

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ПЛЕСТАЗОЛ НА ГИПЕРПЛАЗИЮ ВНУТРЕННЕЙ ОБОЛОЧКИ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ

П. И. Никульников, А. Н. Быцай, Л. И. Лысак, А. И. Яценко, А. В. Абраменко
Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

IMPACT OF PLESTAZOL PREPARATION ON HYPERPLASIA OF INTER VASCULAR LAYER IN THE PATIENTS, SUFFERING OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES ARTERIES AFTER RECONSTRUCTIVE OPERATIONS

P. I. Nikuhnikov, A. N. Bytsay, L. I. Lysak, A. I. Yatsenko, A. V. Abramenko
Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Проблема эндотелиальной дисфункции в зоне реконструированных артериальных сегментов НК актуальна с практической точки зрения для решения вопроса о длительности функционирования шунтов. Структурным и завершающим этапом эндотелиальной дисфункции является гиперплазия внутренней оболочки стенки сосудов [1]. В исследованиях иммунного статуса системы "макрофаг—эндотелиоцит" установлено, что дисбаланс в миграционно—пролиферативных реакциях ГМК является ключевым звеном в прогрессировании гиперпластических изменений неоинтимы [2]. Крупных исследований иммунного статуса эндотелиальной системы ни в Украине, ни в странах СНГ не проводили. Маркерами системного воспалительного ответа при эндотелиальной дисфункции в клинической практике считают уровень фибриногена, СОЭ, лейкоцитоз, содержание С—реактивного протеина (СРП). Однако их специфичность составляет лишь 60%, что не позволяет рекомендовать указанные показатели в качестве критериев иммуно—воспалительного ответа в соответствии с данными Европейской базы иммунобиологических исследований [3].

Реферат

В клинике обследованы 60 больных, у которых по поводу облитерирующего атеросклероза (ОА) сосудов нижних конечностей (НК) выполнены реконструктивные операции на магистральных артериях. Изучена эффективность влияния Плектазола (в дозе 200 мг/сут) на гиперплазию неоинтимы. В группе сравнения больным назначали клопидогрел (75 мг/сут). Эффективными критериями оценки состояния миграционно—пролиферативных нарушений при эндотелиальной дисфункции являются концентрация молекул межклеточной адгезии (ICAM) и основного фактора роста фибробластов (FGFb); морфологических нарушений при гиперпластических реакциях неоинтимы — определение толщины комплекса "интима—медиа" (КИМ) по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС). Установлено, что Плектазол является эффективным дезагрегантом, оказывает положительное влияние на реакцию торможения гиперплазии неоинтимы, в частности, замедление миграции гладкомышечных клеток (ГМК) в субэндотелиальный слой в зоне наложения дистального анастомоза бедренно—подколенного шунта.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз; шунтирование; гиперплазия неоинтимы; Плектазол.

Abstract

In the clinic 60 patients were examined, in whom reconstructive operations on the main arteries were performed for obliterating atherosclerosis (OA) of the lower extremities vessels. Efficacy of impact of Plestazol (in a 200 mg/day dose) on neointima hyperplasia was studied. Clopidogrel (75 mg/day) was administered to patients of comparative group. Effective criteria for estimation of the migration—proliferation disorders state in endothelial dysfunction are concentration of the intercellular adhesion molecules (ICAM) and the basic factor of the fibroblasts growth (FGFb); morphological disorders in hyperplastic reactions of neointima — determination of thickness of "intima—media" complex in accordance to the ultrasound duplex scanning data. There was established, that Plestazol constitutes an effective disaggregate preparation, positively impacting decelerating reaction of neointima hyperplasia, including, deceleration of the smooth—muscle cells migration into subendothelial layer in the formation zone of the femoro—popliteal shunt distal anastomosis.

Keywords: obliterating atherosclerosis; shunting; hyperplasia of neointima; Plestazol.

Согласно рекомендациям Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS, Второй согласительный документ), в качестве гипопоа-

гулянтной медикаментозной поддержки больным, которым произведены реконструктивные операции на магистральных артериях НК, ре-

комендовано назначать дезагреганты, препараты, блокирующие функциональную активность тромбоцитов, в отличие от ранее существовавших рекомендаций — длительного применения непрямых антикоагулянтов [4, 5]. Однако данных о влиянии этих препаратов на гиперплазию неоинтимы в литературе нет. По данным японских исследователей, Плестазол способствует угнетению гиперпластических процессов в неоинтимае [6].

