

# Влияние терапии ритуксимабом на показатели цитокинового статуса в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом

А.В.Безгин

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 1  
(зав. кафедрой – д.м.н. Л.И.Князева)

В статье представлены результаты исследования содержания цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), васкулоэндотелиального фактора роста-А в синовиальной жидкости у 74 больных ревматоидным артритом. Установлены различия в уровне исследованных цитокинов у больных с различной длительностью заболевания. Определена большая эффективность корректирующего действия ритуксимаба в сравнении с метотрексатом на показатели цитокинового статуса. Большая результативность терапии достигнута при раннем ревматоидном артрите.  
*Ключевые слова:* провоспалительные цитокины, ритуксимаб, метотрексат, ревматоидный артрит

## The influence of the rituximab therapy on the cytokine status in synovial fluid in rheumatoid arthritis patients

A.V.Bezgin

Kursk State Medical University, Department of Internal Medicine № 1  
(Head of the Department – DMSci L.I.Knyazeva)

In this article there are presented the results of investigation of proinflammatory cytokines concentration (IL-1 $\beta$ , IL-6, FNF- $\alpha$ ) and vasculoendothelium growth factor-A in the synovial fluid of 74 patients with rheumatoid arthritis. The analyses revealed the differences in the levels of cytokines investigated in patients with different duration of rheumatoid arthritis. It was determined high efficiency of corrective action of rituximab in comparison with methotrexate on the cytokine status of synovial fluid in rheumatoid arthritis patients. The best results were achieved in patients with early rheumatoid arthritis.  
*Key words:* proinflammatory cytokines, rituximab, methotrexate, rheumatoid arthritis

**Р**евматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных (в популяции – около 1%) и тяжелых хронических воспалительных заболеваний, которое при неэффективной терапии быстро приводит к инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2].

Долгое время РА считался неуклонно прогрессирующим заболеванием, контролировать течение которого чрезвычайно сложно. В последние годы в лечении РА наметился значительный прогресс, что во многом связано с разработкой нового класса противовоспалительных препаратов – так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих звенья иммунопатогенеза РА [3].

Среди широкого спектра ГИБП, применяющихся для лечения РА, уникальное место принадлежит препарату ритуксимабу. Известно, что ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD 20 антигену В-клеток, вызывающие деплецию различ-

ных субпопуляций В-клеток, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА и других аутоиммунных заболеваний [4]. Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) РТМ [5] свидетельствуют о высокой клинической эффективности РТМ при РА. Следует при этом отметить, что первые полученные результаты, показавшие высокую эффективность терапевтического действия ритуксимаба при ревматологической патологии, явились основанием для интенсивных исследований, направленных на оптимизацию терапии РТМ, определение показаний для повторных курсов терапии. Уточнение данных положений будет способствовать индивидуализации и повышению эффективности терапии заболевания.

Целью работы явилось изучение динамики содержания васкулоэндотелиального фактора роста А (ВЭФР-А) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом под влиянием терапии ритуксимабом и метотрексатом.

### Для корреспонденции:

Безгин Артем Вячеславович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1 Курского государственного медицинского университета

Адрес: 305041, Курск, ул. К.Маркса, 3  
Телефон: (4712) 35-7936  
E-mail: kafedra\_n1@bk.ru

Статья поступила 09.02.2010 г., принята к печати 08.06.2011 г.

### Пациенты и методы

Обследованы 74 пациента с ревматоидным артритом умеренной и высокой активности; длительность заболевания составляла от 6 мес до 7 лет (табл. 1).

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных ревматоидным артритом**

Показатели (средний возраст больных – 48,2 ± 6,5 года)	Число больных
Длительность РА до 1,5 года	36
более 1,5 года	38
Степень активности РА:	
Умеренная (DAS 28 > 3,2)	38
Высокая (DAS 28 > 5,1)	36
Стадия РА (Steinbrocker)	
I ст.	10
II ст.	56
III ст.	8
Серопозитивные по РФ	36
Серонегативные по РФ	38

