

ХОНДРОИТИН СУЛФАТ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗА – СВЪРЗАН ЛИ Е С ПОВИШЕН РИСК ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ НЕОПЛАЗМИ: АНАЛИЗ ОТ БАЗАТА ДАННИ OSTEOARTHRITIS INITIATIVE

С. Ламбова^{1,2}, В. Ширински³, И. Ширински³

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Резюме. Целта на проучването бе да се оцени връзката между употребата на хондроитин сулфат (ХС) и честотата на изявата на злокачествени тумори според данни, предоставени от пациентите, за 6-годишен период на проследяване от публично достъпната база данни Osteoarthritis Initiative (OAI). **Материал и методи:** Настоящото проучване включва анализ на 6-годишни лонгитудинални данни, получени от подгрупите с прогресия ($n = 1390$) и с риск от развитие на остеоартроза (ОА) ($n = 3284$) на базата данни OAI, които са публично достъпни на <https://nda.nih.gov/oai/>. Критериите за включване в базата данни OAI са, както следва: възраст между 45 и 79 години за двете подгрупи, симптоматична тиббиофеморална ОА на коленни стави за групата с прогресия и наличие на установени или предполагаеми рискови фактори за изява на ОА на колянна става в подгрупата с риск от развитие на ОА. Участниците от базата данни OAI са регистрирани и включени между февруари 2004 г. и май 2006 г. в четири центъра за регистрация в САЩ, като във всеки център включването е одобрено от съответната местна етична комисия и всички пациенти са подписали информирано съгласие. За намаляване на риска от неточна интерпретация бе използван "new-user" дизайн. **Резултати:** Сравнени бяха 570 (18%) случая, включени за първи път на лечение с ХС, и 2597 (82%), които не са употребявали ХС. В групата, лекувана с ХС, 294 (51.6%) участници са получавали терапията за период, по-дълъг от една година, 291 (33.5%) – за повече от 2 години, 123 (21.6%) – за повече от 3 години и 60 (10.5%) – за повече от 4 години. Никой от участниците не е приемал ХС за период, по-дълъг от 5 години. В подгрупите случаи, които използват и които не приемат ХС, се установи сходно разпределение по възраст, пол и body mass index. Намери се по-висока честота на представителите от афроамериканската раса и по-голям брой настоящи пушачи при случаите, които не използват ХС. Установиха се 160 (6.2%) случая на рак в групата, която не използва ХС, и 37 (6.5%) при болните на лечение с ХС по данни, докладвани от пациентите. В общия анализ не се установи връзка между употребата на ХС и изявата на злокачествени неоплазми. След корекция за въздействие на факторите възраст, раса и статус на тютюнопушене отново не се намери такава зависимост. **Заклучение:** Резултатите от настоящото проучване не показват връзка между употребата на ХС и развитието на злокачествени тумори по данни на самите пациенти. Като се имат предвид комплексната роля на ХС в развитието и прогресията на злокачествени тумори, нужни са бъдещи епидемиологични проучвания, оценяващи ефектите на ХС върху различни злокачествени неоплазми и при различен генетичен терен.

Ключови думи: остеоартроза, хондроитин сулфат, злокачествени неоплазми

ВЪВЕДЕНИЕ

Остеоартрозата (ОА) е най-често срещаното ставно заболяване и водеща причина за намалена трудоспособност в световен мащаб. Основните патологични характеристики на заболяването включват дегенерация на ставния хрущял, костно ремоделиране и глобална ставна дисфункция. Честотата се увеличава в процеса на стареене и

достига над 50% при лицата на 60 или повече години. Най-често засегнатите зони при първичната ОА са колянна и тазобедрена става, гръбначен стълб, ставите на ръката (дистални и проксимални интерфалангеални стави, първа карпометакарпална става), първа метатарзофалангеална става на стъпалото. Въпреки широкото разпространение и значителното социално-икономическо значение на ОА, наличните възможности за

фармакологично лечение са ограничени, включват основно приложение на нестероидни противовъзпалителни средства [1] и към момента няма одобрени медикаменти с доказан болестомодифициращ ефект при ОА.

