

Список литературы

1. Chen F., Wang W., El-Deiry W. S. Current strategies to target p53 in cancer // *Biochem. Pharmacol.* - 2010. - Vol. 80. - P. 724-730.
2. Coates J.M., Galante J.M., Bold R.J. Cancer therapy beyond apoptosis: autophagy and anoikis as mechanisms of cell death // *J. Surg. Res.* - 2010. - Vol. 164. - P. 301-308.
3. Downward J. PI3-kinase, Akt and cell survival // *Semin. Cell. Dev. Biol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 177-182.
4. Govundarajan B, Sligh J.E., Vincent B.J., Li M., Canter J.A., Nickloff B.J., et al. Overexpression of Akt converts radical growth melanoma to vertical growth melanoma // *J. Clin. Invest.* - 2007. - Vol. 117. - P. 719-729.
5. Griswold D.P. Consideration of the subcutaneously implanted B16 melanoma as a screening model for potential anticancer agents // *Cancer Chemother. Rep.* - 1972. - Vol. 3. - P. 315-324.
6. Grossmann J. Molecular mechanisms of detachment-induced apoptosis-anoikis // *Apoptosis.* - 2007. - Vol. 7. - P. 247-260.
7. Ishikawa Y., Tachibana M., Matsui C., Obata R., Umezawa K., Nishiyama S. Synthesis and biological evaluation on novel analogs of 9-methyl-streptimidone, an inhibitor of NF- κ B // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2009. - Vol. 19. - P. 1726-1728.
8. Lee C.S., Kwon Y.W., Yang H.M., Kim S.H., Kim T.Y., Hur J. et al. New mechanism of rosiglitazone to reduce neointimal hyperplasia: activation of glycogen synthase kinase-3 β followed by inhibition of MMP-9. *Arterioscler. Thromb // Vasc. Biol.* - 2009. - № 29. - P. 472-479.
9. Mendes S.S., Candi A., Vansteenbrugge M., Pignon M. R., Bult H., Boudjeltia K.Z., Munaut C., Raes M. Microarray Analyses of the Effects of NF-kappaB or PI3K Pathway Inhibitors on the LPS-induced Gene Expression Profile in RAW264.7 Cells : Synergistic Effects of rapamycin on LPS-induced MMP9-overexpression // *Cell Signal.* - 2009. - №21. - P. 1109-1122.
10. Ogawara Y. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53 // *J. Biol. Chem.* - 2002. - Vol. 277. - P. 21843-21850.
11. Takeiri M., Tachibana M., Kaneda A., Ito A., Ishikawa Y., Nishiyama S., Goto R., Yamashita K., Shibasaki S., Hirokata G., Ozaki M., Todo S., Umezawa K. Inhibition of macrophage activation and suppression of graft rejection by DTCM-glutarimide, a novel piperidine derived from the antibiotic 9-methylstreptimidone // *Inflammation Research.* - 2011. - Vol. 60. - P. 879-888.
12. Vousden K.H., Lu X. Live or let die: the cell's response to p53 // *Nature Rev. Cancer.* - 2002. - Vol. 2. - P. 594-604.
13. Wang Z., Igarashi M., Ikeda Y., Horie R., Umezawa K. Inhibition of NF-kappa B activation by 9-methylstreptimidone isolated from *Streptomyces* // *Heterocycles.* - 2006. - Vol. 69. - P. 377-383.

СООТНОШЕНИЕ ТКАНЕВЫХ КОМПОНЕНТОВ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ИНФИЛЬТРИРУЮЩЕГО ТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Кометова, О.В. Воробьева, Р.М. Хайруллин

ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет, кафедра анатомии человека, г. Ульяновск
ГОУ ВПО Чувашский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической патологии с курсом судебной медицины

Кометова Влада Владимировна,

аспирант кафедры анатомии человека,

Воробьева Ольга Васильевна, доцент кафедры общей

и клинической патологии с курсом судебной медицины,

канд. мед. наук,

Хайруллин Радик Магзинурович, зав. кафедрой,

доктор медицинских наук, профессор,

432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,

тел. 8 (842) 232-79-45,

e-mail: vladastasiatema@mail.ru

У 128 пациенток, больных инфильтрирующим типом рака молочной железы, установлены статистически значимые различия в количественном соотношении тканевых компонентов, средних значений Ноттингемского прогностического индекса (НПИ) и суммарного балла злокачественности при разных гистологических вариантах. Показано, что определение НПИ эффективно независимо от показателей продолжительности жизни пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, паренхима, строма, ноттингемский прогностический индекс, выживаемость.