Средний возраст больных составил 48,2 ± 6,5 года. Группа контроля включала 20 здоровых доноров. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие РА 2–3 степени активности (DAS 28 > 3,2); наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению БПВП; пациенты, получавшие в качестве БПВП метотрексат и ритуксимаб; наличие информированного согласия пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: РА 1-й степени активности; инфекционные процессы любой локализации; сахарный диабет; хроническая почечная и сердечная недостаточность. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR / EULAR, 2010). Общая активность РА и функциональный класс (ФК) регистрировались в соответствии с классификацией РА, принятой на пленуме Ассоциации ревматологов России в 2007 г. Количественная оценка активности РА и эффективность терапии осуществлялись на основании анализа динамики клинической симптоматики с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR. Оценка активности в соответствии с современными требованиями проводится с использованием индекса DAS 28, который высчитывается по следующей формуле:  $DAS\ 28 = 0,56 * \sqrt{(t\ 28)} + 0,28 * (чпс\ 28) + 0,70 \ln(COЭ) * + 0,014 * OCЗ$ . Для подсчета индекса DAS 28 необходимо оценить: число болезненных суставов из 28 суставов (t 28); число припухших суставов из 28 суставов (чпс 28); скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) и общее состояние здоровья (ОСЗ) по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценка ответа на терапию по критериям EULAR: улучшение DAS 28 по сравнению с исходными более чем на

1,2 (DAS 28 ≤ 3,2) отражает хороший ответ на лечение; уменьшение DAS 28 > 0,6, ≤ 1,2 (3,2 < DAS 28 ≤ 5,1) – умеренный ответ; динамика DAS 28 ≤ 0,6 (DAS 28 > 5,1) – отсутствие ответа на лечение; DAS 28 < 2,6 свидетельствует о ремиссии заболевания. Определение уровня провоспалительных цитокинов, ВЭФР-А в синовиальной жидкости проводилось до начала терапии, после 4 и 6 мес лечения. С учетом проводимого лечения все больные были рандомизированы на две группы: первую группу (n = 38) составили пациенты, получавшие в качестве базисной противовоспалительной терапии метотрексат (12,5–15,0 мг/нед), вторую (n = 36) – больные, получавшие ритуксимаб в сочетании с метотрексатом (табл. 2).

Ритуксимаб вводили в/в капельно по 1000 мг/сут в соответствии с рекомендуемой схемой: две инфузии с интервалом в 14 дней. Содержание ВЭФР-А определяли иммуноферментным методом (Bender, Medsystems Qmbh), концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α в синовиальной жидкости больных РА оценивали с помощью тест-систем Pro Con (НОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). Синовиальную жидкость для исследования получали при пункции коленных суставов. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Microsoft Excel-2000».

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование исходного содержания цитокинов провоспалительного действия в синовиальной жидкости больных РА показало достоверное увеличение их содержания в сравнении с показателями здоровых людей. При сопоставлении содержания данных цитокинов у больных с различной длительностью РА было установлено, что при анамнезе болезни менее 1,5 года имел место достоверно более высокий уровень ФНО-α, ИЛ-1β (498,4 ± 13,7 пг/мл; p < 0,05 и 354,7 ± 12,3 пг/мл; p < 0,05 соответственно). При этом концентрация ИЛ-6 у больных этой группы была несколько ниже (298,5 ± 5,1 пг/мл; p < 0,05) в сравнении с показателем при развернутой стадии РА (табл. 3, 4).

Известно, что ИЛ-1β и ФНО-α обладают свойствами инициировать воспаление и разрушение костной и хрящевой ткани. Под влиянием ИЛ-1 хондроциты вырабатывают собственные провоспалительные медиаторы, а также повышен-

**Таблица 2. Распределение больных РА в зависимости от проводимого лечения**

№ группы	Группы обследуемых больных	Число больных	Схема лечения
1	Больные ревматоидным артритом длительностью менее 1,5 года	18	Метотрексат 13,75 ± 1,25 мг/нед
		18	Ритуксимаб (по схеме) + метотрексат 10 мг/нед
2	Больные ревматоидным артритом длительностью более 1,5 года	20	Метотрексат 13,75 ± 1,25 мг/нед
		18	Ритуксимаб (по схеме) + метотрексат 10 мг/нед

**Таблица 3. Влияние терапии на показатели цитокинового статуса в синовиальной жидкости больных ранним ревматоидным артритом**