Сред различните добавки, използвани за лечение на ОА, хондроитин сулфат (ХС) е сред най-често прилаганите [2, 3]. Въпреки че приложението на ХС е включено в някои препоръки като перорално, бавнодействащо, симптоматично средство за лечение на ОА на колянна, тазобедрена става и ОА на ръка [4-6], актуалните препоръки на Osteoarthritis Research Society International/OARSI за нехрургично лечение на ОА на колянна, тазобедрена става и ОА с полиставно ангажиране не включват приложението на хранителни добавки [1]. Най-често срещаните източници на ХС, използвани в диетични и фармацевтични продукти, са от животински произход, получени чрез екстракция от тъкани и органи на различни животни, като крави, свине, птици, хрущялни и костни риби. При здрави доброволци бионаличността на ХС е 12-20% [7]. Абсорбцията на ХС се осъществява без забавяне и времето, необходимо за достигане на пикова плазмена концентрация, е около 1 час, а в случай на приложение на стомашно устойчиви капсули е 4 часа, което показва, че скоростта на абсорбция на ХС е бърза. При хора профилът на плазмените концентрации на ХС след перорално приложение на говежди ХС сочи, че абсорбцията е в проксималните сегменти на тънкото черво [8, 9]. Счита се, че ниската бионаличност на ХС не е свързана с разграждане в червата, а се предполага насищане на парацелуларния механизъм [9].

ХС е основен вид гликозаминогликан. Познати са четири подгрупи гликозаминогликани на базата на тяхната химична структура: ХС и дерматан сулфат, хепарин и хепаран сулфат, кератан сулфат и хиалуронова киселина. Гликозаминогликаните са основна част на протеогликаните, които са анионни макромолекули. Протеогликаните са структурни компоненти на клетъчната повърхност и екстрацелуларния матрикс и участват в процесите на клетъчна пролиферация, диференциация и миграция. Протеогликаните съдържат сърцевина от протеин и ковалентно свързани гликозаминогликани, които са линейни полизахариди [10]. Наличните в търговската мрежа препарати, съдържащи ХС, обикновено се произвеждат от животински източници като хрущял от акула и крава. Абсорбират се добре след перорално приложение и са с полуживот

от 12-24 часа [11]. Протеогликаните могат да бъдат свързани с клетъчната мембрана или да бъдат компонент на извънклетъчния матрикс, който заобикаля клетките и се състои от мрежа от колаген, фибронектин, еластин, както и хиалуронан. Извънклетъчният матрикс е динамична структура, която може да се променя по време на растежа и възстановяването. Продължаващото ремоделиране на екстрацелуларния матрикс се регулира от процесите на вътреклетъчен синтез, посттранслационни модификации, секреция и разграждане на различни компоненти на екстрацелуларния матрикс. Времето за обмяна на извънклетъчния матрикс зависи от тъканите. Субстанциите, освободени в процеса на ензимно зависимо ремоделиране на извънклетъчния матрикс, регулират клетъчните функции като клетъчна пролиферация, диференциация, адхезия, миграция и клетъчна смърт. Следва да се има предвид, че нарушенията в ремоделирането на извънклетъчния матрикс могат да доведат до инициране на туморен растеж [12]. Увеличаване на съдържанието на ХС се наблюдава при много солидни тумори при хора с рак на гърдата, простатата, яйчниците, стомаха, дебелото черво [13, 14, 15, 16, 17].

Високата честота на ОА, широкото използване на ХС, дългите терапевтични курсове, както и сложната функция на гликозаминогликаните повдигат въпроса за техния дългосрочен профил на безопасност. ХС играе ключова роля в организирането на извънклетъчния матрикс и се обсъжда ролята му в патогенезата на редица заболявания, вкл. малигнени тумори. Понастоящем е известно, че ХС има комплексна разнопосочна роля в развитието и прогресията на туморите [12].

