

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет» (Новосибирский государственный университет, НГУ)

Факультет естественных наук

Согласовано
Декан ФЕН
Резников В.А.


подпись
« 17 » августа 2021 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

Молекулярные механизмы токсических процессов

направление подготовки: 06.04.01 Биология

направленность (профиль): Биология

Форма обучения: очная

Разработчик:

д.б.н., проф. Гуляева Л.Ф.

Руководитель программы:

Д. б. н. проф. Рубцов Н.Б.

Новосибирск, 2021

Содержание

1. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине, соотнесенных с планируемыми результатами освоения образовательной программы.....	3
2. Место дисциплины в структуре образовательной программы	5
3. Трудоемкость дисциплины в зачетных единицах с указанием количества академических часов, выделенных на контактную работу обучающегося с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающегося	5
4. Содержание дисциплины, структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий.....	6
5. Перечень учебной литературы	20
6. Перечень учебно-методических материалов по самостоятельной работе обучающихся	21
7. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины	22
8. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине	22
9. Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине	22
10. Оценочные средства для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине.....	9
Приложение 1 Аннотация по дисциплине	
Приложение 2 Оценочные средства по дисциплине	

1. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине, соотнесенных с планируемыми результатами освоения образовательной программы

Результаты освоения образовательной программы (компетенции)	Индикаторы	Результаты обучения по дисциплине
ПК-3. Способен проводить научно-исследовательские разработки при исследовании самостоятельных тем	ПК-3.1. Применяет теоретические и эмпирические модели при планировании и реализации научных исследований	Умение применить полученные знания для проведения научно-исследовательской работы.
	ПК-3.2. Участвует в разработке общего плана реализации эксперимента и отдельных этапов его выполнения.	Умение делать выводы из проведенной научной работы, умение анализировать полученные результаты

2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Дисциплина *Молекулярные механизмы токсических процессов* относится к дисциплинам по выбору ООП и изучается в 1 семестре.

Освоение дисциплины *Молекулярные механизмы токсических процессов* базируется на знаниях, умениях и навыках, сформированных у обучающихся по результатам изучения дисциплин: биохимия, физиология, физиологическая химия, молекулярная биология, и является необходимым для изучения следующих дисциплин и практик: биоорганическая химия, охрана окружающей среды, молекулярная биология, научно-исследовательская работа, а также специальные курсы профилей «генетика».

3. Трудоемкость дисциплины в зачетных единицах с указанием количества академических часов, выделенных на контактную работу обучающегося с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающегося

Трудоемкость дисциплины – 3 з.е. (108 ч)

Форма промежуточной аттестации: 1 семестр – экзамен

№	Вид деятельности	Семестр	
		1	
1	Лекции, ч	36	
2	Занятия в контактной форме, ч из них	40	
3	аудиторных занятий, ч	36	
4	консультаций, час.	2	
5	промежуточная аттестация, ч	2	
6	Самостоятельная работа, час.	68	
7	Всего, ч	108	

4. Содержание дисциплины, структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий

Лекции (36 ч)

