

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Сметанина С.В.<sup>1</sup>, Ускова Е.Ю.<sup>1</sup>, Хусиянова А.А.<sup>1</sup>, Даняева М.Б.<sup>1</sup>, Королькова С.Б.<sup>1</sup>, Славнова Е.Н.<sup>2</sup>, Воронова Н.Н.<sup>3</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ СЕРОЗНОГО ХАРАКТЕРА. КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРЕАНАЛИТИКИ

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Нижегородский областной онкологический диспансер» 603163, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, 125284, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

*Целью настоящей работы стало на небольшом количестве наблюдений показать эффективность цитологического метода, исключая все возможные ошибки преаналитического этапа. В работе представлены несколько простых и легко воспроизводимых алгоритмов цитологического исследования плевральных выпотов серозного характера с небольшим клеточным содержанием. На примере 20 наблюдений изучения клеточного состава серозных экссудатов показана прямая зависимость результатов исследования от преаналитического этапа. Полное исследование выпотных жидкостей с соблюдением всех этапов преаналитики и применением современных методов цитологической диагностики позволяет свести на нет варианты ложноотрицательных заключений.*

**Ключевые слова:** цитологическая диагностика; пробоподготовка; серозные выпоты.

*Для цитирования:* Сметанина С.В., Ускова Е.Ю., Хусиянова А.А., Даняева М.Б., Королькова С.Б., Славнова Е.Н., Воронова Н.Н. Исследование клеточного состава плевральных выпотов серозного характера. Концептуальные вопросы преаналитики. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (2): 95-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-95-98>

*Smetanina S.V.<sup>1</sup>, Uskova E.YU.<sup>1</sup>, Khusiyanova A.A.<sup>1</sup>, Danyaeva M.B.<sup>1</sup>, Korol'kova S.B.<sup>1</sup>, Slavnova E.N.<sup>2</sup>, Voronova N.N.<sup>3</sup>*

### CELLULAR COMPOSITION RESEARCH OF SEROUS PLEURAL EFFUSION FLUIDS. CONCEPTUAL ISSUES OF PREANALYTICS

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, 603163, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution

“National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125284, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>FGAOU VO First MGPU named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

*The purpose of this work was to show the effectiveness of the cytological method on a small number of observations, excluding all possible errors of the preanalytical stage. The paper presents several simple and easily reproducible algorithms for the cytological study of serous pleural effusions with small cellular content. On the example of 20 observations of the study of the cellular composition of serous exudates, a direct dependence of the research results on the preanalytical stage is shown. A complete study of effusion fluids in compliance with all stages of preanalytics and the use of modern methods of cytological diagnostics makes it possible to nullify the options for false-negative.*

**Key words:** cytological diagnosis; sample preparation; serous effusions.

**For correspondence:** Slavnova E. N., Doctor of Medicine, Leading Researcher, Department of Oncocytology, P.A. Herzen Moscow Oncological Institute; e-mail: [mnoiict@mail.ru](mailto:mnoiict@mail.ru)

**For citation:** Smetanina S.V., Uskova E.Yu., Khusiyanova A.A., Danyaeva M.B., Korol'kova S.B., Slavnova E.N., Voronova N.N. Cellular composition research of serous pleural effusion fluids. Conceptual issues of preanalytics. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66 (2): 95-98 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-95-98>

#### Information about authors:

Smetanina S.V. ,<https://orcid.org/0000-0002-7000-5910>;

Uskova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1694-2321>;

Khusiyanova A.A., <https://orcid.org/0000-0001-5212-9568>;

Danyaeva M.B. ,<https://orcid.org/0000-0002-9299-7754>;

Korol'kova S.B.,<https://orcid.org/0000-0002-0910-5760>;

Slavnova E.N. ,<https://orcid.org/0000-0003-2307-4355>;

Voronova N.N. ,<https://orcid.org/0000-0002-4481-9435>.

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 12.08.2020  
Accepted 12.10.2020

**Введение.** Синдром плеврального выпота в структуре общей заболеваемости, по данным литературы, составляет 3,4-3,8%, это более 320 случаев на 100 тыс.