ХС е част от туморната микросреда, за която се предполага, че може да участва в контролиране на фенотипа на туморните клетки. Има данни от експериментални проучвания за потенциална роля на ХС като стимулатор на туморогенезата. Високото ниво на експресия на ХС в злокачествените клетки при пациенти с рак на гърдата е свързана с метастази в лимфните възли, по-агресивен фенотип, значително по-кратки периоди без рецидиви и обща преживяемост, докато корелация с експресията на ХС в туморната строма не е наблюдавана [18]. От друга страна, при имплантирането на клетки от рак на гърдата при мишки с последващо инжектиране на бактериалния ензим хондроитиназа, целящо да се елиминират тумор-свързаните молекули ХС, е установено увеличаване на броя на белодробните метастази

без ефект върху растежа на тумора, което е в подкрепа на протективен ефект на ХС [19].

Наблюдаван е повишен синтез на ХС в меланомни клетки в сравнение с меланоцити. При *in vitro* анализ на ефекта на екзогенните гликозаминоглици е наблюдавано, че ХС-6 и ХС-4 инхибират значително миграцията и транслокацията на миши меланомни клетки (В16V), култивирани съвместно с фибробласти [20].

Миграцията на раковите клетки е свързана с протеолиза на компонентите на извънклетъчния матрикс. Този процес се медира от различни ензими като матриксни металопроотеинази/matrix metalloproteinases (MMP)-2 на клетъчната повърхност. В *in vitro* проучване е установено, че ХС-4 улеснява активирането на про-MMP-2 от мембранен тип-3 MMP, докато ХС-6 или хиалуронан с ниска молекулна маса не са имали ефект [21].

Интересен е фактът, че е наблюдавано намаляване на инвазивността на клетки от рак на гърдата под действието на двойносулфатирани форми на ХС (4,6-О-дисулфатирани дизахарид/ХС-Е). В *in vitro* проучване с клетъчни култури от рак на гърдата, третирани с ХС-Е, е установено потискане на експресията на гена на прометастатициния компонент на екстрацелуларния матрикс Col1a1 и повлияване на туморогенния Wnt/beta-catenin-сигнален път. Направено е заключението, че приложението на екзогенен ХС-Е инхибира подвижността на клетките от рак на гърдата чрез повлияване на туморогенната ос Wnt/beta-catenin-колаген I. Третирането на клетъчните култури с ХС-4 и ХС-6 не е показало такъв ефект [22].

От друга страна, Mizumoto и съавт. (2013) изказват хипотезата, че ХС-Е, експресиран по повърхността на клетките на Lewis в клетъчна линия от рак на белия дроб, може да допринесе за свързването по луминалната страна на съдовите ендотелни клетки на белия дроб, като по този начин играе ключова роля за развитие на белодробни метастази [23]. Подобни са наблюденията и на Vallen и сътр. (2012), които установяват повишена експресия на ХС-Е в клетки от рак на яйчниците в сравнение с доброкачествени тумори и тумори с нисък малигнен потенциал [24].

В редица базисни предклинични проучвания е установено, че ХС може да повлияе туморогенезиса. В тази връзка ХС е изследван като потенциален биомаркер при рак на простатата поради влиянието му върху клетъчния растеж и диференциация и предполагаем потенциал за повлияване на прогресията на рака. Установено е, че концентрацията на ХС в стромалната тъкан

на пациенти с рак на простатата е по-силен прогностичен маркер от степента на диференциране на тумора за предсказване на негативен изход при умерено диференцирани тумори. Случаи с ниска концентрация на ХС са имали значително по-добра преживяемост без прогресия след радикална простатектомия спрямо пациенти с високи нива на ХС [14].

