



Рабочая программа по биологии разработана в соответствии с ФГОС ВО по специальности 31.05.02 «Педиатрия», утвержденным приказом № 853 Минобрнауки России от 17 августа 2015 г.

**Разработчики рабочей программы:**

Калашников И.Н., к.б.н., и.о. зав. кафедрой биологии;

**Рецензенты:**

Ермолин Игорь Леонидович, д.б.н., профессор кафедры гистологии с цитологией и эмбриологией ПИМУ Минздрава РФ,

Зазнобина Наталья Ивановна, к.б.н., доцент кафедры экологии ИББМ ННГУ им. Н. И. Лобачевского.

Программа рассмотрена и одобрена на заседании кафедры биологии (протокол № 8 от «17» августа 2020 г.)

И.о. зав. кафедрой биологии, к.б.н.

«17» августа 2020 г.

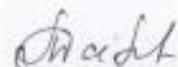


Калашников И.Н.

СОГЛАСОВАНО

Председатель цикловой методической комиссии по естественно-научным дисциплинам, д.б.н., профессор

«10» августа 2020 г.

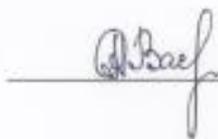


Малиновская С.Л.

СОГЛАСОВАНО

Заместитель начальник УМУ

«15» августа 2020 г.



Василькова А.С.

### 1. Цель и задачи дисциплины «Основы медицинской генетики» (далее - дисциплина).

**Цель освоения дисциплины** – участие в формировании у выпускника следующих компетенций:

#### Универсальные компетенции:

ОК-1. Способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу

#### **Задачи дисциплины:**

В результате изучения дисциплины студент должен:

##### **Знать:**

- основные направления современной генетики: геномику, протеомику, эпигенетику, этногеномику, фармакогеномику, метагеномику, современные подходы геномной терапии.
- основы моногенных заболеваний и принципы их диагностики с использованием современных достижений генетики.
- симптомы распространенных наследственных синдромов и основные подходы к их диагностике.
- механизмы генетической и эпигенетической изменчивости.
- о митохондриальных заболеваниях и заболеваниях геномного импринтинга.
- о распространенности и значимости наследственных заболеваний.
- прогноз для жизни, трудоспособности и социальной адаптации при основных нозологических формах наследственных заболеваний.

##### **Уметь:**

- реализовать этические и деонтологические аспекты врачебной деятельности в общении с больными, страдающими наследственными заболеваниями.
- строить родословную у больных с признаками наследственного заболевания.

##### **Владеть:**

- навыками молекулярно-генетических исследований, используемых для диагностики наследственных заболеваний.

### **Место дисциплины в структуре ООП ВО ПИМУ.**

2.1. Дисциплина «Основы медицинской генетики» относится к базовой части Блока 1 «Дисциплины (модули)» ООП ВО.

2.2. Для изучения дисциплины необходимы знания, умения и навыки, формируемые предшествующими дисциплинами:

биология, нормальная анатомия, гистология с цитологией и эмбриологией, нормальная физиология.

2.3. Изучение дисциплины необходимо для знаний, умений и навыков, формируемых последующими дисциплинами:

микробиология, вирусология; иммунология, эпидемиология, медицинская экология, общая гигиена.

### **3. Результаты освоения дисциплины и индикаторы достижения компетенций**

Изучение дисциплины направлено на формирование у обучающихся следующих универсальных компетенций:

компетенций:

№ п/п	Код компетенции	Содержание компетенции (или ее части)	Код и наименование индикатора достижения компетенции	В результате изучения дисциплины, обучающиеся должны		
				Знать	Уметь	Владеть
1.	ОК-1	Способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу		- принципы анализа элементов полученной информации (выявленных симптомов, синдромов, патологических	- анализировать полученную информацию, принимать самостоятельное решение - составлять родословные,	- навыками анализа научной литературы и официальных статистических обзоров, подготовки

