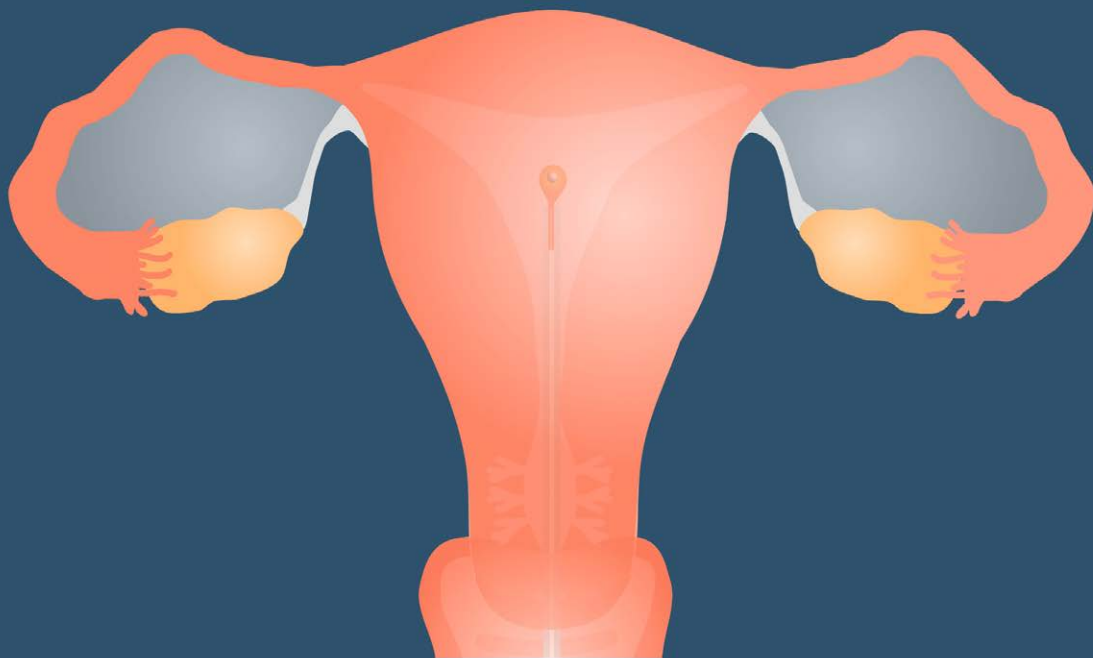


Kateřina Veselá, Pavel Trávník a kolektiv

Reprodukční medicína



re p r o m e d a

Repromeda

Reprodukční klinika
a genetická laboratoř

Vlastní špičková genetická laboratoř

Pokročilá genetická diagnostika
jako součást léčebného plánu.

Moderní embryologie nové generace

Time-lapse monitoring a precizní
výběr embryí s podporou AI.

Více než 25 let zkušeností

Tradice, stabilita a odbornost podložená
tisícičkami šťastných příběhů.

Mezinárodní přesah i aktivní výzkum

Podílíme se na výzkumu, publikacích
i mezinárodní odborné spolupráci.



To je budoucnost
reprodukční medicíny.

www.repromeda.cz





Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

Beckman Coulter Česká republika s.r.o.

Besins Healthcare Czechia s.r.o.

CooperSurgical, Inc.

INVIDO LAB s.r.o.

Merck spol. s r.o.

Microtech IVF s.r.o.

PentaGen s.r.o.

REFROMEDA, s.r.o.

Kateřina Veselá, Pavel Trávník a kolektiv

Reprodukční medicína

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D.; prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc., a kolektiv
Reprodukční medicína

Editoři:

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D.

REFROMEDA s. r. o., Brno

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

REFROMEDA s. r. o., Brno

Kolektiv autorů:

PhDr. Jana Březinová

prof. MUDr. Pavel Calda, CSc.

MUDr. Karin Černá

Mgr. Anna De Bayas Sanchez

doc. Mgr. Věra Franková, Ph.D. et Ph.D.

doc. MUDr. Jiří Hanáček, Ph.D.

Mgr. Miroslav Horňák, Ph.D.

MUDr. Lenka Hromadová

RNDr. Renata Hüttelová, Ph.D., MBA

MUDr. Monika Koudová, MBA

Mgr. David Kubíček, Ph.D., MBA

MUDr. Richard Lachčina

MUDr. Zdeněk Laštůvka, Ph.D.

MUDr. Nicole Mardešićová, MHA

RNDr. Eva Oráčová, Ph.D.

Mgr. Martin Schimmer

RNDr. Gabriela Tauwinklová

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU,

FECSM, MBA

Recenzenti:

prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

doc. MUDr. Tonko Mardešić, CSc.

Pronatal s.r.o., Subkatedra reprodukční medicíny IPVZ

Kapitola 29 byla podpořena grantem MZ ČR – RVO-VFN64165.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky vytvořil prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc., fotografie dodali autoři.

Cover Photo © prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc., 2026

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2026

© Grada Publishing, a.s., 2026

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 10 584. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Jazyková korektura a redakce Jitka Štěrbová

Sazba a zlom Zdeněk Staňka

Počet stran 772

1. vydání, Praha 2026

Vytiskla tiskárna FINIDR, s.r.o., Český Těšín

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-6513-1 (pdf)

ISBN 978-80-271-5589-7 (print)

Seznam autorů

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D. (editorka)

REFROMEDA s. r. o., Brno

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc. (editor)

REFROMEDA s. r. o., Brno

PhDr. Jana Březinová

Psychologické poradenství pro děti a dospělé, Praha

IVF Cube SE, Praha

prof. MUDr. Pavel Calda, CSc.

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty

Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Karin Černá

EUROPE IVF International s.r.o., Praha

GENNET s. r. o., Praha

Mgr. Anna De Bayas Sanchez

Ústav humanitních studií 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

doc. Mgr. Věra Franková, Ph.D. et Ph.D.

Ústav humanitních studií 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. lékařské fakulty

Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Jiří Hanáček, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika Ústavu pro péči o matku a dítě

a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Mgr. Miroslav Hornák, Ph.D.

REFROMEDA s. r. o., Brno

MUDr. Lenka Hromadová

REFROMEDA s. r. o., Brno

RNDr. Renata Hüttelová, Ph.D., MBA

IVF CUBE SE, Praha

Subkatedra klinické embryologie Institutu postgraduálního vzdělávání
ve zdravotnictví, Praha

MUDr. Monika Koudová, MBA

GENNET s. r. o., Praha

Mgr. David Kubíček, Ph.D., MBA

REFROMEDA s. r. o., Brno

Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Richard Lachčina

Eurofertil CZ a. s., Ostrava

Gynekologicko-porodnická klinika Lékařské fakulty Ostravské univerzity, Ostrava

MUDr. Zdeněk Laštůvka, Ph.D.

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Nicole Mardešicová, MHA

PRONATAL s.r.o., PRONATAL Sanatorium, Praha

RNDr. Eva Oráčová, Ph.D.

REFROMEDA s. r. o., Brno

Mgr. Martin Schimmer

M2A partners, Praha

RNDr. Gabriela Tauwinklová

REFROMEDA s. r. o., Brno

Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM, MBA

Sexuologický ústav a Urologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Obsah

Editorial	8
1 Hormony zúčastněné v reprodukci a centrální regulace reprodukčních funkcí	9
1.1 Hormony a transmitery	9
1.2 Centrální regulace reprodukčních funkcí	21
2 Fyziologie reprodukce ženy	29
2.1 Vývoj reprodukčních funkcí	29
2.2 Hormonální regulace v reprodukčním věku žen	30
2.3 Vznik ovariálních folikulů	31
2.4 Postnatální vývoj ovariálních folikulů	33
2.5 Ovariální cyklus	37
2.6 Menstruační cyklus	44
2.7 Ovulace	53
2.8 Cesta oocyty do vejcovodu	60
2.9 Fyziologie oocyty	62
2.10 Depozice spermatu v pochvě a první fáze transportu spermií	68
2.11 Klimakterium	69
3 Fyziologie mužské reprodukce	80
3.1 Vývoj funkce varlat	80
3.2 Puberta u chlapců	81
3.3 Centrální regulace v reprodukčním věku u mužů	81
3.4 Hormonální regulace spermatogeneze	82
3.5 Reprodukční funkce ve stáří u mužů	83
3.6 Spermatogeneze	84
3.7 Uchovávání a modifikace spermií v mužském pohlavním ústrojí	90
3.8 Funkce přídatných pohlavních žláz	92
3.9 Erektce a ejakulace	93
3.10 Složení ejakulátu a význam jeho složek	94
3.11 Fyziologie spermie	99
3.12 Kapacitace spermií	105
4 Oplození, časný embryonální vývoj a implantace embrya	113
4.1 Oplození	113
4.2 Preimplantační vývoj lidského embrya	121
4.3 Implantace embrya	129

5	Poruchy plodnosti u žen	144
5.1	Poruchy sexuálního vývoje	145
5.2	Poruchy ovulace a ovariální dysfunkce	146
5.3	Syndromy spojené s poruchami funkce ovarií	151
5.4	Faktory ovlivňující množství a kvalitu oocytů	160
5.5	Překážky na úrovni pochvy a děložního krčku	164
5.6	Tuboperitoneální faktor neplodnosti	164
5.7	Faktory ovlivňující implantaci embrya	164
5.8	Příčiny opakovaného potrácení	165
5.9	Vliv věku, zdravotního stavu a návykových látek na plodnost	167
6	Poruchy plodnosti u mužů	178
6.1	Genetické příčiny poruch mužské plodnosti	179
6.2	Poruchy plodnosti způsobené zdravotním stavem a vnějšími příčinami	187
6.3	Histologické projevy poruch spermatogeneze	198
6.4	Poruchy erekce a ejakulace	198
7	Vliv kvality gamet na výsledek léčby asistovanou reprodukcí	205
7.1	Spermie	205
7.2	Oocyt	206
8	Genetické vyšetření u poruch plodnosti	218
8.1	Indikace ke genetickému vyšetření	219
8.2	Genetické poradenství	219
8.3	Genetické vyšetření	220
8.4	Cytogenetické vyšetření	222
8.5	Molekulárněgenetické vyšetření jednotlivých genů	229
8.6	Rozšířený screening přenašečství	236
8.7	Metodika NGS (panely, WES, WGS)	239
8.8	Imunogenetické vyšetření	239
9	Gynekologické vyšetření u poruch plodnosti	243
9.1	Anamnéza	243
9.2	Vyšetření	245
9.3	Vyšetření při opakovaném potrácení	259
10	Role imunity v reprodukci	263
10.1	Ovaria, oocyty a imunitní systém	263
10.2	Imunita ženy a ejakulát	266
10.3	Fetomaternální rozhraní	270
10.4	Imunopatologické choroby, poruchy plodnosti a těhotenství	282

11	Indikace a využití metod asistované reprodukce	291
11.1	Indikace k jednotlivým metodám	292
12	Metody asistované reprodukce	303
12.1	Metody a techniky asistované reprodukce	303
12.2	Kvalita a bezpečnost metod asistované reprodukce	304
13	Operační léčba ženské sterility	307
13.1	Děložní patologie	307
13.2	Tubární faktor	315
13.3	Ovariální faktor	317
13.4	Endometrióza	318
14	Ovariální stimulace	334
14.1	Přirozený ovariální cyklus a jeho klíčové body z hlediska vývoje folikulů a zrání oocytů	334
14.2	Stimulovaný ovariální cyklus	337
14.3	Vlastní ovariální stimulace	340
14.4	Ovariální stimulace v různých klinických situacích	368
15	Ovariální punkce	383
15.1	Historie	383
15.2	Bezpečnostní opatření před odběrem oocytů	386
15.3	Odběr oocytů	386
15.4	Pooperační sledování pacientky	388
15.5	Komplikace	388
16	Laboratorní vyšetření ejakulátu	392
16.1	Získání a příprava ejakulátu pro vyšetření	392
16.2	Základní analýza ejakulátu	394
16.3	Rozšiřující analýza ejakulátu	400
17	Léčba mužské neplodnosti	409
17.1	Andrologické vyšetření u poruch mužské plodnosti	409
17.2	Konzervativní léčba mužské neplodnosti	411
17.3	Operační léčba mužské neplodnosti	420
18	Techniky přípravy spermií pro oplození	431
18.1	Cíle separačních metod	431
18.2	Základní pravidla pro manipulaci se vzorkem při zpracování	432
18.3	Klasické metody přípravy spermií	432
18.4	Příprava kryokonzervovaného vzorku spermií	437

18.5	Pokročilé metody selekce spermií	437
18.6	Laboratorní zpracování chirurgicky získaných spermií	443
18.7	Speciální indikace a personalizovaná příprava spermií	444
19	Techniky oplození <i>in vitro</i> a jejich indikace	453
19.1	Konvenční metoda – oplození bez mikromanipulace	453
19.2	Intracytoplazmatická injekce spermií	455
19.3	Fyziologická intracytoplazmatická injekce spermie	462
19.4	Intracytoplazmatická injekce morfologicky selektované spermie	462
19.5	Piezo-ICSI	464
19.6	Umělá aktivace oocyty	464
19.7	Záchranná ICSI	465
19.8	Dozrání nezralého oocyty	465
19.9	Hodnocení výsledku fertilizace	466
19.10	Rizika oplození <i>in vitro</i>	466
20	Metody kultivace <i>in vitro</i>	469
20.1	Provedení kultivací <i>in vitro</i>	469
20.2	Kultivační média	472
20.3	Kultivační misky	478
20.4	Podmínky kultivace	479
20.5	Kultivační systémy	483
21	Výběr kvalitního embrya	491
21.1	Hodnocení morfologie a morfokinetiky	491
21.2	Použití umělé inteligence k hodnocení embryí	499
21.3	Vyšetření metabolomu a sekretomu	501
21.4	Pokusy o odhad přítomnosti aneuploidií jinými metodami než genetikými	502
22	Moderní metody prekoncepčního genetického testování	505
22.1	Úvod do prekoncepčního genetického testování	505
22.2	Indikace a cílové skupiny	506
22.3	Přínos pro prevenci dědičných onemocnění a optimalizaci léčby	506
22.4	Prekoncepční cytogenetické vyšetření a jeho klinický význam	507
22.5	Prekoncepční molekulárněgenetické vyšetření	512
22.6	Vyšetření přenašečství monogenních onemocnění	520
22.7	Vyšetření exomu v rámci prekoncepčního testování	522
23	Preimplantační genetické testování	525
23.1	Biologický materiál a techniky biopsie	526
23.2	Celogenomová amplifikace	528
23.3	Analytické přístupy podle typu preimplantačního genetického testování ...	530

