

СВОЕОБРАЗИЕ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

FEATURES OF THE MICROBIOTA OF THE UTERINE CAVITY IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES

**N. Kotelnikova
R. Balter
L. Tselkovich
T. Ivanova
O. Ilchenko
T. Pugacheva**

Summary. The microbiota of the uterine cavity and its influence on the prognosis of malignization of atypical hyperplasia in women with simple and atypical endometrial hyperplasia are considered. Comparative analysis and histologic verification of the diagnosis in 216 patients were performed. The results were processed in the medical statistics program MedCalc, version 15.2. *Pseudomonas aeruginosa* and *Parabacteroides* bacteria were most frequently detected in patients with hyperplasia without atypia, and *Atopobium*, *Carnocytophaga* and *Staphylococcus epidermidis* bacteria in women with atypical hyperplasia. The frequency of malignization of hyperplasia with atypia was found to correlate with the presence of normal microflora in the uterine cavity in concentrations exceeding normal values.

Keywords: simple endometrial hyperplasia, atypical endometrial hyperplasia, uterine cavity microbiota, endometritis, malignancy.

Котельникова Надежда Александровна

Самарский государственный медицинский университет
setenovana5@mail.ru

Балтер Регина Борисовна

Кандидат медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой, Самарский государственный
медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Целкович Людмила Савельевна

Доктор медицинских наук, профессор, Самарский
государственный медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Иванова Татьяна Владимировна

Кандидат медицинских наук, доцент, Самарский
государственный медицинский университет
t.v.ivanova@samsmu.ru

Ильченко Олеся Андреевна

Кандидат медицинских наук, ассистент, Самарский
государственный медицинский университет
olesay.ilchenko@gmail.com

Пугачева Татьяна Александровна

Кандидат медицинских наук, ассистент, Самарский
государственный медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Аннотация. Рассматривается микробиота полости матки и ее влияние на прогноз малигнизации атипичной гиперплазии у женщин с простой и атипичной гиперплазией эндометрия. Проведены сравнительный анализ и гистологическая верификация диагноза у 216 пациенток. Результаты обработаны в программе медицинской статистики MedCalc, версия 15.2. Определено, что у пациенток с гиперплазией без атипии наиболее часто определялись бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Parabacteroides*, а у женщин с атипичной гиперплазией — *Atopobium*, *Carnocytophaga* и *Staphylococcus epidermidis*. Установлено, что частота малигнизации гиперплазии с атипией коррелирует с присутствием в полости матки нормальной микрофлоры в концентрациях, превышающих нормальные значения.

Ключевые слова: простая гиперплазия эндометрия, атипичная гиперплазия эндометрия, микробиота полости матки, эндометрит, малигнизация.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГЭ) достаточно широко распространены в репродуктивном возрасте [1]. По данным Reed S.D., Newton K.M. и соавт. (2009) среди молодых женщин в возрасте до 30 лет частота ГЭ составляет 6:100000 женщин-лет [2]. Имеются сведения, что атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ), которая относится к предраковым состояниям эндометрия, развивается именно в детородном возрасте, имеет стертую клиническую картину и 27,5 %-ный риск прогрессирования в течение двадцати лет. По данным Pellerin G.P., Finance M.A. (2005) 20–25 % женщинам диа-

гноз «рака эндометрия ставится до наступления менопаузы [3].

Исследования гистологической характеристики гиперплазированного эндометрия показали возможную связь с воспалением, обусловленным микробиотой репродуктивного тракта [4–7]. Так, в исследованиях Walther-António MRS (2016) было установлено, что при гиперплазии эндометрия в полости матки преобладают бактерии родов *Parabacteroides* и *Carnocytophaga*. Данные бактерии регистрировались в большом количестве

и у пациенток с карциномой эндометрия. Это позволило предположить, что подобный микробный пейзаж присутствует при ранних стадиях канцерогенеза [8].

Отметим, что изменения микробиоты у женщин с онкологической трансформацией эндометрия отмечали значительно раньше. Так, в 1993 году в исследованиях Mikamo H. было установлено, что у пациенток с различными стадиями рака эндометрия преобладают такие микроорганизмы, как *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides distasonis* и *Prevotella bivia*. В то же время у женщин с нормальным эндометрием наиболее часто регистрировались бактерии *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus acidophilus* и *Enterococcus faecalis* [9].

