

Рабочая программа дисциплины «Основы лазерной биофотоники»

1. Название дисциплины

Основы лазерной биофотоники

2. Лекторы.

2.1. Кандидат физико-математических наук, доцент Приезжев Александр Васильевич, кафедра общей физики и волновых процессов физического факультета МГУ, avp2@mail.ru, 8-495-2612.

3. Аннотация дисциплины.

Курс «Основы лазерной биофотоники» является дисциплиной профиля для студентов 4-го курса физического факультета, обучающихся по программе "ИБ_ФИЗИКА" (направление 011200 "Физика") и специализирующихся в области лазерной физики. Курс читается в 8-ом семестре и представляет собой систематическое изложение физических основ и принципов взаимодействия лазерного излучения с биологическими структурами разных уровней организации с обзором диагностических биомедицинских применений соответствующих методик. В рамках курса последовательно рассматриваются основные аспекты описания процессов упругого, квазиупругого и неупругого рассеяния поляризованного лазерного излучения, а также флуоресценции биомолекул, клеток и тканей, процессы переноса непрерывного и импульсного лазерного излучения в средах с сильным рассеянием (биотканях). Обсуждаются такие экспериментальные методики, как нефелометрия, спектроскопия рассеяния с интегральными сферами, микроспектрофотометрия; различные виды лазерной визуализации различных биологических микро- и макронеоднородностей (лазерная микро- и наноскопия, оптическая когерентная и диффузионная томография, оптико-акустическая томография и ангиоскопия, компьютерная капиллярскопия и др.). Кроме этого обсуждаются проблемы математического моделирования структуры биообъектов и численные методы расчета процессов рассеяния света на частицах и его распространения в биотканях (теории Ми и Ганса-Релея-Дебая, методы Дискретной дипольной аппроксимации, Монте Карло и Дискретных ординат). Анализируются условия применимости разных методов и приближений и способы реализации различных режимов работы лазеров, а также основные характеристики выходного излучения и информативности сигналов. Особенностью курса является стремление отследить границы применимости различных подходов к описанию рассматриваемых явлений.

4. Цели освоения дисциплины.

Владение современными профессиональными знаниями в области лазерной биофотоники и применение этих знаний для решения практических задач.

5. Задачи дисциплины.

Знакомство с физическими принципами взаимодействия лазерного излучения с биологическими структурами разных уровней организации и возможностью диагностических биомедицинских применений соответствующих методик. Знакомство с методами реализации различных типов измерений, позволяющих получить такие сигналы, которые необходимы для решения конкретных прикладных задач. Приобретение навыков расчета оптических параметров различных био-объектов, а также оценки параметров выходного излучения (сигнала).

6. Компетенции.

7.1. Компетенции, необходимые для освоения дисциплины.

ОНК-5, ИК-1, ИК-2, ИК-3, ИК-4, ПК-1

7.2. Компетенции, формируемые в результате освоения дисциплины.

ПК-2, ПК-3, ПК-6

7. Требования к результатам освоения содержания дисциплины

В результате освоения дисциплины студент должен

знать физические основы и принципы применения лазеров в задачах биомедицинской диагностики;

уметь выбирать адекватные методы измерений и схемы лазерных установок, реализующие данный метод, модель биологического объекта или исследуемого процесса, а также оценивать параметры выходного излучения;

владеть основными методами реализации режимов работы, позволяющих получить характеристики излучения, необходимые для решения конкретных задач;

иметь опыт подготовки и представления научного доклада.

8. Содержание и структура дисциплины.

Вид работы	Семестр			Всего
	8			
Общая трудоёмкость, акад. часов	72			72
Аудиторная работа:	30			30
Лекции, акад. часов	30			30
Семинары, акад. часов	-			-
Лабораторные работы, акад. часов	-			-
Самостоятельная работа, акад. часов	42			42
Вид итогового контроля (зачёт, зачёт с оценкой, экзамен)	Экзамен			Экзамен