23.4	Preimplantační genetické testování monogenních onemocnění	538
23.5	Preimplantační genetické testování strukturních přestaveb	541
24	Indikace a interpretace preimplantačního genetického testování	544
24.1	Výběr metody biopsie	544
24.2	Preimplantační genetické testování aneuploidií	547
24.3	Preimplantační genetické testování monogenních onemocnění	553
24.4	Preimplantační genetické testování strukturních chromozomových vad	556
24.5	Sledování dětí narozených po PGT	557
25	Metody kryokonzervace gamet a embryí, jejich význam a úspěšnost	566
25.1	Principy kryobiologie	566
25.2	Metody kryokonzervace	568
25.3	Specifika kryokonzervace gamet a embryí	574
25.4	Klinické výsledky a úspěšnost	578
25.5	Nová generace vitrifikačních metod	579
26	Transfer embrya a faktory ovlivňující jeho úspěšnost	583
26.1	Poučení pacientky a vyšetření před transferem	583
26.2	Receptivita endometria a implantační okno	584
26.3	Příprava endometria	586
26.4	Výběr embrya podle kvality a počet transferovaných embryí	590
26.5	Speciální transferová média	591
26.6	Transferová souprava	591
26.7	Technika transferu	592
26.8	Komplikace transferu a příčiny selhání transferu embrya	595
26.9	Těhotenství po transferu embrya a jeho podpora	596
27	Indikátory kvality v embryologické laboratoři	600
27.1	Systémy řízení kvality	600
27.2	Indikátory kvality jako nástroj interní kontroly	601
27.3	Stanovení indikátorů kvality laboratoře na základě mezinárodních konsenzů	601
27.4	Laboratorní procesy a sledování kvality pomocí IK	602
27.5	Použití KPI a interpretace výsledků	607
27.6	Real-time monitorování kultivačních podmínek a adaptivní kontrola prostředí	608
28	Imunomodulační terapie v reprodukční medicíně	610
28.1	Kortikosteroidy	610
28.2	Polyspecifické imunoglobuliny	614
28.3	Intralipidy	617
28.4	Inhibitory fosfodiesterázy	619

28.5	Takrolimus	620
28.6	Hydroxychlorochin	622
28.7	Růstový faktor granulocytů	623
28.8	Ostatní léčiva s imunomodulačním účinkem	625
29	Těhotenství po asistované reprodukci	629
29.1	Management rizik	629
29.2	Hypertenzní onemocnění	629
29.3	Gestační diabetes mellitus	630
29.4	Poruchy placentace	631
29.5	Císařský řez a způsob porodu	631
29.6	Fetální a neonatální rizika	632
29.7	Dlouhodobé výsledky dětí	633
29.8	Specifické aspekty těhotenství po asistované reprodukci	634
29.9	Psychologické aspekty a poradenství pacientek	636
29.10	Preventivní přístupy	636
29.11	Praktické kroky pro vedení těhotenství po IVF	637
29.12	Vedení porodu u těhotenství po IVF	639
30	Postupy při řešení komplikací asistované reprodukce	642
30.1	Komplikace hormonální stimulace ovarií	642
30.2	Komplikace odběru oocytů	648
30.3	Komplikace těhotenství	652
31	Onkofertilita	658
31.1	Genetické aspekty onkofertility – onkogenetika	658
31.2	Obecné negativní účinky onkologické léčby	660
31.3	Uchování plodnosti u onkologických pacientů	663
31.4	Konzultace u onkologických pacientů	669
32	Psychologické aspekty reprodukční medicíny	673
32.1	Psychosomatický přístup v etiologii a léčbě neplodnosti	674
32.2	Psychologické aspekty neplodnosti: komplexní pohled na problematiku ...	676
32.3	Specifické psychicky náročné situace v asistované reprodukci	680
33	Etické aspekty reprodukční medicíny	690
33.1	Právo na „dítě“	690
33.2	Rodičovská touha	691
33.3	Neplodnost jako zdravotní, psychická a sociální výzva	691
33.4	Embryo jako symbol naděje	692
33.5	Kdy je opravdu konec? Jak se smířit se životem bez dětí?	693
33.6	Etické aspekty marketingu v asistované reprodukci	693
33.7	Když média tvoří iluzi úspěchu	694

33.8	<i>In vitro</i> fertilizace jako standardní součást reprodukce 21. století	695
33.9	Věk	695
33.10	Social freezing	696
33.11	Single matka z vlastní volby	697
33.12	Stejnopohlavní páry	697
33.13	Náhradní mateřství	698
33.14	Výběr pohlaví	699
33.15	Etická dilemata spojená s nevyužitými embryi	700
34	Právní aspekty reprodukční medicíny	704
34.1	Základní přehled právních předpisů	704
34.2	Asistovaná reprodukce	705
34.3	Úhrada asistované reprodukce ze systému zdravotního pojištění	716
	Zkratky	719
	Souhrn	732
	Summary	733
	Rejstřík	734

Editorial

V roce 2018 vyšlo pod editorstvím Jitky Řezáčové první vydání knihy Reprodukční medicína. Rozvoj tohoto oboru je zejména díky pokroku biotechnologií velmi dynamický a zvláště poznatky z reprodukční genetiky a imunologie si vyžádaly jeho inovaci. Těší nás, že naše kniha může současné vývojové trendy reflektovat a být užitečným zdrojem informací jak pro gynekology, reprodukтологи, klinické i molekulární genetiky, embryology, tak i další odborníky věnující se reprodukční medicíně a jejím hraničním oborům.

Na vzniku knihy se podílel zčásti autorský kolektiv prvního vydání, z větší části noví spoluautoři z řad gynekologů a reprodukčních specialistů, fyziologů, urologů, klinických embryologů, genetiků, imunologů, psychologů, etiků a právníků. Jejich kapitoly přinášejí pohledy na problematiku reprodukční medicíny ze strany jejich specializací a naším cílem bylo tyto pohledy účelně protnout natolik, aby reprezentovaly celý obor v jeho moderním a komplexním pojetí.

Rádi bychom zdůraznili, že asi polovina spoluautorů jsou absolventi Univerzity Karlovy a druhá polovina absolventi Masarykovy univerzity, přičemž značná část z nich získala následné vzdělání v Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. Těměř všichni se jako zaměstnanci nebo externě podílejí na výuce v těchto institucích, a proto bychom oběma univerzitám i institutu rádi poděkovali a věnovali tuto knihu jejich studentům i vyučujícím.

Dále bychom knihu rádi věnovali památce našich drahých kolegů, kteří se významně podíleli na rozvoji české reprodukční medicíny a vydání této knihy se bohužel již nedočkali. Jde o prim. MUDr. Jana Veselého, CSc. (†2024), jednoho z prvních reprodukčních specialistů v České republice, zakladatele a dlouholetého primáře kliniky REPRODIMA, a o klinickou embryoložku Ing. Lenku Ježovou (†2025).

Děkujeme recenzentům za jejich práci, cenné připomínky a kladné hodnocení knihy.

Čtenářům a studentům přejeme, aby kniha jejich očekávání nezklamala, a budeme vděční za zpětnou vazbu, podněty a připomínky, které případně rádi zohledníme při dalším vydání.

Kateřina Veselá a Pavel Trávník



InViDo

Spojujeme vědu s laboratorí

Za každým úspěšným příběhem stojí
neviditelná jistota špičkové technologie

- Komplexní přístrojové vybavení IVF laboratoře
- Špičkový spotřební materiál
- Odborný servis a poradenství

www.invido.cz

1 Hormony zúčastněné v reprodukci a centrální regulace reprodukčních funkcí

Pavel Trávník

Na procesech spojených s reprodukcí se u obou pohlaví podílejí desítky hormonů a látek se signálními účinky. Reprodukční funkce jsou ovládány komplexním systémem záporných i kladných zpětných vazeb, zahrnujícím vyšší nervová centra včetně limbického systému, hypotalamus, adenohypofýzu a pohlavní žlázy. Reprodukční neuroendokrinní systém integruje zpětnovazebné signály a umožňuje udržet funkci gonád v mezích potřebných pro jejich správnou funkci. Zpětnovazebné signály z gonád, vyjádřené koncentrací produkovaných hormonů, předávají informaci o stavu gonád hypotalamo-hypofyzárnímu systému a ten prostřednictvím gonadoliberinu zase řídí funkci gonád.

1.1 Hormony a transmitery

Regulace reprodukčních funkcí se účastní řada hormonů a dalších endokrinně nebo parakrinně působících látek a neurotransmiterů, které působí ve vzájemné souhře a složitém systému zpětných vazeb.

1.1.1 Kisspeptin

Jde o skupinu peptidů, kódovaných genem *KISS1*. Aktivují receptor GPR54 (KISS1R). Buňky produkující kisspeptiny jsou lokalizovány v hypotalamu a mají zakončení na buňkách produkujících gonadoliberin. Mimo hypotalamus byla produkce kisspeptinu i jeho receptoru zjištěna také v oblastech centrálního nervového systému (CNS) ovládajících emoce včetně sexuálního chování, strach, anxiету, náladu a také v oblastech souvisících s čichem. Kisspeptin se vyskytuje také v placentě, a to v syncytiotrofoblastu, cytotrofoblastu i decidue.

Kisspeptin hraje klíčovou úlohu v regulaci reprodukční osy, startu puberty, řízení sexuálního chování a emocí. Prostřednictvím gonadoliberinu (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) řídí sekreci jak luteinizačního hormonu (LH), tak folikulostimulačního hormonu (folitropin, FSH), sekreci LH ovlivňuje více. Působí přímo na GnRH neuro-ny a koordinuje pulsilitu gonadoliberinu a LH.

1.1.2 Neurokinin B

Neurokinin B je kódovaný genem *TAC3*. Je společně s dynorfinem produkován v nucleus arcuatus v hypothalamu. Je součástí systému KNDy, který se podílí na regulaci produkce gonadoliberinu. Hlavním receptorem neurokininu B je neurokinin 3 receptor (NK3R). Neurokinin má schopnost se vázat i na ostatní neurokininové receptory. Receptory jsou v mozku, míše, děloze, placentě a v dalších orgánech. Často jsou lokalizovány společně s receptory pro pohlavní hormony.

1.1.3 Leptin

Leptin je protein kódovaný genem *LEP*, jeho funkčním receptorem je Ob-Rb. Tento hormon je produkován v adipocytech (tukových buňkách) a dalších buňkách (oocyt, placenta, granulózní buňky). Receptory pro leptin jsou přítomny v nucleus pre-mammillaris, který má spojení jak s gonadoliberinovými, tak s kisspeptinovými neurony. Úloha leptinu v reprodukci je významná. Pacienti s chybějícím leptinem nebo jeho nefunkčním receptorem nedosáhnou puberty a mají nízké koncentrace FSH a LH. Leptin potencuje sekreci gonadotropinů působením na hypothalamus, kde reguluje aktivitu gonadoliberinových neuronů a zároveň působí přímo na gonadotropy produkující LH a FSH. Během střední až pozdní folikulární fáze byla u žen pozorována synchronie mezi rytmicitou LH, estradiolu a leptinu.

1.1.4 Phoenixin

Prohormon neuropeptidu phoenixinu (PNX), protein SMIM20, je kódován genem *SMIM20*. Štěpením a amidací prohormonu vznikají izoformy, peptidy o 14 a 20 aminokyselinách, PNX-14 a PNX-20. Biologické funkce PNX jsou zprostředkovány aktivací receptoru GPR173. Phoenixin hraje důležitou roli v CNS a ženském reprodukčním systému, kde zesiluje sekreci LH, stimuluje zrání oocytů a zvyšuje počet ovulovaných oocytů. Phoenixin stimuluje expresi genů *GNRH* a *KISS1* v hypothalamických neuronech a je pozitivním regulátorem osy hypothalamus-hypofýza-gonády (HHG). Na úrovni hypofýzy PNX potencuje aktivitu GnRH a stimuluje sekreci luteinizačního hormonu.

Phoenixin má také anxiolytické, protizánětlivé a protektivní účinky. Dále se podílí na chování, příjmu potravy, smyslovém vnímání, paměti a energetickém metabolismu. Mimo CNS má PNX vliv na srdce, ovaria, tukovou tkáň a pankreatické ostrůvky.

1.1.5 Rezistin

Rezistin je polypeptid, který je kódován genem *RETN*. Je to hormon tukové tkáně, patří tedy mezi tzv. adipokiny. Je vytvářen v adipocytech, v kosterním svalstvu

a v imunokompetentních buňkách. Rezistin se zapojuje do hypotalamické regulace příjmu potravy, snižuje příjem potravy, reguluje citlivost na inzulin, působí jako prozánětlivý cytokin. Podílí na vzniku inzulinové rezistence se vztahem k funkci pohlavních žláz.

1.1.6 Gonadoliberin

Gonadoliberin vzniká v neuronech nucleus arcuatus. Jeho prekurzor je kódován genem *GNRH1* a gonadoliberin z něj vzniká štěpením molekuly. Receptorem gonadoliberinu je GnRHR (LHRHR). Je exprimován v adenohypofýze v gonadotropích, dále v lymfocytech, mléčné žláze, ovariu a prostatě. Gonadoliberin je axonálně transportován do kapilár portálního systému ve stopce hypofýzy. Sekrece do krve probíhá v krátkých pulsech s odstupem desítek minut a GnRH je řádově během minut odbouráván.

Sekreci gonadoliberinu ovlivňuje řada látek produkovaných v různých strukturách centrálního nervového systému, důležitý je dopaminergní systém. Klíčovým faktorem řízení sekrece GnRH je neuropeptid kisspeptin.

1.1.7 Gonadostatin

Homology gonadostatinu (gonadotropin-inhibiting hormone, GnIH) jsou u člověka neuropeptid SF (NPSF, RFRP-1) a neuropeptid VF (NPVF, RFRP-3). Vznikají štěpením propeptidu kódovaného genem *NPVF*. Syntéza je lokalizována do dorzomediálního hypotalamu. Receptorem je NPPFR1 (synonymum GPR147).

U člověka byl prokázán tlumivý účinek těchto neuropeptidů na sekreci LH. Dalšími potenciálními účinky jsou inhibice sekrece FSH, potlačení reprodukce a reprodukčního chování, inhibice vývoje gonád, regulace steroidogeneze a gametogeneze, ovlivnění hypotalamo-hypofyzárně-gonadální i hypotalamo-hypofyzárně-tyreoidní osy a zprostředkování stresem indukované reprodukční dysfunkce. Kromě centrálního účinku se předpokládá účast těchto neuropeptidů v autokrinní a parakrinní regulaci ve varleti a ovariu.

