

УДК: 618.19:612.014.46:546.48'131]-099-092-006

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-5\(51\)-2832-2841](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-5(51)-2832-2841)

Кобець Анастасія Андріївна здобувач вищої освіти медичного факультету, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, <https://orcid.org/0009-0005-8891-9656>

Земляний Олександр Анатолійович кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8604-5642>

ВПЛИВ $CdCl_2$ НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Анотація. Стрімке зростання промислового виробництва та урбанізації упродовж останніх десятиліть спричинило значне забруднення навколишнього середовища токсичними речовинами, зокрема важкими металами. Одним із найбільш небезпечних серед них є кадмій — хімічний елемент, що не виконує жодних функцій в організмі людини, але здатен накопичуватись у тканинах та викликати важкі функціональні порушення органів. Основними джерелами цього металу є акумулятори, пластик, фарби, забруднені ґрунти та сигаретний дим. В екосистемах і організмах кадмій поширюється переважно у формі нестійких і високореактивних сполук, серед яких найпоширенішою є кадмій хлорид ($CdCl_2$). Цей токсикант може проникати в організм трьома основними шляхами: через шлунково-кишковий тракт, дихальні шляхи або шкіру. Він акумулюється в печінці, нирках, легенях та інших органах, порушуючи внутрішньоклітинну рівновагу, гомеостаз і метаболізм.

Постійний вплив кадмію спричиняє когнітивні розлади, ендокринну дисфункцію, ожиріння, діабет, ниркову недостатність, хронічну обструктивну хворобу легень, емфізему та інші патології. Одним з ключових механізмів його токсичності є здатність $CdCl_2$ замінювати метали у ферментах і структурних білках, що призводить до дисбалансу мікроелементів. Кадмій хлорид, як й інші сполуки кадмію, внесений до канцерогенів 1 групи. Хоча $CdCl_2$ не проявляє прямої мутагенної дії, він індукує **епігенетичні зміни**, що сприяють виникненню та прогресуванню злоякісних новоутворень. Основними механізмами його канцерогенного ефекту є: порушення апоптозу, гіперметилування генів-супресорів пухлин, активація реактивних форм кисню (ROS), а також руйнування мітохондріальної мембрани, що сприяє метаболічному зсуву в бік аеробного гліколізу (ефект Варбурга). Крім того, $CdCl_2$ виявляє низку **непрямих ефектів**: імітацію дії статевих гормонів, стимуляцію проліферації клітин, активацію ангиогенезу та порушення імунної відповіді. Особливе занепокоєння викликає здатність кадмію змінювати чутливість пухлин до

хіміотерапії та антигормональної терапії. Ці ефекти стають вираженими при тривалому впливі сполуки на організм.

Ключові слова: хлорид кадмію, канцерогенез, онкологія, рак молочної залози, кадмій, важкі метали, накопичення кадмію, вплив.

Kobets Anastasia Andriivna 1st year student of the medical faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, <https://orcid.org/0009-0005-8891-9656>

Zemlyany Oleksandr Anatoliyovych Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Biology, Pharmacognosy, Botany and Histology Dnipro State Medical University, Dnipro, tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8604-5642>

THE INFLUENCE OF CdCl₂ ON BREAST CARCINOGENESIS

Abstract. The rapid growth of industrial production and urbanization over the past decades has caused significant environmental pollution with toxic substances, in particular heavy metals. One of the most dangerous among them is cadmium, a chemical element that does not perform any functions in the human body, but can accumulate in tissues and cause severe functional disorders of organs. The main sources of this metal are batteries, plastic, paints, contaminated soils and cigarette smoke. In ecosystems and organisms, cadmium is distributed mainly in the form of unstable and highly reactive compounds, among which the most common is cadmium chloride (CdCl₂). This toxicant can enter the body in three main ways: through the gastrointestinal tract, respiratory tract or skin. It accumulates in the liver, kidneys, lungs and other organs, disrupting intracellular balance, homeostasis and metabolism.

