

**Министерство здравоохранения РФ
НИИ физико-химической медицины**

**Программа кандидатского минимума
по специальности 03.00.02 – Биофизика
(биологические и медицинские науки)**

30 июня 2000 г.

Составители:

Зав.кафедрой биофизики медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета МЗ РФ, академик РАМН Ю.А.Владимиров,
Зав.лабораторией НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, член-корреспондент РАМН Г.Е.Добрецов

Введение.

Предмет биофизики, основные разделы биофизики. История развития биофизики. Взаимоотношения биофизики с другими биологическими дисциплинами. Биофизика и медицина.

Ядерная и квантовая биофизика

Элементарные частицы. Атомное ядро. Радиоактивность и ее применение в медицине

Номенклатура и основные свойства элементарных частиц. Принципы регистрации частиц. Основы теории атомного ядра.

Источники элементарных частиц (радиоактивные материалы; реакторы и ускорители частиц). Энергия частиц. Процессы, происходящие при поглощении тканями радиоактивных излучений; глубина проникновения частиц в ткани; поглощенная доза; дозиметрия. Физические принципы использования потоков элементарных частиц в клинической диагностике для исследования метаболических процессов, обнаружения очагов воспаления и опухолей по накоплению радиоактивно меченных веществ в тканях; диагностическое применение синхротрона и других ускорителей. Облучение нейтронами и другими частицами для разрушения опухолей.

Экологические проблемы влияния радиации на организм и методы защиты организма от радиации.

Волновые свойства частиц. Физика атома. Образование молекул

Волновые свойства частиц. Принципы их использования в электронной микроскопии биологических макромолекул, клеток и тканей.

Модель атома Шредингера. Периодическая система элементов. Образование молекул. Электронная структура наиболее важных простых биологических молекул.

Переходы между энергетическими уровнями в молекуле. Поглощение и излучение энергии молекулами.

Свободные радикалы. Источники их появления в организме. Свойства свободных радикалов. Свободнорадикальные реакции, вызванные электрохимическим окислением, и его применение в медицине.

Взаимодействие молекул с электромагнитным излучением

Взаимодействие молекул с рентгеновским излучением. Источники рентгеновского излучения (рентгеновские трубки, синхротроны). Физические принципы диагностического и лечебного применения рентгеновского излучения. Рентгеновские томографы, принципы формирования объемного изображения тканей и органов.

Взаимодействие молекул с ультрафиолетовым и оптическим излучением. Лазеры как источники света: принцип действия, непрерывный и импульсный режимы, длительность импульсов; интенсивность и монохроматичность излучения. Основные области применения лазеров в медицине.

Рассеяние света биологическими средами, связь с размерами частиц и длиной волны света. Турбидиметрия и нефелометрия; корреляционная нефелометрия; применение в лабораторном анализе. Поглощение света и абсорбционная спектрофотометрия. Основные количественные показатели, характеризующие поглощение. Закон Бугера-Ламберта-Бера. Нелинейные эффекты при поглощении больших потоков света: «обесцвечивание» образца, сложение энергий двух квантов, удвоение частоты и двухфотонное возбуждение. Спектры поглощения важнейших биологических молекул. Взаимодействие молекул с поляризованным светом. Дисперсия оптического вращения и круговой дихроизм биологических молекул.

Процессы, происходящие в возбужденной молекуле после поглощения света. Излучательные и безызлучательные переходы в основное состояние. Переходы в триплетное состояние. Излучение света возбужденными молекулами: фотолюминесценция, хемилюминесценция и фосфоресценция.

Колебания атомов в молекулах. Поглощение инфракрасного излучения молекулами, комбинационное рассеяние света, ИК и рамановская спектроскопия и их применение в клинической диагностике. Неинвазивное определение сахара и липидов в крови при диабете и атеросклерозе.

Радиоспектроскопия. Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР): физический принцип; биологически важные молекулы, дающие сигнал ЭПР; примеры спектров ЭПР; спиновые метки, зонды и ловушки. Возможности применения ЭПР в медицине. Ядерный магнитный резонанс (ЯМР): физический принцип; атомные ядра, дающие сигнал ЯМР; химический сдвиг, время спин-спиновой и спин-решеточной релаксации. Применение ЯМР в диагностике. Состояние воды в различных органах и тканях, его влияние на сигналы ЯМР, принципы диагностики методом ЯМР-томографии.

Фотобиофизика

Введение

Основные фотобиологические процессы, их краткая характеристика.

Основные стадии фотобиологического процесса. Принципы изучения первичных (фотофизических) стадий.

Взаимодействие фотонов с биологически важными соединениями

Поглощение и пропускание монохроматического света растворами. Почему спектры поглощения растворов – это широкие полосы, а не узкие линии. Спектры поглощения и химическая структура биологически-важных соединений. Спектрофотометры. Качественный и количественный спектрофотометрический анализ. Дифференциальная (разностная) спектрофотометрия. Искажения спектров в биологических объектах. Влияние рассеяния света образцом. Эффект «сита». Оптические системы оптоволоконных эндоскопов.

Фотолюминесценция биологических систем

Фотолюминесценция биологических молекул и альтернативные пути растраты энергии возбуждения. Основные параметры люминесценции: спектры поглощения, возбуждения и излучения, квантовый выход излучения, время жизни возбужденного состояния молекулы, поляризация люминесценции. Примеры биологически важных флуоресцирующих молекул.

Законы люминесценции и их физический смысл (закон Стокса, правило Каши, правило Левшина, закон Вавилова). Связь интенсивности люминесценции с концентрацией вещества. Люминесцентный анализ. Приборы для регистрации люминесценции. Оптические микроскопы (включая фазовый контраст, люминесцентную и конфокальную микроскопию). Причины высокой чувствительности флуоресцентных методов обнаружения молекул. Применение флуоресценции в лабораторной диагностике.

Безызлучательный перенос энергии электронного возбуждения между молекулами: механизм и возможности применения.