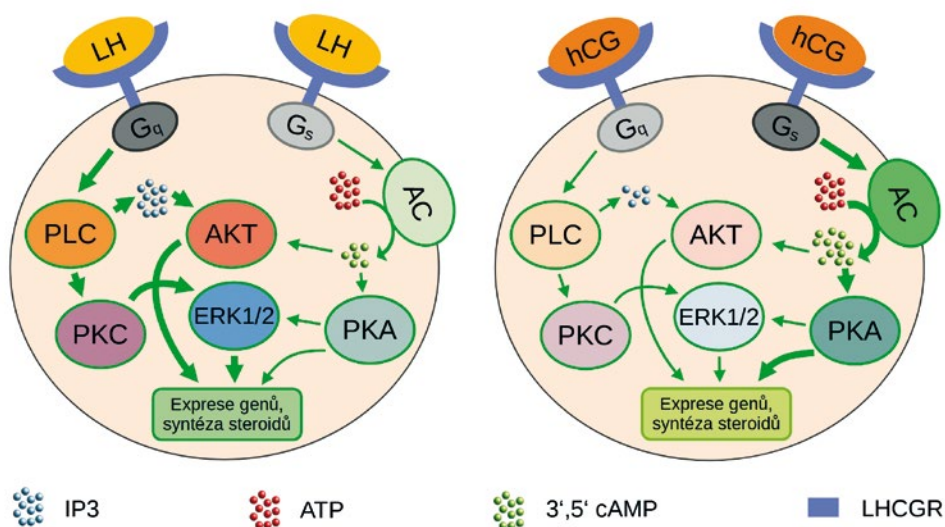
1.1.8 Oxytocin

Oxytocin je neurohormon, nonapeptid, tvořený jedním peptidickým řetězcem. Vzniká odštěpením z peptidického prekurzoru kódovaného genem *OXT*. Je produkován v nucleus supraopticus a paraventricularis, na periférii ve varlatech. Axony produkujících neuronů je transportován do neurohypofýzy a tam předáván do krevních kapilár. Má jeden typ receptoru (OXTR), který je distribuován v mozku a reprodukčních tkáních.

1.1.9 Luteinizační hormon

Luteinizační hormon (lutropin) je heterodimerní glykoprotein, přičemž míra glykosylace ovlivňuje jeho biologický poločas eliminace. Je tvořen podjednotkami alfa a beta. Alfa-podjednotka je společná pro FSH, LH, tyreostimulační hormon (TSH) a lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin, hCG) a je kódována genem *CGA*. Beta-podjednotka LH je specifická a je kódována genem *LHB*. Luteinizační hormon je produkován v bazofilních gonadotropních buňkách adenohypofýzy a secernován v pulzech.

Jeho receptorem je luteinizační hormon / choriogonadotropinový receptor (LHCGR, LHR, LCGR). Jeho agonisty jsou LH a hCG, jejichž účinek ale není zcela shodný (obr. 1.1). Tento receptor je exprimován v granulózových i thekálních buňkách ovariálních folikulů, luteálních buňkách i buňkách intersticiálních. Ve varleti je přítomen v Leydigových buňkách. Nachází se i mimo pohlavní žlázy, v děloze, semenných vác-



Obr. 1.1 Rozdíly v účinku luteinizačního hormonu a choriového gonadotropinu

A – Vazba luteinizačního hormonu na receptor aktivuje přednostně protein Gq, ten zvyšuje aktivitu fosfolipázy C, což vede ke zvýšení koncentrace inositoltrifosfátu a to následně působí na proteinkinázu B (AKT) a proteinkinázu ERK1/2; B – Vazba choriového gonadotropinu na receptor aktivuje přednostně protein Gs a následně aktivuje adenylátcyklázu, což vede k větší akumulaci cyklického adenosinmonofosfátu, který dále aktivuje proteinkinázu A.

AC – adenylátcykláza, adenylate cyclase; 3',5'-cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, cyclic adenosine monophosphate; AKT – proteinkináza B; ATP – adenosintrifosfát, adenosine triphosphate; ERK1/2 – proteinkináza ERK1/2, extracellular signal-regulated kinase 1/2; Gs/Gq – G proteiny navazující na receptor, G proteins coupled to receptor; hCG – lidský choriový gonadotropin, human chorionic gonadotropin; IP3 – inositol-1,3,5-trifosfát, inositol-1,3,5-trisphosphate; LH – luteinizační hormon; LHCGR – společný receptor LH a hCG, luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor; PKA – proteinkináza A; PKC – proteinkináza C; PLC – fosfolipáza C, phospholipase C (upraveno podle Choi J, Smits J. Mol Cell Endocrinol 2014;383:203–213)

cích, prostatě, kůži, v mléčné žláze, nadledvinách, ve štítné žláze, v sítnici a neuroendokrinních buňkách.

Luteinizační hormon působí na thekální buňky, ve kterých stimuluje tvorbu androgenů, které jsou substrátem pro produkci estrogenů. V granulózových buňkách stimuluje sekreci progesteronu, ve varleti sekreci androgenů.

Sekrece luteinizačního hormonu je řízena gonadoliberinem. Inhibin, aktivin a hlavní hormony na ni nemají vliv.

1.1.10 Lidský choriový gonadotropin

Lidský choriový gonadotropin je heterodimerní glykoprotein. Je tvořen podjednotkami alfa a beta. Alfa-podjednotka je společná pro FSH, LH, TSH a hCG (viz luteinizační hormon), beta-podjednotka je specifická, je zčásti podobná beta-podjednotce luteinizačního hormonu a je kódována šesti nealelickými geny – *CGB1*, *CGB2*, *CGB3*, *CGB5*, *CGB7* a *CGB8*. Lidský choriový gonadotropin je produkován v cytotrofoblastu i syncytiotrofoblastu, které se liší mírou glykosylace produkované beta-podjednotky.

Jeho receptor je shodný s receptorem luteinizačního hormonu.

Účinek hCG v cílových tkáních se od účinku LH v některých parametrech liší (viz obr. 1.1). Specifický fyziologický účinek má nativní hCG, hyperglykosylovaný hCG (hyp-hCG) a beta-podjednotka hyperglykosylovaného hCG.

Na počátku gravidity hCG kromě podpory funkce corpus luteum zprostředkovává proliferaci syncytiotrofoblastu, množení a diferenciaci buněk endometria, lokální supresi mateřského imunitního systému a koordinaci mezi embryem a endometriem. Na rozdíl od luteinizačního hormonu má tendenci podporovat rozvoj hyperstimulačního syndromu.

1.1.11 Folikulostimulační hormon

Folikulostimulační hormon (folitropin) je heterodimerní glykoprotein, přičemž míra glykosylace ovlivňuje jeho biologický poločas eliminace i účinek. Je tvořen podjednotkami alfa a beta. Alfa-podjednotka je společná pro FSH, LH, TSH a hCG (viz luteinizační hormon), beta-podjednotka je specifická, kódovaná genem *FSHB*. Folikulostimulační hormon je produkován v bazofilních gonadotropních buňkách adenohypofýzy a secernován v pulzech.

Mírou glykosylace i účinkem se liší FSH produkováný ve fertilním věku (FSH21/18) a FSH menopauzální (FSH24).

Jeho receptor (FSHR) je exprimován ve folikulárních (granulózových) buňkách v ovariu, ve varleti v Sertoliho buňkách a v sekreční fázi v endometriu.

U žen FSH stimuluje růst a vývoj sekundárních a terciárních folikulů. V granulózových buňkách stimuluje syntézu estradiolu a inhibinu B. U mužů podporuje vývoj

spermií prostřednictvím Sertoliho buněk, zároveň stimuluje sekreci androgeny vázajícího proteinu (ABPS) a inhibinu B.

1.1.12 Prolaktin

Prolaktin je polypeptid, kódovaný genem *PRL*. Je to hormon adenohypofýzy, kde jej produkují laktotropy, je ale produkován v řadě dalších orgánů, například v ovariu, mléčné žláze, mozku a decidui.

Prolaktinový receptor (PRLR) je exprimován v mléčné žláze, varleti, endometriu, tukové tkáni, Langerhansových ostrůvcích a imunitním systému. Je přítomen i v preimplantačních embryích. Jeho agonisty jsou i růstový hormon (growth hormone, GH) a placentární laktogen (human placental lactogen, hPL).

Sekreci prolaktinu inhibuje dopamin a stimuluje ji tyreoliberin (thyrotropin-releasing hormone, TRH), serotonin a melatonin. Prolaktin ovlivňuje sekreci kisspeptinu. Sekrece prolaktinu je vysoká v průběhu spánku. Zvýšení sekrece může být vyvoláno stresem, hladověním, stimulací prsních bradavek, pohlavním stykem, těhotenstvím a některými farmaky. Prolaktin se podílí na vývoji mléčné žlázy a produkci mléka, působí na frekvenci pulzů gonadoliberinu a gonadotropinů. Hyperprolaktinemie může zastavit ovulaci, ovlivnit menstruaci a vyvolat galaktoreu.

1.1.13 Antimülleriánský hormon

Antimülleriánský hormon (AMH) je dimerický glykoprotein. Jeho preprotein je kódován genem *AMH*, z něj jsou odštěpeny dvě podjednotky, které se spojí a zformují funkční molekulu. Antimülleriánský hormon je produkován v ovariu v granulózových buňkách preantrálních a malých antrálních folikulů do velikosti 8 mm. Primordiální folikuly ani folikuly větší než 10 mm AMH neprodukují. Antimülleriánský hormon je také syntetizován v Sertoliho buňkách varlete už v prenatálním období.

Receptorem je AMHR II. typu kódovaný genem *AMHR2*. Tento membránový receptor musí spolupracovat s druhým membránovým receptorem typu I (kinázou). Receptor II. typu byl prokázán v mezenchymu Mülleroва vývodu, v negravidní i gravidní děloze, v Sertoliho buňkách varlete a granulózových buňkách ovariálních folikulů.

Antimülleriánský hormon reguluje nábor primordiálních folikulů a jejich vývoj do vyšších stadií. Podílí se také na regulaci tvorby estradiolu v granulózových buňkách. Vyšší koncentrace AMH tlumí aktivitu aromatázy, a tedy i produkci estradiolu. Sérové koncentrace AMH dobře korelují s celkovou ovariální rezervou. V průběhu embryonálního vývoje ovlivňuje diferenciaci pohlavního ústrojí, potlačí vývoj Mülleroва vývodu a orgánů z něj vznikajících, tedy vejcovodů a dělohy.

Snížení koncentrace AMH může nastat při dlouhodobé bloádě ovarií gonadoliberinovými analogy nebo bloádě ovulace hormonální antikoncepcí, kdy je potlačen vývoj malých antrálních folikulů.

1.1.14 Inhibin

Inhibin je glykoprotein, molekula inhibinu je složena z alfa-podjednotky (kódovaná genem *INHA*) a beta-podjednotky navzájem vázaných disulfidickým můstkem. Beta-podjednotka může být typu betaA (kódovaná genem *INHBA*) nebo betaB (kódovaná genem *INHBB*). Existují dvě izoformy – inhibin A (alfa/betaA) a inhibin B (alfa/betaB).

Inhibin je produkován u žen v hypofýze, v buňkách granulózy v ovariích, v placentě a corpus luteum. Nejvyšší koncentrace ve folikulární tekutině dosahuje před ovulací. U mužů je secernován v Sertoliho buňkách ve varleti. Uplatňuje se zpětnou vazbou na hypofýzu, kde tlumí produkci FSH, snižuje také syntézu androgenů. Společně s aktivinem a folistatinem působí především na úrovni lokální. Mimo pohlavní ústrojí je exprimován v mozku, nadledvinách a kostní dřeni.

1.1.15 Aktiviny

Aktivin A je složený ze dvou podjednotek betaA (kódovaná genem *INHBA*), aktivin B ze dvou podjednotek betaB (kódovaná genem *INHBB*) a aktivin AB z podjednotek betaA a betaB. Aktiviny patří do skupiny cytokinů transformujících růstových faktorů beta. (transforming growth factor beta, TGF- β). Nejdříve byla prokázána jejich schopnost uvolnit FSH z adenohipofýzy. Postupně bylo zjištěno, že mají řadu dalších důležitých biologických funkcí.

Bioaktivita aktivinů je regulována dvěma inhibitory – inhibinem a folistatinem. V ovariu aktivin A podporuje maturaci oocyty a ovlivňuje steroidogenezi v granulózových buňkách. Je důležitý také pro decidualizaci endometria, vývoj těhotenství a obnovu endometria po menstruaci. Je exprimován v gonádách, mozku, nadledvinách, kostní dřeni a placentě.

1.1.16 Folistatin

Folistatin je glykoprotein, kódovaný genem *FST*. Moduluje bioaktivitu aktivinu, váže jej s vysokou afinitou. Je to intragonadální autokrinní/parakrinní regulátor diferenciac folikulárních buněk a steroidogeneze. Je exprimován v gonádách, mozku, nadledvinách, kostní dřeni a placentě, především ale v adenohipofýze.

1.1.17 Růstové faktory podobné inzulinu

Inzulinu podobný růstový faktor 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1, somatomedin C) je kódovaný genem *IGF1*.

Váže se na některý ze šesti vázajících proteinů (insulin-like growth factor binding protein, IGF-BP). Je produkován především v játrech. Jeho produkci stimuluje růstový hormon (growth hormone, GH). Jeho receptory jsou IGF-1R a inzulinový receptor.

Inzulinu podobný růstový faktor 2 (insulin-like growth factor 2, IGF-2, somatomedin A) je kódován imprintovaným genem *IGF2* s paternální expresí. Je hlavním růstovým faktorem ve fetálním období. Jeho receptory jsou agonistický IGF-1R, inzulinový receptor a dále blokující IGF-2R.

Syntéza IGF-1 a IGF-2 probíhá kromě hlavní produkce v játrech také v buňkách granulózy, receptory jsou přítomny na buňkách granulózových a thekálních. Inzulinu podobný růstový faktor 1 zesilují účinek gonadotropinů na biosyntézu steroidů.

1.1.18 Proteiny podobné epidermálnímu růstovému faktoru

K proteinům podobným epidermálnímu růstovému faktoru (epidermal growth factor, EGF) patří amphiregulin, epiregulin a betacelulin. Jsou syntetizovány jako prekurzory, které jsou vzápětí štěpeny za uvolnění aktivního růstového faktoru. Tyto růstové faktory interagují s receptory EGF rodiny. Uplatňují se v juxtakrinní, autokrinní a parakrinní signalizaci.