Авторами указано, что гистопатологические изменения эндометрия обусловлены канцерогенным действием масляной и валериановой кислот, вырабатываемых бактериями в процессе их жизнедеятельности.

Подтверждение данным исследованиям приведено в работе Исламиди Д.К., Белых Н.С. и соавт. (2023). В ней систематизированы данные научных публикаций, размещенных в базах данных PubMed, Google Scholar, Scopus, e-Library за период 2010–2021 гг., также указано, что изменения микробной флоры влияют на формирование патологии эндометрия, однако сведения о ее составе противоречивы и требуют дальнейшего изучения [10].

Так, по данным Hamani Y., Eldar I. и соавт. (2013) анаэробная флора в полости матки женщин с полипами эндометрия составляет около 30,0 % от всех микроорганизмов, среди которых преобладают грамотрицательные бактерии рода *Bacteroides* spp. Что касается аэробных микроорганизмов, то там более часто регистрируются представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, кишечная палочка и грамположительные кокки (стафилококки и стрептококки). Авторы указывают, что у женщин с ГЭ имеется сильная положительная связь с кокковой флорой, кишечной палочкой и анаэробными организмами, присутствующими в полости матки [11].

Позже, с появлением новых технологий и развитием науки, Lu W, He F. и соавт. (2021) путем секвенирования участков V3–V4 гена 16S рРНК (платформа Illumina HiSeq) установили, что у женщин с раком эндометрия наиболее распространенным является *Micrococcus* (тип *Actinobacteria*). Авторами указано, что при наличии *Micrococcus* увеличиваются уровни провоспалительных цитокинов: IL-6 (белок и мРНК) и IL-7 (мРНК). Это же исследование подтвердило гипотезу о воспалительном пути патогенеза рака, обусловленном особенностями микробиоты эндометрия [12].

Заслуживают внимания исследования и отечественных ученых. Так, Ворошила Е.С. и соавт. (2020) на при-

мере тридцати пациенток с ГЭ в сравнении с двадцати тремя пациентками, страдающими ХЭ, доказали, что полость матки не является стерильной. При этом имеется общность микробного пейзажа в обеих группах. Было установлено, что наиболее часто в образцах эндометрия обеих групп определяли *Lactobacillus* spp. (86,1 %), *G. vaginalis* (26,8 %), *U. parvum* (12,7 %) и группу *Enterobacteriaceae* spp. / *Enterococcus* spp. (11,3 %). Прочие группы микроорганизмов определяли в единичных пробах. Вместе с тем вопрос о взаимосвязи отдельных групп условно-патогенной микрофлоры с развитием ГЭ, по мнению авторов, требует дальнейшего изучения [13].

Отметим, что данных, свидетельствующих об участии в канцерогенезе того или иного представителя микробиоты или их сочетания до настоящего времени не выявлено, но сочетание ГЭ с хроническим эндометритом, особенно в группе женщин репродуктивного возраста, требует особого внимания и дальнейших исследований [14, 15].

Соответственно, целью исследования стало изучение микробиоты полости матки у женщин с простой и атипической гиперплазией эндометрия, а также влияние микробиоты полости матки на прогноз малигнизации атипической гиперплазии.

Для этого было обследовано 216 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет). У 122 из них гистологически была установлена гиперплазия эндометрия без атипии (ГЭ), они составили первую группу сравнения. У 94 пациенток установлена атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ), и они составили вторую группу сравнения (гистологический код (8380/2), классификация ВОЗ 2014 г.).

До госпитализации все пациентки были обследованы в соответствии с актуальными протоколами и стандартами, необходимыми для проведения внутриматочных вмешательств. От каждой женщины было получено информированное согласие на проведение диагностических манипуляций: гистероскопия, диагностическое выскабливание полости матки. После установления диагноза все женщины получили лечение в соответствии с действующими клиническими протоколами. Наблюдение за результатами проведенного лечения проводилось на протяжении последующих двух лет.