N раз- дела	Наименование раздела	Трудоёмкость (академических часов) и содержание занятий			Форма текущего контроля	
		Аудиторная работа		Самостоятельная работа		
		Лекции	Семинары			Лабораторные работы
1	Введение. Цели и задачи курса. Краткий обзор современного состояния и перспектив развития биомедицинской фотоники. Фундаментальные и прикладные задачи.	№1 2 часа. Введение. Определение основных понятий. Цели и задачи курса. Виды взаимодействия лазерного излучения с живыми объектами. Структура биологических тканей и клеток. Фундаментальные и прикладные задачи. Примеры применения лазеров в биомедицинской диагностике, терапии и хирургии.			2 часа. <i>Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [1,2,4].</i> [1] Глава 1 1.1. Особенности взаимодействия лазерного излучения с биологическими объектами. [2] Глава 1 1.2. Виды взаимодействия лазерного излучения с живыми объектами. 1.3. Структура биологических тканей и клеток. 1.8. Примеры применения лазеров в биомедицинской диагностике, терапии и хирургии. 1.9. Проблемы и перспективы. [4] Глава 2 2.2. Структура и анизотропия биотканей.	ДЗ, Оп, Об
2	Физические явления, лежащие в основе лазерной биомедицинской диагностики.	№2 2 часа. Фотовозбуждение атомов и молекул, поглощение, рассеяние, флуоресценция, фотохимические реакции, миграция энергии			2 часа. <i>Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [4,5].</i> [4] Глава 2 2.3. Рассеяние света частицей. Глава 5 5.1. Флуоресценция. [5] Глава 1. Взаимодействие фотонов с биологически важными соединениями. Глава 2. Фотолюминесценция биологических систем.	ДЗ, Оп, Об
		№3 2 часа. Упругое рассеяние излучения биомолекулами, клетками и тканями. Однократное и многократное рассеяние. Теории Ми и Релея-Ганса-Дебая, методы Дискретной дипольной аппроксимации.			3 часа. <i>Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [1,4,7].</i> [1] Глава 2 2.1. Лазерная нефелометрия. 2.2. Лазерная поляризационная нефелометрия. [4] Глава 2	

					<p>2.3. Рассеяние света частицей. 2.8. Сильно рассеивающие биоткани и фантомы.</p> <p>[7] Часть I. Глава 1. Методы решения задач светорассеяния. Глава 2. Характеристики светорассеяния оптически мягких сферических частиц и их связь с основными формирующими факторами. Часть III. Глава 1. Базовые формулы однократного светорассеяния...</p>	
		<p>№4 2 часа. Однократное и многократное рассеяние. Распространение излучения в тканях. Простейшие дискретные модели тканей. Основы теории переноса излучения и диффузии фотонов в мутных средах. Диффузионное приближение.</p>			<p>3 часа. Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [3].</p> <p>[3] Т.1. Глава 1. 1.2. Три подхода в теории ослабления и рассеяния света в дисперсных системах. 1.6. Структура биоткани и соответствующие оптические модели. 1.8. Применение теории переноса излучения в оптике биотканей.</p>	
		<p>№5 2 часа Методы решения задачи многократного рассеяния лазерного излучения. Метод Монте-Карло.</p>			<p>3 часа. Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [3,4,7].</p> <p>[3] Т.1. Глава 1. 1.4. Поглощение и рассеяние света агрегатами сферических частиц и композиционными структурами.</p> <p>[4] Глава 2. 2.7. Моделирование методом Монте-Карло.</p> <p>[7] Часть III. Глава 1. 1.5. Методы решения задачи многократного рассеяния лазерного излучения.</p>	
		<p>№6 2 часа. Квазиупругое рассеяние излучения подвижными биологическими структурами. Методы оптического смешения, гетеродинамизации, доплеровской анемометрии и спеклометрии. Схемы спектрометров и анемометров. Структура сигнала.</p>			<p>3 часа. Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [1,3].</p> <p>[1] Глава 3. Лазерная спектроскопия квазиупругого рассеяния.</p> <p>[3] Т.1. Введение. В.6.1. Фотон-корреляционная спектроскопия.</p>	
		<p>№7 2 часа Динамические аспекты рассеяния:</p>			<p>2 часа. Работа над лекционным материалом с использованием</p>	

