

**«УТВЕРЖДАЮ»**

И.о. декана физического факультета МГУ

профессор Белокуров В.В.



**БИЛЕТЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЭКЗАМЕНА**

**Направление подготовки 03.04.02 «Физика»**

**Магистерская программа**

**«БИОМЕДИЦИНСКАЯ ФОТОНИКА»**

### Билет 1

1. Квантовый выход и время жизни флуоресценции. Фосфоресценция. Принцип работы микроскопии с визуализацией времени жизни флуоресценции (FLIM, fluorescence lifetime imaging) и фосфоресценции (PLIM, phosphorescence lifetime imaging).
2. Основы метода моделирования Монте-Карло. Этапы алгоритма моделирования распространения света. Моделирование случайных величин с заданными распределениями плотности вероятности. Моделирование поглощения и рассеяния фотонных пакетов. Прекращение распространения фотонного пакета. Подход к моделированию спектров диффузного отражения
3. Методы исследования трёхмерных структур биологических макромолекул: рентгеноструктурный анализ, малоугловое рентгеновское рассеяние, криоэлектронная микроскопия, ядерный магнитный резонанс.

### Билет 2

1. Автофлуоресценция коферментов НАД(Ф)Н и ФАД. Диагностика опухолевых клеток с помощью флуоресцентного отклика коферментов.
2. Квазиупругое рассеяние излучения подвижными биологическими структурами. Методы оптического смещения, гетеродинамирования, доплеровской анемометрии.
3. Объем когерентности и фактор вырождения. Выражение спектральной яркости излучения в единицах фотонов на моду. Сравнение чисел фотонов в моде и в объеме когерентности. Теорема Ван Циттерта – Цернике.

### Билет 3

1. Методы нелинейной микроскопии: многофотонное возбуждение флуоресценции, генерация оптических гармоник. Общие требования к источникам возбуждения, возможные объекты наблюдения. Вариант реализации нелинейной микроскопии с синхронным возбуждением: SLAM (simultaneous label-free autofluorescence-multiharmonic microscopy). Примеры применения в биомедицинской диагностике.
2. Логистическая регрессия для классификации тканей по данным спектроскопии диффузного отражения, комбинационного рассеяния или других методов спектроскопии с высокой размерностью признакового пространства. Отбор признаков и контроль переобучения с помощью  $L_1$  и  $L_2$ -регуляризации.
3. Стереохимия полипептидной цепи. Стереохимия аминокислотных остатков, дипептидов и полипептидной цепи. Понятие о разрешенных конформациях остова полипептидной цепи. Карты Рамачандрана.

### Билет 4

1. Фёрстеровский резонансный перенос энергии (FRET) - основные физические принципы, применения для диагностики биологических объектов.
2. Спектроскопия ИК поглощения и спектроскопия комбинационного рассеяния – сравнение методов для биомедицинской диагностики, их плюсы и минусы (глубина проникновения, чувствительность, спектральные диапазоны, селективность детектирования молекулярных компонент).
3. Термодинамическая стабильность белка. Зависимость стабильности структур различных уровней строения от физико-химических параметров молекулярного окружения белка.

### Билет 5

1. Фотохимия молекул – чем может определяться скорость фотодеградации? Генерация синглетного кислорода, фотодинамическая терапия, синглет-триплетная конверсия и методы измерения ее скорости.
2. Частотное и временное представление сверхкороткого импульса. Диапазон и шаг измерений во временном и в частотном представлениях, свойства дискретного преобразования Фурье. Предельные разрешения по времени и по частоте. Изменения сверхкороткого импульса при прохождении через среду с однородным поглощением, с узкой спектральной линией.
3. Оптическая когерентная томография. Идея метода на примере ОКТ во временной области. Характерный вид отклика для одной/двух отражающих поверхностей. Характерные масштабы, определяющие пространственное разрешение метода. Варианты реализации ОКТ в спектральной области. Характерная максимальная глубина детектирования. Примеры применения ОКТ.

