

1. ВЪВЕДЕНИЕ

1.1. **Наименование на специалността** – „Вирусология”

1.2. **Продължителност на обучението** – 3 години

1.3. **Изисквано базово образование за допускане до обучение по специалността „Вирусология”** – допускат се лица с образователно-квалификационна степен „магистър” по „медицина” и лица с висше немедицинско образование на образователно-квалификационна степен „магистър” или „бакалавър” – биолози и микробиолози

1.4. Общи положения

Настоящата учебна програма за специализация по вирусология е предназначена за лекари, биолози и микробиолози

Подготовката на специализиращите се провежда по индивидуални учебни планове, съставени от ръководителя на специализацията.

Основните раздели, по които се провежда обучението са обща и специална вирусология и специални въпроси от някои помощни дисциплини.

Специализиращите се запознават с природата и свойствата на вирусите, хламидиите и рикетсиите, химичния състав, морфологията, ултраструктурата, биохимичната и антигенната им характеристика, особености на размножението и генетиката им и принципите на тяхната класификация и номенклатура. Те придобиват задълбочени знания за механизмите на вирусния инфекциозен процес, патогенезата, формите на проява на вирусните инфекции, специфичната профилактика и химиотерапия на вирусните заболявания, методите на лабораторно култивиране и диагностициране на причинителите.

По време на специализацията се предвижда изучаването на възлови теоретични и практически въпроси по други дисциплини, свързани с вирусологията: микробиология, епидемиология, инфекциозни болести, медицинска арахноентомология и зоология, в необходимия за вирусолога обем и съдържание.

Теоретичната и практическата подготовка се провежда от обучаващите институции, съгласно чл.7 от Наредба № 34/29.12.2006 г.

2. ДЕФИНИЦИЯ НА СПЕЦИАЛНОСТТА, КОМПЕТЕНЦИИ И УМЕНИЯ

Вирусология е специалност с преобладаваща клинично-диагностична насоченост, която осигурява необходимите познания и практически умения за изясняване на етиологията на заболяванията с вирусна генеза при хората, чрез използването на количествени и качествени методи. Тя се занимава с комплексното проучване на голям брой патогенни агенти – вируси, с характерни и строго специфични морфологични и генетични особености. Вирусите са способни само на вътреклетъчно размножаване, което основно ги отличава от останалите патогенни микроорганизми.

В Р България, Вирусология е застъпена както в извънболничната, така и в болничната помощ. Присъства в програмите за обучение в университетско образование. Представлява самостоятелна медицинска специалност в системата на здравеопазването на Р България и се придобива чрез следдипломна квалификация на завършилите медицина, биология и микробиология.

Завършилите специалността Вирусология придобиват компетенции и умения свързани с поставяне етиологичната диагноза на вирусните инфекции при хората, чрез усвояване на специфичните вирусологични методи на диагностика, както и методи използвани в други

медицински науки, специално адаптирани съобразно спецификата на вирусологична диагностика. Освен това се усвояват знания и умения свързани с проследяване хода на инфекциозният процес и ефекта от лечението на вирусните заболявания, както и оценка на ефективността на вирусните ваксини.

3. ЦЕЛ НА ОБУЧЕНИЕТО

Чрез изпълнението на програмата за специализация се цели да се изградят добре подготвени в теоретичен и практичен план специалисти, усвоили схемите на лабораторната вирусологична диагностика и са в състояние да участвуват активно в лечебния процес и профилактиката на инфекциозните заболявания в сътрудничество с други лечебно-диагностични звена.

4. ОБУЧЕНИЕ

4.1. Учебен план

№ по ред	НАИМЕНОВАНИЕ НА МОДУЛИТЕ	ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ
1	2	3
I	Теоретична част	
1.	Обща вирусология	24 седмици
2.	Специална вирусология	27 седмици
3.	Рикетсии и хламидии	6 седмици
II	Други дисциплини	
1.	Микробиология	4 седмици
2.	Епидемиология	4 седмици
3.	Инфекциозни болести	4 седмици
4.	Медицинска арахноентомология и зоология	2 седмици
III	Практическа част	
1.	Изисквания за набиране и транспортиране на материали от лица, съмнителни за вирусна инфекция	13 седмици
2.	Изисквания за безопасна работа във вирусологичната лаборатория.	13 седмици
3.	Усвояване на основните лабораторни модели и методи за изолация на вируси	13 седмици
4.	Усвояване на основните серологични реакции за диагностика на вирусни заболявания	13 седмици
5.	Основни методи за диагностика на хламидии и рикетсии	13 седмици

6.	Приложение на молекулярните методи във вирусологията	13 седмици
IV	Тематични курсове	7 седмици
	Общо	156 седмици /3 години/

4.2. Учебна програма

4.2.1. Теоретична част

ОБЩА ВИРУСОЛОГИЯ

4.2.1.1. История на вирусологията:

Предмет и място на вирусологията сред биологичните и медицински науки. Вирусологията като възлова наука за решаване на общобиологични проблеми. Историческо развитие на вирусологията в света и у нас. Задачи и роля на вирусологията в здравеопазването.