Constant exposure to cadmium causes cognitive disorders, endocrine dysfunction, obesity, diabetes, renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema and other pathologies. One of the key mechanisms of its toxicity is the ability of CdCl₂ to replace metals in enzymes and structural proteins, which leads to an imbalance of trace elements. Cadmium chloride, like other cadmium compounds, is included in group 1 carcinogens. Although CdCl₂ does not exhibit a direct mutagenic effect, it induces epigenetic changes that contribute to the occurrence and progression of malignant neoplasms. The main mechanisms of its carcinogenic effect are: disruption of apoptosis, hypermethylation of tumor suppressor genes, activation of reactive oxygen species (ROS), and destruction of the mitochondrial membrane, which contributes to a metabolic shift towards aerobic glycolysis (Warburg effect). In addition, CdCl₂ exhibits a number of indirect effects: imitation of the action of sex hormones, stimulation of cell proliferation, activation of angiogenesis and disruption of the immune response. Of particular concern is the ability of cadmium to alter the sensitivity of tumors to chemotherapy and

antihormonal therapy. These effects become especially pronounced with prolonged exposure to the compound.

Keywords: cadmium chloride, carcinogenesis, oncology, breast cancer, cadmium, heavy metals, cadmium accumulation, exposure.

Постановка проблеми. Порівнюючи захворюваність на рак молочної залози в розвинених країнах з країнами Азії та Африки, можна встановити, що кількість уражених в урбанізованих країнах більша, ніж в менш розвинених. Це свідчить про те, що навколишнє середовище, поряд з іншими факторами, займає значне місце в ініціації і прогресуванні неоплазій. Лише в Україні рак молочної залози щороку виявляють у 16 000 жінок. [1]

Вражаючі темпи промислового розвитку призвели до забруднення довкілля важкими металами. Деякі з них є незамінними (*Mo, Mn, Cu, Ni, Fe, Zn*), а деякі токсичними для організму (*Cd, Ni, As, Hg, Pb*). Незамінні метали є важливими для підтримання гомеостазу, але в надлишку викликають пошкодження клітин. Наприклад, *Cu* сприяє утворенню гемоглобіна та обміну вуглеводів [2], але в надмірній кількості може викликати неврологічні порушення, гостре отруєння та хворобу Вільсона [3]. Токсичні важкі метали проникають у клітини, маскуючись під корисні елементи, але замість підтримки організму пошкоджують ДНК, змінюють гени та порушують біохімічні процеси. Вони можуть індукувати рак, працюючи як "підричники" клітинного захисту – пригнічуючи апоптоз та активуючи онкогени. Серед таких металів, одним з найканцерогенніших є Кадмій. Він міститься у батарейках, пластикових виробках, фарбах, ґрунтах і сигаретному димі. [4] У вивченні канцерогенної дії кадмію значну увагу приділяють саме його сполукам. Серед них хлорид кадмію ($CdCl_2$) вирізняється водорозчинною формою та здатністю швидко накопичуватись у тканинах, що робить його зручним для оцінки впливу кадмію на пухлинні клітини.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. В останні роки й десятиліття у зв'язку з актуальністю питання суттєво активізувались дослідження по впливу кадмію на канцерогенез, зокрема молочної залози. Так було встановлено, що $CdCl_2$ є токсичною сполукою із мутагенними, тератогенними та канцерогенними властивостями. Доведено, що *Cd* порушує роботу ферментів та білків [5]; пошкоджує β -клітини, спричиняючи діабет та ожиріння [8]; проникає через гематоенцефалічний бар'єр, викликаючи когнітивні порушення.