Наименование темы и их содержание	Объем, час
Раздел 1. Ферменты 1-й и 2-й фаз метаболизма ксенобиотиков	
<p>Тема 1. Общие принципы токсикологии. Молекулярная токсикология как наука о механизмах детоксификации чужеродных соединений, метаболических путях их превращений и биологических последствиях. Распределение, экскреция и абсорбция токсикантов. Биотрансформация токсикантов и химических канцерогенов. Депонирование ксенобиотиков, роль печени и почек. Современные представления о механизмах биотрансформации чужеродных соединений. Окружающая среда как источник многочисленных веществ, чужеродных для человека. Определение I-й и II-й фаз метаболизма. Детоксификация как функция защиты от химических соединений. Усиление токсичности (токсификация) как негативное проявление действия ксенобиотиков. Характеристика ферментных систем, осуществляющих реакции окисления ксенобиотиков. Оксидазы и оксигеназы со смешанными функциями.</p>	2
<p>Тема 2. Структура и функция микросомной монооксигеназной системы (ММС). Активация кислорода как универсальный механизм действия ферментов ММС. Микросомальная цепь переноса электронов. Основные реакции, катализируемые цитохромом P450. Современные представления о строении P450. Генная классификация цитохрома P450. Основные функции согласно классификации. Индукция ферментов ММС. Молекулярные механизмы активации генов P450 и других ферментов, окисляющих ксенобиотики. Ядерные рецепторы в индукции P450. Рецепторный механизм активации генов CYP1A. Молекулярная характеристика Ah-рецептора и ARNT белка. Роль факторов транскрипции и белков теплового шока в активации генов некоторых P450. CYP2E1 и метаболизм этанола. Особенности регуляции активности фермента. Орфановые рецепторы в регуляции генов CYP2B и CYP 3A. Цитохром P450 в метаболизме эндогенных соединений. Ароматаза (CYP19) в синтезе эстрогенов. Ткане-специфичная регуляция, концепция локального синтеза эстрогенов, роль в канцерогенезе.</p>	4
<p>Тема 3. Ферменты 2-ой и 3-й фаз метаболизма ксенобиотиков Глюкуронидация как один из основных механизмов конъюгации ксенобиотиков и эндогенных соединений. УДФГ1 и УДФГ2 семейства генов. Роль сульфотрансфераз в процессах детоксификации. Современная классификация ферментов. Синтез кофактора PAPS. Сульфотрансферазы в метаболизме эндогенных соединений (тиреоидные и стероидные гормоны). Реакции ацетилирования. NAT1 и NAT2 классы ферментов. N-ацетил-трансфераза и рак. Характеристика суперсемейства глутатион-S-трансфераз. Реакции детоксификации. Микросомальная эпоксидгидролаза в катализе особо токсичных соединений. Хинон-редуктаза (диафораза) в метаболизме хинонов. Роль транспортеров в детоксификации и устойчивости к лекарствам.</p>	4
Раздел 2. Механизмы образования аддуктов	
<p>Тема 4. Механизмы химического канцерогенеза. Классификация химических канцерогенов. Генотоксичные и негенотоксичные канцерогены. ДНК - критическая мишень для канцерогенов. Полициклы,</p>	2

азосоединения, природные и неорганические канцерогены в этиологии рака. Эпигенетические канцерогены, цитотоксины, пластик, гормоны и иммуносупрессоры, пероксисомальные пролифераторы.	
Тема 5. Механизмы связывания реактивных метаболитов с ДНК и белками. Аддукты известных канцерогенов человека и животных. Методы выявления аддуктов с ДНК и белками. Аддукты и канцерогенез.	2
Раздел 3. Механизмы индуцированного и спонтанного мутагенеза	
Тема 6. Механизмы мутагенеза. Трансзиция и трансверсия нуклеотидов. Современные методы тестирования мутагенных эффектов канцерогенов (тест Эймса, шатловые векторы (вирусы SV40, Эпштейна-Барра), Mut S – тест). Механизмы возникновения мутаций под действием ультрафиолетового излучения. Алкилирование ДНК (на примере иприта). Алкилирование ДНК и индукция опухолей у мышей. Аралкилирование ДНК и мутагенез. Роль аддуктов канцерогенов с ДНК в развитии мутаций. "Горячие точки" мутаций (на примере гена HPRT). Регуляция мутационных процессов репарацией и репликацией ДНК. BER и NER репарация. Метилтрансферазы в репарации аддуктов. Res A, Umu D и Umu C белки в SOS ответе. Метилирование ДНК и канцерогенез. Биохимия метилирования. Эпигенетическая составляющая канцерогенеза. Роль микроРНК.	4
Раздел 4. Окислительный стресс. Метилирование и репарация ДНК	
Тема 7. Свободные радикалы кислорода в механизмах канцерогенеза. Эндогенные свободные радикалы кислорода. Механизмы повреждения клеточной мембраны. Роль перекисного окисления липидов в генерации повреждений ДНК. ДНК-аддукты свободных радикалов кислорода. Стресс-активированные пути передачи клеточного сигнала. Роль Nox белков. Механизмы их активации	2
Тема 8. Регуляция мутационных процессов репарацией и репликацией ДНК. BER и NER репарация. Наследственные болезни, связанные с репарацией ДНК. Метилтрансферазы в репарации аддуктов. Res A, UmuD и UmuC белки в SOS ответе. Метилирование ДНК и канцерогенез. Биохимия метилирования. Эпигенетическая составляющая канцерогенеза.	2
Раздел 5. Клеточные сигналы как критические мишени в молекулярной токсикологии	
Тема 9. Механизмы регуляции клеточного деления. Определение основных сверхочных точек. G1/S и G2/M - критические точки регуляции клеточного цикла. Роль циклинов и их киназ в делении клетки. Ингибиторы и активаторы Cdk. Роль митотических киназ в регуляции клеточного цикла. Клеточные и вирусные онкогены. Иммуортализация и трансформация клеток. Протоонкогены и раковые супрессорные гены. Онкогенные вирусы (полиомы, папилломы, Эпштейна-Барра и ретровирусы). Ретровирусные онкогены и их леточные аналоги. Характеристика RAS онкогенов. Активация онкогенов: вставки (инфицирование вирусами на примере гена c-	4

