

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.2.20>

## Сравнительный анализ методов жидкостной цитологии и клеточных блоков для визуализации гранулезных клеток фолликулярной жидкости

П.М. Мотолянец, О.А. Юдина, А.З. Смоленский

Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр»  
Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №2. – С. 20-28.

## Sample preparation of follicular fluid for granulosa cell visualization: a comparative analysis of liquid-based cytology and cell block methods

P.M. Motolyanets, O.A. Yudina, A.Z. Smolensky

State Institution “Republican Clinical Medical Center” of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2025;24(2):20-28.

---

### Резюме.

Цель исследования – выбрать метод пробоподготовки фолликулярной жидкости для оптимальной визуализации гранулезных клеток.

Материал и методы. В исследование включены 170 образцов фолликулярной жидкости, полученной при аспирации ооцит-кумулюсных комплексов для проведения экстракорпорального оплодотворения в связи с бесплодием. Изготовлены препараты гранулезных клеток фолликулярной жидкости методами жидкостной цитологии (n=160) и клеточных блоков (n=160). Разработана балльная шкала для сравнительной оценки качества препаратов по таким параметрам, как «клеточность образца», «наличие пластов клеток», «сохранность ядер», «наличие примесей» и «сохранность цитоплазмы» при применении этих методов.

Результаты. Препараты из клеточных блоков имели большую оценку как по общему количеству баллов (p=0,0001), так и по клеточности образцов (p=0,0001), наличию в них пластов клеток (p=0,0001) и сохранности ядер (p=0,0001). В препаратах, полученных методом жидкостной цитологии, лучше визуализирована цитоплазма (p=0,0001) и значительно меньшее количество примесей (p=0,0001).

Заключение. Метод клеточных блоков позволяет достичь оптимальной визуализации ядер гранулезных клеток, а также получить препараты с высокой клеточностью и сохранными клеточными пластами, что имеет принципиальное значение для выполнения в последующем иммуноцитоморфологического исследования. Предложенная оценочная шкала также служит для определения неинформативных препаратов.

*Ключевые слова:* фолликулярная жидкость, гранулезные клетки, жидкостная цитология, клеточный блок.

### Abstract.

Objectives. To select a follicular fluid processing method for optimal visualization of granulosa cells.

Material and methods. The study included 170 follicular fluid samples obtained during oocyte-cumulus complex aspiration for in vitro fertilization due to infertility. Granulosa cell slides were prepared using liquid-based cytology (n=160) and cell block methods (n=160). A scoring scale was developed for comparative assessment of slide quality based on “cellularity,” “cell clusters,” “nuclear integrity,” “presence of debris,” and “cytoplasmic preservation” for both methods applied.

Results. Cell block preparations scored higher both in total score (p=0,0001) and in terms of cellularity (p=0,0001), presence of cell clusters (p=0,0001), and nuclear integrity (p=0,0001). Liquid-based cytology preparations demonstrated better cytoplasmic visualization (p=0,0001) and significantly less debris (p=0,0001).

Conclusions. The cell block method allows for optimal visualization of granulosa cell nuclei and the production of highly cellular preparations with preserved cell layers, which is crucial for subsequent immunocytochemical studies. The proposed scoring scale is also used to identify non-informative preparations.

*Keywords:* follicular fluid, granulosa cells, liquid-based cytology, cell block.

## Введение

Бесплодие, как медико-социальная проблема, имеет огромную актуальность. Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) значительно улучшило ситуацию, однако их эффективность в среднем составляет 25-40% [1].

В последние годы внимание исследователей чаще привлекают фолликулярная жидкость (ФЖ) и гранулезные клетки (ГК). ФЖ и ГК обеспечивают созревание ооцита [2]. Очевидна ключевая роль ГК в стероидогенезе, а также в ответе на контролируемую овариальную стимуляцию (КОС), сопряженную с ВРТ [3]. Обсуждается опосредованное влияние ГК на имплантацию эмбриона, в том числе при ЭКО [4].

В доступных публикациях представлены результаты оценки биохимического состава ФЖ, анализ генома и протеома ГК [5]. Проводилось морфологическое исследование ГК у животных [6]. Однако при анализе литературы не встречаются работы, представляющие опыт морфологической оценки ГК при проведении КОС и ЭКО у человека.

Для изучения морфологических характеристик и оценки гормонорецепторного профиля ГК важно достичь качественной визуализации, что требует соответствующего метода приготовления препаратов. Учитывая отсутствие в литературе данных о методах пробоподготовки ФЖ, очевидно, что данный вопрос требует изучения.

Использование традиционных цитологических мазков сопряжено с механическим повреждением клеточного материала [7, 8]. Кроме того, приготовление мазков исключает возможность получения нескольких (серии) препаратов, что крайне важно для выполнения иммуноцитоморфологического исследования. Поэтому методами пробоподготовки ФЖ могут стать жидкостная цитология (ЖЦ) и клеточные блоки (КБ), которые удовлетворяют данному требованию.

Метод ЖЦ основан на применении жидких сред для переноса клеток на предметное стекло [9]. Многие десятилетия ЖЦ применяется в скрининге рака шейки матки. Накапливается опыт использования ЖЦ при работе с клеточным материалом молочной железы, щитовидной железы и других локализаций. Как правило, для ЖЦ применяют автоматизированные системы, работа которых может быть основана на центрифугировании, мембранной фильтрации или пассивном осаждении (седиментации).

