

ПЦР *IN SITU*: ЗАБЫТЬ ТРУДНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ – ГДЕ СТАВИТЬ ТРОЕТОЧИЕ?

С.А. Абрамова¹, Ю.А. Белов^{1,2}, П.Г. Милованкин¹, Л.М. Сомова¹,
М.Ю.Щелканов^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация;

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) *in situ* существенно отличается от классической ПЦР тем, что протекает не в растворе, а в тонком поверхностном срезе гистологического препарата, что позволяет не только специфически амплифицировать конкретную последовательность нуклеиновой кислоты (ДНК или – после обратной транскрипции – РНК), но и определить её локализацию внутри клетки. В работе приведены примеры эффективного использования ПЦР *in situ*. Представлены результаты анализа библиографических баз данных eLibrary и PubMed, которые свидетельствуют о том, что этот метод редко используется в научных исследованиях, что явно не соответствует его потенциалу. Обсуждаются перспективные направления применения ПЦР *in situ* в решении наиболее актуальных для российского Дальнего Востока проблем.

Ключевые слова: молекулярно-генетические методы, полимеразная цепная реакция, ПЦР, полимеразная цепная реакция *in situ*, ПЦР *in situ*.

PCR *IN SITU*: TO FORGET IT'S HARD TO USE – WHERE IS ELLIPSIS NEEDED?

S.A. Abramova¹, Yu.A. Belov^{1,2}, P.G. Milovankin¹, L.M. Somova¹, M.Yu.Shchelkanov^{1,2}

¹G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia;

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Polymerase chain reaction (PCR) *in situ* differs significantly from classical PCR in that it occurs not in solution, but in a thin surface section of a histological preparation, which allows not only to specifically amplify a specific sequence of nucleic acid (DNA – or after reverse transcription – RNA), but also to determine its localization inside the cell. The paper provides examples of the effective use of PCR *in situ*. The results of the analysis of the bibliographic databases eLibrary and PubMed are presented, which indicate that this method is rarely used in scientific research, which clearly does not correspond to its potential. Promising areas of *in situ* PCR application in solving the most pressing problems for the Russian Far East are discussed.

Keywords: molecular and genetic methods, polymerase chain reaction, PCR, polymerase chain reaction *in situ*, PCR *in situ*.

Разработка метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в начале 1980-х гг. [41] произвела технологическую революцию в изучении нуклеиновых кислот, учитывая её высокую чувствительность по сравнению с нозерн- и саузерн-блоттингом. Поэтому неудивительно, что гистологи пытались объединить в одной методике и ПЦР (классический вариант которой применяется к растворам ДНК) и гибридизацию *in situ* в клетках и/или срезах тканей. Самое первое применение ПЦР *in situ* было описано около 30 лет назад для амплификации лентивирусной ДНК в инфицированных клетках [43].

Метод ПЦР *in situ* в отличие от классической ПЦР позволяет не только специфически амплифицировать какую-либо последовательность ДНК или – после обратной транскрипции – РНК, но и определить их локализацию внутри клетки [51]. Возможность локализации специфической последовательности нуклеиновой кислоты делает ПЦР *in situ* неоценимым как в исследовании латентных вирусных инфекций и экспрессии генов в клетке, так и в оценке эффекта действия новых лекарственных средств на клеточном и молекулярном уровне. Преимуществом ПЦР *in situ* перед гибридизацией *in situ* является более высокая диагностическая эффективность (но не про-

стота реализации) первого из названных методов, который позволяет выявлять вирус в случае латентной или медленной инфекции, протекающей без выраженной вирусемии [49].

Имеющиеся в научной литературе примеры использования ПЦР *in situ* подтверждают тезис о высоком уровне информативности данной молекулярно-генетической технологии. Так, Hussein E.O. с соавт. (2019) применяли ПЦР *in situ* не только для индикации вируса инфекционной бурсальной болезни (Birnaviridae, *Avibirnavirus*), этиологически связанного с болезнью Гамборо [11], но и для изучения динамики его накопления в различных органах и тканях [44]. Такая же экспериментальная схема была использована для изучения тканевого тропизма вируса болезни Ньюкасла (Mononegavirales:Paramyxoviridae, *Orthoavulavirus*) [45], который широко распространён в популяциях диких и домашних птиц [12, 17]. Bagasra O. с соавт. (2017) показали, что ПЦР *in situ* позволяет проводить эффективную молекулярно-генетическую диагностику вируса Зика (Amarilovirales:Flaviviridae, *Flavivirus*) в подострый период [40].

