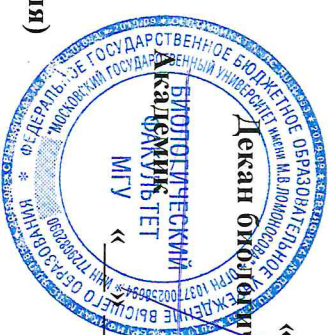




«УТВЕРЖДАЮ»

Декан биологического факультета МГУ

М.П.Киричников

2018 г.

Рабочая программа дисциплины (модуля)

1. Код и наименование дисциплины (модуля): **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОИНЖЕНЕРИИ**

2. Уровень высшего образования – подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре.

3. Направление подготовки – **06.06.01 Биологические науки**. Направленность (профиль) программы – **Биоинженерии**

4. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП (второй год обучения, 3 и 4 семестры), обязательна для освоения аспирантами, обучающимися по направленности «Биоинженерия»

5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотношенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

Формируемые компетенции (код компетенции)	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)
УК-1: Способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях	Владеть: навыками анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В1 (УК-1) Владеть: навыками критического анализа и оценки современных

	научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В2 (УК-1)
УК-2 Способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки.	Знать: методы научно-исследовательской деятельности Код 31 (УК-2)
УК-3: Готовность участвовать в работе российских и международных исследовательских коллективов по решению научных и научно-образовательных задач	Видеть: технологиями оценки результатов коллективной деятельности по решению научных и научно-образовательных задач, в том числе ведущейся на иностранном языке Код В2 (УК-3)
УК-4: Готовность использовать современные методы и технологии научной коммуникации на государственном и иностранном языке	Видеть: навыками анализа научных текстов на государственном и иностранном языках Код В1 (УК-4) Знать: стилистикальные особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме на государственном и иностранном языках Код 32 (УК-4)
ОПК-1 Способность самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий	Уметь: собирать, отбирать и использовать необходимые данные и эффективно применять количественные методы их анализа
ОПК-2 Готовность к преподавательской деятельности по основным образовательным программам высшего образования	Уметь: доносить до обучающихся в доступной и ясной форме содержание выбранных дисциплин биологических наук

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) приведены в Приложении.

6. Объем дисциплины (модуля) составляет 5 зачетных единиц, всего 180 академических часов, из которых 104 часа составляет контактная работа аспиранта с преподавателем (104 часа занятий лекционного типа) и 76 часов составляет самостоятельная работа аспиранта.

7. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия:

ЗНАТЬ: общую физику, биофизику, молекулярную биологию, биохимию, теоретические и методологические основы биологических научных исследований

УМЕТЬ: вырабатывать на основе рационального анализа экспериментальных результатов свою точку зрения в вопросах биоинженерии и отстаивать ее во время дискуссии со специалистами и неспециалистами; читать и реферировать научную литературу в области биоинженерии, в том числе на иностранных языках, при условии соблюдения научной этики и авторских прав.

ВЛАДЕТЬ: современными информационно-коммуникационными технологиями, иностранным языком.

8. Образовательные технологии: классические лекционные технологии.

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

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля), форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)	Всего (часы)	В том числе								
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы из них					Самостоятельная работа обучающегося, часы из них			
		Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	Групповые консультации	Индивидуальные консультации	Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости коллоквиумы, практические контрольные занятия и др)*	Всего	Выполнение домашних заданий	Подготовка рефератов и т.п.	Всего
Введение. Общие положения.		2					2	2		2
Пространственная и динамическая организация биомакромолекул.		10					10	7		7
Направленный мутагенез белков.		10					10	7		7
Экспрессия генов		5					5	4		4
Препаративное получение целевых белков		5					5	4		4
Структурная биоинформатика		15					15	9		9

Специализированные методы оптической микроскопии		10						10	7	7
Методы микроскопии сверхвысокого разрешения		10						10	7	7
Строение и методы исследования мембранных белков		10						10	7	7
Ионные каналы и их регуляция		10						10	7	7
Фармакокинетика		6						6	5	5
Фармакодинамика		6						6	5	5
Доклинические исследования		5						5	5	5
Промежуточная аттестация - экзамен кандидатского минимума										
Итого	180	104						104	76	76

10. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы аспирантов.