КБ представляет собой клеточный осадок, помещенный в специальную уплотняющую среду [10]. Препараты, полученные методом КБ, максимально близки к традиционным гистологическим. Возможность изготовления препаратов ГК методами ЖЦ и КБ не изучена.

Для оценки качества визуализации в цитологических препаратах могут быть использованы различные параметры: клеточность, сохранность ядер, сохранность цитоплазмы, степень загрязнения, наличие диагностического фона, количество групп и пластов клеток и другие [7, 8, 11].

Цель исследования – выбрать метод пробоподготовки ФЖ для оптимальной визуализации ГК.

## Материал и методы

В исследование включены 170 образцов фолликулярной жидкости, полученной при аспирации ооцит-кумулюсных комплексов для проведения экстракорпорального оплодотворения в связи с бесплодием. Забор ФЖ выполнен врачами акушерами-гинекологами на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО) ГУ РНПЦ «Мать и дитя» после обследования пациентов в общепринятом объеме и КОС в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь в области ВРТ [12, 13].

Критерии включения в исследование:

– соответствие критериям включения в программу ЭКО;

– возраст до 45 лет;

– отсутствие патологии матки.

Критерии исключения из исследования:

– объем образца менее 3 мл;

– массивная примесь крови в образце, определяемая при визуальной оценке;

– мутный (непрозрачный) образец при визуальной оценке;

– наличие 10 и менее гранулезных клеток в поле зрения большого увеличения (x400) при микроскопической оценке;

– отсутствие пластов гранулезных клеток, определяемое при микроскопической оценке;

– обильная примесь слизи, гематогенных элементов, флоры и пр., определяемая при микроскопической оценке;

– наличие в препаратах 91% и более гранулезных клеток с разрушенными или пикнотичными ядрами;

– наличие в препаратах 91% и более гранулезных клеток с фрагментацией цитоплазмы.

Исследование образцов ФЖ выполнялось с применением методов ЖЦ и КБ.

Цитологические препараты методом ЖЦ готовили в автоматическом процессоре жидкостной цитологии «CellPrep AUTO» (Biodine, Корея) методом фильтрации.

Фолликулярную жидкость после выделения ооцит-кумулосных комплексов собирали в стерильную тару и помещали в условия температуры 8°C на 24 часа. После оттаивания проб удаляли надосадочную жидкость с помощью пипетки, а осадок помещали в виалу с консервирующим раствором «CellPrep LBC Solution» (Biodine, Корея). Фиксацию клеток (первую) проводили 1 час.

Виалы с клеточным материалом помещали в процессор ЖЦ. Пробы готовили в автоматическом режиме: аппарат определял клеточность образцов и выбирал режим нанесения клеток (разведения, концентрации или стандартный); клетки проходили под давлением через мембранный фильтр и наносились на стекло с адгезивным покрытием в виде монослоя диаметром 19-20 мм; манипулятор помещал готовые препараты в корзину со спиртом. Фиксацию клеток (вторую) проводили 30 минут 70% спиртом.

Изготовление КБ проводили с применением агар-агара (П-900, Е406). Рабочий раствор готовили путем нагрева смеси 10 г агар-агара с 1 л дистиллированной воды до 95°C до полного растворения.

Из виал удаляли надосадочную жидкость пипеткой. В осадок добавляли 10% нейтральный забуференный формалин. Фиксацию проводили 24 часа. Центрифугировали фиксированный осадок

(режим 1500 g – 10 мин). Центрифугат смешивали с охлажденным до комнатной температуры рабочим раствором агар-агара из расчета 0,5-1 мл на один образец. Полученную смесь помещали в морозильную камеру (-18°C, 7 мин).

Охлажденный блок рассекали на диски толщиной 2-3 мм и помещали их в гистологические кассеты. Выполняли гистологическую проводку клеточных блоков по стандартной методике. Обезвоженные образцы заливали в парафин. Готовили срезы толщиной 3 мкм.

Окраску препаратов гематоксилином и эозинном производили в автоматизированном аппарате окраски Leica ST5010 (Leica, Германия). Окрашенные срезы заключали под покровное стекло в монтирующей среде.

Микроскопическая оценка препаратов проведена с помощью микроскопа Leica DM2500, оснащенного камерой Leica DMC5400.

Для оценки препаратов разработана пятибалльная шкала, представленная в таблице 1. Баллы по пяти признакам суммировались. Оценка 0 баллов по каждому признаку соответствует критериям исключения при микроскопической оценке.

Обработку полученных данных проводили современными методами статистического анализа на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов Excel (Microsoftinc., США), Statistica 13.0 (StatSoftinc., США), SPSSStatistics 22.

