

Роль Біциклолу у профілактиці ураження печінки, спричиненого хіміотерапевтичними препаратами, у пацієнтів з онкологічними захворюваннями віком понад 60 років.

X. Li, L. Zhou, S. Chen, M. Guan, Y. Wang, L. Zhao, H. Yin, Y. Zhou. Журнал міжнародних медичних досліджень, 2014, том 42(4), с. 906–914 © Автори, 2014 DOI: 10.1177/0300060514527058. Сайт журналу: imr.sagepub.com.

АНОТАЦІЯ

Методи: пацієнтів з онкологічними захворюваннями віком ≥ 60 років було рандомізовано на дві групи: контрольну групу (лише хіміотерапія) та профілактичну групу (хіміотерапія + Біциклोल 75 мг перорально щодня). Показники функції печінки оцінювали до початку лікування, під час кожного циклу хіміотерапії та після завершення лікування.

Результати: із 306 пацієнтів, включених у дослідження, 300 завершили спостереження (147 у групі Біциклолу та 153 у контрольній групі). Частота підвищення рівнів сироваткових трансаміназ та/або білірубину I–IV ступеня була значно нижчою у профілактичній групі порівняно з контрольною (17,1% проти 47,1%). Частота клінічно значущого ураження печінки II–IV ступеня також була достовірно нижчою у групі Біциклолу (0,7% проти 12,4%).

Висновки: профілактичне застосування Біциклолу у дозі 75 мг на добу може суттєво знижувати частоту та тяжкість ураження печінки, індукованого хіміотерапевтичними препаратами, у пацієнтів похилого віку з онкологічними захворюваннями. Для підтвердження отриманих результатів необхідні подальші дослідження за участю більшої кількості пацієнтів і з тривалішим періодом спостереження.

Ключові слова: Біциклोल, хіміотерапевтично-індуковане ураження печінки, онкологічні захворювання, пацієнти похилого віку, профілактика.

Дата надходження: 11 листопада 2013 р.

Дата прийняття до друку: 17 лютого 2014 р.

ВСТУП

Хіміотерапевтичні препарати метаболізуються та виводяться з організму переважно **печінкою**, і більшість із них здатні спричиняти **гепатотоксичність**.^{1–3} Наявність вихідного ураження печінки може порушувати метаболізм та елімінацію хіміотерапевтичних препаратів, що, своєю чергою, може призводити до підвищення їх концентрації в організмі та збільшення ризику розвитку токсичних реакцій. **Постійно підвищені концентрації препарату в плазмі крові** можуть призводити до посилення системної токсичності (зокрема **мієлосупресії**) або до збільшення вираженості **гепатотоксичності**, спричиненої хіміотерапевтичними препаратами.^{4,5} Такі реакції часто негативно впливають на перебіг

захворювання та стають причиною **відтермінування курсів лікування, переривання терапії або зниження доз препаратів.**^{6,7}

Пацієнти, які отримують цитостатичну хіміотерапію, потребують ретельної оцінки **функції печінки до, під час та після лікування.** Відомо, що резервні можливості печінки знижуються з віком, що може сприяти збільшенню частоти хіміотерапевтично-індукованого ураження печінки у пацієнтів похилого віку.⁸⁻¹⁰ Тому профілактика таких уражень має важливе клінічне значення.

Диметилдикарбоксилат біфенілу (DDB) є ефективним гепатопротекторним засобом. **Біциклोल** (4,4'-диметокси-5,6,5',6'-диметилендіокси-2-гідроксиметил-2'-карбонілбіфеніл) є його похідним і широко застосовується для лікування захворювань печінки в Китаї та інших країнах. У експериментальних та клінічних дослідженнях препарат продемонстрував здатність **зменшувати гепатотоксичність і фіброз печінки**, а також виявив виражену **протизапальну активність.**¹¹⁻¹⁵

У контрольованому дослідженні за участю 27 пацієнтів Біциклोल у дозі **75 мг/добу** ефективно зменшував прояви гепатотоксичності, викликані хіміотерапевтичними препаратами, та достовірно знижував частоту і тяжкість ураження печінки при застосуванні разом із хіміопроменевою терапією порівняно з однією лише хіміотерапією.¹⁶

Хоча було опубліковано кілька відносно невеликих досліджень щодо ефективності гепатопротекторів при хіміотерапевтично-індукованому ураженні печінки,¹⁷⁻²¹ роль **перорального застосування Біциклолу** у профілактиці таких уражень залишалася недостатньо вивченою.

