

# АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ОБЛИГАТНОЙ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИНИМАЮЩИХ СТАТИНЫ

## ANALYSIS OF THE STATE OF THE OBLIGATE NORMAL INTESTINAL MICROFLORA IN ELDERLY PATIENTS TAKING STATINS

**O. Azovskova  
E. Fedosov  
A. Kondratieva  
D. Bezborodova  
O. Komisarenko**

*Summary.* Objective. Study of the quantitative and qualitative composition of the intestinal microflora of elderly and old people taking Atorvastatin for a long time. Materials and methods. The study included 2 groups of elderly people with cardiovascular diseases, taking and not taking the drug "Atorvastatin". To study the quantitative and qualitative composition of the microflora of feces obtained from patients, a bacteriological diagnostic method was used. The cultivation of microorganisms and their identification were carried out in accordance with the standard protocol and using the MALDI-TOF mass spectrometry method (Microflex-LT, Biotyper System, Bruker Daltonics, Germany). The effect of the drug "Atorvastatin" on isolated clinical strains of *E. coli* bacteria and a control reference strain of *E. coli* was determined according to GOST R ISO 20776–1–2010. Results 20 patients aged 67–82 years were examined. During the bacteriological study, dysbiosis phenomena were detected in 80% of cases in elderly patients (bacteria of the Bacteroides group prevailed and the number of Lactobacillus group bacteria was reduced). In the group of patients taking statin, in addition to the detected violations, there was a decrease in the number of *E. coli* (60% of cases) or its replacement with another conditionally pathogenic microflora (50% of cases). In 70% of cases, the examined persons taking Atorvastatin had a complete absence of lactobacilli in the feces. The study showed that the drug Atorvastatin can change the biological properties of *E. coli* in both clinical and reference strains. Conclusions. Physiological aging is associated with changes in the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora. With prolonged use of atorvastatin, these disorders are aggravated, but the significance of the changes in the composition of the microflora requires extensive comprehensive studies.

*Keywords:* obligate normal microflora, microbiota, metabolome, statins, elderly and senile patients.

**Азовскова Ольга Васильевна**

*К.м.н., доцент, Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск  
oazovskova@gmail.com*

**Федосов Евгений Алексеевич**

*Д.м.н. профессор, Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск  
fedosoffevgenij@yandex.ru*

**Кондратьева Анастасия Геннадьевна**

*Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск  
asseliaasia@gmail.com*

**Безбородова Дарья Сергеевна**

*Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск  
bezborodovadasha0111@mail.ru*

**Комисаренко Оксана Дмитриевна**

*Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск  
oksana-kod2010@mail.ru*

*Аннотация.* Цель исследования. Изучение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника пожилых и старых людей, принимающих длительное время Аторвастатин. Материалы и методы. В исследование были включены 2 группы пожилых людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих и не принимающих препарат «Аторвастатин». Для изучения количественного и качественного состава микрофлоры испражнений, полученных от пациентов, применяли бактериологический метод диагностики. Культивирование микроорганизмов и их идентификацию проводили в соответствии со стандартным протоколом и с применением метода MALDI-TOF масс-спектрометрии (Microflex-LT, BiotyperSystem, BrukerDaltonics, Германия). Действие препарата «Аторвастатин» на выделенные клинические штаммы бактерий *E. coli* и контрольный референс-штамм *E. coli* определяли согласно ГОСТ Р ИСО 20776–1–2010. Результаты. Было обследовано 20 пациентов в возрасте 67–82 лет. В ходе бактериологического исследования в 80% случаев у пациентов пожилого возраста были обнаружены явления дисбактериоза (превалировали бактерии группы Bacteroides и снижено количество бактерий группы Lactobacillus). В группе пациентов принимающих статины, кроме выявленных нарушений, отмечено снижение количества *E. coli* (60% случаев) или замещение ее другой условно-патогенной микрофлорой (50% случаев). В 70% случаев у обследуемых лиц, принимающих Аторвастатин — отмечено полное отсутствие лактобактерий в испражнениях. Исследование «invitro» показало, что препарат Аторвастатин может изменять биологические свойства *E. coli* как клинических, так и референс-штаммов. Выводы. Физиологическое старение сопряжено с изменениями качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. При длительном приеме аторвастатина данные нарушения усугубляются, однако значение появившихся