Группы обследованных	Показатель			
	ФНО-α (пг/мл)	ИЛ-1β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ВЭФР-А (пмоль/л)
1) Группа контроля (n = 20)	35,2 ± 4,6	16,1 ± 6,3	6,2 ± 0,9	15,6 ± 3,6
2) Больные с длительностью РА до 1,5 года (n = 36) до лечения	498,4 ± 13,7* <sup>1</sup>	354,7 ± 12,3* <sup>1</sup>	298,5 ± 9,1* <sup>1</sup>	74,5 ± 6,2* <sup>1</sup>
3) Через 4 мес терапии	Метотрексат (n = 18)	423,6 ± 18,9* <sup>1</sup>	290,9 ± 11,6* <sup>1</sup>	246,9 ± 15,4* <sup>1</sup>
	Ритуксимаб (n = 18)	355,9 ± 13,6* <sup>1</sup>	238,4 ± 12,7* <sup>1</sup>	220,6 ± 9,6* <sup>1</sup>
4) Через 6 мес терапии	Метотрексат (n = 18)	150,5 ± 9,3* <sup>1</sup>	182,7 ± 10,8* <sup>1</sup>	64,6 ± 6,2* <sup>1</sup>
	Ритуксимаб (n = 18)	32,7 ± 4,8	17,4 ± 2,6	11,3 ± 1,3

\* – достоверные различия средних арифметических (p < 0,05), <sup>1</sup> – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Таблица 4. Влияние терапии на показатели цитокинового статуса в синовиальной жидкости больных с развернутой стадией РА

Группы обследованных	Показатель			
	ФНО-α (пг/мл)	ИЛ-1β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ВЭФР-А (пмоль/л)
1) Группа контроля (n = 20)	35,2 ± 4,6	16,1 ± 6,3	6,2 ± 0,9	15,6 ± 3,6
2) Больные с длительностью РА более 1,5 года (n = 38) до лечения	426,5 ± 14,8 <sup>*1</sup>	288,4 ± 14,7 <sup>*1</sup>	334,5 ± 13,1 <sup>*1</sup>	386,4 ± 14,3 <sup>*1</sup>
3) Через 4 мес терапии				
Метотрексат (n = 20)	411,5 ± 13,7 <sup>*1</sup>	271,5 ± 12,7 <sup>*1</sup>	312,7 ± 13,3 <sup>*1</sup>	361,6 ± 6,4 <sup>*1</sup>
Ритуксимаб (n = 18)	339,5 ± 16,2 <sup>*1</sup>	229,0 ± 16,5 <sup>*1</sup>	273,7 ± 11,7 <sup>*1</sup>	298,3 ± 6,1 <sup>*1</sup>
4) Через 6 мес терапии				
Метотрексат (n = 20)	134,8 ± 11,8 <sup>*1</sup>	146,6 ± 10,2 <sup>*1</sup>	117,5 ± 9,8 <sup>*1</sup>	205,2 ± 5,8 <sup>*1</sup>
Ритуксимаб (n = 18)	58,1 ± 6,2 <sup>*1</sup>	59,2 ± 6,8 <sup>*1</sup>	71,6 ± 7,6 <sup>*1</sup>	106,3 ± 4,8 <sup>*1</sup>

\* – достоверные различия средних арифметических ( $p < 0,05$ ), <sup>1</sup> – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

ное количество оксида азота, приводящего к гибели хрящевых клеток. ФНО-α и ИЛ-1β обладают синергической и самоиндуцирующей активностью, потенцируют развитие синовиита с лейкоцитарной инфильтрацией сустава. Эти цитокины усиливают экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) на мембранах эндотелия сосудов синовиальной мембраны, индуцируют синтез хемотаксических факторов, стимулируют продукцию фактора роста фибробластов, вызывая тем самым прогрессирование деструкции суставов [6]. ИЛ-1β и ФНО-α являются мощными индукторами синтеза ИЛ-6, который потенцирует эффекты ключевых медиаторов воспаления в синовиальной оболочке, запуская деструктивные процессы в суставах, стимулирует остеокластогенез и вместе с другими цитокинами (ИЛ-1β и ФНО-α) способствует развитию костной и хрящевой деструкции сустава, прогрессированию заболевания [5].

Определение уровня ВЭФР-А показало его повышение в синовиальной жидкости больных РА, однако достоверно большее содержание ВЭФР-А ( $386,4 \pm 14,3$  пмоль/л), в 5,1 раза превышавшее показатель у больных с ранним РА, имело место в синовиальной жидкости пациентов с развернутой стадией болезни. Известно, что васкулоэндотелиальный фактор роста А, секретирующийся макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, играет важную роль в неоангиогенезе, осуществляя стимуляцию пролиферации синовиальных и эндотелиальных клеток, образование новых сосудов, активный рост паннуса при РА с обилием в нем кровеносных сосудов [7]. Более высокое содержание ВЭФР-А у больных с развернутой стадией заболевания является следствием прогрессирования болезни, отражает активность процессов неоангиогенеза, стимулированных ВЭФР-А.