Помимо гистологической верификации диагноза, также был проведен бакпосев содержимого полости матки. Полученные результаты интерпретировались следующим образом: вид микроорганизмов, обнаруженных в биоматериале, количество колониеобразующих единиц микроорганизмов ($\text{КОЕ} \times 10^n$) и их чувствительность или нечувствительность к основным группам антибиотиков / антимикотиков.

Описание количественных данных в каждой группе проводилось с использованием среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (m). Для сравнения количественных данных двух основных групп применяли двухвыборочный критерий Стьюдента ($p < 0,05$). Кроме того, был проведен ROC-анализ предсказательной ценности возможной онкологической трансформации АГЭ с видовым содержанием микрофлоры полости матки.

Отметим, что при интерпретации результатов за объективную оценку качества классификатора была принята площадь под ROC-кривой (AUC). Согласно экспертной шкале оценок AUC интервал 0,9–1,0 оценивался, как отличное качество модели, 0,8–0,9 — как очень хорошее качество модели, 0,7–0,8 — как хорошее, 0,6–0,7 — как среднее, а 0,5–0,6 — как неудовлетворительное. Обработка результатов проводилась в программе медицинской статистики MedCalc (версия 15.2), в полученные результаты описаны в соответствии с ГОСТ Р 50779.10–2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения».

Рассматривая гистологическую верификацию диагноза, отметим, что у 27 (22,1±3,8 %) пациенток с ГЭ и у 49 (52,1±5,2 %) женщин с АГЭ гиперпластические изменения сочетались с признаками хронического эндометрита ($p < 0,001$). У этих женщин в гистологических препаратах присутствовала лейкоцитарная инфильтрация, имелись участки очагового фиброза стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия. Результаты, полученные от бакпосевов, отражены в таблице 1.

Рассматривая результаты проведенного бакпосева, отметим, что практически все выделенные микроорганизмы не относились к инфекциям. В первой группе сравнения присутствие микроорганизмов в количествах, превышающих физиологические нормы, было выявлено у 24 (19,7±3,6 %) пациенток в то время, как во второй группе сравнения женщин с микробным обсеменением полости матки было 38 (40,4±5,1 %), $p < 0,001$.

Состав микробной флоры также имел различия: в группе женщин с ГЭ из представителей условно патогенной микрофлоры наиболее часто фигурировал *Pseudomonas aeruginosa* (13,9±3,1 % случаев), среди нормальной микрофлоры — *Parabacteroides* (15,6±3,3 %).

В группе с АГЭ микробный пейзаж был несколько иным: у 36,2±4,9 % пациенток определялись представители нормальной флоры *Atopobium*, у 24,4±4,5 % — *Carnocytophaga*, у 21,3±4,2 % — представитель сапрофитной микрофлоры (*Staphylococcus epidermidis*).

Сопоставляя полученные результаты с гистологическими заключениями, укажем, что эндометрит, сопровождающий развитие гиперпластического процесса в эн-

Таблица 1.