Метою цього рандомізованого проспективного контрольованого клінічного дослідження було вивчення частоти ураження печінки, спричиненого хіміотерапевтичними препаратами, у пацієнтів віком **≥60 років**, які отримували лікування з приводу онкологічних захворювань, а також оцінка ролі **Біциклолу** у профілактиці таких уражень.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ

Популяція дослідження та дизайн

Це **рандомізоване проспективне контрольоване клінічне дослідження** проводилося у відділенні медичної онкології лікарні **Пекінського об'єднаного медичного коледжу (Китай)** у період з **січня 2009 року по вересень 2012 року.**

Пацієнтів з онкологічними захворюваннями випадковим чином розподіляли на дві групи:

- **профілактична група** — хіміотерапія + **Біциклोल 75 мг перорально щодня;**
- **контрольна група** — лише хіміотерапія.

Критерії включення

- пацієнти з онкологічними захворюваннями віком **≥60 років**;
- нормальні вихідні показники функції печінки;
- відсутність хіміотерапії протягом попереднього місяця.

Критерії виключення

- прогресування метастатичного ураження печінки після хіміотерапії в анамнезі;
- реактивація вірусного гепатиту.

Попередній аналіз літературних даних показав, що частота хіміотерапевтично-індукованого ураження печінки **I–IV ступеня** становить близько **35%**, тоді як при застосуванні хіміотерапії у поєднанні з гепатопротектором цей показник знижується приблизно до **20%**.^{16,17}

Для проведення двобічного статистичного тесту при **рівні значущості $\alpha = 0,05$** та **потужності 80%** було необхідно включити щонайменше **135 пацієнтів у кожную групу**. Для компенсації можливих втрат під час подальшого спостереження та інших факторів було заплановано додаткове збільшення вибірки.

Популяція дослідження та дизайн

З урахуванням можливих втрат під час спостереження та інших непередбачених факторів до дослідження було включено **по 153 пацієнти** до профілактичної та контрольної груп відповідно. Таблицю рандомізації було сформовано за допомогою програмного забезпечення **SPSS версії 16.0** (SPSS Inc., Чикаго, Іллінойс, США).

Дослідження проводилося відповідно до етичних принципів **Гельсінської декларації** та правил **належної клінічної практики (GCP)**. Протокол дослідження був схвалений **Етичним комітетом лікарні Пекінського об'єднаного медичного коледжу**. Від кожного пацієнта було отримано письмову інформовану згоду після детального роз'яснення потенційних переваг і ризиків участі в дослідженні.

Застосування препарату

Пацієнти профілактичної групи отримували **Біциклोल 25 мг** (виробництва Beijing Union Pharmaceutical Company, Пекін, Китай) перорально по **1 таблетці 3 рази на добу**, починаючи з першого дня хіміотерапії. Прийом Біциклолу продовжувався протягом усього курсу хіміотерапевтичного лікування.

Пацієнти контрольної групи отримували лише хіміотерапію без додавання Біциклолу.

Моніторинг функції печінки та оцінка токсичності

Рівні **аланінамінотрансферази (АЛТ)**, **аспартатамінотрансферази (АСТ)** та **загального білірубіну (TBIL)** визначали безпосередньо перед початком лікування, через 1 тиждень після початку хіміотерапії та після завершення кожного курсу лікування.

Оцінка гепатотоксичності проводилася до завершення запланованих курсів хіміотерапії або до виникнення **ураження печінки II–IV ступеня** відповідно до критеріїв **СТСАЕ версії 3.0** Національного інституту раку США.

У пацієнтів обох груп при розвитку ураження печінки **II–IV ступеня** (підвищення рівня трансаміназ >2,5 верхньої межі норми або підвищення рівня білірубіну >1,5 верхньої межі норми) призначалися гепатопротекторні препарати (зокрема препарати гліциризинової кислоти або Біциклोल), після чого профілактичне спостереження припинялося.

