

## **1. ВЪВЕДЕНИЕ**

1.1. НАИМЕНОВАНИЕ НА СПЕЦИАЛНОСТТА – „Биофизика (за биолози и физици)”

1.2. ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ОБУЧЕНИЕТО – 3 години

1.3. ИЗИСКВАНО БАЗОВО ОБРАЗОВАНИЕ за допускане до обучение по специалността – висше образование на образователно-квалификационна степен „магистър” или „бакалавър” и придобита професионална квалификация „физик” или „биолог”

### **1.4. ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ**

Специализацията по биофизика е предназначена за повишаване на квалификацията на биолозите и физиците, работещи в системата на здравеопазване, най-често като асистенти в катедрите по медицинска физика и биофизика на Медицинските висши училища в България.

Програмата показва набор от специфични теоретични и практически знания и умения, които съответният специалист трябва да придобие по време на следдипломното си обучение, за да е в състояние да извършва дейностите, изискващи висока квалификация в областта на биофизиката (научно-изследователска, преподавателска, диагностична и др.), като част от медицинската наука и практика.

## **2. ДЕФИНИЦИЯ НА СПЕЦИАЛНОСТТА, КОМПЕТЕНЦИИ И УМЕНИЯ**

Биофизиката е интердисциплинарна наука, която изучава физичните закономерности, на които се подчиняват биологичните системи от всички нива на организация, като използва подходящи физични методи. Според нивото на биологична организация на изучаваната система, тя се занимава с разнообразни проблеми: от междумолекулни взаимодействия до екосистеми.

В съвременното медицинско образование в България биофизиката е една от преподаваните фундаментални дисциплини.

В сферата на медицинската наука, практика и медицинското образование, биофизиката изучава физични и/или физикохимични процеси в организма, които са основа на физиологични процеси, патофизиологични изменения, лекарствено действие и др.

Съгласно спецификата на медицинското образование преподавания по биофизика материал включва няколко основни направления: молекулна

биофизика, клетъчна биофизика, биофизика на сложните системи, както и радиационна биофизика. Последната изучава първичните реакции, причинени от действието на лъчисти фактори (електромагнитни и механични вълни и корпускули) върху организма. Задълбоченото теоретично познаване на темите по основните направления е задължително условие за получаване на специалност „Биофизика (за биолози и физици)“.

Изследователските методи са определящ фактор за разширяване на възможностите и задълбочаване на научните и рутинни изследвания.

Биофизичните методи, използвани при медицински изследвания, предоставят информация за взаимоотношения и промени на атомно или молекулно ниво в биологичните системи, с което разширяват възможността за по-задълбочено осмисляне и правилна интерпретация на определени клетъчни отговори и/или реакциите на тъкани, органи и системи в организма. Такива са различните видове електрофорези, мас спектрометрия, флуоресцентни методи, радиоизотопно маркиране на йони и съединения, използване на специфични инхибитори на определени процеси (структури), метод на затворените токове, електронен парамагнитен резонанс (ЕПР), ядрен магнитен резонанс (ЯМР), атомна силова микроскопия, рентгеноструктурен анализ, дисперсия на оптичното въртене и кръгов дихроизъм, диференциална сканираща калориметрия, разсейване на неутрони, флуоресцентна спектроскопия, захарозен мост за регистриране на мембранен потенциал, voltage-clamp и patch-clamp методи, изометрични и изотонични методи за регистриране на мускулни съкращения, хемилуминесценция, фотоколориметрия и др.

Теоретичното познаване на тези методи и създаване на практически умения за използване на част от тях (според спецификата на научно-изследователската, диагностичната и преподавателската дейност на всяко от Медицинските висши училища и възможностите на материалната база) са условие за придобиване на специалност „Биофизика (за биолози и физици)“.

### **3. ЦЕЛ НА ОБУЧЕНИЕТО**

Да усъвършенства подготовката на биолозите и физиците, работещи в областта на биофизиката, предоставяйки им теоретични знания и методични умения, които да им позволят да повишат нивото на преподаване на дисциплината в Медицинските висши училища в страната, както и качеството на научните и рутинни изследвания в областта на медицината в звената, в които работят.

## **4. ОБУЧЕНИЕ**

### **4.1. УЧЕБЕН ПЛАН (НАИМЕНОВАНИЕ НА МОДУЛИТЕ И ТЯХНАТА ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ)**

I модул – Елементи от биология, физиология и биохимия, продължителност на обучението 3 месеца

II модул – Елементи от висша математика и статистика, продължителност на обучението 3 месеца

III модул – Биотермодинамика и биоинформатика, продължителност на обучението 4 месеца

IV модул – Биологични и моделни мембрани. Транспорт на вещества през мембрани, продължителност на обучението 6 месеца

V модул – Електрогенеза в живите клетки, продължителност на обучението 6 месеца

VI модул – Биофизични аспекти на действието на физични фактори върху клетки и тъкани, продължителност на обучението 3 месеца.

VII модул – Биофизични аспекти на свободно-радикалови процеси и оксидативен стрес, продължителност на обучението 6 месеца

VIII модул – Биомеханика, продължителност на обучението 5 месеца

### **УЧЕБЕН ПЛАН ЗА ТЕОРЕТИЧНО ОБУЧЕНИЕ**

#### **I учебна година**

1. Самостоятелна подготовка по модулите на общата част и на първи модул от специалната част на тематичната програма и полагане на съответните колоквиуми
2. Посещение на пълен лекционен курс по биофизика за студенти по медицина (30 учебни часа) в съответната катедра по медицинска физика и биофизика

#### **II учебна година**

1. Самостоятелна подготовка по материала от втори, трети и четвърти модули на специалната част в тематичната програма и полагане на три колоквиума
2. Запознаване с научната тематика по биофизика на катедрата по медицинска физика и биофизика, в която се провежда обучението.
3. Посещение на специализирани курсове по биофизика, провеждани в съответните катедри по медицинска физика и биофизика

#### **III учебна година**

1. Самостоятелна подготовка по материала от останалите модули на специалната

част в тематичната програма и полагане на три колоквиума.

