

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**факультет медичний № 2
кафедра акушерства і гінекології № 3
не опорна
адреса вул. В. Кучера, 7**

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ З ДИСЦИПЛІНИ
«АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ»**

**За темою «Нейроендокринна регуляція функції жіночої репродуктивної
системи.»**

за спеціальністю 222 «МЕДИЦИНА»

**за навчальним планом підготовки фахівців другого (МАГІСТЕРСЬКОГО)
рівня галузі знань 22 «Охорона здоров'я» у вищих навчальних закладах
IV рівня акредитації**

**ДЛЯ СТУДЕНТІВ VI КУРСУ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ №2
ТА ФАКУЛЬТЕТУ ПІДГОТОВКИ ІНОЗЕМНИХ ГРОМАДЯН**

Затверджено

**На методичній нараді кафедри
акушерства і гінекології №3
протокол № 1 від 30.08.2023 р.**

**Завідувач кафедри
акушерства і гінекології №3,
д.мед.н., професор **Бенюк В.О.****

КИЇВ 2023-2024

УДК 618 (072)

Методична вказівка для студентів VI курсу медичного факультету №2 та факультету підготовки іноземних громадян з акушерства та гінекології

Авторський колектив:

Професор, д.мед.н., завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3 Бенюк В.О.

Професор, д.мед.н. Диндар О.А.

Професор, д.мед.н. Іванюта С.О.

Професор, д.мед.н. Гінзбург В.Г.

Професор, д.мед.н. Гончаренко В.М.

Доцент, к.мед.н. Усевич І.А.

Доцент, к.мед.н. Бенюк С.В.

Доцент, к.мед.н. Друпн Ю.Г.

Доцент, к.мед.н. Ковалюк Т.В.

Доцент, к.мед.н. Ластовецька Л.Д.

Доцент, к.мед.н. Майданник І.В.

Доцент, к.мед.н. Никонюк Т.Р.

Доцент, к.мед.н. Гичка Н.М.

Доцент, д.мед.н. Манжула Л.В.

Доцент, к.мед.н. Вигівська Л.М.

Асистент, к.мед.н. Курочка В.В.

Асистент, к.мед.н. Олешко В.Ф.

Асистент, к.мед.н. Щерба О.А.

Асистент Чеботарьова А.С.

Асистент, к.мед.н. Бала О.О.

Асистент Фурса-Совгіра Т.М.

Обговорено і затверджено на методичній нараді кафедри акушерства і гінекології №3

Протокол № 1 від 30.08.2023 року

Обговорено і затверджено на методичній нараді кафедри акушерства і гінекології №3

Протокол № __ від __.__.20__ року

Обговорено і затверджено на методичній нараді кафедри акушерства і гінекології №3

Протокол № __ від __.__.20__ року

Тема. Нейроендокринна регуляція функції жіночої репродуктивної системи

I. Науково-методичне обґрунтування теми

Гормональна і репродуктивна функція жіночого організму контролюється складною за організацією нейроендокринною системою, до складу якої входить гіпоталамус, гіпофіз, периферійні залози внутрішньої секреції. Нейроендокринна система належить до категорії функціональних суперсистем, яка діє за принципами зворотної аферентації. В основу роботи закладений ієрархічний принцип організації: гіпоталамус через рилізінг-гормони регулює секрецію тропних гормонів гіпофіза, а через них — периферійні ендокринні залози (яєчники, щитоподібну залозу, надниркові залози). Порушення у цій системі при нейроендокринних синдромах призводить до складної патології, яка, у свою чергу, веде до суттєвих змін не лише в жіночій статевій сфері, а й у всьому організмі в цілому.

II. Навчально-виховні цілі

Для формування знань студент повинен *знати*:

1. визначення поняття “менструальний цикл”;
2. етапи становлення репродуктивної системи;
3. основні ознаки нормального менструального циклу;
4. основні ланки регуляції менструального циклу;
5. роль кори головного мозку в регуляції менструального циклу;
6. роль біогенних амінів та ендогенних опіоїдних пептидів в регуляції;
7. роль гіпоталамусу в регуляції менструального циклу;
8. релізінг-гормони, які виділяє гіпоталамус;
9. роль гіпофізу в регуляції менструального циклу;
10. біологічну роль фолікулостимулюючого гормону;
11. біологічну роль лютеїнізуючого гормону;
12. біологічну роль пролактину;
13. роль яєчників в регуляції менструального циклу;
14. фізіологічні властивості естрогенів;
15. фізіологічні властивості гестагенів;
16. фізіологічні властивості андрогенів;
17. фізіологічні властивості релаксину;
18. стадії росту фолікулу;
19. яєчниковий цикл;
20. фактори росту, які приймають участь в менструальному циклі;
21. роль органів та тканин-мішеней в регуляції менструального циклу;
22. матковий цикл

У результаті проведення заняття студент повинен *уміти*:

1. збирати анамнез у пацієнтки гінекологічного відділення;
2. провести та вміти інтерпретувати результати загального та спеціального методів гінекологічного обстеження.

III. Вихідні і базові знання

1. Нормальна анатомія - анатомія жіночих статевих органів, анатомія залоз внутрішньої секреції жінки;
2. Нормальна фізіологія - показники функціональної повноцінності жіночих статевих органів і систем жіночого організму, які приймають участь у регуляції нормального менструального циклу;
3. Патологічна фізіологія - загальні зміни, що відбуваються в органах і тканинах при порушеннях регуляції менструального циклу;
4. Сімейна медицина - фізіологічний перебіг та гормональну регуляцію менструального циклу, зміни в яєчниках та слизовій оболонці матки в залежності від фази менструального циклу.

IV. Зміст навчального матеріалу

Репродуктивна система жіночого організму виконує безліч функцій, найбільш важливою з яких є продовження біологічного виду. На відміну від інших систем в організмі, основна роль яких полягає в підтримці гомеостазу, оптимальної функціональної активності репродуктивна система досягає у 16 – 18 років, коли організм жінки готовий до зачаття, виношуванню та вигодовуванню дитини. Особливістю репродуктивної системи також є поступове згасання її функціональної активності в залежності від віку жінки – після 45 років згасає генеративна функція, після 50 років – менструальна, далі – гормональна функція.

Період статевого дозрівання триває близько 10 років, від 7-8 до 17-18 років. Протягом цього часу формуються вторинні статеві ознаки, закінчується фізичний розвиток жіночого організму, дозрівання репродуктивної системи. Організм дівчинки перетворюється в організм зрілої жінки, здатний на відтворення як із психологічної, так і з психологічної точки зору (здатність до зачаття, виношування плода в матці, догляду за дитиною і її вихованням).