При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Оценку достоверности различий сравниваемых величин проводили на основании критерия Стьюдента (t-критерий), а также критерия Фишера (F-критерий, при сравнении двух независимых

Таблица 1 – Шкала оценки препаратов

Признак	Балл				
	0	1	2	3	4
1. Клеточность (количество клеток в поле зрения x400)	10 и менее	11-50	51-100	101-200	201 и более
2. Пласты клеток	нет	Мелкие единичные	Мелкие многочисленные	Крупные	Очень крупные
3. Примеси (слизь, лейкоциты, эритроциты, флора и пр.)	Обильная	Большое количество	Умеренное количество	Небольшое количество	нет
4. Сохранность ядер (% клеток с разрушенными или пикнотичными ядрами)	91 и более	67-90	34-66	11-33	10 и менее
5. Сохранность цитоплазмы (% клеток с фрагментацией цитоплазмы)	91 и более	67-90	34-66	11-33	10 и менее

групп). С этой целью рассчитывали частоту встречаемости признака, средние значения, ошибки репрезентативности, а также дисперсии групп.

Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики. Сравнение двух независимых выборок осуществлялось с помощью критерия Манна-Уитни (U).

Для анализа выбранных переменных использовали методы описательной статистики (средняя, медиана, квартильные характеристики), а также «ящик с усами» / «boxplot», особый вид диаграмм, компактно показывающий распределение элементов, а также возможность наглядно оценить дисперсию, асимметрию и определить выбросы. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По макроскопическим признакам при визуальной оценке (объем жидкости менее 3 мл, непрозрачный (мутный) образец и массивное загрязнение кровью) исключено 10 образцов.

Из 160 образцов фолликулярной жидкости приготовлены препараты с применением двух методов пробоподготовки. Результаты представлены в таблице 2.

В препаратах, приготовленных методом жидкостной цитологии, оценка 0 баллов (исключение из дальнейшего исследования) чаще присваивалась по признакам: пласты клеток – 26, сохранность ядер – 13, клеточность – 9, сохранность цитоплазмы – 7 (рис. 1, табл. 3).

При пробоподготовке методом клеточных блоков в качестве критериев исключения чаще отмечались признаки: сохранность цитоплазмы – 22, примеси – 12, сохранность ядер – 11, клеточность – 7 (рис. 2, табл. 3).

На основании пятибалльной оценочной шкалы применены микроскопические критерии исключения. Для дальнейшего морфометрического анализа и иммуноцитоморфологического исследования отобраны 124 случая (табл. 4).

### Обсуждение

Установлены статистически достоверные различия в клеточности препаратов, полученных сравниваемыми методами ( $U=5,0$ ,  $p=0,0001$ ). Выявлено, что клеточность препаратов из КБ ( $2,74 \pm 1,03$ ) значительно выше, чем препаратов ЖЦ ( $1,84 \pm 0,79$ ). С одной стороны, это определяется концентрацией клеток в осадке при отстаивании и центрифугировании в ходе изготовления КБ; в процессоре ЖЦ в зависимости от оптической плотности используются разные режимы работы (разведения, концентрации или стандартный), что усредняет показатель клеточности. С другой стороны, мембранный фильтр разрушает пласты и группы клеток, что приводит к более разрозненному расположению клеток в препаратах ЖЦ [14].

Также выявлены статистически достоверные различия между ЖЦ и КБ по сохранности клеточных пластов в полученных препаратах ( $U=6,0$ ,  $p=0,0001$ ). Наличие мембранного фильтра объясняет низкую оценку препаратов ЖЦ

Таблица 2 – Сравнительная характеристика методов пробоподготовки фолликулярной жидкости

Параметр	Метод	Среднее значение, баллы	Стандартное отклонение	Медиана [Q1:Q3]	Min-max	p
1. Клеточность	ЖЦ (n=160)	1,84	0,79	2 [1:2]	0-4	0,0001
	КБ (n=160)	2,74	1,03	3 [2:3]	0-4	
2. Пласты клеток	ЖЦ (n=160)	1,17	0,71	1 [1:2]	0-3	0,0001
	КБ (n=160)	3,06	1,01	3 [3:4]	0-4	
3. Примеси	ЖЦ (n=160)	3,35	0,67	3 [3:4]	0-4	0,0001
	КБ (n=160)	1,97	0,87	2 [1:3]	0-4	
4. Сохранность ядер	ЖЦ (n=160)	2,16	0,87	2 [2:3]	0-4	0,0001
	КБ (n=160)	2,88	1,13	3 [2:4]	0-4	
5. Сохранность цитоплазмы	ЖЦ (n=160)	2,35	0,92	2 [2:3]	0-4	0,0001
	КБ (n=160)	1,68	0,92	2 [1:2]	0-3	
Суммарная оценка	ЖЦ (n=160)	10,87	2,66	12 [9:13]	4-16	0,0001
	КБ (n=160)	12,35	3,84	13 [11:15]	3-18	

Примечание: использовали U-критерий Манна-Уитни для сравнения независимых групп при  $p < 0,05$ .