<p>тус), транслокации (лимфома Беркитта, Филадельфийская хромосома). Раковые супрессорные гены (PCG). RB белок в регуляции клеточного цикла. Роль фактора E2F, его геными-мишени. Ядерный белок p53 в канцерогенезе. Структура и функция белка, механизмы его активации. Роль белков MDM2 и p14^{ARF}. Другие PCG (BRCA1/2, HMMR).</p>	
<p>Тема 10. Протоонкогены в передаче клеточных сигн Характеристика белков сигнальной трансдукции клеток. Факторы роста (GF) как инициаторы сигналов. Способы передачи сигнала. Роль G-белков в сигнальной трансдукции. Принципиальная схема передачи клеточных сигналов на примере RAS/ RAF/MAPK пути. Рецепторы факторов роста (GFR) и цитоплазматические тирозин-киназы, фосфорилирование мембраносвязанных рецепторов факторов роста. Механизмы активации RAS и RAF белков. Активация MAP-киназного пути. Киназы MAP-киназ. Онкобелки в регуляции экспрессии генов. Роль C-тус. XIII. Онкогены как критические мишени в молекулярной патологии. Мутации в онкогенах и PCG. Причины и последствия. Современные тенденции в генотерапии рака. Принципы таргетной терапии в онкологии. Биохимия метастазов. Межклеточные контакты и адгезия. Клеточные адгезивные молекулы (Кадхерины, интегрины, селектины, Ig-подобные). Роль MMPs и клеточной адгезии.</p>	4
<p>Раздел 6 Механизмы апоптоза и тератогенеза, индуцированные клеточными сигналами и химическими соединениями.</p>	
<p>Тема 11. Морфологические и биохимические особенности апоптоза и некроза. Инициация апоптоза. Основные сигнальные молекулы. Роль клеточных онкогенов Белки p53 и bax как индукторы, bcl-2 как супрессор апоптоза. Каспазы в инициации и реализации апоптоза. Способы регуляции активности каспаз. Регуляция программированной клеточной гибели. Методы детекции апоптоза. Механизмы действия негенотоксичных канцерогенов. Канцерогены как эффекторы эпигенетических изменений. Прямая инактивация белков-репрессоров. Изменение процесса метилирования. Повреждение ДНК-связывающей активности факторов транскрипции. Усиление репликации ДНК. Активации митотической рекомбинации на примере Афлатоксина В1. Нарушение межклеточных взаимодействий. Роль коннексинов. Кадхерины и катенины - роль в сигнальной трансдукции и прогрессии рака.</p>	4
<p>Тема 11. Генетическая токсикология. Классификация генетических повреждений. Специфичность генетических повреждений, вызванных физическими или химическими агентами. Дозо-зависимые механизмы действия тератогенов. Механизмы действия цитотоксичных тератогенов. Воздействие на клеточную дифференцировку. Полихлорированные ароматические углеводороды (TCDDs, PCBs, PCDFs) и нарушение развития. Распределение и биотрансформация ксенобиотиков при беременности.</p>	2