Конспекты лекций, аудио- и видеозаписи лекций, файлы презентаций лекций, основная и дополнительная учебная литература (см. п.11)

11. Ресурсное обеспечение:

Основная литература

1. Шульц Г., Ширмер Р. Принципы структурной организации белков. М., Мир, 1982
2. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. В 3 т. М.: Мир, 1994 г.
3. Введение в биоинформатику. А.Леск. (пер. с англ.). М.: Бином, 2013.

4. NGS: высокопроизводительное секвенирование. Д. Ребриков и др. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2014.
5. Структура и функционирование белков. Применение методов биоинформатики / [под рук. Даниэля Джона Ригдена]; (пер. с англ.). М.: URSS, 2014
6. Карнаухов В.Н. Люминесцентный спектральный анализ клетки. - М.: Наука, 1978. - 173 с.
7. Карнаухов В.Н. Спектральный анализ в клеточном мониторинге состояния окружающей среды. М.: Наука, 2001. - 186 с.
8. Власов А. И. Оптическая микроскопия. учебно-методический комплекс по тематическому направлению деятельности ННС "Наноинженерия" учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению 152200 "Наноинженерия" / Власов А.И., Елеуков К.А., Косолапов И.А.; под ред. засл. деятели науки РФ, чл.-корр. РАН, проф. В.А. Шахнова. - Москва : Изд-во МГТУ, 2011. - 181 с.
9. Щелкунов С.Н. Генетическая инженерия. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2004, 496 с.
10. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка. - М.: Книжный Дом Университет, 2005, 376 с.
11. Глик Б., Пастернак Д. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. – М.: Мир, 2002, 589 с.
12. Недоспасов В.О. – Физиология центральной нервной системы. – М. УМК "Психология", 2002 г., 382 с.
13. Рубин А.Б. Биофизика. т.1-2. М.-Ижевск: Институт компьютерных исследований. 2013.- 472с.

Дополнительная литература

1. Феофанов А.В. Конфокальная микроскопия и микроспектроскопия: учебно-методический комплекс для магистров направления подготовки "Нанотехнология" с профилем подготовки "Нанобиотехнологии" / Феофанов А.В.. - М.: НОУДПО "Институт АйтИ", 2011. - 142 с. ISBN 978-5-98453-021-7.
2. Феофанов А.В. Основы оптической микроскопии: учебно-методический комплекс для бакалавров направления подготовки "Нанотехнология" с профилем подготовки "Нанобиотехнологии" / Феофанов А.В.. - М.: НОУДПО "Институт АйтИ", 2011. - 162 с. ISBN 978-5-98453-041-5.
3. Multidimensional microscopy / Cheng P.C. et al. ed. - New York etc. : Springer, Cor. 1994.
4. Wilhelm, S., Gröbner, B., Gluch, M., Heinz, H. (2003) Confocal laser scanning microscopy. Principles. Jena: Carl Zeiss. - 37 p.
5. Murray, J.M. (2005) Confocal microscopy, deconvolution, and structured illumination methods. *In* Live Cell Imaging—A Laboratory Manual (Goldman, R.D., Spector, D.L., eds.) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, - pp. 239–279.

Перечень используемых информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса, включая программное обеспечение, информационные справочные системы (при необходимости):

Интернет-браузер, базы данных UniProt Knowledgebase (<http://www.uniprot.org/help/uniprotkb>), PubMed (NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Protein Data Bank (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>), программа для быстрого поиска последовательностей белков или нуклеиновых кислот NCBI BLAST (<ftp://ftp.ncbi.nih.gov/blast>)

Описание материально-технической базы.
Биологический факультет МГУ располагает необходимым аудиторным фондом, компьютерами, проекторами и экранами, аудиопаратурой.

12. Язык преподавания: русский

14. Преподаватель (преподаватели):

дбн, проф. Д.А. Долгих

дбн, проф. А.В. Феофанов

дбн, доцент О.С. Соколова

дбн, доцент Н.В. Малюченко

кфмн, доцент В.Н. Новоселецкий

Приложение

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОИНЖЕНЕРИИ** на основе карт компетенций выпускников

РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)	КРИТЕРИИ И ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю), баллы БРС					ОЦЕНОЧНЫЕ СРЕДСТВА
	1, 0	2 1-29	3 30-59	4 60-89	5 90-100	
Владеть: навыками анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В1 (УК-1)						- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума
Владеть: навыками критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В2 (УК-1)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума
Знать: методы научно-исследовательской деятельности Код З1 (УК-2)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума

