

## НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ЗАРАЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

ОДОБРЯВАМ,



ДИРЕКТОР:

/ПРОФ.Д-Р ТОДОР КАНТАРДЖИЕВ, ДМН, МЗМ/

### КОНСПЕКТ

#### Докторантски минимум за докторска програма «ИМУНОЛОГИЯ»

##### РАЗДЕЛ I. ОБЩА ИМУНОЛОГИЯ

1. ИСТОРИЯ НА ИМУНОЛОГИЯТА: период на серологията, период на преоткриване на клетъчната имунология, молекулярна имунология, имуногенетика, клинична имунология
2. ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ В ИМУНОЛОГИЯТА. Вроден и придобит имунитет. Характеристики на имунния отговор. Хуморален и клетъчен имунитет. Активна, пасивна и адаптивна имунизация. Патологични прояви на имунния отговор.
3. ИМУНОГЕНИ И АНТИГЕНИ. Условия за имуногенност. Антигенност. Т- и В-зависими антигени . Хаптени. Кръстосана реактивност. Имунологични адюванти. Свързване на антигена с антителата или с имунокомпетентните клетки
4. ВРОДЕН ИМУНИТЕТ. Физиологични бариери и техните елементи. Фагоцитоза. НК клетки. Комплемент, цитокини и други биологично активни субстанции. Възпаление. Съдба на антигена след проникването му в организма.
5. ФАГОЦИТИ И ФАГОЦИТОЗА. Онтогенеза на кръвните клетки. Неутрофили. Моноцитно-макрофагиална система. Механизми на фагоцитозата и унищожаването на микроорганизмите. Антиген-представящи клетки.
6. КОМПЛЕМЕНТ. Класически и алтернативен път за активиране на комплемента. Биологична активност на компонентите на комплемента : комплекс, атакуващ мембраната, анафилатоксини, хемотаксини, имунна адхеренция, опсонизация. Участие във вродения и придобит имунен отговор.
7. ЛИМФОЦИТИ И ЛИМФОИДНА ТЪКАН. Лимфоидни органи първични и вторични. Произход и диференциране на функционални популации. Т и В лимфоцити. Циркулация и поселване на лимфоцитите. Клетъчна кооперация.
8. ГЛАВЕН КОМПЛЕКС НА ТЪКАННАТА СЪВМЕСТИМОСТ. Генетична организация. Антигени на човешките левкоцити (HLA). Роля на ГКТС в имунния отговор Преработване и представяне на антигени от клас I и клас II протеините на ГКТС. Биологична и патофизиологична роля на ГКТС.
9. ОНТОГЕНЕЗА НА В ЛИМФОЦИТИТЕ. Антиген-специфичен рецептор на В лимфоцитите: генетична организация и регулиране на експресията. Създаване на разнообразие от специфичности: Превключване на изотипа и соматични хипермутации. Централна и периферна диференциация на В клетките. Маркери на В-лимфоцитната диференциация. В-лимфоцитни субпопулации.
10. АНТИТЕЛА. Изолиране, характеристика, структура на леките и тежките вериги. Класове и субкласове. Алотипове и идиотипове. Видове имуноглобулини -структурна и функционална характеристика на IgG, IgM, IgA, IgD и IgE. Моноклонални антитела.
11. ОНТОГЕНЕЗА НА Т-ЛИМФОЦИТИТЕ. Етапи на Т-клетъчна диференциация в тимуса. Антиген-специфичен рецептор на Т лимфоцитите - структура и генетика. Антигени на Т лимфоцитната диференциация. Видове Т-лимфоцити: МНС-рестриктирани и МНС нерестриктирани.
12. ЦИТОКИНИ. Номенклатура и характеристики, регулация. Биологично и клинично значение Понятие за Th1 и Th2 имунен отговор, цитокинов потенциал и цитокинов баланс.



