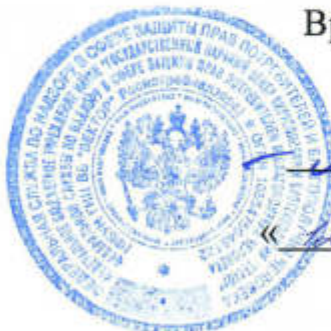


Федеральное бюджетное учреждение науки
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ВИРУСОЛОГИИ И
БИОТЕХНОЛОГИИ «ВЕКТОР»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека
(ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора)

УТВЕРЖДАЮ

Врио генерального директора
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»
Роспотребнадзора
А.П. Агафонов



« 12 » сентября 2022 г.

ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА
для поступления на обучение по программам подготовки
научных и научно - педагогических кадров в аспирантуре

Группа научных специальностей: 1.5. Биологические науки

Научная специальность: 1.5.10. Вирусология

Кольцово 2022

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1. Вступительный экзамен по специальной научной дисциплине проводится в устной форме по билету.
2. Содержание билетов охватывает всю программу по специальной научной дисциплине.
3. В билет включаются три четко сформулированных вопроса, рассчитанные по объему подготовки на установленные нормы времени.
4. Экзаменаторы имеют право задавать лицу, сдающему вступительный экзамен, уточняющие вопросы по существу и дополнительные вопросы сверх билета в рамках программы вступительного экзамена.
5. Для подготовки ответа поступающие используют экзаменационные листы формата А4 со штампом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, которые хранятся в личном деле поступающего.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОГРАММЫ

ВВЕДЕНИЕ. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О ВИРУСАХ

Открытие Д.И. Ивановским вирусов, значение этого открытия для биологии и медицины. Основные вирусологические термины. Значение вирусов в патологии человека и животных. Развитие методов культивирования вирусов (в лабораторных животных, куриных эмбрионах, культурах клеток). Изучение морфологии вирусов с использованием электронного микроскопа. Фундаментальные исследования по изучению молекулярно-биологических свойств вирусов. Разработка современных методов специфической профилактики и лечения вирусных инфекций.

Значение вирусологии в снижении и ликвидации некоторых инфекционных заболеваний. Программа глобальной ликвидации натуральной оспы.

I. СТРУКТУРА ВИРУСОВ

1. Общие принципы структурной организации вирионов

Элементы структуры вириона: нуклеокапсид, капсид, капсомер, внешняя оболочка. Шипики. Вирионы простые и сложные. Принципы икосаэдрической симметрии. Число триангуляции (Т). Квази-эквивалентность. Рентгено-структурный анализ. Крио-электронная микроскопия.

Структура вирусов со спиральной симметрией, ВТМ. Структура нитчатых бактериофагов. Векторы поверхностной экспрессии. Стратегии терапии вирусных инфекций, основанные на знании структуры вирусов. Дизайн соединений, взаимодействующих с капсидами пикорнавирусов.

Сложные вирионы. Структурные и функциональные компоненты сложных вирусов (бактериофаги с хвостовым отростком, ортомиксовирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы).

2. Химические и физические свойства вирусов

Методы изучения, химических и физических свойств вирусной частицы. Общие принципы выделения и очистки вирусов. Критерии чистоты вирусных препаратов. Методы выделения и изучения отдельных компонентов вирусной частицы. Методы разрушения частицы и выделения вирусных белков. Методы выделения вирусных нуклеиновых кислот.

3. Вирусные белки

Общая характеристика белков. Физико-химические свойства белков. Классификация белков. Вирус-специфические белки и вирус-индуцированные белки. Общие представления о регуляции синтеза вирусных белков в репликативном цикле (ранние, поздние вирус-специфические белки). Неструктурные и структурные вирус-специфические белки. биологии вирусов.

4. Нуклеиновые кислоты вирусов

Общая характеристика нуклеиновых кислот. Химические компоненты нуклеиновых кислот. Структура ДНК. Структура РНК. Первичная структура вирусных ДНК и РНК. Современные методы определения последовательности оснований в РНК и ДНК. Минорные основания и проблемы специфичности нуклеиновых кислот в отношении хозяина. Общие сведения о ферментах, обеспечивающих хозяйскую специфичность нуклеиновых кислот (метилазы, рестриктазы). Модификация и рестрикция. Использование ферментов рестрикции в генной инженерии. Особенности структуры углеводного компонента, экстрасахар, особенности модификации ДНК с участием глюкозидаз. Взаимосвязь между метилированием и гликозилированием. Многообразие ДНК-геномов у вирусов. ДНК с линейно-фиксированной и чередующейся последовательностью нуклеотидов (циклические перестановки). Концевые повторы (концевая избыточность) в двуспиральных ДНК. Прямые и инвертированные повторы. Палиндромы. Особенности концевых повторов аденовирусов и вирусов оспы.

Липкие концы в двуспиральных ДНК. Способы идентификации, получение кольцевых форм.

Природные ДНК с одонитевыми разрывами. Способы обнаружения и функции (Т5 фаг).

Сверхспирализация кольцевых ДНК. Понятие об основных конфигурационных формах ДНК. Изменение степени спирализации и влияние этого фактора на третичную структуру. Различные формы кольцевых ДНК.

Одонитчатые ДНК. Особенности макромолекулярной структуры. Кольцевые и линейные одонитчатые ДНК. Палиндромы геномов парвовирусов. Основные вирусы, содержащие одонитчатые ДНК (изометрические и нитевидные фаги).