Цель исследования: оценить влияние препарата Плестазол на процесс гиперплазии внутренней оболочки сосудов у больных, которым по поводу ОА артерий НК выполнены реконструктивные операции на магистральном артериальном русле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 60 больных по поводу ОА артерий НК, хронической артериальной недостаточности IIIa и IIIb степени. Диагностический алгоритм включал общеклинические исследования, доплерографию, УЗДС, мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием артерий НК. Возраст пациентов в среднем ($71,5 \pm 7,8$) года. Мужчин — 51 (85%), женщин — 9 (15%). Длительность заболевания составила в среднем ($12,4 \pm 3,5$) мес. Больные распределены на 2 группы. У 30 (50%) больных (основная группа) в раннем послеоперационном периоде применяли дезагрегант Плестазол по 200 мг/сут; у 30 (50%) больных (группа сравнения) — клопидогрел по 75 мг/сут, начиная с 1—х суток после операции. Группы сопоставимы по полу, возрасту пациентов, длительности заболевания, стадии артериальной недостаточности НК, наличию сопутствующих заболеваний, а также выраженности дислипидемии (по Fredrickson). Кроме указанных препаратов, другие лекарственные средства, обладающие антикоагулянтными или дезагрегантными свойствами, не применяли.

Критерии включения в исследование: объем операции — бедренно—подколенное аутовенозное ор-

тоградное шунтирование, состояние путей "оттока" — 8 — 9 баллов (по Rutherford); длина аутовенозного шунта 40 — 45 см; концентрация липопротеидов низкой плотности в плазме крови 2,3 — 2,5 ммоль/л; заживление операционных ран первичным натяжением; СОЭ в раннем послеоперационном периоде — не более 25 мм/ч; количество лейкоцитов — не более $12,0 \times 10^9$ в 1 л (в течение всего периода лечения больного в клинике).

В исследование не включали больных при наличии аллергических реакций на Плестазол, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, злокачественных новообразований, инфаркта миокарда, инсульта в последние 3 мес, сахарного диабета в стадии декомпенсации.

В качестве морфологического критерия при исследовании гиперплазии неоинтимы определяли толщину КИМ в зоне наименьшего диаметра отводящего магистрального русла — регионе дистального анастомоза (область нижней трети бедра с переходом в подколенную ямку). Исследование проводили с использованием аппарата Toshiba (Япония) с линейным датчиком с частотой 7,5 МГц.

В качестве биохимического критерия при исследовании гиперплазии неоинтимы определяли концентрацию в плазме крови молекул межклеточной адгезии (ICAM) и фактора роста фибробластов (FGFb) — в основной группе и стандартные показатели системного воспалительного ответа (лейкоцитоз, СОЭ, уровень фибриногена, СРП) — в группе сравнения. ICAM — интегрин подгруппы цитокинов, имеет наибольшее сродство к реакциям миграции ГМК в субэндотелиальный слой, катализируя активность металлопротеиназы. Исследуя изменения этого параметра в динамике, можно оценить степень эндотелиальной дисфункции в первые 3 — 5 сут после оперативного вмешательства — время максимальной активности мононуклеаров и ГМК.

По изменению концентрации FGFb оценивали функциональную способность мигрировавших ГМК

продуцировать внеклеточный матрикс — основной структурный компонент гиперпластически—измененной внутренней оболочки сосуда. Два процесса — миграции и пролиферации — в зоне гиперплазии независимы и могут происходить параллельно один с другим, что и обуславливает степень прогрессирования гиперплазии [7]. Именно этот вывод исследователей лежит в основе изучения не отдельного иммуно—молекулярного механизма миграции и/или пролиферации, а совокупности этих механизмов.

Исследуемые показатели (ICAM, FGFb) определяли с использованием иммуноферментного метода (enzyme—linked immunosorbent assay — ELISA) с помощью стандартного набора Biomedica.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 (Microsoft, USA), Statistica 10 (StatSoft, USA) и R (Revolution Analytics, США). Клинические группы сравнивали по качественным показателям с помощью критерия Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении маркеров системного воспалительного ответа в аспекте формирования эндотелиальной дисфункции отмечены такие результаты в двух клинических группах (*табл. 1*).

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что у больных обеих групп лейкоцитоз, СОЭ, уровень фибриногена статистически достоверно не различались ($p > 0,05$). Уровень СРП был наиболее специфичным (62,5%) из всех исследованных показателей в группе сравнения.