Виявлено, що при тривалому контакті з кадмієм ризик онкологічних захворювань зростає. Підтверджено, що його вплив залежить від накопиченої кількості та часу взаємодії з його сполуками. [1, 6, 9, 12] Показано, що *Cd*, залежно від дози, сприяє як прогресуванню, так і блокуванню клітинного циклу [9, 12]; виявляє як проапоптичну, так і протиапоптичну дію. [1, 6, 9] Доведено, що канцерогенність *Cd* реалізується через механізми порушення апоптозу [1, 6, 9], зміну експресії генів [1, 5, 9] та придушення антиоксидантного захисту. [1, 10, 11, 12]

Також виявлено вплив на метаболізм жирних кислот і функціонування органел у клітинах [5]. Наприклад, кадмій змінює проникність мітохондріальних мембран і сприяє використанню клітинами аеробного гліколізу. [8]

Механізм канцерогенної дії кадмію підтверджено *in vitro* та *in vivo* моделями у дослідженнях. Крім того, встановлено, що наявність важкого металу в організмі може знижувати ефективність хіміо- та гормонотерапії. [1,6]

Мета статті - проаналізувати сучасну наукову літературу щодо канцерогенної дії хлориду кадмію (CdCl_2) на клітини молочної залози та визначити основні механізми, що беруть участь в ініціації та прогресуванні пухлинного процесу.

Виклад основного матеріалу. Хлорид кадмію — це неорганічна сполука, яка складається з солі кадмію та хлоридної кислоти. В організм потрапляє аліментарно, респіраторно або контактено через шкіру [4], проявляючи небезпечну дію через свої хімічні та фізичні властивості:

1. Добре розчинний у воді.
2. Корозійно стійкий.
3. Має низьку температуру плавлення та високу пластичність.
4. **Має високу спорідненість до білків.** Через що, заміщає цинк (Zn^{2+}) та мідь (Cu^{2+}) у ферментах і білках, порушуючи їхню роботу. Наприклад: CdCl_2 викликає дисбаланс мікроелементів, бо зв'язується з металотіонеїнами – білками, що регулюють вміст металів у клітинах. [5]
5. Має довгий період напіввиведення – 15–40 років [6], тому при великих кількостях викликає такі захворювання як хронічна ниркова недостатність, запалення та некроз клітин печінки, остеопороз.
6. При нагріванні виділяє токсичні пари та утворює кадмієві оксиди (CdO), які викликають важке отруєння.
7. Легко поглинається легеневою тканиною (90% з вдихуваних частинок), викликаючи пошкодження легенів, емфізему і рак. [7]

Важкі метали, зокрема кадмій, мають здатність порушувати внутрішньоклітинну рівновагу та гомеостаз. Їх накопичення в тканинах призводить до низки змін, які лежать в основі трансформації нормальної клітини в пухлинну. Відомо, що організм кожної людини виробляє від 200 до 100 000 ракових клітин на добу, але у нормі імунна система і внутрішньоклітинні регуляції сприяють їх загибелі. Формування пухлин починається з мутацій у ДНК, що спричиняють порушення апоптозу, і як наслідок: клітина безконтрольно розмножується і росте.

Встановлено механізм впливу важких металів на прикладі раку молочної залози. Виявлено, що тканина молочної залози може накопичувати їх в паренхіматозній частині через порушення клітинного транспорту. Солі важких металів, при потрапленні у клітину, активують або пригнічують p53, що призводить до порушення апоптозу. У першому випадку, при активації p53, через оксидативний стрес і мутацій ДНК - клітина гине. У іншому – пригні-

ченний p53 не дає сигналів початку апоптозу, ще на ранніх стадіях у мітохондріях. Окрім цього, патологічний p53 проявляється у 18%-25% випадків раку молочної залози. Він викликає резистентність до хіміотерапії і може **не запускати апоптоз**, а навпаки, стимулювати виживання клітин. [1]