Особливу роль у цьому відіграє формування становлення менструальної функції та її нейрогуморальна регуляція. Порушення менструальної функції приводить до тяжких наслідків у функціонуванні репродуктивної системи. Враховуючи, що на менструальний цикл впливають різні екзо- і ендогенні фактори, вивченню становлення та регуляції менструального циклу надається велика увага.

Менструальним циклом називаються циклічні зміни в організмі жінки, особливо в її статевих органах, які обумовлюють настання вагітності.

Тривалість менструального циклу розраховується від першого дня попередньої менструації до першого дня послідувочої. Тривалість його частіше складає 28 днів, рідше – від 21 до 35 днів. Тривалість менструації коливається від 3 до 7 днів. Менструальна кров не згортається, темна, зі слизом, її кількість під час однієї менструації складає в середньому 50-150 мл. Під час менструації можуть

бути ниючі болі внизу живота або в попереку, але працездатність жінки не повинна бути порушена.

Основна ознака повноцінного менструального циклу – його двофазність, тобто наявність двох фаз: I – фолікулінової та II – лютеїнової, без чого неможливе настання вагітності.

Перша менструація (menarche) відбувається в нормі у 12-14 років, а потім менструації повинні бути регулярними весь час у фертильному віці (зникають тільки під час вагітності і годування дитини).

Регуляція менструального циклу

Репродуктивна система збудована за ієрархічним принципом і складається з п'яти рівнів регуляції: екстрагіпоталамічного, гіпоталамусу, гіпофізу, яєчників та органів і тканини-мішеней, які працюють за ієрархічним принципом.

I. КОРА ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Кора головного мозку чинить регулюючий і коригуючий вплив на процеси, пов'язані з розвитком менструальної функції. Через кору головного мозку зовнішнє середовище впливає на розташовані нижче відділи нервової системи, що беруть участь у регуляції менструального циклу. Різноманітні психогенні фактори можуть призводити до значних змін в діяльності органів жіночої статеві системи та бути причиною порушень менструального циклу.

У корі головного мозку ще не визначено точної локалізації центрів, що регулюють менструальну функцію. Припускають, що імпульси із зовнішнього середовища та інтерорецепторів через систему передавачів нейротрансмітерів надходять у нейросекреторні ядра гіпоталамуса і стимулюють там секрецію ліберинів.

Виділено і синтезовано класичні синаптичні нейротрансмітери: біогенні аміни – катехоламіни (*допамін, норадреналін, серотонін, індол*) і клас ендогенних опіоїдних пептидів (*ендорфіни та енкефаліни*).

Інактивація катехоламінів відбувається під впливом моноамінооксидази. Вивільнення катехоламінів здійснюється під впливом простагландинів. Так, простагландин E (мізопропрост) гальмує вивільнення норадреналіну, а простагландин F (мефіпристон), навпаки – стимулює.

Допамін – попередник норадреналіну – підтримує цирхоральний ритм секреції гонадотропного рилізінг-гормону (ГнРГ); низький його рівень посилює секрецію пролактину, а високий – пригнічує. Тому препарати бромокриптину, норпролаку та каберголіну, що є агоністами дофаміну, використовують для зниження рівня пролактину. Допамін впливає на секрецію гормону росту та виділення окситоцину і вазопресину із задньої долі гіпофіза.

Норадреналін та адреналін – посилюють секрецію гіпоталамусом ГнРГ, тиреоліберину, а також тиреотропного (ТТГ), лютеїнізуючого (ЛГ), соматотропного (СТГ) гормонів, гальмують секрецію адренкортикотропного гормона (АКТГ), окситоцину, антидіуретичного гормона, блокують виділення

кортиколиберину, пролактину. При низькому рівні норадреналіну в гіпоталамусі гальмується передовуляторне підвищення концентрації лютропіну та затримується овуляція.

Серотонін – стимулює вивільнення з гіпофіза пролактину, СТГ, гонадотропних гормонів і кортиколиберину, гальмує цирхоральну секрецію ГнРГ.

Ендогенні опіоїдні пептиди (ендорфіни, енкефаліни та ін.) знаходяться в усіх відділах центральної та периферичної нервової системи (зокрема в гіпофізі та гіпоталамусі), наднирниках, органах ШКТ, плаценті, амніотичній рідині, тканині яєчників, спермі. Найбільше їх міститься в лютеїнових клітинах та жовтому тілі. У фолікулярній рідині рівень опіоїдів у 30 разів вищий, ніж у плазмі крові. Ендогенні опіоїдні пептиди посилюють виділення СТГ, пролактину, знижуючи рівень допаміну; гальмують секрецію ТТГ, ЛГ, АКТГ та меланостимулюючого гормону.

Морфін ендогенний та опіоїдні пептиди блокують овуляторний викид ЛГ і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Як інгібітори тонічної секреції ЛГ, вони регулюють амплітуду та частоту його виділення.

Опіоїди відіграють певну роль у зменшенні секреції гонадотропнів при гострому та хронічному стресі.

На теперішній час встановлено, що в структурах головного мозку синтезуються стероїди, а саме дегідроепіандростендіон (ДГЕА) та ДГЕА-С, та їх попередники – 17-ОНП, прегненолон. Крім того виявлені ферментри системи – ароматази, які ідентичні аналогічним і яєчниках та наднирниках. Ці дані вказують на можливість автономного синтезу статевих стероїдів без участі гонадотропнів. Для цих стероїдів був запропонований термін “нейростероїди”. Їх синтез відбувається в гліальних клітинах ЦНС. Нейростероїди відповідають за передачу нервового імпульсу, контролюють поведінкові реакції, сон, пам'ять. Синтез нейростероїдів в структурах мозку можна вважати захисною реакцією в період інволютивних процесів репродуктивної системи.

Порушення репродуктивної функції жінки реалізуються через зміни синтезу нейротрансмітерів у нейронах мозку з подальшими змінами в гіпоталамусі.

II. ГІПОТАЛАМУС

Гіпоталамус – це нейронний апарат, пов'язаний з корою головного мозку, емоційно-поведінковою (лімбічною) та ендокринними системами.

Під контролем гіпоталамуса перебувають гіпофіз і регуляція ендокринних залоз: гонад, щитоподібної залози, наднирників. Гіпоталамус являє собою скупчення нервових клітин із нейросекреторною активністю і є місцем синтезу гонадотропін рилізінг-гормонів (ГнРГ).

