

Conclusions. 1. The number of CD68+TAM was significantly higher in the focus of the primary BC of patients with metastases in the regional lymph nodes. 2. We detected a reverse correlation between CD68+TAM, CD163+M2-like macrophages and the clinical value of ER/PR. Consequently, an increase in the number of TAMs (in particular, M2) in the primary ER+/ PR+BC with metastases may not have a predictive value for metastasis, or ER+/PR+ BC possibly metastasizes without a significant increase in TAM. 3. The revealed differences are confirmed by reliable statistical calculations and relate to the effect of an exceptionally pathological process, since patients did not receive treatment before radical mastectomy. 4. Interpretation of personal data on the number of CD68+TAM and CD163+M2-like macrophages still needs to be developed.

Key words: Tumor-associated macrophages, immunohistochemical studies, CD68+TAM and CD163+M2-like macrophages.

Рецензент – проф. Старченко І. І.
Стаття надійшла 09.07.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-3-157-274-277

УДК 616-091.816: 616-091.85: 616.6-612.216-112

Литвиненко М. В.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ НАЛИЧИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Одесский национальный медицинский университет (г. Одесса)

lytvynenko_marianna@ukr.net

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Данная работа является фрагментом НИР Одесского национального медицинского университета «Оптимізація патоморфологічних досліджень з метою удосконалення діагностики, профілактики, лікуванні та реабілітації жінок з екстрагенітальною та геніальною патологією та ускладненнями перинатального періоду», № государственной регистрации 0115U006638.

Вступление. Одним из важных когнитивных факторов влияющих на функцию иммунной системы является употребление алкоголя. Алкоголь был и остается одним из наиболее распространенных веществ употребления и злоупотребления в истории человечества и поражает многие органы [1], при этом употребление алкоголя является основным фактором риска развития болезней [2,3] и получения травм [4,5]. Злоупотребление алкоголем часто упоминается как один из ключевых факторов, лежащих в основе повышенной уязвимости к ВИЧ-инфекции [6,7]. Злоупотребление алкоголем связано с риском в связи с незащищенным сексом, множественными сексуальными партнерами [8], а также физическое и сексуальное насилие [9]. Женщины, употреблявшие алкоголь, чаще имеют инфекции передающиеся половым путем (ИППП).

В тоже время фоновые заболевания ШМ (ФЗШМ) относят к факультативным предраковым процессам, несвоевременная диагностика и неэффективное лечение которых является угрозой жизни учитывая вероятность трансформации патологически измененных тканей в предраковые и опухолевые процессы. По данным литературы, распространенность патологии ШМ составляет почти 50% среди гинекологических больных, а доброкачественные процессы в структуре патологии ШМ составляют около 80%, наиболее частыми причинами их возникновения являются родовая, или связана с абортами травма (разрыв, изнанку ШМ), инфицирование, реже – гормональные расстройства [10,11].

Одним из эффективных путей снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки является раннее выявление его предраковых поражений или

цервикальной интраэпителиальной неоплазии [12] с обнаружением клеточной дисрегуляции, одним из проявлений которых является повышение пролиферативной активности.

В связи с изложенным выше, **целью** нашей работы явилось выявление особенностей пролиферативной активности цервикальной ткани при наличии алкогольной зависимости. Решение данной задачи позволит оказывать адекватную гинекологическую помощь, понять механизмы тканевой трансформации, клинически интерпретировать морфологические данные.

Объект и методы исследования. Мы отобрали 50 случаев секционного материала злоупотребляющих алкоголем женщин, умерших от хронического алкоголизма (в основном алкогольный цирроз печени). Возраст женщин колебался от 24 до 46 лет, в среднем 32,7 года. Сформирована группа сравнения из 50 женщин того же возраста. Курение табака, контрацептивы (оральные противозачаточные таблетки), возраст первого полового акта, соматическая патология, связанная (не связанная) с употреблением алкоголя, количество беременностей не учитывались т.к. при наборе обеих групп был использован принцип случайности.

Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, после чего заливали парафином. Из подготовленных блоков изготовлены срезы толщиной 5×10^{-6} м. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [13]. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводилось непрямой иммунопероксидазной реакцией [14] с моноклональными антителами (mAb) к Ki-67 (компания Thermo Scientific, США). Визуализацию реакции проводили с помощью набора UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo Scientific, США).