		идеальная диффузия, направленные потоки, полидисперсность, флуктуации числа частиц, межчастичное взаимодействие.			<p>рекомендованной литературы [1,3,4].</p> <p>[1] Глава 3. Лазерная спектроскопия квазиупругого рассеяния.</p> <p>[3] Т.1. Введение. В.6. Спектроскопия и томография на основе динамического рассеяния света.</p> <p>[4] Глава 8. 8.4. Динамическое рассеяние света.</p>	
		№8 2 часа Комбинационное рассеяние (КР) излучения биологическими структурами. Сравнение КР и ИК спектроскопии. Закономерности в положении и интенсивности линий. Поляризационные свойства КР. Методы измерений с высоким временным и пространственным разрешением			<p>3 часа. Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [1,4].</p> <p>[1] Глава 6. Лазерная спектроскопия комбинационного рассеяния.</p> <p>[4] Глава 5. 5.3. Колебательная спектроскопия и спектроскопия комбинационного рассеяния.</p>	
		№9 2 часа Флуоресцентный анализ биологических объектов. Проточные флуориметры. Флуоресцентные конфокальные микроскопы. Эндо- и экзогенные флуоресцентные зонды и фотосенсибилизаторы			<p>3 часа. Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [1,3,4,8].</p> <p>[1] Глава 6. Лазерный флуоресцентный анализ.</p> <p>[3] Т.1. Введение. В.3. Флуоресцентная спектроскопия.</p> <p>[4] Глава 5 5.1. Флуоресценция. 5.2. Многофотонная флуоресценция.</p> <p>[8] Глава 2. Люминесценция в биологических системах.</p>	
3	Лазерная диагностика биомолекул, клеток и тканей. Примеры биомедицинских приложений биофотоники.	№10 2 часа. Основы строения и фотобиологии белков. Лазерные измерения молекулярной массы и размеров молекул в растворах. Анализ конформационной подвижности и вторичной структуры биомолекул в норме и патологии.			<p>3 часа. Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [1,8].</p> <p>[8] Глава 7. Структура и функции белковых молекул.</p> <p>[1] Глава 3. Диагностика биологических объектов на основе коэффициентов диффузии.</p>	ДЗ, От, Об
		№11 2 часа. Основы строения и лазерная диагностика структуры и динамики клеточ-			<p>3 часа. Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [1,8].</p>	

		ных мембран.			<i>[8] Глава 7. Структура биологических мембран.</i>	
		№12 2 часа. Лазерная диагностика структуры и динамики молекулярных и клеточных компонентов крови в норме и патологии.			3 часа. <i>Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [1,3].</i> <i>[1] Глава 3. 3.4. Диагностика биологических объектов на основе регистрации скоростей направленного транспорта.</i> <i>[3] Т.1. Глава 2. Оптика крови. Т.2. Глава 11. Диагностика агрегации эритроцитов в пробах цельной крови методом обратного рассеяния.</i>	
		№13 2 часа. Лазерная диагностика тканей. Ткани с сильным рассеянием и прозрачные ткани. Методы оптической медицинской томографии. Флуоресцентная и КР диагностика патологических состояний тканей.			3 часа. <i>Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [3,4].</i> <i>[3] Т.1. Введение. В.5. Спектроскопия рассеяния и оптическая когерентная томография.</i> <i>[4] Часть II. Методы рассеяния света и медицинская диагностика.</i>	
		№14 2 часа. Лазерный пинцет (оптическая ловушка): принципы работы и примеры применения.			3 часа. <i>Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованным интернет-ресурсом [И.3].</i> <i>И.3. https://ru.wikipedia.org/wiki/Оптический_пинцет</i>	
		№15 2 часа. Принципы неразрушающей диагностики. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на биомолекулы, клетки, ткани и живые организмы. Понятие о лазерной терапии.			3 часа. <i>Работа над лекционным материалом с использованием рекомендованной литературы [1,5].</i> <i>[1] Глава 1. Общие сведения о лазерах, областях их применения в биологии и медицине.</i> <i>[5] Глава 7. Фотобиологические процессы в коже. Фотомедицина. [5] Глава 8. Использование лазеров и световодов в медицине.</i>	

9. Место дисциплины в структуре ООП ВПО

1. Дисциплина является Спецкурсом кафедры по выбору.
2. Вариативная часть, профессиональный блок, спецкурс кафедры (по выбору).
3. Курс является теоретическим базисом к приоритетному направлению научных исследований МГУ «Науки и жизни» и связан с дисциплинами «Нелинейные волны и нелинейная оптика» и «Резонансные взаимодействия излучения с веществом».
 - 3.1. Дисциплины и практики, которые должны быть освоены для начала освоения данной дисциплины:

«Дифференциальные уравнения», «Молекулярная физика», «Электромагнетизм», «Оптика», «Радиофизика», «Электродинамика», «Общий физический практикум».
 - 3.2. Дисциплины и практики, для которых освоение данной дисциплины (модуля) необходимо как предшествующее:

Освоение данной дисциплины необходимо для выполнения научно-исследовательской практики, научно-исследовательской работы, выполнения выпускной работы.

