

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека



В.Г. Акимкин

2018 г.

## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по анализу и интерпретации результатов исследования, проведенного с использованием набора реагентов для определения тропизма и выявления мутаций устойчивости вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) к антиретровирусным препаратам в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием продуктов амплификации

**«АмплиСенс<sup>®</sup> HIV-Resist-Seq»**

**АмплиСенс<sup>®</sup>**



Федеральное бюджетное учреждение науки  
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»,  
Российская Федерация, 111123,  
город Москва, улица Новогиреевская, дом 3А

IVD

## ОГЛАВЛЕНИЕ

НАЗНАЧЕНИЕ .....	3
МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ .....	3
Лизирующий раствор .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	11
1. Рекомендации по проведению процедуры деконтаминации лаборатории, использующей метод секвенирования .....	11
1.1. Процедура деконтаминации лаборатории с использованием хлорсодержащих средств .....	11
1.2. Процедура деконтаминации лаборатории с использованием DNA-ExitusPlus (Изготовитель AppliChem) .....	12
2. Критерии достоверности (валидности) результата анализа .....	12
3. Оценка качества консенсусной последовательности в ПО «ДЕОНА» .....	13
4. Общие принципы редактирования консенсусной последовательности .....	13
5. Редактирование консенсусной последовательности в профиле «Протеаза и ревертаза ВИЧ» ПО «ДЕОНА» .....	14
6. Редактирование консенсусной последовательности в профиле «Интеграза ВИЧ» ПО «ДЕОНА» .....	16
7. Редактирование консенсусной последовательности в профиле «Тропизм ВИЧ» ПО «ДЕОНА» .....	17
8. Анализ полученной последовательности .....	17
8.1. Обозначение мутаций .....	17
8.2. Список мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ .....	18
8.2.1. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ к ингибиторам протеазы .....	18
8.2.2. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ к ингибиторам обратной транскриптазы .....	21
8.2.3. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ к ингибиторам интегразы .....	24
9. Распечатка и выдача результатов анализа лекарственной устойчивости ВИЧ .....	24



Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

## НАЗНАЧЕНИЕ

Методические рекомендации описывают порядок действий при проведении анализа качества и редактирования консенсусной нуклеотидной последовательности, а затем принятия решения о достоверности исследования, проведенного с использованием набора реагентов для определения тропизма и выявления мутаций устойчивости вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) к антиретровирусным препаратам в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием продуктов амплификации «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq».











## МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

**ВНИМАНИЕ!** В соответствии с Регламентом (ЕС) 1272/2008 и ГОСТ 31340-2013 следующие реагенты подлежат маркировке, как содержащие опасные вещества:









Наименование реагента	Элементы маркировки в соответствии с Регламентом (ЕС) 1272/2008	Элементы маркировки в соответствии с ГОСТ 31340-2013	Наименования опасных компонентов	по ГН 2.2.5.1313-03 <sup>1</sup>			
				ПДК макс разовая / среднесменная, мг/м <sup>3</sup>	основная опасность	класс опасности	автоматический контроль над содержанием вещества в воздухе рабочей зоны
Трис-боратный буфер (ТБЕ) концентрированный с бромидом этидия	 Опасно (Danger)	 Опасно (Danger)	Кислота борная	10	Аэрозоли	Класс опасности 3	Не требуется
			Бромид этидия	Нет данных			
			ЭДТА	2	Аэрозоли	Класс опасности 3	Не требуется

<sup>1</sup> Данные ГН 2.2.5.1313-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. «Вредные вещества. Классификация. Общие требования безопасности».

**Форма 1:** REF TM-V0-50-F-1-S, REF SK9-0131-5, **Форма 2:** REF TM-V0-50-F-2-S, REF SK9-0132-5,  
**Форма 3:** REF TM-V0-50-F-3-S, REF SK-0133-5, **Форма 4:** REF TM-V0-50-F-4-S, REF SK-0134-5,  
**Форма 5:** REF TM-V0-50-F-5, REF SK9-0135-5, **Форма 6:** REF TM-V0-50-F-6, REF SK9-0136-5,  
**Форма 7:** REF TM-V0-50-F-7, REF SK-0137-5, **Форма 8:** REF TM-V0-50-F-8, REF SK-0138-5 /

Наименование реагента	Элементы маркировки в соответствии с Регламентом (ЕС) 1272/2008	Элементы маркировки в соответствии с ГОСТ 31340-2013	Наименования опасных компонентов	по ГН 2.2.5.1313-03 <sup>1</sup>				
				ПДК макс разовая / среднесменная, мг/м3	основная опасность	класс опасности	автоматический контроль над содержанием вещества в воздухе рабочей зоны	
Лизирующий раствор	 <p>Предупреждение (Warning)</p> <p>H315: При попадании на кожу вызывает раздражение H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение. P264: После работы тщательно вымыть руки. P280: Использовать перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. P302 + P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды. P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. P362: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с САНПИН 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>	 <p>Предупреждение (Warning)</p> <p>H302: Вредно при проглатывании. H315: При попадании на кожу вызывает раздражение H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение. P264: После работы тщательно вымыть руки. P280: Использовать перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. P302 + P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды. P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. P362 + P364: Снять всю загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с САНПИН 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>	Гуанидин хлорид	Нет данных				
			Тритон X-100	Нет данных				
Раствор А	    <p>Опасно (Danger)</p> <p>H301: Токсично при проглатывании H311: Токсично при попадании на кожу H314: При попадании на кожу и в глаза вызывает химические ожоги H331: Токсично при вдыхании H341: Предполагается, что данное вещество вызывает генетические дефекты H373: Может поражать органы в результате многократного или продолжительного воздействия. H411: Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями. P201: Перед использованием пройти инструктаж по работе с данной продукцией. P260: Не вдыхать газ/пары/пыль/аэрозоли. P264: После работы тщательно вымыть руки. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): Немедленно снять всю загрязненную одежду, кожу промыть водой или под душем. P405: Хранить под замком. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с национальными правилами САНПИН 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>	    <p>Опасно (Danger)</p> <p>H301: Токсично при проглатывании H311: Токсично при попадании на кожу H314: При попадании на кожу и в глаза вызывает химические ожоги H331: Токсично при вдыхании H341: Предполагается, что данное вещество вызывает генетические дефекты H411: Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями H373: Может поражать органы в результате многократного или продолжительного воздействия P201: Перед использованием пройти инструктаж по работе с данной продукцией P273: Избегать попадания в окружающую среду P303 + P361 + P353 ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): Немедленно снять всю загрязненную одежду, кожу промыть водой или под душем P301 + P330 + P310: ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. Немедленно обратиться за медицинской помощью P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>	Фенол	1/0,3	Пары	Класс опасности 2	Не требуется	







Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

Наименование реагента	Элементы маркировки в соответствии с Регламентом (ЕС) 1272/2008	Элементы маркировки в соответствии с ГОСТ 31340-2013	Наименования опасных компонентов	по ГН 2.2.5.1313-03 <sup>1</sup>				
				ПДК макс разовая / среднесменная, мг/м <sup>3</sup>	основная опасность	класс опасности	автоматический контроль над содержанием вещества в воздухе рабочей зоны	
Раствор В	  Опасно (Danger)	  Опасно (Danger)	Хлороформ	10/5	Пары	Класс опасности 2	Не требуется	
			Изоамиловый спирт	5	Пары	Класс опасности 3	Не требуется	
Раствор С	  Опасно (Danger)	  Опасно (Danger)	Изопропанол	50/10	Пары	Класс опасности 3	Не требуется	

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

Наименование реагента	Элементы маркировки в соответствии с Регламентом (ЕС) 1272/2008	Элементы маркировки в соответствии с ГОСТ 31340-2013	Наименования опасных компонентов	по ГН 2.2.5.1313-03 <sup>1</sup>				
				ПДК макс разовая / среднесменная, мг/м <sup>3</sup>	основная опасность	класс опасности	автоматический контроль над содержанием вещества в воздухе рабочей зоны	
Раствор D	<p>Опасно (Danger)</p>	<p>Опасно (Danger)</p>	Гуанидин тиоцианат	Нет данных				
			2-Меркапто-этанол	1	Пары	Класс опасности 2	Не требуется	
			Натрия саркозил	Нет данных				
Раствор E	<p>Опасно (Danger)</p>	<p>Опасно (Danger)</p>	Уксусная кислота	5	Пары	Класс опасности 3	Не требуется	

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /





Наименование реагента	Элементы маркировки в соответствии с Регламентом (EC) 1272/2008	Элементы маркировки в соответствии с ГОСТ 31340-2013	Наименования опасных компонентов	по ГН 2.2.5.1313-03 <sup>1</sup>			
				ПДК макс разовая / среднесменная, мг/м3	основная опасность	класс опасности	автоматический контроль над содержанием вещества в воздухе рабочей зоны
Раствор F	  Предупреждение (Warning)	  Предупреждение (Warning)	Изопропанол	50/10	Пары	Класс опасности 3	Не требуется
Раствор для денатурации	 Опасно (Danger)	 Опасно (Danger)	Формамид	3	Пары	Класс опасности 3	Не требуется

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /





Наименование реагента	Элементы маркировки в соответствии с Регламентом (ЕС) 1272/2008	Элементы маркировки в соответствии с ГОСТ 31340-2013	Наименования опасных компонентов	по ГН 2.2.5.1313-03 <sup>1</sup>				
				ПДК макс разовая / среднесменная, мг/м3	основная опасность	класс опасности	автоматический контроль над содержанием вещества в воздухе рабочей зоны	
Раствор для лизиса	<p>H302: Вредно при проглатывании. H312: Вредно при попадании на кожу. H314: При попадании на кожу и глаза вызывает химические ожоги. H332: Вредно при вдыхании. H412: Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. P260: Не вдыхать газ/пары/пыль/аэрозоли. P264: После работы тщательно вымыть руки. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P302 + P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>	<p>H302: Вредно при проглатывании. H312: Вредно при попадании на кожу. H314: При попадании на кожу и глаза вызывает химические ожоги. H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение. H332: Вредно при вдыхании. H412: Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. P260: Не вдыхать газ/пары/пыль/аэрозоли. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P302 + P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>	Гуанидин тиоцианат	Нет данных				
			Трилон X-100	Нет данных				
			1-Триглицерол	Нет данных				
Раствор для отмывки 2	<p>H226: Воспламеняющаяся жидкость. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси. H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение. H336: Может вызвать сонливость и головокружение. P210: Беречь от источников воспламенения/нагревания/искр/открытого огня. Не курить. P261: Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей. P264: После работы тщательно вымыть руки. P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. P403 + P233: Хранить в хорошо вентилируемом месте в плотно закрытой/герметичной упаковке. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>	<p>H226: Воспламеняющаяся жидкость. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси. H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение. H336: Может вызвать сонливость и головокружение. P210: Беречь от источников воспламенения/нагревания/искр/открытого огня. Не курить. P261: Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей. P264: После работы тщательно вымыть руки. P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. P403 + P233: Хранить в хорошо вентилируемом месте в плотно закрытой/герметичной упаковке. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>	Изопропанол	50/10	Пары	Класс опасности 3	Не требуется	