Amphiregulin je glykoprotein kódovaný genem *AREG*. Je produkován v řadě buněk, mimo jiné v granulózových buňkách a v blízkosti implantující se blastocysty. Váže se na receptor pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor, EGFR) a ovlivňuje zrání oocyty.

Epiregulin je kódován genem *EREG*. Je produkován v řadě buněk, mimo jiné v granulózových buňkách a v blízkosti implantující se blastocysty. Váže se na receptor EGFR a ovlivňuje zrání oocyty.

Betacelulin je kódován genem *BTC*. Betacelulin signalizuje prostřednictvím receptorů EGFR a ERBB4 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 4). Je produkován v řadě buněk, mimo jiné v granulózových buňkách a v blízkosti implantující se blastocysty. Ovlivňuje zrání oocyty.

1.1.19 Estrogeny

Estrogeny jsou steroidní hormony s jedním aromatickým jádrem v polycyklické molekule. Nejdůležitějším estrogenem je 17β -estradiol, který vzniká aromatizací testosteronu. 17β -estradiol je syntetizován v granulózových buňkách folikulů, ve žlutém tělísku a v placentě. Estrogeny vznikají rovněž v kůře nadledvin.

Estron je slabý minoritní estrogen, který je prekurzorem i metabolitem estradiolu.

Estriol je slabý minoritní estrogen, u netěhotné ženy prakticky nedetekovatelný. Jeho koncentrace v krvi se zvyšuje v těhotenství, kdy je produkován placentou.

Receptory estrogenů jsou jaderné ER α a ER β a membránový GPER (G protein-coupled estrogen receptor), estradiol je agonistou všech těchto receptorů, estriol je

agonistou/antagonistou ER α a ER β a antagonistou GPER a estron je agonistou ER α a ER β a neváže se na GPER.

Estrogeny mají komplexní účinek na celý organismus, během vývoje indukují vznik sekundárních pohlavních znaků, hrají významnou úlohu v ovariálním cyklu, v graviditě a udržují dobrý stav kostry a dalších orgánů u žen. Hrají důležitou úlohu i při spermatogenezi a funkci spermií. Řada buněk v těle má receptory pro estrogeny.

1.1.20 Gestageny

Gestageny jsou steroidní hormony, jejichž hlavním představitelem je progesteron. Progesteron je produkován zejména ve žlutém tělísku, v placentě a také v kůře nadledvin.

Jeho receptorem je jaderný PR, který má dvě izoformy. PR-B, která zprostředkuje agonistický účinek progesteronu, a PR-A, která zprostředkuje antagonistické účinky blokující PR-B. Dalším receptorem je membránový receptor mPR s řadou podtypů (alfa až epsilon).

Progesteron je zásadně důležitý pro otěhotnění a udržení těhotenství. Aplikace jeho antagonistů vede k ukončení těhotenství. Progesteron ovlivňuje také metabolismus řady tkání a funkci nervové soustavy.

1.1.21 Androgeny

Androgeny jsou mužské pohlavní hormony. Je na nich závislý vývoj mužského typu genitálu během prenatálního vývoje, růst pohlavních orgánů a vývoj sekundárních pohlavních znaků během puberty a biosyntéza estrogenů u žen. Patří k nim zejména testosteron a dihydrotestosteron, dále dehydroepiandrosteron a androstendion.

Testosteron je nejdůležitější mužský pohlavní hormon. Zajišťuje většinu fyziologických účinků androgenů. Kromě vývoje a růstu mužských pohlavních orgánů a spermatogeneze ovlivňuje stav kůže, má anabolický efekt, včetně vývoje a udržování stavu příčně pruhované kosterní svaloviny a kostí, a podporuje erytropoézu. U žen má vliv na libido a je prekurzorem pro syntézu estradiolu.

Většina testosteronu secernovaného do krve pochází u mužů z Leydigových buněk ve varlatech (60–95 %). Tato sekrece je řízena luteinizačním hormonem, zbytek je vylučován kůrou nadledvin, tuto sekreci řídí adrenokortikotropin. U žen pochází testosteron z nadledvin, pro potřebu syntézy estradiolu je tvořen thekálními buňkami.

Jeho receptorem je androgenní jaderný receptor (AR), jehož agonisty je především testosteron a dihydrotestosteron, antagonisticky mohou působit vysoké koncentrace gestagenů.

Dihydrotestosteron (DHT) má vyšší androgenní účinky než testosteron a je metabolizován z testosteronu v některých cílových tkáních (prostata, skrotum, penis, kosti).

Dehydroepiandrosteron (DHEA) je prekurzorem testosteronu, přímo účinkuje v pubertě na vývoj ochlupení u obou pohlaví. Androstendion je vylučován ve varla-

tech, v ováriích a kůře nadledvin. Má slabší androgenní účinky než testosteron. U žen je prekurzorem syntézy estronu.

1.1.22 Dopamin

Dopamin (3,4-dihydroxyfenyletylamin) patří mezi katecholaminy, působí jednak jako neurotransmiter v mozku a v dopaminergních periferních nervech, jednak jako hormon uvolňovaný z nuclei arcuati v hypothalamu. Dále se tvoří v ledvinách a dřeni nadledvin. Neprochází hematoencefalickou bariérou. V mozku se účastní řady procesů, předpokládá se účast na vyvolání erekce.

1.1.23 Noradrenalin

Noradrenalin (4-[(1R)-2-amino-1-hydroxyethyl]benzen-1,2-diol) patří společně s adrenalinem a dopaminem do skupiny katecholaminů. Je to hormon a neurotransmiter. Je produkován v mozkových jádrech, na synapsích adrenergních nervů a ve dřeni nadledvin, odkud je uvolňován do krevního oběhu. Je odbouráván buď působením monoaminooxidázy, a/nebo katechol-O-metyltransferázy. Jeho receptory jsou typu $\alpha 1$, $\alpha 2$ a $\beta 1$, $\beta 2$ a $\beta 3$.

1.1.24 Acetylcholin

Acetylcholin (2-acetoxy-N,N,N-trimethylethanaminium) je produkován na nervových zakončeních v centrálním nervovém systému, dále na cholinergních vegetativních nervových zakončeních a na somatických nervových zakončeních. Kromě toho byla popsána jeho produkce v periferních tkáních respiračního, kardiovaskulárního, imunitního, reprodukčního systému a v kůži. Podílí se na regulaci folikulogeneze.

Acetylcholin je rychle odbouráván enzymem acetylcholinesterázou.

Má dvě skupiny receptorů – receptory muskarinového typu a receptory nikotinového typu. Je pět typů muskarinových receptorů – M1–M5, všechny se nacházejí v centrálním nervovém systému, M1–M4 se nacházejí i v periferních tkáních. Receptorů nikotinového typu je mnoho druhů, vznikají kombinací podjednotek $\alpha 1$ až $\alpha 10$, $\beta 2$ až $\beta 5$, γ , δ a ϵ .

1.1.25 Melatonin

Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamin) je hormon epifýzy. Reguluje cyklus spánku a bdění. Kromě epifýzy je produkován v kostní dřeni, sítnici a v gastrointestinálním traktu. Existují tři typy receptorů pro melatonin – MT1 a MT2 a netypický MT3. Receptory jsou přítomny v suprachiasmatických jádrech, kde zpětnovazebně regulují sekreci melatoninu, dále v hypothalamu, kde oba receptory potlačují sekreci gonadoli-

berinu, ve varlatech, kde tlumí sekreci testosteronu, a v adenohipofýze, kde MT1 tlumí sekreci FSH, LH a prolaktinu. Receptory pro melatonin MT1 a MT2 byly zjištěny v ovariích v buňkách membrana granulosa i v luteálních buňkách, kde regulují produkci progesteronu, dále v myometriu, kde zvyšují kontraktilitu, a v trofoblastu placenty. V adipocytech MT1 zvyšuje sekreci leptinu.

1.1.26 Puriny a pyrimidiny

Puriny a pyrimidiny a jejich deriváty působí jako transmittery v řadě orgánů, včetně reprodukčních. Mezi nejvýznamnější patří adenosindifosfát a uridindifosfát. Existuje velká skupina purinových a pyrimidinových receptorů. Jsou to membránové receptory A1, A2A, A2B, A3 a skupina P2Y, skupina P2X. Purinové a pyrimidinové receptory byly zjištěny v ovariích a ve varlatech, kde hrají úlohu v regulaci folikulogeneze a spermatogeneze.

1.1.27 Endogenní opioidy

K endogenním opioidům počítáme endorfiny, enkefaliny, dynorfiny, endomorfiny a nociceptin/orfanin FQ. Vyskytují se v centrálním nervovém systému v mozgovém kmeni, v mediálním talamu, míše, hypotalamu a v limbickém systému v amygdale. Na periférii jsou ve smyslových nervových vláknech a buňkách imunitního systému. Opioidní receptory jsou μ , δ , κ a N/OFQ.

Z hlediska reprodukční fyziologie je významná zejména podskupina dynorfinů. Dynorfin A, dynorfin B a big dynorfin jsou přítomny zejména v hypotalamu, prodloužené a páteřní míše, pontu a dalších částech centrálního nervového systému. Hlavním receptorem dynorfinů je κ -opioidní receptor (KOR). Dynorfiny mají řadu různých fyziologických funkcí. Kromě reprodukce je to například vnímání bolesti, termoregulace, regulace příjmu potravy a další.

Beta-endorfin se váže na opioidový μ -receptor a inhibuje pulzatilní sekreci gonadoliberinu. Bylo prokázáno, že μ -opioidové receptory v amygdale se podílejí na regulaci gonadoliberinových pulzů a jejich aktivitu ovlivňuje koncentrace cirkulujícího estradiolu.

1.1.28 Endokanabinoidy

Hlavními představiteli endokanabinoidů jsou anandamid (N-arachidonoylethanolamin, AEA) a 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Jejich cílem jsou dva receptory – CNR1 a CNR2. CNR1 je převážně exprimován v centrálním nervovém systému, v menší míře například v nadledvině, ovariích, endometriu a ve varlatech.

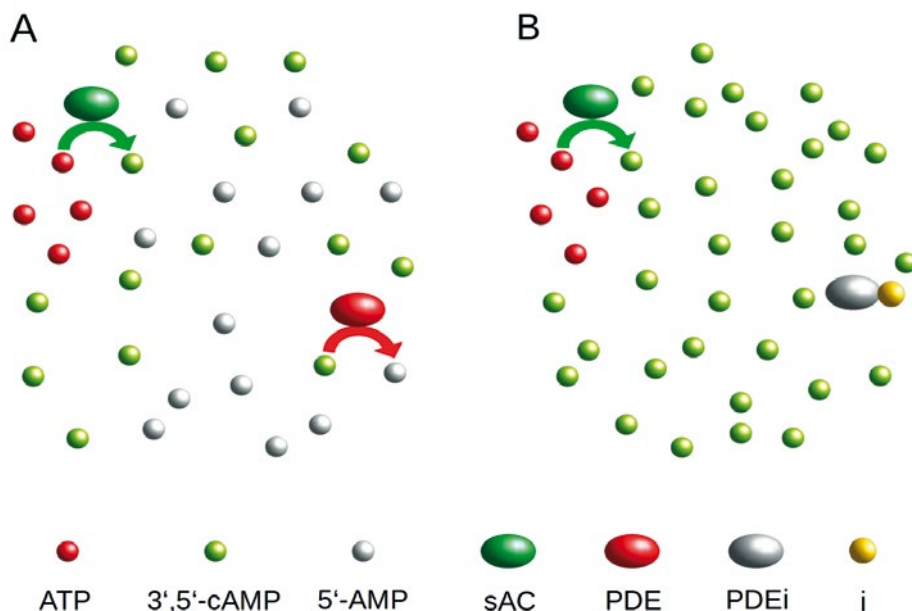
1.1.29 Cyklický adenosinmonofosfát a guanosinmonofosfát

Cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a cyklický guanosinmonofosfát (cGMP) patří do skupiny takzvaných druhých posílů, které slouží k intracelulární komunikaci, ale mohou sloužit i ke komunikaci intercelulární. Zejména cAMP hraje klíčovou úlohu v reprodukční fyziologii a byl označen jako „klíčový hráč ve vývoji gamet a oplození“ (Tesařík a Mendoza-Tesařík, 2022).

Cyklický adenosinmonofosfát je syntetizován z adenosintrifosfátu (ATP) prostřednictvím cyklizace adenylcyklázou a odbouráván hydrolýzou cAMP fosfodiesterázou. Blokáda fosfodiesterázy například pomocí methylxantinů umožňuje zvýšit koncentraci cAMP v buňkách a zasahovat tak do průběhu fyziologických procesů (obr. 1.2).

Při regulaci spermatogeneze a oogeneze cAMP zprostředkuje působení FSH i LH, a kromě toho je aktivátorem pohybu spermií. Má zásadní úlohu v resumpci meiózy. Cyklický adenosinmonofosfát se podílí na řízení kapacity a akrozomové reakce spermií. Uplatňuje se i při regulaci růstu endometria v průběhu proliferační fáze.

Cyklický guanosinmonofosfát se podílí společně s cAMP na regulaci meiózy a účasti se řízení erekce.



Obr. 1.2 Syntéza a odbourání cAMP v buňkách

Adenylátcykláza syntetizuje z adenosintrifosfátu ATP, který je fosfodiesterázou přeměňován na necyklický adenosinmonofosfát, čímž se snižuje jeho koncentrace v buňce (A); Fosfodiesteráza je inhibována, takže cAMP se hromadí v buňce a zvyšuje se jeho fyziologický účinek (B)

ATP – adenosintrifosfát, adenosine triphosphate; 3',5'-cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, cyclic adenosine monophosphate; 5'-AMP – adenosinmonofosfát, adenosine monophosphate; sAC – solubilní adenylátcykláza; PDE – fosfodiesteráza, phosphodiesterase; PDEi – inhibovaná fosfodiesteráza, phosphodiesterase inhibitor; i – inhibitor

1.1.30 Gazotransmitery

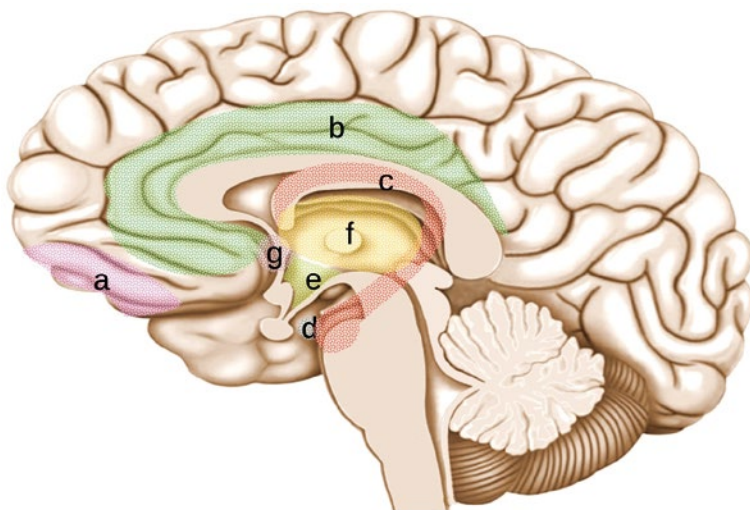
Ke gazotransmiterům (plynným mediátorům) patří oxid uhelnatý, oxid dusnatý a sulfan, tedy plynné látky ve vyšší koncentraci toxické. Nejsou to klasické transmitery uvolňované exocytózou a také nereagují se specifickým receptorovým proteinem, nýbrž difundují rychle přes buněčné membrány do cílových buněk a tam působí na cílové molekuly v cytoplasmě. Podílejí se na řízení vývoje folikulů, erekci a mnoha dalších fyziologických procesech v reprodukci.