			<p>изменений) в результате обследования пациента наследственным заболеванием; принципы полученной информации (выявленных симптомов, синдромов, патологических изменений) постановки предварительного диагноза - основные типы наследования, клинические симптомы и синдромы, характер течения и исходы наиболее распространённых наследственных заболеваний - прогноз для жизни, трудоспособности и социальной адаптации при основных наследственных болезнях. - основные направления профилактики наследственных болезней. - основные методы лабораторной и инструментальной диагностики, необходимые для верификации и формулировки диагноза наиболее распространённых наследственных заболеваний (генетические, биохимические, морфологические основы</p>	<p>в с • синтеза для</p>	<p>используя стандартные обозначения, анализировать родословные; - объяснять причины и возможные механизмы рождения детей хромосомными болезнями; - методами изучения наследственности у человека (цитогенетический метод, биохимический метод, генеалогический метод, близнецовый метод; принцип секвенирования ДНК - интерпретировать наиболее значимые для диагностики наследственных заболеваний изменения результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а именно: общего и биохимических анализов крови, цитогенетических методов, методов прямой ДНКдиагностики. - применять современные информационные технологии для получения сведений, касающихся диагностики и лечения наследственных заболеваний</p>	<p>рефератов, обзоров по актуальным и современным научным вопросам в области наследственной патологии. - навыками скринингоценки результатов лабораторных и инструментальных методов исследования и выявления тех изменений, которые требуют направления больного к генетику.</p>
--	--	--	--	--------------------------	--	---

			<p>наследственной патологии);</p> <p>показания к направлению на различные инструментальные и лабораторные методы основные факторы риска развития заболеваний и их коррекцию</p> <p>- главные составляющие здорового образа жизни. - принципы организации программ диагностики наследственных заболеваний</p> <p>- формы и методы организации гигиенического образования и воспитания населения.</p> <p>- методику медикогенетического консультирования</p>	<p>- выявлять наследственные заболевания</p> <p>- организовать работу по формированию у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих. - оценивать значение образа жизни для сохранения здоровья человека и планировать свою жизнедеятельность на основе знаний о здоровом образе жизни</p>	
--	--	--	--	---	--

4. Разделы дисциплины и компетенции, которые формируются при их изучении:

11/N2	Код компетенции	Наименование раздела дисциплины	Содержание раздела в дидактических единицах
1.	ОК-1	1 .Молекулярная генетикаоснова медицинской генетики. Генетический паспорт. Эпигенетика. Этногеномика.	<p>Геномика. Протеомика.</p> <p>Геном человека как научная основа предиктивной медицины. Генетический паспорт.</p> <p>Геномный импринтинг- эпигенетическая система регуляции генов.</p> <p>Митохондриальные болезни.</p> <p>Геномика и геномные технологии.</p> <p>Новые проекты по изучению генома человека.</p> <p>Генетический полиморфизм. Этногеномика.</p> <p>Геномика и создание новых лекарственных препаратов. Концепция лекарственной метаболической безопасности. Фармакогенетика.</p>

	<p>2. Методы изучения генетики человека. Моногенные, хромосомные и геномные заболевания.</p>	<p>Генеалогический метод исследования генетики человека. Составление родословных. Близнецовый метод: определение коэффициента родства; коэффициенты родства для различных пар родственников; определение конкордантности</p> <p>Популяционно-статистический метод исследования в медицинской генетике. Значение изучения частот генов и генотипов в популяции для получения информации о частоте гетерозиготности.</p> <p>Биохимический метод исследования генетики человека.</p> <p>Цитогенетические методы исследования в медицинской генетике. Стандартное кариотипирование. Флюоресцентная <i>in situ</i> гибридизация (FISH метод). Многоцветные FISH методы. Примеры применения в клинической практике.</p> <p>Моногенные заболевания. Типы наследования. Классификация моногенных заболеваний. Болезни обмена: аминокислотного, углеводного, липидного, пуринового, порфиринового обмена.</p> <p>Хромосомные aberrации. Классификация. Наиболее распространенная патология: синдром Дауна, Шеришевского-Тернера, Клайнфельтера.</p>
	<p>3. Врожденные заболевания и пороки развития.</p>	<p>Врожденные заболевания и пороки развития.</p> <p>Пороки при моногенных и хромосомных заболеваниях.</p> <p>Пороки, вызванные эндокринными, гормональными и метаболическими расстройствами матери. Пороки экзогенного происхождения.</p> <p>Мультифакториальные пороки.</p> <p>Роль физических, химических и биологических факторов в происхождении врожденных нарушений развития.</p>