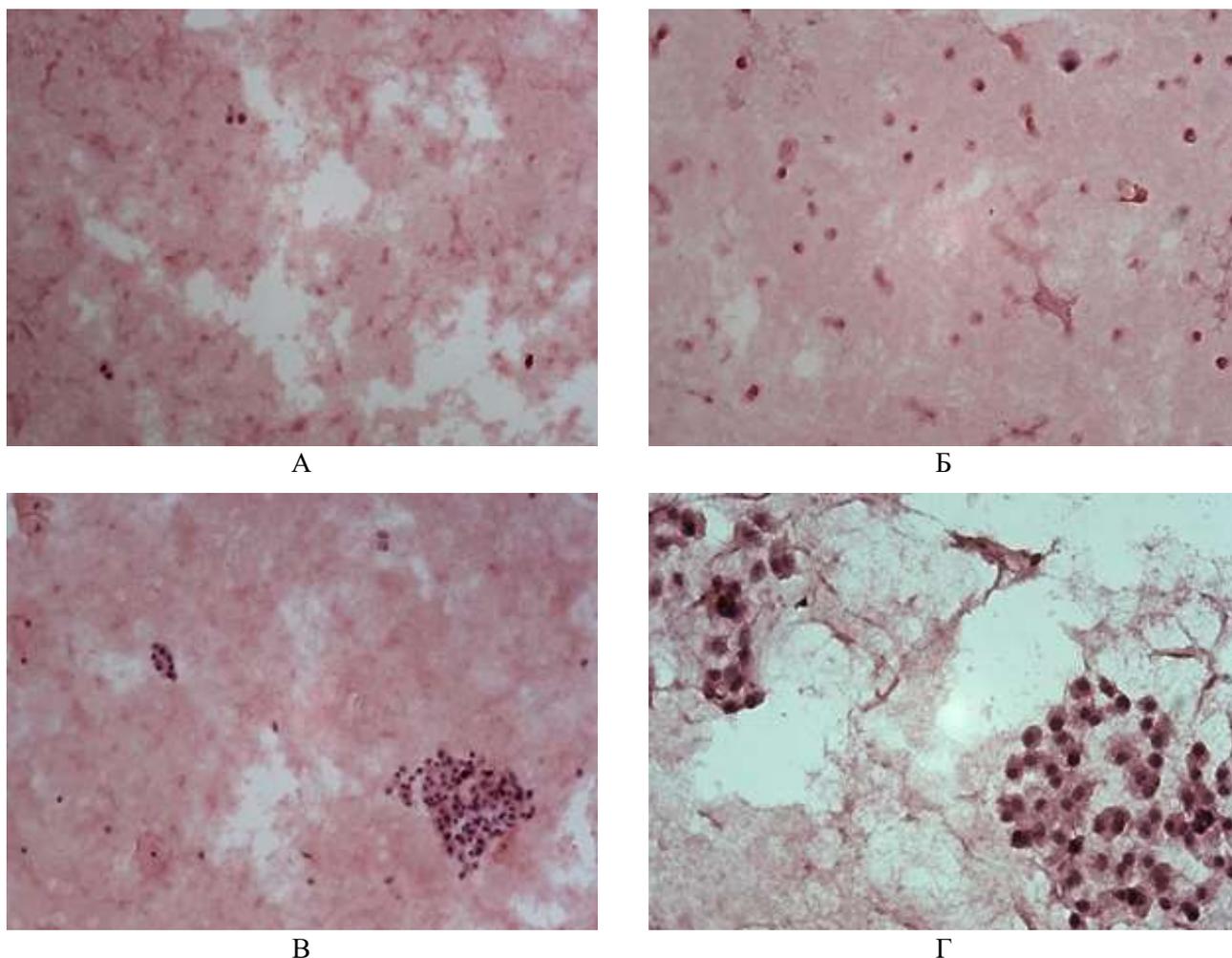


Рисунок 1 – Оценка визуализации гранулезных клеток в препаратах жидкостной цитологии (клеточность + пласты + примеси + сохранность ядер + сохранность цитоплазмы = общая оценка): А – 0+0+3+2+3=8 баллов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200; Б – 2+0+3+1+2=8 баллов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400; В – 3+1+3+3+3=13 баллов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200; Г – 3+1+4+4+3=15 баллов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x630

Таблица 3 – Сравнительная характеристика методов пробоподготовки фолликулярной жидкости (исключенные из дальнейшего исследования образцы)

Параметр	Метод	Среднее значение, баллы	Стандартное отклонение	Медиана [Q1:Q3]	Min-max	Количество оценок «0»	Р
1. Клеточность	ЖЦ (n=36)	1,17	0,91	1 [1:2]	0-3	9	0,023
	КБ (n=36)	1,47	0,99	1 [1:2]	0-3	7	
2. Пласты клеток	ЖЦ (n=36)	0,27	0,45	0 [0:1]	0-1	26	0,0001
	КБ (n=36)	1,61	0,84	1 [1:2]	0-3	1	
3. Примеси	ЖЦ (n=36)	3,13	0,96	3 [3:4]	0-4	1	0,0001
	КБ (n=36)	1,08	0,94	1 [0:2]	0-3	12	
4. Сохранность ядер	ЖЦ (n=36)	1,11	0,95	1 [0:2]	0-3	13	0,034
	КБ (n=36)	1,33	1,04	2 [0:2]	0-3	11	
5. Сохранность цитоплазмы	ЖЦ (n=36)	1,44	0,91	2 [1:2]	0-3	7	0,0001
	КБ (n=36)	0,64	0,93	0 [0:1]	0-3	22	
Суммарная оценка	ЖЦ (n=36)	7,11	1,58	7 [6:8]	4-10	-	0,0001
	КБ (n=36)	6,13	1,67	6 [5:8]	3-9	-	

Примечание: использовали U-критерий Манна-Уитни для сравнения независимых групп при  $p < 0,05$ .