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /



Наименование реагента	Элементы маркировки в соответствии с Регламентом (EC) 1272/2008	Элементы маркировки в соответствии с ГОСТ 31340-2013	Наименования опасных компонентов	по ГН 2.2.5.1313-03 <sup>1</sup>				
				ПДК макс разовая / среднесменная, мг/м <sup>3</sup>	основная опасность	класс опасности	автоматический контроль над содержанием вещества в воздухе рабочей зоны	
Раствор для отмывки 3	<p>H226: Воспламеняющаяся жидкость. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси. H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение. H336: Может вызвать сонливость и головокружение. P210: Беречь от источников воспламенения/нагревания/искр/открытого огня. Не курить. P261: Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей. P264: После работы тщательно вымыть руки. P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. P403 + P233: Хранить в хорошо вентилируемом месте в плотно закрытой/герметичной упаковке. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>  <p>Предупреждение (Warning)</p>	<p>H226: Воспламеняющаяся жидкость. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси. H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение. H336: Может вызвать сонливость и головокружение. P210: Беречь от источников воспламенения/нагревания/искр/открытого огня. Не курить. P261: Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей. P264: После работы тщательно вымыть руки. P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. P403 + P233: Хранить в хорошо вентилируемом месте в плотно закрытой/герметичной упаковке. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>  <p>Предупреждение (Warning)</p>	Изопропанол	50/10	Пары	Класс опасности 3	Не требуется	
Раствор для отмывки 4	<p>H225: Легковоспламеняющаяся жидкость. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение. H336: Может вызвать сонливость или головокружение. P210: Беречь от источников воспламенения/нагревания/искр/открытого огня. Не курить. P261: Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей. P264: После работы тщательно вымыть руки. P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. P403 + P233: Хранить в хорошо вентилируемом месте в плотно закрытой/герметичной упаковке. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>  <p>Опасно (Danger)</p>	<p>H225: Легковоспламеняющаяся жидкость. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение. H336: Может вызвать сонливость или головокружение. P210: Беречь от источников воспламенения/нагревания/искр/открытого огня. Не курить. P261: Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей. P264: После работы тщательно вымыть руки. P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. P403 + P233: Хранить в хорошо вентилируемом месте в плотно закрытой/герметичной упаковке. P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>  <p>Опасно (Danger)</p>	Изопропанол	50/10	Пары	Класс опасности 3	Не требуется	

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

Наименование реагента	Элементы маркировки в соответствии с Регламентом (EC) 1272/2008	Элементы маркировки в соответствии с ГОСТ 31340-2013	Наименования опасных компонентов	по ГН 2.2.5.1313-03 <sup>1</sup>				
				ПДК макс разовая / среднесменная, мг/м3	основная опасность	класс опасности	автоматический контроль над содержанием вещества в воздухе рабочей зоны	
Раствор для преципитации	  Опасно (Danger)	  Опасно (Danger)	Изопропанол	50/10	Пары	Класс опасности 3	Не требуется	
	<p>H225: Легковоспламеняющаяся жидкость. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси</p> <p>H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение.</p> <p>H336: Может вызвать сонливость или головокружение.</p> <p>P210: Беречь от источников воспламенения/нагрева/искр/открытого огня. Не курить.</p> <p>P261: Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей.</p> <p>P264: После работы тщательно вымыть руки.</p> <p>P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз.</p> <p>P403 + P233: Хранить в хорошо вентилируемом месте в плотно закрытой/герметичной упаковке.</p> <p>P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>	<p>H225: Легковоспламеняющаяся жидкость. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси</p> <p>H319: При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение.</p> <p>H336: Может вызвать сонливость или головокружение.</p> <p>P210: Беречь от источников воспламенения/нагрева/искр/открытого огня. Не курить.</p> <p>P261: Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей.</p> <p>P264: После работы тщательно вымыть руки.</p> <p>P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз.</p> <p>P403 + P233: Хранить в хорошо вентилируемом месте в плотно закрытой/герметичной упаковке.</p> <p>P501: Упаковку/содержимое удалить в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 "САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЩЕНИЮ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ".</p>						

Примечание

<p>Гемолитик</p> <p>ОТ-ПЦР-смесь-1 Pro/Rev (входит в «ОТ-ПЦР-комплект-Pro/Rev»)</p> <p>ОТ-ПЦР-смесь-1 Int (входит в «ОТ-ПЦР-комплект-Int»)</p> <p>ОТ-ПЦР-смесь-1 Env (входит в «ОТ-ПЦР-комплект-Env»)</p> <p>Буфер для нанесения образцов (входит в «Комплект для подготовки к секвенированию Pro/Rev», «Комплект для подготовки к секвенированию Int», «Комплект для подготовки к секвенированию Env»)</p> <p>ОКО (входит в «РИБО-золь-Е», «РИБО-преп»)</p>	<p>Концентрация опасного вещества (натрия азид) не более 0,125% - данные реагенты не классифицируются как опасные, не подлежат маркировке опасности и не требуют соблюдения специальных мер предосторожности. При работе с данными реагентами необходимо соблюдать меры предосторожности, указанные в инструкции по применению</p>	Натрия азид	Нет данных
--	--	-------------	------------

**ВНИМАНИЕ!** При работе с легковоспламеняющимися веществами соблюдать правила пожарной безопасности для учреждений здравоохранения ППБО 07-91 от 30.08.91.

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /  
**VER** 20.07.18 / стр. 10 из 24

## ВВЕДЕНИЕ

Результатом проведенного анализа с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» является информация о наличии или отсутствии мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ и степени выявленной чувствительности ВИЧ к лекарственным препаратам, или информация о тропизме вируса иммунодефицита человека.

Перед принятием решения о достоверности проведенного исследования и выдачей результатов анализа необходимо оценить качество полученной консенсусной последовательности и, в случае необходимости, провести ее редактирование.

Согласно требованиям ВОЗ, проверка качества полученной консенсусной последовательности должна проводиться независимо последовательно двумя лицами:

- Врачом-лаборантом, проводящим анализ,
- Ответственным лицом.

### 1. Рекомендации по проведению процедуры деконтаминации лаборатории, использующей метод секвенирования

#### 1.1. Процедура деконтаминации лаборатории с использованием хлорсодержащих средств

##### Приготовление реактивов для обработки

##### Хлорсодержащие таблетки (например, «Хлормисепт люкс», Россия)

Растворить таблетку в 3 л воды, подождать до полного растворения 5–7 мин. Раствор готов к применению. Хранить раствор можно в пластиковой бутылке с плотно закрытой крышкой.

##### Меры предосторожности:

1. Таблетка является хлорсодержащим веществом, хранить таблетки в сухом, проветриваемом месте.
2. Все работы проводить в резиновых (латексных) перчатках.
3. Таблетки, а также их раствор в воде, при хранении выделяют хлор, пары которого опасны при вдыхании.

**ВНИМАНИЕ!** Вдыхать пары категорически запрещено.

4. При попадании вещества на кожу, участок кожи тщательно промыть водой.

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

## Обработка поверхностей

Металлические поверхности, поверхности рабочих столов, пластиковые поверхности, ПЦР-боксы, боксы для выделения, пол в комнате обрабатываются с помощью водного раствора хлорсодержащего вещества.