населения [1, 2], что соответствует примерно 0,5 млн человек в год по РФ [3]. По данным многих авторов, в 85% наблюдений накопление жидкости в серозных полостях

Для корреспонденции: Славнова Елена Николаевна, д-р мед. наук, вед.науч. сотр. отд-ния онкоцитологии МНИОИ им.П.А.Герцена, e-mail: [mnoiict@mail.ru](mailto:mnoiict@mail.ru)

отмечается при неопухолевой патологии, в остальных 15% наблюдений причиной выпотов являются неопластические процессы [1, 2, 4, 5].

По данным литературы, у 7-15% больных с плевральными экссудатами диагноз злокачественной опухоли впервые устанавливается на основании изучения его клеточного состава, при этом локализация первичной опухоли, как правило, неизвестна [6 – 8].

Основным методом диагностики плеврального выпота являются лучевые методики [9,10]. Единственным методом морфологической диагностики выпотов был и остается цитологический [11 – 14]. Оценка чувствительности цитологического исследования плеврального выпота, по данным литературы, колеблется от 40% до 96% [6, 11, 12, 15 – 18] и напрямую зависит от ряда причин, в том числе, от преаналитического этапа пробоподготовки.

Анализируя данные литературы последних лет по разделу преаналитического этапа обработки выпотных жидкостей, необходимо отметить, что они, в основном, затрагивают вопросы современных методик нанесения материала (монослой с помощью цитоцентрифуги или технологии BD SurePath™ и т.п.) [18 – 20], клеточных блоков [12, 14, 17, 21 – 23]. При наличии данных методик в лаборатории, чувствительность и специфичность цитологического метода при исследовании выпотных жидкостей действительно высока, особенно в тех случаях, когда дополняется иммуноцитохимической диагностикой [12, 17, 23, 24].

Многие авторы оценивают все возможные методы обработки, стремясь найти лучшую методологию и комбинацию. Основываясь на этих исследованиях, рекомендуется использовать комбинацию методов традиционной цитологии в сочетании с методом концентрации для достижения максимальной чувствительности [17,23,25].

Протоколы обработки самой биологической жидкости от получения материала до его нанесения на предметное стекло отражены в руководствах первого десятилетия XXI века [26] и существенно не были изменены с 90-х годов. В интернет-поисковых системах, на сегодняшний день, есть рекомендации по:

- минимальному количеству необходимого материала для адекватности образца [12], что противоречит данным работы В.Ю. Сельчука и соавт. [27], в которой отмечено, что повышение частоты обнаружения опухолевых клеток осуществляется посредством повторных плевральных пункций и не зависит от количества исследуемого объема;
- использованию консервантов типа CytoLyt™, CytoRich™ и т.д. [25].

Необходимо отметить, что выпотные жидкости имеют более высокую концентрацию тромбина и фибриногена, чем кровь. Следовательно, под воздействием тромбина в экссудатах фибриноген образует сгустки фибрина, который имеет тенденцию захватывать диагностические/опухолевые клетки. В руководствах по клинической лабораторной диагностике есть рекомендации по добавлению гепарина или цитрата натрия в эвакуированную жидкость. Важно знать, что это не особенно препятствует свертыванию [28]. Врачи, занимающиеся цитологической диагностикой, должны быть надлежащим образом ознакомлены с возможными причинами ложноотрицательных результатов при выявлении онкопатологии при исследовании жидкостей в подобных ситуациях.

Ни в одной работе мы не встретили рекомендации по обработке серозных экссудатов с образовавшимся фибринозным сгустком. Исключение составляет информационно-методическое письмо для лаборантов и врачей

клинической лабораторной диагностики, врачей-клиницистов «Выпотные жидкости: получение и обработка материала для цитологического исследования», опубликованное в 2015 г. на сайте БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» [29]. В данном письме рекомендуется тщательно распотрошить и отжать образовавшийся сгусток, а выделившуюся жидкость отцентрифугировать и исследовать по общей схеме, оставшиеся плотные нити и кусочки выбросить.

По опыту нашей работы повышение диагностической значимости результатов цитологического исследования определяется четким соблюдением преаналитического этапа, а именно:

- 1) доставка всей эвакуированной жидкости в лабораторию;
- 2) обработка всего доставленного материала в лабораторию, в том числе, образовавшихся фибринозных сгустков.