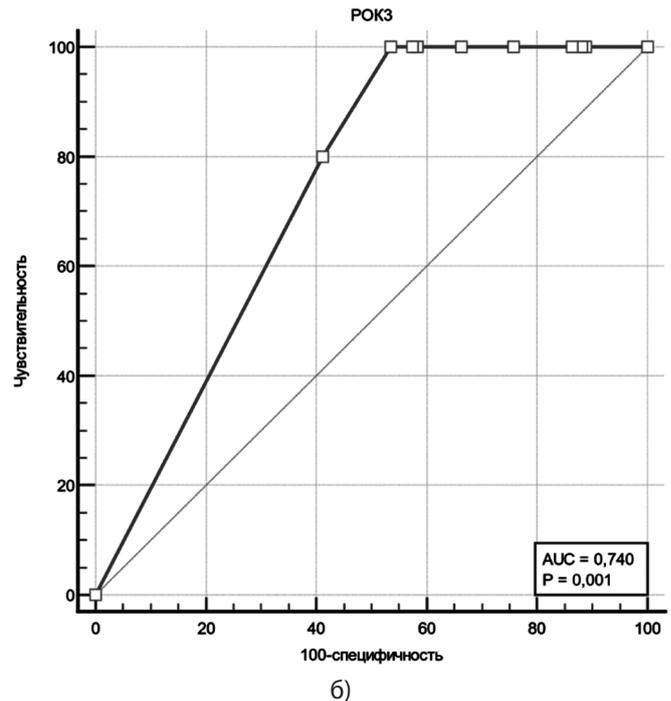
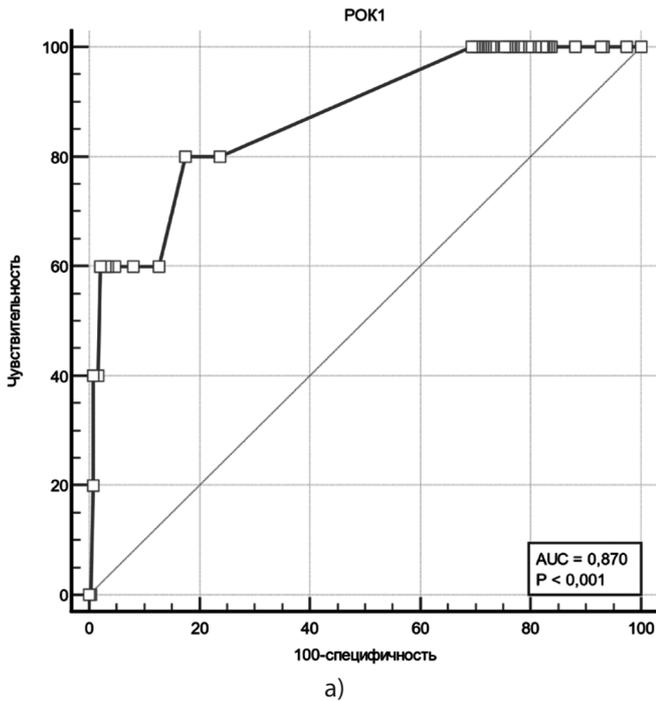
Результаты исследования содержимого полости матки у женщин основных групп (абс — %, при КОЕМ больше нормального показателя для конкретного микроорганизма)

Тип микроорганизма	I группа сравнения (ГЭ)1 n=122	II группа сравнения (АГЭ)2 n=94	p1-2
Условно-патогенная микрофлора			
<i>E. coli</i>	11,4±2,9	7,4±2,7	0,313
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14,7±3,2	11,7±3,3	0,514
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,1±3,1	9,5±3,1	0,412
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,9±3,1	3,2±1,8	0,001
<i>Proteus</i>	7,4±2,3	13,8±3,6	0,135
<i>Citobacter</i>	12,3±2,9	12,8±3,4	0,911
<i>Klebsiella</i>	5,7±2,1	11,7±3,3	0,126
<i>Candida</i>	11,5±2,9	15,9±3,8	0,358
Сапрофитная микрофлора			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,7±2,1	21,3±4,2	0,001
<i>Corinebacteriums</i>	9,0±2,6	12,7±3,4	0,408
Нормальная микрофлора			
<i>Carnocytophaga</i>	14,7±3,2	24,4±4,5	0,080
<i>Parabacteroides</i>	15,6±3,3	15,9±3,8	0,952
<i>Lactobacillus</i>	13,1±3,1	21,3±4,2	0,117
<i>Bacteroidetes</i>	9,0±2,6	11,7±3,3	0,539
<i>Atopobium</i>	10,6±2,8	36,2±4,9	<0,001

Примечание. p_{1-2} — степень достоверности статистического различия между показателями групп.

дометрии, был дифференцирован у 53,3 % пациенток с ГЭ и только у 31,9 % женщин с АГЭ, $p < 0,001$. В течение последующих двух лет рецидив в группе с ГЭ регистрировался у 10,7±2,8 % женщин, среди пациенток с АГЭ — в 38,3±5,0 % случаев ($p < 0,001$). Кроме того, у 4,9±1,9 % женщин из группы с ГЭ в течение 2-х лет после окончания лечения была диагностирована АГЭ, а у 5,3±2,03 % женщин из группы с АГЭ была диагностирована карцинома эндометрия

Учитывая имеющиеся публикации, посвященные вопросам влияния микрофлоры на эндометрий, в ходе работы проведен РОК-анализ влияния состава микрофлоры сравниваемых групп на малигнизацию у женщин с АГЭ, результаты отражены в рисунке.