Одночасно з цими процесами важкі метали впливають на метилювання ДНК – **природний механізм**, який допомагає «вимикати» **непотрібні або мутовані гени**, шляхом приєднання -CH₃ груп, що блокують зчитування гена для створення білків. При деметилюванні, такі групи відщеплюються і ген знову починає працювати. Важкі метали надмірно приєднують -CH₃ до ДНК, таким чином гени-супресори (*p16*, *RASSF1A* та ін.), які захищають клітину від раку, вимикаються, а онкогени (*C-myc* — **онкоген**, *BCL-2* — **антиапоптотичний білок та ін.**) активуються. Натомість рівень експресії білка p53 зростає разом із підвищенням рівня метилювання. Тобто цей процес впливає на проапоптотичну функцію онкоклетин, бо гіперметилювання сприймається як "небезпека" і клітина намагатиметься загинути. Проте, цей механізм тимчасовий, а при подальшому накопиченні мутацій, p53 все одно втрачає свою функцію. [1]

Надмірне аномальне метилювання ДНК може стимулювати активацію репаративної системи, яка представлена білком MGMT (Об-метилюганін-ДНК-метилювання трансфераза) – ферментом, який **видаляє зайві метильні групи**. Але, коли в клітині занадто багато важких металів, він **видаляє забагато метильних груп**, що робить пухлину **стійкою до лікування**. **Як це відбувається? Якщо -CH₃ групи залишаються, клітина не може вижити і гине, бо ДНК не транскрибується. Якщо ж MGMT прибирає ці групи, ДНК відновлюється і клітина виживає, стаючи стійкою до хіміотерапії.** Більше того, при онкології молочної залози, MGMT вступає у взаємозв'язок з рецепторами стероїдних гормонів, пригнічуючи їх функцію та викликаючи резистентність ракових клітин до антигормональної терапії. Тому деякі хіміопрепарати (наприклад, темозоломід) спеціально додають метильні групи до ДНК пухлинної клітини, а іноді навіть намагаються "вимикати" MGMT шляхом гіперметилювання його гена, щоб зробити пухлину чутливішою до лікування.[1]

Для розуміння механізмів, які сприяють канцерогенезу, необхідно розглянути функції токсиканту на клітинному рівні. Кадмій належить до токсичних речовин, які здатні накопичуватися в організмі та з часом спричиняти пошкодження тканин. Оскільки Cd не має прямої мутагенної дії, його канцерогенний ефект реалізується шляхом індукції епігенетичних порушень [9, 5]. Це такі порушення за яких не змінюється ген, а блокується зчитування інформації з нього. Крім вже зазначеного впливу, він змінює безліч інших процесів. Серед ключових механізмів, через які кадмій реалізує свою токсичну дію, виділяють такі:

1. Змінює **кількість цитокінів в організмі** – маленьких білкових молекул, які передають сигнали між клітинами та керують імунною відповіддю.

Цей ефект досліджено при впливі CdCl_2 у концентраціях 0, 50, 100 та 150 μM протягом 6, 12, 18 та 24 годин на клітини раку легенів. [7] Встановлено зміну прояву цитокінів $\text{IL-1}\alpha$ (**Інтерлейкін-1 α - прозапальний цитокін**) та IL-10 (**Інтерлейкін-10 - протизапальний**). При цьому їх рівень зростає пропорційно до концентрації CdCl_2 та часу. Онкоклітини демонстрували вищий рівень протизапального цитокіну порівняно з прозапальним, у нормальних клітинах легень спостерігалась обернена закономірність. Таким чином у неоплазіях **вищий рівень IL-10 сприяє пригніченню імунітету**, дозволяючи пухлині "ховатися", а **$\text{IL-1}\alpha$ стимулює пухлинний ріст** завдяки впливу на ангиогенез і сприяє **хронічному запаленню**, яке може пошкодити ДНК і створити умови для раку. Також виявлено, що пухлинні клітини більш чутливі до CdCl_2 порівняно зі здоровими.