ГнРГ – це пептид з періодом життя не більше 2- 4 хвилин. Частота і амплітуда вивільнення змінюється циклічно, забезпечуючи секрецію гонадотропних гормонів відповідно до фази менструального циклу. Місцем синтезу ГнРГ є аркуатні ядра медіобазального гіпоталамусу.

Секреція ГнРГ генетично запрограмована й відбувається в певному пульсуючому ритмі, приблизно один раз на годину. Звідси й назва цього ритму – цирхоральний (часовий). ГнРГ відіграє пермісивну (пускову) роль у

функціонуванні репродуктивної системи. Через портальну кровоносну систему, що поєднує гіпоталамус і гіпофіз, ГнРГ надходить у гіпофіз. Особливістю цієї кровоносної системи є можливість руху крові в обидва боки (як до гіпоталамуса, так і до гіпофіза), що є важливим для здійснення механізмів зворотного зв'язку (ультракороткого та короткого). Під впливом ГнРГ у гіпофізі відбуваються синтез і виділення гонадотропних гормонів.

Нейрогормони гіпоталамуса, що стимулюють продукцію тропних гормонів гіпофіза, називають ліберинами, або рилізінг-факторами (низькомолекулярні білкові сполуки), а ті, що гальмують виділення тропних гормонів гіпофіза, – статинами.

Гіпоталамус продукує сім рилізінг-факторів:

- соматотропний (соматоліберин);
- адренкортикотропний (кортиколіберин);
- тиреотропний (тиреоліберин);
- меланостимулюючий (меланоліберин);
- фолікулостимулюючий (фоліберин);
- лютеїнізуючий (люліберин);
- пролактин рилізінг-фактор (пролактоліберин).

Три останні рилізінг-фактори мають пряме відношення до регуляції менструальної функції. За їх участі в аденогіпофізі відбувається вивільнення трьох відповідних гормонів, яких називають гонадотропінами.

У даний час виділено лише три фактори, що пригнічують вивільнення в аденогіпофізі тропних гормонів (статинів):

- соматотропінгібуючий – соматостатин;
- пролактинінгібуючий – пролактостатин;
- меланінгібуючий – меланостатин.

Із них безпосереднє відношення до регуляції менструальної функції має пролактостатин.

Таким чином, цирхоральна секреція ГнРГ запускає гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему, проте її функцію не можна вважати автономною. Вона регулюється як нейропептидами ЦНС, так і яєчковими стероїдами за механізмом зворотного зв'язку. У відповідь на підвищення овуляторного піку естрадіолу підвищується синтез та виділення ГнРГ, під впливом якого збільшується секреція ЛГ та ФСГ аденогіпофізом. Прогестерон має як інгібуючий, так і стимулюючий ефект на продукцію гонадотропнів, проте обидва ефекти відбуваються за принципом зворотнього зв'язку як на рівні гіпоталамусу так і на рівні гіпофізу.

Клітини супраоптичного та паравентрикулярного ядер передньої частини гіпоталамуса синтезують прогормони окситоцину та вазопресину, які далі надходять у гіпофіз і там накопичуються.

III. ГІПОФІЗ

Гіпофіз – місце синтезу й виділення всіх тропних гормонів, що безпосередньо регулюють функцію периферичних ендокринних залоз. Він має три долі.

У передній долі гіпофіза (аденогіпофізі) синтезуються сім гормонів (чотири тропних і три гонадотропних):

- СТГ – впливає на ріст тіла;
- ТТГ – діє на функцію щитоподібної залози;
- АКТГ – впливає на функцію надниркових залоз;
- ліпотропний, або ліпотропін;
- фолітропін, або ФСГ;
- лютропін, або ЛГ;
- лактотропний, або пролактин.

Секреція ЛГ та ФСГ контролюється:

- ГнРГ, який через порталну систему потрапляє з нейросекреторних клітин гіпоталамусу в аденогіпофіз та стимулює секрецію ЛГ та ФСГ;
- Яєчниковими статевими стероїдами (естрогени, гестогени) по принципу негативного або позитивного зворотного зв'язку;
- Інгібіном (А та В). Інгібін В секретується в яєчниках та сумісно з естрадіолом пригнічує секрецію ФСГ в другій половині I фази циклу (після вибору і росту доміантного фолікулу). З віком, по мірі зменшення числа фолікулів, знижується продукція інгібіну В, що призводить до прогресивного зростання рівня ФСГ).

ЛГ та ФСГ зумовлюють перший етап синтезу стероїдів в яєчниках шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами клітинної мембрани стероїдопродукуючих тканин яєчників. Ефективність гормональної регуляції визначається як кількістю активного гормону, так і рівнем вмісту рецепторів в клітині-мішені.

Біологічна роль ФСГ:

- зростання фолікулів в яєчниках;
- проліферація клітин гранульози в фолікулах;
- синтез ароматаз, що метаболізують андрогени в естрогени;
- синтез рецепторів ЛГ та ФСГ на клітинах гранульози фолікулу;
- стимуляція секреції активіну, інгібіну, інсуліноподібного фактору росту (ІФР);
- продукція естрадіолу.

Біологічна роль ЛГ:

- синтез андрогенів в клітинах тека фолікулів;
- синтез естрадіолу в доміантному фолікулі;
- приймає участь в процесі овуляції сумісно з ФСГ;
- лютеїнізація клітин гранульози преовуляторного фолікулу;

- синтез прогестерону в лютеїнізованих клітинах гранульози та місцева активація реакції деструкції базальної мембрани фолікулу;
- синтез статевих стероїдів в жовтому тілі яєчника.

Пролактин синтезується клітинами аденогіпофіза (лактотрофами), період його напіврозпаду становить 15-20 хв. За хімічними і біологічними властивостями пролактин близький до гормону росту і плацентарного лактогену. Він стимулює ріст молочних залоз, контролює лактацію, має різноманітні метаболічні ефекти, зокрема зумовлює розвиток ожиріння й артеріальної гіпертензії. Рівень пролактину в нормі становить 254-332 мМО/л. Допамін гальмує синтез пролактину, а тиреоліберин, навпаки, стимулює його секрецію лактотрофами гіпофіза.

Пролактин знаходиться під безпосереднім контролем гіпоталамусу і не регулюється за принципом прямого чи зворотного зв'язку.