Одонитчатые РНК. Особенности макромолекулярной организации. Двухспиральные РНК. Особенности физической структуры. Действие химических и физических факторов на вирусную частицу, инактивация вирусов. Прочие компоненты вирусных частиц (липиды, углеводы).

II. СИСТЕМАТИКА И НОМЕНКЛАТУРА ВИРУСОВ

История развития таксономии вирусов

Царство вирусов. Определение вирусов как особых форм организации живого. Понятие о вирусах человека, животных, насекомых, растений, бактерий. Вироиды.

Принципы классификации и таксономии вирусов: отряд, семейство, род, вид. Их определения. Принципы выделения отрядов, семейств, родов и видов. Отряды вирусов и входящие в них семейства. Молекулярная эпидемиология и эволюционные взаимоотношения вирусов. Международный таксономический комитет.

III. ВИРУСЫ - ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

1. ДНК-содержащие вирусы

1.1. Поксвирусы (семейство Poxviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Вирус осповакцины. Происхождение. Антигены. Культивирование. Использование в генной инженерии.

Вирус натуральной оспы. Структура вириона. Антигены. Организация генома вируса осповакцины. Транскрипция генома и ее регуляция. Трансляция информационных РНК. Регуляция синтеза белка на уровне транскрипции и трансляции. Репликация ДНК. Морфогенез.

Чувствительность к действию химических и физических факторов. Гемагглютинация. Патогенетические особенности заболевания; внутриклеточные включения. Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика оспы. Глобальная ликвидация оспы. Вклад СССР в программу ликвидации оспы.

1.2. Герпесвирусы (семейство Herpesviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Структура вириона. Антигены. Культивирование. Резистентность к физическим и химическим факторам. Организация генома. Особенности строения вирусных ДНК. Повторы, инвертированные повторы, инверсии. Способы репликации, продуктивный и плазмидный (у вируса Эпштейна-Барр). Схема репликации вируса простого герпеса (схема Кэрнса и «механизм разматывающегося рулона»). Особенности строения участка начала репликации (ori). Вирусные и клеточные белки, необходимые для инициации репликации.

Вирусы герпеса, патогенные для человека: герпеса I и II типов, ветряной оспы - опоясывающего лишая, цитомегалии, Эпштейна-Барр. Биологические свойства. Роль в патологии человека. Лабораторная диагностика, специфическая профилактика и лечение герпетических инфекций.

1.3. Аденовирусы (семейство Adenoviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Структура вирионов. Особенности строения вирусных ДНК, терминальный белок. Цикл размножения. Схема репликации. Роль терминального белка в инициации репликации. Клеточные белки, участвующие в инициации репликации и транскрипции. Регуляция экспрессии генов на уровне промоторов, процессинга мРНК и транспорта мРНК в цитоплазму. Вирусные и клеточные транс-факторы, участвующие в регуляции транскрипции ранних и поздних генов. Посттранскрипционная модификация транскриптов. Образование поздних мРНК. Роль полиаденилирования. Альтернативный сплайсинг.

Антигены. Культивирование. Резистентность к действию физических и химических факторов. Лабораторная диагностика, профилактика и лечение.

1.4. Гепаднавирусы (семейство Hepadnaviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители. Возбудитель гепатита В. История открытия. Структура вириона. Антигены: HBs, HBc, HBe, их характеристика. Резистентность к физическим и химическим факторам. Пути передачи возбудителя. Особенности патогенеза заболевания. Персистенция. Иммуитет. Лабораторная диагностика. Вакцинопрофилактика, лечение.

1.5. Парвовирусы (сем. Parvoviridae)

Автономные и адено-ассоциированные парвовирусы (биологические особенности, классификация). Особенность структуры ДНК и самозатравочный механизм инициации синтеза. Репликативная форма, надрез (nick) вирус-специфической эндонуклеазой. Инверсия. Синтез мРНК парвовирусов.

1.6. Паповавирусы (сем. Papovaviridae)

Общая характеристика (структура, биохимические особенности, классификация). Организация генома на примере обезьяньего вируса 40 (SV40). Схема репликации. Особенности строения участка начала репликации и области ранних и поздних промоторов транскрипции. Ранняя и поздняя транскрипция. Большой Т-антиген, его роль в репликации и транскрипции вируса. Клеточные белки, необходимые для репликации и транскрипции. Посттранскрипционная модификация ранних и поздних транскриптов. Альтернативный сплайсинг.

1.7. Бакуловирусы (сем. *Baculoviridae*)

Морфология и структура вирионов. Биологические особенности, спектр хозяев бакуловирусов рода *Nucleopolyhedrovirus* и рода *Granulovirus*. Организация циркулярного ДНК-генома и репликация. Ядерная локализация репликации. Регуляция транскрипции. Роль клеточной РНК-полимеразы II и вирусной РНК-полимеразы в транскрипции ранних и поздних генов, соответственно.

2. РНК-содержащие вирусы

2.1. Реовирусы (семейство *Reoviridae*)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители. Структура вириона. Роль в патологии человека.

Ротавирусы. Общая характеристика. Морфология. Роль в патологии человека. Лабораторная диагностика, профилактика и лечение.

2.2. Тогавирусы (семейство *Togaviridae*)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Структура вириона и схема генома. Антигены. Культивирование. Чувствительность к физическим и химическим факторам. Роль альфа-вирусов в патологии человека и животных (вирус Синбис, ВЭЛ, западного и восточного энцефаломиелита лошадей, карельской лихорадки и др.). Общая характеристика, резистентность к физическим и химическим факторам, культивирование, переносчики, природная очаговость. Диагностика, профилактика и лечение.