Индекс Юдена J — 0,6255

Связанный критерий — >0,010433494

Чувствительность — 80,00

Специфичность — 82,55

Индекс Юдена J — 0,4638

Связанный критерий — >6,49E11

Чувствительность — 100,00

Специфичность — 46,38

Рис. 1. Прогноз малигнизации АГЭ у женщин сравниваемых групп в зависимости от состояния микробиоты полости матки

Подводя итог, отметим, что полученные результаты свидетельствовали о том, что:

- присутствие условно-патогенной и патогенной флоры влияет на малигнизацию АГЭ (чувствительность прогностической модели составила: 80,00 %, специфичность — 82,55 %, площадь AUC=0,870).
- наиболее значимыми в плане прогноза малигнизации АГЭ являются представители нормальной флоры, такие, как *Carnocytophaga*, *Parabacteroides*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes*, *Atorobium*; их присутствие в полости матки в концентрациях, превышающих нормальные значения, способствует малигнизации АГЭ; чувствительность предсказательной модели составляет 100 % специфичность — 46,38 %, площадь AUC=0,740.

Таким образом, анализ гистологического и клинического диагнозов свидетельствовал о том, что превыше-

ние физиологического количества микробной флоры в полости матки женщины не обязательно сопровождается морфологическими изменениями эндометрия, в том числе, проявлениями эндометрита.