Біологічна роль пролактину в менструальному циклі:

- підтримує функцію жовтого тіла, синтез прогестерону;
- знижує мінеральну щільність кісток подавляючи стероїдогенез в яєчниках;
- підвищує активність клітин підшлункової залози призводячи до інсулінорезистентності, наслідком якої є метаболічні порушення.

У середній долі гіпофізу синтезується меланостимулюючий гормон (меланотропін).

Задня доля гіпофізу (нейрогіпофіз) не є ендокринною залозою, однак у ній накопичуються окситоцин та вазопресин, що синтезуються в гіпоталамусі, а далі через гіпофізарну ніжку проникають у нейрогіпофіз.

Вазопресин – антидіуретичний гормон, що викликає спазм артеріальних судин. Його біологічна роль пов'язана з водно-сольовим балансом в організмі та регуляцією транспорту води і солей через клітинні мембрани.

Окситоцин стимулює скорочення гладеньких м'язів матки і секрецію молока при лактації, оскільки впливає на виділення пролактину.

Функції гонадотропних гормонів

Таким чином, синтез гонадотропінів контролюється гіпоталамічним ГнРГ і периферичними оваріальними стероїдами за механізмом зворотного зв'язку.

IV. ЯЄЧНИК

Яєчники виконують генеративну та гормональну функцію. Основним утворенням, яке реалізує виконання цих функцій є фолікулярний апарат. В яєчниках жінки репродуктивного віку розрізняють фолікули на різних стадіях розвитку: примордіальні (зародкові), преантральні (первинні, вторинні), астральні (третичні), преовуляторні.

Яєчники синтезують чотири типи гормонів: естрогени, гестагени, андрогени, релаксин.

Естрогени (грецьк. oestros – жага, бажання) мають три класичні фракції: естрадіол, естрон, естріол. Естрогени головним чином виділяються клітинами гранульозного (зернистого) шару фолікула, корою надниркових залоз, а також синтезуються екстрагонадно – в підшкірно-жировій клітковині, м'язах. У печінці відбувається інактивація естрогенів, після чого вони виділяються нирками із сечею. Максимальна секреція естрогенів спостерігається в передовуляторний період і в середині лютеїнової фази (у нормі рівень естрадіолу у фолікулінову фазу максимально становить 1,2-2,2 нмоль/л, у лютеїнову – до 0,8 нмоль/л).

Фізіологічні властивості естрогенів:

- зумовлюють розвиток вторинних статевих ознак у вигляді типового для жінок розподілу підшкірно-жирового шару, характерної форми тазау, збільшення молочних залоз, росту волосся на лобку і в підпахвинних ділянках;
- стимулюють розвиток статевих органів, особливо матки;
- при високому рівні естрогенів спостерігається гальмування секреції ФСГ в гіпофізі, а при низькому, навпаки – стимуляція;
- сприяють росту та розвитку фолікулів у яєчнику;
- викликають проліферацію ендометрію, стимулюють його регенерацію після менструації, прискорюють гіпертрофію і гіперплазію міометрію під час вагітності, покращують матково-плацентарний кровообіг, сенсibiliзують міометрій до лікарських засобів, що викликають скорочення матки;
- посилюють перистальтику маткових труб у період овуляції і міграції заплідненої яйцеклітини;
- стимулюють вуглеводний обмін (синтез в циклі Кребса АДФ, АТФ та актоміозину), сприяють накопиченню глікогену у вагінальному епітелії (середовище для паличок Дедерлейна);
- посилюють етерифікацію холестерину (стимулюють ліпогенез і гальмують ліполіз);
- впливають на терморегуляцію, викликаючи зниження температури тіла, зокрема базальної (у прямій кишці);
- беруть участь у водно-сольовому обміні (зумовлюють затримку натрію та води в організмі);
- регулюють обмін кальцію в трубчастих кістках;
- пригнічують кістково-мозкове кровотворення (еритро- та тромбоцитопоез);
- діють на органи-мішені тільки в присутності фолієвої кислот.

Гестагени (грецьк. gesto – виношувати, бути вагітною) сприяють нормальному розвитку вагітності, відіграють значну роль у циклічних змінах ендометрія. Місцем утворення гестагенів в організмі жінки є жовте тіло і клітини зернистого шару фолікулів у яєчниках. У невеликій кількості ці гормони синтезуються в корі надниркових залоз. Дія гестагенів на органи-мішені відбувається тільки в присутності естрогенів. Прогестерон є основним гестагенним

гормоном. У нормі його рівень у фолікулінову фазу становить 0,1-6,4 нмоль/л, у лютеїнову – 10-40 нмоль/л.

Фізіологічні властивості гестагенів:

- у високих дозах блокують виділення ФСГ і ЛГ, у низьких – стимулюють виділення гонадотропінів;
- забезпечують збереження життєдіяльності заплідненої яйцеклітини;
- пригнічують збудливість і скоротливу здатність міометрія, збільшують його розтяжність і пластичність;
- пригнічують проліферативні зміни у функціональному шарі ендометрія та в інших органах-мішенях, зумовлюючи у них явища секреції;
- мають Na-діуретичний ефект (на противагу естрогенам);
- сприяють підготовці молочних залоз до лактації, діючи на альвеолярний апарат молочних ходів;
- сприяють засвоєнню організмом речовин, зокрема білків (анаболічний ефект), водночас різко знижують нирковий поріг до амінокислот;
- зумовлюють підвищення базальної температури тіла за рахунок зниження порогу чутливості центра терморегуляції;
- знижують тонус венозних клапанів.

Андрогени (грецьк. andros – чоловік) – чоловічі статеві гормони, які в надлишковій кількості викликають у жінки появу ознак маскулізації. Основне джерело їх утворення в жіночому організмі – кора наднирників (дегідроепіандростерон та його сульфат). Невелику кількість андрогенів виділяють інтерстиціальні клітини і тека-клітини фолікулів (тестостерон). У нормі рівень основного андрогенного гормона тестостерону становить 1,6-1,9 нмоль/л.

Фізіологічні властивості андрогенів:

- затримують в організмі азот, натрій, хлор;
- прискорюють ріст кісток;
- впливають на гемопоез, збільшуючи кількість еритроцитів і гемоглобіну;
- сприяють росту волосся в аксиллярних впадинах і на лобку, а також розвитку клітора та великих статевих губ;
- мають анаболічні властивості;
- знижують поріг чутливості в центрі задоволення (формують оргазм);
- надлишок андрогенів блокує виділення гонадотропних гормонів, що викликає ановуляцію.