Сравнительная оценка клинической эффективности применения метотрексата и ритуксимаба при РА показала, что у пациентов, получавших в качестве базисного противовоспалительного препарата ритуксимаб, эффективность лечения (число пациентов с ответом по DAS 28 составило более 65%) была достоверно выше, чем в группе больных, получавших МТ (всего 21% больных с ответом по DAS 28). При этом после 6 мес терапии только у 13,8% принимавших метотрексат, по сравнению с 75% пациентов, получавших ритуксимаб, имел место «хороший ответ» (снижение DAS > 1,2) и наблюдалась минимальная активность заболевания ( $2,6 < \text{DAS } 28 < 3,2$ ). Число пациентов, «не отвечающих» на терапию (DAS 28 > 5,1), составило соответственно 50% в группе получавших МТ и 8,3% – ритуксимаб.

Проведенный мониторинг лабораторных показателей (после 4 мес терапии) установил достоверное снижение содержания в синовиальной жидкости больных с длительностью РА менее 1,5 года, получавших в качестве БПВП метотрексат, ВЭФР-А на 22,1%, ФНО-α – на 15,0%, ИЛ-1β –

на 18,0% и ИЛ-6 – на 17,3%. При этом у пациентов с ранним РА, базисная противовоспалительная терапия которых была представлена ритуксимабом, после 4-месячного лечения выявлена большая результативность коррекции изучаемых показателей: концентрация ФНО-α уменьшилась на 28,6% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-1β – на 32,8% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 – на 26,1% ( $p < 0,05$ ); снижение концентрации ВЭФР-А в синовиальной жидкости составило 32,3% ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). У больных с продолжительностью заболевания более 1,5 года применение ритуксимаба сопровождалось достоверным уменьшением концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 на 20,4%, 20,6%, 18,2% соответственно, уровень ВЭФР-А снизился на 22,8% (табл. 4).

После первых 4 мес терапии метотрексатом у больных с развернутой стадией РА отмечена лишь тенденция к уменьшению уровня провоспалительных цитокинов, достоверных изменений этих показателей получено не было. Определение уровня изучаемых цитокинов после 6 мес терапии показало нормализацию уровня провоспалительных цитокинов у больных с ранним РА, получавших лечение ритуксимабом. У пациентов с ранним РА, получавших в качестве базисной противовоспалительной терапии метотрексат, было достигнуто достоверное уменьшение концентрации ФНО-α на 69,8%, ИЛ-1β – на 48,5%, ИЛ-6 – на 78,3%, ВЭФР-А – на 75,4% (табл. 3).

У больных с длительностью заболевания более 1,5 года применение данных БПВП давало меньшую эффективность корректирующего влияния на уровень ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ВЭФР-А. Так после 6 мес лечения ритуксимабом определено снижение уровня ФНО-α на 86,4% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-1β – на 79,5% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 – на 78,6% ( $p < 0,05$ ), ВЭФР-А – на 72,5% ( $p < 0,05$ ). После применения метотрексата отмечено достоверное, однако значительно меньшее по сравнению с лечением ритуксимабом, снижение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-α – на 68,4%, ИЛ-1β – на 49,2%, ИЛ-6 – на 64,9%), ВЭФР-А – на 46,9% (табл. 4).

Установлено также, что у больных РА имеет место существенное различие в содержании цитокинов, ВЭФР-А в синовиальной жидкости по сравнению со здоровыми донорами. Наиболее высокое содержание исследуемых цитокинов было определено в синовиальной жидкости у больных с развернутой стадией РА (с анамнезом болезни более 1,5 года), что, по-видимому, связано с прогрессированием заболевания, формированием паннуса, увеличением зоны поражения синовиальных оболочек, хрящевой и костной тканей, измененные клетки которых являются активными продуцентами данных медиаторов [1]. При этом следует отметить, что при раннем РА преобладало содержание в синовиальной жидкости ФНО-α, ИЛ-1β, у больных с развернутой стадией заболевания – ИЛ-6, достоверно превышавшее его уровень при раннем РА.