Микроскопическое исследование проводили на микроскопе «Olympus BX41» с последующим морфометрическим исследованием с помощью программы «Olympus DP-soft 3.12». Определяли толщину эпителиального слоя шейки матки. Окрашивание Ki67 оценивалось независимо двумя наблюдателями, и

был достигнут высокий уровень соответствия (90%). Все препараты были независимо проанализированы дважды, и разногласия между наблюдателями (<10%) были рассмотрены в третий раз, после чего было вынесено окончательное суждение. Оценку экспрессии проводили с использованием полуколичественной шкалы. При количестве окрашенных клеток <10% реакцию оценивали как слабую, при количестве окрашенных клеток 10-33% – как умеренную, при количестве окрашенных клеток >33% – как выраженную. Положительная экспрессия Ki67 была диагностирована по ядерному окрашиванию в промежуточных и поверхностных клетках. Окрашивание Ki67 в базальных или парабазальных клетках считалось отрицательным. Подсчет количества исследуемых структур производился на 1×10^6 м² площади ткани. Все значения выражены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего для статистического анализа [15]. Принятый уровень значимости $p \leq 0,05$.

Все исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией, утверждены комиссией по этике Одесского национального медицинского университета (протокол 3, 17 октября 2011 г.).

Результаты исследования. При проведении морфометрического исследования выявлено, что толщина эпителиального слоя шейки матки у женщин злоупотребляющих алкоголем составляет $697,8 \pm 47,88 \times 10^{-6}$ м в то время, как аналогичный показатель в группе сравнения составил $527,23 \pm 44,37 \times 10^{-6}$ м ($p=0,038$).

Одной из возможных причин изменения толщины эпителия может послужить значительно более частые случаи дисплазии шейки матки (ДШМ). Так, в большинстве случаев группы сравнения не выявлено признаков дисплазии эпителия шейки матки, в то время, как в исследуемой группе выявляется существенно увеличение удельного объема случаев с диспластическими изменениями. Нами выявлена характерная для дисплазии легкой степени сохраненная анизоморфность и стратификация поверхностного и промежуточного слоев, очаговая базально-клеточная гиперактивность с ростом ядерно-цитоплазматического соотношения, что является признаком повышенной пролиферативной активности. Одновременно выявляется структурирование ядрышек в ядрах клеток базального и парабазального слоев, их умеренная базофилия.

В зависимости от степени выраженности дисплазии исследуемые шейки матки характеризовались нормальной, слабо, умеренно или сильно выраженной нарушенной цитоархитектоникой. Ядра были нормального размера или немного увеличенными, имели одинаковую овальную форму, с преимущественно нормальной поляризацией и слабовыраженной степенью гиперхромности. Митотические фигуры присутствовали чаще во всех слоях, реже – наблюдались только в базальном слое.

Нами случайным путем отобрано по 28 случаев для проведения иммуногистохимических исследований для изучения пролиферативных свойств эпителия ШМ путем определения экспрессии маркера Ki67. Экспрессия данного маркера наблюдалась в ядрах эпителиальных клеток, причем ядра часто имели неправильную форму, более крупных размеров, с частыми митозами, как правило, окрашивались более интенсивно. Средняя пролиферативная активность

(количество клеток экспрессирующих Ki67) равнялась $30,24 \pm 6,75\%$ в группе с алкоголизмом и $13,28 \pm 6,13\%$ в группе сравнения ($p=0,043$).

Наибольший удельный вес случаев с низкой пролиферативной активностью был в группе сравнения и составил 71,4% (20/28), а с высокой пролиферативной активностью не было ни одного. В группе с алкогольной зависимостью отмечается увеличение частоты случаев с умеренной пролиферативной активностью – 57,1% (16/28) и даже попадались случаи с высокой – 7,2% (2/28). В результате математического анализа установлен критерий достоверности $p=0,031$ (табл.).

Таблица – Проллиферативная активность по уровню экспрессии Ki 67 в ядрах ЭШМ и группы исследования

Уровень экспрессии	Хронический алкоголизм	Группа сравнения
Слабый	10 (35,7%)*	20 (71,4%)
Умеренный	16 (57,1%)*	8 (28,6%)
Выраженный	2 (7,2%)	0
Всего	28 (100%)	28 (100%)

Примечание: * – наличие достоверной связи ($p < 0,05$).

Нами выявлена прямая сильная корреляционная связь $r=0,774$, $p < 0,01$, между уровнем экспрессии Ki 67 и толщиной эпителиального слоя шейки матки.

Обсуждение результатов исследования. В ходе проведенной работы нами выявлено существенное утолщение эпителиального пласта шейки матки в группе женщин с злоупотреблением алкоголя [16]. Как мы уже писали, женщины, злоупотребляющие алкоголем, могут характеризоваться повышенным риском злокачественных новообразований, в том числе в результате развития у них иммунных нарушений. Алкоголь может модулировать активность всех популяций клеток, влияя на частоту, выживаемость и функцию большинства этих клеток. Имеются данные свидетельствующие о том, что алкоголь может влиять на иммунные функции, изменяя баланс и взаимодействия между иммунной системой хозяина и всеми микроорганизмами, обнаруженными в хозяине [2,17].