2. Изнасяне на научен семинар (литературен обзор по конкретна тема), тематично свързан с изучавания материал или с предмета на научна дейност в съответната катедра пред Съвета на катедрата по медицинска физика и биофизика.

3. Приключване на специализацията с полагане на държавен изпит

## УЧЕБЕН ПЛАН ЗА ПРАКТИЧЕСКО ОБУЧЕНИЕ

### **I учебна година**

Запознаване с тематиката, изработване на практически упражнения по биофизика по учебната програма за студенти по медицина (30 учебни часа) и провеждане на един цикъл практически упражнения със студентски групи

### **II учебна година**

Провеждане на практически упражнения по биофизика като преподавател на група (групи) студенти (30 учебни часа)

### **III учебна година**

Участие в биофизична изследователска задача по научната тематика на катедрата по физика и биофизика, в която се провежда обучението

## 4.2. УЧЕБНА ПРОГРАМА

### 4.2.1. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТ

#### ОБЩА ЧАСТ

#### I. Елементи от БИОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ и БИОХИМИЯ

1. Елементен състав и молекулна организация на живата материя
2. Клетъчна основа на живота: метаболизъм в клетката, междуклетъчна сигнализация
3. Наследственост и изменчивост. Молекулни основи на наследствеността
4. Химичен състав на биосистемите. Основни органични съединения. Биомакромолекули
5. Строеж на белтъци и нуклеинови киселини
6. Химична природа на ензимите. Кинетика на ензимните реакции – влияние на различни физични и химични агенти
7. Обща физиология на възбудимите тъкани
8. Кръвообращение. Хемодинамични параметри. Работа на сърцето
9. Газова обмяна и регулация на дишането

10. Енергетичен обмен. Терморегулация
11. Елементи на физиология на рецепторите
12. Общи принципи за кодиране на информация в анализаторите и разпространението ѝ в организма

## II. Елементи от ВИСША МАТЕМАТИКА И СТАТИСТИКА

1. Функция, граница и непрекъснатост на функция. Изследване на функция
2. Производна и диференциал на функция. Диференциране на функция на две променливи. Частни производни, пълен диференциал
3. Неопределен и определен интеграл. Основни интеграли. Методи за интегриране. Приложение
4. Диференциални уравнения от първи и втори ред. Примери
5. Случайни величини и събития, вероятност. Закони за разпределение. Разпределения на Гаус, Максвел и Болцман
6. Основни понятия в медицинската статистика
7. Вариационен анализ
8. Корелационен анализ

## СПЕЦИАЛНА ЧАСТ

### I. БИОТЕРМОДИНАМИКА и БИОИНФОРМАТИКА

1. Термодинамика – предмет и раздели. Основни термодинамични понятия: термодинамична система, хомогенна и хетерогенна система, термодинамична променлива, интензивни и екстензивни променливи, спрегнати променливи, уравнение на състоянието, термодинамично състояние, термодинамично равновесие, термично, химично и механично равновесие, термодинамичен процес, обратими и необратими термодинамични процеси, дисипативни структури

2. Равновесна термодинамика. Първи принцип на термодинамиката. Математична формулировка на първия принцип. Втори принцип на термодинамиката. Ентропията като параметър на феноменологичната термодинамика. Неравенство на Клаузиус. Необратимост на реалните процеси

3. Термодинамична вероятност и ентропия. Ентропията като мярка за неподреденост. Уравнение на Болцман за ентропията. Информация и ентропия. Статистическо определение на ентропията

4. Пресмятане на количество информация – уравнение на Шенон за

информационно съдържание. Негентропия. Демон на Максвел. Прагова стойност на информацията, необходима за контрол на процесите в живите системи. Предаване на информация – основни понятия, характеристики на канала за връзка. Зрителен и слухов анализатор като информационни входове на организма

5. Междуклетъчни информационни системи: електричен и химичен тип комуникация. Носители на междуклетъчна информация

6. Възприемане на междуклетъчни сигнали. Рецептори – клетъчни информационни входове. Функции на рецепторите, като звено от междуклетъчната информационна система. Вторични посредници

7. Термодинамични потенциали. Вътрешна енергия. Енталпия. Свободна енергия на Хелмхолц. Свободна енергия на Гибс. Посока на процесите

8. Превръщане на енергията, видове работа и топлина в живите системи.

9. Биокалориметрия. Химичен и електрохимичен потенциал. Уравнение на Гибс. Енергоспрягащи системи

10. Втори принцип на термодинамиката при биологични системи. Изменение на ентропията при отворена система. Стационарно състояние и термодинамично равновесие

11. Неравновесна термодинамика. Линейна неравновесна термодинамика. Определение и основни понятия. Сила и движение. Феноменологични коефициенти. Спрегнати потоци. Дисипативна функция. Ентропия и стабилност. Стационарно състояние. Принцип на Пригожин за минимална продукция на ентропията

## II. БИОЛОГИЧНИ И МОДЕЛНИ МЕМБРАНИ

1. Предмет и значение на биологичната мембранология. Видове мембрани. Функции на биомембраните. Основен химичен състав на биомембраните

2. Молекулен строеж и физикохимични свойства на мембранните липиди. Фосфолипиди, гликолипиди, холестерол

3. Липидни асоциати – монослой, мицели, бислой. Композиране на липиден бислой във водна среда. Термодинамика на формиране и устойчивост на мембраната. Хидрофобни взаимодействия в мембраните. Междумолекулни взаимодействия в тънки слоеве и мембрани. Термодинамика на равновесието на двустранни слоеве

