

## НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ЗАРАЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

ОДОБРЯВАМ,  
ДИРЕКТОР:



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

### КОНСПЕКТ

#### Докторантски минимум за докторска програма «ИМУНОПАТОЛОГИЯ И АЛЕРГОЛОГИЯ»

##### 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, атопични 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. Анатомиа 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. КЛИНИЧНА ИМУНОЛОГИЯ

1. ИМУНО-ДЕФИЦИТНИ СЪСТОЯНИЯ. Първични и вторични имунни дефицити. Диагностичен алгоритъм при съмнение за имунен дефицит.
2. ЗАБОЛЯВАНИЯ, СВЪРЗАНИ С ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА КЛЕТЪЧНИЯ ИМУНЕН ОТГОВОР. Общи характеристики и клинични единици. Х - свързана детска хипогамаглобулинемия. Транзиторна хипогамаглобулинемия на детската възраст. Общи вариабилни неклассифицирани имунодефицити. Имунодефицит с хипер-ИгМ антитела. ИгА имунодефицит. ИгМ имунодефицит. ИгГ имунодефицит. Х- свързан лимфопролиферативен синдром. Терапевтични подходи.
3. ЗАБОЛЯВАНИЯ, СВЪРЗАНИ С ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА КЛЕТЪЧНИЯ ИМУНЕН ОТГОВОР. Общи характеристики. Вродена тимусна аплазия. Хронична мукокутанна кандидоза. Имунен дефицит, свързан с НК-клетките. Комбинирани имунодефицити. Терапевтични подходи
4. ВРОДЕНИ ИМУНОДЕФИЦИТИ, ЗАСЯГАЩИ ВРОДЕНИЯ ИМУНИТЕТ. Вродени имунодефицити със засягане на фагоцитната функция. Дефицити на компонентите на системата на комплемента. Общи характеристики, клинични прояви, диагностични алгоритми и терапевтични подходи.
5. ВТОРИЧНИ ИМУНОДЕФИЦИТИ С ИНФЕКЦИОЗНА ЕТИОЛОГИЯ. ХИВ-инфекция и СПИН, имунопатогенезия, диагностика и мониториране, клинични прояви, терапевтична стратегия. Други вирусни инфекции, предизвикващи имунен дефицит.
6. МЕХАНИЗМИ НА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ. Определение за свръхчувствителност. Антигени и Алергени. Чувствителност към алергените. Механизми и класификация на алергиите. Механизми на тъканното увреждане при алергичните реакции: ИгЕ, медиатори и клетки, участващи в алергичните реакции.



7. АТОПИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. Атопични алергени. Алергични ринити. Астма. Атопични дерматити Алергична гастроентеропатия. Диагностични и лечебни подходи.
8. АНАФИЛАКСИЯ И УРТИКАРИЯ. Анафилаксия. Уртикария и ангиоедема. Анафилактичен шок. Диагноза и лечение
9. АЛЕРГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА БАЗАТА НА ИМУННИ КОМПЛЕКСИ. Реакция на Arthus Серумна болест. Алергична бронхопулмонарна аспергилоза. Диагноза и лечение.
10. КЛЕТЪЧНО-МЕДИИРАНА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ. Алергични контактни дерматити. Фотоалергични контактни дерматити. Пневмонити. Диагноза и лечение
11. ИМУНОТОКСИКОЛОГИЯ. Имунологична основа на лекарствените алергии и алергиите, причинени от токсични вещества. Алергия към пеницилин, сулфонамиди, инсулин. Псевдоалергични реакции. Диагноза и лечение на заболяванията, свързани с лекарствена непоносимост и токсични вещества.
12. АВТОИМУНИТЕТ. СИСТЕМНИ КОЛАГЕНОЗИ. Патогенетични механизми на автоимунните заболявания. Системни автоимунни заболявания. Общи характеристики, диагностични терапевтични подходи. Клинични единици.
13. ОРГАН-СПЕЦИФИЧНИ ИМУНО-МЕДИИРАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. Органо-специфични автоантитела. Автоимунни тиреоидити. Пернициозна анемия. Глутенова ентеропатия Първична билиарна цирроза. Гломерулонефрит, предизвикани от антитела срещу гломерулната базална мембрана. Миасгения гравис. Диагностични подходи и съвременни възможности за лечение
14. ИМУНОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. Остри и хронични миелоидни, Т- и В-клетъчни пролиферации; Болест на Ходжкин. Имунофенотипизация, диагностични панели. Съвременни подходи за терапия и мониторинг.
15. ХЕМОТРАНСФУЗИОННА ИМУНОЛОГИЯ Кръвни групи и кръвно-групови антигени. Методи за определяне на кръвната група. Нежелателни реакции при хемотрансфузия. Поведение при нежелателни хемотрансфузионни реакции.
16. РЕПРОДУКТИВНА ИМУНОЛОГИЯ Анатомия и имунитет на репродуктивните пътища. Яйчници. Толерантност към сперматозоидите. Оплождане, имплантация и имунен отговор към ембрионалните тъкани. Плацентата като имунен орган. Имунитет на бременността. Имунологични причини за безплодието и спонтанните аборти. Изоимунизация. АВО несъвместимост. Анти Rh профилактика. Диагностични и терапевтични подходи при рецидивиращи спонтанни аборти.
17. 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.
18. 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.
19. ИНФЕКЦИОЗЕН ИМУНИТЕТ. Взамоотношения макро-микроорганизъм. Неимунологична защита срещу инфекции. Имунологична защита срещу инфекции. Имунопатология на инфекциите. Принципи на имунопрофилактиката. Имунизационен календар
20. ИМУНОЛОГИЯ НА БАКТЕРИАЛНИТЕ ИНФЕКЦИИ. Патогенетични механизми на инфекциите с екстрацелуларни бактерии. Екзотоксини и ендотоксини. Токсични бактериални заболявания Капсулирани бактерии. Вътреклетъчни бактерии. Серодиагностика. Методи за диагностика на вътреклетъчни инфекции. Възможности на имунопрофилактиката.