2. Сприяє утворенню реактивних форм кисню (ROS) – групи **активних молекул**, які містять кисень і можуть пошкоджувати клітини. [1, 10, 11] У нормі ROS утворюються в **мітохондріях** під час клітинного дихання та допомагають нейтрофілам знищувати бактерії. Кадмій, в свою чергу, **блокує антиоксидантні ферменти**, які нейтралізують ROS, підвищуючи оксидативний стрес - дисбаланс між ROS і антиоксидантною системою. Через це пошкоджується ДНК, руйнуються клітинні мембрани, а білки втрачають свої функції. До того ж, вищі концентрації кадмію викликають вищі рівні активних форм кисню, які розкладають макромолекули, включаючи білки і ДНК. Утворення ROS пов'язано з тим, що кадмій є мітохондріальним токсикантом.

3. Порушує роботу мітохондрій та знижує рівень АТФ. Під час дослідження *in vitro* з використанням клітинних ліній нирок, печінки та підшлункової залози людини встановлено, що Cd знижує проникність мітохондріальних мембран. [8] Тим самим стимулює обходження окисного фосфорилування, через що, навіть у присутності кисню, онкоклітина використовує аеробний гліколіз — це явище відоме як ефект Варбурга.

4. **Збільшує експресію VEGF (судинного ендотеліального фактора росту)**. Таким чином стимулюється ангиогенез і пухлини отримують **більше кисню та поживних речовин**. [10]

5. Викликає аномалії клітинного циклу. У нормі між G2 та мітозом відбувається перевірка ДНК на успішну реплікацію та наявність пошкоджень. У разі виявлення помилок клітина блокує цикл на стадії G2, що не дозволяє їй перейти до мітозу. З експериментальних даних відомо, що CdCl_2 здатний блокувати клітинний цикл на цій стадії. Це відбувається через активацію білка p53 під впливом активних форм кисню (ROS). [12] На противагу цьому, інші дослідження показали, що в деяких клітинах рівень інгібітора p21 знижується, а фосфорилування білка ретинобластоми (Rb) збільшується, що сприяє прогресуванню клітинного циклу. [9]

6. Пригнічує аутофагію, підвищуючи інвазивність, міграцію та проліферацію пошкоджених клітин. CdCl_2 знижує рівень ферменту ACSS2,

відповідального за ацетилювання гістонів (активації зчитування інформації з ДНК), це призводить до відсутності прояву ATG5, через що аутофагія порушується. До того ж, ACS2 має вирішальне значення для метаболізму пухлини в умовах обмеженого доступу до глюкози та гіпоксії, оскільки ракові клітини використовують ацетат як джерело вуглецю. [13]

7. Кадмій впливає й на ендокринну систему, сприяючи розвитку таких онкологій, як рак молочної залози та рак яєчників. Він імітує естрогенні ефекти проліферації клітин та сприяє виробленню естрогену. [14] Незважаючи на те, що естрогенні ефекти кадмію не обов'язкові для переродження мутованих клітин, вони сприяють їх розвитку і подальшим фізіологічним змінам організму, таких як збільшення маси матки та висока щільність епітеліальних клітин у молочній залозі. При порівнянні концентрацій кадмію в тканинах, крові та сечі пацієнтів зі злоякісним та доброякісним раком молочної залози, виявлено, що рівень кадмію значно вищий у пацієнтів зі злоякісними пухлинами, ніж із доброякісними, а також, що ER α -позитивний рак молочної залози має значно вищу концентрацію кадмію, ніж ER α -негативний. Ці кореляції свідчать про те, що метал може бути критичним фактором у пухлинах, що експресують ER α - естрогеновий рецептор-альфа. [15]

8. Сприяє формуванню ракових стовбурових клітин. Ці клітини мають підвищену здатність до виживання, неконтрольованого поділу та формування колоній. Мають високу стійкість до традиційних методів лікування, таких як хіміотерапія та радіотерапія, та здатні мігрувати та розповсюджувати вже прогресуючу пухлину. [9]