Первинною кінцевою точкою було виникнення ураження печінки **I–IV ступеня**, що визначалося як підвищення рівня сироваткових трансаміназ та/або білірубіну понад верхню межу норми відповідно до критеріїв СТСАЕ.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз виконували за допомогою пакета **SPSS версії 16.0 для Windows**.

- Категоріальні дані аналізували за допомогою **χ^2 -тесту**.
- Безперервні показники порівнювали за допомогою **t-тесту для незалежних вибірок**.
- Для оцінки незалежного впливу Біциклолу на профілактику ураження печінки використовували **багатофакторний логістичний регресійний аналіз**.

У модель включали такі фактори:

- вік;
- курс хіміотерапії;
- схема хіміотерапії;
- носійство вірусу гепатиту В;
- попередня хіміотерапія;
- метастази в печінку;
- стадія онкологічного захворювання;
- стать.

Відмінності у розподілі змінних між групами оцінювали за допомогою **критерію Вілкоксона**.

Статистично значущими вважали відмінності при **$p < 0,05$** .

Дані представлені як **середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (SD)**, якщо не зазначено інше.

РЕЗУЛЬТАТИ

Характеристики пацієнтів та вихідні дані

Загалом до дослідження було включено **306 пацієнтів**, яких у співвідношенні **1:1** рандомізували до **профілактичної** та **контрольної** груп.

У профілактичній групі **6 пацієнтів були виключені з аналізу**: у 4 випадках було втрачено зв'язок під час подальшого спостереження, а 2 пацієнти додатково застосовували інші гепатопротекторні препарати, окрім Біциклолу.

Таким чином, дослідження завершили та були включені до статистичного аналізу **300 пацієнтів**:

- **147 пацієнтів** — профілактична група (Біциклол + хіміотерапія);
- **153 пацієнти** — контрольна група (лише хіміотерапія).

Між групами **не було виявлено статистично значущих відмінностей** щодо:

- статі;
- віку;
- типу онкологічного захворювання;
- стадії хвороби;
- попередньої хіміотерапії;
- наявності метастазів у печінці.

Також не спостерігалось статистично значущої різниці щодо середньої кількості курсів хіміотерапії:

- **5,19 ± 2,40 циклу** — у профілактичній групі;
- **5,49 ± 2,58 циклу** — у контрольній групі.

Таблиця 1. Демографічні характеристики та вихідні дані пацієнтів віком ≥ 60 років з онкологічними захворюваннями, які отримували **Біциклол 25 мг перорально 3 рази на добу у поєднанні з хіміотерапією** (профілактична група) або **лише хіміотерапію** (контрольна група).

Показник	Профілактична група (n=147)	Контрольна група (n=153)
Стать, n (%)		
Чоловіки	96 (65,3)	94 (61,4)
Жінки	51 (34,7)	59 (38,6)
Вік, років	69 (60–84)	68 (60–84)
Тип онкологічного захворювання, n (%)		
Колоректальний рак	61 (41,5)	55 (35,9)
Рак легень	27 (18,4)	17 (11,1)
Рак шлунка	24 (16,3)	27 (17,6)
Лімфома	9 (6,1)	11 (7,2)
Рак підшлункової залози, жовчних проток або ампули Фатера	9 (6,1)	13 (8,5)
Інші	17 (11,6)	30 (19,6)
Режим хіміотерапії, n (%)		
Комбінація оксаліплатину та фторпіримідинів	69 (46,9)	75 (49,0)
XELOX	44 (29,9)	39 (25,5)
FOLFOX	23 (15,6)	31 (20,2)
SOX	2 (1,4)	5 (3,3)
Комбінація з доцетакселом	21 (14,3)	21 (13,7)

Комбінація з гемцитабіном	16 (10,9)	19 (12,4)
Комбінація з іринотеканом	13 (8,8)	5 (3,3)
Комбінація з етопозидом	8 (5,4)	8 (5,2)
Комбінація з паклітакселом	6 (4,1)	11 (7,2)
CHOP	7 (4,8)	10 (6,5)
Інші	7 (4,8)	4 (2,6)
Стадія онкологічного захворювання, n (%)		
IV стадія	101 (68,7)	92 (60,1)
I–III стадія	46 (31,3)	61 (39,9)
Метастази в печінці, n (%)	35 (23,8)	26 (17,0)
Носійство вірусу гепатиту В, n (%)	4 (2,7)	2 (1,3)
Попередня хіміотерапія в анамнезі, n (%)	36 (24,5)	24 (15,7)

Примітки. Дані наведені як **n (%)** або **середнє значення (діапазон)**.