Возможное обсеменение условно-патогенными или нормальными микроорганизмами было результатом попадания микробной флоры из влагалища или цервикального канала в процессе забора материала. При этом у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия имеет значение не только наличие микробной флоры в полости матки, но и ее состав. У женщин с гиперплазией без атипии наиболее часто определялись *Pseudomonas aeruginosa* и *Parabacteroides*, а у женщин с атипичной гиперплазией — *Atorobium*, *Carnocytophaga* и *Staphilococcus epidermidis*. При этом частота малигнизации гиперплазии с атипией коррелирует с присутствием в полости матки нормальной микрофлоры в концентрациях, превышающих нормальные значения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерофеева Л.Г., Сидоркина А.Г., Новопашина Н.Г., Ерофеев Б.Б. Современное представление о проблеме гиперплазии эндометрия // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2022. — Т. 6. С. 82–8. — Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1308>
2. Reed S.D., Urban R.R. Classification, and diagnosis of endometrial hyperplasia [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://pro.uptodatefree.ir/show/3217#:~:text=INTRODUCTION%20—%20Endometrial%20hyperplasia%20\(EH\),or%20coexist%20with%2C%20endometrial%20carcinoma](https://pro.uptodatefree.ir/show/3217#:~:text=INTRODUCTION%20—%20Endometrial%20hyperplasia%20(EH),or%20coexist%20with%2C%20endometrial%20carcinoma)
3. Pellerin G.P., Finance M.A. Endometrial cancer in women aged 45 years and younger: clinical and pathological analysis // *Obstetrician-gynecologist*. — 2005. V. 193 (5). — P. 1640–4. — Режим доступа: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(05\)00645-9/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(05)00645-9/fulltext)
4. Адамян Л.В., Припутневич Т.В., Григорян И.Э., Гаврилова Т.Ю. Современные представления о микробиоте эндометрия // *Проблемы репродукции*. — 2022. — Т. 28 (6). — С. 159–163. — Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduksii/2022/6/1102572172022061159>
5. Ванакоева А.И., Долгушина Н.В., Припутневич Т.В. Роль микробиоты полости матки в генезе полипов эндометрия // *Акушерство и гинекология*. — 2023. — Т. 11. — С. 43–47. — Режим доступа: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Rol-mikrobioty-polosti-matki-v-geneze-polipov-endometriya.html>
6. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — Т. 2. С. 150–156. — Режим доступа: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Rol-okislitel'nogo-stressa-v-razviti-i-ginekologicheskikh-zabolevanii.html>
7. Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Щеголев А.И. и др. Особенности пролиферативной и антипролиферативной активности клеток эндометрия при его гиперплазии в сочетании с хроническим эндометритом // *Акушерство и гинекология*. — 2019. Т. 8. — С. 100–106. — Режим доступа: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Osobennosti-proliferativnoi-i-antiproliferativnoi-aktivnosti-kletok-endometriya-pri-ego-giperplazii-v-sochetanii-s-hronicheskim-endometritom.html>
8. Walther-António M.R.S., Chen J., Multinu F., Hokenstad A. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer // *Genome Medicine*. — 2016. — V 8 (1). — P. 122. — Режим доступа: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-016-0368-y>
9. Mikamo H. Endometrial bacterial flora detected in patients with uterine endometrial cancer. *Kansenshogaku Zasshi // The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. — 1993. — V. 67 (8). P. 712–717. — Режим доступа: https://www.jstage.jst.go.jp/article/kansenshogakuzasshi1970/67/8/67_8_712/_article
10. Исламиди Д.К., Белых Н.С., Ковалев В.В., Миляева Н.М. Вклад микробиоты полости матки в развитие патологических процессов эндометрия // *Уральский медицинский журнал*. — 2023. Т. 22 (1). — С. 96–103. — Режим доступа: <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103>
11. Hamani Y., Eldar I, Sela HY et al. The clinical significance of small endometrial polyps // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. — 2013. — V. 170 (2). P. 497–500. — Режим доступа: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(13\)00318-7/abstract](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(13)00318-7/abstract)
12. Lu W., He F., Lin Z., Liu S. et al. Dysbiosis of the endometrial microbiota and its association with inflammatory cytokines in endometrial cancer // *International Journal of Cancer*. — 2021. — V. 148 (7). — P. 1708–1716. — Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.33428>
13. Ворошилина Е.С., Зорникова Д.О., Копосова А.В. Возможности оценки микробиоты полости матки с использованием ПЦР в реальном времени // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2020. — Т. 1. С. 14–21. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.012
14. Chao A., Chao A.S., Sai Lin, Wen H. et al. Analysis of the endometrial lavage microbiota revealed an increased relative content of plastic-decomposing bacteria, *Bacillus pseudofirmus* and *Stenotrophomonas rhizophila* in women with endometrial cancer/ endometrial hyperplasia // *Microbiol affecting the anterior cells*. — 2022. — V. 12:1031967. — Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2022.1031967/full>
15. Кубышкин А.В., Алиев Л.Л., Фомочкина И.И. Воспаление, связанное с гиперплазией эндометрия: его роль в развитии и прогрессировании гиперплазии эндометрия // *Воспаление*. — 2016. — Т. 65 (10). — С. 785–794. — Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00011-016-0960-z>
16. Котельникова Н.А., Ильченко О.А., Балтер Р.Б. Особенности гинекологического и соматического здоровья у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // *Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки*. — Уфа: АЭТЕРНА. — 2024. С. 111–114. — Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-607>
17. Котельникова Н.А., Целкович Л.С., Иванова Т.В. Влияние микробиоты полости матки у женщин с гиперплазией эндометрия на процесс малигнизации // *Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки*. — Уфа: АЭТЕРНА. — 2024. — С. 114–118. — Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-607>
18. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Ларионова С.Н. Изменение гормонального профиля на фоне проводимой терапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // *Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки*. — Уфа: АЭТЕРНА. — 2024. — С. 89–92. — Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-615>
19. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Иванова Т.В. Состояние рецепторного аппарата эндометрия у женщин репродуктивного возраста, страдающих гиперплазией // *Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки*. — Уфа: АЭТЕРНА. — 2024. — С. 86–89. — Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-615>
20. Котельникова Н.А., Ильченко О.А., Тюмина О.В. Значение иммуногистохимического исследования (ИГХ) для прогноза малигнизации гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста // *Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки*. — Уфа: АЭТЕРНА. — 2024. — С. 93–95. — Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-615>

© Котельникова Надежда Александровна (semenovana5@mail.ru); Балтер Регина Борисовна (samaraobsgyn2@yandex.ru); Целкович Людмила Савельевна (samaraobsgyn2@yandex.ru); Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru); Ильченко Олеся Андреевна (olesay.ilchenko@gmail.com); Пугачева Татьяна Александровна (samaraobsgyn2@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»