

Случай редкой наследственной тромбоцитопении с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза у детей-близнецов

Ф.Р. Хаджиева, П.А. Жарков, Д.В. Федорова, Е.В. Райкина, А.А. Игнатова, С.А. Плясунова, М.А. Пантелеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Семейная тромбоцитопения/тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза – редкое заболевание, связанное с мутацией в гене *RUNX1*. Имеются сведения о данном заболевании не более чем в 70 семьях. В статье представлены описание клинического наблюдения данной патологии у двух детей-близнецов и анализ доступной литературы, посвященной патогенетическим аспектам и распространенности этого редкого заболевания.

Родители пациентов дали согласие на использование информации о них, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: семейная тромбоцитопения, наследственная тромбоцитопения, тромбоцитопатия, острый миелоидный лейкоз, *RUNX1*

Хаджиева Ф.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (4): 51–56.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-51-56

Контактная информация:

Хаджиева Фатима Ризвановна, ординатор по специальности «гематология», НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: fatima09876@bk.ru

The case of rare hereditary thrombocytopenia with a predisposition to the development of acute myeloid leukemia in twin children

F.R. Khajieva, P.A. Zharkov, D.V. Fedorova, E.V. Raykina, A.A. Ignatova, S.A. Plyasunova, M.A. Panteleev

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Family thrombocytopenia/thrombocytopathy with a predisposition to the development of acute myeloid leukemia (AML) is a rare disease associated with a mutation in the *RUNX1* gene. To date, there are data on this disease in no more than 70 families. We present a description of the clinical observation of this pathology in two twin children, and also offer an analysis of available literature on the pathogenetic aspects and prevalence of this rare disease.

Patient's parents agreed to use personal data and photos in research and publications.

Key words: family thrombocytopenia, hereditary thrombocytopenia, thrombocytopathia, acute myeloid leukemia, *RUNX1*

Khajieva F.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2018; 17 (4):51–56.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-51-56

© 2018 by NMRC PHOI

Correspondence:

Fatima R. Khajieva, resident in the field of hematology, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: fatima09876@bk.ru

Семейная тромбоцитопения/тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) – редкое ауто-сомно-доминантное заболевание, характеризующееся следующими клиническими симптомами: тромбоцитопенией (от легкой степени до умеренной), нарушениями функции тромбоцитов, повышенной кровоточивостью, повышенным риском к развитию гемобластозов, особенно миелодиспластического синдрома и ОМЛ [1].

Ген *RunX1* расположен на 21 хромосоме (21q22.12) и кодирует белок RUNX1 у человека. К семейству белков RUNX относятся транскрипционные факторы RUNX1, 2 и 3 (они же AML1, 3 и 2 соот-

ветственно). Подобная «двойственность» в названиях неслучайна и связана, в первую очередь, с историей изучения данного семейства белков. Первым был идентифицирован ген, участвующий в хромосомных перестройках, ассоциированных с ОМЛ человека. Отсюда происходит его первое название – AML1 (от англ. – *Acute myeloid leukemia*). В ходе дальнейшей работы было выявлено, что продукт этого гена – транскрипционный фактор, содержащий ДНК-связывающий домен *runt*, после этого появилось второе название RUNX1 (от англ. – *Runt-related transcription factor 1*). Два других фактора идентифицировали позже, что позволило добавить соответствующие порядковые номера к их названиям.

Поскольку сейчас белки этого семейства чаще называют RUNX, именно это название использовано в представленном обзоре.