Lin и сътр. установяват, че оралното приложение на ХС-4 води до увеличаване на темповете на растеж и размерите на туморите в миши модели на меланом след инокулация на човешки първични меланомни тъкани, експресиращи BRAF V600E. В допълнение е установено и развитие на резистентност към BRAF инхибитори. Онкогенният мутантен вариант на гена BRAF V600E се експресира повече от 50% от меланомите и е терапевтичен таргет поради патогенетичната си роля. Интересен е фактът, че прилагането на ХС-4 не повлиява темповете на растеж и размерите на тумора в меланомни клетки с друг генетичен вариант [11].

В *in vitro* проучване е намерена повишена експресия на гени за ХС-4 и неговия сулфатиращ ензим (хондроитин 4 сулфотрансфераза-11) в агресивни човешки клетъчни линии от рак на гърдата, докато в клетъчни линии от по-малко агресивни форми на рак на гърдата тяхната експресия е значително по-ниска. Наблюдавана е значима положителна корелация между нивата на експресия на хондроитин-4-сулфотрансфераза-11 и Р-селектин, свързващ се с клетките. Демонстрирано е, че ХС на повърхността на раковите клетки на гърдата участва в тяхното свързване с Р-selectin на повърхността на тромбоцитите и ендотелните клетки [25]. Предполага се, че Р-селектинът участва в развитието на хематогенни метастази [25, 26].

Следва да се има предвид, че са на лице данни за противовъзпалителни ефекти на ХС върху ставния хрущял и синовиалната мембрана. В ставния хрущял ХС намалява експресията на фосфолипаза А2, циклооксигеназа-2 (COX-2), концентрацията на простагландин Е2, както и нивото на проинфламаторните цитокини като TNF- α , IL-1 β . ХС намалява системното и ставното ниво на NO и нивото на реактивните кислородни радикали и потиска медираното от IL-1 β повишаване на нивото на MMP-2,3,9,13,14 [27].

От друга страна, се предполага наличието на връзка между хроничното възпаление и иницирането и прогресията на неопластични заболявания посредством влияние на възпалението върху процесите на мутагенеза, митогенеза, ангиогене-

за, дефектна апоптоза. Това допълнително увеличава интереса към противовъзпалителните свойства на хранителните добавки [27, 28].

Като се имат предвид противовъзпалителните свойства на ХС, се предполага възможна проактивна роля на употребата на ХС за развитието на различни видове злокачествени неоплазми. В епидемиологични проучвания е оценявана възможна защитна роля на ХС за намаляване на риска от развитие на злокачествени тумори. Въпреки тези хипотези за момента няма убедителни данни за по-нисък или за повишен риск от развитие на злокачествени неоплазми при лица, употребяващи ХС [29, 30, 31, 32]. Следва да се отбележи, че тези проучвания не са контролирани в популации с определен генетичен терен.

Анализът на наличните данни дава доказателства за разнопосочна роля на ХС в развитието и прогресията на злокачествените тумори. Въпреки това проучванията, оценяващи връзката между употребата на ХС и риска от злокачествени неоплазми при хората, са ограничени.

Оценяван е ефектът от употребата на ХС върху общия риск от развитие на злокачествени тумори и не е установена асоциация [29, 30, 31, 32], като е използван „prevalent user“ дизайн (кое означава, че са включени лица, които вече използват лечението). Този дизайн може да е породен от неточности, свързани напр. с разликата в продължителността на прилаганото лечение преди началото на проучването. Понастоящем няма данни, които да оценяват ефекта на лечението с ХС върху риска от развитието на злокачествени тумори, които използват „new-user“ дизайн. Този нов подход оценява пациенти, които започват ново лечение с определен медикамент, след което са подложени на проследяване, с което се подобрява методологията при рандомизираните контролирани проучвания [33].

Затова в настоящото проучване си поставихме за цел да оценим ефекта на ХС, като използваме „new user“ дизайн с анализ на публично достъпните лонгитудинални данни от базата данни Osteoarthritis Initiative (OAI) [34].