а Стадіювання онкологічних захворювань проводилося відповідно до класифікації **Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC)**:

- **6-те видання** — для пацієнтів, включених у дослідження до квітня 2011 року;
- **7-ме видання** — для пацієнтів, включених у дослідження у квітні 2011 року та пізніше.

Скорочення:

- **XELOX** — оксаліплатин + капецитабін;
- **FOLFOX** — оксаліплатин + лейковорин + 5-фторурацил;
- **SOX** — оксаліплатин + S-1;
- **CHOP** — циклофосфамід + доксорубіцин + вінкрестин + преднізон;
- **BGB** — вірус гепатиту В.

Статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$; χ^2 -тест).

Випадки ураження печінки

У профілактичній та контрольній групах частота **ураження печінки I–IV ступеня** становила:

- **загалом (підвищення трансаміназ та/або білірубіну) — 17,1% (25/147) проти 47,1% (72/153); $p < 0,001$;**
- **підвищення рівня трансаміназ — 8,2% (12/147) проти 35,3% (54/153); $p < 0,001$;**
- **підвищення рівня загального білірубіну — 9,5% (14/147) проти 18,3% (28/153); $p = 0,003$.**

Частота **клінічно значущого ураження печінки II–IV ступеня** за критеріями СТСАЕ була достовірно нижчою у профілактичній групі порівняно з контрольною:

- **0,7% (1 із 147 пацієнтів) проти 12,4% (19 із 153 пацієнтів);**
- **$p < 0,001$.**

Детальні дані щодо частоти та ступеня ураження печінки наведені в **Таблиці 2**.

Статистично значущих відмінностей між групами щодо **середньої кількості курсів хіміотерапії до розвитку ураження печінки** не виявлено — в обох групах медіана становила **2 курси лікування**.

Таблиця 2. Частота ураження печінки у пацієнтів віком ≥ 60 років з онкологічними захворюваннями, які отримували **Біциклол 25 мг 3 рази на добу у поєднанні з хіміотерапією** (профілактична група) або **лише хіміотерапію** (контрольна група).

Показник	Профілактична група n=147	Контрольна група n=153	Статистична значущість
Підвищення АЛТ			$p < 0,001$
Норма	140 (95,2%)	102 (66,7%)	
I ступінь	7 (4,8%)	48 (31,4%)	
II ступінь	0	3 (2,0%)	
Підвищення АСТ			$p = 0,018$
Норма	138 (93,9%)	129 (84,3%)	
I ступінь	9 (6,1%)	21 (13,7%)	
II ступінь	0	2 (1,3%)	
III ступінь	0	1 (0,7%)	
Підвищення загального білірубіну (ТВІЛ)			$p = 0,003$
Норма	133 (90,5%)	125 (81,7%)	
I ступінь	13 (8,8%)	14 (9,2%)	
II ступінь	1 (0,7%)	14 (9,2%)	

Примітка. Дані наведені як **n (%)**.

Ступінь ураження печінки визначали відповідно до **Загальних термінологічних критеріїв оцінки побічних явищ (CTCAE), версія 3.0**, Національного інституту раку США.

АЛТ — аланінамінотрансфераза;

АСТ — аспартатамінотрансфераза;

ТВІЛ — загальний білірубін.

Аналіз підгруп

Під час аналізу підгруп за такими характеристиками, як **вік, кількість курсів хіміотерапії, схема хіміотерапії, статус носійства ВГВ, попередня хіміотерапія, наявність метастазів у печінці, стадія захворювання та стать**, було встановлено, що частота ураження печінки була **статистично значуще нижчою у групі Біциклолу** порівняно з контрольною групою практично в усіх підгрупах (**$p < 0,01$**).

Виняток становили підгрупи пацієнтів:

- з носійством **вірусу гепатиту В (ВГВ)**;
- з **попереднім досвідом хіміотерапії**,

де статистично значущих відмінностей між групами не виявлено (**Таблиця 3**).