1.2 Centrální regulace reprodukčních funkcí

Centrální úlohu v regulaci reprodukčních funkcí má limbický systém. Na úrovni hypotalamu mají struktury řídící reprodukční funkce úzký vztah ke strukturám řídícím energetický metabolismus a strukturám řídícím odpověď organismu na stresor.

1.2.1 Limbický systém

Limbický systém je koordinačním centrem reprodukce, emocí a sexuálního chování. V současné době jsou za jeho součásti nejčastěji považovány části mozkové kůry, podkorové oblasti a části diencefala. Zahrnuje orbitofrontální kůru, hipokampus, gyrus cinguli, amygdalu, hypotalamus, talamus a ventrální část striata (nucleus accumbens) (obr. 1.3). V tomto systému jsou struktury s dominujícím vztahem k emocím, tedy



Obr. 1.3 Limbický systém

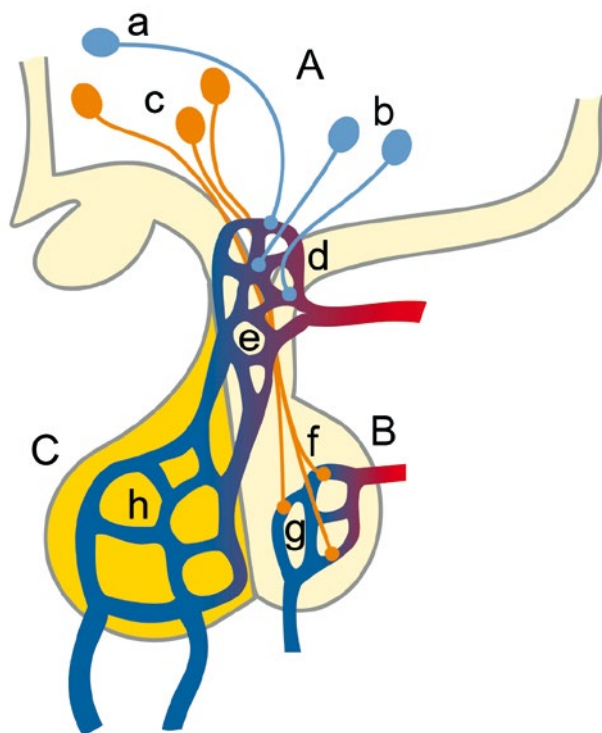
a – orbitofrontální kůra; b – gyrus cinguli; c – hippocampus; d – amygdala; e – hypotalamus; f – talamus; g – nucleus accumbens

amygdala, hypothalamus, gyrus cinguli a prefrontální kůra. Struktury limbického systému mají vztah k čichovému ústrojí.

Ve strukturách limbického systému jsou přítomny pohlavní hormony i jejich receptory, což svědčí o úloze pohlavních hormonů jako neurotransmiterů a neuromodulátorů vztahů mezi sexuálním chováním, emocemi a reprodukcí.

1.2.2 Hypotalamo-hypofyzární systém

Jako hypotalamo-hypofyzární systém označujeme morfologicky i funkčně propojené části hypothalamu a hypofýzy (obr. 1.4), které se podílejí na regulaci řady funkcí organismu a hrají významnou úlohu v řízení reprodukce. Funkční spojení mezi hypotalamo-hypofyzárním systémem a gonádami nazýváme hypotalamo-hypofyzární-gonadální osa (HHG).



Obr. 1.4 Hypotalamo-hypofyzární systém

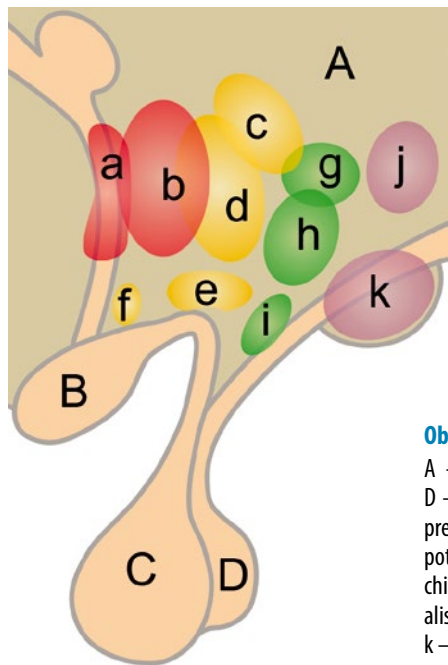
A – hypothalamus; B – adenohypofýza; C – neurohypofýza; a, b – dráhy nesoucí do adenohypofýzy cestou portálního oběhu liberiny a statiny; c – dráhy nesoucí hormony neurohypofýzy; d – zakončení neuritů na krevních kapilárách; e – proximální kapilární síť portálního oběhu adenohypofýzy; f – zakončení neuritů na kapilárách neurohypofýzy; g – kapilární síť neurohypofýzy; h – distální kapilární síť adenohypofýzy

Hypotalamus je součástí diencefala (mezimozku) a tvoří jeho ventrokaudální část. Těla neuronů hypotalamu vytvářejí řadu jader (obr. 1.5) a nervová vlákna propojují hypotalamus s dalšími strukturami centrálního nervového systému. Hypotalamus prostřednictvím hypofýzy propojuje centrální nervový systém se systémem endokrinním. Je místem, které je nadřazeno převážné části všech neurovegetativních a hormonálních regulačních systémů.

Hypofýza je endokrinní žláza, anatomicky spojená s hypotalamem a uložená v prohlubni (sella turcica) kosti klínové. Skládá se z předního laloku zvaného adenohypofýza a zadního laloku zvaného neurohypofýza.

Adenohypofýza je tvořena trámcí žlázových buněk s hustou sítí krevních kapilár. Důležitý je portální systém cévního zásobení. Arteria hypophysialis, odstupující z vnitřní karotidy, přivádí krev do proximální kapilární sítě ve stopce hypofýzy, kde jsou do krve předávány hormony hypotalamu. Přes hypofyzární portální žíly se pak krev dostává do distální kapilární sítě v adenohypofýze. Hypotalamické hormony působí na buňky adenohypofýzy a ty pak do kapilár uvolňují vlastní hormony. Přes hypofyzární věnu krev odtéká do sinus cavernosus a dále do velkého oběhu.

Adenohypofýza obsahuje několik typů buněk. Hlavními typy jsou acidofilní buňky, kterých je přibližně 40 %, tvoří hormony působící přímo na periferní tkáň (somatotropní a laktotropní buňky) a bazofilní buňky, kterých je přibližně 10 % a které podle sekrece dělíme na gonadotropní (produkují FSH, LH), kortikotropní (produkují adrenokortikotropní hormon) a tyreotropní (produkují tyreotropní hormon). Kromě žlázových buněk jsou v adenohypofýze obsaženy folikulostelární buňky, tvořící asi 10% buněčné popu-



Obr. 1.5 Jádra hypotalamu

A – hypotalamus; B – chiasma opticum; C – adenohypofýza; D – neurohypofýza; a – nucleus preopticus lateralis; b – nucleus preopticus medialis; c – nucleus paraventricularis; d – nucleus hypothalamicus anterior; e – nucleus supraopticus; f – nucleus supra-chiasmaticus; g – nucleus dorsomedialis; h – nucleus ventromedialis; i – nucleus arcuatus; j – nucleus hypothalamicus posterior; k – corpus mammillare

lace adenohypofýzy. Pocházejí z neuroektodermu, neobsahují sekreční granula a tvoří trojrozměrnou síť a komunikují spolu pomocí gap junctions vlnou vápníkových iontů. Regulují činnost žlázových buněk autokrinním/parakrinním mechanismem.

1.2.3 Zahájení reprodukčních funkcí

Reprodukční funkce jsou zahájeny v pubertě. Puberta je komplex neuroendokrinních procesů na rozhraní dětství a dospělosti, který zahajuje změny primárních a sekundárních fyzických a psychických znaků, přizpůsobujících organismus pro budoucí reprodukci. Čas zahájení těchto procesů je dán centrálně a je ovlivněn řadou faktorů. Jsou to genetické i environmentální faktory, genetické představují asi 50–75 %. Puberta je zakončena získáním reprodukční schopnosti.

V nástupu puberty hraje zásadní roli hormon kisspeptin. Při nástupu puberty je dramaticky zvýšena exprese genu *KISS1*, a tedy i syntéza kisspeptinu, a rovněž se zvyšuje senzitivita GnRH neuronů ke kisspeptinu. Důsledkem zvýšení sekrece kisspeptinu a zvýšení senzitivity GnRH neuronů ke kisspeptinu je nástup pravidelné pulzní sekrece GnRH. Tato pulzní sekrece s maximem v nočních hodinách vede k aktivaci hypofyzárních gonadotropů a sekreci FSH a LH. Nastalá sekrece FSH a LH aktivuje funkce gonád a produkci pohlavních hormonů. Období od aktivace gonád po vznik prvních známek fyzického dospívání se nazývá gonadarché.

Kromě kisspeptinu hraje důležitou úlohu při nástupu puberty rovněž růstový hormon, přičemž nedostatek růstového hormonu vede k opoždění jejího nástupu. V období nástupu puberty klesá koncentrace melatoninu, která je v dětství vysoká.

Komplementárním procesem pohlavního zrání je maturace nadledvin (adrenarché). Nadledviny dozrávají u dívek přibližně ve věku 6–8 let a u chlapců ve věku 7–8 let. Dochází ke zvýšení produkce adrenálních androgenů, včetně dehydroepiandrosteronu (DHEA), dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEAS) a androstendionu. Zvyšování koncentrace těchto androgenů pokračuje během gonadarché a v časně dospělosti a je odpovědné za vývoj podpažního a pubického ochlupení u obou pohlaví.

1.2.4 Vztahy sexu, emocí a reprodukce

U člověka byla zjištěna pozitivní asociace mezi libidem a objemem amygdaly a zvýšená aktivita amygdaly při sexuálnímu vzrušení u mužů i žen. Amygdala je součástí limbického systému, v níž se nejvíce projevuje vztah k sexu.

Klíčovým hormonem řídícím vztahy mezi sexem, emocemi a reprodukcí je opět hormon kisspeptin. Podání kisspeptinu zvyšuje aktivitu v limbických a paralimbických strukturách angažovaných v řízení sexuálního chování v odpovědi na vizuální stimulaci, také zvyšovalo limbickou a paralimbickou aktivitu při prezentaci obrázků romantických párů. Signalizace kisspeptinem podněcuje systém odměňování ze sexuálního vzrušení.

Periferní aplikace kisspeptinu zvyšuje prefrontální aktivitu v reakci na negativní vizuální stimuly. To je v souladu s úlohou prefrontální oblasti pro pocit bezpečí a redukci strachu a anxiety. Tato aplikace také redukovala špatnou náladu a působila antidepresivně.

Kisspeptin tedy kromě své primární úlohy v HHG ose působí jako pojítko mezi sexuálním chováním a reprodukčními funkcemi.

Dalším hormonem se vztahem k reprodukci i emocím je gonadoliberin. Gonadoliberinové neurony byly nalezeny v mediálním bazálním hypotalamu, area preoptica ventralis a periventrikulárně, v rozšířené amygdale, ve ventrálním pallidu a v putamen.

Velmi široká je úloha pohlavních steroidních hormonů ve vývoji a funkci centrálního nervového systému. Během vývoje nejen zajišťují pohlavní dimorfismus mozku, ale mají vliv i na budoucí sexuální orientaci a genderovou identitu.

U mužů způsobuje testosteron chování podporující sblížení s preferovaným pohlavím, více očních kontaktů a sebe prezentaci. Je také známo, že znaky maskulinity závislé na sekreci testosteronu jsou atraktivní pro ženy.

U stárnoucích mužů je progredující pokles koncentrace testosteronu spojen se špatnou náladou, redukováným libidem a špatnou sexuální funkcí. Tento stav lze napravit substitucí testosteronu. Avšak podávání nadměrných dávek nemá přídavný efekt na sexuální aktivitu nebo zájem.

U žen s pravidelným ovulačním cyklem stoupá koncentrace testosteronu ve střední třetině cyklu, což koreluje s jejich sexuální receptivitou.

Zvýšená koncentrace estrogenů vyvolává u žen potřebu vyhledávat sociální signály maskulinity. Během vrcholu koncentrace estrogenů mají ženy vysokou preferenci pro mužské specifické pachy a vnímají muže s vyšší koncentrací androgenů a více maskulinními rysy tváře jako atraktivnější. Elektroencefalografický záznam u žen v období ovulace ukazuje zvýšenou aktivitu při sledování vzrušujících obrazů, což ukazuje hlubší emocionální zpracování sexuálních stimulů v období vrcholu koncentrace estrogenů. Je tedy zřejmé, že jak testosteron, tak estrogeny působí na ženskou sexuální motivaci. Estrogeny také pozitivně ovlivňují náladu, což přispívá k jejich vlivu na sexuální touhu a uspokojení.

Oxytocin a vazopresin mají společnou evoluci, podobnou distribuci v mozku a vliv na sociální a sexuální chování. Kromě své periferní úlohy působí i na centra v limbickém systému. Centrální distribuce je zajištěna dvěma cestami – jednak přímo do amygdaly, hipokampu, bulbus olfactorius a striata, jednak difúzí.

Periferní koncentrace oxytocinu jsou zvýšeny při sexuálním vzrušení a koitu u žen, v menší míře u mužů. Byl prokázán vliv oxytocinu na prosociální chování, jako je důvěra. Aplikace oxytocinu mužům vedla ke zvýšené atraktivitě tváře jejich partnerek, což ukazuje na vliv oxytocinu na tvorbu párových svazků.