Флуоресцентные метки и зонды. Возможности их применение при изучении белков, нуклеиновых кислот и мембранных структур клетки.

Фосфоресценция в биологических системах.

Хемилюминесценция

Количественные характеристики хемилюминесценции. Генерация хемилюминесценции свободными радикалами. Хемилюминесценция при перекисном окислении липидов, природа перекисных свободных радикалов. Хемилюминесценция при активации фагоцитов: реакции, приводящие к генерации активных форм кислорода и свободных радикалов, спектр свечения. Использование хемилюминесцентных методов в биологии и медицине.

Биофизические стадии фотобиологических процессов

Основные фотобиологические процессы. Основные стадии фотобиологического процесса. Фотохимический спектр действия. Спектры действия фотопревращений биомолекул. Изменение свойств молекул в электронно-возбужденном состоянии. Комплексы с переносом заряда.

Методы изучения первичных фотопродуктов. Фотохимические реакции молекул при их возбуждении ультрафиолетовым светом. Основные фотопревращения ароматических групп в белках и нуклеиновых кислотах; индукция ультрафиолетовым излучением реакций перекисного окисления ненасыщенных липидов. Различные диапазоны биологически активного ультрафиолетового излучения.

Использование фотохимических реакций в лечебных целях. Фотодинамическая терапия дерматозов. Роль синглетного кислорода. Механизм фотодинамического уничтожения опухолевых клеток с помощью порфиринов и других сенсibilизаторов.

Характеристики солнечного ультрафиолетового излучения за пределами атмосферы и на поверхности Земли. Спектр пропускания солнечного излучения кислородом и озоном атмосферы Земли. Изменение ультрафиолетового излучения в результате истощения озонового слоя Земли. Антираhitический эффект при облучении кожи ультрафиолетовым излучением, роль витамина D3. Вредные последствия избыточного освещения (нарушения зрения, миелома и др.).

Применение лазеров в медицине. Лазерная хирургия, лазерная терапия, фотодинамическая терапия. Основные механизмы терапевтического действия лазерного излучения: фотосенсибилизированная активация клеток, фотореактивация ферментов, фотодиссоциация комплексов монооксида азота. Лазеры как инструмент медико-биологических исследований.

Биологическая термодинамика

Понятие свободной энергии, энтальпии и энтропии. Первое и второе начала термодинамики. Источники тепла в организме, теплообмен организма. Нормы питания с позиций термодинамики.

Распределение молекул газов по скоростям и энергиям (распределение Максвелла). Термодинамические свойства газов. Молекулы газа в поле внешних сил, распределение Больцмана. Медицинские барокамеры.

Термодинамические свойства растворов. Фазы, фазовое состояние жидкостей, кооперативные фазовые переходы. Осмотические свойства растворов, осмотическое равновесие в организме и его роль в возникновении отека, способы поддержания осмотического равновесия и его учет при переливании крови и создании кровезаменителей.

Принципы неравновесной термодинамики организма.

Взаимодействие молекул в биологических системах

Броуновское движение молекул. Вязкость жидких сред. Поступательная и вращательная диффузия молекул, коэффициенты диффузии и время вращательной корреляции молекул, их измерение флуоресцентными и спиновыми зондами. Диффузионные потоки молекул. Уравнения диффузии Фика. Удаление токсических веществ из крови с помощью гемодиализа («искусственная почка»). Движение частиц в жидкости под действием внешней силы, седиментационные методы и их применение для анализа и препаративного разделения биологических макромолекул и клеток.

Взаимодействие между молекулами. Потенциал Леннард-Джонса. Сдвиги электронной плотности внутри молекулы, возникновение дипольных моментов. Диполь-дипольные взаимодействия (ориентационное, индукционное и дисперсионное). Водородная связь. Специфика взаимодействия молекул в водной среде, модели структуры жидкой воды. Гидрофобные взаимодействия.

Перенос электрона и протона между молекулами. Ионизация молекул. Взаимодействие ионов в водных растворах, теория Гуи-Чепмана. Поверхностный заряд молекул, клеток и тканей. Метод электрофоретического разделения молекул и клеток и его применение в клиническом лабораторном анализе.

Кинетика межмолекулярных взаимодействий. Свободная энергия взаимодействия, пороговая энергия и скорость реакции. Теория абсолютных скоростей реакций.

Примеры нековалентного взаимодействия между молекулами: белки, связывающие ионы металлов (ферритин, церрулоплазмин); гемоглобин как переносчик кислорода; альбумин крови как переносчик жирных кислот и токсических метаболитов; белки крови-переносчики гормонов; комплексы антиген-антитело.

Адсорбция. Физические основы хроматографии средства. Эфферентная медицина: методы удаления токсических молекул из организма посредством гемосорбции, плазмосорбции, энтеросорбции.

Физическая структура биологических макромолекул и надмолекулярных систем

Введение

Биологические полимеры: белки, нуклеиновые кислоты, полиуглеводы. Молекулярная масса биополимеров. Методы исследования размеров и формы биологических макромолекул: седиментация, вискозиметрия, гельфильтрация, гельэлектрофорез, корреляционная

нефелометрия, малоугловое рассеяние нейтронов и рентгеновского излучения, электронная микроскопия.

Силы, формирующие вторичную, третичную и четвертичную структуру биологических макромолекул и приводящие к образованию молекулярных ансамблей и надмолекулярных систем. Роль особой структуры воды в формировании пространственной конфигурации макромолекул.

Физическая структура белков

Методы исследования пространственной структуры белков. ИК-спектроскопия и комбинационное рассеяние света для определения степени участия пептидных групп в образовании водородных связей. Круговой дихроизм и возможность определения типов вторичной структуры белка. Рентгеноструктурный анализ глобулярных белков (уравнение Брегга-Вульфа, «обратная» кристаллическая решетка, тяжелые атомы и изоморфное замещение). Дейтерообмен и определение доли белка, скрытой внутри глобулы.