Эволюционно консервативные факторы RUNX принимают участие в регуляции таких важнейших процессов в организме млекопитающих, как гемопоэз (RUNX1), остеогенез (RUNX2), нейрогенез, тимопоэз и регуляция пролиферации клеток эпителия желудка (RUNX3). RUNX1 представляет собой фактор транскрипции. Так же, как другие факторы транскрипции, этот белок взаимодействует с белком CBF β (полученным из гена *CBFB*, который помогает RUNX1 связываться с ДНК и защищает его от разрушения). В N-концевой части всех этих белков находится консервативный домен размером 128 а.о., гомологичный транскрипционному фактору *Runt Drosophila melanogaster*. Этот домен назван *runt*-доменом; он взаимодействует с нуклеотидной последовательностью TG(T/C)GGT, известной как элемент, связывающий *runt*-домен (*runt domain binding element*). Но *runt*-домен связывает не только ДНК, он взаимодействует и с белком CBF β , который не связывается непосредственно с ДНК, но стабилизирует взаимодействие *runt*-домена с ДНК [2]. Вместе эти белки образуют одну версию комплекса, известного как CBF, который регулирует активность важнейших для миело- и лимфопоэза генов, кодирующий рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора α и β , миелопероксидазу, эластазу нейтрофилов и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. В частности, CBF играет важную роль в регуляции мегакариопоэза [3].

Впервые ген *RUNX1* человека был идентифицирован в 1991 году как один из участников хромосомной перестройки t(8;21), ассоциированной с ОМЛ. Через два года установили, что *RUNX1* кодирует белок, который относится к семейству эволюционно консервативных транскрипционных факторов, содержащих ДНК-связывающий домен *runt*. С тех пор установлено, что ген *RUNX1* вовлечен в разнообразные хромосомные перестройки, в результате которых могут развиваться острые формы лейкоза. Физиологическую функцию фактора RUNX1 установили в 1996 году в экспериментах на трансгенных мышах. Оказалось, что при повреждении обоих аллелей этого гена эмбрионы мышей погибают на ранних этапах внутриутробного развития из-за нарушения процесса дефинитивного гемопоэза в печени.

За последние 10 лет подробно изучен механизм образования хромосомных перестроек с участием гена *RUNX1*, идентифицировано более 30 генов-партнеров, вовлеченных в эти транслокации [2]. Кроме t(8;21), более общие повторяющиеся транслокации включают t(12;21), ассоциированную с острым лимфобластным лейкозом; t(3;21), связанную с острым

миелоидным лейкозом и миелодиспластическим синдромом (рисунки 1) [1]. В дополнение к сбалансированным транслокациям точечные мутации гена способствуют также развитию ОМЛ (рисунки 2) [4].

N. Nishimoto и соавт. сообщили о развитии Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у пациента с семейной тромбоцитопенией [5]. Второе мероприятие с участием RUNX1 (соматические мутации, или трисомия 21).

В 1969 году H.J. Weiss и соавт. [6] впервые описали несколько пациентов с симптомами семейной тромбоцитопении. По данным R. Sood и соавт., идентифицированы около 70 семей с «конституциональными» RUNX1-мутациями [1]. Клинически заболевание характеризуется умеренной тромбоцитопенией с рождения. Однако у некоторых пациентов выявлено нормальное содержание тромбоцитов. Выраженность геморрагических проявлений не всегда соответствует степени тромбоцитопении.

J. Stockley и соавт. описали мутации в трех семьях со сниженной секрецией плотных гранул в тромбоцитах [7]. В многочисленных исследованиях отмечено отсутствие изменения среднего объема тромбоцитов (MPV) у пациентов с данной патологией [1]. Находки в костном мозге разнообразны и зависят от фазы заболевания: на этапе тромбоцитопении/тромбоцитопатии характерно морфологически нормальное костномозговое кроветворение с нормальным числом мегакариоцитов, имеющих черты незрелости; другие ростки кроветворения морфологически не изменены [3]. Помимо наследуемых мутаций, в последнее время выявлено несколько случаев мутаций *de novo*. Имеются также данные о пациентах с *de novo* транслокациями t(16;21)(p13;q22), которые сопровождаются дефицитом пула хранения тромбоцитов, тромбоцитопенией, ассоциированной с развитием миелоидного лейкоза [1].

В большинстве случаев заболевания выявляются точечные мутации или небольшие инсерции (рисунки 2); описаны несколько случаев с внутригенными делециями и дупликациями. Интересно, что чаще мутации сгруппированы в RHD и TAD доменах (рисунки 2). Функциональные исследования показали, что большинство мутаций – доминантно-негативные, приводящие к потере функции, или гиперморфные, приводящие к повышению функции гена (или *gain of function*).