1. Все обрабатываемые поверхности необходимо тщательно протереть раствором хлорсодержащего вещества.
2. Подождать 30 мин, смыть остатки хлорсодержащего вещества с обрабатываемых поверхностей 70 % раствором этанола.
3. Особо загрязненные элементы допускается погружать в раствор хлорсодержащего вещества на 10 мин, с последующей тщательной промывкой водой.

### 1.2. Процедура деконтаминации лаборатории с использованием DNA-ExitusPlus (Изготовитель AppliChem)

DNA-ExitusPlus выпускается в виде готового раствора и используется для удаления ДНК и РНК с рабочих поверхностей, обработки оборудования, автоматических дозаторов, одноразовых пробирок и т.д.

Уничтожение ДНК и РНК достигается путем неферментативного разрушения нуклеиновых кислот с помощью совместного каталитического воздействия компонентов раствора.

Использование раствора DNA-ExitusPlus осуществляется согласно инструкции изготовителя.

## 2. Критерии достоверности (валидности) результата анализа

Результат анализа исследуемого образца считается невалидным в следующих случаях:

- консенсусная последовательность не покрывает полностью область значимых мутаций (в случае анализа на наличие лекарственной устойчивости) или область петли V3 (в случае анализа на определение тропизма);
- содержит разрывы в области значимых мутаций (учитывается только при анализе лекарственной устойчивости);
- содержит разрывы или стоп-кодоны;
- менее чем на 80% идентична референсной последовательности.

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

При получении невалидного результата, требуется повторное проведение анализа данного образца, начиная с этапа экстракции РНК (или ДНК в случае определения тропизма ВИЧ).

### 3. Оценка качества консенсусной последовательности в ПО «ДЕОНА»

Анализ качества консенсусной последовательности в ПО «ДЕОНА» можно проводить двумя способами:

- в окне проекта при помощи окна **Диаграммы качества**;
- после проведения анализа консенсусной последовательности и получения **Полного отчета**, который содержит информацию о качестве консенсусной последовательности (см. «Инструкция к ПО «ДЕОНА» профиль *HIV*»).

### 4. Общие принципы редактирования консенсусной последовательности

4.1. На каждый участок анализируемого фрагмента должно быть получено не менее двух хроматограмм, в противном случае результат анализа участка считается низкодостоверным.

4.2. Консенсусная последовательность должна быть проверена во всех точках, где автоматическая интерпретация указала на наличие полиморфизма – более одного нуклеотида на позицию (указывается специализированным буквенным кодом IUPAC, см. табл. 1), а также в кодонах, ассоциированных с мутациями устойчивости. При определении тропизма ВИЧ необходимо и достаточно проверить область петли V3.

Таблица 1

**Номенклатура вырожденных оснований  
специализированным буквенным кодом IUPAC**

Обозначение	Полиморфизм	Обозначение	Полиморфизм	Обозначение	Полиморфизм
<b>K</b>	G/T	<b>W</b>	A/T	<b>H</b>	A/T/C
<b>M</b>	A/C	<b>Y</b>	C/T	<b>U</b>	A/G/C
<b>R</b>	A/G	<b>B</b>	C/T/G	<b>N</b>	A/C/G/T
<b>S</b>	C/G	<b>D</b>	A/T/G	–	–

Для проверки рекомендуется придерживаться следующих правил:

- Если в двух хроматограммах для анализируемой позиции наряду с четкими пиками\* присутствуют одинаковые подпики, необходимо ввести в позицию вырождение.

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

- Если подпик присутствует лишь в одной хроматограмме, ввести в позицию консенсусной последовательности нуклеотид соответствующий основному пику.
- Если на одной из хроматограмм в анализируемой позиции присутствует несколько слабовыраженных пиков одновременно, а на другой хроматограмме – четкий пик, соответствующий какому-либо из нуклеотидов, то в общей последовательности вместо вырождения в анализируемой позиции следует поставить четко интерпретируемый нуклеотид.
- Если на одной из хроматограмм в анализируемой позиции присутствует нескольких четких пиков одновременно, а на другой хроматограмме – один четкий пик, соответствующий какому-либо из нуклеотидов, то в общей последовательности поставить вырождение.
- Если присутствует эффект смещения (соседние пики накладываются друг на друга), то в общей нуклеотидной последовательности следует указать основание, присутствующее на второй хроматограмме.
- Если присутствует эффект истощения краски (пики с малой амплитудой), то участок хроматограммы следует исключить из анализа.

Примечание:

\* **Четкий пик** – пик, высота которого больше 1/3 средней пиков в хроматограмме;

\*\***Слабовыраженный пик** – пик, высота которого меньше или равна 1/3 средней высоте пиков в хроматограмме.

## 5. Редактирование консенсусной последовательности в профиле «Протеаза и ревертаза ВИЧ» ПО «ДЕОНА»

5.1. Область значимых мутаций лекарственной устойчивости в гене протеазы располагается с 10 по 93 АК, а в гене обратной транскриптазы с 41 по 238 АК. Следовательно, для проведения достоверного анализа результирующая (консенсусная) последовательность должна полностью покрывать область значимых мутаций.

**ВНИМАНИЕ!** Если в области значимых мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ содержатся разрывы в консенсусной последовательности, то результат считается невалидным.