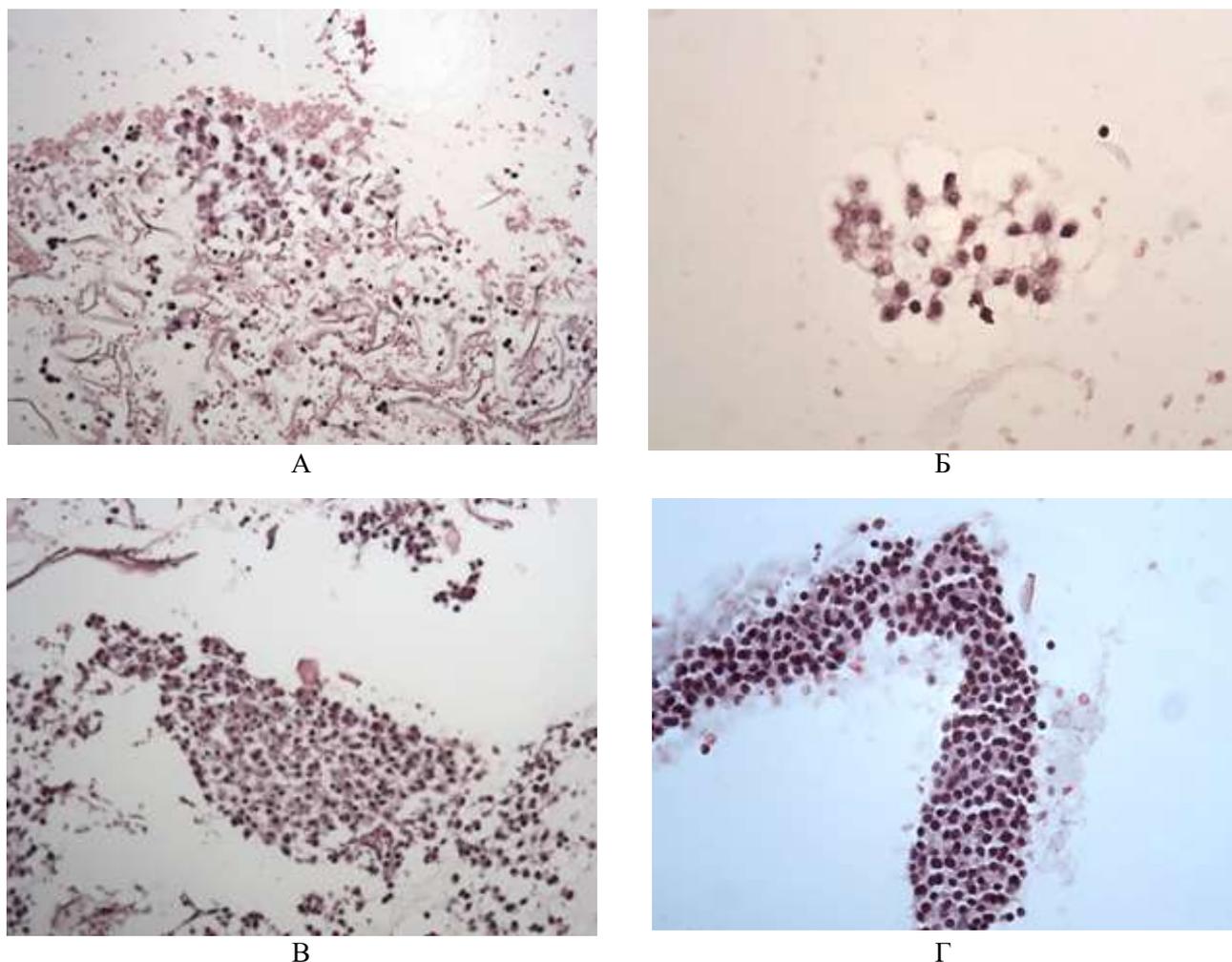


Рисунок 2 – Оценка визуализации гранулезных клеток в препаратах клеточных из блоков (клеточность + пласти + примеси + сохранность ядер + сохранность цитоплазмы = общая оценка): А – 1+0+0+3+2=6 баллов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200; Б – 1+1+2+2+0=6 баллов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400; В – 4+4+2+4+2=16 баллов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200; Г – 4+4+3+4+3=18 баллов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика методов пробоподготовки фолликулярной жидкости (включенные в дальнейшее исследование образцы)

Параметр	Метод	Среднее значение, баллы	Стандартное отклонение	Медиана [Q1:Q3]	Min-max	p
1. Клеточность	ЖЦ (n=124)	1,99	0,61	2 [2:2]	1-4	0,0001
	КБ (n=124)	3,12	0,69	3 [3:4]	1-4	
2. Пласти клеток	ЖЦ (n=124)	1,41	0,51	1 [1:2]	1-3	0,0001
	КБ (n=124)	3,48	0,58	4 [3:4]	2-4	
3. Примеси	ЖЦ (n=124)	3,41	0,56	3 [3:4]	2-4	0,0001
	КБ (n=124)	2,25	0,69	2 [2:3]	1-4	
4. Сохранность ядер	ЖЦ (n=124)	2,44	0,59	2 [2:3]	1-4	0,0001
	КБ (n=124)	3,48	0,66	3 [3:4]	1-4	
5. Сохранность цитоплазмы	ЖЦ (n=124)	2,61	0,76	3 [2:3]	1-4	0,0001
	КБ (n=124)	1,93	0,64	2 [2:2]	1-3	
Суммарная оценка	ЖЦ (n=124)	11,86	1,72	12 [11:13]	7-16	0,0001
	КБ (n=124)	14,13	1,95	14 [13:16]	8-18	

Примечание: использовали U-критерий Манна-Уитни для сравнения независимых групп при  $p < 0,05$ .