Владеть: технологиями оценки результатов коплективной деятельности по решению научных и научно-образовательных задач, в том числе ведущейся на иностранном языке Код В2(УК-3)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума
Знать: стилистические особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме на государственном и иностранном языках Код З2(УК-4)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума
Владеть: навыками анализа научных текстов на государственном и иностранном языках Код В1(УК-4)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума
Уметь: собирать, отбирать и использовать необходимые данные и эффективно применять количественные методы их анализа	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

Примеры вопросов к промежуточному контролю (индивидуальное собеседование):

1. Опишите конформации наиболее распространенных элементов вторичной структуры белков.
2. Предельное разрешение микроскопа, используемого для двухфотонной микроскопии равно 0,4 мкм. Какой размер изображения в пикселах согласуется с критерием Найквиста, если сканируется область образца размером 40×40 микрон?
3. Донор и акцептор находятся на расстоянии двух радиусов Ферстера. Во сколько раз и как изменится вероятность переноса энергии, если расстояние между ними уменьшится в 2 раза?
4. Нормализованная корреляционная функция отсекает на оси ординат отрезок равный 1,5. Какое количество молекул флуорофора находится в анализируемом объеме образца?
5. Во сколько раз изменится интенсивность флуоресценции при двухфотонном возбуждении, если числовая апертура объектива возрастет с 0,8 до 1,3?
6. Чему равен синус критического угла, при котором свет с длиной волны 0,6 мкм не проникает из стекла ($n=1,5$) в воду.
7. Каковы преимущества и недостатки бактериальной системы экспрессии в *E.coli*?
8. Что такое бесклеточная система экспрессии?
9. Каковы основные этапы процесса ренатурации рекомбинантных белков?
10. Каким образом можно ввести в искусственный белок биологическую активность?
11. Приведите примеры биологических активностей, связанных с линейным полипептидным фрагментом и с пространственно организованным активным центром.

ПРОГРАММА

кандидатского минимума по специальности «Биоинженерия» 03.01.08

Раздел I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

Тема № 1. Введение.

Предмет биоинженерии, его место в естествознании. Взаимосвязь физических, физико-химических, биологических и информационных процессов в живых организмах.

Тема № 2. Пространственная и динамическая организации биомакромолекул.

Нуклеиновые кислоты. Биологическая роль. Роль ДНК в биосинтезе белка. Понятие о триплетном коде. Химическое строение и пространственная структура нуклеиновых кислот (ДНК, РНК). Модель Уотсона-Крика. Разнообразие формы структур ДНК и РНК. Вода и нуклеиновые кислоты. Взаимодействие с белками. Базы данных по нуклеиновым кислотам.

Пептиды. Биологическая роль. Пептидная связь, ее электронное строение и конфигурация. Строение и свойства аминокислотных остатков. Неполарные и полярные боковые группы. Заряженные боковые группы. Вторичная структура полипептидов. Методы экспериментального обнаружения вторичной структуры.

Белки. Биологическая роль. Физико-химические свойства и системы классификации. Особенности состава и пространственной структуры. Иерархия уровней пространственной организации белков. Регулярные структуры полипептидной цепи: α -спираль, β -тяжи, β -изгибы. Пространственная и четвертичная структура белков. Принципы структурной организации глобулярных и фибриллярных белков. Структура и функции ферментов. Белки, образующие матрикс – эластин, коллаген. Мембранные белки, особенности их строения и функции. Базы данных по белкам.

Физические взаимодействия, определяющие пространственную структуру биомолекул. Понятие эмпирического силового поля. Валентные и невалентные взаимодействия в биополимерах. Конформации и конформационная подвижность биомакромолекул. Роль эффектов среды в структурной организации биополимеров. Состояние воды и гидрофобные взаимодействия в биомолекулярных системах. Шкалы гидрофобности. Учет влияния растворителя в расчетах энергии биомолекулярных систем.

Самоорганизация пространственной структуры биополимеров. Парадокс Левинтала. Переход клубок-глобула. Расплавленная глобула. Отличие белковой цепи от случайного сополимера. Проблема сворачивания (фолдинга) биополимеров.

Квантовая химия и электронные свойства биополимеров. Волновая функция системы из электронов и ядер, ее основные свойства. Приближение Борна-Оппенгеймера. Приближение Хартри-Фока. Приближение молекулярных орбиталей. Основные типы молекулярных орбиталей и электронных состояний. Методы расчета электронно-конформационных свойств молекулярных систем. Полуэмпирические и *ab initio* методы квантовой химии.