Релаксин – білковий гормон, що здебільшого синтезується у жовтому тілі яєчника, а також у плаценті та в ендометрії матки при вагітності. Концентрація релаксину значно підвищується зі збільшенням терміну гестації і різко знижується після пологів. Антагоністом релаксину є прогестерон, тому лікування післяпологових симфізитів прогестероном патогенетично обумовлене. Він

міститься в таких амінокислотах, як аспарагінова, глутамінова, цистеїнова; гліцині, тирозині, валіні, аланіні.

Фізіологічні властивості релаксину:

- укорочення та згладжування шийки матки;
- розпушення крижово-куприкового та лонного зчленувань;
- розкриття цервікального каналу в пологах.

Фолікулогенез в організмі жінки починається з 12 тижня антенатального розвитку. До моменту народження їх кількість налічує приблизно 2 млн, а до періоду пубертатну – 500 тис. Основна маса фолікулів піддаються атрезії.

Стадії росту фолікула

❖ ФСГ - незалежне зростання фолікулу:

1. Примордіальні фолікули характеризуються наявністю одного шару плоских прегранулбозних клітин та невеликим ооцитом. Тека-клітини відсутні.

Зростання фолікулу на даному етапі продовжується 3 - 4 місяці до утворення фолікулу діаметром 0,1 – 0,4 мм. Даний етап росту є негормонально-залежним і регулюється ЕФР.

Епідермальний фактор росту (ЕФР) – найбільш сильний фактор стимуляції клітинної проліферації. В певній кількості знаходить в клітинах гранульози. В естроген-залежних тканинах спричинює онкогенний ефект (ендометрій, молочна залоза).

❖ ФСГ – залежне зростання фолікулу на рівні концентрацій нижче порогового значення

2. Первинні преантральні фолікули мають один шар клітин гранульози та первинний ооцит. На цій стадії розвитку між ооцитом і фолікулярними клітинами з'являється прозора оболонка (*zona pellucid*) та починає формуватися сполучнотканинна оболонка (*teca*).
3. Вторинні преантральні фолікули характеризуються наявністю двох і більше (до 8) шарів клітин гранульози та повністю сформованим шаром клітин теки, яка в свою чергу диференціюється на два шари – внутрішній та зовнішній.

Зростання фолікулу на даному етапі продовжується 65 – 70 доб до утворення фолікулу діаметром 0,4 – 2 мм. Даний етап росту є регулюється ЕФР на тлі концентрації ФСГ, що не перевищують порогове значення.

❖ ФСГ – залежне зростання

4. Антральні фолікули мають в центра порожнину, яка заповнена рідиною, їх діаметр до моменту початку менструального циклу складає приблизно 3 мм. Вони мають тенденцію до швидкого росту в ранній фолікулярній фазі.
5. Преовуляторний фолікул – до 18-20 мм в діаметрі, має багато шарів клітин гранульози, ооцит розташовується на одній зі сторін порожнини фолікулу. Після овуляції на місці розташування фолікулу утворюється жовте тіло, а також білі тіла, що лишилися після минулих овуляцій.

Абсолютно ФСГ - залежна стадія росту фолікулу 25 – 26 дня менструального циклу, які вступають в подальший рост досягаючи 5 – 10 мм на 1 – 4 день менструального циклу. З них формується домінуючий фолікул діаметром 14 – 20 мм, який овулює на тлі піку ЛГ.

Яєчниковий цикл

1. Гонадотропінзалежне зростання оваріальних фолікулів починається зі збільшення рівня ФСГ в кінці попереднього менструального циклу. Підвищення синтезу та виділення ФСГ гіпофізом відбувається за принципом негативного зворотного зв'язку у відповідь на зниження рівня естрадіолу, прогестерону та *інгібіну В* при регресі жовтого тіла попереднього менструального циклу;
2. Підвищення рівня ФСГ в кінці лютеїнової фази стимулює зростання антральних фолікулів з 1 – 3 до 5 – 6 мм в діаметрі в ранній фолікулярній фазі менструального циклу;
Кількість антральних фолікулів, які вступають в ріст, залежить від віку жінки та стану яєчників (запальні захворювання, оперативні втручання). Їх кількість становить від 30 – 35 (норма) до 2 – 3 (недостатність яєчників).
3. Зі зростанням фолікулу різко зменшується синтез *ЕФР* клітинами гранульози, які блокують вироблення *інгібіну В* та підвищують чутливість клітин гранульози до ФСГ. В той же час підвищується синтез *ППФР 1* та *ППФР 2*. Їх роль в розвитку фолікулу полягає в стимуляції поділу клітин гранульози, їх диференційованні та сенсibiliзації до дії естрадіолу та ФСГ;
Особливе значення має базальний рівень ФСГ на 2 – 3 день менструального циклу. Цей показник відображає рівень ФСГ в крові, необхідний для формування пулу астральних фолікулів, та здатність клітин гранульози синтезувати інгібін В та естрадіол.
4. В ранній фолікулярній фазі (до 5 дня менструального циклу) ФСГ, *ППФР 1* та *ППФР 2* впливаючи на фолікул стимулюють проліферацію та диференційовання клітин гранульози та синтез в них рецепторів до ЛГ, активацію ароматаз та продукцію інгібіну. ЛГ в ранній фолікулярній фазі впливає на синтез андрогенів в тека-клітинах та має мало рецепторів на клітинах гранульози;
В цій фазі змінюється вміст внутрішньофолікулярних факторів росту (з ЕФР-залежного на ППФР-залежне).