(1,17±0,71) по наличию клеточных пластов в сравнении с методом КБ (3,06±1,01). Данный параметр имеет ключевое значение для оценки структурной организации клеток в париетальном листке антрального фолликула и позволяет адекватно интерпретировать результаты иммуноцитоморфологического исследования в дальнейшем [15]. Методы ЖЦ, основанные на седиментации или центрифугировании, исключают применение мембранного фильтра, что, вероятно, позволит сохранить пласты ГК в препаратах [14].

Применение формалина в качестве фиксатора определяет сохранность ядер, а гистологическая проводка с заливкой материала в парафин приводит к более детальной и контрастной визуализации ядер. Поэтому оценка по сохранности ядер в препаратах из КБ (2,88±1,13) превышает таковую в препаратах ЖЦ (2,16±0,87). Различия препаратов по данному параметру в зависимости от метода пробоподготовки статистически значимы (U=38,0, p=0,0001).

Преимуществом мембранного фильтра является способность задерживать примеси, в результате чего препараты ЖЦ имели минимальный фон и более высокую оценку по данному параметру (3,35±0,67) по сравнению с препаратами КБ (1,97±0,87). Установлены статистически значимые различия препаратов по наличию примесей,

полученных сравниваемыми методами (U=233,5, p=0,0001).

Отсутствие этапа центрифугирования при пробоподготовке ФЖ методом ЖЦ определяет более высокую оценку препаратов, полученных данным методом по сохранности цитоплазмы (2,35±0,92) по сравнению с препаратами из КБ (1,68±0,92). Выявленные различия являются статистически достоверными (U=148,0, p=0,0001). Применение только пассивного отстаивания проб с последующим удалением надосадочной жидкости позволит отказаться от центрифугирования и тем самым может привести к снижению повреждения цитоплазмы ГК в ходе пробоподготовки методом КБ [16].

Соответственно суммарная оценка качества препаратов из КБ (12,35±3,84) выше ЖЦ (10,87±2,66); различия статистически значимы (U=133,0, p=0,0001). Сравнение оценки качества методов представлено на рисунке 3.

Возможность изготовления серийных срезов следует отметить как принципиальное преимущество метода КБ. Это особенно важно при оценке и интерпретации результатов иммуноцитоморфологического исследования с использованием нескольких антител. Метод ЖЦ тоже позволяет изготовить несколько препаратов, однако каждый из них содержит разные порции клеток, которые

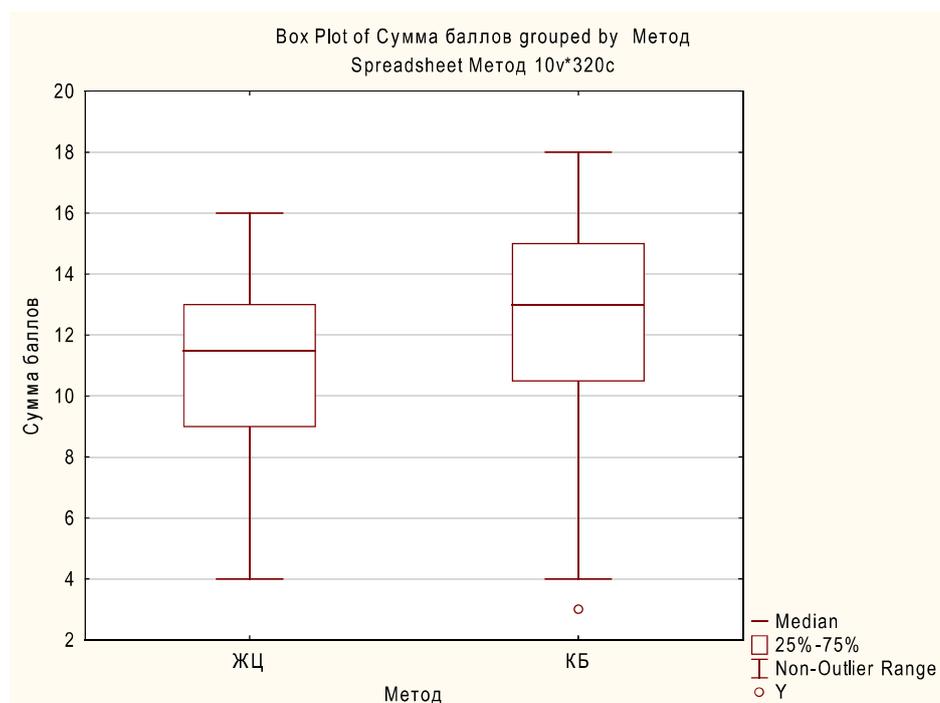


Рисунок 3 – Дисперсионный анализ суммарной оценки качества препаратов при использовании методов жидкостной цитологии и клеточных блоков

могут отличаться по структуре и по характеру экспрессии белков. Кроме того, протоколы иммуногистохимического исследования разработаны для ткани, фиксированной в формалине и залитой в последующем в парафин [16]. Это определяет лучшую воспроизводимость метода в срезах из КБ, максимально приближенных к гистологическим препаратам.