По данным различных авторов, риск развития миелодиспластического синдрома и ОМЛ у пациентов с семейной тромбоцитопенией составляет около 40%, а средний возраст дебюта – 33 года (от 6 до 77 лет). Кроме того, у пациентов с семейной тромбоцитопенией могут развиваться другие типы лейкозов, такие как Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз и хронический миелоидный

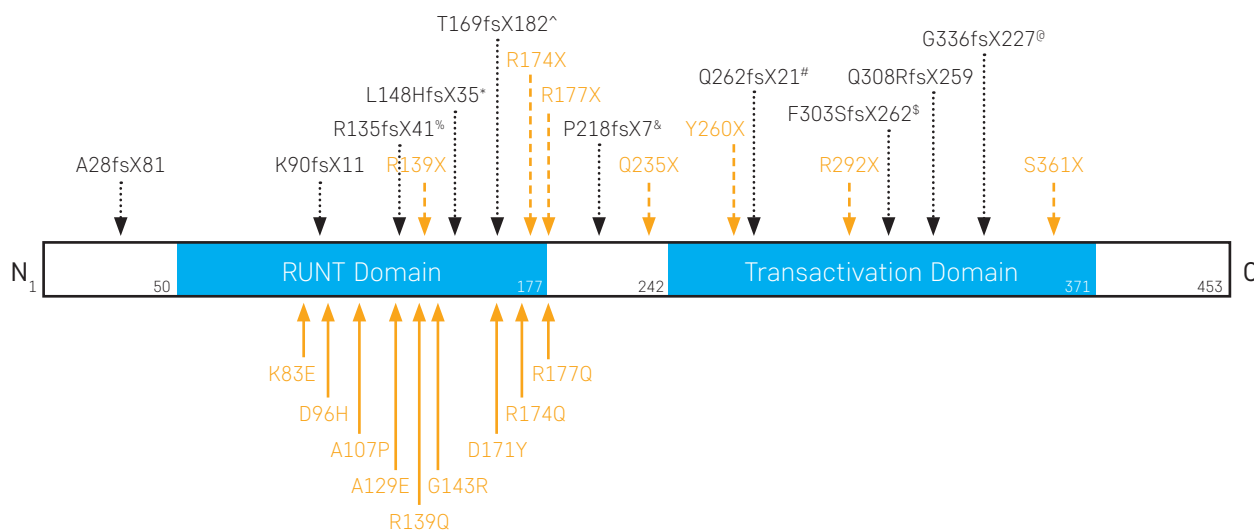
Рисунок 1

Схематическое изображение различных механизмов, с помощью которых ген *RUNX1* участвует в развитии онкогематологических заболеваний [1]

**Рисунок 2**

Основные мутации в гене *RUNX1* [6]

Point mutations in *RUNX1*



Примечание: миссенс-мутации показаны желтыми сплошными стрелками; нонсенс-мутации – желтыми пунктирными стрелками; сдвиги рамки считывания, дупликации и делеции – черным цветом.

лейкоз. Точный механизм возникновения лейкоза у пациентов с семейной тромбоцитопенией не ясен. Сами по себе мутации в гене *RUNX1* не достаточны для возникновения и развития лейкоза. Прогрессирование злокачественного заболевания, вероятно, происходит за счет приобретения дополнительных соматических мутаций с последующей клональной эволюцией.

I. Antony-Debra и соавт. сообщили о трисомии 21 с дублированием хромосомы с мутантным вариантом *RUNX1* или потере нормального *RUNX1* аллеля в 5 семьях [10].

Диагностика семейной тромбоцитопении может вызвать затруднения, поскольку не у всех пациентов наблюдаются клинические симптомы до тех пор, пока не разовьется злокачественное заболевание. Особые трудности могут возникать, если планируется трансплантация костного мозга от предположительно здорового члена семьи (сиблинга или другого родственного совместимого донора) во избежание выполнения трансплантации от больного донора. Дальнейшие результаты трансплантации ГСК неизвестны.

Из-за низкой частоты встречаемости этого заболевания общепринятые принципы терапии отсутствуют, тактика ведения пациента индивидуальна. Купирование кровотечений должно осуществляться так же, как при других нарушениях функции тромбоцитов в зависимости от тяжести проявлений.