При сравнении исследованных показателей с выраженностью структурных изменений в области дистального анастомоза (КИМ) получены такие результаты (*табл. 2*). Через 2 — 3 нед после реконструктивной операции выявить в плазме крови минимальную концентрацию

Таблица 1. Маркеры системного воспалительного ответа у больных ОА после реконструктивных операций на артериях НК

Показатель	Величина показателя в группах ($\bar{x} \pm m$)					
	основной			сравнения		
	до операции	1–2–е сутки	5–7–е сутки	до операции	1–2–е сутки	5–7–е сутки
ICAM, нг/мл	85,6 ± 2,4	98,1 ± 3,1	96,1 ± 2,7	–	–	–
FGFb, пг/мл	57,3 ± 1,4	59,4 ± 4,4	58,2 ± 3,5	–	–	–
Лейкоциты $4 \cdot 10^9$ в 1 л	7,5 ± 1,8	9,7 ± 1,8	8,7 ± 1,6	7,4 ± 1,5	9,5 ± 1,3	8,4 ± 1,5
СОЭ, мм/ч	15,3 ± 3,3	20,7 ± 4,2	22,3 ± 2,5	13,8 ± 3,1	19,7 ± 3,7	22,1 ± 2,5
Фибриноген, г/л	3,2 ± 0,5	4,5 ± 0,7	4,3 ± 1,1	3,0 ± 0,7	4,4 ± 0,9	4,5 ± 0,8
СРП, мг/л	7,3 ± 0,5	9,2 ± 1,1	10,4 ± 1,3	6,7 ± 0,6	9,8 ± 1,4	11,3 ± 0,5

Таблица 2. Исследование КИМ в клинических группах в сроки до 3 мес после операции

Показатель	Величина показателя в группах ($\bar{x} \pm m$) в сроки наблюдения, сут					
	основной			сравнения		
	30	60	90	30	60	90
Толщина КИМ, мм	0,8 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,3	0,9 ± 0,4	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2
FGFB, пг/мл	65,4 ± 5,3	79,5 ± 3,8	83,7 ± 6,4	–	–	–
СРП, мг/л	9,4 ± 1,1	7,3 ± 0,4	6,5 ± 0,6	10,1 ± 0,5	6,3 ± 0,7	6,2 ± 0,4

ICAM сложно из—за их интенсивного метаболизма. По данным литературы, молекулы адгезии наиболее активны в сроки до 72 ч после вмешательства, что обуславливает их биохимизм — активацию воспалительного ответа эндотелиальной системы на повреждение с последующим запуском системы протеаз—активных моноклеаров [8]. Позже мигрирующие ГМК под воздействием FGFb, вырабатывая межклеточный матрикс, формировали "зрелую" неинтиму с участками локальной гиперплазии [9].

У 3 больных основной группы выявлен высокий уровень ICAM (более 95 нг/мл) в 1–2–е сутки после операции.

Причем, корреляционная зависимость с содержанием FGFb в сроки до 7 сут не установлена.

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) по артериальной гипертензии, при выявлении поражения органов—мишеней в качестве верхней границы нормы выбрана толщина КИМ 0,9 мм, утолщение — от 0,9 до 1,3 мм, выраженный атеросклероз — более 1,3 мм [10, 11].

Установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией FGFb и толщиной КИМ, наиболее выраженная к 3–му месяцу

после операции ($p < 0,05$). В сроки наблюдения до 30 сут после операции уровень FGFb в основной группе достоверно не изменялся ($p > 0,05$). Это согласуется с данными зарубежных ученых, которые утверждают, что активация пролиферативных (инкреторных) процессов в ГМК происходит через 1 мес после повреждения эндотелиальных структур [12]. Другие исследователи утверждают, что каскад иммуно—биохимических реакций, связанных с миграцией и пролиферацией моноклеаров и ГМК, происходит не этапно, а циклично ("by the cycle"); поэтому концентрация FGFb уже в 1–е сутки после операции отражает тенденцию пролиферативных изменений неинтимы [8]. Существует стойкое мнение, что пролиферативная активность фибробластов достигает функциональности при концентрации FGFb более 70 пг/мл, что наблюдают не ранее чем через 3–4 нед после операции [9].

Нами установлена корреляционная зависимость между уровнем ICAM и FGFb в период наблюдения от 1 до 3 мес. Так, у 3 (5%) пациентов основной группы при высокой концентрации ICAM в 1–е сутки после операции уровень FGFb превышал 79,5 пг/мл на 60–90–е сутки наблюдения. У 5 (8,3%) пациентов группы сравнения уровень СРП не

различался как внутри группы, так и между группами. У этих 8 (13,3%) больных к 3–му месяцу наблюдения толщина КИМ составляла в среднем (1,7 ± 0,05) мм ($p < 0,05$), что соответствовало выраженной реакции гиперплазии внутренней оболочки сосудов.