Учитывая применение автоматизированных процессоров, метод ЖЦ является стандартизованным и менее трудоемким, а также дает возможность получения препаратов в день забора материала. Однако амортизация и обслуживание оборудования, а также использование дорогостоящих расходных материалов (виалы с консервантом, мембранные фильтры) определяет высокую себестоимость препаратов ЖЦ.

Изготовление КБ требует большего количества ручных манипуляций и является длительным процессом. При этом отсутствует необходимость использования дополнительного оборудования и дорогостоящих расходных материалов и реагентов. Поэтому метод КБ можно внедрить в любой гистологической лаборатории с базовым оснащением без значительных дополнительных затрат.

КБ в парафиновой среде является более удобным и долгосрочным форматом архивирования исследуемого материала. В виалах с консервантом, применяемых в процессоре ЖЦ, клеточный материал сохраняется только 3 месяца.

### Заключение

1. Визуализация ГК ФЖ возможна методами ЖЦ и КБ.

2. Препараты из КБ имеют более высокую оценку качества, как итоговую, так и по наиболее значимым параметрам (клеточность, наличие пластов и сохранность ядер).

3. Изготовление серийных срезов из КБ определяет возможность иммуноцитоморфологического исследования с объективным сопоставлением характера экспрессии белков.

4. Реализация пробоподготовки методом КБ не требует дополнительных затрат и оснащения.

5. Метод ЖЦ при возможности его использования может стать дополнением методу КБ, поскольку дает оптимальную визуализацию цитоплазмы и меньшее фоновое загрязнение.

6. Предложенная оценочная шкала также служит для определения неинформативных препаратов.

### Литература

1. Farquhar, C. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews / C. Farquhar, J. Marjoribanks // The Cochrane database of systematic reviews. 2018 Aug. Vol. 8, № 8. Art. CD010537. DOI: 10.1002/14651858.CD010537.pub5
2. Taylor, H. S. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility / H.S. Taylor, L. Pal, E. Seli. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer, 2020. 1478 p.
3. Jammongjit, M. Ovarian steroids: the good, the bad, and the signals that raise them / M. Jammongjit, S. R. Hammes // Cell cycle. 2006 Jun. Vol. 5, № 11. P. 1178–1183. DOI: 10.4161/cc.5.11.2803
4. Turathum, B. The Function of Cumulus Cells in Oocyte Growth and Maturation and in Subsequent Ovulation and Fertilization / B. Turathum, E. M. Gao, R. C. Chian // Cells. 2021 Sep. Vol. 10, № 9. P. 2292. DOI: 10.3390/cells10092292
5. TMT-based proteomic and bioinformatic analyses of human granulosa cells from obese and normal-weight female subjects / C. Si, N. Wang, M. Wang [et al.] // Reproductive biology and endocrinology. 2021 May. Vol. 19, № 1. P. 75. DOI: 10.1186/s12958-021-00760-x
6. In vivo antral follicle wall biopsy: a new research technique to study ovarian function at the cellular and molecular levels / G. M. Ishak, S. T. Bashir, G. A. Dutra [et al.] // Reproductive biology and endocrinology. 2018 Jul. Vol. 16, № 1. P. 71. DOI: 10.1186/s12958-018-0380-8
7. Liquid-based cytology in breast fine needle aspiration. Comparison with the conventional smear / S. Veneti, D. Daskalopoulou, S. Zervoudis [et al.] // Acta cytologica. 2003 Mar-Apr. Vol. 47, № 2. P. 188–192. DOI: 10.1159/000326502
8. Clinical comparison of liquid-based and conventional cytology of oral brush biopsies: a randomized controlled trial / C. Olms, N. Hix, H. Neumann [et al.] // Head and face medicine. 2018 May. Vol. 14, № 1. P. 9. DOI: 10.1186/s13005-018-0166-4
9. Тугулукова, А. А. Жидкостная цитология в диагностике опухолей / А. А. Тугулукова // Новости клинической цитологии России. 2019. Т. 23, № 1. С. 19–26. DOI: 10.24411/1562-4943-2019-10105
10. Волченко, Н. Н. Технология «клеточный блок» в цитологической практике / Н. Н. Волченко, О. В. Борисова, И. Б. Баранова // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, № 8. С. 37–39.
11. Endometrial Status in Queens Evaluated by Histopathology Findings and Two Cytological Techniques: Low-Volume Uterine Lavage and Uterine Swabbing / A. Martí, A. Serrano, J. Pastor [et al.] // Animals (Basel). 2021 Jan. Vol. 11, № 1. P. 88. DOI: 10.3390/ani11010088
12. Об утверждении клинического протокола : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 24 дек. 2020 г. № 115 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136314p> (дата обращения: 07.03.2025).
13. О вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 24 дек. 2019 г. № 124 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22035340> (дата обращения: 07.03.2025).
14. A comparative study of two liquid-based preparation methods: membrane-based and sedimentation in fine needle aspiration cytology diagnosis in thyroid nodules / J. Zhao, X. Yao, C. Song, C. Wang // World journal of surgical oncology. 2020 Jan.