4. Мембранни белтъци и гликопротеини. Функции на мембранните белтъци. Локализация и свързване в мембраната

5. Особенности на междумолекулните взаимодействия в мембраните. Липид-липидни, липид-белтъчни и белтък-белтъчни взаимодействия

6. Подвижност на мембранните компоненти. Видове движения на липиди и белтъци. Асиметрия на биомембраните

7. Течнокристално състояние на липидния бислои. Лиотропен и термотропен полиморфизъм на липидите. Молекулен механизъм на фазовите преходи

8. Фазови преходи в липидния бислои – фазово правило на Гибс, разделяне на фазите и значение на фазовите явления в биомембраните. Теория и термодинамични параметри на фазовите преходи

9. Еволюция на представите за строежа и функциите на клетъчната мембрана. Модел на Сингер и Никълсън

10. Моделни изкуствени мембрани – бислоини липидни мембрани, липозоми. Липозомите като лекарствена форма

11. Методи за изследване на подвижността и асиметрията при биомембрани

12. Съвременни подходи за изследване на биомембрани. Класификация и характеристики на детергенти, използвани в мембранологията. Солюбилизация. Отделяне и характеристика на мембранните фракции

13. Методи за изследване на мембранни структури – ЕПР, ЯМР, дисперсия на оптичното въртене и кръгов дихроизъм, диференциална сканираща калориметрия, разсейване на неутрони, флуоресцентна спектроскопия

14. Особенности при работа с мембранни ензими и буфери. Оценка на конформационната лабилност на мембранните белтъци. Температурна зависимост и кинетика на мембранните ензими. Принципи на релаксационната кинетика

### III. ТРАНСПОРТ НА ВЕЩЕСТВА ПРЕЗ МЕМБРАНИ

1. Същност и значение на мембранный транспорт. Видове мембранен транспорт

2. Свободна дифузия на незаредени частици – закони на Фик. Уравнение на Стокс-Айнщайн

3. Дифузия на йони – уравнение на Нернст-Планк. Несвободна дифузия през пореста мембрана – уравнение на Колендер-Берлунд

4. Транспорт на вода през реални мембрани. Осмоза и филтрация

5. Пасивен мембранен транспорт на неорганични йони. Мембранни йонни канали. Класификация. Механизми на активация и инактивация на основните видове йонни канали. Блокатори на йонни канали

6. Улеснена (облекчена) дифузия. Подвижни преносители и

каналообразуватели. Йонофори – валиномицин, грамицидин А, аламетицин

7. Кинетика и молекулни основи на първичноактивния транспорт – класификация на транспортните АТФ-ази

8. Натриево-калиева помпа, разпространение и локализация в клетките, молекулен строеж, роля на АТФ, механизъм на действие

9. Калциеви помпи – видове, разпространение и локализация в клетките, строеж и механизъм на действие, роля на АТФ. Влияние на калциевите помпи върху  $\text{Ca}^{2+}$  хомеостаза

10. Транспорт на протони. Механизми. Значение за функционирането на биоенергетичните системи. Електронно-транспортни вериги.

11. Вторично активен трансмембранен транспорт на органични молекули (захари, витамини, аминокиселини). Молекулен механизъм. Спрягане с транспорта на  $\text{Na}^+$

12. Методи за изучаване на мембрания транспорт: флуоресцентни методи, радиоизотопно маркиране на йони и съединения, специфични инхибитори, метод на затворените токове, ЕПР и др.

#### IV. ЕЛЕКТРОГЕНЕЗА В ЖИВИТЕ КЛЕТКИ

1. Електрични потенциали в моделни системи: дифузионен, равновесен и донанов потенциал

2. Потенциал на покой. "Калиева" теория за потенциала на покой (Бернщайн). Теория на Ходчкин и Кац за стационарния потенциал. Уравнение на Голдман. Предпоставки за съществуване на мембранен потенциал на покой

3. Акционен потенциал при неврон – определение, причини за възникване, йонен генезис, характеристики, механизъм и скорост на разпространение. Кинетика на трансмембранните токове през йонни канали. Уравнения на Ходчкин и Хъксли за йонните токове при акционен потенциал

4. Инактивация на  $\text{Na}^+$  проводяща система ( $\text{Na}^+$  потенциал-зависими йонни канали). Рефрактерен период. Йонни токове при следовите потенциали. Промени в прага на активация на невроните – акомодация

5. Външно електрично поле на пирамидните неврони на кората на главния мозък. Електроенцефалографията (ЕЕГ) като количествена характеристика на електричната активност на мозъка. Многодиполен еквивалентен електрически генератор на главния мозък

6. Акционни потенциали при скелетни, сърдечни и гладки мускули.



Специфични особености и йонен генезис

7. Биофизични принципи на електромиографията (ЕМГ) и електрокардиографията (ЕКГ). Генезис на ЕМГ и на ЕКГ

8. Хидратация на йоните. Равновесие на фазова граница. Профили на потенциала и концентрацията на фазовата граница

9. Произход на повърхностния електричен заряд на клетките. Двоен електричен слой. Уравнение на Поасон-Болцман. Електрокинетичен потенциал. Влияние на повърхностния потенциал върху стойността на мембранный потенциал

10. Електрофоретична подвижност. Зависимост на електрофоретичната подвижност от киселинността и йонната сила на средата. Видове електрофореза

11. Методи за изучаване на трансмембранните потенциали: флуоресцентни методи, регистрация на йонни токовете през изолиран мембранен участък (patch-clamp), изследване на канали със специфични инхибитори, измерване на потенциал на покой и на акционен потенциал (захарозен мост и voltage-clamp методи).