4.2.1.2. Природа и произход на вирусите:

Вироиди. Приони. Таксономия на вирусите.

4.2.1.3. Химична и физична характеристика на вируси, рикетсии и хламидии:

Химически състав: нуклеинови киселини, белтъци, въглехидрати, липиди и ензими. Размери, морфология и ултраструктура; спирален и кубичен тип на симетрия в устройството на вирусите.

4.2.1.4. Размножение на вирусите

Репродуктивен цикъл. Етапи на вирусното размножение: адсорбция, пенетрация, синтез на вирусите, формиране на вирионите, напускане на клетката. Транскрипция, транслация и репликация. Основни типове на комплекса “вирус-клетка”.

4.2.1.5. Вирусна генетика

Строеж на вирусния геном. Клониране на вирусни гени. Основни вирусни генетични взаимодействия / рекомбинация, реактивация, фенотипно смесване и др /

4.2.1.6. Вирусен инфекциозен процес

Механизъм на инфекциозния процес: проникване на вируса в организма, тъканна локализация, разпространение, излъчване. Вирусни заболявания на дихателната, гастроинтестиналната, пикочо-полова система и др. и тяхната патогенеза. Вирусно-клетъчно взаимодействие - трансформация, интеграция, персистентна инфекция. Видове вирусни инфекции. Прионни заболявания.

4.2.1.7. Противовирусен имунитет

Неспецифични фактори на противовирусния имунитет и тяхното значение. Специфични фактори. Вирусни антигени. Хуморален имунитет. Специфични клетъчни имунни фактори. Имунологичен толеранс, алергия, автоимунни процеси, имуносупресия. Регулация и контрол на имунния отговор.

4.2.1.8. Средства за борба с вирусните заболявания

Видове вирусни ваксини, приложение в практиката, перспективи. Специфични имуноглобулини и интерферон. Химиотерапия на вирусните болести, по-важни противовирусни препарати. Перспективи на вирусната химиотерапия.

4.2.1.9. Вирусологична лаборатория

Обзавеждане на диагностична лаборатория. Организация и режим на работа. Вземане, транспорт и съхранение на проби за вирусологично изследване. Съхранение на патогенни щамове. Текуща дезинфекция, унищожаване на инфекциозен материал. Мерки при вътрелaborаторни аварии. Laborаторна регистрация и документация. Нива на биологична защита.

4.2.1.10. Методи на морфологично изследване

Строеж и функция на клетката. Микроскопия на оцветени вириони и вътреклетъчни включвания при вируси, оцветяване на хламидии и рикетсии. Методи на имунофлуоресцентно изследване. Електронна микроскопия.

4.2.1.11. Молекулярна вирусология

Хибридомна и рекомбинантна ДНК технологии. Принципи и приложение във вирусологията. Молекулярни техники за откриване и анализ на вируси /хибридизационни и амплификационни/ .

СПЕЦИАЛНА ВИРУСОЛОГИЯ

4.2.1.12. Пикорна и калици вируси

Класификация и обща характеристика: строеж, химичен състав, антигенни и биологични свойства, подгрупи и престаиватели на човешки и животински пикорна вируси. Разпространение.

Ентеровируси: Полиомиелитни вируси, Коксаки А и В, ЕСНО, Риновируси. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имунитет. Епидемиология. Противоепидемични мерки, специфична профилактика. Норуолк вирус. Значение за човешката патология.

4.2.1.13. Реовируси

Реовируси. Ротавируси. Характеристика на групата: Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имунитет. Епидемиология. Противоепидемични мерки.

4.2.1.14. Тогавируси

Характеристика на групата: алфавируси (вирус Чикунгуња, вирус Синдбис и др.), вирус на рубеолата. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имунитет. Епидемиология и географско разпространение. Противоепидемични мерки, специфична профилактика.

4.2.1.15. **Флавивируси**

Характеристика на групата: Кърлежов енцефалит, Японски енцефалит, Жълта треска, Денга. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология и географско разпространение. Противоепидемични мерки, специфична профилактика.

4.2.1.16. **Корона вируси**

Характеристика на групата: човешки корона вируси. SARS-коронавирус/CoV/. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мерки. Специфична профилактика и терапия.