9. Cd²⁺ порушує гомеостаз кальцію в ендоплазматичному ретикулумі (ER), що викликає стрес ER. Відбувається активація UPR (розгорнута білкова реакція) — механізм, який запускається при накопиченні неправильно згорнутих білків. Коли UPR не може впоратись, активується СНОР (проапоптичний фактор). Але через тривалу дію Cd²⁺ клітини адаптуються і відбувається пригнічення апоптозу, а не його активація. [5]

10. Cd²⁺ погіршує метаболізм жирних кислот у нирках, викликаючи ниркову дисфункцію. [5]

Незважаючи на канцерогенез CdCl₂, є данні, які свідчать про те, що Cd може бути потенційним протипухлинним агентом. Наприклад, у дослідженні Konghe Hu та ін. виявлено, що CdCl₂ може пригнічувати ріст клітин остеосаркоми. [16] Це відбувається через побічні дії Cd, такі як: пригнічення деяких онкогенів, зміна експресії генів, пов'язаних із виживанням, та індукування апоптозу. Хоча CdCl₂ має протипухлинний ефект, він залишається токсичним важким металом. Тож його використання як лікувального засобу є малоімовірним через непередбачуваний вплив і негативні побічні ефекти. Більше того, є ймовірність того, що вбиваючи одні пухлинні клітини, він буде індукувати розвиток інших. Тому потрібні подальші дослідження, щоб визначити безпечні концентрації для терапевтичного використання.

Тож CdCl_2 прямо чи опосередковано впливає на всі процеси регуляції в клітинах, але це не єдина небезпека. Він змінює властивості або підсилює вплив хіміопрепаратів. Наприклад, при лікуванні **5-Фторурацилом (5-FU)** експресія гена **BCCL2** знижувалась, що сприяло апоптозу пухлинних клітин, але при одночасному введенні 5-FU з CdCl_2 , навпаки **підвищувалась**, що призводило до виживаності клітин. Фактично, Кадмій пригнічував цитотоксичність 5-FU.[6] Через це у клінічних умовах ефективність ліків може бути знижена у пацієнтів з раком молочної залози, які вже контактували з цим металом. У той же час, при впливі високими концентраціями CdCl_2 з 5-FU відбувалось підсилення апоптозу, але використані дози є токсичними для організму і поки можуть бути використані лише в лабораторних умовах. Тож хронічний вплив Cd є фактором ризику розвитку онкологічних захворювань і повинен враховуватися при виборі схеми хіміотерапії, гормонотерапії чи будь-якого іншого лікування.

Висновки. Тема впливу хлориду кадмію на розвиток онкологічних захворювань залишається малодослідженою, хоча ця сполука є однією з найпоширеніших форм металу, що потрапляє в організм із довілля. Результати, які вже наявні, свідчать про те, що CdCl_2 дійсно впливає на ключові механізми, пов'язані з виникненням та розвитком пухлин, особливо в клітинах молочної залози та легень. Епідеміологічні дослідження також припускають, що Cd бере участь у розвитку інших типів раку, таких як рак нирки, рак передміхурової залози, рак яєчок, рак сечового міхура та рак підшлункової залози. [8] Подальші дослідження впливу CdCl_2 на канцерогенез є перспективними, оскільки, ймовірно, допоможуть покращити якість лікування та діагностики, краще зрозуміти механізми онкогенезу та підвищити виживаність серед пацієнтів. Окрім цього, дослідження механізмів канцерогенезу може призвести до обернених висновків про те, як запобігти токсичності кадмію. Наприклад, вже є припущення, що підвищений штучно рівень **ATG5 та ACSS2**, введення сполук, які активують цитокіни та зменшують запалення, можуть запобігти токсичності кадмію. [7, 13]. Вивчення впливу хлориду кадмію (CdCl_2) на канцерогенез є надзвичайно актуальним з огляду на його поширення в довіллі та здатність накопичуватись в організмі людини. Дійсно, CdCl_2 відіграє важливу роль у формуванні злоякісних новоутворень, проте через складність і багаторівневість його дії, робити остаточні висновки поки що зарано. У цій темі ще багато питань — наприклад, як саме концентрація та тривалість дії CdCl_2 впливає на різні типи клітин, чи можливе його терапевтичне використання в комбінації з хіміопрепаратами, і як організм реагує на хронічне низькодозове навантаження кадмієм.