## V. БИОФИЗИЧНИ АСПЕКТИ НА ДЕЙСТВИЕТО НА ФИЗИЧНИ ФАКТОРИ ВЪРХУ КЛЕТКИ И ТЪКАНИ

1. Механични вълни – звук, инфра- и ултразвук. Биологични ефекти и механизъм на действие върху клетъчни структури и процеси. Физиологично действие.

2. Постоянен електричен ток. Електропроводимост на клетки и тъкани. Електричен дипол и диелектрик в електрично поле. Видове поляризация на диелектрици и хетерогенни системи

3. Променив ток. Електропроводимост на клетки и тъкани. Импеданс. Дисперсия на диелектричната проницаемост и електропроводимост. Физиологични и патологични промени в електропроводимостта на тъканите

4. Биологични ефекти на високочестотен ток и електрични полета. Механизми на действие.

5. Фотобиологични процеси. Етапи при протичане на фотохимични реакции. Биологично действие на светлина, инфрачервени и ултравиолетови лъчи

6. Начални фотофизични процеси при облъчване на тъкани със светлина, инфрачервени и ултравиолетови лъчи. Електронни преходи в атомите и молекулите при поглъщане на електромагнитни вълни. Луминесценция.

Междумолекулна миграция на енергия. Прояви на действието на лъченията на организмово нив

7. Механизъм на действие на кохерентни източници на светлина върху биологични обекти

8. Биологично действие на йонизиращата радиация – свободнорадикалови механизми. Лъчево увреждане – етапи, видове. Теории за механизма на действието на йонизиращата радиация

## VI. СВОБОДНИ РАДИКАЛИ и ОКСИДАТИВЕН СТРЕС

1. Свободни радикали – същност, образуване, видове, свойства и реактивност. Елементарни свободно-радикалови реакции. Роля на кислорода в норма и патология (биологично окисление и образуване на реактивни метаболити на кислорода). Триплетен и синглетен кислород. Токсичност на кислорода

2. Продукти на едноелектронната редукция на кислорода. Реактивни метаболити на кислорода – представители, образуване и биологично значение

3. Молекулни механизми на свободно-радикаловата токсичност – увреждания на липиди, протеини, въглехидрати и нуклеинови киселини

4. Прооксиданти - същност, кооперативност и синергизъм в действието им. Екзогенни източници на прооксиданти в човешкия организъм – физични и химични фактори. Ендогенно образуване на прооксиданти при физиологични процеси (окислително фосфорилиране, активация на фагоцити, синтез на простагландини, продукция на азотен оксид, метаболизъм на арахидоновата киселина) и при патофизиологични процеси (исхемия-реперфузия, автоокисление на някои биомолекули – хемопротеини, тиолови съединения, катехоламини, флавини и др., редокс процеси с участието на йони на метали с променлива валентност, липидна пероксидация)

5. Антиоксидантна защита от свободно-радикалните процеси – същност и функционални нива. Ензимни антиоксиданти – супероксид дисмутази, каталаза, глутатион пероксидази, глутатион редуктаза, глутатион трансферази, церулоплазмин. Неензимни антиоксиданти – токофероли, каротиноиди, аскорбинова киселина, тиолови съединения, пикочна киселина. Кооперативност в действието на антиоксидантите. Разпределение на антиоксидантния капацитет между клетките и извънклетъчното пространство

6. Оксидативен стрес. Заболявания и болестни процеси, протичащи с участието на свободни радикали и реактивни метаболити на кислорода

7. Методи за регистриране на свободни радикали и вторични продукти на липидната пероксидация. Хемилуминесценция. Квантов добив и интензитет на хемилуминесценцията. Активатори. Хемилуминометър. ЕПР и фотоколориметрия

## VII. БИОМЕХАНИКА

1. Вискоеластични свойства на кости и мускули. Пасивни механични свойства на кости, пиезоелектричен ефект. Пасивни механични свойства на скелетни и гладки мускули

2. Активни механични свойства на напречно набраздените мускули. Моделиране на физиологичните режими на мускулното съкращение. Топлинни процеси при мускулно съкращение. Зависимост на скоростта на съкращение от мускулното напрежение. Уравнения на Хил

3. Съкратителен апарат и съкратителни механизми при напречно-набраздени мускули. Роля на  $Ca^{2+}$ . Теории, обясняващи мускулната контракция

4. Електро-механична връзка при напречно-набраздени мускули. Източници на  $Ca^{2+}$ , използван в процеса на съкращение

5. Механика на мускулното съкращение при гладките мускули. Съкратителен апарат и съкратителни механизми. Роля на  $Ca^{2+}$ . Тонични и фазични гладки мускули

6. Изометрични и изотнични методи за регистриране на мускулни съкращения

7. Основи на биостатиката – здравина при огъване и усукване, роля на скелета при гръбначните. Кинематика и динамика на тяхното движение

8. Пасивни механични свойства на кръвоносните съдове. Уравнение на Ламе. Зависимост налягане/обем. Пулсова вълна

9. Механика на дишането. Транспулмонално налягане. Вдишване и издишване. Уравнение на Лаплас. Стабилизация на алвеолите. Свойства на белодробния сурфактант

10. Механика на кръвообращението – работа на сърцето, движение на кръвта по съдовете. Кръвно налягане и съдово съпротивление. Измерване на кръвното налягане и на скоростта на кръвотока

11. Реологична характеристика на кръвта. Зависимост на вискозитета на кръвта от хематокрита, деформируемостта и агрегацията на еритроцитите. Значение на рисковите реологични фактори за микроциркулацията