Однако анализ как русско-, так и англоязычной научной литературы последних лет свидетельствует о последовательном снижении интереса исследователей к ПЦР *in situ*, что со всей очевидностью не соответствует потенциалу этого перспективного метода. Из 120 публикаций, обнаруженных в библиографической базе данных elibrary по запросу «ПЦР *in situ*» за период 2015-2024 гг., лишь в 2 статьях этот метод был реализован *de facto* (в остальных либо использовалась гибридизация *in situ*, либо это словосочетание встречалось в обсуждении). Из 7417 публикаций в PubMed, соответствующих запросу «PCR *in situ*», лишь 89 оставались при уточнении «virus», из них 8 содержали описание практической реализации данного метода.

Вместе с тем, в современной вирусологии сформировался целый ряд актуальных задач, корректное решение которых в настоящее время, невозможно без использования ПЦР *in situ*. Например, после развития пандемии COVID-19, этиологически связанной с коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2) (Nidovirales:Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) [9, 10, 14], об угрозе которой ещё за несколько лет до её начала предупреждали отечественные специалисты [15, 16, 28], естественный интерес научного сообщества оказался прикован к патофизиологии инфицированной этим вирусом клетки. В работе [27] была обозначена проблема динамики формирования мембранных пузырьков в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, в которых происходит формирование зрелых вирионов. ПЦР *in situ* позволяет не только идентифицировать инфицированные ткани, но и определить стадию формирования мембранных пузырьков. Учитывая принадлежность SARS-CoV-2 к экологической группе природно-очаговых возбудителей инфекционных заболеваний [3, 18, 29], естественным резервуаром которых являются рукокрылые (Chiroptera) [32-35, 37], фундаментальное и прикладное значение имеет определение органов и тканей в организме рукокрылых, в которых происходит амплификация и/или резервация вируса [13, 23]. Наиболее подходящим для этой цели методом также является ПЦР *in situ*. Такая же проблема возникает и для других вирусов, связанных с рукокрылыми – например, бешенства (Mononegavirales:Rhabdoviridae, *Lyssavirus*) [21, 42], Иркут (Mononegavirales: Rhabdoviridae, *Lyssavirus*) [48], Иссик-Куль (Bunyavirales: Nairoviridae, *Orthonairovirus*) [1, 50], Узун-Арач (Bunyavirales: Nairoviridae, *Orthonairovirus*) [2, 50], Сокулук (Amarilovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*) [7, 50], гриппа А / H17N10, H18N11 (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*) [30], эболавирисов (Mononegavirales: Filoviridae, *Ebolavirus*) [38, 39], марбургвирусов (Mononegavirales: Filoviridae, *Marburgvirus*) [22, 31] и др..

ПЦР *in situ* позволяет корректным образом изучить распределение сайтов интеграции лентивирусных провирисов в геном хозяйской клетки. В частности, вирус иммунодефицита человека 1-го типа (Ortervirales:Retroviridae, *Lentivirus*), инфицирование которым приводит к развитию неизлечимого смертельно опасного синдрома приобретенного иммунодефицита, характеризуется чрезвычайно высоким уровнем генетической и фенотипической изменчивости [24, 46, 53], но может иметь определённые рестрикции жизнеспособности своих вариантов на уровне интегрированных провирисов.

Наглядным примером, демонстрирующим перечисленные выше преимущества ПЦР *in situ*, могло бы стать подтверждение гипотезы молекулярного действия Ингавирина – оригинального отечественного препарата, обладающего выраженным противовоспалительной и антивирусной активностью [4-6] – согласно которой Ингавирин блокирует транспорт вирусных генетических сегментов (как вирионных – в ядро, так синтезированных *de novo* – из ядра).