В нашей практике количество плевральных выпотов за 2019 г. составило 289 случаев, из них 36,6% ( $n=106$ ) серозного характера. Наибольшие проблемы были связаны именно с обработкой серозных экссудатов больших объемов с низкой клеточностью, что составило 13,5% ( $n=39$ ), особенно, в случаях образования фибринозных сгустков – 3,8 % ( $n=11$ ).

Цель исследования – на небольшом количестве наблюдений показать эффективность результатов исследования при минимизации ошибок на преаналитическом этапе, применяя все возможные методы пробоподготовки, соблюдая основное правило обработки экссудатов: обработка всей эвакуированной жидкости.

**Материал и методы.** Проведено 20 исследований плевритов серозного характера пациентов в возрасте 36-73 лет, 7 из которых в поликлинику ГБУЗ НО «НОКОД» обратились впервые, 13 в анамнезе имели карциному различной локализации.

Клеточный состав жидкости исследовали цитологическим методом, применяя технику:

- 1) монослойных препаратов на цитоцентрифуге Cellspin-II с режимом 2000 об/мин в течение 10 мин по стандартной методике;
- 2) клеточного обогащения путем центрифугирования на лабораторной центрифуге Elmi CM-6M по 5-8 пробирок  $V=10$  мл, объединяя полученные осадки после удаления надосадочной жидкости;
- 3) клеточного блока на основе желатина;
- 4) иммуноцитохимии.

Получившиеся монослойные препараты, в том числе, после клеточного обогащения, окрашивали экспресс красителем LEUKODIF 200 производства Erba Lachema (Чехия), препараты клеточного блока окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуноцитохимическое исследование проводили на иммуногистостейнере Roche Ventana, используя панель антител фирмы CellMarque с учетом клинических данных. Готовые препараты исследовали на световом микроскопе при увеличениях  $\times 10$ ,  $\times 20$  и масляной иммерсии 100.

Этапы диагностического поиска у пациентов с синдромом скопления жидкости в плевральной полости серозного характера. На первом этапе проводили цитологическое исследование жидкости на препаратах, приготовленных на цитоцентрифуге Cellspin-II с режимом 2000 об/мин в течение 10 мин по стандартной методике. Получившиеся монослойные препараты окрашивали экспресс красителем.

На втором этапе, в случае отрицательного результата на следующие сутки после отстаивания, проводили забор материала пипеткой со дна емкости, в которой была доставлена жидкость. Весь забранный со дна материал центрифугировали, при необходимости применяли клеточное обогащение путем многократного центрифугирования каждой порции, объединяя полученные осадки.

На третьем этапе, в случае отрицательного результата и наличия фибринозного сгустка, проводили исследование сгустка после заключения его в клеточный блок.

**Результаты.** При цитологическом исследовании плевритов серозного характера после первого центрифугирования обнаружены комплексы карциномы только у 55% пациентов ( $n=11$ ). В 30% ( $n=6$ ) наблюдений метастатический характер экссудата был подтвержден после клеточного обогащения. В 15% ( $n=3$ ) наблюдений наличие опухолевых клеток было обнаружено только в фибринозном сгустке.

У 13 пациентов, имеющих в анамнезе карциному различной локализации, наличие прогрессирования заболевания подтверждалось клиническими данными. В случаях первичных пациентов метастатический характер плеврита был подтвержден обнаружением первичного очага дополнительными инструментальными данными и гистологическим заключением операционного материала.

Особого внимания заслуживает случай первичного обращения женщины в возрасте 70 лет с плевритом неясной этиологии, у которой неоднократно проводилось исследование жидкости в медицинских организациях

Нижегородской области. Эвакуированный плеврит в условиях ГБУЗ НО «НОКОД» был полностью исследован, а именно фибринозный сгусток, где и удалось обнаружить комплексы карциномы (рис. 1). Учитывая клинические данные, ограниченное количество материала клеточного блока, было проведено иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) с антителами PAX8, WT1, эстрогенов, Cdx2, CK20 (рис. 2, 3, 4, 5). По результатам исследования определен первичный очаг в яичнике.