Электронно-колебательные переходы. Люминесценция биологически важных молекул. Механизмы миграции энергии: резонансный механизм, синглет-синглетный и триплет-триплетный переносы, миграция экситона. Применения методов, основанных на переносе энергии флуоресценции в исследованиях биомакромолекулярных систем.

Возбужденные состояния и трансформация энергии в биоструктурах. Перенос электрона в биоструктурах.

Современные представления о физических механизмах и математических методах описания функционирования биополимеров. Понятие молекулярного докинга. Конформационная динамика и электронно-конформационные взаимодействия в биополимерах. Динамические механизмы диффузии лигандов и химических реакций с участием биополимеров. Вычислительные методы оценки свободной энергии межмолекулярных взаимодействий.

Метод Монте-Карло в моделировании биомолекулярных систем. Принцип метода, критерий Метрополиса. Типичные алгоритмы реализации метода Монте-Карло (моделирование равновесных состояний, конформационный поиск, взаимодействия белок-лиганд). Сравнительные характеристики методов Монте-Карло и молекулярной динамики. Примеры использования методов Монте-Карло в расчетах биомолекул.

РАЗДЕЛ II: ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ МЕТОДЫ

Тема № 3. Направленный мутагенез белков.

Получение гена и создание эффективной системы экспрессии. Получение белка и его исследование. Анализ результатов и постановка задачи для мутагенеза. Получение и исследование мутантного белка. Ферменты, используемые в генной инженерии. Рестриктазы и метилязы, лигазы, ДНК-полимеразы. Клонирование генов.

Проблема точности синтеза. Клонирование фрагментов, полученных в результате ПЦР. Практическое применение полимеразной цепной реакции.

Тема № 4. Экспрессия генов

Способы экспрессии генов в белковой инженерии – прямая экспрессия, гибридная экспрессия и экспрессия с секрецией. Особенности различных способов экспрессии.

Экспрессия в *E. coli*, дрожжах, клетках насекомых на основе бакуловирусов, клетках млекопитающих. Бесклеточная система экспрессии. Прокариотические и эукариотические бесклеточные системы экспрессии.

Тема № 5. Препаративное получение целевых белков

Проблемы препаративной экспрессии: тельца включения, деградация, неправильное сворачивание. Создание эффективной системы экспрессии – ключевой этап в работе белкового инженера. Получение системы экспрессии на примере нейротоксина.

Ренатурация белков. Основные этапы ренатурации белков из телец включения: растворение телец включения с помощью денатурирующих агентов, понижение концентрации денатурантов, создание условий для образования дисульфидных связей. Влияние различных низкомолекулярных веществ на процесс ренатурации.

РАЗДЕЛ III: ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРЫ БЕЛКОВ

Тема № 6. Структурная биоинформатика.

Энергетические функции. Методы конформационного поиска. Обзор моделей.

Распознавание типа укладки белковых структур

Методы "протягивания". Определение удаленной гомологии без "протягивания". Точность выравнивания, качество моделей и статистическая значимость.

Предсказание структуры мембранных белков (МБ)

Структурные классы МБ. Методы определения структуры МБ. Особенности кристаллизации МБ. Предсказание топологии МБ. Предсказание третичной структуры МБ.

Изучение структуры и функции неупорядоченных белков (НБ)

Свойства последовательностей НБ. Предсказание неупорядоченности. Функциональная классификация НБ. Методы предсказания функции НБ и их ограничения.

Предсказание функции белка по свойствам его поверхности

Способы представления поверхности белка, свойства поверхности. Интерфейсы взаимодействия с низкомолекулярными лигандами и белками.

Пространственные мотивы в структуре белков. Поиск мотивов. Мотивы активных центров и сайтов связывания. Использование молекулярного докинга для предсказания функции белков.

Предсказание функции белка с использованием расчетов молекулярной динамики. Анализ главных компонент. Сэмплирование коллективных координат. Анализ нормальных мод.

Тема № 7. Специализированные методы оптической микроскопии

Многофотонное возбуждение флуоресценции молекул и многофотонная микроскопия. Устройство лазерного сканирующего микроскопа с многофотонным возбуждением. Особенности метода и области применения.

Принцип и математический аппарат флуоресцентной корреляционной спектроскопии и микроскопии (ФКСМ). Устройство микроскопов для флуоресцентного корреляционного анализа. Определение коэффициента диффузии, гидродинамического радиуса и массы молекул. Исследование образования комплексов молекул методом флуоресцентной корреляционной микроскопии. Кросс-корреляционный анализ. Применения ФКСМ.