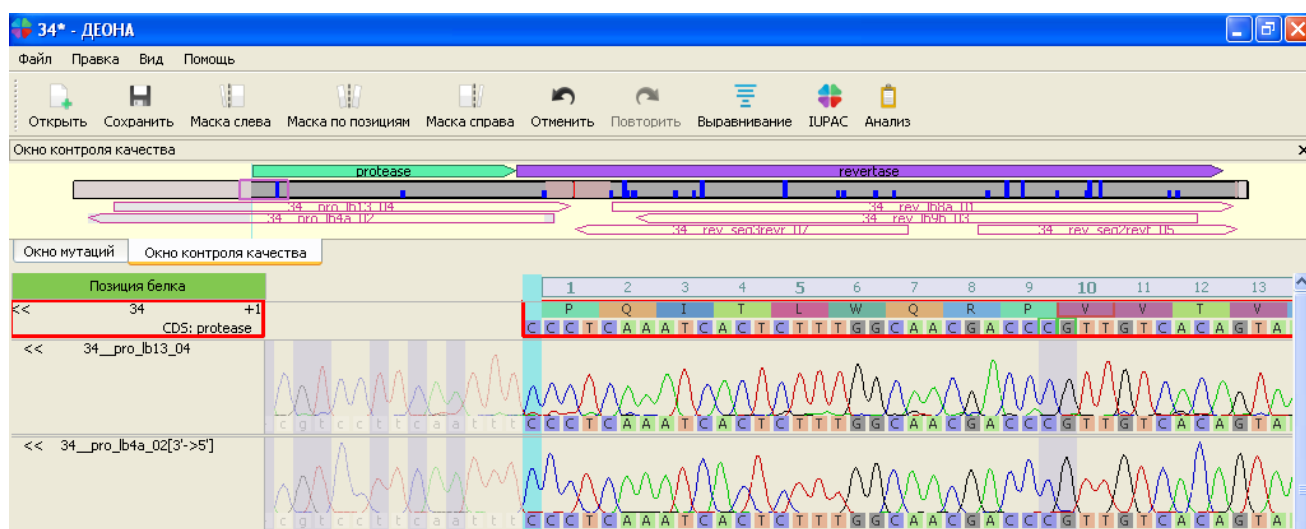
**ВНИМАНИЕ!** Анализ области с 1 по 29 АК гена обратной транскриптазы при использовании набора реагентов «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» не проводится. Эта

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

область не требует редактирования и при формировании консенсусной последовательности выделяется серым цветом как не интерпретируемая.

**5.2.** Результирующая (консенсусная) последовательность на 5'-конце гена протеазы (т.е. слева от гена протеазы) содержит нуклеотидную последовательность длиной около 200 нуклеотидов, которая соответствует гену gag. В исследовании лекарственной устойчивости ВИЧ данная последовательность значения не имеет, поэтому данная область сразу может быть замаскирована до начала гена протеазы. Осуществить маскирование по обеим хроматограммам можно функцией **Маска слева**, при этом справа остается первый нуклеотид первого кодона протеазы (см. рис.1).

**Рисунок 1 – Пример маскирования нуклеотидной последовательности gag длиной в 200 нуклеотидов, расположенной на 5'-конце гена протеазы**



**5.3.** В случае если хроматограмма с праймера Pro-1 содержит сплошные вырожденные позиции (см. рис. 2), необходимо провести маскирование хроматограммы полностью и далее анализ проводить по хроматограмме, полученной с праймера Pro-2. Для этого поставить курсор в конец хроматограммы Pro-1 и воспользоваться функцией **Маска слева**.

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

**Рисунок 2 – Пример хроматограммы с праймера Pro-1, содержащей большое количество вырожденных позиций**



**ВНИМАНИЕ!** Если в позиции возможного возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ содержится мутация лекарственной устойчивости, то необходимо провести повторное секвенирование с праймера Pro-2. Далее заново пересобрать проект на основе двух хроматограмм, полученных с праймера Pro-2 и остальных праймеров набора реагентов «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq».

## 6. Редактирование консенсусной последовательности в профиле «Интеграза ВИЧ» ПО «ДЕОНА»

**6.1.** Область значимых мутаций лекарственной устойчивости в гене интегразы располагается с 51 по 263 АК. Следовательно, для проведения достоверного анализа результирующая (консенсусная) последовательность должна полностью покрывать область значимых мутаций.

При исследовании лекарственной устойчивости ВИЧ с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» проводится анализ с 1 по 288 АК гена интегразы (т.е. всего гена интегразы).

**ВНИМАНИЕ!** Если содержатся разрывы в консенсусной последовательности в области значимых мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ, то результат считается невалидным.

**6.2.** Результирующая (консенсусная) последовательность на 5'-конце гена интегразы (т.е. слева от гена интегразы) содержит нуклеотидную последовательность длиной около 80 нуклеотидов, которая соответствует гену обратной транскриптазы. В исследовании лекарственной устойчивости к

- Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /



ингибиторам интегразы ВИЧ данная последовательность значения не имеет, поэтому данная область сразу может быть замаскирована до начала гена интегразы. Осуществить маскирование по обеим хроматограммам можно с помощью функции **Маска слева**, при этом справа остается первый нуклеотид первого кодона интегразы (аналогично п. 4.2).

## 7. Редактирование консенсусной последовательности в профиле «Тропизм ВИЧ» ПО «ДЕОНА»

Определение тропизма ВИЧ отличается от определения мутаций лекарственной устойчивости в различных генах ВИЧ. В данном случае отсутствует необходимость проверки специфических областей гена. При определении тропизма необходимо проверить всю петлю V3 (от 34 до 37 аминокислот). После проверки качества консенсусной нуклеотидной последовательности ее необходимо скопировать в буфер обмена, открыть сайт [www.geno2pheno.org](http://www.geno2pheno.org) и с его помощью определить тропизм.

## 8. Анализ полученной последовательности

После того как результирующая последовательность была отредактирована, следует этап анализа сформированной нуклеотидной последовательности (кнопка **Анализ**).

Отчет об анализе содержит информацию о выявленных мутациях лекарственной устойчивости, мутациях полиморфизма, степени чувствительности ВИЧ к антиретровирусным препаратам и качестве консенсусной последовательности (см. «Инструкция к ПО «ДЕОНА» профиль ВИЧ»).

### 8.1. Обозначение мутаций

Мутации обозначаются по номеру позиции аминокислоты в исследуемом гене, с указанием немутантного варианта (аминокислоты дикого типа) и мутантного варианта (мутантной аминокислоты), причем аминокислота дикого типа указывается слева от номера аминокислоты, вариант мутации устойчивости – справа.

Например, **M184VI** – замена метионина (M), аминокислоты дикого типа, в 181 положении аминокислоты обратной транскриптазы на одну из следующих аминокислот **валин (V)** или **изолейцин (I)**, наличие которых в данной позиции ассоциировано с возникновением мутаций лекарственной устойчивости – **M184V** или **M184I** – к определенным противовирусным препаратам. Необходимо помнить, что в

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

сайтах, ассоциированных с возникновением лекарственной устойчивости ВИЧ к противовирусным препаратам, могут быть выявлены другие мутации, для которых не было показано ассоциаций с лекарственной устойчивостью.