Не выявлена достоверная корреляционная зависимость между уровнем СРП и толщиной КИМ в сроки наблюдения до 30 сут после реконструкции ($p > 0,05$). Некоторые исследователи указывают, что концентрация СРП в комплексе с уровнем интерлейкинов (ИЛ—6, ИЛ—8) отражает степень воспалительного ответа и прямо зависит от выраженности гиперплазии внутренней оболочки сосудов у пациентов при ишемической болезни сердца [10, 12]. Однако современные воззрения на проблему предполагают иное мнение. Во—первых, реакции реперфузии на "включение" большого мышечного массива оперированной НК сопровождаются активацией системного воспалительного ответа в течение 12–21 сут, увеличением содержания СРП с 1–х суток после операции. Это положение нивелирует специфичность СРП в качестве маркера [7]. Во—вторых, исходное состояние критической ишемии тканей НК является потенциальным пусковым механизмом реакций сис—

темного воспалительного ответа, что, в свою очередь, повышает чувствительность СРП в качестве теста, но снижает его специфичность [13, 14].

Современные представления по проблеме иммуновоспалительного ответа на повреждение эндотелиальной системы касаются исследования миграционных свойств иммунокомпетентных клеток с помощью молекул адгезии (VCAM, ICAM), пролиферативных — с помощью факторов роста, активизирующих синтез фибробластов (основной фактор, трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста фибробластов) [6]. Несмотря на это, в клинических исследованиях существует достаточно противоречий, некоторые ученые при изучении миграционных свойств клеток макрофагальной природы отдают предпочтение короткоживущим маркерам адгезии (селектинам, интегринам), другие — маркерам с продолжительным (до 3 — 5 сут) метаболизмом (кадгерины, иммуноглобулины) [2]. Эти подходы имеют принципиальное значение из-за различия точек приложения и, как следствие, разной степени корреляции с факторами роста фибробластов.

В работе мы использовали ICAM в качестве теста для оценки миграционных возможностей мононуклеаров и ГМК. Установлено, что ICAM коррелирует как с адгезией нейтрофильных гранулоцитов, макрофагов, "пенистых" клеток до образования "эндотелиальных ворот", так и со степенью миграции ГМК через дефекты во внутренней эластической мембране. Эти интеграционные свойства ICAM уникальны, что во многом облегчило дальнейшие исследования молекулярных биологов [3]. Так, перспективным является направление изучения взаимосвязи между адгезией иммунокомпетентных клеток к эндотелию и активацией протеолитических ферментов макрофагами вплоть до лизиса обширных участков эндотелиальной выстилки [3,15].

Прикладное значение нашего исследования в том, что установлена возможность, во-первых, определить предикторы возникновения гиперэргической реакции воспалительного ответа уже в первые 3 сут после реконструкции; во-вторых, в первые месяцы после операции выявить метаболические изменения маркера гиперплазии неоинтимы еще на этапе до появления выражен-

ных структурных изменений — по состоянию КИМ.

ВЫВОДЫ

1. Плестазол (200 мг/сут) обладает свойством уменьшать скорость миграции ГМК у больных после реконструктивных операций на артериях НК, благодаря воздействию на факторы адгезии, в частности, ICAM.

2. Работа представляет клинический интерес благодаря выявленным особенностям течения процессов гиперплазии неоинтимы у оперированных больных. Определение содержания провоспалительных маркеров позволило у 8 (13,3%) больных выявить выраженную гиперплазию неоинтимы в сроки до 3 мес после вмешательства в условиях компенсации показателей липидного спектра.