13. ИМУНЕН ОТГОВОР - КЛОНАЛНА ОРГАНИЗАЦИЯ И ДИНАМИКА. Основни характеристики на придобития имунен отговор. Понятие за клоналност. Качествени и кинетични аспекти на имунната реакция. Динамика на фазите на имунния отговор. Механизми за елиминиране на антигена. Локализация на имунните реакции. Програмирана клетъчна смърт на клетките от имунната система
14. МОЛЕКУЛНИ МЕХАНИЗМИ НА ИНДУЦИРАНЕ НА АНТИГЕН-СПЕЦИФИЧЕН ИМУНЕН ОТГОВОР. Преработване и представяне на белтъчните антигени. Участие на рецепторите в представянето и разпознаването на антигена. Втори и трети сигнал за активиране на имунния отговор. Вътреклетъчно сигнализиране. Особенности на активирането на Т и В лимфоцитите.
15. ЕФЕКТОРНИ МЕХАНИЗМИ НА ХУМОРАЛНИЯ ИМУНИТЕТ. Биологични свойства на имуноглобулиновите класове и субкласове. Аглутинация, преципитация, опсонизация, антияло-медирана цитотоксичност, образуване на имунни комплекси и активиране на комплемента, неутрализиране на токсини и вируси., имобилизация на бактерии, лигавична защита, atopични реакции
16. ЕФЕКТОРНИ МЕХАНИЗМИ НА КЛЕТЪЧНИЯ ИМУНИТЕТ. Антиген-специфична клетъчна цитотоксичност. Секреция на цитокини и биологично активни вещества. Взаимодействие между клетъчните елементи на имунната система и естествената резистентност
17. МУКОЗНА ИМУННА СИСТЕМА. Анатомия и функции. Секреторен имуноглобулин А и други имуноглобулини в лигавицата. Ефекторни и регулаторни Т-клетъчни популации в лигавиците. Имунология на майчиното мляко. Орален толеранс.
18. КОНТРОЛ НА ИМУННИЯ ОТГОВОР. Механизми на централна имунна толерантност. Позитивна и негативна селекция при формиране на репертоара. Механизми на периферна имунна толерантност. Понятие за идиотипна мрежа. Регулаторни клетки: видове, механизми на действие, роля в патологията. Нервно-ендокринна регулация на имунния отговор.

## РАЗДЕЛ II. ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА ИМУННАТА СИСТЕМА

1. ОБЩИ ПРИНЦИПИ НА ИМУНОЛОГИЧНАТА ДИАГНОСТИКА. Антияло-базирани, клетъчно – базирани и молекулярно-генетични методи.
2. ОБРАБОТКА НА ПРОБИ. Принципи на работа с биологичен материал. Обработка на периферна кръв: изолиране на клетъчни фракции, отделяне на плазма и серум. Правила за съхранение.
3. КЛЕТЪЧНО КУЛТИВИРАНЕ. Принципи на клетъчното култивиране, хранителни среди, правила на работа с клетъчни култури, замразяване, размразяване на клетъчен материал.
4. МЕТОДИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ИМУНОГЛОБУЛИНИ И ДРУГИ БЕЛТЪЧНИ ФРАКЦИИ В СЕРУМА. Течно-фазови и твърдо-фазови методи. Качествени и количествени методи за определяне на имуноглобулини. Имунопреципитация Имунодифузия Имуноелектрофореза
5. ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОМПЛЕМЕНТНАТА СИСТЕМА. Изследване белтъците на комплементната система Хемолитични методи. Методи за изследване на комплементна активация и инхибиция Клинично значение и приложение на методите за изследване на комплемента Алотипизиране на комплементните фракции.
6. ИЗМЕРВАНЕ НА СПЕЦИФИЧНИ АНТИТЕЛА. Методи за определяне на антигени и антитела при бактериални, паразитни, микотични и вирусни инфекции. Васерманова реакция.
7. ИЗСЛЕДВАНЕ НА АВТОАНТИТЕЛА. Хемоаглутинационни, преципитационни и агрегационни реакции Имунофлуоресценция Радиоимунометоди Имуноабсорбентни методи Нефелометрия Цитотоксичност и други биологични методи Интерпретация на резултатите.
8. МЕТОДИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЦИТОКИНИ И ДРУГИ РАЗТВОРИМИ МЕДИАТОРИ НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО Имуноензимни методи. ELISPOT. Микросферови флоуцитометрични методи. Молекулярен анализ на цитокини и цитокинови рецептори.
9. КОЛИЧЕСТВЕНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ИМУННИТЕ КЛЕТКИ. Имунофлуоресценция, моноклонални антитела, методи за маркиране на повърхностни и интрацелуларни антигени.