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Целта на проучването бе да се оцени връзката между употребата на ХС и честотата на изявата на злокачествени тумори според данни, предоставени от пациентите, за 6-годишен период на проследяване от публично достъпната база данни OAI.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящото проучване включва анализ на 6-годишни лонгитудинални данни на подгрупите с прогресия (n = 1390) и риск от развитие на ОА (n = 3284) от базата данни OAI, които са публично достъпни (<https://nda.nih.gov/oai/>) [35].

Критериите за включване в базата данни OAI са, както следва: възраст между 45 и 79 години за двете подгрупи, симптоматична тибеофеморална ОА на коленни стави за подгрупата с прогресия на ОА и наличие на установени или предполагаеми рискови фактори за изява на ОА на колянна става в подгрупата с риск от развитие на ОА. Участниците от базата данни OAI са регистрирани и включени между февруари 2004 г. и май 2006 г. в четири центъра в САЩ, като във всеки център включването е одобрено от съответната местна етична комисия и всички пациенти са подписали информирано съгласие.

За да се получи информация за употребата на ХС, е използван метод на регистрация на всички медикаменти, които участниците приемат по време на визитата, като се описва търговското, генеричното име и активните съставки, които се въвеждат и анализират в online медицински речник [36].

За намаляване на риска от неточна интерпретация бе използван „new-user“ дизайн, т.е. в проучването са анализирани само участници, които при включването не са приемали ХС [37]. Отчетени са регистрирани случаи на злокачествени неоплазми по данни, докладвани от пациентите, с изключение на кожен рак, левкемия или лимфом. Информацията е регистрирана с Charlson Comorbidity Index. Случаите с новорегистрирани злокачествени неоплазми, които получават лечение с ХС, са определяни по следните критерии: 1. лица, които са приемали ХС поне 6 месеца; 2. употребата на ХС е с продължителност поне една година преди регистрирането на злокачествена неоплазма по данни на пациента. В групата случаи, лекувани с ХС, продължителността на лечението трябва да е минимум 6 месеца. Всички останали участници са класифицирани като неупотребяващи ХС. За да се изследва рискът от злокачествени неоплазми при лица, лекувани с ХС, в сравнение с неупотребяващите, са изчислени коефициенти на заболяемост/Incidence Rate Ratio (IRRs) – както общи, така и коригирани за възраст (2-годишни възрастови групи), раса (бяла или не бяла) и статус на тютюнопушене (настоящ пушач/не-

пушач) с помощта на теста на Mantel-Haenszel. За определяне на статистическата значимост е приложен 95% интервал на доверителност/CI. Всички статистически анализи са извършени с помощта на R софтуер (версия 3.5.1).

РЕЗУЛТАТИ

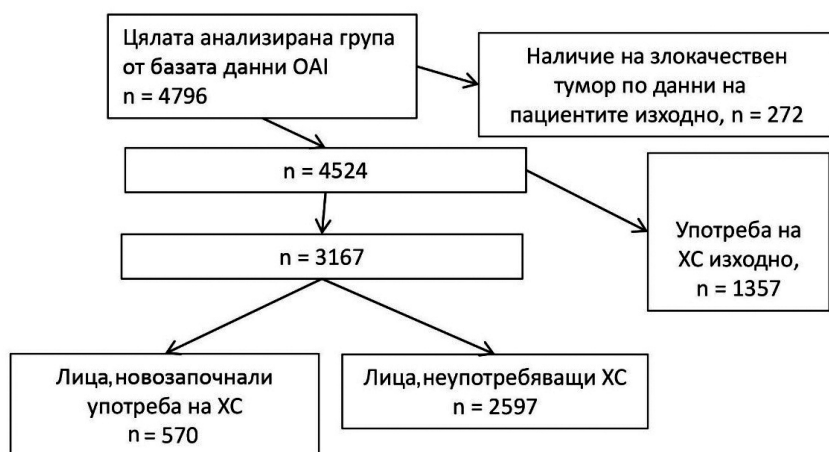
Диаграмата на извършения анализ е показана на фиг. 1. В проучването са проследени общо 3167 участници, които при включване в анализа нямат регистрирана неоплазма и не приемат ХС. Сравнени бяха 570 (18%) случая, включени за първи път на лечение с ХС, и 2597 (82%), които не са употребявали ХС. В групата, лекувана с ХС, 294 (51.6%) участници са получавали терапията за период, по-дълъг от една година, 291 (33.5%) – за повече от 2 години, 123 (21.6%) – за повече от 3 години, и 60 (10.5%) – за повече от 4 години. Никой от участниците не е приемал ХС за период, по-дълъг от 5 години. В подгрупите, които използват и които не