Багатофакторний аналіз, скоригований за віком, кількістю курсів хіміотерапії, схемою лікування, статусом носійства ВГВ, попередньою хіміотерапією, наявністю метастазів у печінці, стадією онкологічного захворювання та статтю, підтвердив **незалежний профілактичний ефект Біциклолу щодо розвитку ураження печінки**.

Між профілактичною та контрольною групами було виявлено **статистично значущу різницю щодо ризику розвитку ураження печінки** (**$p < 0,001$** ; Таблиця 4).

Таблиця 3. Аналіз підгруп щодо профілактики ураження печінки при застосуванні Біциклолу у пацієнтів віком ≥ 60 років з онкологічними захворюваннями, які отримували хіміотерапію в поєднанні з Біциклолом 25 мг перорально 3 рази на добу (профілактична група) або лише хіміотерапію (контрольна група).

Підгрупа	Профілактична група n=147	Контрольна група n=153	χ^2	p	OR (95% ДІ)
Вік, років					
≥70	14/72 (19,44)	25/59 (42,37)	8,153	0,004	0,328 (0,151–0,716)
60–69	11/75 (14,67)	47/94 (50,00)	23,104	<0,001	0,172 (0,081–0,366)
Кількість курсів ХТ					
>6	13/58 (22,41)	36/72 (50,00)	10,409	0,001	0,289 (0,134–0,624)
3–6	12/89 (13,48)	36/81 (44,44)	20,061	<0,001	0,195 (0,092–0,412)
Схема ХТ					
FP	13/88 (14,77)	43/94 (45,74)	20,467	<0,001	0,206 (0,101–0,420)
Інша	12/59 (20,34)	29/59 (49,15)	10,802	0,001	0,264 (0,117–0,596)
Носійство ВГВ					
Так	0/2 (0)	1/4 (25,00)	0,600	НЗ	1,333 (0,757–2,348)
Ні	24/143 (16,78)	72/151 (47,68)	31,887	<0,001	0,221 (0,129–0,381)
Попередня ХТ					
Так	8/36 (22,22)	11/24 (45,83)	3,710	НЗ	0,338 (0,110–1,038)
Ні	17/111 (15,32)	61/129 (47,29)	27,800	<0,001	0,202 (0,108–0,375)
Метастази в печінці					
Так	4/35 (11,43)	13/26 (50,00)	11,041	0,001	0,129 (0,035–0,471)
Ні	21/112 (18,75)	59/127 (46,46)	20,516	<0,001	0,266 (0,148–0,479)
Стадія захворювання					

я					
IV стадія	16/101 (15,84)	44/92 (47,83)	22,990	<0,001	0,205 (0,105–0,402)
I–III стадія	9/46 (19,57)	28/61 (45,90)	8,041	0,005	0,287 (0,118–0,695)
Стать					
Жінки	9/51 (17,65)	31/59 (52,54)	14,394	<0,001	0,194 (0,080–0,468)
Чоловіки	16/96 (16,77)	41/94 (43,62)	16,427	<0,001	0,259 (0,132–0,507)

Примітка. Дані наведені як n (%).

Скорочення: ХТ — хіміотерапія; FP — фторпіримідини; ВГВ — вірус гепатиту В; OR — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

NS — відмінності між групами статистично незначущі ($p \geq 0,05$).

Таблиця 4. Багатофакторний аналіз впливу Біциклолу на ризик розвитку ураження печінки у пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували хіміотерапію.

Показник	Wald χ^2	p	Скоригований OR (95% ДІ)
Профілактична або контрольна група	26,879	<0,001	4,258 (2,462–7,364)
Вік	0,117	NS	1,097 (0,644–1,869)
Кількість курсів ХТ	2,101	NS	0,679 (0,402–1,146)
Схема ХТ	1,095	NS	0,741 (0,422–1,300)
Носійство ВГВ	0,279	NS	0,544 (0,057–5,214)
Попередня ХТ	0,479	NS	1,283 (0,634–2,598)
Метастази в печінці	0,035	NS	0,932 (0,447–1,943)
Стадія раку	0,142	NS	0,887 (0,475–1,656)
Стать	0,662	NS	1,248 (0,732–2,130)
Константа	18,463	<0,001	—

Примітка. ХТ — хіміотерапія; ВГВ — вірус гепатиту В; OR — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал; NS — статистично незначущо ($p \geq 0,05$).