Література:

1. Heavy metals effect on breast cancer progression - Journal of Occupational Medicine and Toxicology / A. Romaniuk et al. *SpringerLink*. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12995-017-0178-1#abbreviations> (дата звернення: 16.03.2025).

Журнал «Перспективи та інновації науки»
(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)
№ 5(51) 2025

2. Kiran, Bharti R., Sharma R. Effect of heavy metals: an overview. *ScienceDirect*. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221478532104668X> (дата звернення: 13.04.2025).

3. Wilson G. N. Wilson disease. *ScienceDirect*. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780443191763000534> (дата звернення: 13.04.2025).

4. Heavy metals: toxicity and human health effects - Archives of Toxicology / K. Jomova та ін. *SpringerLink*. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-024-03903-2#Sec18> (дата звернення: 16.04.2025).

5. Organelles contributes to cadmium-induced renal cancer emt through fads1-catalyzed arachidonic acid synthesis and p-cpla2-mediated release / J. Gu та ін. URL: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=5173571 (дата звернення: 05.04.2025).

6. Cadmium modifies the cell cycle and apoptotic profiles of human breast cancer cells treated with 5-fluorouracil - PMC / Y. Asara та ін. *PMC Home*. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3759927/#b10-ijms-14-16600> (дата звернення: 31.03.2025).

7. Effect of cadmium on the expression levels of interleukin-1 α and interleukin-10 cytokines in human lung cells - PMC / C. Odewumi та ін. *PMC Home*. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4626121/#sec10> (дата звернення: 16.03.2025).

8. Potential interaction of cadmium chloride with pancreatic mitochondria: Implications for pancreatic cancer - PMC. *PMC Home*. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6559323/#sec10> (дата звернення: 16.03.2025).

9. Down-regulation of lncRNA MEG3 promotes chronic low dose cadmium exposure-induced cell transformation and cancer stem cell-like property - PMC / H.-P. Lin та ін. *PMC Home*. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8511074/#S15> (дата звернення: 03.04.2025).

10. Oberdorster G. Scandinavian journal of work, environment & health - airborne cadmium and carcinogenesis of the respiratory tract. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health - Home*. URL: <https://www.sjweh.fi/article/2104> (дата звернення: 24.03.2025).

11. Oxidative stress and inflammation mediate the adverse effects of cadmium exposure on all-cause and cause-specific mortality in patients with diabetes and prediabetes - PMC / J. Liu та ін. *PMC Home*. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11954339/#Abs1> (дата звернення: 03.04.2025).

12. Multi-endpoint analysis of cadmium chloride-induced genotoxicity shows role for reactive oxygen species and p53 activation in DNA damage induction, cell cycle irregularities, and cell size aberrations - PMC / L. M. Stannard et al. *PMC Home*. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10851103/#s12> (дата звернення: 31.03.2025).

13. Cadmium promotes breast cancer cell proliferation, migration and invasion by inhibiting ACSS2/ATG5-mediated autophagy / Y. Liang та ін. *ScienceDirect*. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749121000828?via=ihub> (дата звернення: 03.04.2025).

14. Ataei N., Aghaei M., Panjehpour M. Evidences for involvement of estrogen receptor induced ERK1/2 activation in ovarian cancer cell proliferation by Cadmium Chloride. *ScienceDirect*. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887233318307240?via=ihub> (дата звернення: 03.04.2025).

15. Chronic cadmium exposure decreases the dependency of MCF7 breast cancer cells on ER α - PMC. *PMC Home*. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6702212/#Sec1> (дата звернення: 16.03.2025).