«Традиционный» подход к пониманию формирования и значения нормальной микрофлоры в жизнедеятельности организма человека свидетельствует о том, что в физиологическом смысле значение микрофлоры для человека ничуть не меньше, чем значение любого другого жизненно важного органа. Эти сложные сообщества из отдельных штаммов микроорганизмов с их индивидуальным генетическим аппаратом составляют микробиом, который существенно превосходит геном самого человека. А все эти микробные гены в совокупности обеспечивают синтез большого набора веществ (метаболома), важных для существования не только микроорганизмов, но и их хозяина. Среди метаболитов бактерий — витамины, короткоцепочечные жирные кислоты, антимикробные пептиды, гормоны и др. К слову, недавние исследования показали, что микробиота млекопитающих участвует в метаболизме самых разнообразных веществ, поступающих в организм с пищей. В частности оказалось, что кишечные бактерии участвуют в образовании триметиламина (ТМА) и его N-оксида (ТМАО) — важных регуляторов обмена жиров в организме и, соответственно, факторов развития атеросклероза. Использование таких безвредных для человека блокаторов синтеза ТМАО, как 3,3-диметил-1-бутанол (DMB), способно в существенной степени замедлить развитие атеросклероза и сопутствующих ему сердечно-сосудистых заболеваний [1,2,3]

В последние годы увеличилось количество исследований, связанных с изучением генетического аппарата представителей микробного сообщества, что предоставило возможность идентифицировать многочисленные виды бактерий, в том числе неподдающихся культивированию. Анализ данных микробиоты людей осуществляется в рамках нескольких масштабных национальных и мультинациональных научных программ (HumanMicrobiome, MetaHIT, Metagenomicsof theHumanIntestinalTract, MicroObes, HumanIntestinalMicrobiomein ObesityandNutritionalTransition, DataAnalysisandCoordinationCenter и др). Существует специальная программа ELDERMET по изучению микробиоты пожилых (старше 65 лет) людей.

сдвигов в составе микрофлоры требует расширенных комплексных исследований.

*Ключевые слова:* облигатная нормальная микрофлора, микробиота, метаболом, статины, пациенты пожилого и старческого возраста.

На сегодняшний день вопрос количественного и качественного состава микрофлоры организма пожилых и старых людей обсуждается во многих источниках отечественной и зарубежной научной печати, ее динамичное изменение под действием эндогенных и экзогенных факторов подтверждают данные многих экспериментальных работ [4,5,6,7]

В последние годы активно изучается связь сердечно-сосудистых рисков с состоянием микробиоты кишечника [8,9,10]. Но в то же время по-прежнему остается малоизученным вопрос о потенциальном взаимодействии лекарственных средств, применяемых в кардиологии и микроорганизмов, населяющих толстую кишку [11,12,13,14]. Наиболее применяемым препаратом для людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, являются статины. Статины — это важнейшая группа гиполипидемических средств, обладающих рядом других плеiotропных эффектов. В настоящее время имеются разрозненные данные об их антибактериальном действии, в том числе в отношении *E.coli*. Учитывая актуальность вопроса, нами было проведено изучение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника пожилых и старых людей, принимающих длительное время Аторвастатин.

Исследуемый материал (испражнения) был получен от пожилых людей в возрасте 67–82 лет, находящихся на диспансерном наблюдении в поликлиниках г. Смоленска. Было сформировано 2 группы пациентов: пациенты с сердечно-сосудистой патологией, не принимающие препарат «Аторвастатин» (10 человек) и пациенты с сердечно-сосудистой патологией, длительно принимающие (в течение 5 лет) препарат «Аторвастатин» (10 человек).

При изучении количественного и качественного состава микрофлоры кишечника пожилых людей были получены следующие результаты. В составе микрофлоры кишечника пожилых людей отмечалось снижение количества лактобактерий, энтерококков, по сравнению с составом микрофлоры кишечника других возрастных групп [5,15]. Так у 8 пациентов из 10 обследуемых количе-

ство лактобактерий составляло в среднем от  $10^{6-7}$  до  $10^{3-5}$  при этом количество дрожжеподобных грибов рода *Candida* было резко увеличено (от  $10^{5-7}$  до  $10^{7-10}$ ). Энтерококки были представлены видом *Enterococcus faecalis*, и их количество варьировало от  $10^{2-3}$  до  $10^{3-4}$ .