Род рубивирусов. Вирус краснухи. Структура вириона и схема генома. Общая характеристика. Роль в патологии человека. Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика и лечение.

2.3. Флавивирусы (семейство *Flaviviridae*)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Структура вириона и схема генома. Антигены. Культивирование. Резистентность к физическим и химическим факторам. Основные представители, вызывающие заболевания у человека - вирусы желтой лихорадки, лихорадки денге, японского энцефалита, омской геморрагической лихорадки, вируса клещевого энцефалита, Западного Нила и т.д. Природная очаговость, природный цикл, механизм передачи. Переносчики. Особенности патогенеза. Роль отечественных ученых в изучении флавивирусных инфекций (Л.А.Зильбер, М.П.Чумаков, А.Н.Шубладзе, Левкович и др.), открытие вируса желтой лихорадки (Уолтер Рид). Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика и лечение.

Пестивирусы. Роль пестивирусов в патологии домашнего скота.

Гепацивирусы. Возбудитель гепатита С. Свойства. Роль в патологии человека. Диагностика и профилактика.

2.4. Буньявирусы (семейство *Bunyaviridae*)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Структура вириона и схема генома. Антигены. Культивирование. Чувствительность к действию физических и химических факторов.

Буньявирусы, распространенные на территории России: вирус крымской геморрагической лихорадки, вирус геморрагической лихорадки с почечным синдромом (Хантавирус). Роль в патологии человека. Лабораторная диагностика. Лечение. Проблемы специфической профилактики.

Хантавирусный легочный синдром и его инфекционный возбудитель.

2.5. Аренавирусы (семейство Arenaviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Структура вириона и схема генома. Основные представители, вызывающие заболевания у человека, вирусы лимфоцитарного хориоменингита, Ласса, Хунин, Мачупо. Распространенность в природе. Диагностика, профилактика и лечение.

2.6. Ортомиксовирусы (семейство Orthomyxoviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Структура вириона и схема генома. Вирусы гриппа человека. Жизненный цикл, особенности репродукции. Культивирование. Чувствительность к физическим и химическим факторам. Характеристика антигенов. Гемагглютинин, нейраминидаза, их локализация, строение, классификация, функциональная активность.

Виды антигенной изменчивости, ее механизмы. Иммунопатогенез гриппа. Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика и лечение.

2.7. Парамиксовирусы (семейство Paramyxoviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Структура вириона и схема генома. Гемагглютинирующие свойства. Антигены. Культивирование. Резистентность к физическим и химическим факторам.

Вирус эпидемического паротита. Роль в патологии человека. Иммулитет. Диагностика, специфическая профилактика и лечение.

Род морбилливирусы: вирус кори, биологические свойства. Патогенез заболевания. Иммулитет и специфическая профилактика.

Род пневмовирусы: респираторно-синцитиальный вирус. Биологические свойства, классификация. Патогенез заболевания. Иммулитет.

2.8. Рабдовирусы (семейство Rhabdoviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Вирус бешенства. Структура вириона и схема генома. Культивирование. Резистентность к физическим и химическим факторам. Патогенность для человека и животных. Патогенетические особенности заболевания. Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика.

Вирус везикулярного стоматита.

2.9. Филовирсы. Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители. Структура вириона. Роль в патологии человека. Диагностика, профилактика и лечение.

2.10. Пикорнавирусы (семейство Picornaviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Структура вириона и схема генома. Характеристика вирионов. Антигены. Культивирование. Репликативный цикл. Патогенность для животных. Резистентность к действию физических и химических факторов. Диагностика, профилактика и лечение.

Роль энтеровирусов в патологии человека.

Вирусы полиомиелита. Патогенез полиомиелита и других энтеровирусных инфекций. Иммунитет. Специфическая профилактика и терапия. Перспективы искоренения.

Вирус гепатита А - возбудитель инфекционного гепатита. Биологические свойства, классификация. Патогенез заболевания. Диагностика, специфическая профилактика и лечение.

Афтовирусы. Вирусы ящура. Биологические свойства. Классификация. Патогенез инфекции у животных; случаи афтовиральной инфекции у человека, человек как переносчик афтовиральной инфекции. Лабораторная диагностика, специфическая профилактика.

11. Коронавирусы (семейство Coronaviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители. Морфология вирионов, биологические особенности, распространение в природе. Организация и репликация генома на примере вируса инфекционного бронхита кур (род. Coronavirus). Выражение 5'-дистальных генов (возможные механизмы синтеза субгеномных РНК). Роль в патологии человека.

2.12. Ретровирусы (семейство Retroviridae)

Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.

Структура вириона и схема генома. Вирус иммунодефицита человека. Морфология и химический состав. Особенности генома. Особенности репродукции (схема репликации/транскрипции «плюс РНК -> ДНК -> плюс РНК»). Принцип обратной транскрипции, вирионные ферменты, обратная транскриптаза. Организация генома и механизм выражения генов. Длинные концевые повторы (long terminal repeat, LTR), синтез провируса и его включение в геном хозяина. Вирусная интеграза. Транскрипция провируса и регуляция при продуктивной инфекции и в трансформированных клетках. Синтез геномных и субгеномных РНК. Особенности регуляции транскрипции и посттранскрипционных процессов у вируса иммунодефицита человека и других лентивирусов. Особенности трансляции геномной РНК ретровирусов, продукты 5'-проксимального района РНК. Онкогенные свойства ретровирусов и воздействие на клетки в культуре. Дефектность у ретровирусов. Эндогенные ретровирусы и ретротранспозоны. Индукция эндогенных вирусов. Клеточное происхождение онкогенов.