		<p>4. Методы диагностики наследственных патологий человека и медикогенетическое консультирование.</p>	<p>Методы ДНК-диагностики. Использование в клинической практике. анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов анализ полиморфизма мини- и микросателлитных последовательностей полимеразная цепная реакция анализ конформационного полиморфизма односторонней ДНК методы секвенирования ДНК (дидезокси-метод Сэнгера, флюорохромное окрашивание химическое расщепление) гибридизация нуклеиновых кислот с аллельспецифическими зондами. Прикладные аспекты применения методов молекулярной генетики и ДНК-диагностики в клинической медицине. Метод ДНК-комет в оценке генотоксического действия экологических факторов. Задачи медико-генетического консультирования и показания для назначения больных и их семей на</p>
			<p>медико-генетическое консультирование. Методики проведения медико-генетического консультирования. Основные клинико-генетические и методы исследования.</p>

#### 5. Объём дисциплины и виды учебной работы

Общая трудоемкость дисциплины составляет 1 зачётная единица, 36 часов

Вид учебной работы	Трудоемкость		Трудоемкость по семестрам АЧ
	Объем в зачетных единицах ЗЕ	Объем в академических часах (АЧ)	
Адитивная работа, в том числе:			4
Лекции (Л)	0,67	22	22
Лабораторные практикумы (ЛП)			
Практические занятия (ПЗ)		16	16
Клинические практические занятия (КПЗ)			
Семинары (С)			
Самостоятельная работа студента (СРС)	0,33	14	14
Научно-исследовательская работа студента			
Промежуточная аттестация, зачет			

Общая трудоемкость	1	36	36
--------------------	---	----	----

## 6. Содержание дисциплины

### 6.1. Разделы дисциплины и виды занятий

	семестр	Наименование раздела дисциплины	Виды учебной работы						всего
			Л	ЛП	ПЗ	КПЗ	С	СРС	
1.	4	Молекулярная генетика- основа медицинской генетики. Генетический паспорт. Эпигенетика. Этногеномика.	6					3	9
2.	4	Методы изучения генетики человека. Моногенные, хромосомные и геномные заболевания.			6			3	9
3.	4	Врожденные заболевания и пороки развития.			6			3	9
4.	4	Методы диагностики наследственных патологий человека и медико-генетическое консультирование.			6			3	9
		Зачет							
<b>ИТОГО</b>			<b>6</b>		<b>16</b>			<b>14</b>	<b>36</b>

### 6.2. Тематический план лекций\*.

	Тема лекции	Объем в
		4 семестр
1	Введение в медицинскую генетику. Дифференциация медицинской генетики. Геном человека как научная основа предиктивной медицины. Генетический паспорт.	2

2	Геномика. Протеомика. Генетический полиморфизм. Этногеномика. Геномика и создание новых лекарственных препаратов. Концепция лекарственной метаболической безопасности. Фармакогенетика.	2
3	Эпигенетика и болезни человека. Эпигенетические детерминаты при злокачественных новообразованиях. Геномный импринтинг-эпигенетическая система регуляции генов.	2
	ИТОГО: (всего 6 АЧ)	6

\*(очная форма, с применением ЭИОС и ДОТ)