5. Максимальне значення рівень ФСГ досягає до 5 дня менструального циклу, після чого на 6 - 7 день менструального циклу відбувається поступове знижується до моменту одночасного підвищення разом з ЛГ в моменті овуляторного піку. Селекція доміантного фолікулу відбувається в періоді росту пулу астральних фолікулів близько 5 дня менструального циклу при розмірі фолікулів 5 – 10 мм. Доміантним стає фолікул з найбільшим діаметром, найбільшим числом клітин гранульози та рецепторів до ФСГ, що дозволяє синтезувати найбільшу кількість інгібіну та естрадіолу. Процес “відбору” фолікулу називається **девіація**, а фолікул – **доміантним**.
6. Доміантний фолікул зберігає властивість до подальшого росту та синтезу естрадіолу на тлі різко зниженої концентрації ФСГ за рахунок автономної регуляції цих процесів.
Доміантний фолікул найбільш активно росте з 11 по 14 день менструального циклу. Його діаметр сягає 20 мм, а об’єм фолікулярної рідини збільшується майже в 100 разів.
*Механізм процесу девіації складається з переходу з ФСГ-залежного на ЛГ – та ФСГ – залежний рост доміантного фолікулу за рахунок збільшення концентрації естрадіолу та ІПФР, синтез яких в клітинах гранульози активується під впливом рогмону росту та гонадотропінів. Важлива роль в рості доміантного фолікулу відводиться СЕФР, який сприяє збереженню підвищених концентрацій ФСГ в фолікулярній рідині доміантного фолікулу не зважаючи на зниження концентрації в плазмі крові.
Високий рівень естрадіолу в фолікулярній рідині доміантного фолікулу забезпечується високим рівнем ІПФР – 1.*
7. В основній когорті фолікулів, у яких синтез естрадіолу залишається ФСГ-залежним, зниження плазмових показників ФСГ призводить до атрезії, механізм якої пов’язаний з апоптозом. Зниження рівня ФСГ відбувається також під впливом зростання концентрації естрадіолу та інгібіну, які продукує доміантний фолікул.
Склад фолікулярної рідини доміантного та атретичних фолікулів різний. Доміантний фолікул характеризується високою концентрацією естрадіолу, в той час як у фолікулів, які підверглись атрезії в фолікулярній рідині міститься велика кількість андрогенів
8. В фолікулярній рідині преовуляторного фолікулу збільшується вміст естрадіолу, ФСГ, протеолітичних ферментів, простагландинів, окситоцину, релаксину. Процес овуляції відбувається при досягненні максимального рівня естрадіолу яких за принципом позитивного зворотнього зв’язку стимулює овуляторний викид ЛГ та ФСГ гіпофізом. Овуляція відбувається через 24 – 36 годин після піку ЛГ.
9. Процес розриву базальної мембрани фолікулу відбувається на 14 – 16 день менструального циклу під впливом ферментів та біологічно активних речовин, які продукуються в лютеїнізованих клітинах гранульози: протеолітичні ферменти, плазмін, гістамін, колагенази, простагландинів $F_{2\alpha}$ F_{E2} , окситоцин та релаксин.

Важлива роль в цьому процесі відводиться прогестерону, який синтезується в лютеїнізованих клітинах преовуляторного фолікулу під впливом піку ЛГ.

10. Після овуляції клітини гранульози піддаються подальшій лютеїнізації, в порожнину фолікулу врастають капіляри що призводить до утворення жовтого тіла, яке секретує прогестерон та в меншій мірі естрадіол та інгібін. “Розквіт жовтого тіла” відповідає завершенню його структурного формування яке спавпадає з 7 днем після овуляції (21 день менструального циклу). Сумісна дія естрадіолу та прогестерону сприяє преімплантаційній підготовці ендометрію.

Якщо вагітність не настала: підвищення концентрації прогестерону за принципом негативного зворотного зв'язку поступово зменшує концентрацію ЛГ, що призводить до регресу жовтого тіла. Таким чином жовте тіло функціонує приблизно 14 днів. На його місці протягом 1 – 2 міс утворюється біле тіло, яке представляє собою гіалінове утворення.

Якщо вагітність настала: існування жовтого тіла та секреція прогестерону підтримується хоріальним гонадотропіном.

Фактори росту, які приймають участь в менструальному циклі

1. Інсуліноподібні фактори росту (ІПФР) 1-го і 2-го типів синтезуються під впливом СТГ у клітинах печінки та гранульози. Їх рівень у сироватці крові залишається постійним протягом усього МЦ, а у фолікулярній рідині – підвищується до моменту овуляції. Найвища їх концентрація виявлена в домінантному фолікулі. У зрілому фолікулі ІПФР-1 збільшує індуковане ЛГ утворення прогестерону в гранульозних клітинах. Після овуляції ІПФР-1 утворюється в лютеїнізованих гранульозних клітинах і діє як аутокринний регулятор, що підсилює індуковану ЛГ проліферацію гранульозних клітин. ІПФР потенціюють дію гонадотропінів, мають виражений мітогенний ефект. ІПФР-1 бере участь у синтезі естрадіолу. У клітинах гранульози ІПФР-1 підсилює стимулюючий вплив ФСГ на мітоз, активність ароматаз і утворення інгібіну.

2. Епідермальний фактор росту – найбільш сильний стимулятор клітинної проліферації, що гальмує синтез стероїдів у яєчниках. Зменшення його продукції клітинами гранульози наприкінці лютеїнової фази блокує вироблення інгібіну та різко знижує чутливість клітин гранульози до ФСГ. Епідермальний фактор росту зумовлює онкогенний ефект в естрогензалежних тканинах.

3. Судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР) має сильний мітогенний ефект на клітини ендотелію, підвищує проникність судин, бере участь в ангиогенезі. Найбільша його експресія спостерігається при ендометріозі та пухлинах яєчників.

4. Інгібін – медіатор аутокринної та паракринної секреції, синтезується клітинами гранульози.

Властивості інгібіну:

- пригнічує секрецію ФСГ у гіпофізі;
- посилює синтез андрогенів, індукований ЛГ.

5. Активін - продукується клітинами гранульози фолікула та гіпофізом; стимулює виділення ФСГ у гіпофізі, посилює зв'язування цього гормону з клітинами гранульози.

6. Гістамін – тканинний гормон, активатор лютеїнізуючого рилізінг-фактора (люліберину). Він стимулює секрецію пролактину, у той час як антигістамінні препарати пригнічують її. При високому вмісті гістаміну відбувається зниження функції яєчників.

Трансформуючі фактори росту (α і β) беруть участь у дозріванні фолікула, проліферації клітин гранульози, чинять значний мітогенний вплив. Їх виявляють при раку ендометрія, яєчників, шийки матки. Вважається, що в синтезі трансформуючого фактора росту α задіяні андрогени та інсулін.

V. ОГРАНИ ТА ТКАНИНИ-МІШЕНІ

До них відносять статеві органи та молочні залози, а також волосяні фолікули, шкіра, жирова тканину. Клітини цих тканин і органів вміщують специфічні цитозол-рецептори рецептори до статевих гормонів.

Хоча відомо, що рецептори до статевих стероїдів існують у всіх тканинах репродуктивної системи, найбільш виражені зміни під впливом статевих стероїдів відбуваються в структурі і функції ендометрію.

Циклічні зміни ендометрію торкаються лише функціонального шару. Базальний шар забезпечує відновлення функціонального після його відторгнення.

Протягом менструального циклу в ендометрії відбувається послідовно чотири фази:

- деквімація;
- регенерація;
- проліферація;
- секреція.