Изменчивость и ее механизмы. Типовой состав и классификация. Происхождение и эволюция. Культивирование, стадии взаимодействия с чувствительными клетками. Биологические модели. Резистентность к действию физико-химических факторов.

Патогенез ВИЧ-инфекции. Клетки-мишени в организме человека, характеристика взаимодействия с этими клетками. Иммунологические нарушения и иммунитет. СПИД - ассоциированные инфекции. Лабораторная диагностика. Меры борьбы с инфекцией.

3. Онкогенные вирусы

История разработки вопроса о роли вирусов в канцерогенезе. Признаки трансформированной клетки. Механизмы трансформирующего действия онкогенных вирусов. Понятие "онкогена". Теории происхождения онкогенов. Соотношение понятий

трансформация и малигнизация. Вирус-генетическая теория возникновения опухолей Л.А. Зильбера.

4. Медленные вирусные инфекции

5. Арбовирусы. Экологическая группа вирусов, передающихся членистоногими с природной очаговостью.

6. Вирусы бактерий (бактериофаги). Строение бактериофагов. Морфологические типы. Химический состав. Вирулентные и умеренные фаги. Стадии взаимодействия бактериофагов с клетками. Лизогения. Фаговая конверсия.

Практическое использование бактериофагов в микробиологии и медицине для идентификации бактерий, терапии и профилактики инфекционных заболеваний, оценке санитарного состояния окружающей среды, в биотехнологии.

7. Прионы. История вопроса. Биологические особенности компонентов, вызывающих губчатую энцефалопатию животных и человека. Химическая природа прионов. Изоформа приона нормальной клетки и механизм ее посттранскрипционного превращения в инфекционную форму приона. Заболевания человека и животных, вызываемые прионами.

8. Вирусы-сателлиты (сателлит кодирует белок, одевающий его нуклеиновую кислоту).

Сателлит с двуцепочечной ДНК (взаимоотношения между фагом Р4 и фагом-помощником Р2); Сателлиты с одноцепочечной ДНК (адено-ассоциированные парвовирусы); Сателлиты с двуцепочечной РНК. Сателлиты - «киллеры» у вирусов грибов и дрожжей (сем. Totiviridae). Сателлиты с одноцепочечной с РНК, инкапсидированной в капсидный белок, кодируемый вирусом-сателлитом (сателлит вируса некроза табака и сателлит ВТМ).

Дефектные интерферирующие (DI) геномы. Условия и механизм образования DI геномов. Влияние DI геномов на развитие инфекционного процесса.

IV. МЕТОДЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И ТИТРОВАНИЯ ВИРУСОВ В КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ, КУРИНЫХ ЭМБРИОНАХ, В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ И ИХ ОЦЕНКА

Классификация клеточных культур, применяемых в вирусологии. Характеристика цитопатогенного действия вирусов в культурах клеток. Классификация типов цитопатогенного действия. Вирусные включения. Бляшкообразование под агаровым покрытием, клонирование вирусов.

Принципы диагностики вирусных инфекций. Идентификация вирусных маркеров с помощью реакций иммунитета - РН, РСК, РТГА, РП, ИФА, РИА, РИФ и др. Методы лабораторной диагностики вирусных инфекций.

V. ГЕНЕТИКА ВИРУСОВ

Значение вирусологии в развитии генетики. Типы организации генетического аппарата вирусов. Изменчивость вирусов, фенотипическое смешивание, полиплоидность. Виды генетической изменчивости у вирусов: мутации, рекомбинации, ошибки при копировании геномов.

Генетические взаимодействия между вирусами. Изменчивость вирусов. Мутации, их типы. Спонтанные и индуцированные мутации. Протяженные и точечные мутации. Летальные, условно-летальные и нелетальные мутации. Прямые и обратные мутации. Молекулярные механизмы образования мутаций. Основные физические и химические мутагены, принципы их воздействия на нуклеиновую кислоту. (УФ-облучение, ионизирующая радиация, аналоги оснований, акридиновые красители, азотистая кислота, алкилирующие агенты, гидроксилламин). Частота мутаций. Генетические маркеры вирусов.

Отбор мутаций для генетического анализа. Методы селекции мутантов. Методы получения генетически однородных популяций вирусов, критерии генетической стабильности вирусов. Генетическая рекомбинация. Рекомбинации у вирусов, содержащих нефрагментированный и фрагментированный геном. Рекомбинация между вирусами из разных групп. Частота рекомбинации. Молекулярный механизм рекомбинации. Множественная реактивация и кросс-реактивация - значение этих явлений как фактора устойчивости и генетической пластичности вирусной популяции. Принципы генетического и физического картирования вирусного генома. Популяционный характер генетических взаимодействий у вирусов.

Вирулентность вирусов как генетический признак. Генетические маркеры вирулентности.

Популяционная изменчивость вирусов. Гетерогенность вирусных популяций, ее механизмы и практическое значение. Роль вирусов в обмене генетической информации в биосфере. Вирусная трансдукция.

VI. УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

1. Понятие "инфекционный процесс" его основные характеристики

Определение понятия "инфекционный процесс" (инфекция), "инфекционная болезнь". Патогенность, вирулентность и инфекционность вирусов. Условия возникновения инфекционного процесса.