Клиническое наблюдение

Гетерозиготные близнецы С. и И. в возрасте 3 лет (июнь 2016 года) обратились в консультативное отделение НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ). Из анамнеза известно, что дети рождены от 1-й беременности, которая протекала на фоне гестоза (отеки), первых самостоятельных родов на 38-й нед., без осложнений. Развитие детей происходило по возрасту. До 1 года у близнецов был медицинский отвод от профилактических вакцинаций, однако позже они были проведены по индивидуальному графику. В возрасте 1 года 5 мес. детям выполнено оперативное вмешательство по поводу крипторхизма; повышенной кровоточивости не отмечено. Из анамнеза известно, что дети часто болеют ОРВИ (до 7–8 раз/год); у И. дважды была пневмония. Дети наблюдались иммунологом по месту жительства с диагнозом «гипоплазия тимуса». При консультации гематолога консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было выявлено, что впервые тромбоцитопения описана в неонатальном периоде (С. – 75 тыс./мкл; И. – 65 тыс./мкл). По месту жительства, несмотря на отсутствие геморрагических проявлений, в связи с тромбоцитопенией проводили профилактическое введение свежезамороженной плазмы (СЗП). Однако при выписке из стационара данных за тромбоцитопению не получено (С. – 194 тыс./мкл; И. – 192 тыс./мкл). В дальнейшем в динамике у детей тромбоцитопения сохраняется (С. – 65–100 тыс./мкл; И. – 45–100 тыс./мкл), не сопровождаясь геморрагическими проявлениями.

В связи с длительно протекающей тромбоцитопенией пациенты были госпитализированы по месту жительства, где проведена костномозговая пункция. Морфология костного мозга описана как вариант нормы. По месту жительства специфическую терапию не получали; в течение трех лет проводили динамическое наблюдение. Проявлений повышенной кровоточивости ни у кого в семье не было, о случаях тромбоцитопении маме неизвестно; у прабабушки по линии мамы нельзя исключить острый лейкоз в 80 лет.

При обращении в консультативное отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России общее состояние детей расценено как удовлетворительное. На осмотр реагируют положительно, контактные. Кожные покровы розовые. Кожный геморрагический синдром представлен единичными экхимозами

размером до 1 см в диаметре на нижних конечностях. Видимые слизистые оболочки чистые, розовые, влажные. Задняя стенка глотки не гипермирована, миндалины не увеличены. Органы дыхания и сердечно-сосудистая система – без особенностей. Пальпаторно увеличения печени и селезенки не выявлено. При осмотре у обоих детей отмечена также вальгусная деформация нижних конечностей, пупочная грыжа (фото 1). Стул и мочеиспускание без нарушений.

Фото 1

Близнецы И. и С.



Детям проведено обследование, по данным которого выявлено изолированное снижение количества тромбоцитов: у пациента С. – 62 тыс./мкл; у пациента И. – 67 тыс./мкл (норма 150–360,0 тыс./мкл). Тест на псевдотромбоцитопению – отрицательный. Выявлено снижение агрегации тромбоцитов с коллагеном (С. – 49%; И. – 22%; норма 50–70%); АДФ (С. – 34%; И. – 21%; норма 25–65%), адреналином (С. – 12%; И. – 5%; норма 50–85%) и TRAP (С. – 63%-я дезагрегация; И. – 48%-я дезагрегация; норма 50–100%) на фоне нормальной агрегации с ристоцетином. Исследование агрегации тромбоцитов проводили на образцах с содержанием тромбоцитов менее 100 тыс./мкл. Ристоцетин-кофакторная активность фактора Виллебранда и антиген фактора Виллебранда – в пределах нормальных значений (С. – 117 и 134,1%; И. – 110 и 135,3%; норма 60,8–239,8 и 42–176,3% соответственно). Скрининговые коагулологические тесты – в пределах референтных значений. В исследовании функциональной активности тромбоцитов методом цитофлуориметрии с активацией обращает на себя внимание сниженный выброс плотных гранул за счет их количества (И. – 24%; С. – 18%; норма 52–96%).