Злокачественные новообразования ШМ обычно связаны с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. Учитывая, что нами для исследования был отобран секционный материал, данных о контаминации ВПЧ мы не имели. По данным литературы из-за иммуносупрессивного эффекта употребления алкоголя у женщин высока частота предраковых изменений, связанных с ВПЧ, таких как плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени, диагностируемые по мазку Папаниколау, и цервикальная интраэпителиальная неоплазия при биопсии шейки матки. Рекомендации по скринингу женщин, злоупотребляющих алкоголем, отражают необходимость проявлять бдительность при раннем обнаружении и лечении этих поражений. Кроме того, в последнее время интерес был сосредоточен на использовании скрининга рака шейки матки, использовании методов тестирования на ВПЧ и вакцинации против ВПЧ у молодых женщин для предотвращения начальной инфекции и последующего развития рака шейки матки и других видов рака, связанных с ВПЧ. Факторы риска рака шейки матки включают половой акт в раннем возрасте, наличие нескольких половых партнеров,

курение табака, длительное использование оральных контрацептивов, низкий социально-экономический статус, иммуносупрессивную терапию и дефицит питательных микроэлементов [17]. С другой стороны, потребление алкоголя не могло иметь существенной прямой связи с риском патологии шейки матки. Заметным исключением была тяжелая дисплазия, при которой наблюдалась значительная линейная тенденция с увеличением частоты употребления алкоголя.

Пролиферативная активность ткани является важной характеристикой для прогноза ее трансформации. Ki-67 – это ядерный белок, связанный с пролиферацией клеток и транскрипцией рибосомной РНК. Он обнаруживается во всех активных фазах клеточного цикла, и увеличение доли Ki-67-положительных опухолевых клеток связано с ухудшением прогноза течения [18]. Статус Ki-67 может быть определен как независимый предиктор выживаемости без болезней, и присутствие повышенного количества положительных Ki-67 клеток может рассматриваться как предиктор для развития карциномы шейки матки [19].

Уровень Ki-67 прогрессивно увеличивается исследуемой группе. Так, процент клеток с положитель-

ным окрашиванием Ki67 увеличился с $13,28 \pm 6,13\%$ до $30,24 \pm 6,75\%$ $89,7\%$ в группе злоупотребления алкоголем. Уменьшилось количество активности. Можно говорить о «негерметичности» слизистых оболочек, возникающих в результате хронического воздействия алкоголя, также через ряд механизмов способствует травме шейки матки, серьезно осложнению, часто связанному с предшествующими процессами в шейке матки, что позволяет отнести их в группу риска злокачественной трансформации.

Выводы. У женщин, употребляющих алкоголь, наблюдается усиление пролиферативной активности цервикального эпителия, что проявляется увеличением относительного объема клеток с положительной экспрессией Ki67 с $13,28 \pm 6,13\%$ до $30,24 \pm 6,75\%$ $89,7\%$. Данный процесс имеет прямую связь с утолщением эпителиального слоя шейки матки у женщин злоупотребляющих алкоголем до $697,8 \pm 47,88 \times 10^{-6}$ м в то время, как аналогичный показатель в группе сравнения составил $527,23 \pm 44,37 \times 10^{-6}$ м.

Перспективы дальнейших исследований состоят в изучении влияния срока алкогольной зависимости и ее выраженности на состояние шейки матки.