2. Роль микроорганизмов в инфекционном процессе

Формы взаимодействия микро- и макроорганизма: мутуализм, комменсализм, паразитизм. Инфекция как разновидность паразитизма.

Эволюция микробного паразитизма. Понятие о сапронозах.

Патогенность микроорганизмов, определение. Облигатно-патогенные, условно-патогенные, непатогенные микроорганизмы. Вирулентность, определение, единицы измерения (LD_{50} и др.).

3. Фазы развития инфекционного процесса

Критические дозы микроорганизмов, вызывающие инфекционную болезнь. Проникновение патогенных микробов в организм. Входные ворота инфекции. Пути распространения вирусов в организме. Динамика развития инфекционной болезни, периоды.

Формы инфекции: экзо- и эндогенная; очаговая и генерализованная; моно- и смешанная; вторичная инфекция, реинфекция, суперинфекция, рецидив; острая, хроническая и персистирующая инфекция; микробоносительство. Понятие о раневых, респираторных, кишечных, урогенитальных инфекциях; антропонозные и зоонозные инфекции. Механизмы передачи инфекций: фекально-оральный, аэрозольный (контактный), трансмиссивный, парентеральный, внутриутробный, родовой.

4. Понятие о патогенезе инфекционных болезней

Биологический метод исследования и его применение для изучения патогенеза инфекционных процессов.

Патогенетические особенности вирусных инфекций. Инфекционность вирусных нуклеиновых кислот. Факторы патогенности вирусов. Острая и персистирующая вирусная инфекция.

Роль организма-хозяина в инфекционном процессе. Значение наследственного фактора.

VII. ИММУНОЛОГИЯ КАК НАУКА О СПОСОБАХ И МЕХАНИЗМАХ ЗАЩИТЫ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИ ЧУЖЕРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЮ ПОДДЕРЖАНИЯ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА

1. Неспецифические факторы защиты организма человека

Механические и иммунобиологические защитные реакции кожи, слизистых оболочек.

Физико-химическая защита организма: реакция среды (рН), ферментативная активность лизоцима, пепсина и др.

Интерфероны. Классификация интерферонов, индукторы, механизм образования и действия интерферонов. Иммунобиологическое значение интерферонов (противовирусное, иммуномодулирующее), их получение и практическое использование. Защитные механизмы вирусов от действия интерферона.

2. Антигены и антитела

Антигены. Определение. Понятие об антигенности и иммуногенности. Условия антигенности. Антигенные детерминанты, эпитопы, их строение. Иммунохимическая специфичность антигенов: видовая, групповая, типовая, органная, гетероспецифическая. Полноценные антигены, гаптены, синтетические антигены, их свойства. Антигенное строение микроорганизмов. Локализация, химический состав и специфичность антигенов бактерий, вирусов, токсинов, ферментов. Роль этих антигенов в инфекционном процессе и развитии иммунного ответа.

Антитела. Определение. Физико-химические, биологические свойства и функции. Иммуноглобулины. Основные классы, их структурные и функциональные особенности. Константные и переменные участки, домены. Структура активных центров иммуноглобулинов и их основная функция. Авидность и аффинность антител. Понятие о валентности антител. Антигенное строение иммуноглобулинов: изотипические, аллотипические, идиотипические детерминанты. Антиидиотипические антитела. Патологические иммуноглобулины. Полные и неполные антитела. Генетика иммуноглобулинов. Аутоантитела. Понятие о моноклональных антителах. Гибридомы.

3. Формы специфического иммунного ответа

Антителообразование. Биосинтез антител. Регуляция антителообразования. Понятие об HLA-рестрикции иммунного ответа. Динамика образования антител, первичный и вторичный иммунный ответ.

Теории синтеза антител. Биологическая роль различных классов иммуноглобулинов в противоинфекционной защите организма. Развитие способности организма к иммунному ответу. Филогенез, онтогенез антителообразования.

4. Особенности противовирусного иммунитета

Генерализованный и локальный ответ организма на репликацию вирусов.

4.1. Гуморальный иммунитет

Выявление антител. Методы определения иммунных комплексов. Методы количественного определения иммуноглобулинов – иммуноферментный анализ, реакция нейтрализации, реакция торможения гемагглютинации.

4.2. Субпопуляции лимфоцитов

Определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. Методы индикации клеточного иммунитета – кожные тесты, ELISPOT, проточная цитометрия, цитотоксические лимфоциты, антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов.

4.3. Иммунодефицитные состояния

Первичные и вторичные иммунодефициты. Недостаточность гуморального, клеточного иммунитета, комбинированные нарушения иммунитета. Роль инфекций в развитии иммунодефицитов человека.

5. Иммунопрофилактика, иммунотерапия и иммунокоррекция

Развитие учения об иммунопрофилактике и иммунотерапии. Э. Дженнер, Л. Пастер, Э. Беринг, Г. Рамон и др.

Принципы иммунопрофилактики. Препараты для иммунопрофилактики: вакцины, сыворотки, иммуноглобулины. Современная классификация и типы вакцин (живые, инактивированные, молекулярные, синтетические, антиидиотипические). Способы приготовления, оценки эффективности и контроля. Ассоциированные вакцины. Адъюванты. Аутовакцины, вакцинотерапия.

Серопрофилактика и серотерапия. Гомологические и гетерологические сыворотки. Антитоксические, антибактериальные, противовирусные иммунные сыворотки. Иммуноглобулины (нормальные и направленного действия). Принципы получения, очистки, титрования и контроля сывороток и иммуноглобулинов. Побочные действия.