10. Образовательные технологии

Многие студенты, слушающие данный курс выполняют научно-исследовательскую работу в плане приоритетного направления «Науки о жизни».

- В процессе чтения лекций лектор периодически инициирует вопросы студентов и дискуссии по наиболее важным аспектам курса.
- В процессе чтения лекций лектор периодически применяет компьютерные симуляторы процессов, обсуждаемых на лекциях.
- Данный спецкурс читается в форме авторского курса по программе, составленной на основе результатов исследований научной школой МГУ (Ю.М.Романовского и Д.С.Чернавского),

11. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации

Текущая аттестация проводится в конце каждой лекции в виде тестирования (как правило, по 5 вопросов на каждой лекции). Критерии формирования оценки – посещаемость занятий, активность студентов на лекциях, уровень подготовки к лекциям, самостоятельное решение задач.

Примеры тестов:

<u>Вопрос:</u>	<u>Ответ:</u>
	/Да/ /Нет/
1. Лазерная биомедицинская диагностика основана на использовании ионизирующего действия лазерного излучения	/ / / /
2. Из всех свойств лазерного излучения для биомедицинской диагностики наиболее важным является направленность зондирующего пучка	/ / / /
3. Фазовая функция рассеяния - это зависимость интенсивности рассеянного света от размеров частицы	/ / / /
4. Коэффициент рассеяния биоткани - это параметр, характеризующий среднее число актов рассеяния на единицу длины траектории фотона	/ / / /
5. Результат взаимодействия низкоинтенсивного лазерного излучения с биоструктурами не зависит от длины волны	/ / / /

- | | |
|--|---------|
| 1. Фазовая функция Хензи-Гринштейна приближенно (в среднем) отражает угловое распределение вероятности рассеяния света биологическими частицами | / / / / |
| 2. Фактор анизотропии – это средний синус угла рассеяния света частицей | / / / / |
| 3. Матрица рассеяния Джонса - это матрица размера 4x4, связывающая различные компоненты вектора Стокса рассеянного света с параметрами частицы | / / / / |
| 4. При высокочастотной модуляции амплитуды зондирующего излучения в исследуемой среде распространяются волны фотонной плотности | / / / / |
| 5. При зондировании сильнорассеивающей среды узким лазерным пучком область пространства, в которой сосредоточено большинство траекторий фотонов, регистрируемых оптоволоконным детектором в режиме «на просвет», имеет форму банана. | / / / / |
| 1. Для малых изотропных частиц коэффициент рассеяния обратно пропорционален их массе. | / / / / |
| 2. Деполяризация света при рассеянии на частицах возникает вследствие их больших размеров и/или оптической анизотропии. | / / / / |
| 3. Рассеяние света на сферических частицах рассчитывается точно на основе теории Ми. | / / / / |
| 4. Рассеяние света на сфероидальных частицах не зависит от поляризации зондирующего пучка. | / / / / |
| 5. Локальные экстремумы фазовой функции рассеяния от больших оптически мягких частиц образуются за счет их несферичности. | / / / / |
| 6. Асимметрия рассеяния от больших оптически мягких частиц достигает 4-х – 5-ти порядков. | / / / / |

Итоговая аттестация экзамен.

Перечень вопросов к экзамену:

1. Примеры фундаментальных и прикладных задач биофотоники.
2. Примеры физических явлений, лежащих в основе лазерной биомедицинской диагностики.
3. Механизмы фотовозбуждения атомов и биомолекул.
4. Механизмы поглощения, рассеяния и лазерно-индуцированной люминесценции биомолекул.
5. Типы фотохимических реакций в биологических объектах.
6. Механизмы миграции энергии в биологических объектах.
7. Упругое рассеяние излучения биомакромолекулами, клетками и тканями. Однократное и многократное рассеяние.
8. Распространение излучения в тканях. Основы теории переноса излучения и диффузии фотонов в мутных средах.
9. Методы и алгоритмы численного моделирования процессов распространения излучения в тканях. Стационарный и нестационарный случаи.
10. Квазиупругое рассеяние излучения подвижными биологическими структурами. Методы оптического смещения, гетеродинамирования, доплеровской анемометрии и спеклометрии.
11. Схемы спектрометров квазиупругого рассеяния света и лазерных доплеровских анемометров. Структура сигнала.