THE RATIO OF TISSUE COMPONENTS AND PROGNOSTIC INDICES OF HISTOLOGICAL VARIANTS OF INFILTRATING TYPE OF BREAST CANCER

V.V. Kometova, O.V. Vorobieva, R.M. Khayrullin

Ulyanovsk State University, Department of Human Anatomy, Ulyanovsk
Chuvash State Medical University, Department of General Pathology
and Clinical Course of Forensic Medicine

At the study of histological types of 128 patients with infiltrative type of breast cancer statistically significant differences of the quantitative ratio of tissue components, of the average values Nottingham Prognostic Index (NPI) and the total score of malignancy established. It is shown that the definition of NPI effectively regardless of life expectancy of patients.

The key words: breast cancer, parenchyma, stroma, Nottingham prognostic index, survival.

Введение

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) стоит на первом месте от общей заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и составляет 20,5% [3]. Прогноз заболевания коррелирует с биологическими свойствами и морфологическими особенностями опухоли. Известно, что в пределах одного и того же гистологического варианта РМЖ и одинаковой стадии процесса прогноз может существенно варьировать [2]. Известные факторы прогноза РМЖ в основном учитывают комплекс клинических данных и морфологические особенности его паренхиматозных структур. Однако изолированная оценка только паренхиматозного компонента не позволяет дать полноценную характеристику опухоли. Злокачественное образование как ткань является единым целым, в котором паренхима и строма находятся в тесном биологическом единстве. Изучение эпителиально-стромального соотношения в этом смысле имеет большое значение не только в оценке свойств опухоли, но и прогноза её развития.

Содержательная сторона патогистологического заключения при РМЖ во многом зависит от квалификации и стиля изложения морфолога, оно зачастую содержит большой объем информации, трудный для восприятия и обобщения клиницистами. Лучшим способом преодоления неоднозначности заключения и улучшения информативности в морфологическом описании препаратов РМЖ является использование полуколичественных методов его оценки. Наиболее эффективными для этого, на наш взгляд, могут служить Ноттингемский прогностический индекс (далее - НПИ) и суммарный балл злокачественности (далее - СБЗ). НПИ был разработан в 1982 году специалистами Великобритании, работающими в центре по исследованию РМЖ в Ноттингеме [2]. Он позволяет связать стандартно описываемые характеристики рака молочной железы, такие как размер опухоли, степень её злокачественности и статус регионарных лимфатических лимфоузлов. НПИ мало известен в России, но с ус-

пехом применяется в Италии, Дании и Швеции [2]. В зависимости от НПИ разработана шкала оценки 5-летней выживаемости больных РМЖ. Сравнительно недавно был предложен показатель СБЗ, в котором используется суммарная оценка шести основных морфологических признаков, характеризующих злокачественность опухоли при рутинном гистологическом исследовании РМЖ для прогноза дальнейшего течения опухолевого процесса [1].

Цель исследования

Целью исследования было определение соотношений тканевых компонентов и значений НПИ и СБЗ в гистологических вариантах инфильтрирующего типа рака молочной железы в зависимости от показателей послеоперационной продолжительности жизни пациентов.