Типы вторичной структуры белков. Принципы формирования третичной структуры белка по Бреслеру и Талмуду, форма белковой глобулы по Фишеру. Глобулярные и фибриллярные белки, примеры. Конформационная энергия. Анализ и предсказание вторичной и третичной структуры белка по первичной. Стадии самосборки белковых молекул по Птицину. Компьютерное моделирование пространственной структуры белковых молекул. Формирование четвертичной структуры из белковых субъединиц. Примеры пространственной структуры белков (гемоглобин).

Конформационные переходы в белковых молекулах, их исследование методом дифференциальной сканирующей калориметрии. Кооперативный характер конформационных переходов. Денатурация белков. Участие клеточных белков (шаперонов) в укладке вторичной и третичной структуры полипептидной цепи. Механизмы репарации структуры денатурированных белков в клетке.

Актомиозиновые комплексы, их конформационные превращения в присутствии ионов кальция, молекулярный механизм сокращения мышечного волокна.

Физическая структура ДНК, РНК и их комплексов с белками

Вторичная структура ДНК и рибонуклеиновых кислот. Комплементарность оснований и типы пар оснований. Силы, приводящие к образованию стопок оснований. Одно- и двухцепочечные конформации нуклеиновых кислот и равновесие между ними. Плавление двойной спирали ДНК и ее ренатурация при действии температуры, рН и ионной силы. Физические основы полимеразной цепной реакции, применяемой в клинической диагностике.

Комплексы нуклеиновых кислот с белками (нуклеопротеины). Характер взаимодействия ядерных белков с молекулой ДНК; пространственная организация комплексов белок-ДНК в хроматине клеточного ядра. Пространственная структура рибосом.

Липидные надмолекулярные системы

Физико-химические свойства липидов, участвующих в формировании липопротеинов и биомембран. Свойства фосфолипидных монослоев; влияние на эти свойства жирнокислотного состава фосфолипидов, присутствия холестерина, температуры, рН и ионной силы среды. Модельные бислойные липидные мембраны: липосомы и плоские бимолекулярные липидные мембраны (БЛМ).

Методы изучения физических свойств и состояния липидов в бислое: рассеяние рентгеновских лучей, ЯМР, методы спиновых и флуоресцентных зондов, дифференциальная сканирующая микрокалориметрия, лазерная спектроскопия комбинационного рассеяния.

Фазовые переходы в фосфолипидном бислое. Понятие о кооперативной единице. Зависимость температуры фазового перехода от химической структуры цепей жирных кислот и характеристических групп фосфолипидов, от содержания холестерина. Разделение фаз. Латеральная и трансмембранная диффузия молекул в липидных бислоях.

Комплексы белков с липидами

Липопротеины. Виды липопротеинов крови; физическая структура частицы; молекулы, образующие гидрофобное ядро и полярную оболочку. Дискообразные и сферические частицы. Роль липопротеинов в переносе липидов, развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Биологические мембраны. История изучения строения биологических мембран: модели Давсона-Даниэлли и Робертсона, мозаичная модель Грина, жидкостно-мозаичная модель мембраны. Современные представления о структуре мембран. Липидный бислой, интегральные и периферические белки. Участие цитоскелета в формировании пространственной структуры мембран (на примере эритроцита).

Особенности строения различных биомембран, связь их структурной организации с выполняемой функцией. Молекулярная структура мембран миелиновых оболочек нервных волокон: сопоставление данных электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа. Особенности молекулярной организации мембран эритроцитов и цитоплазматических мембран других клеток. Особенности строения внутриклеточных мембран (ядерная, митохондриальная, эндоплазматический ретикулум, саркоплазматический ретикулум).

Биофизика клетки

Введение

Общая структурная организация клетки (мембранные системы, ядро, цитоскелет). Сократительные системы клетки. Основные физические характеристики клетки и некоторые методы их изучения: размер (микроскопия, седиментация); форма (микроскопия); объем (проточная коултеровская кондуктометрия); заряд поверхности клетки (электрофорез, заряженные зонды); состояние внутриклеточной свободной и структурированной воды (ЯМР).

Методы разделения клеток: седиментация и ее применение для выделения клеток и замещения плазмы или клеточной массы, лечебный цитаферез; проточные флуоресцентные сортировщики клеток.

Транспорт веществ через биологические мембраны

Мембранные системы, используемые при изучении переноса веществ: клетки, субклеточные структуры, липосомы, бимолекулярные липидные мембраны.

Методы исследования переноса веществ через биологические мембраны (измерение ионных токов, флуоресцентно и радиоактивно меченные молекулы).

Поток и плотность потока молекул. Основные виды переноса веществ через мембрану: пассивная диффузия, облегченная диффузия и активный транспорт; примеры. Уравнения диффузии ионов через мембрану. Понятие проницаемости. Связь между физическими свойствами молекулы (заряд и растворимость в липидах) и величиной проницаемости. Проницаемость мембран для воды. Осмотическое равновесие на мембранах.

Транспорт веществ через мембраны путем облегченной диффузии. Переносчики веществ и ионов. Поры в биомембранах, методы оценки

эффективного размера пор. Динамические поры и механизм их формирования.

Проникновение заряженных молекул через мембрану при наличии трансмембранного электрического поля. Основное уравнение Нернста-Планка для электродиффузии. Решение уравнения электродиффузии в приближении постоянного поля. Связь уравнения Гольдмана для потока с законами Фика и Ома.

Работа активных переносчиков ионов в мембране. Транспортные АТФазы. Строение и схема работы натрий-калиевой и кальциевой АТФаз.

Ионные каналы биологических мембран. Основные характеристики каналов; проницаемость и селективность. Регуляция проницаемости. Потенциал-зависимые каналы. Воротные токи. Кальций-зависимые каналы. Регуляторная роль внутриклеточных ионов кальция. Примеры нарушения переноса ионов как одной из основных причин нарушений функции клетки и ее гибели. Примеры действия лекарственных веществ на ионные каналы. Способы восстановления нормальных градиентов концентрации ионов, применяемые в клинической медицине.