Обговорення

У цьому дослідженні частота хіміотерапевтично-індукованого ураження печінки в контрольній групі становила 47,1%, що перевищувало показник 36,6%, опублікований раніше в ретроспективному дослідженні. Це може бути пов'язано з відмінностями у розмірі вибірки та частоті контролю печінкових проб.

У групі профілактики Біциклолом частота ураження печінки була значно нижчою (17,1% проти 47,1%), а частота тяжких уражень печінки II–IV ступеня становила лише 0,7% проти 12,4% у контрольній групі. Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень гепатопротекторної терапії.^{17,20,21}

Аналіз підгруп показав, що профілактичний ефект Біциклолу був статистично значущим практично в усіх категоріях пацієнтів. Винятком стали підгрупи носіїв ВГВ та пацієнтів із

попередньою хіміотерапією, що, ймовірно, пояснюється невеликою кількістю учасників у цих підгрупах.

Багатофакторний аналіз підтвердив, що застосування Біциклолу є незалежним фактором захисту печінки, навіть після корекції за віком, схемою лікування, стадією захворювання, наявністю метастазів та іншими факторами.

Особливе клінічне значення має зниження частоти ураження печінки II–IV ступеня з 12,4% до 0,7%, оскільки саме такі випадки часто призводять до відтермінування курсів хіміотерапії, зниження доз препаратів або переривання лікування.

Подібні результати були отримані й для інших гепатопротекторів:

- Тіопронін знижував частоту ураження печінки з 37,5% до 13,5%.
- S-аденозилметіонін (SAMe) у двох дослідженнях зменшував частоту ураження печінки з 66,7% до 30,0% та з 58,7% до 34,4%, а також знижував потребу у відтермінуванні курсів хіміотерапії та корекції доз.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що Біциклол ефективно запобігає розвитку хіміотерапевтично-індукованого ураження печінки у пацієнтів віком понад 60 років, а отримані дані узгоджуються з результатами попередніх клінічних досліджень.

Обмеження дослідження: автори не оцінювали вплив профілактики на частоту затримок курсів хіміотерапії, а також не аналізували відмінності у відповіді на протипухлинне лікування та загальній виживаності між групами.

Обмеження дослідження

У цьому дослідженні не оцінювалися відмінності між групами щодо відповіді на хіміотерапію та загального стану пацієнтів. Необхідні подальші дослідження для вивчення механізмів дії Біциклолу у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого ураження печінки, а також його впливу на частоту затримок курсів лікування, переривання терапії та зниження доз хіміопрепаратів через гепатотоксичність.

До дослідження були включені пацієнти з різними видами та стадіями онкологічних захворювань, які отримували різні схеми хіміотерапії. Водночас характеристики пацієнтів були добре збалансовані між групами. Подальші багатоцентрові дослідження, зосереджені на окремих типах раку та конкретних схемах хіміотерапії, можуть надати додаткові дані щодо гепатопротекторної ролі Біциклолу.

Висновки

Результати дослідження свідчать про високу частоту хіміотерапевтично-індукованого ураження печінки у пацієнтів з онкологічними захворюваннями віком ≥ 60 років.

Застосування Біциклолу 75 мг/добу достовірно знижувало:

- загальну частоту ураження печінки (17,1% проти 47,1%);
- частоту клінічно значущого ураження печінки II–IV ступеня (0,7% проти 12,4%).

Отримані результати дозволяють розглядати Біциклол як ефективний гепатопротекторний засіб для профілактики хіміотерапевтично-індукованого ураження печінки у пацієнтів похилого віку.

Додаткове застосування Біциклолу може покращувати переносимість хіміотерапії та зменшувати ризик гепатотоксичних ускладнень у клінічній практиці.

З огляду на обмежену кількість пацієнтів та відносно короткий період спостереження, необхідні подальші масштабні клінічні дослідження для підтвердження отриманих результатів.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційного конфлікту інтересів, пов'язаного з проведенням цього дослідження.

Фінансування

Дослідження не отримувало спеціального фінансування від державних, комерційних або неприбуткових організацій.