Литература

1. Szabo G, Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. Alcohol Res. 2015;37(2):159-70.
2. Rehm J, Probst C, Shield KD, Shuper PA. Does alcohol use have a causal effect on HIV incidence and disease progression? A review of the literature and a modeling strategy for quantifying the effect. Popul Health Metr. 2017 Feb 10;15(1):4. DOI: 10.1186/s12963-017-0121-9
3. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
4. GBD. Risk Factors Collaborators: Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2015;2016(388):1659-724.
5. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386:2287-323.
6. Fritz K, Morojele N, Kalichman S. Alcohol: the forgotten drug in HIV/AIDS. Lancet. 2010;376:398-400.
7. Lunze K, Lioznov D, Cheng DM, Nikitin RV, Coleman SM, Bridgen C, et al. HIV Stigma and Unhealthy Alcohol Use Among People Living with HIV in Russia. AIDS Behav. 2017 Sep;21(9):2609-17. DOI: 10.1007/s10461-017-1820-8
8. Woolf-King SE, Maisto SA. Alcohol use and high-risk sexual behavior in sub-Saharan Africa: a narrative review. Arch Sex Behav. 2011;40(1):17-42.
9. Bello B, Moultrie H, Somji A, Chersich MF, Watts C, Delany-Moretwe S. Alcohol use and sexual risk behaviour among men and women in inner-city Johannesburg, South Africa. BMC Public Health. 2017 Jul 4;17(3):548. DOI: 10.1186/s12889-017-4350-4
10. Slama J, Adamcova K, Dusek L, Sosna O, Cibula D. Umbilication is a strong predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. J Low Genit Tract Dis. 2013 Jul;17(3):303-7. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31826f2532
11. Burke L. Comment on "umbilication is a strong predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia". J Low Genit Tract Dis. 2014 Jan;18(1):E25. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182a66351
12. Kanthiya K, Khunnarong J, Tangitgamol S, Puripat N, Tanvanich S. Expression of the p16 and Ki67 in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(7):3201-6.
13. Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM. Comprehensive morphological studies as an integral part of modern medical science. Literature review. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2019;2,2(151):20-3. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-20-23
14. Dabbs DJ, Thompson LDR. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications, Expert Consult: Online and Print, 4e 4th Edition, 2014. 960 p.
15. Myers JL, Well AD. Research Design and Statistical Analysis (2nd ed.). Lawrence Erlbaum. 2003. p. 508.
16. Thygesen LC, Mikkelsen P, Andersen TV, Tønnesen H, Juel K, Becker U, Grønbaek M. Cancer incidence among patients with alcohol use disorders – long-term follow-up. Alcohol Alcohol. 2009 Jul-Aug;44(4):387-91.
17. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer. 2011;128(4):927-35.
18. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol. 2000 Mar;182:311-22.
19. Lytvynenko M, Shkolnikov V, Bocharova T, Sychova L, Gargin V. Peculiarities of proliferative activity of cervical squamous cancer in HIV infection. Georgian Med News. 2017 Sep;270:10-5.

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ТКАНИНИ ЗА НАЯВНОСТІ АЛКОГОЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

Литвиненко М. В.

Резюме. Вживання алкоголю є одним з основних факторів ризику розвитку хвороб. Зловживання алкоголем пов'язано з ризиком пошкодження статевих органів у зв'язку з незахищеним сексом, множинними сексуальними партнерами. Ризик розвитку трансформації шийки матки у осіб, що зловживають алкоголем залишається дискусійним.

Метою нашої роботи було виявлення особливостей проліферативної активності цервікальної тканини при наявності алкогольної залежності. **Об'єкт і методи.** Нами досліджено 50 секційних випадків жінок померлих від хронічного алкоголізму. Вік жінок коливався від 24 до 46 років, в середньому 32,7 року. Шийку матки вивчали гістологічно, імуногістохімічно (з моноклональними антитілами до Ki-67), проводили морфометричне дослідження (визначали товщину епітеліального шару шийки матки). Оцінку експресії проводили з використанням полукількісної шкали.

Результати та висновки. У досліджуваній групі виявляється істотно збільшення питомої обсягу випадків з диспластичними змінами. Нами виявлена характерна для дисплазії легкого ступеня збережена анізоморфність і стратифікація поверхневого та проміжного шарів, вогнищева базально-клітинна гіперактивність з ростом ядерно-цитоплазматичного співвідношення, що є ознакою підвищеної проліферативної активності.

Встановлено, що у жінок, які зловживають алкоголем частіше зустрічається дисплазія шийки матки. Саме частіше випадки дисплазії шийки матки можуть бути однією з можливих причин збільшення товщини епітелію; товщина епітеліального шару шийки матки в цій групі потовщена до $697,8 \pm 47,88 \times 10^{-6}$ м (в групі порівняння $527,23 \pm 44,37 \times 10^{-6}$ м, $p=0,038$). Відзначається підвищення проліферативної активності (кількість клітин, що експресують Ki67) до $30,24 \pm 6,75\%$ в групі з алкоголізмом (в групі порівняння $13,28 \pm 6,13\%$ ($p=0,043$)). Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок $r=0,774$, $p<0,01$, між рівнем експресії Ki67 і товщиною епітеліального шару шийки матки. Дані результати свідчать про необхідність віднести жінок, що зловживають алкоголем в групу ризику розвитку неопластичної трансформації шийки матки.

Ключові слова: шийка матки, алкоголізм, епітелій, гістологія, проліферація, Ki67.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ НАЛИЧИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Литвиненко М. В.