Koncentrace vazopresinu vzrůstá u mužů se sexuálním vzrušením současně s koncentrací kortizolu, což spouští stresovou odpověď u mužů potřebnou k tomu, aby dosáhli příležitosti ke koitu.

Vyšší koncentrace vazopresinu u páru jsou spojovány s vyšším pocitem sounáležitosti a menším množstvím partnerských konfliktů.

Funkce hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osy úzce navazuje na činnost hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy (stresové). Pohlavní hormony hrají klíčovou roli v aktivaci a regulaci hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy, což má vliv i na sexuální rozdíly v responzivité této osy. Naopak hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osa odpovídá na vnější podněty a ovlivňuje reprodukční status. Stres je úzce propojen s reprodukčními funkcemi, akutní i chronický stres má na ně negativní vliv.

Kisspeptin a gonadoliberin mají anxiolytický vliv, podporují pozitivní emoce a chování směřující k reprodukci. Gonadoliberin má blokující vliv na kortikotropin uvolňující hormon (corticotropin-releasing hormone, CRH), a tím tlumí stresovou osu.

Kisspeptin interaguje se serotoninovou, noradrenalinovou a dopaminovou dráhou, které jsou součástí hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy, ale periferně podaný kisspeptin nemá u člověka na hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osu vliv.

Je možné konstatovat, že kisspeptin jako hlavní aktér stojící na vrcholu hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osy integruje emoce se sexem a reprodukcí svým vlivem na strach, náladu a sexuální vzrušivost. Ostatní hormony účastníci se hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osy jsou také exprimovány v limbickém systému a mohou modulovat jeho funkci. To vede k tomu, že některé emoce jsou pevně spjaté s aktivací hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osy, tedy s reprodukcí.

Shrnutí

Regulace reprodukčních funkcí se účastní řada hormonů a transmiterů, jejichž sekrece i účinek jsou řízeny složitým systémem zpětných vazeb. Převažující úlohu mají hormony kisspeptin, neurokinin B, leptin, gonadoliberin, luteinizační hormon, folikulostimulační hormon, antimülleriánský hormon, inhibin, růstové faktory podobné inzulinu, proteiny podobné EGF, estrogeny, gestageny, androgeny. Cyklické monofosfáty cAMP a cGMP představují stěžejní látky, které se uplatňují v oogenezi, spermatogenezi, v procesu oplození i při implantaci embrya. Centrální úlohu v regulaci reprodukčních funkcí má limbický systém. Na úrovni hypotalamu mají struktury řídící reprodukční funkce úzký vztah ke strukturám ovládajícím energetický metabolismus a strukturám řídícím odpověď organismu na stresor. Na limbický systém navazuje hypotalamo-hypofyzární systém, který je funkčně propojen s gonádami (hypotalamo-hypofyzární-gonadální osa). Reprodukční funkce jsou zahájeny v pubertě, v jejímž nástupu hraje zásadní roli hormon kisspeptin. Důležitou úlohu má rovněž růstový hormon. Klíčovým hormonem řídícím vztahy mezi sexem, emocemi a reprodukcí je opět hormon kisspeptin, který působí jako pojítko mezi sexuálním chováním a reprodukčními funkcemi. Pohlavní steroidní hormony ovlivňují vývoj pohlavního ústrojí i vývoj a funkci centrálního nervového systému. Během vývoje zajišťují pohlavní dimorfismus mozku a mají vliv na budoucí sexuální orientaci a genderovou identitu.

Literatura

- Agwuegbo UT, Colley E, Albert AP, Butnev VY, et al. Differential FSH glycosylation modulates FSHR oligomerization and subsequent cAMP signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:765727.
- Brenda A, Donal S, Charles R. Wired on steroids: sexual differentiation of the brain and its role in the expression of sexual partner preferences. *Front Endocrinol* 2011;2:1–42.
- Burnstock G. Purinergic signalling in endocrine organs. *Purinergic Signal* 2014;10:189–231.
- Comninou AN, Dhillon WS. Emerging roles of kisspeptin in sexual and emotional brain processing. *Neuroendocrinology* 2018;106:195–202.
- Del Río JP, Alliende MI, Molina N, et al. Steroid hormones and their action in women's brains: the importance of hormonal balance. *Front Public Health* 2018;6:141.
- Garthwaite J. Nitric oxide as a multimodal brain transmitter. *Brain Neurosci Adv* 2018;2:1–5.
- Heinemann SH, Hoshi T, Westerhausen M, Schiller A. Carbon monoxide: physiology, detection and controlled release. *Chem Commun (Camb)* 2014;50:3644–3660.
- Herting MM, Sowell ER. Puberty and structural brain development in humans. *Front Neuroendocrinol* 2017;44:122–137.
- Hill JW, Elias CF. Neuroanatomical framework of the metabolic control of reproduction. *Physiol Rev* 2018;98:2349–2380.
- Choi J, Smits J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: origins of difference. *Mol Cell Endocrinol* 2014;383:203–213.
- Kalinderi K, Kalinderis M, Papaliagkas V, et al. The reproductive lifespan of the ovarian follicle. *Reprod Sci* 2024;31:2604–2614.
- Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014;82:73–80.
- Liang H, Zhao Q, Lv S, et al. Regulation and physiological functions of phoenixin. *Front Mol Biosci* 2022;9:956500.
- Malik IA, Durairajanayagam D, Singh HJ. Leptin and its actions on reproduction in males. *Asian J Androl* 2019;21:296–299.
- Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress* 2017;20:476–494.
- Roxo MR, Franceschini PR, Zubaran C, et al. The limbic system conception and its historical evolution. *Scientific World Journal* 2011;11:2428–2441.
- Salhi I, Cambon-Roques S, Lamarre I, et al. The anti-Müllerian hormone type II receptor: insights into the binding domains recognized by a monoclonal antibody and the natural ligand. *Biochem J* 2004;379:785–793.
- Seeber B, Böttcher B, D'Costa E, Wildt L. Opioids and reproduction. *Vitam Horm* 2019;111:247–279.
- Stein LM, Haddock CJ, Samson WK, et al. The phoenixins: from discovery of the hormone to identification of the receptor and potential physiologic actions. *Peptides* 2018;106:45–48.
- Strauss JF, Barbieri RL. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Elsevier 2013:960 pp.

Sun X, Dey SK. Endocannabinoid signaling in female reproduction. *ACS Chem Neurosci* 2012;3:349–355.

Tesarik J, Mendoza-Tesarik R. Cyclic adenosine monophosphate: a central player in gamete development and fertilization, and a possible target for infertility therapies. *Int J Mol Sci* 2022;23:15068.

Yang L, Comninou AN, Dhillon WS. Intrinsic links among sex, emotion, and reproduction. *Cell Mol Life Sci* 2018;75:2197–2210.

2 Fyziologie reprodukce ženy

Pavel Trávník

Základy ženské reprodukce jsou položeny už během embryonálního období, kdy se vyvíjejí vnitřní a zevní pohlavní orgány, a fetálního období, kdy se vyvinou primordiální folikuly. Zahájení funkce reprodukčního systému je podmíněno sekrecí kisspeptinu a u žen je navíc úzce spjato s dosažením minimálního podílu tukové tkáně v organismu. Ukončení funkce reprodukčního systému souvisí s vyčerpáním zásoby primordiálních folikulů a je spojeno s řadou změn ovlivňujících celý organismus.

2.1 Vývoj reprodukčních funkcí

Ovaria u dívek před pubertou obsahují primordiální folikuly, z nichž některé postupně zahájí růst a produkci estradiolu, ale nedozrávají, neovulují a zanikají atrezií.

Pro iniciaci funkce reprodukčního systému u ženy je potřebné dosáhnout kritické koncentrace leptinu, podmíněné zvýšeným množstvím adipocytů, tedy tukové tkáně, zajišťující dostatečnou energetickou zásobu potřebnou pro reprodukci. Bylo zjištěno, že k nástupu menarche je třeba, aby tuková tkáň tvořila minimálně 17 % těla, pro udržení normálních menses je třeba 22 % tělesného tuku. Leptin působí jednak prostřednictvím kisspeptinu, jednak má přímý vliv na adenohipofýzu. Vzrůst koncentrace leptinu je prvním signálem nastupující puberty a aktivuje hypotalamo-hipofyzárně-gonadální (HHG) osu, na to navazuje aktivace osy růstový hormon – růstový faktor podobný inzulinu 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1). V tomto období roste u dívek koncentrace estradiolu 4× oproti období před pubertou.

Lineární růstový spurt nastává u dívek během Tannerova stadia II s vrcholem přibližně 6 až 12 měsíců před menarche. Koreluje s koncentracemi růstového hormonu, estradiolu a androstendionu. Koncentrace estradiolu koreluje s vývojem prsů, koncentrace testosteronu a dehydroepiandrosteronu s vývojem pubického ochlupení.

Průměrný věk menarche je 12,4 roku, liší se mezi etniky, většinou nastává v Tannerově stadiu IV a bývá spojena s obdobím růstového spurtu. Považuje se za opožděnou, pokud nastane později než za pět let od vývoje prsů. První dva až tři roky po začátku menses je průběh menstruačních cyklů obvykle nepravidelný. Během prvního roku po menarche je jen část cyklů ovulatorních, pravidelná ovulace nastává u většiny děvčat do pěti let po menarche.

2.2 Hormonální regulace v reprodukčním věku žen

Neurony v nucleus arcuatus systému kisspeptin, neurokinin B a dynorfin (KNDy neurony) secernují kisspeptin, neurokinin B a dynorfin. KNDy neurony vyvolávají v gonadoliberinových neuronech přibližně hodinové pulzy gonadoliberinu a mají estrogenní receptory, což umožňuje negativní zpětnou vazbu na sekreci folikulostimulačního hormonu (FSH). Receptory pro estrogenní v neuronech nucleus preopticus umožňují naopak pozitivní zpětnou vazbu. Negativní zpětná vazba ovlivňuje u žen prostřednictvím FSH selekci dominantního folikulu, pozitivní zpětná vazba vyvolá opět prostřednictvím FSH vzrůst produkce luteinizačního hormonu (LH) a následně ovulaci.

V časně folikulární fázi mají pulzy gonadoliberinu frekvenci asi 1 za 90 minut, ke konci folikulární fáze se frekvence zvyšuje na 1 za 60 minut. Během luteální fáze se frekvence pulzů gonadoliberinu snižuje na 1 za 3–8 hodin.

Amplituda pulzů LH se rovněž během menstruačního cyklu mění. Poněkud klesá během folikulární fáze, následuje strmý vzestup uprostřed cyklu (vlna LH). Během luteální fáze je koncentrace LH přibližně dvojnásobná než ve folikulární fázi, značně ale kolísá.

2.2.1 Růstový hormon a inzulinu podobný růstový faktor

Osa růstový hormon-IGF představuje vedle účinku FSH klíčový činitel ve folikulogenezi. Receptory pro růstový hormon jsou přítomny v oocyty i granulózových a thekálních buňkách ovariálních folikulů, nebyly nalezeny u fetálních oocytů. Růstový hormon a IGF-1 podporují proliferaci a diferenciaci granulózových a thekálních buněk, včetně exprese receptorů pro LH. Zvýšení koncentrace růstového hormonu a IGF antagonizuje účinek antimülleriánského hormonu (AMH), který potlačuje rekrutaci folikulů. Ovariální funkci ovlivňuje růstový hormon produkovaný v hypofýze a IGF produkovaný v játrech, lokálně produkovaný růstový hormon, růstovým hormonem indukovaný lokální IGF a na růstovém hormonu nezávislý IGF.

2.2.2 Tyreotropin, tyroxin a trijodtyroniny

Receptor pro tyreotropní hormon byl nalezen ve všech strukturách limbického systému, v jeho cévách i neuronech. Hormony štítné žlázy ovlivňují funkci gonadotropů a hrají významnou úlohu i ve fyziologii oocytů. Trijodtyroniny modulují působení LH a FSH na syntézu steroidů. Četná vazná místa pro trijodtyroniny byla nalezena v granulózových a stromálních buňkách a oocytech.

2.2.3 Endokanabinoidy

Endokanabinoidy byly lokalizovány v oblastech hypotalamu odpovědných za produkci gonadoliberinu a mají významný vliv na reprodukci a další endokrinní funkce. Produkce anandamidu byla prokázána i v lidských ovariálních folikulech. Předpokládá se, že endokanabinoidy hrají roli ve vývoji a zrání ovariálních folikulů a nástupu ovulace.

2.3 Vznik ovariálních folikulů

Oocyty stejně jako spermie vznikají z primordiálních zárodečných buněk. Primordiální zárodečné buňky putují postupně zárodečným stvolem a dorzálním mezenteriem až do základu indiferentní pohlavní žlázy. Během tohoto putování ztrácejí svoji epigenetickou informaci, včetně epigenetických modifikací, a jsou přeprogramovány na svoji stěžejní funkci zachování kontinuity druhu.

Prvním základem pohlavní žlázy je plica genitalis, v pohlavní žláze se během dalšího vývoje přemění její střední část. Základem kůry ovaria se stává druhá generace mezodermových pruhů, kortikální pruhy vznikající proliferací celomového epitelu. Z primordiálních zárodečných buněk se vyvíjejí oogonie, které rozvolňují mesodermové pruhy a vzniká buněčná masa složená z oogonií a celomového epitelu, jehož buňky se diferencují v buňky folikulární.

Oogonie se mitoticky množí až asi do konce šestého měsíce do celkového počtu až 6 milionů. Část jich zanikne přímo, část se podílí na vzniku primordiálních folikulů a z nich opět část zanikne atrezií folikulů. V průběhu čtvrtého měsíce se oogonie postupně přestávají mitoticky dělit a přejdou do stadia růstu, zvětší se a přemění se v oocyty, přikládají se k nim v jedné vrstvě folikulární buňky a vznikají primordiální folikuly. Oocyty vstupují ještě ve fetálním období do profáze meiózy a v diplotenní fázi se dělení zastaví a pokračuje až v pubertě (diktyotenní stadium). Při narození je přítomno asi 700 000 až 2 000 000 primordiálních folikulů.

2.3.1 Meióza v oocytu

Redukční dělení neboli meióza zajišťuje konstantní počet chromozomů a je jedním ze zdrojů diverzity genomu. Postupně probíhá první a druhé meiotické dělení (meióza I a meióza II). Před meiózou I, tedy ještě v prenatálním období, proběhne S-fáze, dále už se nová deoxyribonukleová kyselina ve vývojových stádiích oocytů až do oplození nesyntetizuje. Průběh meiózy u oocytu je ovlivněn jednak trváním profáze I po dobu řady let, jednak velikostí oocytu. Poruchy meiotického dělení jsou významnou příčinou poruch plodnosti.