Принцип интерпретации результата:

- Если в результате проведенного анализа в определенной позиции аминокислотной последовательности исследуемого гена выявлена **мутация N**, ассоциированная с возникновением устойчивости вируса иммунодефицита человека к противовирусным препаратам, то по данной позиции выдается результат **Мутация N обнаружена**;
- Если в результате проведенного анализа в определенной позиции аминокислотной последовательности исследуемого гена не выявлена **мутация N**, то данная мутация не будет указываться в списке выявленных мутаций лекарственной устойчивости.

## 8.2. Список мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ

### 8.2.1. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ к ингибиторам протеазы

Таблица 2

**Мутации резистентности ВИЧ к ингибиторам протеазы (ИП)  
[по Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П.Фам, 2010]**

Мутация	Описание
<b>L10I/F/R/V</b>	Второстепенные (дополнительные) мутации, усиливающие резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. <b>L10V</b> повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV
<b>V11I</b>	Повышает резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV
<b>I13V</b>	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV
<b>K20R/I/M/T/V</b>	Дополнительные мутации (полиморфизмы), которые могут способствовать снижению чувствительности к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. Мутации <b>K20M/R/V</b> повышают резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV
<b>L23I</b>	Редкая мутация; обеспечивает резистентность к NFV низкого уровня
<b>L24I/F</b>	<b>L24I</b> обеспечивает резистентность к ИП, особенно к IDV, в присутствии других мутаций резистентности к ИП. <b>L24F</b> – редкая мутация; ее влияние на чувствительность вируса к ИП неизвестно
<b>D30N</b>	Первичная (основная) мутация резистентности к ИП, селекция которой происходит только на фоне приема NFV, особенно если штамм вируса относится к подтипу B; обеспечивает резистентность к NFV промежуточного уровня; дальнейшее снижение чувствительности обеспечивают мутации N88D/S

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

Мутация	Описание
V32I	Дополнительная мутация, обеспечивающая резистентность низкого уровня к IDV, RTV, APV, LPV. Повышает резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV
L33F/I/V	L33F снижает чувствительность вируса к RTV, APV, LPV, ATV, TPV и DRV при наличии других мутаций резистентности к ИП. L33I/V – полиморфизмы, которые, по имеющимся данным, не снижают чувствительность вируса к препаратам
E35G	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV
M36I/V/L	M36I/V – дополнительные мутации, которые способствуют снижению чувствительности к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. M36I повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV. M36L: влияние мутации на чувствительность вируса к ИП неизвестно
K43T	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV
M46I/L/V	M46I/L – дополнительные мутации, которые способствуют снижению чувствительности к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. M46L повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV. M46V – редкая мутация с неизвестным влиянием на чувствительность вируса к ИП
I47A/V	I47V снижает чувствительность вируса к APV, IDV, RTV, LPV, TPV и DRV при наличии других мутаций резистентности к ИП. I47A обеспечивает резистентность к LPV от промежуточного до высокого уровня
G48V/M	G48V закрепляется на фоне приема SQV; обеспечивает резистентность к SQV промежуточного уровня и резистентность к другим ИП низкого уровня. G48M: влияние на чувствительность вируса к ИП неизвестно
I50V/L	I50V закрепляется на фоне приема APV у пациентов, ранее не получавших ИП; обеспечивает резистентность к APV промежуточного уровня и резистентность к RTV и LPV от низкого до промежуточного уровня. Повышает резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV. I50L закрепляется на фоне приема ATV у пациентов, ранее не получавших ИП; обеспечивает резистентность к ATV от промежуточного до высокого уровня; чувствительность вируса к другим ИП сохраняется или увеличивается
F53L	Повышает резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП
I54V/M/L/T/S/A	I54V повышает резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. I54M/L закрепляются на фоне приема APV или FPV; обеспечивают резистентность от низкого до промежуточного уровня. Повышают резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV. I54T/S/A: влияние на чувствительность вируса к ИП неизвестно. I54A/M/V повышают резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV
Q58E	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

Мутация	Описание
<b>L63A/C/E/H/P/Q/R/S/T/V/I</b>	<b>L63P</b> – распространенный полиморфизм; повышает резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. <b>Прочие мутации:</b> влияние на чувствительность вируса к ИП неизвестно
<b>H69K</b>	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV
<b>A71V/T/I</b>	<b>A71V/T</b> снижают чувствительность вируса ко всем ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП <b>A71I:</b> влияние на чувствительность вируса к ИП неизвестно
<b>G73S/C/T/A</b>	<b>G73S/C/T</b> повышают резистентность к NFV, IDV, SQV и ATV при наличии других мутаций резистентности к ИП. <b>G73A</b> встречается нечасто
<b>T74P</b>	Повышает резистентность к TPV и DRV при наличии других мутаций резистентности
<b>L76V</b>	Снижает чувствительность вируса к LPV в неизвестной степени. Повышает резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV
<b>V77I</b>	Полиморфизм, обеспечивает небольшое снижение чувствительности к NFV
<b>V82A/T/F/S/I/G/L</b>	<b>V82A/T/F/S</b> – первичные мутации резистентности к ИП, которые снижают чувствительность вируса к LPV, IDV и RTV, а также к NFV, SQV, APV и ATV при наличии других мутаций резистентности к ИП. <b>V82I</b> – полиморфизм, минимально влияющий на чувствительность вируса к ИП. <b>V82M</b> обнаруживается при инфекции штаммом подтипа G, снижает чувствительность вируса к IDV. <b>V82L/T</b> повышают резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV
<b>N83D</b>	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV
<b>I84V/A/C</b>	<b>I84V</b> снижает чувствительность вируса ко всем ИП: в наибольшей степени к APV, NFV и SQV, в наименьшей – к LPV. Повышает резистентность к TPV и DRV при наличии других мутаций резистентности. <b>I84A/C:</b> эффект близок к I84V, но эти мутации встречаются редко
<b>N88S/D</b>	<b>N88D</b> обеспечивает резистентность промежуточного уровня к NFV и резистентность низкого уровня к SQV и ATV. <b>N88S</b> обеспечивает резистентность промежуточного уровня к NFV и ATV, резистентность низкого уровня к IDV и гиперчувствительность вируса к APV
<b>L89V</b>	Повышает резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV
<b>L90M</b>	Сама по себе вызывает резистентность промежуточного уровня к SQV и NFV и резистентность низкого уровня к другим ИП. Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV
<b>I93L/M</b>	<b>I93L</b> – распространенный полиморфизм, повышающий резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. <b>I93M</b> – мутация, возникающая на фоне терапии ИП, с неизвестным влиянием на чувствительность вируса к ИП