Дві останні фази розглядаються як основні, тому нормальний менструальний цикл вважається двохфазним.

Матковий цикл

1. **Фаза десквімації** (від 1-го до 6-го дня) – при різкому зниженні рівня естрогенів та гестогенів внаслідок регресу жовтого тіла настає спазм спіральних артерій, які забезпечують функціональний шар ендометрію. На тлі лейкоцитарної інфільтрації компактного шару цей спазм призводить до підвищення ламкості та пронежності стінок судин, локальному порушенню згортання (тромбози) та виділенню релаксину, протеолітичних ферментів та простагландинів $F_{2\alpha}$. Виникає ділянка крововиливу та некробіозу, що запускає механізм апоптозу. Через кілька годин судини знову розширюються і кров через пошкоджені стінки судин виливається в строму ендометрію.

Відбувається відторгнення некротизованого функціонального шару ендометрію – розпочинається менструація;

2. **Фаза регенерації** (від 2 – 3-го до 4-го дня) – відновлення функціонального шару ендометрію за рахунок елементів базального. Етап регенерації починається ще на етапі десквамації під впливом поступового збільшення концентрації естрогенів в крові;
3. **Фаза проліферації** (від 5-го по 14-й день) – відбувається під дією естрогенів, складається з трьох стадій:
 - Рання (від 5-го по 7-й день) – залози прями, циліндричний епітелій низький, ядра розташовані у основи клітин, апікальний край клітин рівний, строма складається з зіркоподібних кліток, в яких дуже мало цитоплазми, поодинокі мітози;
 - Середня (від 8-го по 10 день) – залози стають звиті, ядра в клітинах епітелію розташовані на різних рівнях з множинними мітозами;
 - Пізня (від 10-го по 14-й день) – різко збільшується кількість клітин залозистого епітелію, який стає багатоядерним, просвіт залоз розширюється, ядра клітин збільшуються в розмірах, судини базального шару досягають поверхні ендометрію.
Товщина ендометрію до кінця фази проліферації в нормі має становити 10 мм.
4. **Фаза секретії** (від 14-го по 28-й день) – відбувається під дією прогестерону, складається з трьох стадій:
 - Рання (від 15-го по 18-й день) – починається продукція глікогену клітинами епітелію залоз, який накопичується в базальних вакуолях;
 - Середня (від 19-го по 24-й день) – секреторні перетворення максимально виражені, функціональний шар ендометрію чітко поділений на компактний (поверхневий) та спонгіозний (глибокий), залози стають більш звитими та закручуються у вигляді клібків, капіляри компактного шару розширюються та утворюють синусоїди, ці дні є найбільш оптимальними для імплантації бластоцисти;
 - Пізня (від 25-го по 28-й день) – характеризується процесами, пов'язаними з регресом жовтого тіла, і, як наслідок, зниженням синтезу прогестерону та естрогенів, поступово порушується трофіка ендометрію, погіршується кровопостачання.

V. План організації заняття

| | |
|---|-----------------------|
| Організаційний момент | 2% навчального часу; |
| Мотивація теми | 3% навчального часу; |
| Контроль вихідного рівня знань | 20% навчального часу; |
| Самостійна робота студента | 35% навчального часу; |
| Контроль остаточного рівня знань | 20% навчального часу; |
| Оцінка знань студентів | 15% навчального часу; |
| Узагальнення викладача, завдання додому | 5% навчального часу; |

VI. Основні етапи заняття

1. Підготовчий етап — мотивація теми, контроль базового й основного рівня знань, призначення завдання для самостійної роботи.
2. Основний етап — самостійна робота студентів під контролем викладача: робота з навчальною літературою при низькому рівні базових знань, а також із навчальними посібниками. Курація вагітних та породіль. Самостійне розв'язання ситуаційних задач та їх складання. Аргументація плану й прогнозу пологів та післяпологового періоду.
3. Заключний етап — контроль кінцевого рівня знань, узагальнення, оцінка роботи кожного студента. Завдання додому.

VII. Методичне забезпечення

Місце проведення заняття – відділення гінекології, жіноча консультація, навчальна кімната.

Оснащення - таблиці, слайди, історії вагітності та пологів, фантоми.

VIII. Контрольні запитання та завдання

1. Яке визначення поняття “менструальний цикл”?;
2. Які етапи становлення репродуктивної системи жіночого організму?;
3. Які основні ознаки нормального менструального циклу?;
4. Які основні ланки регуляції менструального циклу?;
5. Яка роль кори головного мозку в регуляції менструального циклу?;
6. Яка роль біогенних амінів та ендогенних опіїдних пептидів в регуляції менструального циклу?;
7. Яка роль гіпоталамусу в регуляції менструального циклу?;
8. Які релізинг-гормони виділяє гіпоталамус?;
9. Яка роль гіпофізу в регуляції менструального циклу?;
10. Яка біологічна роль фолікулостимулюючого гормону?;
11. Яка біологічна роль лютеїнізуючого гормону?;
12. Яка біологічна роль пролактину?;
13. Яка роль яєчників в регуляції менструального циклу?;
14. Які фізіологічні властивості естрогенів?;
15. Які фізіологічні властивості гестагенів?;
16. Які фізіологічні властивості андрогенів?;
17. Які фізіологічні властивості релаксину?;
18. Які стадії росту фолікулу?;
19. Як відбувається яєчниковий цикл?;
20. Яка роль факторів росту в менструальному циклі?;
21. Яка роль органів та тканин-мішеней в регуляції менструального циклу?;
22. Як відбувається матковий цикл?

IX. Тестовий контроль

1. Ознаки фізіологічного менструального циклу

А. двофазність; ациклічність; тривалість не менше, як 15 і не більше як 40 днів; крововтрата 200 – 250 мл.

В. однофазність; циклічність; порушення загального стану; крововтрата 50 мл.; тривалість менструації 5 днів;

С. двофазність; циклічність; тривалість не менше 20 днів і не більше 35 днів; тривалість менструації 2 – 7 днів; крововтрата 50 – 150 мл; відсутність болісних явищ, порушення загального стану.

2. Вкажіть фази маточного циклу:

А. десквамація, регенерація, секреція;

В. регенерація, секреція, проліферація, десквамація;

С. десквамація, регенерація, проліферація, секреція;

Д. фолікулінова, лютеїнові.

3. Як називаються фази яєчникового циклу?

А. десквамації, проліферації, секреції;

В. фолікулінова, лютеїнові;

С. регенерації, проліферації.