Profáze meiózy I se skládá z několika stadií (obr. 2.1) – leptotenního, zygotenního, pachytenního, diplotenního stadia a diakineze.

V leptotenním stadiu začíná proces kondenzace chromozomů. Chromozomy jsou v jádře viditelné jako dlouhá tenoučká nitkovitá vlákénka. Upínají se na obou koncích k obalu jádra.

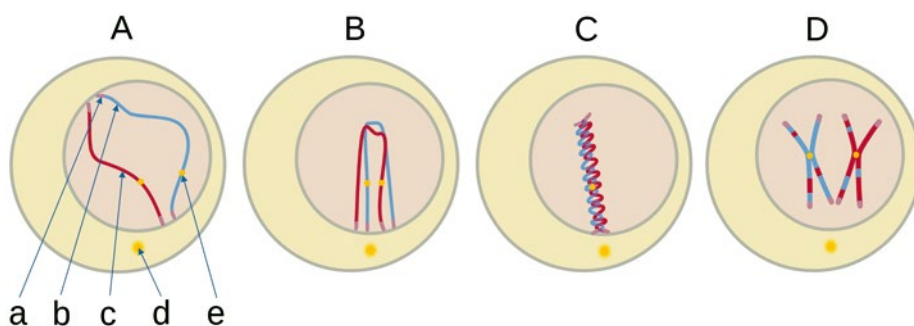
V zygotenním stadiu pokračuje kondenzace chromozomů, chromozomy se zkracují a ztlustňují. Začíná párování homologních chromozomů (označuje se jako konjugace nebo synapse). Při párování se homologní chromozomy postupně k sobě přikládají po celé délce. Dvojice homologních chromozomů se ocitnou těsně u sebe, až působí dojmem jednoduchých ztlustělých chromozomů. Označují se jako bivalenty a každý je složen ze čtyř chromatid. Postupně se vytváří spojovací struktura zvaná synaptonemální komplex.

V pachytenním stadiu se kondenzace chromozomů prohlubuje. Po délce synaptonemálních komplexů se mezi chromatidami vytvářejí rekombinační uzlíky. Dochází zde k překřížení a k přerušení chromatinových vláken nesesterských chromatid a k jejich opětovné rekonstrukci, při níž je možná vzájemná výměna úseků chromatid a tím i genových lokusů. Tento děj se nazývá „crossing-over“.

Po přerušení souvislosti chromatinových vláken nastupuje reparační proces – rekombinace, který znovu spojí rozpojené úseky nesesterských chromatid spárovaných homologních chromozomů. Reparace může proběhnout buď napojením původních úseků téže chromatidy, nebo výměnou úseků mezi chromatidou otcovského a mateřského původu.

Porucha rekombinace může vést k chybám segregace chromozomů v prvním meiotickém dělení a je častou příčinou chromozomových abnormalit a následných poruch plodnosti.

V diplotenním stadiu začíná desynapse, postupné rozrušování synaptonemálního komplexu a oddělování homologických párů chromozomů.



Obr. 2.1 Profáze meiózy

Stadium leptotenní. Chromozomy jsou dlouhé, připojené telomerami k jadernému obalu (A); Stadium zygotenní. Oba konce homologních chromozomů se posunuly směrem k centrozomu (B); Stadium pachytenní. Homologní chromozomy se spojily a vytvořily synaptonemální komplexy. Dochází ke crossing-over (C); Stadium diplotenní. Chromozomy se oddělily. Úseky chromatid jsou v důsledku proběhlého crossing-over vyměněné (D)

a – telomera; b – chromozom připojený telomerami k jadernému obalu; c – druhý homologní chromozom; d – centrozom; e – centromera

V průběhu diakineze probíhá rychlá kondenzace chromatid, provázená přerušováním transkripce. Chromozomy se uvolní ze spojení s obalem jádra a obal jádra se rozpadne. Chromozomy jsou maximálně kondenzované.

Stejně jako v mitóze začíná metafáze vymizením jaderného obalu. Po vytvoření meiotického dělicího vřeténka zaujmou chromozomy postavení v ekvatoriální rovině s centromerami orientovanými k opačným pólům vřeténka.

V anafázi se uvolňují poslední chiasmatická spojení a chromozomy putují k protilehlým pólům buňky podobně jako při mitóze, jen s tím rozdílem, že nedochází k oddělení chromatid, nýbrž k oddělení homologních chromozomů (disjunkce) dočasně spárovaných ve dvojici. Každý z těchto chromozomů má obě chromatidy rekombinované na podkladě crossing-over. Výběr chromozomů z homologních párů putujících k jednomu či druhému pólu buňky je nahodilý.

V telofázi se u oogeneze nezformuje obal jádra, chromozomy zůstávají do značné míry kondenzovány.

Po relativně krátkém období po telofázi nastupuje cytokineze podobná mitóze, vzniká oocyt a 1. polocyt.

Druhé meiotické dělení začíná s haploidním počtem chromozomů. Každý z nich je složen ze dvou chromatid téměř úplně oddělených, spojených jen v místě kinetochoru, takže připomínají tvarem písmeno X. Profáze druhého zracího dělení je krátká, další fáze dělení se až na haploidní počet chromozomů neliší od mitózy. Chromatidy se úplně oddělí, putují k opačným pólům buňky a výsledkem jsou buňky, jejichž jádra mají poloviční počet chromozomů tvořených jednou chromatidou.

Soudržnost homologních chromozomů a jejich chromatid během meiotického dělení je nezbytnou podmínkou správné segregace. Chromozomy jsou spojeny jednak chiasmaty, jednak pomocí proteinového komplexu kohezinu, který udržuje sesterské chromatidy v těsné blízkosti. Poruchy funkce kohezinu vedou k nesprávné segregaci chromozomů a následnému vzniku aneuploidií.

Správná vazba dělicího vřeténka na kinetochory chromatid je klíčová pro rovnoměrnou segregaci chromozomů. Pro správnou segregaci chromozomů je třeba bipolárního dělicího vřeténka.

V oocytech se formování dělicího vřeténka z mikrotubulů značně liší od somatických buněk, protože oocyty neobsahují centrioly.

Když nastane problém během meiózy v oogeneze, meióza se obvykle na rozdíl od spermatogeneze nepřerušuje a může pokračovat za vzniku aneuploidních gamet. Tyto odlišnosti v odpovědích na abnormální situace mohou vysvětlit, proč stejná chromozomová přestavba může vyvolat mužskou neplodnost způsobenou nízkou koncentrací spermií a ženské nositelky mají plodnost zachovanou s produkcí aneuploidních gamet.

2.4 Postnatální vývoj ovariálních folikulů

Vývoj folikulu, a tedy i oocyty od náboru (aktivace, zahájení růstu) do plně vyvinutého sekundárního folikulu, trvá kolem 290 dní, od počátku antrálního stadia do ovulace

asi 60 dní. Až do závěrečné fáze, tedy výběru dominantního folikulu, je vývoj nezávislý na ovariálním cyklu. Poznání fyziologie postnatálního vývoje folikulů je zásadně důležité pro porozumění procesů ovlivňujících ženskou plodnost.

Po celou tuto dobu vývoje působí na folikul řada faktorů, které mohou ovlivnit kvalitu oocyty. Proces je regulován několika signálními cestami a provázen aktivací více než 1 500 genů v oocyty a 2 600 genů ve folikulárních buňkách.

Během ovariálního cyklu se zrání dominantního folikulu završuje vývoj folikulů a na sebe navazující hormonální podněty připravují ženský organismus na oplození, vývoj a implantaci embrya. Všechny tyto děje spolu souvisejí a navzájem se ovlivňují.

2.4.1 Nábor folikulů (aktivace primordiálních folikulů)

Nábor folikulů znamená, že určitý počet klidových primordiálních folikulů je aktivován a zahájí růst. Spuštění aktivace je velmi složitý proces s účastí řady signálních cest. Tento jev nastává už u plodu, krátce po formování prvních primordiálních folikulů.

V prepubertálním období dochází k významnému poklesu počtu primordiálních folikulů, takže při zahájení procesu zrání v pubertě je k dispozici asi 400 000 těchto folikulů. Podle některých autorů jsou v tomto období eliminovány převážně vadné folikuly.

Proces náboru potom pokračuje až do vyčerpání zásoby primordiálních folikulů v menopauze. Během prvních tří dekad života ženy probíhá relativně konstantní rychlostí, až ve věku kolem 37 let počet folikulů dosáhne přibližné hodnoty 25 000. Potom se nábor, pravděpodobně v důsledku snížení koncentrace AMH, urychluje asi dvakrát. Histologickou známkou náboru oocyty je přeměna plochého tvaru folikulárních buněk v kubický.

Supresorem aktivace folikulů je antimülleriánský hormon (AMH). Ten je produkován ve folikulárních buňkách rostoucích folikulů a negativní zpětnou vazbou brzdí aktivaci dalších primordiálních folikulů. Antimülleriánský hormon má dva receptory, samostatný AMHR II a dále AMHR I, společný s proteiny skupiny kostních morfogenetických proteinů (bone morphogenetic proteins, BMP).

Dalším negativním regulátorem, supresorem aktivace, který udržuje folikuly v klidovém stavu, je tumor supresorová fosfatáza (phosphatase and tensin homolog, PTEN), který působí ve folikulárních buňkách primordiálních folikulů.

Na aktivaci primordiálního folikulu se podílejí specifické ovariální transkripční faktory. Mezi nimi je významný zejména transkripční faktor FoxL2, obsažený ve folikulárních buňkách, který je nezbytný pro přeměnu plochých folikulárních buněk na kubické, pro řízení buněčného cyklu a účastní se řízení apoptózy. Dále je to BMP-4 a další. Předpokládá se účast aktivinu A, IGF, proteinů extracelulární matrix a dalších.

2.4.2 Preantrální období vývoje folikulů

Preantrální období je gonadotropin-independentní, nezávisí tedy vůbec na koncentraci FSH v krvi promývajícím ovarium. Je charakterizováno růstem a diferenciací oocyty,

které jsou regulovány růstovými faktory s pomocí autokrinních a parakrinních mechanismů. Zahrnuje období primordiálního, primárního a sekundárního folikulu, přičemž vývoj od primordiálního do plně vyvinutého sekundárního folikulu trvá asi 290 dní.

Primordiální folikul

Primordiální folikul obsahuje malý primární oocyt o průměru asi 25 μm , zastavený na mnoho let v diplotenním stadiu meiózy (dictyotene), dále se skládá z jedné vrstvy plochých folikulárních buněk těsně přiložených k oocyту a z bazální laminy.

Primární folikul

Během preantrální periody vzroste průměr primárního folikulu z 25 na 120 μm , což souvisí s reaktivací genomu oocyту. Granulóznové buňky se mění z plochých na kubické. Začínají se v nich vytvářet receptory pro FSH. V oocyту i folikulárních buňkách jsou aktivovány geny pro proteiny zona pellucida, které zahájí tvorbu zony na povrchu oocyту. Vytvářejí se spojení typu gap junctions mezi oocytem a folikulárními buňkami. Ke komunikaci s folikulárními, intersticiálními buňkami a folikuly mezi sebou slouží růstové faktory ze superrodiny transformujících růstových faktorů β (transforming growth factor- β , TGF- β) (zejména růstový a diferenciační faktor 9 [growth differentiation factor-9, GDF-9] a BMP-15).

Sekundární folikul

K přechodu mezi primárním a sekundárním folikulem dochází v okamžiku, kdy se vytváří další vrstva folikulárních buněk, současně se začíná diferencovat vazivo obklopující folikul, budoucí theca folliculi, a dochází k angiogenezi ve stěně folikulu.

Na konci preantrálního vývoje nacházíme plně vzrostlý oocyt obalený zonou asi devíti vrstev folikulárních buněk, bazální laminu, vazivo diferencované v theca interna a externa a kapilární síť v thece.

2.4.3 Antrální období

Antrální období je gonadotropin-dependentní, vývoj antrálního folikulu vyžaduje stimulaci FSH. Je charakterizováno vývojem dutiny naplněné folikulární tekutinou, antra a překotným růstem folikulu, který je regulován především hormony FSH a LH, pokračuje však také regulace růstovými faktory a autokrinními a parakrinními mechanismy. Antrální fáze se typicky dělí do čtyř stádií folikulu na malý, střední, velký a preovulační folikul. Po dosažení průměru folikulu 0,4 mm se růst urychluje. Doba od zformování antra potřebná k tomu, aby folikul dosáhl průměru 20 mm, činí asi 60 dní, to znamená, že folikul, který má ovulovat, je v antrálním stadiu už v předchozím ovariálním cyklu.

Folikulární buňky se vznikem antra tvoří vrstvu vystýlající folikul, zvanou membrana granulosa, a označujeme je nadále jako buňky granulóзовé. Část folikulárních buněk, které obklopují oocyt, se mění v buňky kumulární. Dále se rozvíjí vazivová vrstva obalující membrana granulosa, theca folliculi. Skládá se ze dvou vrstev, zevní (theca folliculi externa) a vnitřní (theca folliculi interna). Theca folliculi interna má charakter tkáně produkující steroidy a je bohatě vaskularizovaná. Obsahuje receptory pro LH a inzulin. Produkuje velká množství androstendionu, sloužícího k produkci estradiolu v membrana granulosa.

Granulóзовé buňky syntetizují 17β -hydroxysteroid dehydrogenázu a získávají potenciál produkovat velké množství estradiolu. Během folikulární fáze cyklu získávají postupně také schopnost produkovat progesteron, avšak tato schopnost je až do ovulace potlačena.

Inzulinu podobný růstový faktor je lokální růstový faktor nezbytný pro folikulogenezi. Granulóзовé buňky exprimují jak IGF, tak i jeho receptor (IGF-1R). Inzulinu podobný růstový faktor zvyšuje sekreci estradiolu v granulózových buňkách. Naopak estradiol podporuje sekreci IGF-1, dochází ke vzájemné potenciaci sekrece i účinku.

2.4.4 Mechanismy atrezie folikulů

Atrezie je proces, kterým zanikne převážná většina ovariálních folikulů s výjimkou těch, které dosáhnou stadia terciárního folikulu, jsou vybrány a dospějí k ovulaci, tedy asi 300–500 folikulů z celkového množství.

Atrezie je podmíněna apoptózou, někteří autoři uvádějí i možný podíl nekrózy buněk v atretickém procesu. Atrezie začíná apoptózou folikulárních (granulózových) buněk, u antrálních folikulů je to apoptóza ve vnitřní vrstvě granulózových buněk. Nastupuje apoptózou oocyty, kumulárních buněk nebo buněk theky. Je tedy zřejmé, že apoptózu, a tedy i atrezii řídí granulóзовé buňky.