В области изучения арбовирусов [8, 11] с помощью классической ПЦР бывает достаточно трудно быстро определить, передаётся ли данный патоген путём биологической трансмиссии кровососущими членистоногими или же присутствует в пищеварительном тракте членистоногого, попав туда вместе с кровью хозяина. ПЦР *in situ* предоставляет такую возможность: если вирус-специфические ампликоны обнаруживаются в срезах слюнных желёз кровососущего членистоногого, то это является серьёзным аргументом в пользу отнесения вируса к экологической группе арбовирусов. Например, именно такой способ напрашивается для проверки гипотезы о том, что колющие вши (Phthiraptera, Anoplura:Echinophthiriidae) ластоногих [36] являются связующим зве-

ном адаптации арбовирусов, связанных с *Ixodes uriae* (Parasitiformes, Ixodida: Ixodidae) в колониях морских птиц [11, 50], к организму морских млекопитающих [20, 26, 52].

Совершенно незаменим, в настоящее время, доказательный потенциал ПЦР *in situ* при изучении вирусов Океана [47]. Вирусы, находящиеся в водной среде, часто оказываются в фильтрующих органах морских обитателей, однако обнаружение в них вирусов не свидетельствует о том, что эти организмы являются их хозяевами – для этого с помощью ПЦР *in situ* необходимо доказать наличие вируса в клетках и тканях потенциального хозяина.

Незаслуженно малое внимание уделяется ПЦР *in situ* со стороны фитовирусологов, хотя тканевый тропизм, динамика инфицирования тканей в случае системной или некротической форм инфекции представляет особый интерес [19, 25]. Вероятно, в ближайшее время эта ситуация должна измениться, поскольку раскрытие механизмов вирус-индуцированной фитопатологии является одним из ключевых элементов повышения урожайности растениеводства.

Таким образом, на сегодняшний день, ПЦР *in situ* является недооценённым и незаслуженно забытым методом, перспективы использования которого намного превосходят интенсивность его практического использования. Необходима дальнейшая работа над оптимизацией и снижением трудоёмкости этой методики, чтобы она заняла достойное место в методическом арсенале современной вирусологии.

Литература

1. Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. Таксономия вируса Иссык-Куль (Is-syk-Kul, ISKV; Bunyaviridae, Nairovirus), возбудителя иссык-кульской лихорадки, изолированного от летучих мышей (Vespertilionidae) и клещей Argas (Carios) vespertilionis (Latreille, 17796) // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т.58, №5. – С.11-15.
2. Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. Генетическая характеристика вируса Узун-Агач (UZAV – Uzun-Agachvirus) (Bunyaviridae, Nairovirus), изолированного в Казахстане от остроухой ночницы Myotis blythii oxynathus Monticelli, 1885 (Chiroptera: Vespertilionidae) // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т.59, №5. – С.23-26.
3. Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Калинин А.В. и др. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России // Здоровье населения и среда обитания. – 2021. – № 5. – С. 5-15.
4. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом // РМЖ. – 2008. – Т.16, №22. – С.1502-1506.
5. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжёлых осложнений // Пульмонология. Приложение. – 2010. - №1. – С. 9-14.
6. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Первый опыт применения препарата Ингавирин при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом A / H1N1 swl // Consilium medicum. – 2009. - Т.11, №11. – С.83-86.
7. Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю. и др. Таксономия вируса Сокулук (SOKV – Sokulukvirus) (Flaviviridae, Flavivirus, антигенный комплекс летучих мышей Энтеббе), изолированного в Киргизии от летучих мышей нетопырей-карликов (Vespertilio pipistrellus Schreber, 1774), аргасовых клещей (Argasidae Koch, 1844) и птиц // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т. 59, №1. – С. 30-34.
8. Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др. Атлас распространения возбудителей природноочаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. М.: Изд-во НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. - 192 с.
9. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методическое пособие. – М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. - 71 с.
10. Попова А.Ю., Щелканов М.Ю., Крылова Н.В. и др. Генотипический портрет SARS-CoV-2 на территории Приморского края в период пандемии COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2024. – Т.101, №1. – С. 19-35.
11. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Ред.: академик Д.К. Львов. М.: МИА, 2013. - 1200 с.
12. Усачёв Е.В., Щелканов М.Ю., Федякина И.Т. и др. Молекулярно-вирусологический мониторинг вируса болезни Ньюкасла (Paramyxoviridae, Avulavirus) в популяциях диких птиц дельты Волги (данные 2001 г.) // Вопросы вирусологии. – 2006. – Т.51, №5. – С. 32-38.
13. Шестопалов А.М., Кононова Ю.В., Гаджиев А.А. и др. Биоразнообразие и эпидемический потенциал коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) рукокрылых // Юг России: экология, развитие. – 2020. – Т.15, №2. – С. 17-34.
14. Щелканов М.Ю. Этиология COVID-19 / В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 11-53.

15. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. - №2. – С. 94-98.
16. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. - №3. – С. 89-93.
17. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Львов Д.Н. и др. Комплексный эколого-вирусологический мониторинг на территории Приморского края 2003-2006 гг. // Вопросы вирусологии. – 2007. – Т.52, №5. – С. 37-48.
18. Щелканов М.Ю., Аристова В.А., Чумаков В.М., Львов Д.К. Историография термина «природный очаг» // В сб.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. – С. 21-32.
19. Щелканов М.Ю., Волков Ю.Г., Какарека Н.Н. и др. Организации Российской государственной коллекции вирусов Восточной Азии на базе ДВО РАН // В сб.: Материалы научных чтений «Приморские Зори-2017». Владивосток, 2017. – С. 466-470.
20. Щелканов М.Ю., Галкина И.В., Ананьев В.Ю. и др. Экологическая обстановка на о. Тюлений в акватории Охотского моря (2015 г.): популяционные взаимодействия между ластоногими, птицами, иксодовыми клещами и вирусами // Юг России: экология, развитие. – 2017. – Т.12, №1. – С. 30-43.
21. Щелканов М.Ю., Девяткин А.А., Ананьев В.Ю. и др. Изоляция и секвенирование полноразмерного генома штамма вируса бешенства, выделенного от бурого медведя (*Ursus arctos*), напавшего на человека в Приморском крае (ноябрь 2014 г.) // Вопросы вирусологии. – 2016. – Т.61, №4. – С.180-186.
22. Щелканов М.Ю., Дедков В.Г., Галкина И.В. и др. Районирование африканской природно-очаговой провинции в отношении филовиральных лихорадок // Вестник РАМН. – 2017. – Т.72, №5. – С. 325-335.
23. Щелканов М.Ю., Дунаева М.Н., Москвина Т.В. и др. Каталог вирусов рукокрылых (2020) // Юг России: экология, развитие. – 2020. – Т.15, №3. – С. 6-30.
24. Щелканов М.Ю., Еремин В.Ф., Сахурия И.Б. и др. Дегидрогеназная активность инфицированных клеток и биологические свойства различных вариантов ВИЧ-1 // Биохимия. – 1999. – Т. 64, № 4. – С. 513-519.
25. Щелканов М.Ю., Какарека Н.Н., Волков Ю.Г., Толкач В.Ф. Становление фитовирусологии на Дальнем Востоке в контексте развития отечественной вирусологии. Владивосток: изд-во ДВФУ, 2022. - 142 с.
26. Щелканов М.Ю., Катин И.О., Бурухина Е.Г. и др. Колючие вши (*Echinophthiridae*) как переносчики инвазивных и инфекционных заболеваний ластоногих // Юг России: экология, развитие. - 2017. – Т.12, №3. – С. 20-32.
27. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10, №3. – С. 421-445.
28. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (*Nidovirales*, *Coronaviridae*): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. – 2013. - №10. – С. 49-54.
29. Щелканов М.Ю., Леонова Г.Н., Галкина И.В., Андрюков Б.Г. У истоков концепции природной очаговости // Здоровье населения и среда обитания. – 2021. - №5. – С.16-25.
30. Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга // Вопросы вирусологии. – 2012. - S1. – С. 159-168.
31. Щелканов М.Ю., Магассуба Н.Ф., Дедков В.Г. и др. Природный резервуар филовиралов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки // Вестник РАМН. – 2017. – Т.72, №2. – С. 112-119.
32. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Любченко Е.Н. и др. Рукокрылые: общая характеристика отряда. – Владивосток: изд-во ДВФУ, 2021. - 130 с.
33. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Щелканов Е.М. и др. Паукообразные-эктопаразиты рукокрылых. - Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. - 126 с.
34. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Щелканов Е.М. и др. Насекомые-эктопаразиты рукокрылых. - Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. - 242 с.
35. Щелканов М.Ю., Татонова Ю.В., Табакаева Т.В. и др. Эндопаразиты рукокрылых: нематоды. - Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2023. - 112 с.
36. Щелканов М.Ю., Щелканов Е.М., Москвина Т.М. *Antarctophthirus nevelskoyi* sp. (Anoplura: Echinophthiridae) – новый вид-паразит северного морского котика (*Callorhinus ursinus* L., 1758) на о. Тюлений (Охотское море, Россия) // Юг России: экология, развитие. – 2021. – Т.16, №2. – С. 17-25.