У пациентов, получающих препарат Оторвастатин, в составе кишечной микрофлоры количество *E. coli* составило ( $10^{2-3}$ ), бифидобактерий  $10^5$ – $10^8$ ). При этом в 70% случаев из материала пациентов не было получено штаммов лактобактерий. В 5 случаях у пациентов в составе кишечной микрофлоры вместо *E. coli* выявляли *Enterobacter aerogenes* ( $10^{3-5}$ ), *Citrobacter freundii* ( $10^{3-4}$ ). У всех пожилых пациентов отмечали интенсивный рост анаэробных бактерий группы *Bacteroides*.

В ходе дальнейшего исследования, в условиях «in vitro», было изучено влияние препарата Аторвастатина на рост, размножение и биологические свойства референс — штамма *E. coli* (25922) и клинических штаммов *E. coli*, полученных от пациентов 2-х групп.

Для проведения исследования использовали Аторвастатин-СЗ таб. 40мг (Северная звезда ЗАО). Таблетки измельчали и растворяли в 2,5% растворе ДМСО, предварительно выбрав концентрацию растворителя, не оказывающего антимикробного действия.

Из суточных культур тестируемых микроорганизмов, выращенных на среде Мюллера-Хинтон в стерильном изотоническом растворе, готовили бактериальные суспензии с оптической плотностью 0,5 по МакФарланду ( $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Отрегулированный инокулюм разводили, чтобы получить окончательную концентрацию числа клеток  $1 \times 10^5$  согласно ГОСТ Р ИСО 20776–1–2010 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни — КОЕ/мл».

Затем 0,5 мл бактериальной суспензии вносили в 0,5 мл приготовленного раствора аторвастатина и инкубировали в термостате 18 ч при  $t$  36 °С. В качестве контроля бактериальную суспензию вносили в физиологический контроль. После инкубации из смеси производили высеивание на агар Мюллера-Хинтон, с последующей оценкой роста бактерий. У выросших штаммов бактериальных культур изучали подвижность бактерии и биохимические свойства (ферментация глюкозы, лактозы, тест на индол).

Было отмечено, что препарат аторвастатин не обладал ингибирующим действием на рост клинических штаммов *E. coli* опытных культур. Однако у 70% выросших штаммов после инкубации в растворе с аторвастатином отмечали слизистый рост колоний. При окраске данных штаммов по Бурри-Гинсу — у 3-х из них была обнаружена капсула. Ферментация глюкозы и лактозы осталась на прежнем уровне (кислота+, газ+), положительный тест на индол был отмечен только на вторые сутки инкубации. Подвижность бактерий была активной.

В сравнении с клиническими штаммами, рост референс штамма *E. coli* 25922 после инкубации в среде с аторвастатином был замедлен, колонии бактерий стали появляться только через 30–32 часа культивирования. Окончательный результат учитывали через 48 часов инкубации, когда подсчет колоний продемонстрировал вероятность бактериостатического действия раствора.

#### Обсуждение результатов

Нормальная микрофлора организма человека является многочисленной популяцией микроорганизмов, так называемая «микробная экосистема», характеризующаяся своей генетической регуляцией и сложными взаимодействиями, реагирующая на влияние факторов внешней и внутренней среды и обладающая своей уникальностью для каждого конкретного индивидуума. Развитие технологий молекулярно-генетических исследований позволило глубоко проанализировать состав и геном или метагеноммикробиоты кишечника. В связи с новым уровнем знаний термин «микробиота организма» начинает терять свою актуальность и все чаще заменяется более корректным термином «микробиота» или «микробиом».

Микробиота — это динамичная микробная экосистема отражающая относительное постоянство в определенные возрастные периоды жизни человека, с одной стороны, и являющаяся маркером нарушения гомеостаза организма, с другой стороны. Современные исследования вышли далеко за пределы классического понимания роли микрофлоры в нормальной и патологической физиологии макроорганизма и, на сегодняшний день, изучение связей микробиоты с функционированием отдельно взятого биотопа (ось «микробиом кишечника-головной мозг», ось «микробиом кишечника-печень», ось «микробиом кишечника-дыхательная система») находит актуальное отражение в разных науках, например: нейрофизиология, судебно-медицинская экспертиза, изучение циркадных ритмов и т.д. [14,2,6]

Функции, выполняемые микробным сообществом (поддержание нормального гомеостаза организма, обеспечивая бактериостатический, противовирусный эффекты, давая полноценную защиту организму от возбудителей инфекционных заболеваний; участие в поддержании энергетического, метаболического и ионного гомеостаза организма; регуляция перистальтики кишечника; участие в противоопухолевой защите, развитие и функционирование иммунной системы человека, синтез многочисленных биологически активных вещества) предполагают быть необходимым рычагом управления гомеостазом организма, при этом находясь под влиянием многих факторов своего хозяина. Связующим звеном между микро и макроорганизмом и их взаимовыгодным «сотрудничеством» являются продукты метаболизма тех и других (ксенобиотики), от характеристик которых зависит благополучие не только макроорганизма но и «здоровье» микроорганизма. Среди факторов, влияющих на метаболизм ксенобиотиков метаболизма микробиоты отмечают не только индивидуальный генетический код макроорганизма, но и его пол, питание, циркадный биологический ритм и возраст [15,16,17,18,19].