Для дальнейшей диагностики пациентов направили в стационар кратковременного лечения.

Морфологическое исследование костного мозга. У пациента С. оба пунктата со сниженной клеточностью, полиморфные, сходные между собой по составу, включают нейтральный жир и скопления стромальных элементов; мегакариоцитарный росток сохранен. В части мегакариоцитов встречаются явления диспоза (сепарация ядер, мононуклеарные формы). Нейтрофильный росток сохранен; в поло-

Фото 2

Морфологическая картина костного мозга пациента С.: полихроматофильный мегакариоцит с мононуклеарным ядром (окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$)

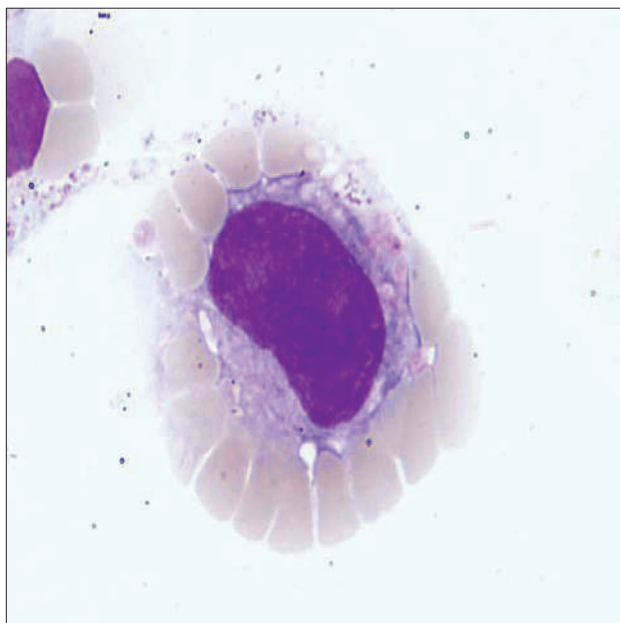
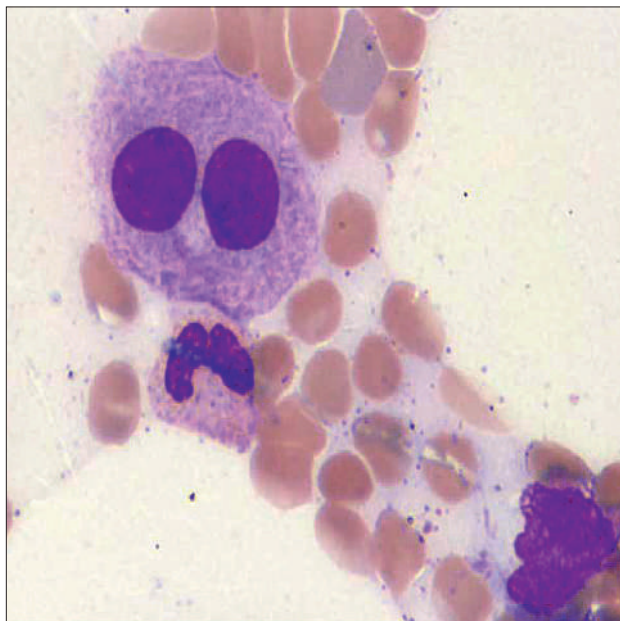


Фото 3

Морфологическая картина костного мозга пациента И.: полихроматофильный мегакариоцит с сепарацией ядер (окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$)



вине преобладают зрелые формы; моноцитарный росток сохранен (фото 2).

У пациента И. оба пунктата полиморфны и сходны по составу; содержат умеренное количество нейтрального жира и стромальных элементов. Мегакариоцитарный росток раздражен; часть мегакариоцитов имеет черты диспоза (сепарация ядер, микроформы). Эритроидный росток сужен; нейтрофильный – сохранен; в составе преобладают зрелые формы. Лимфоидный росток расширен, моноцитарный – сохранен (фото 3).

Морфологическое исследование тромбоцитов.