6. Иммунологические реакции в диагностике инфекционных и неинфекционных болезней

Понятие о серологических реакциях. Характеристика реакций антиген-антитело: специфичность, двухфазный характер, обратимость, оптимальное соотношение ингредиентов, качественный и количественный характер, чувствительность и др. Механизм реакций. Практическое использование серологических реакций: идентификация антигена, диагностическое выявление антител. Основные компоненты серологических реакций. Диагностические иммунные сыворотки, диагностикумы. Моноклональные антитела, их применение. Феномены проявления и способы регистрации серологических реакций.

Реакции, основанные на феномене агглютинации: прямая, непрямая коагглютинация, реакция торможения непрямой гемагглютинации, реакция обратной гемагглютинации, реакция Кумбса - антиглобулиновый тест.

Реакции, основанные на феномене преципитации.

Реакция связывания комплемента.

Реакция нейтрализации (токсинов и вирусов).

Реакция с использованием меченых антигенов и антител: иммунофлюоресценция (прямая и непрямая реакция Кумбса), иммуноферментный метод (прямой, непрямой, твердофазный, конкурентный), радиоиммунный анализ (конкурентный, обратный, непрямой), иммуноблоттинг.

Иммуногистохимические методы исследования. Иммуноэлектронная микроскопия (с использованием антител, меченых ферритином, коллоидным золотом, изотопами).

VIII. БИОТЕХНОЛОГИЯ И ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Понятие о биотехнологии. Ее роль и значение в научно-техническом прогрессе. Основные направления биотехнологии.

Генная инженерия - основа современной биотехнологии. Понятие о гене и способах его получения (клонирование, секвенирование, химический синтез). Принципы получения рекомбинантных ДНК, создание векторов (плазмид, ДНК-фагов, вирусов). Введение рекомбинантных ДНК в клетку. Экспрессия и секреция.

Рекомбинантные штаммы микроорганизмов. Гибридомы и их использование для получения моноклональных антител (МКА). Препараты, получаемые генно-инженерным способом (вакцины, антигены, диагностикумы, гормоны, иммуномодуляторы и др.) и их практическое использование.

IX. БИОБЕЗОПАСНОСТЬ

Основные понятия о классификации инфекционных агентов по степени опасности. Уровни биобезопасности. Инженерные системы биозащиты персонала и окружающей среды. Методы инаktivации инфекционных агентов, основные дезинфектанты. Средства индивидуальной защиты персонала.

X. ПРАВИЛА РАБОТЫ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ЖИВОТНЫМИ

Лабораторные животные в вирусологической практике. Принципы и нормы гуманного обращения с лабораторными животными: содержание, обезболивание, эвтаназия. Нормативные параметры содержания лабораторных животных. Биоэтические нормы и правила ответственного обращения с животными, действующие в России.

XI. ПРАВИЛА РАБОТЫ ПРИ РАБОТЕ С ДОБРОВОЛЬЦАМИ

Хельсинкская декларация 1964 года. Этические комитеты.

XII. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ СТАТИСТИКИ В ПРИМЕНЕНИИ К ВИРУСОЛОГИИ

Основные понятия математической статистики в применении к вирусологии. Среднее, ошибка среднего, дисперсия, стандартное отклонение, доверительный интервал, сравнение средних, вероятность ошибки (p -уровень). Нормальное и логнормальное распределение случайной величины. Расчет титров вируса в логарифмах тканевых цитопатических доз в мл ($\lg \text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$) и в логарифмах бляшкообразующих единиц в мл ($\lg \text{БОЕ}/\text{мл}$), 50%-ная летальная доза вируса (ЛД_{50}), 50%-ная инфицирующая доза вируса (ИД_{50}).

СПИСОК ВОПРОСОВ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО БИЛЕТА

1. Открытие Д.И. Ивановским вирусов, значение этого открытия для биологии и медицины.
2. Значение вирусов в патологии человека и животных. Развитие методов культивирования вирусов (в лабораторных животных, куриных эмбрионах, культурах клеток). Изучение морфологии вирусов с использованием электронного микроскопа. Фундаментальные исследования по изучению молекулярно-биологических свойств вирусов. Разработка современных методов специфической профилактики и лечения вирусных инфекций.
3. Развитие учения об иммунопрофилактике и иммунотерапии. Э.Дженнер, Л.Пастер, Э.Беринг, Г.Рамон и др.
4. Значение вирусологии в снижении и ликвидации некоторых инфекционных заболеваний. Программа глобальной ликвидации натуральной оспы.
5. История развития таксономии вирусов.
6. Современная классификация вакцин (живые, инаktivированные, молекулярные, синтетические, антиидиотипические). Способы приготовления, оценки эффективности и контроля. Ассоциированные вакцины. Адъюванты. Аутовакцины, вакциноотерапия.
7. Элементы структуры вириона: нуклеокапсид, капсид, капсомер, внешняя оболочка. Шипики. Вирионы простые и сложные. Принципы икосаэдрической симметрии. Число триангуляции (T). Квази-эквивалентность. Рентгено-структурный анализ. Крио-электронная микроскопия.
8. Сложные вирионы. Структурные и функциональные компоненты сложных вирусов (бактериофаги с хвостовым отростком, ортомиксовирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы).