### 6.3. Тематический план лабораторных практикумов:

Учебным планом не предусмотрены

### 6.4. Тематический план практических занятий\*:

	Тема занятия	Объем 6 А Ч
		4 семестр
1	<p>Методы изучения генетики человека. Основные клинико-генетические и методы исследования. Генеалогический метод исследования генетики человека.</p> <p>Составление родословных. Близнецовый метод: определение коэффициента родства; коэффициенты родства для различных пар родственников; определение конкордантности</p> <p>Популяционно-статистический метод исследования в медицинской генетике. Значение изучения частот генов и генотипов в популяции для получения информации о частоте гетерозиготности</p> <p>Биохимический метод исследования генетики человека.</p>	6
	<p>Хромосомный анализ. Цитогенетические методы исследования в медицинской генетике. Стандартное кариотипирование. Флюоресцентная <i>in situ</i> гибридизация (FISH метод). Многоцветные FISH методы. Примеры применения в клинической практике. Спектральное кариотипирование (Spectral karyotyping =</p> <p>Моногенные заболевания. Типы наследования. Классификация моногенных заболеваний. Болезни обмена: аминокислотного, углеводного, липидного, пуринового, порфиринового обмена.</p> <p>Хромосомные aberrации. Классификация. Наиболее распространенная патология: синдром Дауна, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера.</p>	

2	<p>Врожденные заболевания и пороки развития. Пороки при моногенных и хромосомных заболеваниях. Пороки, вызванные эндокринными, гормональными и метаболическими расстройствами матери. Пороки экзогенного происхождения. Мультифакториальные пороки.</p> <p>Роль физических, химических и биологических факторов в происхождении врожденных нарушений развития.</p> <p>Агенезия. Аплазия. Атрезия и стеноз. Отсутствие отдельных частей органа. Врожденная гипоплазия. Врожденная гипертрофия. Гетероплазия. Гетеротопия. Эктопия. Дизрафия или арафия. Дисхрония. Макросомия. Неразделение органов или монозиготных близнецов. Персистирование. Удвоение о гана. Дополнительные о ганы. Малые аномалии азвития.</p>	6
3.	<p>Методы ДНК-диагностики. Использование в клинической практике.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов</li> <li>• анализ полиморфизма мини- и микросателлитных последовательностей</li> <li>• полимеразная цепная реакция</li> <li>• анализ конформационного полиморфизма одонитевой ДНК</li> <li>• методы секвенирования ДНК (дидезокси-метод Сэнгера, флюорохромное окрашивание химическое расщепление) гибридизация нуклеиновых кислот с аллель-специфическими зондами</li> <li>• технология полногеномного секвенирования (WGS)</li> </ul> <p>Прикладные аспекты применения методов молекулярной генетики и ДНКдиагностики в клинической медицине.</p> <p>Медико-генетическое консультирование как вид специализированной медицинской помощи населению. Задачи медико-генетического консультирования и показания для направления больных и их семей на медикогенетическое консультирование. Методики проведения медико-генетического консультирования. Семейный скрининг наследственной патологии.</p> <p>Досимптомная диагностика (болезнь Гентингтона, рак молочной железы, рак толстого кишечника)</p>	6
	ИТОГО (всего 16 АЧ)	16

\*(очная форма, с применением ЭИОС и ДОТ)

#### 6.5. Тематический план семинаров:

Учебным планом не предусмотрены

#### 6.6. Распределение самостоятельной работы студента (СРС):

Учебным планом не предусмотрено

п/У2	Наименование вида СРС	Объем в АЧ
		Семест 4
1.	работа с лекционным материалом, предусматривающая подготовку конспекта лекций и ебной лите а ы;	2
2.	— выполнение домашнего задания к занятию;	2
3.	выполнение домашней контрольной работы (решение задач, тести ование on-line);	2

4.	изучение материала, вынесенного на самостоятельную подготовку абитулента (отдельные темы ;	2
5.	— подготовка к зачету	4
	ИТОГО всего - 14 АЧ	14

6.7. Научно-исследовательская работа студента: Учебным планом не предусмотрена

7. Фонд оценочных средств, для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации

11/11	семестр	Формы контроля	Наименование раздела дисциплины	Оценочные средства		
				виды	Кол-во контрольных вопросов	Кол-во тестовых заданий
1	2	3	4	5	6	7
1.	4	Контроль освоения темы, контроль самостоятельной работы студента	Молекулярная генетика- основа медицинской генетики. Генетический паспорт. Эпигенетика. Этногеномика.	Тесты on-line		
2.	4	Контроль освоения темы, контроль самостоятельной работы студента	Методы изучения генетики человека. Моногенные, хромосомные и геномные заболевания.	Тесты on-line		50
3.	4	Контроль освоения темы, контроль самостоятельной работы студента	Врожденные заболевания и пороки развития.	Тесты on-line		50
4.	4	Контроль освоения темы, контроль самостоятельной работы студента	Медико-генетическое консультирование как вид специализированной медицинской помощи населению	Тесты on-line		50
5.		Зачет		Задачи		