Перенос ионов в саркоплазматическом ретикулуме как элемент молекулярного механизма сокращения мышечной клетки. Транспорт неорганических ионов через стенки мочевого пузыря и почечных канальцев; связь транспорта воды с движением других веществ; осмотическое сжатие и набухание клеток; механизм выведения веществ почками.

Мембранные потенциалы

Трансмембранные электрические поля и их роль в функционировании клеток. Измерение трансмембранных электрических потенциалов с помощью микроэлектродов и заряженных флуоресцентных зондов. Метод пэтч-клямп.

Механизм генерации потенциалов на мембране. Неравновесные концентрации ионов снаружи и внутри клетки как причина мембранного потенциала. Равновесный потенциал Нернста. Доннановский электрический потенциал. Стационарный потенциал, уравнение Ходжкина-Гольдмана. Вклад электрогенной помпы в генерацию потенциала покоя.

Механизм возникновения потенциала действия. Биофизический механизм генерации потенциала действия. Изменения потоков ионов при развитии потенциала действия, воротные токи, роль ионов кальция. Селективность ионных каналов, регуляция их работы с помощью биологически активных соединений. Примеры фармакологических препаратов для блокирования ионных каналов.

Распространение потенциала по нервному волокну. Кабельные свойства нервных волокон. Скорость проведения нервного импульса; телеграфное уравнение. Особенности проведения нервного импульса в миелинизированных нервных волокнах. Миелиновые болезни.

Проведение нервного импульса через синапсы. Электрические и химические синапсы. Ионная проницаемость синаптических мембран и природа синаптического потенциала. Блокаторы синаптической передачи и их применение в фармакологии.

Биофизические основы биоэнергетики. Основные функциональные состояния митохондрий, методы их изучения. Механизмы аккумуляции энергии в митохондриях и хемиосмотическая теория окислительного фосфорилирования: основные постулаты Митчелла и их экспериментальные доказательства. Сопряжение трансмембранного переноса различных молекул в митохондриях. Биофизический механизм действия разобщителей окислительного фосфорилирования.

Клеточные рецепторы

Основные виды рецепторов клеточных мембран и их роль в регуляции функций клетки. Основные элементы структуры рецепторов. Роль аденилатциклазы и ионов кальция в функционировании рецепторов.

Ацетилхолиновый рецептор. Молекулярная организация и механизм действия холинорецептора. Физико-химическая модель взаимодействия ацетилхолина и его аналогов с рецептором и изменения проницаемости мембраны для ионов. Механизмы десенситизации. Принципы действия фармакологических препаратов-блокаторов холинорецептора.

Биофизические механизмы функционирования хеморецепторов. Обонятельный рецептор.

Биофизика органов чувств

Биофизика зрения

Природа прозрачности роговицы и хрусталика. Механизм светорассеяния в хрусталике при катаракте. Циркуляция водянистой влаги и биофизические аспекты роста внутриглазного давления (глаукома).

Типы зрительных клеток, спектры поглощения их пигментов. Поглощение света, механизм и кинетические характеристики фотоизомеризации родопсина и последующих изменений ионной проницаемости. Чувствительность фоторецепторной клетки к свету. Принципы преобразования светового сигнала в электрический.

Биофизика слуха

Физическая природа звука. Частотная зависимость чувствительности уха. Механические свойства барабанной перепонки и базилярной мембраны улитки. Методы исследования колебаний базилярной мембраны. Рецепция колебаний базилярной мембраны волосковыми клетками. Механизм распознавания чистых тонов. Клиническая аудиометрия.

Биомеханика

Механические свойства тканей и органов

Механические свойства костей и мягких тканей. Упругие и пластические деформации тканей и органов; силы, противодействующие деформации. Модуль упругости. Релаксация напряжения и ползучесть при деформации тканей; гистерезис механических характеристик тканей.

Биомеханика подвижности

Молекулярная организация сократительного аппарата мышечного волокна. Скольжение тонких и толстых нитей относительно друг друга при сокращении мышечного волокна. Общие закономерности работы поперечных мостиков саркомера. Зависимость общей мощности, скорости изотонического сокращения и механической работы мышцы от нагрузки. Теплопродукция при укорочении исчерпанных мышц. Приборы для контроля физической выносливости (VELOЭРГОМЕТР, ТРЕДМИЛ).

Биомеханика дыхания

Механические явления в легких. Роль сурфактанта в изменении поверхностного натяжения в альвеолах. Вклад упругих сил и поверхностного натяжения в работу выдоха. Механическая

нестабильность альвеол. Роль дефицита сурфактанта в возникновении дыхательной недостаточности новорожденных и при отеке легких.

Взаимодействие тканей с акустическими волнами

Распространение акустических волн в тканях, скорость звуковых волн и ее связь со свойствами ткани. Фонокардиография. Физические принципы ультразвуковой диагностики. Эффект Доплера и наблюдение за движением сердца и крови.

Ультразвуковая терапия, неинвазивное разрушение камней ультразвуковыми литотрипторами.

Экологические шумы и вредное действие вибрации на организм.

Движение крови (гемодинамика)

Движение жидкостей. Относительный сдвиг слоев; пристеночные эффекты; Ньютоновские жидкости; возникновение турбулентности. Линейная и объемная скорость кровотока. Систолический и минутный объем крови как показатели производительности работы сердца. Смещение тела при выбросе крови из сердца, баллистокордиограмма. Линейная скорость течения крови в различных участках кровеносного сосуда, пульсовая волна. Методы измерения скорости движения крови, ультразвуковой способ определения скорости движения клеток в крови.

Вклад клеток и плазмы в вязкость крови. Агрегация (межклеточные взаимодействия) эритроцитов и ее влияние на гемодинамику. Вискозиметрия, оптические и электрические методы исследования текучести крови, межклеточных взаимодействий и агрегатного состояния крови. Лечебное действие гемодилуции.