4.2.1.17. **Аренавируси**

Характеристика на групата: Лимфоцитарен хориоменингит. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мероприятия.

4.2.1.18. **Бунявируси**

Характеристика на групата: Кримска хеморагична треска (КХТ), Папатачиева треска. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мерки, специфична профилактика.

4.2.1.19. **Ретровируси**

Характеристика на групата: Синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН). Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мерки, специфична профилактика и химиотерапия.

4.2.1.20. **Рабдо и фило вируси**

Характеристика на групата: везикуларен стоматит, бяс. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Методи на лабораторно култивиране. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мерки, специфична профилактика.

4.2.1.21. **Ортомиксовируси**

Характеристика на групата: човешки грипни вируси тип А, В и С. Класификация на грипните вируси от тип А. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Механизми за възникване на пандемичните грипни вируси. Патогенни за човека птичи грипни вируси. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мерки, специфична профилактика и терапия.

4.2.1.22. **Парамиксовируси**

Характеристика на групата: парагрипни вируси, паротитен вирус, морбилен вирус, респираторно-синцитиален вирус. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и

биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мерки, специфична профилактика и терапия.

4.2.1.23. Парво и папова вируси

Характеристика на групата: човешки папиломен и полиомен вирус. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Методи на лабораторно култивиране. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Лабораторна диагностика.

4.2.1.24. Аденовируси

Характеристика на групата: човешки и животински аденовируси. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мерки, специфична профилактика .

4.2.1.25. Хепатитни вируси

Ентерално предавани хепатитни вируси: хепатитен А вирус / HAV/, хепатитен Е вирус /HEV/. Парентерално предавани хепатитни вируси: хепатитен В вирус /HBV/, хепатитен D вирус /HDV/, хепатитен С вирус /HCV/. Класификация. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства . Клинични форми на инфекцията. Имуניתет и специфична профилактика. Епидемиология и противоепидемични мерки .

4.2.1.26. Херпесни вируси

Характеристика на групата: вирус херпес симплекс 1 и 2 тип, варицела зостер, цитомегаловирус, Епщайн-Бар вирус, човешки херпесен вирус -6. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мерки, специфична профилактика и терапия.

4.2.1.27. Поксвируси

Характеристика на групата: вирус на вариолата, ваксиния вирус. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мерки, специфична профилактика.

4.2.1.28. Хламидии и рикетсии

Характеристика на групата: хламидия пситация и хламидия трахоматис; група на петнистия тиф, група на кърлежови петнисти трески, група тромбидоксенос и коксиела Бърнети. Морфология и строеж, физико-химични, антигенни и биологични свойства. Патогенност за човека, клинични форми на инфекцията пситакоза-орнитоза. Имуניתет. Епидемиология. Противоепидемични мерки, специфична профилактика и терапия.

ДРУГИ ДИСЦИПЛИНИ

4.2.1.29. **Микробиология**

4.2.1.29.1. Морфология на бактериалната клетка

4.2.1.29.2 Физиология на бактериите - хранене, метаболизъм, размножение и отмиране.

Химичен състав. Култивиране на бактериите - хранителни среди, изолиране и идентификация на бактериите.

4.2.1.29.3. Бактериална генетика. Бактериални плазмиди. Рестриктивни ензими

4.2.1.29.4. Антимикробна химиотерапия. Лабораторни методи за определяне чувствителността на бактериите към антимикробни средства.

4.2.1.29.5. Имунопрофилактика и имунотерапия на бактериалните инфекции.

4.2.1.29.6. Основни свойства и микробиологична диагностика на стафилококус, стрептококус, ентеробактерия, псевдомонас и кампилобактер.

4.2.1 30. **Епидемиология**

Обща епидемиология

4.2.1.30.1. Епидемичен процес:

Инфекциозен епидемичен процес, взаимна връзка и проявления. Звена на епидемиологичния процес: източник на инфекцията, механизми на предаване, възприемчиво население. Движещи сили на епидемичния процес. Влияние на социалните условия и географската среда. Учение за природната огнищност - особености при вирусните инфекции.

4.2.1.30.2. Дезинфекция, дезинсекция и дератизация-видове, методи, средства.

4.2.1.30.3. Същност и задачи на епидемичния контрол у нас.

Специална епидемиология

4.2.1.30.4. Епидемиология на ентеровирусните инфекции, грип и ОРЗ, морбили, паротит и рубеола, вирусните хепатити, хеморагичните трески, вирусните енцефалити, СПИН.