Материалы и методы

Материалом послужили биоптаты опухолей 128 пациенток с клинически установленным диагнозом РМЖ T1-2N0-1M0 стадий, находившихся на обследовании и лечении в ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск) в 2004-2006 гг. Сроки наблюдения за больными составили от 6 до 8 лет. Средний возраст пациенток составил $58,2 \pm 8,7$ лет. Для гистологического исследования материал забирали из центра и периферии опухолевого узла, из которого готовили микропрепараты толщиной срезов 3-5 мкм. Использовали стандартные гистологические методы окраски гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и альциановым синим. Тип опухоли определяли в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей молочной железы № 2 от 1984 года, степень злокачественности РМЖ устанавливали по схеме R. Scarff – H. Bloom – R. Richardson Score – SBR [6]. Морфометрию паренхимы и стромы в препаратах проводили с помощью компьютерной программы «Image Tool 3.0» (США) в 30 полях зрения при увеличении $\times 100$ и в 30 полях зрения при увеличении $\times 400$. В каждом

поле зрения считали количество раковых структур, удельную площадь паренхимы, удельную площадь стромы, их процентное соотношение и количество сосудов стромального компонента. Все случаи были распределены на три группы в зависимости от гистологического варианта РМЖ: 1 группа - инфильтрирующий протоковый (ИПР) – 46 случаев (35,9%); 2 группа – инфильтрирующий дольковый (ИДР) – 38 случаев (29,7%); 3 группа – инфильтрирующий смешанный (дольково-протоковый) (ИСП) – 44 случая (34,4%). Высокодифференцированная карцинома (3-5 баллов) была выявлена у 30 больных (G1); умеренно дифференцированная карцинома (6-7 баллов) была у 71 больной (G2); низкодифференцированная карцинома (8-9 баллов) была обнаружена в 28 случаях (G3). НПИ рассчитывали по формуле: $NPI=G+L+(S \times 0,2)$, в которой G – степень злокачественности, L - количество поражённых метастазами лимфоузлов, S – максимальный размер опухолевого узла с точностью до миллиметра. Для оценки СБЗ использовали следующие критерии [1]: степень дифференцировки – от 1 до 4 баллов; клеточный полиморфизм – от 1 до 3 баллов; митотическую активность – от 1 до 3 баллов; характер инвазивного роста – от 1 до 4 баллов; наличие опухолевых эмболов в сосудах стромы – от 1 до 3 баллов; клеточную реакцию в строме опухоли – от 1 до 3 баллов. СБЗ определяли как простую сумму баллов критериев. Для оценки различий средних значений показателей исследованных групп пациенток использовали стандартную опцию ANOVA лицензионной программы «Statistica 8.0» фирмы Statsoft. Inc (США) с критерием Bonferroni.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что во всех группах случаев инфильтрирующего типа РМЖ стромальный компонент опухоли составляет $65,3 \pm 0,48\%$, а на паренхиму приходится $34,7 \pm 0,48\%$ всего объёма новообразования. Значения долей паренхиматозного и стромального компонентов варьируют в широких пределах независимо от гистологического варианта РМЖ - от 7,24% до 85,73% и от 14,27% до 92,76% соответственно. Средние значения долей компонентов ($P \pm \sigma$) в разных группах не различались, но при этом доля паренхиматозного компонента была статистически значимо ниже стромального (таблица 1). Строма опухолей

большой частью была построена из зрелых коллагеновых волокон, хорошо прокрашивающихся пикрофуксином. В группе случаев ИДР чаще встречались очаги гиалиноза стромы с гомогенизацией соединительной ткани, в группе ИПР чаще отмечались зоны незрелой соединительной ткани. Во всех группах встречались зоны отёка стромального компонента, в группе случаев ИПР миксоматоз встречался чаще и был более выраженным. Паренхима опухоли была представлена железистыми и солидными структурами, а также изолированными клетками в различном их соотношении. При этом расположение раковых комплексов в строме было неравномерным. Их количество варьировало в широких пределах - от 8 до 898 структур в одном поле зрения площадью $0,152 \text{ мм}^2$. В группе случаев ИПР отмечалось меньшее количество раковых структур, а при ИДР наблюдали их максимальное количество на единицу площади - $79,3 \pm 29,6$ и $379,7 \pm 132$ ($p < 0,001$) соответственно (таблица 1). В группе случаев ИСП количество эпителиальных раковых структур составило в среднем $178,7 \pm 104$. Паренхиматозно-стромальное соотношение было минимальным в группе случаев ИДР - $0,45 \pm 0,18$, максимальные значения отмечались в группе случаев ИСП - $0,86 \pm 0,68$. Статистически значимые различия паренхиматозно-стромального соотношения были выявлены в парах групп ИПР-ИСП и ИДР-ИСП ($p < 0,001$). В паре групп ИПР-ИДР достоверного различия в паренхиматозно-стромальном соотношении не установлено ($p > 0,05$). Сосудистое русло исследованных случаев РМЖ было представлено преимущественно сосудами капиллярного типа. Средняя их плотность составила $5,21 \pm 3,47$ сосудов на одно поле зрения размером $0,152 \text{ мм}^2$ (таблица 1). Достоверных различий плотности сосудов в исследованных группах ИРМ не выявлено.