	усе разделы _____ дисциплины	Тесты on-line	300
--	---------------------------------	---------------	-----

## 8. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

### 8.1. Перечень основной литературы:

	Наименование согласно библиографическим требованиям	Количество экземпляров	
		На кафедре	В библиотеке
1.	Бочков, Николай Павлович. Клиническая генетика : учебник +1 электрон. диск (CD- Rom) / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. — 4-е изд., доп. и перераб. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 592 с.	1 экз.	58 экз.
2.	Мутовин, Геннадий Романович. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии : учебное пособие / Г. Р. Мутовин. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. • ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 832 с.	1 экз.	9 экз.
3.	Притчард, Дориан Дж. Наглядная медицинская генетика : учебно-методическое пособие для студентов учреждений высшего профессионального образования / Д. Д. Притчард, Б. Р. Корф ; ред. пер. Н. П. Бочков. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 200с.	1 экз.	10 экз.
4.	Гинтер, Евгений Константинович. Медицинская генетика : Учебник / Е. К. Гинтер. — М. : Медицина, 2003. — 448 с. : ил. тв. — (Учебная литература для студентов медицинских вузов)	1 экз.	6 экз.

### 8.2. Перечень дополнительной литературы:

	Наименование согласно библиографическим требованиям	Количество экземпляров	
		На кафедре	В библиотеке
1.	Ньюсбаум Р. Л. Медицинская генетика. 397 наглядных иллюстраций, схем и таблиц, 43 клинических случая : пер. с англ. / Р. Л. Ньюсбаум, Р. Р. Мак-Иннес, Х. Ф. Виллард ; ред. Н. П. Бочков. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 624 с.	1	36
2.	Медицинская генетика : учебное пособие / В. Д. Трошин, О. А. Морозова, А. В. Густов, О. В. Трошин. — 4-е изд., перераб. и доп. — Чебоксары : Изд-во Чувашского ун-та, 2002. — 340 с.	1	24
3	Инге-Вечтомов, Сергей Георгиевич. Генетика с основами селекции : учебник для студентов высших учебных заведений / С. Г. Инге-Вечтомов. — 2-е изд. - СПб. • Издательство Н-Л, 2010. - 720 с.	1	1
4	Наследственные болезни : национальное руководство + 1 электрон. диск (CD - Rom) / Российское общество		1

	медицинских генетиков ; гл.ред. Н. П. Бочков, Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 936 с.		
5	Неретин, В. Я. Медико-генетическое консультирование при наследственных и врожденных болезнях нервной системы / В. Я. Неретин, Б. В. Агафонов, О. П. Сидорова. — М. : Медицина, 2004. - 224 с.		2
6	Генетика : учебник для вузов / Н. В. Барышникова, Д. С. Билева, Е. Л. Дадали, Л. М. Константинова, О. В. Кузнецова, А. В. Поляков ; под ред. В. И. Иванов. — М. : Академкнига, 2007. — 638 с.		1
7	Барашнев, Ю. И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике) / Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков. — М. : Триада-Х, 2004. — 560 с.		2

### 8.3. Перечень методических рекомендаций для самостоятельной работы студентов;

### 8.4. Электронные образовательные ресурсы, используемые в процессе преподавания

#### дисциплины

#### 8.4.1. Внешняя электронная библиотечная система университета ВЭБС \*

Наименование электронного ресурса	Краткая характеристика (контент)	Условия Доступа	Количество пользователей
Внутренняя электроннобиблиотечная система (ВЭБС) ПИМУ	Труды сотрудников ПИМУ (учебники, учебные пособия, сборники задач, методические пособия, лабораторные работы, монографии и др.)	Доступ по индивидуальному логину и паролю с любого компьютера и мобильного устройства	Не ограничено