**Обсуждение.** Наличие в экссудате опухолевых клеток чаще всего свидетельствует о распространенном опухолевом процессе. В большинстве таких случаев концентрация клеток в жидкости бывает высокой. Однако иногда в экссудатах серозного характера их может быть мало. Для получения достаточной их концентрации необходимо исследовать весь объем полученной жидкости, производить ее отстаивание, центрифугирование придонного слоя жидкости с большим количеством пробирок, что позволяет увеличить количество уверенных цитологических заключений о наличии злокачественного процесса, при этом своевременное назначение противоопухолевого лечения может быть эффективным, а в случае необходимости проведения молекулярно-генетического исследования данного материала будет достаточно [14].

При клиническом проявлении первичного очага наличие в цитологических препаратах небольшого количества опухолевых клеток может быть достаточным для подтверждения метастазирования. Проведение ИЦХ исследований в случаях метастазирования опухолей неясной первичной локализации, в том числе, синхронных или метасинхронных первично-множественных опухолей, требует достаточного количества клеток, что достигается клеточным обогащением и обработкой всех образовавшихся фибринозных сгустков.

Исследования показали возможные причины ложноотрицательных результатов:

- при обработке в лаборатории только части доставленной жидкости;



Рис. 1. Емкость с плевральной жидкостью серозного характера с наличием фибринозного сгустка.

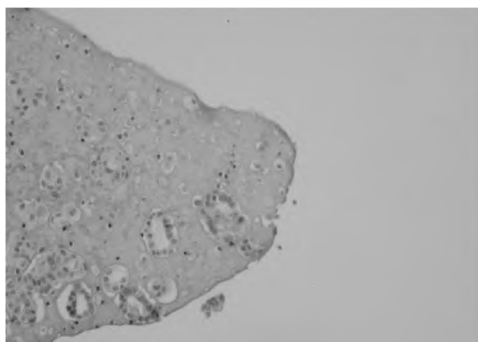


Рис. 2. Срез клеточного блока, сформированного из фибринозного сгустка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x20.

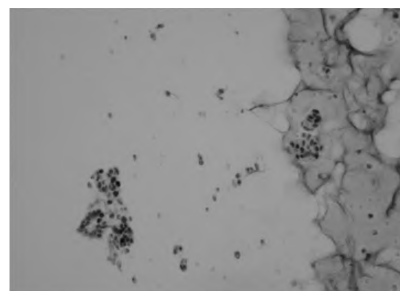


Рис. 3. ИЦХ. Положительная реакция с антителами PAX8. Ув. x20.

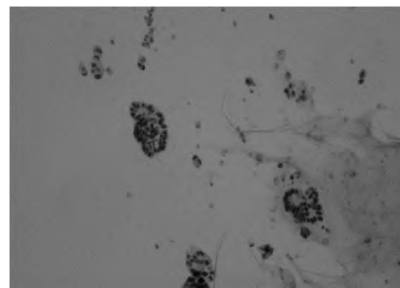


Рис. 4. ИЦХ. Положительная реакция с антителами WT 1. Ув. x20.

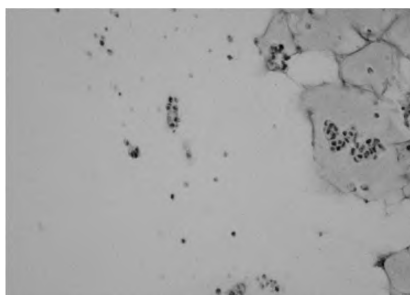


Рис. 5. ИЦХ. Положительная реакция с антителами эстрогенов. Ув. х20.

• при отсутствии возможности изучения клеточного состава фибринозного сгустка.