9. Царство вирусов. Определение вирусов как особых форм организации живого. Понятие о вирусах человека, животных, насекомых, растений, бактерий. Вироиды.
10. Бакуловирусы (сем. *Baculoviridae*). Морфология и структура вирионов. Биологические особенности, спектр хозяев бакуловирусов рода *Nucleopolyhedrovirus* и рода *Granulovirus*. Организация циркулярного ДНК-генома и репликация.
11. Вирусы герпеса, патогенные для человека: герпеса I и II типов, ветряной оспы - опоясывающего лишая, цитомегалии, Эпштейна-Барр. Биологические свойства. Роль в патологии человека. Лабораторная диагностика, специфическая профилактика и лечение герпетических инфекций.
12. Вирус осповакцины. Происхождение. Антигены. Культивирование. Использование в генной инженерии.
13. Реакции, основанные на феномене преципитации.
14. Поксвирусы (семейство *Poxviridae*). Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители.
15. Биосинтез антител. Регуляция антителообразования. Понятие об HLA-рестрикции иммунного ответа. Динамика образования антител, первичный и вторичный иммунный ответ.
16. Структура вирусов со спиральной симметрией, ВТМ. Структура нитчатых бактериофагов. Векторы поверхностной экспрессии. Стратегии терапии вирусных инфекций, основанные на знании структуры вирусов. Дизайн соединений, взаимодействующих с капсидами пикорнавирусов.
17. Ротавирусы. Общая характеристика. Морфология. Роль в патологии человека. Лабораторная диагностика, профилактика и лечение.
18. Аденовирусы (семейство *Adenoviridae*). Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители. Структура вирионов.
19. Принципы иммунопрофилактики. Препараты для иммунопрофилактики: вакцины, сыворотки, иммуноглобулины.
20. Нуклеиновые кислоты вирусов. Общая характеристика нуклеиновых кислот. Химические компоненты нуклеиновых кислот. Структура ДНК. Структура РНК. Первичная структура вирусных ДНК и РНК. Современные методы определения последовательности оснований в РНК и ДНК.
21. Род рубивирусов. Вирус краснухи. Структура вириона и схема генома. Общая характеристика. Роль в патологии человека. Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика и лечение.
22. Антитоксические, антибактериальные, противовирусные иммунные сыворотки.
23. Нуклеиновые кислоты вирусов. Минорные основания и проблемы специфичности нуклеиновых кислот в отношении хозяина. Общие сведения о ферментах, обеспечивающих хозяйскую специфичность нуклеиновых кислот (метилазы, рестриктазы). Модификация и рестрикция. Использование ферментов рестрикции в генной инженерии.
24. Гепацивирусы. Возбудитель гепатита С. Свойства. Роль в патологии человека. Диагностика и профилактика.
25. Серопрофилактика и серотерапия. Гомологические и гетерологические сыворотки.
26. Флавивирусы (семейство *Flaviviridae*). Общая характеристика семейства. Основные представители, вызывающие заболевания у человека - вирусы желтой лихорадки,

лихорадки денге, японского энцефалита, омской геморрагической лихорадки, вируса клещевого энцефалита, Западного Нила и т.д.

27. Реакция связывания комплемента.
28. Иммуноглобулины (нормальные и направленного действия). Принципы получения, очистки, титрования и контроля сывороток и иммуноглобулинов. Побочные действия.
29. Хантавирусный легочный синдром и его инфекционный возбудитель.
30. Понятие о серологических реакциях. Характеристика реакций антиген-антитело: специфичность, двухфазный характер, обратимость, оптимальное соотношение ингредиентов, качественный и количественный характер, чувствительность и др. Механизм реакций.
31. Принципы классификации и таксономии вирусов: отряд, семейство, род, вид. Их определения. Принципы выделения отрядов, семейств, родов и видов. Отряды вирусов и входящие в них семейства. Молекулярная эпидемиология и эволюционные взаимоотношения вирусов. Международный таксономический комитет.
32. Вирус эпидемического паротита. Роль в патологии человека. Иммуниетет. Диагностика, специфическая профилактика и лечение.
33. Основные компоненты серологических реакций. Диагностические иммунные сыворотки, диагностикумы.
34. Общая характеристика белков. Физико-химические свойства белков. Классификация белков. Вирус-специфические белки и вирус-индуцированные белки. Общие представления о регуляции синтеза вирусных белков в репликативном цикле (ранние, поздние вирус-специфические белки).
35. Интерфероны. Классификация интерферонов, индукторы, механизм образования и действия интерферонов.
36. Моноклональные антитела, их применение. Феномены проявления и способы регистрации серологических реакций.
37. Методы выделения и изучения отдельных компонентов вирусной частицы. Методы разрушения частицы и выделения вирусных белков. Методы выделения вирусных нуклеиновых кислот.
38. Вирусы полиомиелита. Патогенез полиомиелита и других энтеровирусных инфекций. Иммуниетет. Специфическая профилактика и терапия. Перспективы искоренения.
39. Липкие концы в двуспиральных ДНК. Способы идентификации, получение кольцевых форм.
40. Многообразие ДНК-геномов у вирусов. ДНК с линейно-фиксированной и чередующейся последовательностью нуклеотидов (циклические перестановки). Концевые повторы (концевая избыточность) в двуспиральных ДНК. Прямые и инвертированные повторы. Палиндромы. Особенности концевых повторов аденовирусов и вирусов оспы.
41. Вирус гепатита А - возбудитель инфекционного гепатита. Биологические свойства, классификация. Патогенез заболевания. Диагностика, специфическая профилактика и лечение.
42. Принципы классификации и таксономии вирусов: отряд, семейство, род, вид. Их определения. Принципы выделения отрядов, семейств, родов и видов. Отряды вирусов и входящие в них семейства.