приемат ХС, се установи сходно разпределение по възраст, пол и сходен body mass index (BMI). Намери се по-висока честота на представителите на афроамериканската раса и по-голям брой настоящи пушачи при случаите, които не използват ХС.

Установиха се 160 (6.2%) случая на рак в групата, която не използва ХС, и 37 (6.5%) при болните на лечение с ХС по данни, докладвани от пациентите. В общия анализ не се установи връзка между употребата на ХС и изявата на злокачествени неоплазми. След корекция за въздействие на факторите възраст, раса и статус на тютюнопушене отново не се намери такава зависимост (табл. 1). Имаше липсващи данни относно расата при два случая от подгрупата на лечение с ХС и при двама участници, които не приемат ХС.

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото проучване не се установи връзка между употребата на ХС и изявата на злока-



Фиг. 1. Анализ на употребата на ХС и развитието на неоплазми по данни на пациентите

Таблица 1. Характеристики на пациентите, които употребяват, и на тези, които не използват ХС

	Неприемащи ХС	На лечение с ХС	P value
n	2597	570	
Възраст, години	61.01 (9.42)	60.61 (8.90)	0.351
Мъжки пол	1528 (58.8)	348 (61.1)	0.354
BMI, kg/m ²	28.74 (4.88)	28.82 (4.92)	0.725
Раса			<0.001
Други – извън бялата раса	54 (2.1)	8 (1.4)	
Бяла/европейска раса	1921 (74.0)	468 (82.1)	
Афроамериканци	604 (23.3)	84 (14.7)	
Азиатци	16 (0.6)	8 (1.4)	
Анамнеза за тютюнопушене			0.008
Никога	1371 (52.8)	311 (54.6)	
Понастоящем	209 (8.0)	22 (3.9)	
В миналото	996 (38.4)	234 (41.1)	
Понастоящем, но никога редовно	6 (0.2)	0 (0.0)	

* Данните са представени като средноаритметична/mean (стандартно отклонение/SD) или брой/n (%)

Таблица 2. Честота на изява на неоплазми при случаите, използвали ХС, спрямо тези, които не употребяват

	IRR (95% CI)
Обща честота	1.00 (0.98, 1.03)
Коригирано според възрастта	1.10 (0.78, 1.56)
Коригирано според расата	1.02 (0.72, 1.45)
Коригирано според статус на тютюнопушене	1.03 (0.72, 1.46)

IRR – Incidence Rate Ratio, CI – интервал на доверителност

чествени неоплазми. Резултатите от проучването са аналогични на тези на Brasky и сътр. (2012) при 35 239 участници от мъжки пол на възраст между 50-76 години, членове на групата VITamins And Lifestyle (VITAL), жители на западната част на щата Вашингтон. Пациентите са попълнили подробен въпросник изходно и са предоставили информация за честотата (дни/седмица) и продължителността (години) на употребата на хранителни добавки. Регистрирани са общо 1602 случая на инвазивен рак на простатата. Не е установена връзка между употребата на ХС и риска от рак на простатата [29].