Размеры сосудов и связь размеров с сопротивлением движению крови. Особенности движения крови в капиллярах, деформация эритроцитов. Общее сопротивление системы сосудов, соединенных последовательно или параллельно, формула гемодинамического периферического сопротивления. Градиент скорости течения крови в различных участках кровеносной системы и его значение в развитии патологических состояний. Гемодинамические следствия стеноза и атеросклероза сосудов, гипоксия тканей. Роль изменения производительности сердца и гемодинамического периферического сопротивления в развитии различных видов гипертензии. Особенности гемодинамики при сердечной недостаточности.

Принцип действия аппаратов искусственного кровообращения.

Перенос веществ в тканях и органах

Перенос кислорода в организме. Диффузия кислорода из воздуха через альвеолярную мембрану в кровь и через мембрану эритроцита к гемоглобину. Значение величины площади дыхательных мембран альвеол для насыщения крови кислородом.

Перенос сахаров и аминокислот в тонкой кишке в комплексе с переносчиком: кинетика процесса и сопряжение с активным транспортом ионов натрия. Генерация трансэпителиальной разности потенциалов при активном транспорте ионов натрия.

Трансэпителиальный перенос воды в кишечнике и нефронах. Механизм осмотического концентрирования мочи в нефронах. Клеточный механизм действия нефротропных диуретических веществ.

Перенос и распределение лекарственных веществ в организме, принципы его математического описания. Модели распространения по телу и выведения лекарственных веществ и других метаболитов.

Электромагнитные поля в тканях и органах

Прохождение электрического тока через органы и ткани. Электропроводность и импеданс тканей. Методы диагностики, основанные на измерении импеданса; принцип действия полиграфа. Введение лекарств чрезкожным электрофорезом.

Происхождение электрокардиограммы (ЭКГ). Природа токов в клетках сердца и появление токов вне сердца, их векторный характер, регистрация ЭКГ. Автоволновые процессы в сердце. Причины патологических нарушений проводимости отдельных участков сердца и их диагностика с помощью ЭКГ. Электрокардиостимуляторы и дефибрилляторы.

Биопотенциалы головного мозга. Структуры мозга, генерирующие электрические токи. Электроэнцефалография. Синхронизация электрической активности нейронов и ее проявление в электроэнцефалограмме (ЭЭГ), основные диапазоны частот ЭЭГ. Связь патологических процессов с характеристиками ЭЭГ.

Собственное инфракрасное излучение тканей; диагностика локализации воспалительных процессов с помощью тепловизора.

Собственное излучение радиоволн тканями и возможности его использования для диагностики.

Взаимодействие радиоволн и магнитных полей с тканями. Применение в физиотерапии. Экологические проблемы защиты от действия электромагнитных волн.

Физико-химические основы патологических процессов в клетке

Основные типы изменений в клетках при повреждении

Что называют повреждением клетки. Первичное и вторичное повреждение клеток. Первичное, специфическое действие повреждающих факторов на клетки; развитие повреждения клетки. Стратегия изучения механизма действия неблагоприятных факторов.

Нарушение функций клеточных структур: увеличение проницаемости клеточных мембран, нарушение структуры и функций митохондрий, ацидоз, изменение активности ферментов и рецепторов, повреждение генетического аппарата клетки.

Роль повреждения липидного слоя в нарушении функций биологических мембран. Механизмы повреждения липидного слоя.

Нарушение функций митохондрий. Роль ионов кальция и фосфолипаз в повреждении клеток при гипоксии

Нарушение функций митохондрий при гипоксии. Снижение потребления кислорода и набухание.

Распределение ионов кальция в клетке, биофизические причины их накопления в митохондриях. Последовательность событий при тканевой гипоксии: рост концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме, активация митохондриальных фосфолипаз и нарушение проницаемости мембран; порочный круг клеточной патологии.

Биофизические механизмы влияния фармакологических препаратов на активность фосфолипаз. Клеточные механизмы восстановления структуры и функций мембран после действия фосфолипаз.

Свободных радикалы и их роль в патологии

Классификация радикалов, образующихся в организме человека. Супероксидный и гидроксильный радикалы, методы их обнаружения. Синглетный кислород и его действие на

клеточные структуры. Окись азота. Радикалы, образующиеся при действии излучения. Радикалы, образующиеся при окислении чужеродных соединений. Радикалы липидов.

Методы изучения свободных радикалов и реакций, в которых они участвуют. Определение продуктов реакций, ингибиторный анализ, метод хемилюминесценции, метод ЭПР.

Свободнорадикальное (перекисное) окисление липидов как фундаментальный механизм мембранной патологии. Общая схема реакций цепного окисления органических соединений. Работы А.Н.Баха, Н.Н.Семенова, Н.М. Эммузуэля. Методы изучения перекисного окисления липидов: анализ потребления кислорода и накопления различных продуктов перекисного окисления, измерение хемилюминесценции, метод ЭПР, спиновые ловушки.

Инициирование цепного окисления; роль активированного кислорода и ионов железа в этом процессе. Реакция продолжения цепей, ее зависимость от вязкости мембран и концентрации кислорода. Реакции разветвления цепей, роль ионов железа. Перекисное окисление липидов под действием УФ-облучения. Реакции обрыва цепей; роль ионов железа и липидных антиоксидантов в этом процессе. Математическое моделирование кинетики перекисного окисления; триггерная роль ионов двухвалентного железа. Определение констант скоростей реакций перекисного окисления липидов.

Условия возникновения и активации перекисного окисления в клетке. Генерация свободных радикалов в цепях переноса электрона. Роль ионов железа. Механизмы дезактивации инициаторов перекисного окисления липидов.

Клеточные системы антирадикальной защиты. Антиоксиданты водной фазы. Защитные ферменты: супероксиддисмутазы, каталазы, фосфолипазы, глутатионпероксидазы. Антиоксиданты, тормозящие развитие цепных реакций в липидной фазе. Биофизические методы изучения активности антиоксидантов. Применение антиоксидантов в терапии и в качестве пищевых добавок.

Физико-химические механизмы действия свободных радикалов и перекисного окисления липидов на клеточные структуры: разрушение функциональных (в том числе тиоловых) групп в молекулах белков, модификация физических свойств липидного бислоя, увеличение проницаемости мембран для ионов, снижение электрической прочности мембран.