37. Щелканов М.Ю., Щелканов Е.М., Уколов С.С. и др. Биоэкология: вопросы и задачи с ответами и решениями. - Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2021. - 250 с.
38. Щелканов М.Ю., Magassuba Nf., Boiro M.E., Малеев В.В. Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке // Печальный врач. – 2014. - №11. – С. 30-36.
39. Щелканов М.Ю., Zoumanigui N., Boiro M.E., Малеев В.В. Пять мифов о лихорадке Эбола: где кончается вымысел? // РМЖ. – 2015. – Т.23, №2. – С.58-65.
40. Bagasra O., Addanki K.C., Goodwin G.R., et al. Cellular targets and receptor of sexual transmission of Zika virus // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2017. - V.25, N10. – P. 679-686.
41. Bartlett J.M., Stirling D. A short history of the polymerase chain reaction // PCR protocols. – 2003. - N 226. – P. 3-6.
42. Deviatkin A.A., Lukashev A.N., Poleshchuk E.M., et al. The phylodynamics of the rabies virus in Russian Federation // PLoS ONE. – 2017. – V.12, N2. – e0171855.
43. Haase A.T., Retzel E.F., Staskus K.A. Amplification and detection of lentiviral DNA inside cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – V.87, N13. – P. 4971-4975.
44. Hussein E.A., Hair-Bejo M., Liew P.S., et al. Infectious bursal disease virus tissue tropism and pathogenesis of the infection in chickens by application of in situ PCR, immunoperoxase and HE staining // Microb. Pathog. – 2019. - N 129. – P. 195-205.
45. Hussein E.A., Hair-Bejo M., Omar A.R., et al. Velogenic newcastle disease virus tissue tropism and pathogenesis of infection in chickens by application of in situ PCR, immunoperoxase staining and HE staining // Microb. Pathog. – 2019. - N 129. – P. 213-223.
46. Karamov E.V., Yaroslavtseva N.G., Shchelkanov M.Yu., et al. Antigenic and genetic relations between different HIV-1 subtypes in Russia // Immunology and Infection diseases. – 1996. - N 6. - P. 15-24.
47. Khotimchenko Yu.S., Shchelkanov M.Yu. Viruses of the Ocean: on the shoes of the Aqua incognita. Horizons of taxonomic diversity // Rus. J. Mar. Biol. – 2024. – V. 50, N 1. – P. 1-24.
48. Klyuchnikova E., Gladkikh A., Lunikhina O., et al. Near-complete genome sequence of Lysavirus irkut isolated in the Sikhote-Alin natural focus (Russian Far East) // PLoS ONE. – 2024. – V. 19, N 10. - in press.
49. Lossi L., Gambino G., Salio C., Merighi A. Direct in situ rt-PCR // Methods Mol. Biol. – 2011. - N 789. – P. 111-126.
50. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. Zoonotic viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and Ecology. - Academic Press, 2015. - 452 p.
51. Olaya-Galan N.N., Salas-Cardenas S.P., Rodriguez-Sarmiento J.L., et al. Risk factor for breast cancer development under exposure to bovine leukemia virus in Colombian women: A case-control study // PLoS ONE. – 2021. – V. 16, N 9. - e0257492.
52. Safonova M.V., Shchelkanov M.Yu., Khafizov K.F., et al. Sequencing and genetic characterization of two strains Paramushir virus obtained from the Tyuleniy Island in the Okhotsk Sea (2015) // Ticks Tick-borne Dis. – 2019. – V. 10, N 2. – P. 269-279.
53. Shchelkanov M.Yu., Yudin A.N., Antonov A.V., et al. Variability analysis of HIV-1 gp120 V3-region: II. Hierarchy of taxons // J. Biomol. Struct.Dyn. – 1997. – V. 15, N 2. – P. 231-241.

Сведения об ответственном авторе:

Абрамова Светлана Алексеевна – аспирантка, младший научный сотрудник лаборатории гистологии ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Россия; тел. +7 (914) 704-6250; e-mail: svetochey99@mail.ru.