К 2050 году прогнозируется, что население мира в возрасте 60 лет и старше увеличится до 2 миллиардов человек, что составляет примерно 22% от общей численности населения [20]. Экспериментальные исследования показывают, что с возрастом происходят определенные количественные и качественные изменения в составе нормофлоры, но недостаточность исследований, разрозненность полученных данных затрудняют четкое понимание влияния этих изменений на состояние здоровья человека и ее микрофлору. Обнаруженные нами изменения в составе микрофлоры кишечника у пожилых людей подтверждают многочисленные данные различных отечественных и зарубежных научных источников [21,14,6].

Старение организма сопряжено с рядом функциональных и органических изменений (часто — инволютивных), происходящих в том или ином органе, что приводит к структурной глобальной перестройке всех систем, в том числе и микробной экосистеме. Изучение вопроса взаимодействия микробиоты с системами макроорганизма, понимание обстоятельства — в каких случаях микробиота является причиной патологии, а в каких — следствием — открывает новые возможности для решения вопроса обеспечения качества физиологического старения, снижения риска развития инфекционных заболеваний, онкологических, сердечно-сосудистых патологий у пожилых и старых людей.

Группа препаратов под названием статины, обладающих гиполипидемическим действием, является наиболее широко применяемым препаратом среди людей старше 60 лет. При этом необходимо учитывать, что

некоторые представители нормальной микрофлоры (например бифидобактерии), как и статины, способны ингибировать активность фермента ГМК-КоА-редуктазы, а некоторые виды и бифидумбактерий и лактобактерий уменьшают всасывание холестерина, переводя его в нерастворимый копростанол. Было экспериментально доказано, что 40% кишечных бактерий обладают холестеринразрушающей способностью [2].

Участие тех и других в липидном обмене, связанного с преобразованием холестерина, как одного из факторов риска развития и течения различных патологических состояний, настраивает на мысль об изучении влияния этих составляющих друг на друга. Могут ли они иметь потенцирующий эффект, в плане снижения «плохого» холестерина, или это односторонний процесс — предстоит узнать в дальнейших исследованиях

Выявленные фенотипические изменения со стороны *E. coli* (появление капсулы — как основного защитного элемента) в присутствии гиполипидемического препарата, а также определенные изменения в составе кишечной микрофлоры изученных образцов свидетельствуют о том, что принимаемый препарат и микроорганизмы являются соучастниками определенного метаболического процесса, и было бы уместным изучить и влияние микрофлоры на активность препарата.

Все чаще рассматривается вопрос взаимосвязи между применением статинов и развитием воспалительного процесса в кишечнике. Многие проведенные исследования свидетельствуют об иммуномодулирующей активности данных препаратов и снижению количества бактерий обладающих провоспалительной активностью [9,22,23]. В нашем исследовании в условиях *in vitro* в присутствии статина было замечено изменение биологических свойств основного представителя кишечных бактерий — *E. coli*, без подтверждения их бактерицидного и бактериостатического действия. Стоит предполагать, что действие статины не обходится без вмешательства на внутренние процессы бактериальной клетки, однако снижается ли при этом количество облигатной микрофлоры с провоспалительной активностью или стимулируется рост менее агрессивной микрофлоры (например некоторые виды Firmicutes и Bacteroidates) — этот вопрос остается открытым