Самостоятельная работа студентов (68 ч)

Перечень занятий на СРС	Объем, час
-------------------------	------------

Самостоятельная работа во время занятий из них:	68
закрепление, обобщение и повторение пройденного учебного материала	5
уточнение и дополнение сведений и знаний, полученных на лекциях	5
выполнение домашнего задания	24
подготовка к прохождению текущего контроля успеваемости (коллоквиум и контрольные работы)	10
изучение теоретического материала, не освещаемого на лекциях	4
Самостоятельная работа во время промежуточной аттестации из них:	20
подготовка к экзамену	20

5. Перечень учебной литературы

1. Гуляева Л.Ф. и Райс Р.Х. «Биологические эффекты токсических соединений». Курслекций. Из-воНГУ, 2004, – 210с.
2. Weber G. F. «Molecular Mechanisms of Cancer», Springer, Netherlands, 2007 - 644 p.
3. Andreas Luch. Nature and nurture – lessons from chemical carcinogenesis. NATURE REVIEWS // CANCER, 2005, VOL. 5, P. 113-125
4. ГуляеваЛ.Ф., ПустыльнякВ.О. «Молекулярные механизмы патологических процессов. Ядерные рецепторы». Учебное пособие. Из-во НГУ, 2008 - 51 с.
5. Пустыльняк В.О., Гуляева Л.Ф. «Молекулярные основы развития патологических процессов. Эстрогены и гормональный канцерогенез». Учебно-методическое пособие. Из-во НГУ, 2009 - 50 с.
6. Пустыльняк В.О., Гуляева Л.Ф. «Молекулярные основы развития патологических процессов. Механизмы апоптоза». Учебно-методическое пособие. Из-во НГУ, 2012 – 33 с.
7. Гуляева Л.Ф. ,Пустыльняк В.О. «Молекулярные основы развития патологических процессов. Пути передачи клеточного сигнала. От факторов роста к факторам транскрипции». Учебно-методическое пособие. Из-воНГУ, 2012 - 60с .
8. Гуляева. Л., Кушлинский Н.Е. Генетические и эпигенетические аспекты гормонального канцерогенеза. Монография. НГУ, Новосибирск, 2017. – 114 стр.

6. Перечень учебно-методических материалов по самостоятельной работе обучающихся

- 9 David P. Josephy. "Molecular Toxicology", Oxford University Press, 1997 – 367 p.
10. Lewin "Gene", Oxford University Press, 2000 – 990 p.
12. Claassen C.D. " Toxicology. The basic Science of poisons", New York, Chicago, Toronto, London. SixthEdition, 7thedition, 2008 – 1309 p.
13. Sun W and Yang J. Functional Mechanisms for Human Tumor Suppressors // Journal of Cancer // 2010, 1:136-140.
14. Malumbres M. Physiological relevance of cell cycle kinases // Physiol Rev 2011, 91: 973–1007.
15. Miliiani de Marva PL and Zhang Y. The RP-Mdm2-p53 Pathway and Tumorigenesis // Oncotarget 2011, 2: 234 – 238.

7. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины

7.1 Ресурсы сети Интернет

Освоение дисциплины используются следующие ресурсы:

- электронная информационно-образовательная среда НГУ (ЭИОС);
- образовательные интернет-порталы;
- информационно-телекоммуникационная сеть Интернет.
- «Российская национальная платформа открытого образования» (<http://openedu.ru/>), Coursera (www.coursera.org), edX (www.edx.org).

Взаимодействие обучающегося с преподавателем (синхронное и (или) асинхронное) осуществляется через личный кабинет студента в ЭИОС и электронную почту.