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

## 8.2.2. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ к ингибиторам обратной транскриптазы

Таблица 3

### Мутации резистентности ВИЧ к нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы [по Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П.Фам, 2010]

Мутация	Категория мутаций	Описание
<b>M41L, D67N/G, K70R, L210W, T215F/Y, K219E/Q/N</b>	Мутации резистентности к аналогам тимидина (MPAT)	Селекция происходит на фоне приема аналогов тимидина (AZT, d4T), но эти мутации вызывают резистентность ко всем НИОТ. Комбинация мутаций 41L/210W/215Y встречается чаще у вируса подтипа В и вызывает резистентность к НИОТ более высокого уровня, чем комбинация 67N/70R/219. Обнаружение мутаций T215C/D/E/S/I/V, как правило, свидетельствует о процессе «обратного мутирования» штамма, исходно резистентного к НИОТ. Эти мутации сами по себе не вызывают резистентность, но указывают на наличие резистентного штамма в «резервуарах»
<b>E44D,V118I</b>	Дополнительные мутации	Усиливают резистентность к НИОТ в сочетании с несколькими MPAT
<b>K65R</b>	Мутация резистентности к нуклеозидным аналогам, не относящаяся к MPAT	Селекция происходит на фоне приема TDF, ABC, ddl. Приводит к снижению чувствительности различной степени к этим препаратам и к d4T, 3TC и FTC, однако вызывает гиперчувствительность вируса к AZT. Редко возникает на фоне терапии, включающей AZT, а также в присутствии MPAT. Прием d4T также может способствовать селекции этой мутации. Селекция мутации на фоне приема TDF/FTC происходит реже, чем на фоне приема TDF/3TC
<b>L74V</b>	Мутация резистентности к нуклеозидным аналогам, не относящаяся к MPAT	Селекция происходит на фоне приема ABC и ddl. (На фоне терапии, содержащей ABC/3TC, L74V, встречается чаще, чем K65R.) Приводит к снижению чувствительности различной степени к ABC и ddl, однако вызывает гиперчувствительность вируса к AZT и TDF. Редко встречается на фоне терапии, включающей AZT, а также в сочетании с MPAT
<b>M184V/I</b>	Мутация резистентности к 3TC/FTC	Селекция происходит на фоне приема 3TC и FTC. Вызывает резистентность высокого уровня к обоим препаратам и небольшое снижение чувствительности к ABC и ddl (клинически незначимое в отсутствие других мутаций резистентности). Повышает чувствительность вируса к AZT, d4T, TDF. Замедляет процесс селекции MPAT при приеме схем, содержащих аналоги тимидина

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
 Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
 Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
 Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

Мутация	Категория мутаций	Описание
Инсерция <b>T69</b>	Мутации полирезистентности к нуклеозидным аналогам	Селекция происходит на фоне приема аналогов тимидина; в эпоху ВААРТ встречается редко, особенно если схема терапии содержит ЗТС или FTC. Вызывает резистентность высокого уровня ко всем НИОТ, включая TDF
Комплекс <b>Q151M</b>	Мутации полирезистентности к нуклеозидным аналогам	Селекция происходит на фоне приема аналогов тимидина; в эпоху ВААРТ встречается редко, особенно если схема терапии содержит ЗТС или FTC. Вызывает резистентность высокого уровня ко всем НИОТ в сочетании с мутациями V75I, F77L, F116Y. Противовирусная активность TDF может сохраняться
<b>V75T/M/A</b>	Мутация резистентности к d4T	Селекция происходит при инкубации с d4T <i>in vitro</i> и приводит к снижению чувствительности к d4T, но редко возникает при клиническом применении d4T
<b>Y115F</b>	Мутация резистентности к ABC	Селекция происходит на фоне приема ABC; мутация вызывает снижение чувствительности к ABC приблизительно в 3 раза.

Таблица 4

**Мутации резистентности ВИЧ к нуклеозидным аналогам  
ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ)  
[по Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П.Фам, 2010]**

Мутация	Описание
<b>V90I</b>	Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR
<b>A98G</b>	Селекция происходит на фоне приема NVP (нечасто); приводит к минимальному снижению чувствительности к NVP. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR
<b>L100I</b>	Обеспечивает резистентность промежуточного уровня к DLV, NVP и EFV. Обычно обнаруживается в сочетании с мутацией K103N, что усиливает резистентность к ННИОТ, особенно к EFV и DLV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR. Повышает чувствительность вируса к AZT и, возможно, к d4T
<b>K101E/H/P</b>	<b>K101E</b> закрепляется на фоне приема NVP и EFV (нечасто); приводит к появлению резистентности к промежуточного уровня к NVP и DLV и резистентности низкого уровня к EFV. <b>K101P</b> обеспечивает резистентность промежуточного уровня к DLV, NVP и EFV, но обычно появляется в сочетании с мутацией K103N, что вызывает уже резистентность высокого уровня. <b>K101E/H/P</b> снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR
<b>K103N/S/R</b>	<b>K103N</b> часто закрепляется на фоне приема любых ННИОТ; обеспечивает резистентность высокого уровня к DLV, NVP и EFV. Не влияет на чувствительность вируса к ETR. <b>K103S</b> встречается реже; обеспечивает резистентность низкого уровня к DLV и EFV и резистентность промежуточного уровня к NVP. <b>K103R</b> – полиморфизм, минимально влияющий на чувствительность вируса к ННИОТ за исключением его сочетания с мутацией V179D