43. Ретровирусы (семейство Retroviridae). Общая характеристика семейства. Входящие в него роды и их типичные представители. Структура вириона и схема генома. Вирус иммунодефицита человека. Морфология и химический состав. Особенности генома.
44. Реакция связывания комплемента.
45. Рекомбинантные штаммы микроорганизмов. Гибридомы и их использование для получения МКА. Препараты, получаемые генно-инженерным способом (вакцины, антигены, диагностикумы, гормоны, иммуномодуляторы и др.) и их практическое использование.
46. История разработки вопроса о роли вирусов в канцерогенезе. Признаки трансформированной клетки. Механизмы трансформирующего действия онкогенных вирусов. Понятие "онкогена".
47. Реакция нейтрализации (токсинов и вирусов).
48. Генная инженерия - основа современной биотехнологии. Понятие о гене и способах его получения (клонирование, секвенирование, химический синтез). Принципы получения рекомбинантных ДНК, создание векторов (плазмид, ДНК-фагов, вирусов). Введение рекомбинантных ДНК в клетку. Экспрессия и секреция.
49. Хельсинкская декларация 1964 года. Этические комитеты.
50. Основные понятия математической статистики в применении к вирусологии. Вероятность, функция плотности вероятности, функция распределения вероятности. Нормальное и логнормальное распределение случайной величины. Дисперсия, стандартное отклонение, доверительный интервал. 50%-ная инфекционная доза (ИД₅₀), 50%-ная ингибирующая концентрация противовирусных препаратов (IC₅₀).
51. Понятие о биотехнологии. Ее роль и значение в научно-техническом прогрессе. Основные направления биотехнологии.
52. Прионы. История вопроса. Биологические особенности компонентов, вызывающих губчатую энцефалопатию животных и человека. Химическая природа прионов.
53. Принципы диагностики вирусных инфекций. Идентификация вирусных маркеров с помощью реакций иммунитета - РН, РСК, РТГА, РП, ИФА, РИА, РИФ и др. Методы лабораторной диагностики вирусных инфекций.
54. Первичные и вторичные иммунодефициты. Недостаточность гуморального, клеточного иммунитета, комбинированные нарушения иммунитета. Роль инфекций в развитии иммунодефицитов человека.
55. Лабораторные животные в вирусологической практике. Обезболивание, эвтаназия. Нормативные параметры содержания лабораторных животных. Этические нормы, действующие в России.
56. Основные понятия о классификации инфекционных агентов по степени опасности. Уровни биобезопасности.
57. Значение вирусологии в развитии генетики. Типы организации генетического аппарата вирусов. Изменчивость вирусов, фенотипическое смешивание, полиплоидность.
58. Иммуногистохимические методы исследования. Иммуноэлектронная микроскопия (с использованием антител, меченых ферритином, коллоидным золотом, изотопами).
59. Реакции, основанные на феномене агглютинации: прямая, непрямая коагглютинация, реакция торможения непрямой гемагглютинации, реакция обратной гемагглютинации, реакция Кумбса - антиглобулиновый тест.
60. Реакции, основанные на феномене преципитации.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ЗНАНИЙ ПОСТУПАЮЩЕГО

Уровень знаний поступающего оценивается экзаменационной комиссией по пятибалльной шкале.

Каждый вопрос на вступительном испытании оценивается отдельно:
полный правильный ответ – 5 баллов,
правильный, но неполный – 4 балла,
неполный с искажением сути отдельных положений – 3 балла,
отказ от ответа, полное искажение сути ответа на вопрос – 2 балла.

Комиссией выставляется суммарный балл за экзамен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аграновский, А. А. Репликация вирусных РНК / А.А. Аграновский.- Москва : Товарищество научных изданий КМК, 2019. - 165 с. – Текст : электронный – URL : <http://www.agranovsky.ru/audio/rna.pdf>
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х томах / Под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – Текст : электронный – URL: <https://microbius.ru/library/v-v-zvereva-m-n-boychenko-meditinskaya-mikrobiologii-virusologiya-i-immunologiya-tom-1>
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Атлас-руководство / Под ред. А.С. Быкова, В.В. Зверева. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2018. – 416 с.
4. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. А.А. Воробьева. - 2-е издание исправленное и дополненное. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2008.- 702 с.
5. Медуницын, Н. В. Вакцинология. Монография / Н.В. Медуницын, Л.О. Ворслов, А.В. Катлинский. – Москва : Практическая медицина, 2022. - 480 с.
6. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии. Перевод с английского / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – Москва : Мир, 2006. - 320 с. – Текст : электронный - URL : <https://kingmed.info/media/book/4/3831.pdf>
7. Спирин, А. С. Молекулярная биология: рибосомы и биосинтез белка / А.С. Спирин. – Москва : Академия, 2011. – 496 с.
8. Щелкунов, С. Н. Генетическая инженерия / С.Н. Щелкунов. – Новосибирск, 2004. – 496 с.
9. Fields Virology. Edited by B.N.Fields, D.M.Knipe, P.M.Howley. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia-New York. 2001, 2006 (и последующие издания этой книги).

Сайты, содержащие современные данные по вирусологии:

www.cdc.gov, www.nih.gov, ictvonline.org, www.who.int/entity/ru, www.ncbi.nlm.nih.gov,
www.hepatitinfo.ru, www.virology.net

Согласовано:

Зав. отделом аспирантуры



Т.Ю. Болдырева

Программа утверждена на заседании

Ученого совета ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора

Протокол № 10 от «15» 08 2022 г.