12. Динамические аспекты рассеяния света: идеальная диффузия, направленные потоки. Учет полидисперсности, флуктуаций числа частиц и межчастичного взаимодействия.
13. Комбинационное рассеяние (КР) излучения биологическими структурами. Сравнение КР и ИК спектроскопии.
14. Закономерности в положении и интенсивности линий спектров КР. Поляризационные свойства КР. Методы измерений с высоким временным и пространственным разрешением.
15. Флуоресцентный анализ биологических объектов. Проточные флуориметры. Флуоресцентные конфокальные микроскопы.
16. Применение эндо- и экзогенных флуоресцентных зондов и фотосенсибилизаторов в задачах биомедицинской диагностики.
17. Лазерные методы измерения молекулярной массы и размеров биомолекул в растворах.
18. Лазерные методы анализа конформационной подвижности и вторичной структуры биомолекул.
19. Лазерные методы диагностики структуры и динамики клеточных мембран.
20. Лазерные методы диагностики структуры и динамики молекулярных и клеточных компонентов крови в норме и патологии.
21. Лазерные методы диагностики биотканей. Ткани с сильным рассеянием и прозрачные ткани.
22. Метод оптической когерентной томографии и примеры его применения в медицине.
23. Метод диффузионной оптической томографии и примеры его применения в медицине.
24. Примеры флуоресцентной и КР диагностики патологических состояний биотканей.
25. Лазерный пинцет (оптическая ловушка): принципы работы и примеры применения.
26. Принципы неразрушающей диагностики. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на биомолекулы, клетки, ткани и живые организмы. Понятие о лазерной терапии.

12. Учебно-методическое обеспечение дисциплины

Основная литература

1. А.В. Приезжев, В.В. Тучин, Л.П. Шубочкин. «Лазерная диагностика в биологии и медицине» – М.: Наука, 1989.
2. В.В. Тучин. «Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях» - М.: Физматлит, 2010 (2-е издание).
3. «Оптическая биомедицинская диагностика» Т.1 и Т.2. Перевод с англ. Под ред. В.В. Тучина. М.: Физматлит, 2007.
4. В.В. Тучин. «Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике» - М.: Физматлит, 2012.
5. Ю.А. Владимиров, А.Я. Потапенко. «Физико-химические основы фотобиологических процессов» - М.: Дрофа, 2006.
6. Д.А. Зимняков, В.В. Тучин. «Оптическая томография биотканей (обзор)». Квант. электроника **32(10)**, с.849-867 (2002).
7. В.Н. Лопатин, А.В. Приезжев, А.Д. Апонасенко, и др. «Методы светорассеяния в анализе водных дисперсных биологических сред». - М.: Физматлит, 2004.
8. Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурнина. «Лекции по медицинской физике» - М.: Изд-во МГУ, 2007.

Дополнительная литература

- Д1. К. Борен, Д. Хафмен. «Поглощение и рассеяние света малыми частицами» - М.: Мир, 1986.
- Д2. «Спектроскопия оптического смешения и корреляция фотонов» / Г. Камминс и Э. Пайк (ред.) – М.: Мир, 1978.
- Д3. П. Кэри. «Применение спектроскопии КР и РКР в биологии» - М.: Мир, 1985.
- Д4. Дж. Лакович. «Основы флуоресцентной диагностики» - М.: Мир, 1986.
- Д5. А.Б. Рубин. «Биофизика. Кн.2: Биофизика клеточных процессов» - М.: Высшая школа, 1987, 2000.
- Д6. Н.Д. Гладкова. Оптическая когерентная томография в ряду методов медицинской визуализации. Нижний Новгород, Изд-во ИПФ РАН, 2005.
- Д7. Т.Й. Кару. Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии. Усп.совр. биол. №1, с. 110-128 (2001).

Интернет-ресурсы

- И1. Википедия (<http://ru.wikipedia.org>)
- И2. Encyclopedia of Laser Physics and Technology
(<http://www.rp-photonics.com/encyclopedia.html>)
- И3. https://ru.wikipedia.org/wiki/Оптический_пинцет

13. Материально-техническое обеспечение

В соответствии с требованиями п.5.3. образовательного стандарта МГУ по направлению подготовки «Физика».

Курс может быть прочитан в любой аудитории при наличии: работающих электрических розеток, компьютера, проектора, экрана, учебной доски.