**Заключение.** На примере 20 наблюдений изучения клеточного состава серозных экссудатов показана прямая зависимость результатов исследования от преаналитического этапа. Полное исследование выпотных жидкостей с соблюдением всех этапов преаналитики и применением современных методов цитологической диагностики позволяет свести на нет варианты ложноотрицательных заключений.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 4, 5, 7-10, 12-25, 28  
см. REFERENCES)

3. Чучалин А.Г. Пульмонология. М.: GEOTAR-Media; 2016.  
6. Григорук О.Г. Цитологическая дифференциальная диагностика плевральных выпотов. Материалы XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2018.  
11. Волченко Н.Н., Борисова О.В. Диагностика злокачественных опухолей по серозным экссудатам. М.: GEOTAR-Media; 2018.  
26. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование. М.- Тверь:Триада; 2006.  
27. Сельчук В.Ю., Бычков М.Б., Киселевский М.В. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты. М: Практическая медицина; 2011.  
29. Шевелина Е.Е. Выпотные жидкости: получение и обработка материала для цитологического исследования [Электронный ресурс]. UPL:<https://hospital-vrn.ru/specialistam/publikacii/vypotnye-zhidkosti-poluchenie-i-obrabotka-materiala-dlya-citologicheskogo-issledovaniya/> (дата обращения 14.04.2020).

REFERENCES

1. Incekara F.O., Tikici S.K., Nomenoglu H. Pleural Effusions. *Insights in Chest Diseases*. 2018;1:1-7. doi: 10.21767/2577-0578.10040.  
2. Feller-Kopman D., Light R. Pleural Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2018; 378:740-51. doi:10.1056/NEJMr1403503.  
3. Chuchalin A.G. Pulmonology [Pul'monologiya.] Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)  
4. Walker S.P., Morley A.J., Staddon L., De Fonseca D., Arnold D.T., Medford A.R.L. et al. Nonmalignant Pleural Effusions: A Prospective Study of 356 Consecutive Unselected Patients. *Chest*. 2017; 151(5):1099-1105. doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.014.  
5. Porcel J.M., Light, R.W. Pleural Effusions. *Dis Mon*. 2013; 59: 29–57. doi.org/10.1016/j.disamonth.2012.11.002.  
6. Grigoruk O.G. Cytological differential diagnosis of pleural effusions. *Materialy XXVIII Natsional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhaniya*. Moscow; 2018. (in Russian)  
7. Awadallah S.F., Bowling M.R., Sharma N., Mohan A. Malignant pleural effusion and cancer of unknown primary site: a review of literature. *Ann. Transl. Med*. 2019;7(15): 353. doi:10.21037/atm.2019.06.33.  
8. Agrawal A., Tandon R., Singh L., Chawla A. Clinico- pathological profile and course of malignant pleural effusion in a tertiary care teaching hospital in western U.P. with special reference to lung cancer. *Lung India*. 2015;32(4): 326-30. doi:10.4103/0970-2113.159551.