### Билет 6

1. Однократное упругое рассеяние излучения биологическими однородными частицами, биомакромолекулами, клетками различной формы. Методы расчета взаимодействия лазерного излучения с биологическими частицами.
2. Принцип действия и различные схемы терагерцовых спектрометров. Поглощение ТГц излучения в атмосфере, спектр газообразной и жидкой воды. Измерение данных, диапазон и шаг во временном и частотном представлениях, свойства дискретного преобразования Фурье. ТГц спектроскопия пропускания, отражения, излучения.
3. Функциональные сайты белковых молекул и функциональные особенности белков. Классификация функций белков и взаимосвязь между структурой и функцией.

### Билет 7

1. Общие сведения о структуре кожи – из каких слоев она состоит, их толщины и основные функции. Хромофоры в коже: меланин, каротиноиды, гемоглобин, вода, липиды — пространственная локализация, диагностика на основе оптических свойств.
2. Микроскопия, томография и обнаружение веществ в ТГц диапазоне. Особенности ТГц микроскопии, “не воздействие” на вещество, прозрачность материалов, пространственное разрешение, чувствительность к преломлению. Развитие ТГц импульсной томографии. Обнаружение скрытых дефектов и опасных веществ, безопасность.
3. Масс-спектрометрия – понятие и принципы. Методы ионизации в масс-спектрометрии и их механизмы. Типы масс-спектрометров. Определение состава образца с помощью масс-спектрометрии. Заряд иона. Изотопологи. Дефект масс. Определение структуры молекулы с помощью масс-спектрометрии.

### Билет 8

1. Параметры, описывающие взаимодействие (рассеяние и поглощение) света с биологическими частицами и тканями. Фазовая функция рассеяния, индикатриса рассеяния. Спектры поглощения и рассеяния для различных биотканей и воды. Понятие диагностического/терапевтического окна.
2. Фотонные кристаллы, их основные оптические свойства, дисперсионные соотношения. Изготовление сенсоров физических воздействий и химических веществ на основе фотонных кристаллов.
3. Основные физические принципы фотоакустической диагностики. Длительность импульсов источников излучения для наблюдения фотоакустического эффекта. Подходы к возбуждению и регистрации фотоакустического отклика, временные и пространственные масштабы разрешения, характерные глубины детектирования.

### Билет 9

1. Распространение света в тканях. Преломление света, показатели преломления биотканей. Основные вещества, поглощающие излучение в биотканях человека в ближней УФ, видимой и ИК областях спектра. Эффект упругого рассеяния света. Индикатриса рассеяния, показатель анизотропии рассеяния. Рассеяние Релея и Ми. Функция Хенри-Гринштейна. Приведенный коэффициент рассеяния, его физический смысл. Зависимость коэффициента рассеяния от длины волны. Глубина проникновения излучения, эффективный показатель ослабления среды.
2. Оптические спектрометры. Основные оптические схемы спектрометров, перспективные схемы спектрометров с использованием наноструктурированных материалов.

3. Наноматериалы и нанотехнологии, основные определения. Классификация наноматериалов. Типы наночастиц. Методы получения наноматериалов: методы сверху-вниз, снизу-вверх.

### Билет 10

1. Триптофановая флуоресценция белков как сенсор структурных изменений: примеры использования. Чем определяется переменность формы и интенсивности флуоресценции триптофановых остатков в белках? Как проявляется конформационная динамика белков в кинетике релаксации их флуоресценции?
2. Множественная линейная регрессия. Формальная постановка задачи и способ нахождения оптимальных значений коэффициентов. Формула для оптимальных значений весов регрессии. Коэффициент детерминации для характеристики качества аппроксимации регрессионного алгоритма.
3. Основные физические принципы метода конфокальной микроскопии. Масштабы пространственного разрешения. Возможные варианты применения флуоресцентной конфокальной микроскопии для задач диагностики. Повышение контрастности изображения: микроскопия с ультрафиолетовым поверхностным возбуждением (MUSE), микроскопия с пространственной модуляцией освещения – идеи методов.

### Билет 11

1. Анизотропия флуоресценции, ее кинетика и использование для исследования агрегации белков (перенос энергии между идентичными хромофорами) и межмолекулярного взаимодействия.
2. Использование алгоритмов K-ближайших соседей и случайного леса в задачах классификации и регрессии. Основные идеи методов. Преимущества в сравнении с методами с линейной разделяющей поверхностью. Что такое “проклятие размерности”?
3. Методы определения биологической активности. Типы экспериментов по определению биологической активности, показатели эффективности биологически активных соединений. Правило Липинского.