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

Мутация	Описание
<b>V106M/A</b>	<p><b>V106M</b> закрепляется на фоне приема NVP (часто встречается у ВИЧ подтипа C); обеспечивает резистентность высокого уровня к DLV, NVP и EFV. Не влияет на чувствительность вируса к ETR.</p> <p><b>V106A</b> закрепляется на фоне приема NVP (нечасто); обеспечивает резистентность высокого уровня к NVP, промежуточного уровня к DLV и низкого уровня к EFV.</p> <p><b>V106I</b> расценивается как полиморфизм, не вызывающий резистентности к ННИОТ; однако в серии исследований DUET была установлена связь между этой мутацией и снижением чувствительности вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR.</p>
<b>V108I</b>	<p>Селекция происходит на фоне приема NVP и EFV (нечасто); минимально снижает чувствительность вируса к DLV, NVP и EFV. Не влияет на чувствительность вируса к ETR.</p>
<b>E138A/G/K</b>	<p>Эти мутации включены в балльные системы оценки резистентности к ETR компаний Монограм [Monogram] (A/G) и Тиботек [Tibotec] (A); снижают чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности. E138K внесена в перечень мутаций резистентности к ETR на сайте Стэнфордского университета</p>
<b>V179D/E/F/M/T</b>	<p><b>V179D</b>: селекция происходит на фоне приема ННИОТ (нечасто), что приводит к появлению резистентности низкого уровня к DLV, NVP и EFV. Сочетание мутаций V179D + K103R обеспечивает более высокую резистентность. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR.</p> <p><b>179E</b> обеспечивает резистентность низкого уровня к DLV, NVP и EFV.</p> <p><b>179F</b> обеспечивает резистентность промежуточного уровня к NVP и DLV, резистентность низкого уровня к EFV и снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR. Обычно возникает в комбинации с мутацией Y181C, что приводит к возникновению резистентности высокого уровня к ETR.</p> <p><b>179T</b> снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR</p>
<b>Y181C/I/V</b>	<p>Селекция происходит на фоне приема NVP и DLV, обеспечивая резистентность к обоим препаратам. Хотя эти мутации обеспечивают резистентность к EFV низкого уровня, клинический ответ на терапию EFV все же маловероятен, возможно, из-за присутствия субпопуляций вируса с другими мутациями резистентности к EFV. Повышает чувствительность вируса к AZT и тенофовиру. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR. В отсутствие других мутаций приводит к снижению чувствительности вируса к ETR в 5-10 раз</p>
<b>Y188L/H/C</b>	<p><b>Y188L</b> закрепляется на фоне приема NVP, DLV и EFV (нечасто), обеспечивая резистентность высокого уровня к NVP и EFV и резистентность низкого уровня к DLV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности.</p> <p><b>Y188C</b> закрепляется на фоне приема NVP; обеспечивая резистентность высокого уровня к NVP и резистентность низкого уровня к EFV и DLV.</p> <p><b>Y188H</b> обеспечивает резистентность к ННИОТ низкого уровня.</p> <p>Влияние мутаций <b>Y188H/C</b> на чувствительность вируса к ETR не установлено</p>
<b>G190S/A/E/Q</b>	<p><b>G190A</b> закрепляется на фоне приема NVP и EFV; обеспечивая резистентность высокого уровня к NVP и промежуточного уровня к EFV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями</p>

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /

Мутация	Описание
	резистентности к ETR. Повышает чувствительность вируса к DLV (клиническое значение неизвестно). <b>G190S</b> вызывает резистентность высокого уровня к NVP и EFV и гиперчувствительность вируса к DLV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR. <b>G190E/Q</b> обеспечивают резистентность высокого уровня к EFV и NVP и низкого уровня к DLV. Снижают чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR
<b>P225H</b>	Обычно встречается в сочетании с мутацией K103N; усиливая резистентность к EFV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности
<b>F227L</b>	Иногда встречается в сочетании с V106A; усиливая резистентность к NVP
<b>M230L</b>	Селекция происходит на фоне приема ННИОТ (нечасто); обеспечивает резистентность высокого уровня к DLV и NVP и резистентность промежуточного уровня к EFV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности
<b>P236L</b>	Селекция происходит на фоне приема DLV (нечасто); обеспечивает резистентность высокого уровня к DLV
<b>K238T/N</b>	Селекция происходит на фоне приема ННИОТ (нечасто), обнаруживаются, как правило, в комбинации с K103N или другими мутациями резистентности к ННИОТ. Обеспечивают резистентность промежуточного уровня к DLV и NVP и низкого уровня к EFV
<b>Y318F</b>	Селекция происходит на фоне приема ННИОТ (нечасто); обеспечивает резистентность к DLV от промежуточного до высокого уровня и резистентность к NVP от низкого до промежуточного уровня

### 8.2.3. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ к ингибиторам интегразы

Таблица 5

#### Мутации резистентности ВИЧ к ингибиторам интегразы [по Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П.Фам, 2010]

Мутации	Описание
<b>Интеграза: 148 H/K/R, 155 H 138A/S, 140S/A,</b>	<b>Ингибитор интегразы RAL.</b> Вирусологический ответ зависит от сочетания мутаций резистентности: необходимо сочетание одной «большой» мутации (148H/K/R или 155H) и не менее одной «малой» мутации: 148H/K+140S, 138A, 140A, 138S. Сочетание мутаций 148H+140S встречается наиболее часто и вызывает наибольшую резистентность. Мутация 155H обычно сочетается с 74M, 92Q, 97A, 143 H; 92Q + 97A, 163K/R, 151I или 232N

### 9. Распечатка и выдача результатов анализа лекарственной устойчивости ВИЧ

Перед тем как провести распечатку результатов анализа лекарственной устойчивости ВИЧ и выдачей результатов анализа, согласно требованиям ВОЗ, рекомендуется, чтобы достоверность результатов проведенного исследования была проверена и заверена не только врачом-лаборантом, проводящим исследование, но и ответственным лицом.

Форма 1: **REF** TM-V0-50-F-1-S, **REF** SK9-0131-5, Форма 2: **REF** TM-V0-50-F-2-S, **REF** SK9-0132-5,  
Форма 3: **REF** TM-V0-50-F-3-S, **REF** SK-0133-5, Форма 4: **REF** TM-V0-50-F-4-S, **REF** SK-0134-5,  
Форма 5: **REF** TM-V0-50-F-5, **REF** SK9-0135-5, Форма 6: **REF** TM-V0-50-F-6, **REF** SK9-0136-5,  
Форма 7: **REF** TM-V0-50-F-7, **REF** SK-0137-5, Форма 8: **REF** TM-V0-50-F-8, **REF** SK-0138-5 /