7.2 Современные профессиональные базы данных:

- Реферативно-поисковая база данных PubMed
- Реферативно-библиографическая база данных Scopus (Elsevier)
- Библиометрическая база данных Web of Science Core Collection (Thomson Reuters Scientific LLC.)
- Электронная библиотека диссертаций Российской государственной библиотеки (ЭБД РГБ)
- Электронные ресурсы российской научной библиотеки eLibrary.ru
- Электронные ресурсы издательства AnnualReviews
- Электронные ресурсы издательства Wiley

8. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине

8.1 Перечень программного обеспечения

Для обеспечения реализации дисциплины используется стандартный комплект программного обеспечения (ПО), включающий регулярно обновляемое лицензионное ПО Windows и MS Office.

Использование специализированного программного обеспечения для прохождения практики не требуется.

8.2 Информационные справочные системы

Не используются

9. Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине

Для реализации дисциплины *Молекулярные механизмы токсических процессов* используются:

1. Учебные аудитории для проведения групповых и индивидуальных консультаций, текущей и промежуточной аттестации;
2. Помещения для самостоятельной работы обучающихся;

Учебные аудитории укомплектованы специализированной мебелью и техническими средствами обучения, служащими для представления учебной информации.

Помещения для самостоятельной работы обучающихся оснащены компьютерной техникой с возможностью подключения к сети «Интернет» и обеспечением доступа в электронную информационно-образовательную среду НГУ.

Материально-техническое обеспечение образовательного процесса по дисциплине для обучающихся из числа лиц с ограниченными возможностями здоровья осуществляется согласно «Порядку организации и осуществления образовательной

деятельности по образовательным программам для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья в Новосибирском государственном университете».

10. Оценочные средства для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине

При прохождении курса «Молекулярные механизмы токсических процессов» студенты посещают лекции, обсуждают интересующие их темы, задают вопросы.

10.1 Порядок проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине

Текущий контроль успеваемости:

Формой текущего контроля при прохождении дисциплины «Молекулярные механизмы токсических процессов» является контроль посещаемости занятий, прохождение опросов. Опросы проводятся после окончания последней темы раздела. Итогом работы студента является оценка на экзамене.

Промежуточная аттестация:

Для того чтобы быть допущенным к экзамену, студент должен выполнить следующее: в ходе обучения посетить не менее 70 % лекционных занятий и при собеседовании показать знания не ниже порогового уровня (иметь оценку не ниже удовлетворительно).

Перечень результатов обучения по дисциплине *Молекулярные механизмы токсических процессов* и индикаторов их достижения представлен в разделе 1.

Описание критериев и шкал оценивания индикаторов достижения результатов обучения по дисциплине Молекулярные механизмы токсических процессов

Таблица 10.1

Код компетенции	Индикатор	Результат обучения по дисциплине	Оценочное средство
ПК-3	ПК-3.1. Применяет теоретические и эмпирические модели при планировании и реализации научных исследований	Применение полученных знаний для проведения научно-исследовательской работы. Умение представлять научные результаты	экзамен
	ПК-3.2. Участвует в разработке общего плана реализации эксперимента и отдельных этапов его выполнения.	Умение делать выводы из проведенной научной работы, умение анализировать полученные результаты	экзамен

Таблица 10.2

Критерии оценивания результатов обучения	Шкала оценивания
<u>Экзамен:</u>	<i>отлично</i>

<p><i>Теоретические вопросы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – наличие полных ответов на все вопросы с непринципиальными неточностями, – осмысленность, структурированность, логичность и аргументированность ответов, – точность и корректность применения терминов и понятий, – способность объяснить особенности протекания реакций на основании знаний о строении органических веществ и механизмов этих превращений. 	
<p><u>Экзамен:</u></p> <p><i>Теоретические вопросы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – наличие полных ответов на все вопросы с несущественными ошибками, – осмысленность, структурированность, логичность и аргументированность ответов, наличие затруднений в объяснении отдельных процессов и явлений, – точность и корректность применения терминов и понятий при наличии незначительных ошибок. – способность (с помощью наводящих вопросов) объяснить особенности протекания реакций на основании знаний о строении органических веществ и механизмов этих превращений. <p><i>Практическое задание:</i></p>	<i>Хорошо</i>
<p><u>Экзамен:</u></p> <p><i>Теоретические вопросы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – наличие ответов на все вопросы, часть из которых неполные и/или с существенными ошибками, – осмысленность и структурированность в изложении материала, наличие ошибок в логике, аргументации и объяснении отдельных процессов и явлений, – корректность применения терминов и понятий при наличии незначительных ошибок. 	<i>Удовлетворительно</i>
<p><u>Экзамен:</u></p> <p><i>Теоретические вопросы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – наличие ответов не на все вопросы, часть из которых неполные и/или с существенными ошибками, – отсутствие осмысленности, структурированности, логичности и аргументированности в изложении материала, – грубые ошибки в применении терминов и понятий. 	<i>Неудовлетворительно</i>