4.2.1.31. **Медицинска арахноентомология и зоология**

Основни въпроси от биологията, екологията и систематиката на:

4.2.1.31.1.1. Кърлежи, иксодес, гамазоиде, тромбидиде. Роля и значение като природни резервоари и преносвачи на вируси и рикетсии.

4.2.1.31.2. Въшки, бълхи, флеботоми и комари. Роля и значение като резервоари и преносители на инфекции.

4.2.1.31.3. Мишевидни гризачи като зоогенни преносители и резервоари на вирусни инфекции.

4.2.1.32. **Инфекциозни болести**

Клиника и лечение на вирусните заболявания.

4.2.1.32.1. Грип, ОРЗ, морбили, паротит и рубеола. Ентеровируси (полио, Коксаки и ЕСНО). Хеморагични трески. Вирусни хепатити. Херпесни заболявания. Вирусни енцефалити. СПИН. Хламидиози и рикетсиози.

4.2.1.32.2. Серумна болест - профилактика и лечение, серумен шок.

4.2.1.32.3. Постваксинални усложнения - профилактика и лечение.

4.2.2. **Практическа част**

Списък на задължителните изследвания, които специализантът трябва да извърши и овладее:

4.2.2.1. **Култивиране на вируси, рикетсии и хламидии в лабораторни животни**

Видове лабораторни животни, подбор на подопитни животни според видовата и възрастова възприемчивост към агента с различен тъканен тропизъм. Обработка на проби за заразяване. Методи на заразяване, тестове и форми на експериментална инфекция. Режимы на работа със заразени лабораторни животни.

4.2.2.2. **Култивиране на вируси, рикетсии и хламидии в кокоши ембриони**

Кокошият ембрион като биологична система, анатомичен строеж. Инкубиране. Обработка на проби за изследване и методи на заразяване, срокове и температурен режим за култивиране на различни видове антигени. Вземане на материал от заразените ембриони.

4.2.2.3. **Култивиране на вируси, рикетсии и хламидии в клетъчни култури**

Видове клетъчни култури: първични, диплоидни култури и клетъчни линии. Особености на клетъчния растеж и клетъчната организация при различните видове култури.

Приготвяне на първични монослойни култури: трипсинизация на различни видове тъкани, култивиране, отчитане на клетъчния растеж. Получаване на пасажни култури и стабилни линии.

Обработка на проби за заразяване, методи на култивиране, откриване на агента в заразени клетъчни култури - отчитане на цитопатичния ефект. Плаков метод на култивиране.

4.2.2.4. **Титриране на вируси, рикетсии и хламидии**

Методи за определяне на инфекциозния титър в лабораторни животни, кокоши ембриони и клетъчни култури. Определяне на ЛД-50, ЕИД-50, ТЦД-50, ПФЕ. Титриране на хемаглутинационна и хемадсорбционна активност.

4.2.2.5. **Серологични реакции във Вирусологията**

Реакция аглутинация, реакция задръжка на хемаглутинацията, реакция пасивна хемаглутинация, реакция за задръжка на хемадсорбцията, реакция за свързване на комплемента, вируснеутрализираща реакция, реакция преципитация в гел, имуноензимен метод / ELISA/.

4.2.2.6. **Молекулярно-биологични методи за вирусологична диагностика**
 Молекулярни методи за откриване и анализ на вируси - хибридизационни и амплификационни .

ТЕМАТИЧНИ КУРСОВЕ ЗА СПЕЦИАЛИЗИРАЩЕТЕ

НАИМЕНОВАНИЕ	СРОК
1. Лабораторна диагностика на вирусните инфекции	5 дни
2. Етиология и диагностика на вирусните хепатити	3 дни
3. Култивиране на вируси, рикетсии и хламидии в лабораторни условия	10 дни
4. Специфична профилактика и терапия на вирусните заболявания	5 дни
5. Молекулярни методи за вирусна диагностика	5 дни
6. Интерпретация на вирусологичните параметри при мониториране лечението на HIV/СПИН	5 дни
Общо	33 дни

4.3. Задължителни колоквиуми

По време на обучението специализиращите полагат следните колоквиуми:

№ по ред	Тема	Полага се през:
1.	Природа, свойства и класификация на вирусите;	1-ва год.
2.	Вирусен инфекциозен процес, противовирусен имунитет, химиотерапия и специфична профилактика на вирусните инфекции	1-ва год.
3.	Култивиране на вируси в различни биологични модели, титриране на вируси, рикетсии и хламидии, серологични реакции във вирусологията	2-ра год.
4.	Етиология и диагностика на пикорна-, ортомиксо-, парамиксо-, арена-, тога-, флави-, буня-, рабдо- вируси;	2-ра год.
5.	Етиология и диагностика на адено-, херпесни-, покс-, хепатитни- и ретро- (СПИН) вируси;	3-та год.
6.	Етиология и диагностика на хламидии и рикетсии	3-та год.