Vol. 18, № 1. P. 13. DOI: 10.1186/s12957-020-1787-1

15. Cell block is a valuable adjunct to conventional smear for thyroid fine needle aspiration: 2395 cases with histological correlation / K. Jiang, J. Zhou, J. Lei [et al.] // *Cytopathology*. 2018 Dec. Vol. 29, № 6. P. 525–530. DOI: 10.1111/cyt.12633

16. Turner, S. A. The basics of commonly used molecular techniques for diagnosis, and application of molecular testing in cytology / S. A. Turner, R. AbouShaar, Z. Yang // *Diagnostic cytopathology*. 2023 Jan. Vol. 51, № 1. P. 83–94. DOI: 10.1002/dc.25067

*Поступила 16.12.2024 г.*

*Принята в печать 14.04.2025 г.*

## References

- Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 Aug;8(8):CD010537. doi: 10.1002/14651858.CD010537.pub5
- Taylor HS, Pal L, Seli E Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer; 2020. 1478 p.
- Jamnonjitt M, Hammes SR. Ovarian steroids: the good, the bad, and the signals that raise them. *Cell Cycle*. 2006 Jun;5(11):1178-1183. doi: 10.4161/cc.5.11.2803
- Turathum B, Gao EM, Chian RC. The Function of Cumulus Cells in Oocyte Growth and Maturation and in Subsequent Ovulation and Fertilization. *Cells*. 2021 Sep;10(9):2292. doi: 10.3390/cells10092292
- Si C, Wang N, Wang M, Liu Y, Niu Z, Ding Z. TMT-based proteomic and bioinformatic analyses of human granulosa cells from obese and normal-weight female subjects. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021 May;19(1):75. doi: 10.1186/s12958-021-00760-x
- Ishak GM, Bashir ST, Dutra GA, Gastal GDA, Gastal MO, Cavinder CA, et al. In vivo antral follicle wall biopsy: a new research technique to study ovarian function at the cellular and molecular levels. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018 Jul;16(1):71. doi: 10.1186/s12958-018-0380-8
- Veneti S, Daskalopoulou D, Zervoudis S, Pappasotiriou E, Ioannidou-Mouzaka L. Liquid-based cytology in breast fine needle aspiration. Comparison with the conventional smear. *Acta Cytologica. Acta Cytol*. 2003 Mar-Apr;47(2):188-192. doi: 10.1159/000326502
- Olms C, Hix N, Neumann H, Yahiaoui-Doktor M, Remmerbach TW. Clinical comparison of liquid-based and conventional cytology of oral brush biopsies: a randomized controlled trial. *Head and Face Medicine*. 2018 May;14(1):9. doi: 10.1186/s13005-018-0166-4
- Tugulukova AA. Liquid cytology in the diagnosis of tumors. *Novosti Klinicheskoi Tsitologii Rossii*. 2019;23(1):19-26. (In Russ.). doi: 10.24411/1562-4943-2019-10105
- Volchenko NN, Borisova OV, Baranova IB. Cell block technology in cytology practice. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(8):37-39. (In Russ.)
- Martí A, Serrano A, Pastor J. Endometrial Status in Queens Evaluated by Histopathology Findings and Two Cytological Techniques: Low-Volume Uterine Lavage and Uterine Swabbing. *Animals (Basel)*. 2021 Jan;11(1):88. doi: 10.3390/ani11010088
- Approval of the clinical protocol: postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 24 dek 2020 g № 115. *Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'*. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136314p> [Accessed 07th March 2025].
- On issues related to the use of assisted reproductive technologies i: postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 24 dek 2019 g № 124. *Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'*. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22035340> [Accessed 07th March 2025].
- Zhao J, Yao X, Song C, Wang C. A comparative study of two liquid-based preparation methods: membrane-based and sedimentation in fine needle aspiration cytology diagnosis in thyroid nodules. *World Journal of Surgical Oncology*. 2020 Jan;18(1):13. doi: 10.1186/s12957-020-1787-1
- Jiang K, Zhou J, Lei J, Liu Y, Li J, Su X, et al. Cell block is a valuable adjunct to conventional smear for thyroid fine needle aspiration: 2395 cases with histological correlation. *Cytopathology*. 2018 Dec;29(6):525-530. doi: 10.1111/cyt.12633
- Turner SA, AbouShaar R, Yang Z. The basics of commonly used molecular techniques for diagnosis, and application of molecular testing in cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2023 Jan;51(1):83-94. doi: 10.1002/dc.25067

*Submitted 16.12.2024*

*Accepted 14.04.2025*

## Сведения об авторах:

Мотолянец Павел Михайлович – врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отделением, ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, e-mail: motolyan@mail.ru;

О.А. Юдина – к.м.н., доцент, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь;

А.З. Смоленский – к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь.

## Information about authors:

Pavel M. Motolyanets – pathologist, Head of the Pathology Department, “Republican Clinical Medical Center” of the Administration of the President of the Republic of Belarus, e-mail: motolyan@mail.ru;

O.A. Yudina – Candidate of Medical Sciences, associate professor, pathologist of the Pathology Department, “Republican Clinical Medical Center” of the Administration of the President of the Republic of Belarus;

A.Z. Smolensky – Candidate of Medical Sciences, pathologist of the Pathology Department, “Republican Clinical Medical Center” of the Administration of the President of the Republic of Belarus.