Оксидативный стресс и болезни человека. Понятие оксидативного стресса. Критерии, определяющие роль оксидативного стресса в развитии патологического процесса: увеличение уровня продуктов перекисного окисления; изменение уровня тиолов, хемилюминесценции, антиоксидантов; влияние антиоксидантов на развитие патологического процесса. Основные типы патологических процессов, связанные с перекисным окислением липидов: авитаминозы, недостаток селена в пище, интоксикации, неблагоприятные последствия действия ионизирующей радиации и ультрафиолетовых лучей, воспаление, катаракта и другие глазные болезни, болезни иммунной системы, нервные болезни, хронические воспаления, атеросклероз и другие. Роль свободнорадикальных процессов в канцерогенезе. Свободнорадикальные процессы и тканевая гипоксия. Проблема перекисного окисления при консервировании органов и тканей. Свободные радикалы и старение.

Нарушение структуры и функций мембран при адсорбции белков и изменении состояния липопротеинов

Изменение молекулярной организации мембран при действии мембранотоксинов, взаимодействии вирусов и антител с цитоплазматическими мембранами, связывании антигенов с иммунокомпетентными клетками. Сдвиги в ионной проницаемости мембран и их физико-химический механизм при адсорбции белков и изменении конформации мембранных белков.

Электрический пробой как механизм нарушения барьерной функции мембран в патологии

Явление электрического пробоя мембран и методы его изучения. Теории электрического пробоя мембран. Электрический пробой искусственных (БЛМ, липосомы) и природных мембран (эритроциты, митохондрии) ионным диффузионным потенциалом. Снижение электрической прочности мембран (потенциала пробоя) при перекисном окислении липидов, действии фосфолипаз, осмотическом растяжении мембран, адсорбции белков. Гипотеза о роли электрического пробоя мембран в нарушении барьерной функции мембран и развитии патологических процессов.

Нарушение других физических свойств липидного слоя мембран

Нарушение функционирования мембран при изменении микровязкости и поверхностного заряда мембран. Механизм действия холестерина. Влияние изменений степени ненасыщенности жирных кислот, роль ионов двухвалентных металлов в изменении физических свойств мембран. Влияние антибиотиков и других фармакологических препаратов на структурное состояние мембранных липидов. Изменение физических свойств мембран и липопротеинов крови при перекисном окислении липидов. Роль холестерина клеточных мембран и перекисного окисления липопротеинов плазмы крови в развитии атеросклероза.

Осмотическое нарушение структуры и функции клеток

Причины нарушения осмотического равновесия между клеткой и средой, между клеткой и клеточными органеллами, выключение клеточных "насосов", сдвиги в ионной проницаемости мембран. Последствия нарушения осмотического равновесия: изменение объема клетки и изменение проницаемости тканевых барьеров, изменение объема и нарушение функций митохондрий. Модификация молекулярной организации мембран при их осмотическом растяжении. Механизмы восстановления осмотических нарушений в клетке. Действие фармакологических препаратов (диуретики, сердечные гликозиды, антибиотики) на осмотическое равновесие.

Нарушение клеточной поверхности и межклеточных взаимодействий

Модификация межмембранных и межклеточных взаимодействий при изменении физико-химических параметров поверхности клеток. Контактное торможение деления клеток, его физико-химические механизмы. Нарушение контактного торможения при канцерогенной трансформации клеток. Изменение функций рецепторов на поверхности клеток и примеры связанных с этим заболеваний

Механизмы повреждения генетического аппарата клетки

Изменение физико-химических свойств хромосомного аппарата при действии на клетку физических факторов: ионизирующего и светового излучения, ультразвука. Физико-химические последствия действия алкилирующих агентов, канцерогенных углеводов, мутагенных красителей, антибиотиков и других веществ на нуклеиновые кислоты. Биофизические основы репарации повреждений ДНК в клетке.

13. Статистические методы анализа биомедицинских данных

Случайные данные и сравнение выборок

Случайные величины. Нормальное распределение и другие виды распределений случайных величин; параметры, характеризующие распределение (математическое ожидание, дисперсия, асимметрия). Вероятность случайного события.

Оценка величин математического ожидания и дисперсии по выборкам экспериментальных данных. Погрешность оценок, параметрический критерий Сьюдента.

Критерии достоверности различий между выборками данных по одному параметру. Параметрический и непараметрические критерии. Диагностические критерии, использующие один параметр. Различия между выборками по совокупности нескольких параметров. Теория Байеса. Дискриминантные функции. Понятие о пошаговом дискриминантном анализе.

Принципы анализа изображений.

Принципы построения экспертных медицинских систем.

Компьютерные технологии в медицинской биофизике

Использование компьютерных технологий в научном эксперименте

Основные принципы организации автоматизированного рабочего места биофизика=экспериментатора. Компьютерные интерфейсы при работе с аналитической аппаратурой.

Программы статистической обработки биомедицинских данных (в рамках Windows Excel).

Работа с базами данных по медицинской биофизике

Основные типы баз данных: базы данных структур биополимеров, библиографические и другие базы данных. Поиск баз данных в Internet.

Библиографическая база данных Medline. Структура базы. Основные поля. Поисковые термины. Операторы и работа с ними. Различные оболочки для базы Medline.

Библиографическая база данных Current Contents. Составление профиля поиска библиографии.

Программы для хранения и использования библиографической информации (Reference Manager, EndNotes и другие).

Использование компьютерных технологий при оформлении научных результатов

Основы работы с текстовым редактором MSWord, подготовка презентаций с использованием PowerPoint, построение графиков и диаграмм с использованием программы Excel. Работа с системой управления базами данных Access.

Рекомендуемая литература

При подборе литературы было отдано предпочтение учебникам и доступным монографиям, изданным на русском языке, затем в меньшей степени – наиболее доступным журналам на русском языке. Современные обзоры и статьи в иностранных источниках не приведены ввиду трудностей с их доступностью. Приведен также ряд классических монографий, в которых были изложены фундаментальные идеи, не устаревшие до настоящего времени.