5. КОНСПЕКТ ЗА ДЪРЖАВЕН ИЗПИТ ЗА СПЕЦИАЛНОСТ ВИРУСОЛОГИЯ

I. Обща част

1. Вируси - природа и основни свойства. Вироиди, вирусоиди и приони.
2. Класификация на вирусите.
3. Особенности в структурата и химическия състав на вирусите.
4. Етапи на вирусното размножение.
5. Взаимодействия между вирусите: рекомбинация, реактивация, интерференция, фенотипно смесване, супресия.
6. Взаимодействие между вируси и гостоприемник на ниво клетка и на ниво макроорганизъм. Вирусни инфекции и вирусни заболявания.
7. Основни лабораторни модели във вирусологията: клетъчни култури /видове/, кокоши ембриони и опитни животни.
8. Съвременна лабораторна диагностика чрез изолация и типизиране на вируси, морфологични, серологични и генно-инженерни методи за диагностика.
9. Особенности на противовирусния имунитет - неспецифични и специфични механизми.
10. Имунопрофилактика и терапия. Вирусни ваксини - видове /предимства и недостатъци/, имуноглобулини - видове - начин на приложение. Интерферони.
11. Вирусна химиотерапия. Принципи. Видове вирусни инхибитори - механизъм на действие. Приложение в практиката.

II. Специална част

12. Пикорнавируси. Обща характеристика, класификация, морфология и химичен състав, размножение, патогенеза и основни заболявания, профилактика и лечение.
13. Тогавируси
14. Флавивируси.
14. Буня и аренавируси.
15. Корона и калици вируси.
16. Реовируси. Човешки рота вируси
17. Рабдовируси
18. Ортомиксовируси.
19. Парамиксовируси.
20. Ретровируси. Вируси на човешкия придобит имунодефицит.
21. Човешки полиомни вируси
22. Човешки папиломни вируси
23. Човешки хепадна вирус. Хепатитни вируси.
24. Аденовируси.
25. Херпесни вируси.
26. Покс вируси.
27. Хламидии и рикетсии.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНА ЛИТЕРАТУРА

I. ОСНОВНА ЛИТЕРАТУРА

1. Вирусология. П. Андонов. Издателство наука и изкуство, София, 1988г.
2. Микробиология. Учебник за студенти по медицина под редакцията на проф. Ю. Тягуненко и проф. С. Дундаров. Медицина и физкултура, София, 1993г.
3. Микробиология за студенти под редакцията на Г. Митов, Медицина и физкултура, София, 1997г.
4. Общая и частная вирусология. В. Жданов, С. Гайдамович и кол. Москва-Медицина, 1982г.
5. Руководство по медицинской микробиологии; Э. Джавец, Э. Эйдельберг, Медицина, Москва, 1982г.
6. Дундаров, С., Н. Нейкова. Специфична химиотерапия на вирусните заболявания ЦНИМЗ-София, 1990г.
7. Рангелова, С. Противовирусен имунитет. София, 1985.
8. Димитров, Д. Молекулярна вирусология. Университетско издателство "Климент Охридски", София, 1991г.
9. Общая вирусология. С. Лурия и кол. Москва, Мир, 1981г.
10. Вирусология-три тома. Под редакцией Б. Филдса, Д. Найпа. Москва, Мир 1989г.
11. Имунология . Под редакцията на проф. д-р Б. Петрунов. НЦЗПБ, София 1994г.
12. Лабораторная диагностика вирусных и рикетсиозных заболеваний. Э. Леннета и Н. Шмидт. Москва, Медицина, 1974г.
13. Медицинска микробиология и техника на микробиологичните изследвания. Под редакцията на Ю. Тягуненко, Медицина и физкултура, София, 1987г.
14. Клинична вирусология. Под редакцията на С. Дундаров, София, 2006 г.

II. ДОПЪЛНИТЕЛНА ЛИТЕРАТУРА

15. Fields Virology/Editors-in-Chief David M. Knipe and Peter M. Howley, Lippincott Williams and Wilkins, 2001
16. Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections, Eds. Edwin H. Lennette, David A. Lennette, Evelyne T. Lennette, American Public Health Assotiation, 2002
17. Clinical Virology. Ed. D. Richman, Churhil Livingstone Inc., 1997
18. HIV reproduction and impact on therapy. Eds. Brendan Larder et al. Giliad, USA, 2002.
19. Cann, A.J. Principles of Molecular Virology .Third edition, UK, 2001.