Резюме. Употребление алкоголя является одним из основных факторов риска развития болезней. Злоупотребление алкоголем связано с риском повреждения половых органов в связи с незащищенным сексом, множественными сексуальными партнерами. Риск развития трансформации шейки матки у лиц злоупотребляющих алкоголем остается дискуссионным.

Целью нашей работы явилось выявление особенностей пролиферативной активности цервикальной ткани при наличии алкогольной зависимости. *Объект и методы.* Нами исследовано 50 секционных случаев женщин умерших от хронического алкоголизма. Возраст женщин колебался от 24 до 46 лет, в среднем 32,7 года. Шейку матки изучали гистологически, иммуногистохимически (с моноклональными антителами к Ki-67), проводили морфометрическое исследование (определяли толщину эпителиального слоя шейки матки). Оценку экспрессии проводили с использованием полуколичественной шкалы.

Результаты и выводы. В исследуемой группе выявляется существенно увеличение удельного объема случаев с диспластическими изменениями. Нами выявлена характерная для дисплазии легкой степени сохраненная анізоморфность и стратификация поверхностного и промежуточного слоев, очаговая базально-клеточная гиперактивность с ростом ядерно-цитоплазматического соотношения, что является признаком повышенной пролиферативной активности.

Установлено, что у женщин злоупотребляющих алкоголем чаще встречается дисплазия шейки матки. Именно более частые случаи дисплазии шейки матки могут быть одной из возможных причин увеличения толщины эпителия; толщина эпителиального слоя шейки матки в этой группе утолщена до $697,8 \pm 47,88 \times 10^{-6}$ м (в группе сравнения $527,23 \pm 44,37 \times 10^{-6}$ м, $p=0,038$). Отмечается повышение пролиферативной активности (количество клеток экспрессирующих Ki67) до $30,24 \pm 6,75\%$ в группе с алкоголизмом (в группе сравнения $13,28 \pm 6,13\%$ ($p=0,043$)). Установлена прямая сильная корреляционная связь $r=0,774$, $p<0,01$, между уровнем экспрессии Ki 67 и толщиной эпителиального слоя шейки матки. Данные результаты свидетельствуют о необходимости отнести женщин, злоупотребляющих алкоголем в группу риска развития неопластической трансформации шейки матки.

Ключевые слова: шейка матки, алкоголизм, эпителий, гистология, пролиферація, Ki67.

FEATURES OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF CERVICAL TISSUE IN THE PRESENCE OF ALCOHOL DEPENDENCE

Lytvynenko M. V.

Abstract. Alcohol consumption is one of the main risk factors for disease. Alcohol abuse is associated with the risk of genital injury due to unprotected sex, multiple sexual partners. The risk of cervical transformation in alcohol abusers remains is controversial.

The aim of our work was to identify the features of the proliferative activity of cervical tissue in the presence of alcohol dependence. *Object and methods.* We investigated 50 sectional cases of women who died from chronic alcoholism. The age of women ranged from 24 to 46 years, with an average of 32.7 years. The cervix was examined histologically, immunohistochemically (with monoclonal antibodies to Ki-67), a morphometric study was performed (the thickness of the epithelial layer of the cervix was determined). Expression was assessed using a semi-quantitative scale.

Results and conclusions. In the study group, a significant increase in the specific volume of cases with dysplastic changes was revealed. We revealed preserved anisomorphism and stratification of the surface and intermediate layers, characteristic of mild dysplasia, focal basal cell hyperactivity with an increase in the nuclear-cytoplasmic ratio, which is a sign of increased proliferative activity.

It was found that women who abuse alcohol more often have cervical dysplasia. Exactly the more frequent cases of cervical dysplasia that can be one of the possible reasons for the increase in the thickness of the epithelium; the thickness of the epithelial layer of the cervix in this group is thickened to $697.8 \pm 47.88 \times 10^{-6}$ m (in the comparison group $527.23 \pm 44.37 \times 10^{-6}$ m, $p=0.038$). There is an increase in proliferative activity (the number of cells expressing Ki67) to $30.24 \pm 6.75\%$ in the group with alcoholism (in the comparison group, $13.28 \pm 6.13\%$ ($p=0.043$)). A strong direct correlation was established between the Ki 67 expression level and the thickness of the epithelial layer of the cervix ($r=0.774$, $p<0.01$). These results indicate the need to include women who abuse alcohol in the risk group for developing neoplastic transformation of the cervix.

Key words: cervix, alcoholism, epithelium, histology, proliferation, Ki67.

Рецензент – проф. Старченко І. І.
Стаття надійшла 19.08.2020 року