4. Тривалість нормального менструального циклу:

А. не менш як 15 днів і не більш як 40 днів;

В. не менш як 20 днів і не більш як 35 днів;

С. не менш як 25 днів і не більш як 30 днів.

5. Яка тривалість менструації?

А. 2 – 7 днів;

В. 1 – 2 дні;

С. 5 – 9 днів;

Д. 9 – 12 днів.

6. Яка крововтрата під час менструації?

А. 25 – 50 мл.;

В. 50 – 150 мл.;

С. 200 – 300 мл.;

Д. 500 мл і більше.

7. Які гонадотропні гормони Ви знаєте?

А. фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий;

В. фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий, лютеотропний;

С. фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий, прогестерон.

8. Під дією яких гормонів проходить овуляція?

А. фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого;

- В. фолікулостимулюючого, лютеотропного;
- С. фолікулостимулюючого;
- Д. лютеотропного;
- Е. лютеїнізуючого.

9. Які гормони виділяються яєчниками?

- А. естрогени, андрогени;
- В. прогестерон, андрогени;
- С. естрогени, прогестерон, андрогени;
- Д. фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон, пролактин.

10. Як змінюється базальна температура у другій половині нормального менструального циклу?

- А. знижується;
- В. підвищується;
- С. не змінюється.

Х. Ситуаційні задачі.

1. Хвора 16 років, поступила в клініку зі скаргами на відсутність менструацій, підвищену стомлюваність і подразливість. Із анамнезу відомо, що в дитинстві перенесла кір, скарлатину і вітряну віспу. З 10 років займається спортом, з 12 років вчиться в спеціалізованому спорткласі (легка атлетика). Треніровочна навантаження 10 – 12 годин в тиждень. Інфантильний тип будови тіла. вторинні статеві ознаки розвинуті недостатньо. При ректо-абдомінальному дослідженні визначається гіпоплазія матки і яєчників. Консультована терапевтом і неврологом – встановлена вегето-судинна дистонія за гіпомоторним типом.

Завдання: Поставте діагноз.

2. До дитячого гінеколога звернулася мама з дівчинкою 8-ми років з скаргами на те, що у дитини з'явилися кров'яністі виділення із статевих шляхів на протязі 4-х днів. Загальний стан дівчинки задовільний, худорлява, молочні залози збільшені. Фізичний розвиток дівчинку відповідає 12-річному віку. В нижньому відділі живота визначається вип'ячування, в черевній порожнині – вільна рідина. При пальпації живота в надлобковій ділянці прощупується щільна, бугриста пухлина, розміром 10 x 12 см, рухлива, безболісна. Зовнішні статеві органи відповідають віку, дівоча перетинка не порушена. Виділення із піхви, кров'яністі, незначні. При ректо-абдомінальному дослідженні визначається пухлина, яка виходить з малого тазу, розмірами 10x10x12 см, вузлувата, малорухлива.

Завдання: Поставте діагноз.

3. Хвора 17-ти років. Зріст 130 см. При огляді: бочкоподібна грудна клітина, коротка шия з крилоподібними складками від вух до плечей, косоокість, птоз. Психічний розвиток та інтелект не змінені. Молочні залози не розвинуті, менструацій немає. Гінекологічний статус: оволошіння на зовнішніх статевих

органах немає, виражена гіпоплазія піхви і матки. При УЗД – яєчники у вигляді тяжів. Тести функціональної діагностики: базальна температура – монофазна, симптоми „зіниці” і „листя папороті” – негативні.
Завдання: Поставте діагноз. Яка найбільш вірогідна причина такого стану?

XI. Завдання для позааудиторної роботи:

1. Зібрати гінекологічний анамнез та провести його аналіз у пацієнтки гінекологічного відділення.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна

1. Алгоритми в акушерстві і гінекології. Видання третє, доповнене, під редакцією проф. В.О. Бенюка. К.: «Бібліотека «Здоров'я України». -2018.- 504 с.
2. Браян А. Магован, Філіп Оуен, Ендрю Томсон."Клінічне акушерство та гінекологія". Підручник, К. Видавництво «Медицина», 2021, 445 с.
3. В. Грищенко, М. Щербина, Б. Венцківський «Акушерство і гінекологія: у двох книгах.» Книга 1. Акушерство. 4-е видання. К. Видавництво «Медицина», 2020, 422 с.
4. В. Грищенко, М. Щербина, Б. Венцківський «Акушерство і гінекологія: у двох книгах.» Книга 2. Гінекологія. 3-є видання.. К. Видавництво «Медицина», 2020, 376 с.
5. Алгоритми в акушерстві і гінекології. Навчальний посібник (под ред. Бенюка В.О.). Співавтори: Диндар О.А., Усевич І.А., Говсеев Д.В., Гончаренко В.Н., Гичка Н.М., Ковалюк Т.В.- К., 2019 - «Бібліотека «Здоров'я України» - С.542.
6. Hryshchenko V.I., Shcherbyna M.O., Ventskivskyi V.M. et al., «Obstetrics and Gynecology: in 2 volumes». Volume 2. Gynecology (textbook) ВСВ «Медицина», 2022, 352 с.
7. Ліхачов В. К. «Акушерство. Том 1. Базовий курс.» Гінекологія. 2-ге видання. Видавництво «Нова книга», 2021, 392 с.
8. Ліхачов В. К. «Гінекологія. 2-ге видання.» Видавництво «Нова книга», 2021. 688 с.

Додаткова

1. Невідкладні стани в акушерстві: навчальний посібник (Венцківський Б.М., Камінський В.В., Грищенко В.І. та ін.).- К.:Золоті ворота, 2013.-246 с.
2. Стюарт Г. Ралстон Ян, Д. Пенман, Марк В.Дж. Стрекен, Річард П. Гобсон «Медицина за Девідсоном: принципи і практика», 23-є видання: у 3 томах. Том 3. ВСВ «Медицина», 2021, 664 с.
3. МОЗ України Наказ № 13 «Про деякі питання застосування україномовного варіанту міжнародної класифікації первинної медичної допомоги (ICPC-2-E)» від 04.01.2018
4. A practical guide to obstetrics and gynecology/ Richa Saxena, 2015
5. DC Duttas textbook on gynecology, six edition/ New Dehli-London-Philadelphia, 2013
6. Кравченко О.В, Карлійчук Є.С., Ясинська С.М. Акушерство і гінекологія.

Obstetrics and Gynecology: (Educational manual). - Чернівці: БДМУ, 2012.