Тема № 8. Методы микроскопии сверхвысокого разрешения

Принцип 4Pi-микроскопии и устройство микроскопа. Пространственное разрешение 4Pi-микроскопии. Области применения 4Pi-микроскопии.

Микроскопия стимулированного излучения эмиссии (СИЭ) и устройство микроскопа. Пространственное разрешение микроскопии СИЭ. Области применения микроскопии СИЭ.

Микроскопия структурированного освещения: принцип и области применения.

Методы исследования распределения флуорофоров на основе регистрации сигналов одиночных молекул (N-STORM, PALM). Флуорофоры для локализационной микроскопии одиночных молекул.

Исследование одиночных свободно диффундирующих молекул и комплексов. Исследование одиночных иммобилизованных молекул и комплексов. Задачи решаемые методами микроскопии одиночных молекул и комплексов.

РАЗДЕЛ IV: МЕМБРАННЫЕ БЕЛКИ

Тема № 9. Структура и методы исследования мембранных белков

Основные компоненты потенциалозависимого ионного канала. Модель ионного канала («пора» и «олигомерная структура»).

Исследование функции мембранных белков.

Электrofизиология, метод петч-кламп. Разновидности метода петч-кламп.

Инструменты для исследования функций мембранных белков: мутагенез. Введение точечных мутаций.

Генерация химер. Примеры химер: KcsA и Shaker

SCAM. Цистеиновое сканирование. Флуоресцентные зонды.

Тема № 10. Ионные каналы и их регуляция

Потенциал действия. Роль ионов Na и K в генерации потенциала действия в нервных и мышечных волокнах; роль ионов Ca и Cl в генерации потенциала действия. Кинетика изменений потоков ионов при возбуждении. Механизмы активации и инактивации каналов. Воротные токи. Блокаторы ионных каналов.

Ацетилхолиновые рецепторы. Секретция инсулина. Регуляция ионных каналов полирными липидами. Структура PIP₂. Фосфорилирование ионных каналов.

РАЗДЕЛ V: ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ

Тема № 11. Фармакокинетика

Классификация лекарств и основных типов биологических препаратов. Анатомо-терапевтическо-химическая классификация - пятиуровневая система. Номенклатура лекарственных средств (ЛС). МНН- международное непатентованное название. Основы фармакокинетики. Всасывание ЛС. Пассивная диффузия. Активный транспорт. Сравнение видов всасывания. Факторы, влияющие на распределение ЛС. Гистогематические барьеры. Пути введения лекарственных средств. Пероральный и парентальные пути введения ЛС. Биодоступность. Биоэквивалентность. Распределение ЛС в организме. Гистогематические барьеры. Гематоэнцефалический барьер. Другие виды гистогематических барьеров. Биотрансформация ЛС. Факторы, влияющие на биотрансформацию лекарственных веществ. Экскреция ЛС. Почечная экскреция. Активная экскреция. Реабсорбция (обратное всасывание). Фармакокинетические модели. Однокамерная и двухкамерная. Дозирование лекарственных веществ.

Тема № 12. Фармакодинамика

Основные понятия. Фармакологические эффекты, локализация действия ЛС. Мишени ЛВ. Рецепторы. Виды рецепторов. Понятие о метаболитных и ионотропных рецепторах. Связывание вещества с рецептором. Понятие об аффинитете Действие аденилатциклазы. Gs-белки и Gi-белки. Действие фосфолипазы С. Внутренняя активность лекарственных веществ. Понятие об агонистах и антагонистах рецепторов. Антагонизм. Доза ЛВ . Доза-эффект. Функциональные изменения вызываемые ЛС в организме Повторное применение лекарственных веществ. Кумуляция. Сенсибилизация. Привыкание. Толерантность. Тахифилаксия. Митридализм. Эйфория. Лекарственная зависимость.

Тема № 13. Доклинические исследования

Этапы разработки лекарственных препаратов (доклинические исследования). Изучение механизма действия лекарства в моделях in vitro (на культурах клеток, бесклеточных системах). Проведение доклинических исследований в соответствии действующими нормативными документами. Исследования ЛС на модельных организмах Изучение острой и хронической токсичности. Оценка иммуноотоксичности ЛС. Аллергизирующие свойства лекарственных средств.. Оценка канцерогенности ЛС. Оценка репродуктивной токсичности фармакологических веществ. Изучение эмбрио- и фетотоксического действия. Составление отчета о проведении доклинических исследований.