3. Необходимо продолжить исследования в целях определения метаболических предикторов гиперплазии неоинтимы для обоснования хирургической тактики у больных при многоуровневом поражении артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people / I. Carriere, A. M. Dupuy, A. Lacroux [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2008. — Vol. 56. — P. 840 — 846.
2. Monocyte adhesion to human vein grafts: A marker for occult intraoperative injury? / M. H. Eslami, S. P. Gangadharan, M. Belkin [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2001. — Vol. 34. — P. 923 — 929.
3. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study / H. Vidula, L. Tian, K. Liu [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 148. — P. 85 — 93.
4. ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / T. W. Rooke, A. T. Hirsch, S. Misra [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 2020 — 2045.
5. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease). Summary of recommendations / A. T. Hirsch, Z. J. Haskal, N. R. Hertzler [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 1383 — 1397.
6. Cilostazol suppression of arterial intimal hyperplasia is associated with decreased expression of sialyl Lewis X homing receptors on mononuclear cells and E-selectin in endothelial cells / T. Takigawa, H. Tsurushima, K. Suzuki [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2012. — Vol. 55. — P. 506 — 516.
7. Role of adhesion molecules in the induction of restenosis after angioplasty in the lower limb / P. Heider, M. G. Wildgruber, W. Weiss [et al.] // *Ibid.* — 2006. — Vol. 43. — P. 969 — 977.
8. Association between n-3 polyunsaturated fatty acid content of red blood cells and inflammatory biomarkers in patients with peripheral artery disease / S. M. Grenon, M. S. Conte, E. Nosova [et al.] // *Ibid.* — 2013. — Vol. 58. — P. 1283 — 1290.
9. Biomarkers in peripheral arterial disease patients and near- and long-term mortality / M. H. Criqui, L. A. Ho, J. O. Denenberg [et al.] // *Ibid.* — 2010. — Vol. 52. — P. 85 — 90.
10. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol / J. S. Douglas, D. R. Holmes, D. J. Kereiakes [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 2826 — 2832.
11. Grenon S. M. Video in clinical medicine. Ankle-brachial index for assessment of peripheral arterial disease / S. M. Grenon, J. Gagnon, Y. N. Hsiang // *New Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 40.
12. Markers of inflammation in relation to long-term cardiovascular mortality in patients with lower-extremity peripheral arterial disease / G. Urbonaviciene, J. Frystyk, A. Flyvbjerg [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 160. — P. 89 — 94.
13. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, C. N. Merz [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 227 — 239.

14. The effect of intensified lipid—lowering therapy on long—term prognosis in patients with peripheral arterial disease / H. H. Feringa, S. E. Karagiannis, V. H. van Waning [et al.] // J. Vasc. Surg. — 2007. — Vol. 45. — P. 936 — 943.
15. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter—Society Consensus; and Vascular Disease Foundation / A. T. Hirsch, Z. J. Haskal, N. R. Hertzler [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47. — P. 1239 — 1312.



The image shows four book covers stacked vertically. The top cover is titled 'ЖЕЛЧОТВОРЯЩІ АНАСТОМОЗИ В БІЛІАРНОЇ ХІРУРГІЇ' (Biliary Anastomoses in Biliary Surgery). The second cover is 'ДІАГНОСТИКА І ЛЕЧЕННЯ СТЕНОЗА ПИЩЕВОДА У ДІТЕЙ' (Diagnosis and Treatment of Esophageal Stenosis in Children). The third cover is 'КОНЦЕПЦІЯ ОРГАНОПРОТЕКТИВНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ' (Concept of Organoprotective Analgesia). The bottom cover is 'ОСЛОЖНЕННЯ ЯЗВЕННОЇ БОЛЕЗНІ ЖЕЛУДКА І ДВЕНАДЦЯТИПЕРСТНОЇ КИШКИ: ХІРУРГІЧЕСЬКЕ ЛЕЧЕННЯ' (Complications of Peptic Ulcer Disease of the Stomach and Duodenum: Surgical Treatment).



НАУКОВО-МЕДИЧНЕ ВИДАВНИЦТВО

“ЛІГА - ІНФОРМ”

Медичне видавництво «ЛІГА-ІНФОРМ» запрошує до співпраці авторів медичної літератури.

Ми беремо на себе всі турботи про Вашу монографію: від редагування та створення оригінал-макету до поліграфічного виконання.

Видавництво, створене на базі журналу «Клінічна хірургія», допоможе видати книги з медицини, підручники, атласи, монографії.

Медичне видавництво «ЛІГА-ІНФОРМ» запрошує до взаємовигідної співпраці також фармацевтичні компанії, які займаються виробництвом, розповсюдженням і просуванням на ринок України лікарських засобів, медичного устаткування, компанії фармацевтичної промисловості (організації та представництва).

ТОВ “Ліга-Інформ”,
03680, м. Київ,
вул. Героїв Севастополя, 30.
Свідоцтво про внесення
до Державного реєстру суб’єктів видавничої справи
ДК № 1678 від 04.02.04.
Тел./факс -044.408.18.11
e-mail: info@hirurgiya.com.ua