В силу важности вопроса взаимодействия микробиоты с организмом хозяина, особенно в условиях взрослого организма (пожилых и старых людей) необходимо получение более детальных данных в правильно спланированных широкомасштабных проектах, которые помогут открывать новые возможности для разработок новых подходов профилактики и терапии различных заболеваний на разных этапах жизни, в том числе и на этапе старения организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. *Российский медицинский журнал*. 2015;11:713–720.
2. Тонкушина Л.В. Аутофлора кишечника у пожилых и людей старческого возраста, проживающих в крупном промышленном городе: автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: спец. 03.00.07 «Микробиология»/Л.В. Тонкушина. — Волгоград, 2009. — 22 с.).
3. Woodmansey E.J. Intestinal bacteria and ageing. *Journal of Applied Microbiology*. 2007;102(5):1178–1186. DOI:10.1111/j.1365-2672.2007.03400
4. Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. *Российский медицинский журнал*. 2015;11:713–720
5. Kinross J.M. Gut microbiome-host interactions in health and disease. *J Genome Medicine*. 2011;3(3):2–12
6. Reinoso Webb C., Koboziev I., Furr K.L., et al. Protective and pro-inflammatory roles of intestinal bacteria. *Pathophysiology*. 2016;23(2):67–80. doi: 10.1016/j.pathophys.2016.02.002.
7. WHO. Ageing and Health. 2018. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (accessed on 1 December 2020).
8. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Кишечная микробиота — новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1): 66–71
9. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Попенко А.С., Тяхт А.В., Алексеев Д.Г., Котовская Ю.В., Бойцов С.А. Состав микробиоты кишечника и его взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди относительно здоровых жителей Москвы и Московской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (3):29–35
10. Карпунина Н.С., Карпунина Т.И. Микробиота кишечника у кардиологических больных: фактор агрессии или фактор защиты? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;156(8):4–9
11. Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорухина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор) *Журнал медико-биологических исследований* 2020;8 (№ 2):184–193
12. Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. *Российский медицинский журнал*. 2015; 11: 713–720.
13. Mueller, K. Saunier, Hanisch C. [et al.] Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006;72:1027–1033
14. Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н. Влияние физиологического старения организма на микрофлору желудочно-кишечного тракта *Вестник ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» Актуальные проблемы современной медицины*. 2016; 16(53):304–312
15. Françoise C.C., Gavini Differences in the Distribution of Bifidobacterial and Enterobacterial Species in Human Faecal Microflora of Three Different (Children, Adults, Elderly) Age Groups. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2001;13(1): 40–45.
16. Antunes L.C. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome. *Antimicrob Agents Chemotherapy*. 2011;55(4):1494–1503
17. Clarke G., Sandhu K.V., Griffin B.T., Dinan T.G., Cryan J.F., Hyland N.P., Gut reactions: breaking down xenobiotic-microbiome interactions. *Pharmacological reviews*. 2019;71(2):198–224
18. Masadeh M., Mhaidat N., Alzoubi K., Sayer Al-azzam Ziad Alnasser. Antibacterial activity of statins: a comparative study of Atorvastatin, Simvastatin, and Rosuvastatin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. [https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/2012;11\(13\): 2–5](https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/2012;11(13): 2–5).
19. Toumi R., Soufli I, Rafa H., et al. Probiotic bacteria *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* attenuate inflammation in dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2014;27(4):615–627. DOI:10.1177/039463201402700418
20. Yarong Liu and, Min Dai Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation. *New Insights into Atherosclerosis*. Hindawi. *Mediators of Inflammation*. 2020; V. Article ID4634172 — p.-15 DOI:10.1155/2020/4634172
21. Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А, Лазебник Л.Б. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;3:88–94.
22. Sahar Radwan M.R., Omnia Ezzat. Antimicrobial Effect and Immunomodulation of Atorvastatin. *Journal of American Science*. 2012;8(9):4013–4016. DOI: 10.1155/2015/401630.
23. Wang Z., Roberts A.B., Buffa J.A., et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell*. 2015;163(7):1585–1595. DOI:10.1016/j.cell.2015.11055
24. Alkan Ş. Immune System and Intestinal Microbiota. *J. Biotechnol. Strateg. Health Res*. 2017; 1:7–16.
25. Amaral F.A. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2008;105(6): 2193–2197.
26. Graziano T.S., Cuzzullin M.C., et al. Statins and Antimicrobial Effects: Simvastatin as a Potential Drug against *Staphylococcus aureus* Biofilm. *Public Library of Science*. 2015; 10(5):4–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0128098
27. Turnbaugh P.J., Gordon J.I. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *The Journal of Physiology*. 2009; 587(17): 4153–4158. DOI:10.1113/jphysiol.2009.174136.

© Азовскова Ольга Васильевна ( oazovskova@gmail.com ), Федосов Евгений Алексеевич ( fedosoffevgenij@yandex.ru ),

Кондратьева Анастасия Геннадьевна ( asseliaasia@gmail.com ), Безбородова Дарья Сергеевна, Комисаренко Оксана Дмитриевна ( oksana-kod2010@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»