### Билет 12

1. Флуоресценция. Основные фотофизические параметры: скорости переходов, время затухания флуоресценции, квантовый выход. Уширение спектра флуоресценции, стоксов сдвиг, 0-0 переход.

2. Теоретические основы Фурье-спектроскопии. Дискретный спектр напряженности поля спектральная плотность мощности стационарного излучения. Теорема Винера-Хинчина. Примеры автокорреляционных функций и соответствующих им спектров мощности.
3. Оптические, электрические, электрохимические, люминесцентные и плазмонные методы нано-биосенсорики.

### Билет 13

1. Плазмонный резонанс и методы его возбуждения. Бегущие плазмоны и их законы дисперсии. Основные типы сенсоров, использующих плазмонный резонанс. Гигантское комбинационное рассеяние. Эффекты усиления поля в металлических резонансных структурах.
2. Конформационная динамика белков – характерные временные масштабы и методы ее измерения. С чем связан red edge excitation effect в фотофизике белковых молекул? Как проявляется гидратация белков и релаксация растворителя в их оптических свойствах?
3. Скорость счета фотонов в зависимости от интенсивности излучения, квантовой эффективности детектора и объема детектирования. Полуклассическая формула Манделя для случаев одномодового и многомодового детектирования. Связь функции распределения фотоотчетов  $P(n)$  и моментов интенсивности излучения.

### Билет 14

1. Комбинационное рассеяние (КР) света, физический принцип. Выбор длины волны возбуждения, используемые источники излучения. Область отпечатков пальцев и высокочастотная область. Основные компоненты систем для наблюдения КР, принципиальная схема установки. Основные физические принципы вынужденного КР.
2. Молекулярная динамика. Классы решаемых задачи и ограничения метода. Виды используемых потенциалов взаимодействия. Как может молекулярная динамика помочь в анализе оптических свойств молекул?
3. Аппаратная функция Фурье-спектрометра. Преимущества и области применения Фурье-спектроскопии. Энергетические выигрыши Жакино и Фелжетта.

### Билет 15

1. Принцип работы метода визуализации времени жизни флуоресценции в задачах микроскопии в режиме счета фотонов. Метаболический имиджинг. Основные ограничения для наблюдения объектов *in vivo*.

2. Вероятность переходов между электронными состояниями в макромолекулах. Фактор Франка-Кондона и Хуана-Риса. Уравнение Стриклера-Берга – связь между поглощением молекулы и скоростью радиационной релаксации ее возбужденного состояния..
3. Наномедицина: основные понятия и термины. Противораковая терапия. Наночастицы-наноконтейнеры для доставки лекарств. Активная и пассивная доставка. Активированное и замедленное высвобождение лекарств.

### Билет 16

1. Принцип время-коррелированного счета фотонов. Гибридные и сверхпроводящие детекторы одиночных фотонов. Лавинные фотодиоды, работающие в режиме счета одиночных фотонов.
2. Линейные и нелинейные оптические методы биовизуализации наночастиц. Люминесцентная и комбинационного рассеяния (рамановская) микроспектроскопия. Двухфотонная люминесценция. Флуоресцентные красители, белки и наночастицы.
3. Способы оценки методов диагностики. Понятия чувствительности, специфичности метода, фактор риска.

### Билет 17

1. Анизотропия флуоресценции для измерений вращений молекул и homo-FRET в биомедицинских исследованиях. Использование матриц для описания состояния поляризации света. Параметры Стокса и матрицы Мюллера.
2. Основные шаги в общей схеме проверки статистических гипотез. Двухвыборочный T-критерий с независимыми и связанными выборками. Как изменяется ошибка первого рода в случае многократной проверки гипотез?
3. Наночастицы в терапии. Многофункциональные наночастицы для комбинированной терапии. Фототермическая терапия. Фотодинамическая терапия. Сонодинамическая терапия. УВЧ-терапия.

### Билет 18

1. Поляриметрия биологических тканей, вектор Стокса, матрица Мюллера.
2. Метод главных компонент и метод неотрицательной матричной факторизации как методы понижения размерности данных спектроскопии. Основная идея методов и их принципиальные различия. Примеры применения в задачах анализа состава многокомпонентных смесей.
3. Наночастицы в лучевой терапии. Радиосенсибилизация. Наночастицы в качестве контрастных агентов в КТ.