#### 4.2.2. ПРАКТИЧЕСКА ЧАСТ

1. Определяне размерите на липидни молекули с помощта на монослоеве
2. Монослой от повърхностноактивно вещество – модел за изучаване особеностите на липидни агрегати във водна среда. Пространствени характеристики и плътност на молекулите на монослоя при различни състояния, наподобяващи мембранни фазови преходи
3. Мембранни йонни канали. Блокатори на йонни канали. Ефекти от блокиране на  $\text{Ca}^{2+}$ -канални
4. Мембранен транспорт на  $\text{H}_2\text{O}$ . Осмоза. Роля на осмозата при увеличаване водното съдържание на тъкани (*in vitro* изследване)
5. Изследване влиянието на осмотичноактивни вещества и лекарствени средства върху обема на клетки
6. Определяне коефициента на проницаемост на изкуствена мембрана
7. Мембранни и дифузионни потенциали в моделни системи. Определяне на зависимостите от времето и концентрацията
8. Изследване промените на мембранныя потенциал на аксон на калмар при дразнене с импулсен електричен ток с различна продължителност, плътност и посока върху компютърен модел
9. Експериментално определяне на електрокинетичен ( $\zeta$ ) потенциал.
10. Влияние на рН и йонната сила върху електроферетичната подвижност на клетки
11. Електрофореза. Разделяне и изследване на фракции чрез препаративна електрофореза
12. Определяне на йоноферетичната проницаемост на човешка кожа
13. Определяне на зависимостта на кожното съпротивление *in vivo* от честотата на променлив ток
14. Изследване на вискоеластични свойства на човешка кожа *in vivo*
15. Механична активност и реактивност на гладкомускулна тъкан. Роля на  $\text{Ca}^{2+}$  (изометричен модел)
16. Електропроводимост на биологичната тъкан за постоянен ток. Мионеврален синапс. Електро-мускулна стимулация. Определяне зависимостта на праговата стойност на импулсия ток от продължителността на импулса
17. Биофизични основи на реографията. Определяне на времеви и амплитудни реографски параметри, характеризиращи работата на сърцето и пулсовото кръвонапълване

18. Изследване агрегацията на еритроцити със стандартизиран седиментационен метод

19. Изменение на киселинната устойчивост на клетки под влияние на повърхностно активни вещества

20. Изменение на деформируемостта на клетки чрез въздействие с диалдеhide

21. Зависимост на специфичния вискозитет на еритроцитна суспензия от хематокрита

22. Изследване на анти- и прооксидантна активност на биологичноактивни вещества и лекарствени средства

#### 4.3. ЗАДЪЛЖИТЕЛНИ КОЛОКВИУМИ И СРОКОВЕ ЗА ПОЛАГАНЕТО ИМ

##### I учебна година

1 колоквиум - Тема: Елементи от биология, физиология и биохимия

2 колоквиум - Тема: Елементи от висша математика и статистика

3 колоквиум - Тема: Биотермодинамика и биоинформатика

##### II учебна година

1 колоквиум - Тема: Биологични и моделни мембрани. Транспорт на вещества през мембрани

2 колоквиум - Тема: Електрогенеза в живите клетки

##### III учебна година

1 колоквиум - Тема: Биофизични аспекти на действието на физични фактори върху клетки и тъкани.

2 колоквиум - Тема: Свободни радикали и оксидативен стрес

3 колоквиум - Тема: Биомеханика

### **5. КОНСПЕКТ ЗА ДЪРЖАВЕН ИЗПИТ ЗА СПЕЦИАЛНОСТ БИОФИЗИКА (ЗА БИОЛОЗИ И ФИЗИЦИ)**

#### **I. ТЕОРЕТИЧЕН ИЗПИТ**

1. Термодинамика – предмет, основни понятия и раздели. Вътрешна енергия и ентропия. Първи и втори принцип на термодинамиката. Термодинамична

вероятност и ентропия. Ентропията като мярка за неподреденост. Уравнение на Болцман за ентропията. Информация и ентропия.

2. Пресмятане на количество информация – уравнение на Шенон за информационно съдържание. Негентропия. Прагова стойност на информацията, необходима за контрол на процесите в живите системи. Предаване на информация – основни понятия, характеристики на канала за връзка

3. Междуклетъчна комуникация. Електричен и химичен тип междуклетъчни информационни системи. Носители и приемници на междуклетъчна информация. Рецептори – функции, като звено от междуклетъчната информационна система. Вторични посредници

4. Термодинамични потенциали. Вътрешна енергия. Енталпия. Свободна енергия на Хелмхолц. Свободна енергия на Гибс. Посока на протичане на процесите

5. Превръщане на енергията, видове работа и топлина в живите системи. Химичен и електрохимичен потенциал. Втори принцип на термодинамиката и изменение на ентропията при отворена система. Стационарно състояние и термодинамично равновесие

6. Неравновесна термодинамика – обобщени потоци и движещи сили. Критерии за спрягане на потоците и за стационарно състояние близо до равновесието. Следствия от теоремата на Пригожин

7. Основен химичен състав и функции на биомембраните. Молекулен строеж и физико – химични свойства на мембранните липиди. Фосфолипиди, гликолипиди, холестерол

8. Липидни асоциати във водна среда – монослой, мицели, бислой. Композиране на липиден бислой. Термодинамика на формиране и устойчивост на липидния бислой. Хидрофобни взаимодействия

9. Мембранни белтъци и гликопротеини. Локализация и свързване в мембраната. Функции на мембранните белтъци

10. Особенности на междумолекулните взаимодействия в мембраните. Липид-липидни, липид-белтъчни и белтък-белтъчни взаимодействия. Подвижност на мембранните компоненти. Видове движения на липиди и белтъци. Асиметрия на биомембраните

11. Течнокристално състояние на липидния бислой. Лиотропен и термотропен полиморфизъм на липидите. Молекулен механизъм на фазовите преходи. Физиологично значение на фазовите явления в биомембраните