У пациента С. исследование морфологии тромбоцитов не было выполнено по техническим причинам. У пациента И. гипо- и агранулярные формы составляют до 30%; до 40% тромбоцитарных пластинок не визуализированы автоматической системой, очень слабоокрашенные агранулярные формы и пластины с очень маленьким диаметром.

Лейкоциты: морфологических особенностей не выявлено.

Генетическое исследование близнецов на предмет выявления мутации генов WAS, XLT, MPL, GATA1, RUNX1, MYH9: в гене *RUNX1* выявлена гетерозиготная мутация с.601C > T.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного обследования у пациентов были выявлены:

- умеренная тромбоцитопения;
- нормальные значения скрининговых коагулологических тестов;
- нормальное содержание и активность фактора Виллебранда, нормальная активность фактора XIII свертывания;
- изменения функционального состояния тромбоцитов: вторичное снижение агрегации тромбоцитов со всеми агонистами, кроме ристоцетина, на фоне тромбоцитопении;
- изменение функциональной активности тромбоцитов при исследовании методом проточной цитофлуориметрии: снижение степени выброса плотных гранул, их дефицит;
- морфологическое исследование тромбоцитов: нельзя исключить наличие агранулярных форм;
- морфологическое исследование костного мозга: отсутствие данных за злокачественное новообразование крови, дисмегакариоцитопозз;
- гетерозиготная мутация с.601C > T p.Arg201Ter в гене *RUNX1*, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона (CM992141), описанная в литературе как патогенная [17, 18];
- на основании полученных данных детям был поставлен диагноз: семейная (наследственная)

тромбоцитопения, ассоциированная с риском миелоидной дисплазии/острого миелоидного лейкоза (RUNX1c.601 > T p.Arg201Ter).

По данным литературы, риск возникновения злокачественных заболеваний крови составляет около 40% (возраст дебюта – 6–60 лет). Дети были выписаны, им рекомендовано динамическое наблюдение гематологом и педиатром по месту жительства.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zharkov P.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Fedorova D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Panteleev M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Литература

1. Sood R., Kamikubo Y., Liu P. Role of RUNX1 in hematological malignancies. *Blood* 2017; 15: 2070–8.
2. Маркова Е.Н., Петрова Н.В., Разин С.В., Кантидзе О.Л. Транскрипционный фактор RUNX1. Молекулярная биология 2012; 6: 846–59.
3. Бобрынина В.О., Баранова О.Ю., Самоцатова Е.В., Масчан А.А. Семейная тромбоцитопения/тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза: описание новой семьи и мутации в гене RUNX1. Онкогематология 2011; 4: 6–11.
4. Codley L.A. Inherited Predisposition to Acute Myeloid Leukemia. *Seminars in hematology* Oct 2014; 51 (4): 306–18.
5. Nishimoto N., Imai Y., Ueda K., Nakagawa M., Shinohara A., Ichikawa M., et al. T cell acute lymphoblastic leukemia arising from familial platelet disorder. *Int J hematol* 2010; 92 (1): 194–6.
6. Weiss H.J., Chervenick P.A., Zalusky R., Factor A. A familial defect in platelet function associated with impaired release of adenosine diphosphate. *N Engl J Med* 1969; 281 (23): 1264–70.
7. Stockley J., Morgan N.V., Bem D. UK Genotyping and Phenotyping of Platelets Study Group. Enrichment of FLI1 and RUNX1 mutations in families with excessive bleeding and platelet dense granule secretion defects. *Blood* 2013; 122 (25): 4090–3.
8. Owen C.J., Toze C.L., Koochin A. Five new pedigrees with inherited RUNX1 mutations causing familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. *Blood* 2008; 112 (12): 4639–45.
9. West A.H., Goodley L.A., Churpek J.E. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1310: 111–8.
10. Antony-Debre I., Duployez N., Bucci M. Somatic mutations associated with leukemic progression of familial platelet disorder with predisposition to acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30 (4): 999–1002.

Правила оформления статей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалами авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

● фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

● фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

● графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0–10.0.

● Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи;

● все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

● ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

● список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

● для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

● при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

● при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

● при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

● при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

● все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

● количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: journal@fnkc.ru