Асоциацията между употребата на ХС и честотата на колоректален рак в групата VITAL е проучвана от Kantor и съавт. (2013), които са анализирали 75 137 жители на западната част на Вашингтон на възраст 50-76 години, които са попълнили въпросника VITAL между 2000-2002 г. относно връзката между употребата на глюкозамин и хондроитин и риска от колоректален рак. Оценена е употребата на глюкозамин и хондроитин през 10-годишния период преди началото на проучването. Лицата, които са приемали добавките повече от три години, 4 или повече дни в седмицата, са имали 45% по-нисък риск от колоректален рак отколкото лицата, които не са употребявали добавките, като разликата не е била статистически значима. Тази негативна асоциация е била налице при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване, но не и при тези с нормално телесно тегло или поднормено тегло. Относно употребата само на глюкозамин не е установена значителна асоциация с риска от колоректален рак [38]. При 77 000 участници (проучване VITAL) Satia и сътр. (2009) установяват, че всяка употребата на глюкозамин и на хондроитин през предходните 10 години е статистически значимо негативно асоциирана с риск от рак на белия дроб (след корекция на фактори като възраст, пол, образование, тютюнопушене – пакетогодини, употреба на нестероидни противовъзпалителни лекарства, анамнеза за артрит, употреба на мултивитаминови). След корекция за

въздействието на фактори като възраст, пол, образование, физическа активност, консумация на плодове и зеленчуци, индекс на телесна маса, употреба на нестероидни противовъзпалителни средства, сигмоидоскопия, анамнеза за артрит е намерено също, че употребата на глюкозамин и хондроитин е свързана с по-нисък риск от развитието на колоректален рак. Глюкозамин, хондроитин и метилсулфонилметан са коригирани за употребата на всяка от другите две субстанции по отношение както на белодробния, така и на колоректалния рак. Участниците са проследени за среден период от 5 години [39].

Brasky и сътр. (2010) са анализирали 35 016 постменопаузални жени (средно време на проследяване 6 години) в проучването VITAL и не са открили връзка между рака на гърдата и приема на глюкозамин и хондроитин както по отношение на скорошната употреба, така и при продължителното им използване за среден период от 10 години [30]. В проучването VITAL не е установена също връзка между употребата на глюкозамин и ХС и самостоятелно докладваното наличие на карцином на пикочния мехур [40] и онкохематологични заболявания [41].

В споменатите проучвания се използва "prevalent user" дизайн, което може да е свързано с неточност на резултатите [42]. В настоящото проучване бе използван „new-user“ дизайн, който наподобява протокола на рандомизирано контролирано проучване и позволява да се предотвратят отклонения в интерпретацията на данните, характерни за проучванията с "prevalent user" дизайн [33].

Резултатите от настоящото проучване може да се дължат на липсата на ефект на употребата на ХС върху риска от рак или поради недостатъци на проучването. Основен недостатък на анализа е използването на докладваните от пациентите данни за наличие на злокачествени неоплазми. Регистрирането на злокачествени тумори по данни на самите пациенти може да намали достоверността на резултатите. Като цяло докладването на наличие на злокачествени неоплазми от

болните е с ниска чувствителност, с изключение на някои туморни локализации като рак на гърдата и на щитовидната жлеза, за които се счита, че са с висока достоверност [43]. Предимство на настоящото проучване е анализът на голяма популация пациенти с добре дефинирани включващи критерии и използване за първи път на “new-user” дизайн за оценка на риска от развитието на злокачествени неоплазми при употребата на ХС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от настоящото проучване не показват връзка между употребата на ХС и развитието на неоплазми по данни на самите пациенти. Като се има предвид сложната роля на

ХС в развитието и прогресията на злокачествени тумори, нужни са бъдещи епидемиологични проучвания, оценяващи ефектите на ХС върху различни неоплазми и при различен генетичен терен.

Принос на авторите: Концептуализация – Севдалина Ламбова и Иван Ширински; методология – Иван Ширински и Валери Ширински; написване на ръкописа – Севдалина Ламбова и Иван Ширински; подготовка, редактиране и корекции – Севдалина Ламбова и Иван Ширински. Всички автори са одобрили финалната версия.

Финансиране: Изследването е частично подкрепено от Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Проект Рег. №. FWNR-2024-0002).