#### 8.4.2. Электронные образовательные ресурсы, предоставляемые университетом

Наименование электронного ресурса	Краткая характеристика (контент)	Условия Доступа	Количество пользователей

1.	База данных «Медицина. Здравоохранение (ВО) и «Медицина. Здравоохранение (СПО)» в составе базы данных «Электронная библиотека	Учебники и учебные пособия для высшего медицинского и фармацевтического образования.	Доступ по индивидуальному логину и паролю с любого компьютера и мобильного устройства	Не ограничено
----	---	--	---	---------------

	технического ВУЗа (ЭБС «Консультант с дента»			
2.	База данных «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека»	Национальные руководства, клинические рекомендации, учебные пособия, монографии, атласы, справочники и др.	Доступ по индивидуальному логину и паролю с любого компьютера и мобильного устройства	Не ограничено
3.	База данных «Электронная библиотечная система «Букап»	Учебная и научная медицинская литература российских издательств, в т.ч. переводные издания. Коллекция подписных изданий формируется точно.	Доступ по индивидуальному логину и паролю с любого компьютера и мобильного устройства. С компьютеров университета — доступ автоматический.	Не ограничено
4.	Электронные периодические издания в составе базы данных «НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY»	Электронные медицинские журналы	Доступ — с компьютеров университета.	Не ограничено

#### 8.4.3. Ресурсы отк ытого дос па

№п/п	Наименование электронного ресурса	Краткая характеристика (контент)	Условия доступа
1	Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)	Включает электронные аналоги печатных изданий и оригинальные электронные издания, не имеющие аналогов, зафиксированных на иных носителях (диссертации, авторефераты, книги, журналы и т.д.).	с любого компьютера, находящегося в сети Интернет

2.	Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU	Крупнейший российский информационный портал в области науки, технологии, медицины и образования, содержащий рефераты и полные тексты научных статей и публикаций.	с любого компьютера, находящегося в сети Интернет.
3.	Научная электронная библиотека открытого доступа КиберЛенинка	Полные тексты научных статей с аннотациями, публикуемые в научных журналах России и ближнего зарубежья.	с любого компьютера, находящегося в сети Интернет
4.	Российская государственная библиотека СГБ)	Авторефераты, для которых имеются авторские договоры с разрешением на их открытую публикацию	с любого компьютера, находящегося в сети Интернет
5.	Справочно-правовая система «Консультант Плюс»	Федеральное и региональное законодательство, судебная практика, финансовые консультации, комментарии законодательства и др.	с любого компьютера, находящегося в сети Интернет

#### 9. Материально-техническое обеспечение дисциплины:

##### 9.1. Перечень помещений, необходимых для проведения аудиторных занятий по дисциплине.

1. Учебные комнаты, оборудованные компьютерами с выходом в сеть Интернет, шкафами для хранения микроскопической техники, шкафами для хранения микро- и макропрепаратов, учебных таблиц, лабораторного оборудования и техники.
2. Лекционный зал.

##### 9.2. Перечень оборудования, необходимого для проведения аудиторных занятий по дисциплине.

1. Лабораторное оборудование: микроскопическая техника (микроскопы и лупы)
2. Техническое оборудование: мультимедийные комплексы (ПК или ноутбук, проектор, экран, презентеры), интерактивная доска.

Наборы слайдов, таблиц, схем, мультимедийных наглядных материалов по различным разделам дисциплины. Микро- и макропрепараты, муляжи. Ситуационные задачи, тестовые задания по изучаемым темам,

- компьютерные презентации по всем темам лекционного и практического курсов,
  - учебные видеofilмы по разделам: молекулярная биология, биология развития, медицинская паразитология, экология и биосфера, эволюция, антропогенез.
3. Информационные стенды по разделам курса Биологии.

#### 10. Лист изменений в рабочей программе дисциплины «Биология, экология»

Дата внесения изменений	№ протокола заседания кафедры, дата	Содержание изменения	Подпись