Учебники и руководства по общим вопросам

- Антонов В.Ф.(редактор). Биофизика. Москва, 1996, 256 с.
- Блюменфельд Л.А. Проблемы биофизики. Москва: Наука, 1977.
- Владимиров Ю. А. . Лекции по биологической и медицинской физике. 1999. Internet, <http://www.fbm.msu.ru>
- Владимиров Ю.А. Общая патология клетки. В кн.: «Патологическая физиология», под ред. А. Д. Адо, Медицина, Москва.
- Владимиров Ю. А., Потапенко А. Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов. Москва: Высшая Школа, 1989
- Владимиров Ю.А., Рошупкин Д.И., Потапенко А.Я., Деев А.И. Биофизика. Москва, Медицина, 1983. 272 с. Учебник для студентов медицинских институтов.
- Волькенштейн М.В. Биофизика. Москва: Наука, 1981. 575 с. (структура и конформационные переходы макромолекул и методы их исследования (рентгеноструктурный анализ, дисперсия оптического вращения и круговой дихроизм, ИК-спектры, ЭПР и ЯМР), фазовые переходы, перенос ионов в мембранах, потенциал покоя и действия, механизм мышечного сокращения, биоэнергетика митохондрий)
- Геннис Р. Биомембраны. М, 1997
- Калоус В., Павличек З. Биофизическая химия. Москва: Мир, 1985. (Методы светорассеяния, дихроизма, поглощения, биотермодинамика и проч.)
- Кантор Ч., Шиммел П. Биофизическая химия. Москва: Мир, 1984. В 3 томах
- Кнорре Д.Г., Крылова Л.Ф., Музыкантов В.С. Физическая химия. Москва: Высшая школа, 1990. 416 с.
- Ремизов А.Н.. Медицинская и биологическая физика. Москва: Высшая школа, 1996, 608 с.
- Рошупкин Д.И., Артюхов В.Г. Основы фотобиофизики. Воронеж: 1997, стр.77-82
- Рошупкин Д.И., Фесенко Е.Е. Биофизика органов. Москва: Наука, 2000.
- Рубин А.Б. Биофизика. Книга 1. Теоретическая биофизика. Москва, Высшая Школа, 1987.
- Самойлов В.О.(редактор). Медицинская биофизика. Ленинград, 1986. 479 с.
- Степанов В.М. Молекулярная биология. Структура и функции белков. Москва: Высшая школа, 1996. 335 с. (гель-фильтрация белков, принципы формирования их пространственной структуры, структура гемоглобина, иммуноглобулинов и их связывающих центров, фибриллярных белков, ряда ферментов, G-белков)
- Фрайфельдер Д. Физическая биохимия. Москва: Мир, 1980.
- Чанг Р. Физическая химия с приложениями к биологическим системам. Москва: Мир, 1979.

Литература по частным вопросам Программы

- Агроскин Л.С., Папаян Г.В. Цитофотометрия. Ленинград: Наука, 1977. 294 с. (оптическая микроскопия)
- Аксенов С.И. Вода и ее роль в регуляции биологических процессов. Москва: Наука, 1990.
- Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. Москва: Наука, 1994. 288 с. (роль ионов кальция в регуляции функций клетки)
- Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Москва: Мир, 1982. (статистический анализ биомедицинских данных)
- Баренбойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества: новые принципы поиска. Москва: Наука, 1986. (механизмы взаимодействия лекарств и других биологически активных молекул с мембранами и клетками)
- Биологические мембраны, 1999, т.16, № 2. (обзоры по холинорецептору, зрительному и вкусовому рецептору)

- Блюменфельд Л.А., Тихонов А.Н. Электронный парамагнитный резонанс. Соросовский образовательный журнал, 1997, № 9, 91-99
- Богуславский Л.И. Биоэлектрохимические явления и граница раздела фаз. Москва: Наука, 1979. 360 с. (ионные равновесия в растворе, теория Гуи-Чепмана и электрические поля мембран)
- Бурштейн Э.А. Собственная люминесценция белка. В кн.: Итоги науки и техники. Биофизика. Москва: ВИНТИ, 1977, т.7, 189 с.
- Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рошупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах. В кн.: Итоги науки и техники. Биофизика. Москва: ВИНТИ, 1991, т.29. 249 с.
- Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. Москва: Наука, 1980. 320 с.
- Владимиров Ю.А. Лекции по биофизике.
<http://www.fbm.msu.ru/Academics/Manuals/BioPhys/BPh01/biophys1.html>
- Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. Москва: Медицина, 1988. (статистический анализ биомедицинских данных)
- Глебов А.Н., Буданов А.Р. Структурно-динамические свойства водных растворов электролитов. Соросовский образовательный журнал, 1996, № 9, 72-78 (см. также стр.79-85)
- Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград: Медицина, 1978. 294 с. (статистический анализ биомедицинских данных)
- Джанколи Д. Физика. Том 1. Москва: Мир, 1989. (диффузия молекул в растворе и уравнения Фика; звук и его распространение)
- Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. Москва: Наука, 1989. 277 с.
- Дудкин С.М., Сахаровский В.Г. Применение метода ЯМР для изучения структуры и функции ферментов. В кн.: Итоги науки и техники. Молекулярная биология. Москва: ВИНТИ, 1975, т.6, с.105-152
- Жданов Р.И., Комаров А.М. Модельные и биологические мембраны в методе спиновых меток и зондов. В кн.: Итоги науки и техники. Биофизика мембран. Москва: ВИНТИ, 1989, т.6. 211 с.
- Зацепина Г.Н. Электрическая система регуляции процессов жизнедеятельности. Москва: МГУ, 1992. 160 с.
- Ивков В.Г., Берестовский Г.Н. Динамическая структура липидного бислоя. Москва: Наука, 1981. 293 с. (тепловое движение молекул в мембранах)
- Ивков В.Г., Берестовский Г.Н. Липидный бислой биологических мембран. Москва, Наука, 1982. 224 с. (физика липидного бислоя, фазовые переходы; методы ЭПР, ЯМР, малоуглового рассеяния рентгена и нейтронов, эллипсометрии, флуорометрии в исследовании липидных мембран; взаимодействие бислоя с белками)
- Карнаухов В.Н. Люминесцентный спектральный анализ клетки. Москва: Наука, 1978. 207 с.
- Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. Москва: Мир, 1981.
- Кольтовер В.К. Спиновые метки и зонды в исследованиях модельных и биологических мембран. В кн.: Итоги науки и техники. Биофизика. Москва: ВИНТИ, 1979, т.11, с.10-100
- Конев С.В., Волотовский И.Д. Введение в молекулярную фотобиологию. Минск: Наука и техника, 1971. 230 с.
- Кузнецов А.Н. Биофизика низкочастотных электромагнитных воздействий. Москва: МФТИ, 1994. 164 с. (механизмы влияния электромагнитных волн на биологические системы)
- Кузнецов А.Н. Биофизика электромагнитных воздействий. Москва: Энергоатомиздат, 1994, 256 с. (механизмы влияния электромагнитных волн на биологические системы; основы дозиметрии)

