Osmond C. Fetal origins of adult disease: Strength of effects and biological basis // Int. J. Epidemiol. 2002. N. 31. P. 1235–1239. DOI: 10.1093/ije/31.6.1235.
10. Ноniашвили Е.М., Чан В.Ч., Грудинина Н.А., Софронов Г.А., Епринцев А.Т., Паткин Е.Л. Особенности развития доимплантационных зародышей мышей в присутствии малых доз хлористого кадмия *in vitro* // Вестник Воронежского гос. университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2019. №1. С. 48–55. [Noniashvil E.M., Chan V.Ch., Grudinina N. A., Sofronov G.A., Eprincev A.T., Patkin E.L. Osobennosti razvitiya doimplantacionny'x zarody'shej my'shej v prisutstvii maly'x doz xloristogo kadmiya *in vitro* // Vestnik Voronejskogo gos. Universiteta. Seria: Chimia, Biologia, Pharmacia. 2019. N. 1. P. 48–55. (In Russ.)].
11. Dalton T., Fu K., Enders G.C., Palmiter R.D., Andrews G.K. Analysis of the effects of overexpression of metallothionein-1 in transgenic mice on the reproductive toxicology of cadmium // Environmental Health Perspectives. 1996. 1041. P. 68–76. DOI: 10.1289/ehp.9610468.
12. Shiverick K.T., Salafia C. Cigarette smoking and pregnancy I: Ovarian, uterine and placental effects // Placenta. 1999. Vol. 20. P. 65–72.
13. Fang M.Z., Mar W.C., Cho M.H. Cadmium-induced alterations of connexin expression in the promotion stage of *in vitro* two-stage transformation // Toxicology. 2001. Vol. 161. N. 1–2. P. 117–127. DOI: 10.1016/s0300-483x(01)00344-4.
14. Thompson J., Bannigan J. Cadmium: Toxic effects on the reproductive system and the embryo // Reprod. Toxicol. 2008. Vol. 25. P. 304–315. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.02.001.
15. Maes M., Vinken M. Connexin-based signaling and drug-induced hepatotoxicity // Clin. Trans. Res. 2017. Vol. 3. N. 1. P. 189–198. DOI: 10.18053/jctres.03.2017S1.004.

Информация об авторах

Е.М. Ноniашвили, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, katinka.04@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-2347-6920

И.О. Сучкова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, https://orcid.org/0000-0003-2127-0459

Е.Л. Паткин, доктор биологических наук, заведующий лабораторией, https://orcid.org/0000-0002-6292-4167

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.

Information about the authors

E.M. Noniashvili, PhD of biological sciences, Senior Researcher, katinka.04@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-2347-6920

I.O. Suchkova, PhD of biological sciences, Senior Researcher, https://orcid.org/0000-0003-2127-0459

E.L. Patkin, MD of biological sciences, Head of Laboratory, https://orcid.org/0000-0002-6292-4167

FSBSI “Institute of Experimental Medicine”, Russia, 197022, St Petersburg, akad. Pavlova str. 12.

Вклад авторов в написание статьи

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи и одобрили финальную версию перед публикацией.

Е.М. Ноniашвили — планирование и проведение экспериментов, написание рукописи.

И.О. Сучкова — статистический анализ, создание таблицы.

Е.Л. Паткин — дизайн исследования, редактирование рукописи.

Authors contribution

All authors made significant contributions to the concept and preparation of the article and approved the final version before publication.

E.M. Noniashvili — planning and conducting experiments, writing the manuscript.

I.O. Suchkova — statistical analysis, table creation.

E.L. Patkin — study design, manuscript editing.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления рукописи в редакцию: 25.09.2023

Дата рецензии статьи: 30.11.2023

Дата принятия статьи к публикации: 05.02.2024

Received: 25.09.2023

Reviewed: 30.11.2023

Accepted for publication: 05.02.2024