16. Cadmium chloride enhances cisplatin sensitivity in osteosarcoma cells by reducing FOXM1 expression - PMC / K. Hu та ін. *PMC Home*. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7336512/> (дата звернення: 05.04.2025).

References:

1. Heavy metals effect on breast cancer progression - Journal of Occupational Medicine and Toxicology / A. Romaniuk et al. SpringerLink. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12995-017-0178-1#abbreviations> (accessed 03/16/2025). [in English]
2. Kiran, Bharti R., Sharma R. Effect of heavy metals: an overview. ScienceDirect. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221478532104668X> (accessed: 04/13/2025). [in English]
3. Wilson G. N. Wilson disease. ScienceDirect. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780443191763000534> (accessed 13.04.2025). [in English]
4. Heavy metals: toxicity and human health effects - Archives of Toxicology / K. Jomova et al. SpringerLink. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-024-03903-2#Sec18> (accessed 16.04.2025). [in English]
5. Organelles contribute to cadmium-induced renal cancer emt through fads1-catalyzed arachidonic acid synthesis and p-cpla2-mediated release / J. Gu et al. URL: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=5173571 (accessed 05.04.2025). [in English]
6. Cadmium modifies the cell cycle and apoptotic profiles of human breast cancer cells treated with 5-fluorouracil - PMC / Y. Asara et al. PMC Home. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3759927/#b10-ijms-14-16600> (accessed 31.03.2025). [in English]
7. Effect of cadmium on the expression levels of interleukin-1 α and interleukin-10 cytokines in human lung cells - PMC / C. Odewumi et al. PMC Home. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4626121/#sec10> (accessed: 16.03.2025). [in English]
8. Potential interaction of cadmium chloride with pancreatic mitochondria: Implications for pancreatic cancer - PMC. PMC Home. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6559323/#sec10> (accessed: 16.03.2025). [in English]
9. Down-regulation of lncRNA MEG3 promotes chronic low dose cadmium exposure-induced cell transformation and cancer stem cell-like property - PMC / H.-P. Lin et al. PMC Home. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8511074/#S15> (accessed: 03.04.2025). [in English]
10. Oberdorster G. Scandinavian journal of work, environment & health - airborne cadmium and carcinogenesis of the respiratory tract. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health - Home. URL: <https://www.sjweh.fi/article/2104> (date of access: 24/03/2025). [in English]
11. Oxidative stress and inflammation mediate the adverse effects of cadmium exposure on all-cause and cause-specific mortality in patients with diabetes and prediabetes - PMC / J. Liu et al. PMC Home. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11954339/#Abs1> (date accessed: 04/03/2025). [in English]
12. Multi-endpoint analysis of cadmium chloride-induced genotoxicity shows role for reactive oxygen species and p53 activation in DNA damage induction, cell cycle irregularities, and cell size aberrations - PMC / L. M. Stannard et al. PMC Home. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10851103/#s12> (date accessed: 03/31/2025). [in English]
13. Cadmium promotes breast cancer cell proliferation, migration and invasion by inhibiting ACSS2/ATG5-mediated autophagy / Y. Liang et al. ScienceDirect. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749121000828?via=ihub> (accessed 04/03/2025). [in English]
14. Ataei N., Aghaei M., Panjehpour M. Evidence for involvement of estrogen receptor induced ERK1/2 activation in ovarian cancer cell proliferation by Cadmium Chloride. ScienceDirect. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887233318307240?via=ihub> (accessed 04/03/2025). [in English]
15. Chronic cadmium exposure decreases the dependency of MCF7 breast cancer cells on ER α - PMC. PMC Home. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6702212/#Sec1> (accessed 03/16/2025). [in English]
16. Cadmium chloride enhances cisplatin sensitivity in osteosarcoma cells by reducing FOXM1 expression - PMC / K. Hu et al. PMC Home. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7336512/> (access date: 05.04.2025). [in English]