Продолжительность жизни больных после установления диагноза исследовалась по данным соответствующего регистра. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости были практически одинаковы в группах инфильтрирующего долькового и смешанного вариантов РМЖ (84,2% и 88,4%). Ниже 5-летняя выживаемость была в группе ИПР (65,2%). Данные о показателях выживаемости больных в трёх группах РМЖ в зависимости от продолжительности жизни больных после установления диагноза представлены в таблице 2.

Таблица 1

Средние значения морфометрических характеристик гистологических вариантов инфильтрирующего типа РМЖ (долей $P \pm \sigma$, абсолютных показателей $M \pm \sigma$) исследованных пациенток

Гистологический вариант РМЖ и число наблюдений	Количество раковых структур ($M \pm \sigma$)	Доля паренхиматозного компонента ($P \pm \sigma$)	Доля стромального компонента ($P \pm \sigma$)	Паренхиматозно-стромальное соотношение ($M \pm \sigma$)	Количество сосудов ($M \pm \sigma$)
ИПР n=46	$79,29 \pm 29,63$	$36,3 \pm 0,48$	$63,7 \pm 0,48$	$0,59 \pm 0,21$	$4,98 \pm 2,44$
ИДР n=38	$379,7 \pm 132$	$31,2 \pm 0,46$	$69,8 \pm 0,46$	$0,45 \pm 0,18$	$5,82 \pm 5,17$
ИСП n=44	$178,7 \pm 104$	$36,1 \pm 0,48$	$63,9 \pm 0,48$	$0,86 \pm 0,68$	$5,02 \pm 2,76$
Среднее значение показателя для всех случаев	$204,1 \pm 148$	$34,7 \pm 0,48$	$65,3 \pm 0,48$	$0,69 \pm 0,53$	$5,21 \pm 3,47$

Таблица 2

Показатели послеоперационной выживаемости исследованных пациенток в зависимости от гистологического варианта РМЖ, n (%)

Характеристика продолжительности жизни пациенток	ИПР	ИДР	ИСР
Пациентка жива по настоящее время	29 (63%)	31 (81,6%)	37 (84,1%)
Умерла, прожив более 5 лет	1 (2,2%)	1 (2,6%)	1 (2,3%)
Умерла, прожив от 3 до 5 лет	7 (15,2%)	2 (5,3%)	3 (6,7%)
Умерла, прожив от 1 до 3 лет	7 (15,2%)	3 (7,9%)	2 (4,6%)
Умерла, прожив менее 1 года	2 (4,4%)	1 (2,6%)	1 (2,3%)

Десять лет назад группа японских авторов в проспективном исследовании ИПР варианта РМЖ показала, что выраженный склероз стромы и преобладание стромального компонента над паренхиматозным коррелирует с низкой выживаемостью больных [4,5]. Нами отдельно были проанализированы морфометрические характеристики гистологических вариантов РМЖ пациенток, умерших после операции, в пределах наблюдения, в том числе по истечении 5 лет после операции. Согласно результатам исследования, у умерших пациенток не только в ИПР варианте, но и в ИДР и ИСР вариантах РМЖ преобладали опухоли с резко выраженной склеротической стромой (48,4%), а также с миксоматозом стромы (71%). Количество структур варьировало от 10 до 463. В препаратах групп ИСР и ИДР вариантов РМЖ умерших пациенток по сравнению со всей группой пациенток на единицу площади приходилось достоверно меньшее количество структур, во всех группах умерших пациенток различия в долях ракового эпителиального и стромального компонентов были более значимы ($p < 0,001$). Статистически значимое снижение паренхиматозно-стромального соотношения почти в два раза в группе умерших пациенток ($0,36 \pm 0,23$) по сравнению со всей группой ($0,69 \pm 0,53$) доказывает, что независимо от гистологического варианта РМЖ, преобладание стромального компонента над опухолевым является неблагоприятным признаком в прогнозе развития заболевания (таблица 3).