Выявленные изменения в цитокиновом статусе, по-видимому, обусловлены патогенетическим значением системы цитокинов в развитии РА. Таким цитокином, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , вырабатываемым в процессе иммунного взаимодействия макрофагов и лимфоцитов в синовиальной мембране, принадлежит ведущая роль в дальнейшем активировании клеток и развитии острого воспалительного процесса в суставе [5]. Гиперпродукция ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  является основным стимулом для агрессивной пролиферации синовиальных клеток. Следует отметить, что ФНО- $\alpha$  в цитокиновой иерархии занимает стабильно более высокую позицию и стимулирует продукцию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 [8]. Прогрессирование заболевания, формирование паннуса при развернутой стадии РА сопряжено с гиперпродукцией ВЭФР-А. Выявленные в нашем исследовании различия в содержании изучаемых цитокинов у больных с различной длительностью РА, по-видимому, обусловлены их свойствами, установленными в экспериментальных моделях, показавших, что ФНО- $\alpha$  в большей степени ответствен за острое воспаление суставов, а ИЛ-1 $\beta$  – за клеточную инфильтрацию и деструкцию хряща, ИЛ-6 способствует хронизации процесса, стимулируя остеокластогенез, деструкцию костной и хрящевой ткани [5]. ВЭФР-А – опосредованный рост сосудистой ткани – является неотъемлемой составляющей патогенеза РА, характерным признаком ревматоидного синовита [7].

Анализ полученных данных установил большую клиническую эффективность терапии ритуксимабом в сравнении с МТ, что подтверждает результаты исследований других авторов [4]. Также установлена большая активность корректирующего влияния ритуксимаба на уровень ВЭФР-А, провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости при РА. В-клетки вырабатывают аутоантитела к коллагену II, ци-

трулиновым белкам, IgG. Эти антитела проникают в сустав, образуют иммунные комплексы, активирующие комплемент и вызывающие синтез цитокинов синовиальными макрофагами [9]. В связи с этим деплеция различных субпопуляций В-лимфоцитов ритуксимабом блокирует ведущие звенья патогенеза ревматоидного артрита.

Полученные результаты дают основание рекомендовать применение ритуксимаба на ранних этапах развития РА. Это обеспечивает достаточно быстрое и эффективное купирование активности заболевания, достижение контроля за его прогрессированием, что лежит в основе предотвращения процессов деструкции костной и хрящевой ткани и, следовательно, сохранения целостности и функциональной активности суставов.

## Литература

1. Насонова В.А. Ревматология. – М.: Медицина. – 2008. – 457 с.
2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в XXI веке: фокус на ритуксимаб // Совр. ревматол. – 2009. – №4. – С. 67–75.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век // Клини. мед. – 2005, – №6. – С.8–12.
4. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите // Науч. практ. ревматол. – 2009. – №1. – С.3–21.
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии: 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2009. – 302 с.
6. Бадюкин В.В. Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. – М., 2003. – С. 82–90.
7. Kowantz M., Ferrava N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective // Clin. Cancer Res. – 2006. – V.12(17). – P.5018–5022.
8. Кетлинский С.А. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
9. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С.603–604.

## Учебники и монографии

**Ультразвуковое исследование сердца и сосудов:** Учебное пособие / Под ред. О.Ю.Атькова. – М.: Эксмо, 2009. – 400 с.

Иллюстрированное учебное пособие, написанное известными авторами атласов и учебников, посвящено современному диагностическому методу – ультразвуковому исследованию (УЗИ) сердца и сосудов. Исчерпывающе и доступно освещены вопросы нормальной анатомии и физиологии сердца и сосудов. Изложены методики эхокардиографии и дуплексного сканирования сосудов, подробно описаны новые технологии: тканевый доплер, внутрисосудистый ультразвук. На базе доказательной медицины представлены отечественные и международные клинические рекомендации и стандарты, относящиеся к УЗИ сердца и сосудов. Содержание учебного пособия соответствует образовательным стандартам по специальностям «Функциональная диагностика» и «Кардиология». Пособие рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России для системы послевузовского обучения специалистов, а также студентов старших курсов медицинских вузов. Оно будет полезно специалистам функциональной и ультразвуковой диагностики, кардиологам, ангиологам, неврологам, хирургам, нефрологам, терапевтам и врачам общей практики.

**Павлов В.Н., Павлов Г.Г., Шостак Н.А., Слущкий Л.И.** Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 552 с.

Авторы книги – специалисты в области морфологии, биохимии, патологии и клиники – рассматривают сустав как целостный орган, как сложную многокомпонентную систему в норме и при патологии. На основе существующей информации по данной теме и собственного опыта освещены проблемы морфологии, биохимии и клиники заболеваний суставов. Книга не имеет аналогов в современной литературе, предназначена для ревматологов, хирургов, травматологов, ортопедов, анатомов, спортивных врачей, ветеринаров, а также преподавателей и студентов соответствующих профилей в высшей медицинской школе.