9. Reuter S., Naur T. M. H., Clementsen P. F., Bodtger U. The value of computed tomography in discriminating malignant from non-malignant causes of unresolved unilateral pleural effusions: a systematic review. *European Clinical Respiratory Journal*. 2019;6(1):1-8. doi.org/10.1080/20018525.2019.1565803.  
10. Svigals P.Z., Chopra A., Ravenel J.G., Nietert P.J., Huggins J.T. The accuracy of pleural ultrasonography in diagnosing complicated parapneumonic pleural effusions. *Thorax*. 2017;72(1):94-5. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208904.  
11. Volchenko N.N., Borisova O.V. Diagnosis of malignant tumors by serous exudates. [Diagnostika zlokachestvennikh opuholey po seroznym eksudatam.] Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (in Russian)  
12. Arnold D.A., De Fonseca D., Perry S., Morley A., Harvey J.E., Medford A., et al. Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology. *Eur. Respir. J*. 2018; 52(5):1-9. doi:10.1183/13993003.01254-2018.  
13. Agrawal A., Tandon R., Singh L., Chawla A. Clinico- pathological profile and course of malignant pleural effusion in a tertiary care teaching hospital in western U.P. with special reference to lung cancer. *Lung India*. 2015;32(4):326-330. doi:10.4103/0970-2113.159551.  
14. Engels M., Michael C., Dobra K., Hjerpe A., Fassina A., Firat P. Management of cytological material, pre-analytical procedures and biobanking in effusion cytopathology. *Cytopathology*. 2019;30(1): 31-8. doi:10.1111/cyt.12654.  
15. Porcel J.M., Azzopardi M., Koegelenberg C.F., Maldonado F., Rahman N.M. The diagnosis of pleural effusions. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2015; 9(6): 801-15. doi: 10.1586/17476348.2015.1098535.  
16. Brun C., Gay P., Cottier M., Karpithou G., Patoir A., Tiff O., et al. Comparison of cytology, chest computed and positron emission tomography findings in malignant pleural effusion from lung cancer. *J. Thorac. Dis*. 2018;10(12):6903-6911. doi:10.21037/jtd.2018.11.127.  
17. Woo C.G., Son S.M., Han H.S., Lee K.H., Choe K.H., An J.Y. et al. Diagnostic benefits of the combined use of liquid-based cytology, cell block, and carcinoembryonic antigen immunocytochemistry in malignant pleural effusion. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4931-4939. doi:10.21037/jtd.2018.07.139.  
18. Ferreira L., Toubes M.E., San José M.E., Suárez-Antelo J., Golpe A., Valdés L. Advances in pleural effusion diagnostics. *Expert Rev. Respir. Med*. 2020;14(1):51-66. doi: 10.1080/17476348.2020.1684266.  
19. Jangsiwiritayakorn P., Patarapadungkit N., Chaiwiriyaikul S., Thongbor R., Sirivech P., Nititarakul L. Comparative Analysis of Modified Liquid-Based Cytology and CytoRich Red Preparation in Assessment of Serous Effusion for Cancer Diagnosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2018;19(6):1571-5. doi:10.22034/APJCP.2018.19.6.1571.  
20. Hafez N.H., Shaaban H.M. SurePath liquid-based cytology versus conventional smears for interpretation of serous effusion fluids : a study of 104 cases. *Egyptian Journal of Pathology*. 2018; 38(1):154–61. doi: 10.1097/01.XEJ.0000542239.29506.40.  
21. Gojiya P., Goswami A.P., & Shah S.N. Cytological Study of Pleural Effusions and its Utility in Clinical Approach. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine*. 2017; 4(4):442-5. doi: 10.21276/APALM.1277.  
22. da Cunha Santos G., Saieg M.A. Preanalytic specimen triage: Smears, cell blocks, cytospin preparations, transport media, and cyto banking. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(S6):455-64. doi:10.1002/ency.21850.  
23. Wang X., Cheng F., Zhong D., Zhang L. Clinical Value of Cell Block in the Diagnosis of Malignant Pleural Effusion. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2017; 20(6): 395-401. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2017.06.05.  
24. Kalogeraki A., Tamiolakis D., Datseri G., Lazopoulos G., Karvelas-Kalogerakis M., Segredakis J., et al. Pleural effusion cytology due to malignancy. A combined cytomorphological-immunocytochemical study of 500 cases. *Rev. Port. Pneumol*. 2016; 22(5): 290-1. doi:10.1016/j.rppnen.2016.03.007.  
25. Michael C.W., Davidson B. Preanalytical issues in effusion cytology. *Pleura Peritoneum*. 2016; 1(1):45-56. doi:10.1515/pp-2016-0001.  
26. Dolgov V.V., Shabalova I.P., Mironova I.I. Exudative liquids. Laboratory research. [Vypotnye zhidkosti. Laboratornoe issledovanie.]. Moscow-Tver': Triada; 2006. (in Russian)  
27. Selchuk V.Yu. Bichkov M.B. Kiselevskii M.V. Tumor serositis: pleurisy, ascites, pericarditis. [Opuholevye seroziti, plevriti, asciti perikarditi.]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011. (in Russian)  
28. Gill G.W. Cytopreparation: principles and practice. London: Springer; 2013. doi:10.1007/978-1-4614-4933-1.  
29. Шевелина Е.Е. Exudative liquids: obtaining and processing material for cytological examination. [Elektronnyj resurs]. UPL:<https://hospital-vrn.ru/specialistam/publikacii/vypotnye-zhidkosti-poluchenie-i-obrabotka-materiala-dlya-citologicheskogo-issledovaniya/> (accessed 14.04.2020). (in Russian)

Поступила 12.08.20

Принята к печати 12.10.20