Наконец, нами были определены полуколичественные показатели НПИ и СБЗ во всех трёх группах гистологических вариантов инфильтрирующего типа РМЖ отдельно для всех пациенток и для группы пациенток, умерших после операции (таблица 4). Дисперсионный анализ средних значений как НПИ, так и СБЗ, показал статистически значимые их различия для всех групп гистологических вариантов РМЖ, независимо от показателей выживаемости, за исключением средних значений СБЗ для умерших пациенток. Различия в этой группе для СБЗ оказались незначимыми и изменялись в пределах от $15,7 \pm 0,9$ для ИСР варианта до $17,2 \pm 1,6$ для ИДР варианта РМЖ. Попарные сравнения средних значений НПИ и СБЗ разных гистологических

Таблица 3

Средние значения морфометрических характеристик гистологических вариантов инфильтрирующего типа РМЖ (долей $P \pm \sigma$, абсолютных показателей $M \pm \sigma$) умерших пациенток

Гистологический вариант РМЖ и число наблюдений	Количество раковых структур ($M \pm \sigma$)	Доля паренхиматозного компонента ($P \pm \sigma$)	Доля стромального компонента ($P \pm \sigma$)	Паренхиматозно-стромальное соотношение ($M \pm \sigma$)	Количество сосудов в опухоли ($M \pm \sigma$)
ИПР n=17	$92,49 \pm 63,3$	$33,01 \pm 0,18$	$66,98 \pm 0,25$	$0,42 \pm 0,23$	$4,32 \pm 2,79$
ИДР n=7	$308,7 \pm 101,39$	$15,98 \pm 0,45$	$84,05 \pm 0,19$	$0,19 \pm 0,06$	$8,18 \pm 2,16$
ИСР n=7	$165,92 \pm 76,69$	$27,37 \pm 0,12$	$72,79 \pm 0,20$	$0,39 \pm 0,09$	$2,18 \pm 1,98$
Среднее значение показателя для всех случаев	$131,34 \pm 102,52$	$29,97 \pm 0,29$	$70,05 \pm 0,27$	$0,36 \pm 0,23$	$4,53 \pm 3,06$

вариантов, включая среднее значение показателей всех вариантов суммарно (таблица 4) для всей исследованной нами группы пациенток и группы умерших пациенток, показали статистически высоко значимые различия ($p < 0,001$). НПИ был достоверно выше при ИПР варианте РМЖ ($4,1 \pm 1,38$), а СБЗ - при ИДР варианте ($15,3 \pm 1,3$). Суммарный показатель НПИ в общей группе $3,2 \pm 0,96$ был существенно ниже, чем в группе умерших пациенток $4,6 \pm 1,1$ (таблица 4).

Таблица 4

Средние значения НПИ и СБЗ гистологических вариантов РМЖ в группе всех исследованных пациенток и в группе умерших в течение 5 лет после операции ($M \pm \sigma$)

Гистологический вариант РМЖ	Все пациентки (n=128)		Пациентки, умершие после операции (n=31)	
	НПИ	СБЗ	НПИ	СБЗ
ИПР	$4,1 \pm 1,38$	$13,0 \pm 2,8$	$4,7 \pm 1,1$	$16,0 \pm 1,6$
ИДР	$3,3 \pm 0,08$	$15,3 \pm 1,3$	$4,9 \pm 1,2$	$17,2 \pm 1,6$
ИСР	$2,8 \pm 0,52$	$12,7 \pm 1,8$	$4,2 \pm 1,0$	$15,7 \pm 0,9$
Среднее значение показателя для всех вариантов суммарно	$3,2 \pm 0,96$	$13,4 \pm 1,0$	$4,6 \pm 1,1$	$16,1 \pm 1,6$

Заключение

Таким образом, проведённое нами исследование продемонстрировало существенные различия в морфометрических характеристиках соотношения тканевых компонентов при разных гистологических вариантах инфильтрирующего типа РМЖ. При всех гистологических вариантах доля стро-