- Лакин Г.Ф. Биометрия. Москва: Высшая школа, 1990. (статистический анализ биомедицинских данных)
- Лакович Дж. Основы флуоресцентной спектроскопии. Москва: Мир, 1986. 496 с. (применение флуоресценции в исследовании биологических систем)
- Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. Москва: Медицина, 1983. (роль холестерина в функционировании клеточных мембран и развитии атеросклероза; гемосорбция, плазмаферез и электрохимическое окисление в лечении атеросклероза)
- Маленков Е.Г. Вода. Химия и жизнь, 1980, № 8, 50-59
- Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. Москва: Наука, 1986. 240 с. (липидный бислой, модельные бислойные частицы-липосомы, их взаимодействие с клеткой, методы исследования)
- Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., Чизмаджев Ю.А. Теория возбудимых сред. Нервное волокно с перегородками. Москва: Наука, 1981. (теория потенциалов покоя и действия)
- Михайлин В.В. Синхротронное излучение в исследовании свойств вещества. Соросовский образовательный журнал, 1996, № 9, 100-106
- Молекулярная клиническая диагностика. Москва, 1999. (диагностика с помощью полимеразной цепной реакции)
- Москва В.В. Водородная связь в органической химии. Соросовский образовательный журнал, 1999, № 2, 58-64
- Печатников В.А. В кн.: Новые физические методы в биологических исследованиях. Москва: Наука, 1987. С.65-79 (проточные люминесцентные цитометры и сортировщики клеток)
- Полинг Л., Полинг П. Химия. Москва: МИР, 1978, с. 246-253 (водородная связь)
- Привалов П.Л. Калориметрическое исследование растворов биополимеров. В кн.: Итоги науки и техники. Молекулярная биология. Москва: ВИНТИ, 1975, т.6, с.7-33 (сканирующая микрокалориметрия белков и нуклеиновых кислот)
- Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Москва, Прогресс, 1986. (биотермодинамика)
- Приезжев А.В., Тучин В.В., Шубочкин Л.П. Лазерная диагностика в биологии и медицине. Москва, Наука, 1989
- Пюльман Б.(редактор). Межмолекулярные взаимодействия: от двухатомных молекул до биополимеров. Москва, Мир, 1981. 592 с. (ван-дер-ваальсовы силы)
- Рабинович Ф.М. Кондуктометрический метод дисперсионного анализа. Москва: Химия, 1970. 176 с. (коултеровская кондуктометрия для определения числа и размеров клеток)
- Савельев И.В. Курс общей физики, том 1. М, 1982 (распределение молекул газа по скоростям)
- Свергун Д.И., Фейгин Л.А. Рентгеновское и нейтронное малоугловое рассеяние. Москва, 1986
- Сингер М., Берг П. Гены. Москва, 1998 (структура хроматина)
- Синюков В.В. Вода известная и неизвестная. Москва: Знание, 1987. 176 с.
- Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран. Москва: Наука, 1989.
- Смит К., Хэнеуолт Ф. Молекулярная фотобиология. Москва: Мир, 1972. (химические превращения молекул под действием света)
- Сунгуров А.Ю. Разделение и анализ клеток физическими методами. В кн.: Итоги науки и техники. Цитология. Москва: ВИНТИ, 1985. С.122-126 (седиментационный и другие физические методы анализа клеток)
- Сэм М.Ф. Лазеры и их применение. Соросовский образовательный журнал, 1996, № 6, 92-98
- Твердислов В.А., Тихонов А.Н., Яковенко Л.В. Физические механизмы функционирования клеточных мембран. Москва: МГУ, 1987.
- Тенфорд Ч. Физическая химия полимеров. Москва: Мир, 1965. (гидрофобное взаимодействие, конформации белков и других макромолекул)

- Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. Москва, 1975.
- Уэйн Р. Основы и применения фотохимии. Москва: Мир, 1991.
- Френкель Я.И. Кинетическая теория жидкостей. Ленинград: Наука, 1975. 226 с. (теория теплового движения молекул в жидкости)
- Цветков В.Н., Эскин В.Б., Френкель С.Я. Структура макромолекул в растворах. Москва, 1964 (методы вискозиметрии и седиментации для исследования размеров и формы макромолекул)
- Черепанов В.И. Резонансные методы исследования вещества. Соросовский образовательный журнал, 1997, № 9, 86-90
- Черницкий Е.А., Слобожанина Е.И. Спектральный люминесцентный анализ в медицине. Минск: Наука и техника, 1989. 141 с.
- Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. Москва: Наука, 1979. (биофизические механизмы клетки в эволюционном развитии)
- Эдсолл Дж., Гатфренд Х. Биотермодинамика. Москва, 1986. 220 с. (взаимодействие молекул в биологических системах, свойства воды, связывание кислорода с гемоглобином и др.)