12. Еволюция на представите за строежа и функциите на клетъчната мембрана. Модел на Сингер и Никълсън

13. Моделни изкуствени мембрани – бислойни липидни мембрани, липозоми. Липозомите като лекарствена форма

14. Трансмембранен транспорт. Видове. Свободна дифузия на незаредени частици – закони на Фик. Уравнение на Стокс -Айнщайн

15. Дифузия на йони – уравнение на Нернст - Планк. Несвободна дифузия през пореста мембрана – уравнение на Колендер-Берлунд

16. Пасивен мембранен транспорт на неорганични йони. Мембранни йонни канали. Механизми на активация и инактивация на основните видове йонни канали

17. Улеснена дифузия – особености. Подвижни преносители и каналобразуватели. Йонофори – валиномицин, грамицидин А, аламетицин

18. Кинетика и молекулни основи на първичноактивния транспорт – класификация на транспортните АТФ-ази (помпи).  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ - и  $\text{Ca}^{2+}$  помпа. Разпространение и локализация в клетките, строеж и механизъм на действие, роля на АТФ

19. Транспорт на протони. Механизми. Значение за функционирането на биоенергетичните системи. Електронно-транспортни вериги

20. Вторично активен трансмембранен транспорт на органични молекули (захари, витамини, аминокиселини). Молекулен механизъм. Спрягане с транспорта на  $\text{Na}^+$

21. Електрични потенциали в моделни системи: дифузионен, равновесен и донанов потенциал

22. Потенциал на покой. „Калиева” теория за потенциала на покой (Бернщайн). Теория на Ходчкин и Кац за стационарния потенциал. Уравнение на Голдман. Предпоставки за съществуване на мембранен потенциал на покой

23. Акционен потенциал при неврон – определение, причини за възникване, йонен генезис, характеристики, механизъм и скорост на разпространение. Кинетика на трансмембранните токове през йонни канали. Уравнения на Ходчкин и Хъксли за йонните токове при акционен потенциал

24. Инактивация на  $\text{Na}^+$  проводяща система ( $\text{Na}^+$  потенциал-зависими йонни канали). Рефрактерен период. Йонни токове при следовите потенциали. Промени в прага на активация на невроните – акомодация

25. Акционни потенциали при скелетни, сърдечни и гладки мускули.

## Специфични особености и йонен генезис

26. Произход на повърхностния електричен заряд на клетките. Двоен електричен слой. Уравнение на Поасон-Болцман. Електрокинетичен потенциал. Влияние на повърхностния потенциал върху стойността на мембранныя потенциал

27. Електрофоретична подвижност. Зависимост на електроферетичната подвижност от киселинността и йонната сила на средата. Видове електрофореза.

28. Звук, инфра- и ултразвук. Характеристика на вълновите процеси. Първични механизми на действие на звук, инфра- и ултразвук върху клетки и организми.

29. Постоянен електричен ток. Електропроводимост на клетки и тъкани. Електричен дипол и диелектрик в електрично поле. Видове поляризация на диелектрици и хетерогенни системи

30. Променлив електричен ток. Електропроводимост на клетки и тъкани. Импеданс. Дисперсия на диелектричната проницаемост. Физиологични и патологични промени в електропроводимостта на тъканите

31. Биологични ефекти на високочестотен ток и електрични полета. Механизми на действие.

32. Начални фотофизични процеси при облъчване на тъкани със светлина, инфрачервени и ултравиолетови лъчи. Електронни преходи в атомите и молекулите при поглъщане на светлина. Луминесценция. Междумолекулна миграция на енергия. Прояви на действието на лъченията на организмово ниво.

33. Механизъм на действие на кохерентни източници на светлина върху биологични обекти

34. Биологично действие на йонизиращата радиация – свободнорадикалови механизми. Лъчево увреждане – етапи, видове. Теории за механизма на действието на йонизиращата радиация

35. Свободни радикали. Свойства, реактивоспособност и реакции. Триплетен и синглетен кислород. Реактивни метаболити на кислорода. Ендогенни физиологични и патофизиологични прооксидантни процеси.

36. Молекулни механизми на свободно-радикаловата токсичност. Липидна пероксидация - субстрати и значение. Свободно-радикални увреждания на протеини, въглехидрати и нуклеинови киселини.

37. Антиоксиданти. Кооперативност и синергизъм в действието на антиоксидантите. Ензимни антиоксиданти (супероксид дисмутази, каталаза, глутатион пероксидази, глутатион редуктаза, глутатион трансферази,



церулоплазмин). Неензимни антиоксиданти (токофероли, каротиноиди, аскорбинова киселина, тиолови съединения и др.)

38. Оксидативен стрес и свободно-радикалови патологии. Възможности за профилактика и терапия на заболяванията със свободно-радикалова етиология

39. Вискоеластичност на кости и мускули. Пасивни механични свойства на костите, пиезоелектричен ефект. Пасивни механични свойства на скелетните и гладките мускули

40. Активни механични свойства на напречно набраздените мускули. Моделиране на физиологичните режими на мускулното съкращение. Топлинни процеси при мускулно съкращение. Зависимост на скоростта на съкращение от мускулното напрежение. Уравнения на Хил

41. Съкратителен апарат и съкратителни механизми при напречно-набраздени мускули. Роля на  $Ca^{2+}$ . Електро-механична връзка

42. Съкратителни механизми в гладкомускулна тъкан. Роля на  $Ca^{2+}$ . Тонични и фазични гладки мускули.  $Ca^{2+}$ -зависими и  $Ca^{2+}$ -независими съкратителни механизми. Електро- и фармакомеханична връзка