мального компонента опухоли преобладает над паренхиматозным. Паренхиматозно-стромальное соотношение минимально при ИДР варианте РМЖ и максимально при ИСР – варианте. Статистически значимое меньшее количество раковых структур на единицу площади среза наблюдается при ИПР варианте РМЖ, максимальное количество – при ИДР варианте. Плотность сосудов в стромальном компоненте опухоли не зависит от её гистологического варианта. Обнаруженные особенности более выражены у пациентов, умерших в разные сроки после операции. Нами впервые установлены статистически значимые различия средних значений НПИ и СБЗ при разных гистологических вариантах инфильтрирующего типа РМЖ. Максимальное значение НПИ присуще для ИПР варианта РМЖ, максимальное значение СБЗ – для ИДР варианта. Определение НПИ эффективно независимо от показателей продолжительности жизни пациентов.

Список литературы

1. Занкин В.В. Гистологическая степень злокачественности эпителиальных опухолей как фактор прогноза их рецидивирования и метастазирования после радикального лечения (взгляд патоморфолога на клинические проблемы) / В.В. Занкин, В.В.

Кометова, М.М. Лазаревский // Материалы VI Российской научно-практической конференции «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения в онкологии. Модниковские чтения». – Ульяновск, 2009. – С. 48-50.

2. Филатов А.В. Определение степени злокачественности рака молочной железы // Архив патологии. – 2009. – №1. – С. 53-57.

3. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 260 с.

4. Hasebe T. Fibrotic focus in invasive ductal carcinoma: an indicator of high tumor aggressiveness / T. Hasebe, H. Tsuda, S. Hirohashi et al. // Japanese Journal of Cancer Research. – 1996. – Vol. 87. – P. 385–394.

5. Hasebe T. Prognostic significance of fibrotic focus in invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective observational study / T. Hasebe, S. Sasaki, S. Imoto, K. Mukai, T. Yokose, A. Ochiai // Modern Pathology. – 2002. – Vol. 15. – №5. – P. 502-516.

6. Scarff R.W., Torloni H. Histological Typing of Breast Tumors. International Histological Classification of Tumours. – WHO, Geneva, 1968. – Vol. 2. – №2. – P. 13–20.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Учебное пособие

Аритмология: клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катететрной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств

Ревишвили А.Ш., Антонченко И.В., Ардашев А.В. и др

- Данные рекомендации являются вторым, дополненным и переработанным изданием, составленным рабочей группой ВНОА с учетом мнения экспертов ВНОК и комитета экспертов по клинической электрофизиологии и имплантируемым устройствам. Также учтены международные рекомендации Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца, Европейского общества кардиологов, Французского общества кардиологов, Канадского общества кардиологов, общества кардиологов Великобритании, Североамериканского общества по кардиостимуляции и электрофизиологии.
- Рекомендации предназначены широкому кругу врачей: кардиологам, кардиохирургам, аритмологам, реаниматологам, педиатрам, терапевтам, а также студентам старших курсов медицинских вузов.



304 с., 2010 г.
Цена 440 руб.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел./факс: (495) 921-39-07.

Книга – почтой: заказ по тел./факсу: (495) 921-39-07, 228-09-74,

e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин: www.geotar.ru,
www.medknigaservis.ru

Контакты

Оптовая продажа, Тел./факс: (495) 921-39-07,

e-mail: iragor@geotar.ru

Имеются представительства в различных регионах РФ. Узнать о вашем представительстве можно по тел.: 8 (916) 876-90-59.

Розничная продажа. Фирменные магазины в Москве:

НОВЫЙ! м. «Фрунзенская», Комсомольский просп., д. 28 (здание московского дворца Молодежи) вход в магазин со стороны Детского парка, Тел.: 8 (916) 877-06-84;

м. «Кольково», м. «Юго-Западная», ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-55-29.

м. «Новокосинская», выставка-продажа, ул. Садовническая, дом 9, стр. 4. Офис издательства «ГЭОТАР-Медиа». Тел.: (495) 921-39-07