21. ВИРУСНИ ИНФЕКЦИИ. Механизми на антивирусна защита. Остри, рецидивиращи и хронични вирусни инфекции, механизми на нарушен имунен отговор. Грипни вируси. Морбили вирус. Хепатит А вирус. Хепатит В вирус. Вирус на беса. Полиовирус. Вирусни инфекции, засягащи имунната система: Вирус на човешкия имунодефицит (HIV) Цитомегаловирус, EBV. Имунопрофилактика на вирусни инфекции.
22. ГЪБИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. Бластомикози, Кокцидиомикози, хистоплазмози, паракокцидиомикози. Системни инвазивни микози: Опортюнистични патогени - Криптококози, аспергилози, мукормикози, пневмоцитози. Имунодиагностика и лечение.
23. ПАРАЗИТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. Имунен отговор към протозои: Малария, токсоплазмоза, лайшманиоза, трипанозомоза. Имунен отговор към хелминти: трематози, цестози, нематози. Имунодиагностика и лечение.
24. ЗАБОЛЯВАНИЯ, ПРИЧИНЕНИ ОТ СПИРОХЕТИ. Сифилис. Невенерически трепонематози. Лаймска болест. Борелиоза Лептоспироза. Имунодиагностика и лечение.
25. ИМУНОТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ. Заместителна имунотерапия: костномозъчна трансплантация, трансплантация на стволови клетки; интравенозна имуноглобулинова терапия.
26. ИМУНОТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ. Антиген-специфична имуномодулация и имunosупресия: терапевтични ваксини, терапевтични моноклонални антитела.
27. ИМУНОТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ антиген-неспецифична имуномодулация и имunosупресия: бактериални имуномодулатори, кортикостероиди и неспецифични противовъзпалителни средства. H1 и H2 блокери.
28. ИМУННА СИСТЕМА И ХРАНЕНЕ. Влияние на храненето върху имунитета – витамини, микроелементи, антиоксиданти. Хранителни добавки с имуномодулиращ ефект.
29. ИМУННА И НЕВРО-ЕНДОКРИННА СИСТЕМА. Физиологични взаимодействия и патологични прояви. Понятие за циркаден ритъм. Синдром на хронична умора.

### РАЗДЕЛ III. 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. МЕТОДИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ИМУНОГЛОБУЛИНИ И ДРУГИ БЕЛГЪЧНИ ФРАКЦИИ В СЕРУМА. Течно-фазови и твърдо-фазови методи. Качествени и количествени методи за определяне на имуноглобулини. Имунопреципитация. Имунодифузия. Имуноелектрофореза.
4. 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 комплементна. Алотипизиране на комплементните фракции.
5. ИЗМЕРВАНЕ НА СПЕЦИФИЧНИ АНТИТЕЛА. Методи за определяне на антигени и антитела при бактериални, паразитни, микотични и вирусни инфекции. Васерманова реакция.
6. ИЗСЛЕДВАНЕ НА АВТОАНТИТЕЛА. Хемоаглутинационни, преципитационни и агрегационни реакции. Имунофлуоресценция. Радиоимунометоди. Имуноабсорбентни методи. Нефелометрия. Цитотоксичност и други биологични методи. Интерпретация на резултатите.
7. МЕТОДИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЦИТОКИНИ И ДРУГИ РАЗТВОРИМИ МЕДИАТОРИ НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО. Имуноензимни методи. ELISPOT. Микросферови флоуцитометрични методи. Молекулярен анализ на цитокини и цитокинови рецептори.
8. 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.

9. **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.
10. **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/макрофагиалната функция.*in vivo* и *in vitro* методи. Интерпретация на резултатите.
11. **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.
12. **ИМУНОХИСТОЛОГИЯ.** Принципи на имунохистохимичните реакции. Приложение в туморната диагностика. Методи за отчитане.
13. **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.
14. **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.
15. **ИЗСЛЕДВАНЕ НА ТЪКАННАТА СЪВЕМСТИМОСТ.** Теоретични основи - МНС и HLA номенклатура. HLA- типизиране - антигенна идентификация чрез серологични, клетъчни и ДНК- базирани методи. Клинично приложение на тъканното типизиране.
16. **МЕТОДИ, ИЗПОЛЗВАНИ В ТРАНСФУЗИОННАТА ХЕМАТОЛОГИЯ.**
17. **ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ СЪМНЕНИЕ ЗА ИМУНЕН ДЕФИЦИТ.**
18. **ОРГАНИЗАЦИЯ НА ИМУНОЛОГИЧНАТА ЛАБОРАТОРИЯ.** Стандартизация на методите за имунологично изследване. Установяване и верифициране на референтни граници. Система за управление на качеството на имунологичните изследвания.
19. **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.
20. **ОБРАБОТКА И СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ НА ЛАБОРАТОРНИ ДАННИ.** Изследване на пригодност на теста- чувствителност, специфичност, предиктивна стойност. Статистически методи използвани в имунологията.

#### **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. Клинична имунология – тестове и казуси, ред. М. Мурджева, МУ Пловдив, 2011.
10. Cellular and Molecular Immunology, 8th Edition by A. K. Abbas, A. H. H. Lichtman S Pillai, Elsevier, Saunders – Philadelphia, USA, **2015**
11. Immunology: A Short Course (Coico, Immunology) 7th Edition by R. Coico , G.Sunshine , Wiley Blackwell, Oxford, UK, **2015**