Типовые теоретические вопросы к экзамену

1. Классификация ядерных рецепторов. Принципы взаимодействия с ДНК.
2. Рецепторы-ксеносенсоры AhR, CAR, PXR в развитии экологически обусловленных патологий
3. Механизмы активации генов цитохрома P450
4. Рецепторы PPAR, пероксисомальные пролифераторы и ожирение

5. Синтез NO, арахидоновый каскад и воспаление
6. Стероидные рецепторы ER, AR, PR. Способы активации и регуляция
7. Ферменты 2-й фазы метаболизма ксенобиотиков и их регуляция.
8. Глюкокортикоидный рецептор и патологии
9. G1/S и G2/M - критические точки регуляции клеточного цикла
10. Роль циклинов и их киназ Cdk в делении клетки. Ингибиторы и активаторы CDk
11. Структура CDk-циклиновых комплексов и их мишени
12. CDks в регуляции транскрипции
13. CDks и патологии
14. Киназы клеточного цикла в терапии рака
15. Структура RB белков, их роль в регуляции клеточного цикла
16. Семейство E2F белков. Экспрессия E2Fs во время клеточного цикла
17. p53 в канцерогенезе. Структура и функция белка, механизмы его активации. Роль белков MDM2 и p14^{ARF}
18. Онкогенные и онкосупрессорные варианты мутантного p53. Гены-мишени p53
19. Факторы роста (GF) и их рецепторы (GFR) в передаче клеточных сигналов
20. RAS-RAF-MAP-киназный каскад
21. PI3K-киназный каскад
22. WNT-сигнальный каскад. Роль mTOR в токсикологии
23. Факторы транскрипции как конечные мишени сигнальных каскадов.
24. Механизмы спонтанного и индуцированного мутагенеза. Механизмы связывания реактивных метаболитов с ДНК и белками.
25. Наследственная предрасположенность к развитию рака.
26. Соматические мутации и рак
27. Мутации в онкогенах и онкосупрессорах. Причины и последствия
28. Принципы таргетной терапии в онкологии
29. Биохимия метастазов. Роль межклеточных контактов и адгезии
30. Терапия с применением ингибиторов ядерных рецепторов (рак простаты, молочной железы)
31. Таргетная терапия с применением ингибиторов сигнальных каскадов (рак легких, меланома)
32. Структура и функции микросомой монооксигеназной системы
33. Методы тестирования мутаций
34. Свободные радикалы кислорода в механизмах канцерогенеза
35. Клеточные и вирусные онкогены
36. Морфологические и биохимические особенности апоптоза и некроза
37. Инициация апоптоза. Основные сигнальные молекулы. Роль клеточных онкогенов Белки p53 и bax как индукторы, bcl-2 как супрессор апоптоза.
38. Каспазы в инициации и реализации апоптоза
39. Регуляция программированной клеточной гибели.
40. Нарушение межклеточных взаимодействий. Роль коннексинов, кадгеринов и катенинов
41. Механизмы тератогенеза. Генетическая токсикология

Лист актуализации рабочей программы дисциплины
«Молекулярные механизмы токсических процессов»

№	Характеристика внесенных изменений (с указанием пунктов документа)	Дата и № протокола Ученого совета ФЕН	Подпись ответственного