Имунофенотипизация, CD класификация. Най-често използвани CD маркери на човешките лимфоцити. Определяне на съотношение и абсолютен брой на лимфоцитните популации в периферна кръв. Референтни стойности и интерпретация на отклоненията

10. **ФУНКЦИОНАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ИМУННИТЕ КЛЕТКИ.** Изследване на процесите на клетъчна активация и сигнализация. Методи за изследване на Т- клетъчна функция *ex vivo* и *in vitro*. Методи за изследване на В- клетъчна функция *ex vivo* и *in vitro* Изследване на NK имунния отговор. Интерпретация на резултатите
11. **КОЛИЧЕСТВЕНО И ФУНКЦИОНАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ФАГОЦИТНИ ПОПУЛАЦИИ.**  
*Ex vivo* и *in vitro* методи за изследване на неутрофили и техните функции. Количествено и функционално изследване на моноцито/макрофагналната функция.*in vivo* и *in vitro* методи. Интерпретация на резултатите
12. **ФЛОУЦИТОМЕТРИЯ.** Принципи на флоуцитометрията. Качествен и количествен анализ на периферни кръвни клетки. Имунофенотипизиране на левкози и лимфоми. Функционални флоуцитометрични методи. Флоуцитометричен ДНК анализ. Микросферови флоуцитометрични методи.
13. **ИМУНОХИСТОЛОГИЯ.** Принципи на имунохистохимичните реакции. Приложение в туморната диагностика. Методи за отчитане.
14. **МОЛЕКУЛЯРНО - БИОЛОГИЧНИ МЕТОДИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА НУКЛЕИНОВИ КИСЕЛИНИ.** Екстракция на ДНК и РНК от биологичен материал. Хибридизационни стратегии Амплифициране на ДНК и РНК Анализирание на ДНК и РНК Ензимно манипулиране на ДНК и РНК Клинично приложение на молекулярните техники
15. **ИМУНОГЕНЕТИЧНИ ТЕСТОВЕ.** Човешки геном - основни познания Лабораторни подходи за тестиране: хромозомен анализ, тестиране на ДНК, анализ на активация или концентрация на ензими, белтъци или метаболити в биологични течности. Социални и биоетични съображения Клинично приложение
16. **ИЗСЛЕДВАНЕ НА ТЪКАННАТА СЪВЕМСТИМОСТ.** Теоретични основи - MHC и HLA номенклатура. HLA- типизиране - антигенна идентификация чрез серологични, клетъчни и ДНК- базирани методи. Клинично приложение на тъканното типизиране
17. **МЕТОДИ, ИЗПОЛЗВАНИ В ТРАНСФУЗИОННАТА ХЕМАТОЛОГИЯ.**
18. **ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ СЪМНЕНИЕ ЗА ИМУНЕН ДЕФИЦИТ.**
19. **АПАРАТНА ФИЗИКА.** Принципно устройство и работа с: апарат за отчитане на имуноензимна реакция, оптичен микроскоп, флуоресцентен микроскоп, хематологичен анализатор и флоуцитометър.
20. **ОРГАНИЗАЦИЯ НА ИМУНОЛОГИЧНАТА ЛАБОРАТОРИЯ.** Стандартизация на методите за имунологично изследване. Установяване и верифициране на референтни граници. Система за управление на качеството на имунологичните изследвания.
21. **КАЧЕСТВЕН КОНТРОЛ НА ИМУНОЛОГИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ.** Принципи на качествения контрол. Елементи на системата за управление на качеството на лабораторните изследвания. Подходи за вътрешен и външен лабораторен контрол.
22. **ОБРАБОТКА И СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ НА ЛАБОРАТОРНИ ДАННИ** Изследване на пригодност на теста- чувствителност, специфичност, предиктивна стойност. Статистически методи използвани в имунологията

### РАЗДЕЛ III. ИМУНОПАТОЛОГИЯ

1. **ИМУНОДЕФИЦИТНИ СЪСТОЯНИЯ.** Първични и вторични имунни дефицити. Обща характеристика. Вродени имунодефицити със засягане предимно на клетъчния и предимно на хуморалния имуноен отговор. Диагностичен алгоритъм при съмнение за имуноен дефицит. Терапевтични възможности.



2. АЛЕРГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. Определение за свръхчувствителност. Механизми и класификация на алергиите. Механизми на тъканното увреждане при алергичните реакции. Атопични заболявания. Алергични заболявания с имунни комплекси. Клетъчно-медирана свръхчувствителност. Имунодиагностика на алергичните заболявания
3. АВТОИМУННИ БОЛЕСТИ. Понятие за автоимунитет. Патогенетични механизми на автоимунните заболявания. Системни автоимунни заболявания. Орган-специфични автоимунни заболявания. Имунодиагностика и терапевтични подходи.
4. ТРАНСПЛАНТАЦИОННА ИМУНОЛОГИЯ. Общи понятия и принципи. Тъканна съвместимост. Реакция на отхвърляне на трансплантата от гостоприемника. Реакция на присадката срещу трансплантата. Хемотрансфузионна имунология. Кръвни групи и кръвно-групови антигени. Нежелателни реакции при хемотрансфузия.
5. ТУМОРНА ИМУНОЛОГИЯ. Имунен надзор. Развитие на туморите. Антигени на туморните клетки. Имунологични ефекторни механизми спрямо туморните клетки и избягване на имунния отговор от страна на туморните клетки. Имунодиагностика и имунотерапевтични подходи при туморни заболявания.
6. РЕПРОДУКТИВНА ИМУНОЛОГИЯ. Анатомия и имунитет на репродуктивните пътища. Имунитет на бременността. Имунологични причини за безплодието и спонтанните аборти. Изоимунизация. АВО несъвместимост. Анти Rh профилактика. Диагностични и терапевтични подходи при рецидивиращи спонтанни аборти.
7. ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ИМУНОКОМПРОМЕТИРАНИ ИНДИВИДИ. Опортюнистични инфекции при вродени и вторични имунни дефицити. Неоплазии при вроден имунодефицит. Тумори при трансплантирани индивиди. Тумори при пациенти с автоимунни заболявания. Вторични тумори при раково болни. Развитие на тумори при HIV инфекция.
8. ИНФЕКЦИОЗЕН ИМУНИТЕТ. Взаимоотношение макро-микроорганизъм. Имунологична защита срещу инфекции. Имунопатология на бактериалните и вирусни инфекции, микозите и паразитози, причинени от протозои и хелминти. Принципи на имунопрофилактиката. Имунизационен календар.
9. ИМУНОТЕРАПИЯ. Заместителна имунотерапия: костномозъчна трансплантация, трансплантация на стволови клетки; интравенозна имуноглобулинова терапия. Антиген-специфична и неспецифична имуномодулация. Влияние а храненето върху имунната система.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Имунология. Кратък курс. Под ред. на Б. Божков, изд. АРКО, 2000
2. Clinical laboratory Immunology, Ed.N. Rose, R. Hamilton, B.Detrick, ASM Press, Washington DC, 2002.
3. Immunology of Infectious Diseases, ed. S. Kaufmann, A. Sher, R.Ahmed, ASM Press, Washington DC, 2002
4. Fundamental Immunology, E. W.E.Paul, Lippincott Williams&Williams, Philadelphia USA, 6<sup>th</sup> ed. 2008
5. Главен комплекс на тъканната съвместимост - факти, хипотези, приложение в медицината, Е.Наумова и М.Иванова, изд. „Лице“, София, 2006
6. Клинична имунология. Ръководство за студенти и специализанти. Е. Наумова, И. Алтънкова, изд. „Лице“, София, 2008
7. Clinical Immunology& principles and practice, 3<sup>rd</sup> Ed ed.R.Rich et al, Mosby Int Ltd., 2011
8. Essential Immunology, Ivan Roitt, 12<sup>th</sup> edition, Wiley- Blackwell, Oxford, UK, 2011
9. Cellular and Molecular Immunology, 8th Edition by A. K. Abbas, A. H. H. Lichtman S Pillai, Elsevier, Saunders – Philadelphia, USA, 2015
10. Immunology: A Short Course (Coico, Immunology) 7th Edition by R. Coico , G.Sunshine, Wiley Blackwell, Oxford, UK, 2015