43. Пасивни механични свойства на кръвоносните съдове. Уравнение на Ламе. Зависимост налягане/обем. Пулсова вълна. Механика на кръвообращението – работа на сърцето, кръвно налягане, движение на кръвта в съдовете, съдово съпротивление. Измерване на кръвното налягане и на скоростта на кръвотока

44. Механика на дишането. Транспулмонално налягане. Вдишване и издишване. Стабилизация на алвеолите. Свойства на белодробния сърфактант

45. Реологична характеристика на кръвта. Зависимост на вискозитета на кръвта от хематокрита, деформируемостта и агрегацията на еритроцитите. Значение на рисковите реологични фактори за микроциркулацията

## II. ПРАКТИЧЕСКИ ИЗПИТ

1. Определяне размерите на липидни молекули с помощта на монослоеве

2. Монослой от повърхностноактивно вещество – модел за изучаване особеностите на липидни агрегати във водна среда. пространствени характеристики и плътност на молекулите на монослоя при различни състояния, наподобяващи мембранни фазови преходи

3. Мембранни йонни канали. Блокатори на йонни канали. Ефекти от блокиране на  $Ca^{2+}$ -каналите

4. Мембранен транспорт на  $H_2O$ . Осмоза. Роля на осмозата при увеличаване водното съдържание на тъкани (in vitro изследване)

5. Изследване влиянието на осмотичноактивни вещества и лекарствени средства върху обема на клетки
6. Определяне коефициента на проницаемост на изкуствена мембрана
7. Мембранни и дифузионни потенциали в моделни системи. Определяне на зависимостите от времето и концентрацията
8. Изследване промените на мембранныя потенциал на аксон на калмар при дразнене с импулсен електричен ток с различна продължителност, плътност и посока върху компютърен модел
9. Експериментално определяне на електрокинетичен ( $\zeta$ ) потенциал.
10. Влияние на рН и йонната сила върху електроферетичната подвижност на клетки
11. Електрофореза. Разделяне и изследване на фракции чрез препаративна електрофореза
12. Определяне на йоноферетичната проницаемост на човешка кожа
13. Определяне на зависимостта на кожното съпротивление *in vivo* от честотата на променлив ток
14. Изследване на вискоеластични свойства на човешка кожа *in vivo*
15. Механична активност и реактивност на гладкомускулна тъкан. Роля на  $\text{Ca}^{2+}$  (изометричен модел)
16. Електропроводимост на биологичната тъкан за постоянен ток. Мионеврален синапс. Електро-мускулна стимулация. Определяне зависимостта на праговата стойност на импулсия ток от продължителността на импулса
17. Биофизични основи на реографията. Определяне на времеви и амплитудни реографски параметри, характеризиращи работата на сърцето и пулсовото кръвонапълване
18. Изследване агрегацията на еритроцити със стандартизиран седиментационен метод
19. Изменение на киселинната устойчивост на клетки под влияние на повърхностно активни вещества
20. Изменение на деформируемостта на клетки чрез въздействие с диалдехиди
21. Зависимост на специфичния вискозитет на еритроцитна суспензия от хематокрита
22. Изследване на анти- и прооксидантна активност на биологичноактивни вещества и лекарствени средства

## **6. КОНСПЕКТ ЗА ЗАЧИСЛЯВАНЕ ЗА СПЕЦИАЛНОСТ БИОФИЗИКА (ЗА БИОЛОЗИ И ФИЗИЦИ)**

### **I. Елементи от ВИСША МАТЕМАТИКА**

1. Функция, граница и непрекъснатост на функция, изследване на функция
2. Производна и диференциал на функция. Диференциране на функция на две променливи. Частни производни, пълен диференциал
3. Неопределен и определен интеграл. Основни интеграли. Методи за интегриране. Приложение
4. Диференциални уравнения от първи и втори ред. Примери
5. Случайни величини и събития, вероятност. Закони за разпределение. Разпределения на Гаус, Максвел и Болцман

### **II. БИОЛОГИЧНИ МЕМБРАНИ**

6. Биологични мембрани. Молекулен строеж и физикохимични свойства на мембранните липиди. Термодинамика на формиране и устойчивост на липиден бислой във водна среда. Хидрофилни и хидрофобни взаимодействия
7. Мембранни белтъци и гликопротеини. Функции на мембранните белтъци. Локализация
8. Особенности на междумолекулните взаимодействия в мембраните. Липид-липидни, липид-белтъчни, белтък-белтъчни взаимодействия
9. Подвижност на мембранните компоненти. Видове движения на липиди и белтъци. Течнокристални състояния. Фазови преходи. Асиметрия на биомембраните
10. Мембранен модел на Сингер и Никълсън

### **III. ТРАНСМЕМБРАНЕН ТРАНСПОРТ**

11. Същност и значение на мембрания транспорт. Видове мембранен транспорт
12. Свободна дифузия на незаредени частици – закони на Фик. Трансфузия. Концентрационен градиент
13. Транспорт на вода през мембрана. Осмоза. Филтрация и реабсорбция
14. Транспорт на йони през клетъчна мембрана. Електро концентрационен градиент. Уравнение на Нернст-Планк
15. Мембранни йонни канали – класификация. Механизми на активиране на различните типове йонни канали. Йонни токове. Блокатори
16. Улеснена дифузия на йони. Йонофори – подвижни преносители и каналобразуватели. Улеснена дифузия на органични молекули

17. Кинетика и молекулни основи на първичния активен транспорт – класификация на транспортните АТФ-ази. Натриево-калиева, протонна и калциеви помпи

18. Вторично активен транспорт. Механизми. Спрягане на транспорта на захари и аминокиселини с транспорта на  $\text{Na}^+$

#### IV. ПРИРОДА НА ЕЛЕКТРОГЕНЕЗАТА В ЖИВИТЕ КЛЕТКИ

19. Електрични потенциали в моделни системи: дифузионен, равновесен и донанов потенциал

20. Мембранен потенциал на покой. Еволюция на хипотезите, обясняващи причините на възникване и съществуване на потенциал на покой в клетките

21. Акционен потенциал – основно свойство на клетките на възбудимите тъкани. Дефиниция, фази и йонни токове при невронален акционен потенциал

22. Механизъм на разпространение на акционния потенциал по клетъчната мембрана. Скорост на разпространение. Зависимост на скоростта на разпространение от някои мембранни характеристики

23. Произход на повърхностен електричен заряд при клетки. Двоен електричен слой. Уравнение на Поасон-Болцман. Електрокинетичен потенциал. Зависимости от рН и от йонната сила на средата

#### V. СВОБОДНИ РАДИКАЛИ

24. Свободни радикали – определение, свойства, видове. Образуване на свободни радикали в биологичните системи

25. Радикали и активни форми на кислорода. Енергийни състояния на кислородната молекула. Получаване и действие на активните форми на кислорода: супероксиден радикал, хидроксилен радикал, водороден пероксид, синглетен кислород

26. Прекисно окисление на мембранните липиди – същност и етапи. Увреждания на мембранни компоненти и на мембраните от липидната пероксидация

27. Прекъсване на окислителните вериги на липидите. Антиоксиданти - видове и действие

#### VI. БИОМЕХАНИКА

28. Вискоеластични свойства на кости и мускули. Пасивни механични свойства на костите – пиезоелектричен ефект. Пасивни механични свойства на скелетните мускули

29. Активни механични свойства на напречно набраздените мускули.

Моделиране на физиологичните режими на мускулно съкращение. Уравнения на Хил

30. Съкратителен апарат при напречно-набраздените мускули и механизми на мускулна контракция/релаксация

31. Механика на белодробната вентилация. Транспулмонално налягане. Вдишване и издишване. Стабилизация на алвеолите, свойства на белодробния сърфактант

32. Механика на кръвообращението – работа на сърцето. Движение на кръвта в сърдечно съдовата система. Основни хемодинамични величини и зависимости между тях

## ЛИТЕРАТУРА

1. Маринов, М. Биофизика. София, 2001.
2. Стоилов, С. (ред.) Биофизика. София, Медицина и физкултура, 1985.
3. Губанов Н, Утепбергенов А. Медицинска биофизика. София, Медицина и физк., 1980.
4. Владимиров Ю. и др. Биофизика. М., Медицина, 1983.
5. Иванов ИТ. Учебник по Медицинска Физика и Биофизика. Изд. Алфамаркет. Стара Загора, 2008.
6. Кръстев, А (ред..) Биофизика – работна тетрадка, Пловдив, 2005
7. Волькенштейн, М. Биофизика. М., Наука, 1981.
8. Рубин, А. Биофизика. М., Вьгсшая школа, 1987.
9. Пирьова, Б., Н. Начев (ред.). Физиология на човека. София, МИ "Арсо", 2000.
10. Ангелов, А. и др. Биохимия. София, Унив. изд. "Св. Кл. Охридски", 1995.
11. Ленинджер, А. Основы биохимии. М., Мир, 1985.
12. Албертс, Б. и др. Молекулярная биология клетки, т.1. М., Мир, 1994.
13. Ремизов, А. Медицинская и биологическая физика. М. Высшая школа. 1987.
14. Ремизов, А. Курс физики, электроники и кибернетики для медицинских институтов. М. „Высшая школа”, 1982 г.
15. Ливенцев, Н. Курс физики, т. 1. М. „Высшая школа”, 1978.
16. Котык, А., К. Яначек. Мембранный транспорт. М., Мир, 1980.
17. Глазер, Р. Очерк основ биомеханики. М., Мир, 1988.
18. Сепетлиев, Д. Медицинска статистика. София, Медицина и физк., 1976.
19. Петрова, Р. (ред.) Ръководство за лабораторни упражнения по биофизика. София, Медицина и физк. 1986.

20. Glaser, R. Biophysics: An Introduction (Corrected ed.). Springer Verlag, 2004.
21. Weiss, T. F. Cellular Biophysics, Vol. 1: Transport. MIT Press, 1996.
22. Weiss, T. F. Cellular Biophysics, Vol. 2: Electrical Properties. MIT Press, 1996.
23. Halliwell, B., J. Gutteridge. Free Radicals in Biology and Medicine (fourth edition). Oxford University Press, USA, 2007.

*Допълнителна*

1. Шмидт, Р., Т. Тевс (ред.) Физиология человека. М., Мир, 1986.
2. Марри. Р. и др. Биохимия человека. М., Мир, 1993.
3. Блюменфелд., Л. Проблеми на биологичната физика. София. Наука и изкуство, 1981.
4. Овчинников, Ю. А. Биоорганическая химия. М. Просвещение, 1987.
5. Кител, Ч., Х. Кремер. Статистическа термодинамика. София, НИ, 1988.
6. Давышов, А. С. Биология и квантовая механика. Киев, Наукова думка, 1979.
7. Бушев, М. Синергетика. Хаос, ред, самоорганизация. София, Унив. изд. "Св. Кл. Охридски", 1992.
8. Болдмрев, А. (ред.) Введение в биомембранологию. М., Изд. Московского университета, 1990.
9. Владимиров, Ю., Г. Добрецов. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М., Наука, 1980.
10. Уильямс, В., Х. Уильямс. Физическая химия для биологов. М., Мир, 1976.
11. Цветков, Н., П. Бочев. Свободно-радикални увреждания. Перспективи на антиоксидантната профилактика и терапия. София, Център за информация по медицина, 1996.
12. Попов, А., Н. Янишлиева. Автоокисление и стабилност на липидите. София, Изд. на БАН, 1976.