Apoptóza granulózových buněk může být spuštěna jak působením proapoptotických faktorů (death ligands), tak i nedostatkem faktorů podporujících přežití. Oba způsoby startu apoptózy probíhají odlišnými cestami, ale konečným důsledkem je aktivace kaspázy 3 s následnou fragmentací deoxyribonukleové kyseliny (deoxyribonucleic acid, DNA) a zánikem buňky.

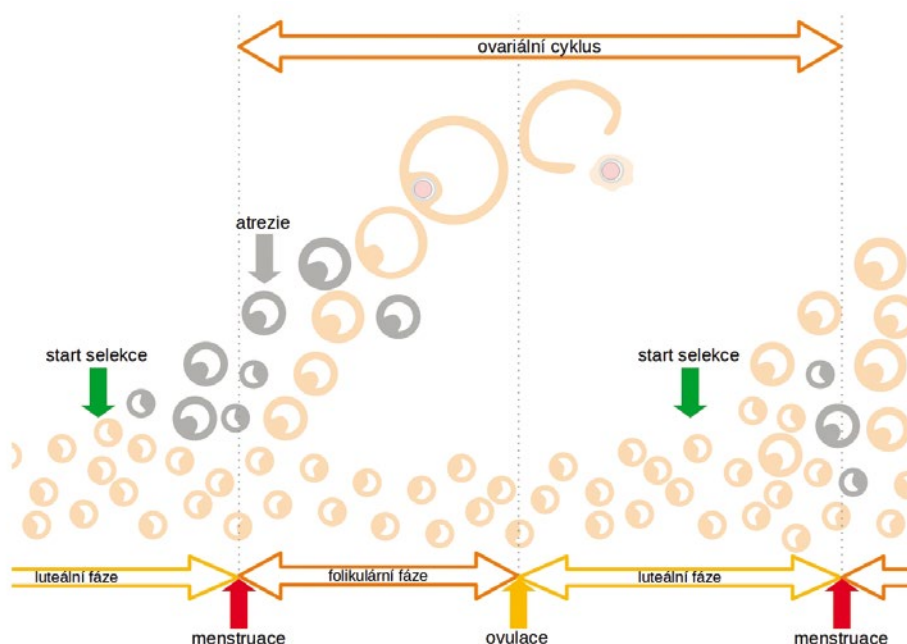
2.4.5 Ovariální rezerva

Stav ovariální rezervy je určen na jedné straně proliferací zárodečných buněk ve fetálním období a následným zánikem vzniklých folikulů na straně druhé. Proliferace začíná z počátečního stavu 1 000–2 000 primordiálních zárodečných buněk, které dospěly do základu gonády a vrcholí vznikem přibližně sedmi milionů potenciálních oocytů uprostřed fetálního života. Protiváhou je zánik oocytů, převážně cestou apoptózy. Úbytek oocytů začíná ve 4. fetálním měsíci při vzniku primordiálních folikulů a pokračuje do konce těhotenství, takže při porodu obsahuje ovarium kolem jednoho až dvou milionů primordiálních folikulů. Celkem tedy v tomto období zanikne 85 % oocytů.

V dospělém ovariu zánik jak klidových, tak rostoucích folikulů pokračuje až do vyčerpání a nástupu menopauzy. Menopauza nastupuje, když zbývá asi 1 000 primordiálních folikulů. Rychlost zániku folikulů z důvodu atrezie primordiálních folikulů nebo jejich nadměrné aktivace je individuální a je ovlivněn zejména genetickou predispozicí.

2.5 Ovariální cyklus

Ovariální cyklus popisuje průběh procesů v ovariu od zahájení menstruace až po zánik žlutého tělíska a následnou menstruaci (v případě, kdy nedojde k otěhotnění). Je třeba si uvědomit, že vývoj folikulů nezačíná v ovariálním cyklu, ten zahrnuje pouze jeho vyvrcholení, které představuje selekce dominantního folikulu a ovulace. Ovariální cyklus dělíme na fázi folikulární, jejímž arbitrárním začátkem je menstruace a je charakterizována pokračováním vývoje folikulů do okamžiku ovulace, a fází luteální, jejímž počátkem je přeměna ovulovaného folikulu na žluté tělísko a končí menstruací po zániku žlutého tělíska (obr. 2.2).



Obr. 2.2 Ovariální cyklus

Během plodného období ženy je v ovariu přítomen větší počet aktivovaných rostoucích a malých antrálních folikulů. V luteální fázi cyklu začne určitý počet z nich v závislosti na koncentraci folikulo stimulujícího hormonu v krvi dále růst a tento růst pokračuje do následujícího cyklu a zároveň dochází k nerovnoměrnému vývoji těchto folikulů, který vrcholí selekcí dominantního folikulu. Folikuly, které urychlily svůj růst a nestaly se dominantními, zaniknou atrezií. Vedoucí folikul dospěje k ovulaci. Po ovulaci následuje opět luteální fáze a během ní výběr dominantního folikulu.

2.5.1 Selektce dominantního folikulu

Vedoucí folikul je vybírán ze skupiny folikulů, která vznikla zhruba 290 dní před ovulací a asi 60 dní před ní dosáhla antrálního stadia. Během této periody mezi aktivací primordiálních folikulů a ovulací zaniká většina aktivovaných folikulů atrezií (viz obr. 2.2). V době začátku menstruace bývá v ovariu přítomno kolem 12 antrálních folikulů o velikosti 2–10 mm a podstatně více menších antrálních folikulů, rovněž schopných dalšího vývoje při dostatečné koncentraci FSH. Vývoj všech antrálních folikulů je vitálně závislý na koncentraci FSH v krvi promývajícím ovarium.

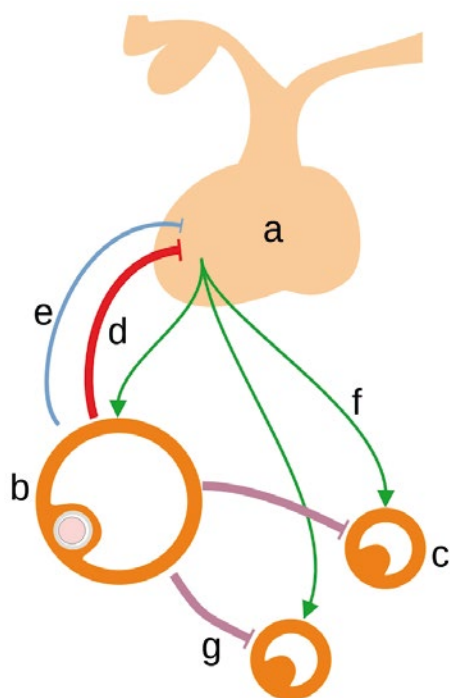
Centrálním regulátorem selektce dominantního folikulu je gonadoliberin pulzně uvolňovaný jádrem hypotalamu. Je veden dvěma svazky axonů začínajících jednak v nucleus arcuatus v mediobazálním hypotalamu, jednak v area preoptica. Tyto dráhy konvergují na eminentia mediana, kde je gonadoliberin uvolňován do primární pleteně hypofyzárního portálního oběhu. Gonadotropní buňky hypofýzy stimuluje pouze pulzní sekrece gonadoliberinu, naopak stabilní koncentrace gonadoliberinu nebo jeho analog funkce gonadotropních buněk zablokuje.

V sekreci FSH se uplatňuje záporná zpětná vazba koncentrace estradiolu, kterou zprostředkuje kisspeptin a neurokinin B, protože neurony gonadotropin-uvolňujícího hormonu (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) nemají receptory pro estradiol. Estradiol způsobuje vazbou na neurony KNDy supresi sekrece kisspeptinu a neurokininu B a stimulaci sekrece dynorfinu, což synergicky snižuje aktivitu GnRH neuronového systému a v důsledku toho sekreci gonadotropinů (viz kapitulu 1).

Klesající produkce steroidů ve žlutém tělísku a dramatický pokles koncentrace inhibinu A způsobí v posledních dnech předchozího ovariálního cyklu vzrůst koncentrace FSH. Dalším faktorem, který působí na koncentraci FSH v pozdní luteální fázi je vzrůst frekvence pulzů GnRH v důsledku poklesu koncentrace estradiolu a progesteronu v krvi.

Zvýšená koncentrace FSH akceleroje vývoj skupiny antrálních folikulů a čím je jeho množství větší, tím více folikulů z této skupiny se může vyvíjet až do doby ovulace. Antrální folikuly nejsou na stejném stupni vývoje, předchází aktivace primordiálních folikulů je postupná, a to vede k nerovnoměrnému růstu a zrání folikulů. Větší folikuly se potom vyvíjejí rychleji a produkují větší množství estradiolu a dalších biologicky aktivních látek. Malé folikuly potřebují ke svému rozvoji větší koncentraci FSH než velké. Zpětnovazební odpovědí na vysokou sekreci estradiolu největším, dominantním folikulem je snížení produkce FSH (obr. 2.3). To vede kromě snížení stimulace samotným FSH také k produkci mikroprostředí s vyšší koncentrací androgenů ve folikulech vyvíjejících se současně s folikulem dominantním. Kromě toho granulózní buňky největšího folikulu secernují řadu peptidů, které autokrinním a parakrinním mechanismem prohlubují dominanci největšího folikulu a potlačují růst ostatních. Folikuly, které zaostaly ve vývoji, následně zanikají atrezií.

Dominance folikulu je v přirozeném cyklu velmi důležitá pro zábranu vzniku vícečetného těhotenství, které není u člověka fyziologické. Střídání vývoje dominantního folikulu na pravém a levém ovariu je náhodný jev, střídání není pravidelné. Je to pod-



Obr. 2.3 Selektce dominantního folikulu

a – hypofýza; b – vedoucí folikul; c – potlačované folikuly; d – útlum sekrece FSH zápornou zpětnou vazbou zprostředkovanou estradiolem; e – útlum sekrece FSH zápornou zpětnou vazbou zprostředkovanou inhibinem; f – hypofýza secernuje menší množství FSH, které stačí pro podporu dominantního folikulu, nestačí udržet růst a existenci menších folikulů s menším množstvím receptorů pro FSH; g – parakrinní útlum nedominantních folikulů

FSH – folikulostimulační hormon

míněné tím, že vedoucí folikul předstihne ostatní a utlumí je bez ohledu na to, zda jsou na tomtéž nebo na druhém ovariu.

2.5.2 Žluté tělísko

Žluté tělísko (corpus luteum) vzniká po ovulaci jako přechodná endokrinní struktura o velikosti 2–5 cm. Produkuje progesteron, který je nezbytný pro udržení těhotenství. Vzniká z ovulovaného folikulu, jak z jeho granulózových buněk, tak i z buněk thekálních. Vzrůst koncentrace LH po ovulaci způsobí transformaci stěny folikulu. Ovulovaný folikul je infiltrovaný makrofágy, neutrofilními a eozinofilními leukocyty, které se podílejí na jeho přestavbě a zejména na vaskularizaci produkcí angiogenních faktorů. Původní granulózoové (folikulární) buňky jsou odděleny od buněk thekálních bazální laminou. Současně s přeměnou granulózových buněk na větší granulóza-luteinové a thekálních na menší theka-luteinové buňky endotelové buňky kapilár v theca folliculi a kapiláry prorůstají z theky přes bazální laminu do vrstvy buněk granulózových. Intenzivní vaskularizace rostoucího corpus luteum má pro jeho funkci zásadní význam, je nezbytná pro přísun látek potřebných k syntéze a odvod syntetizovaných hormonů do krevního řečiště.

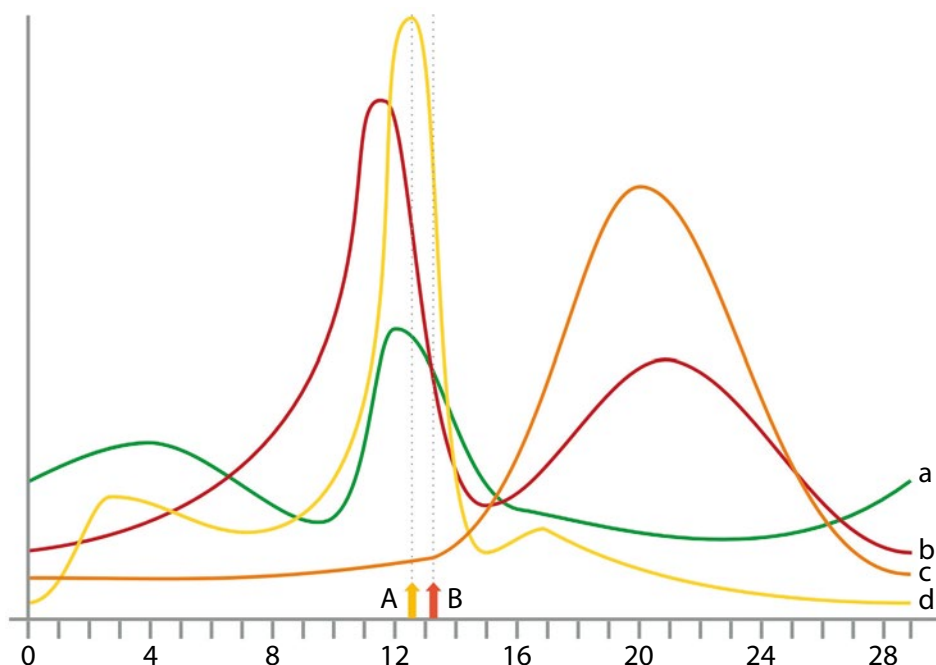
Funkce žlutého tělíska je ovlivňována kromě hypofyzárních hormonů i melatoninem, žluté tělísko obsahuje receptor MT2 a melatonin působí na rovnováhu luteotrofic- kých a luteolytických faktorů. Melatonin rovněž zvyšuje produkci progesteronu.

Progesteron je syntetizován z cholesterolu, který je do luteinových buněk přijímán ve formě LDL-komplexů, které se váží na receptory na luteinových buňkách a posléze jsou internalizovány. Vlastní syntéza progesteronu probíhá v mitochondriích. Kromě progesteronu produkují theka-luteinové buňky androgeny a granulóza-luteinové estradiol a inhibin A.

Pokud nedojde ke vzniku blastocysty a k produkci lidského choriového gonadotropinu v buňkách trofoblastu, buňky žlutého tělíska zanikají apoptózou a vzniká vazivové corpus albicans.

2.5.3 Hormonální poměry v průběhu ovariálního cyklu

Během folikulární fáze roste koncentrace estradiolu (obr. 2.4) souběžně s růstem folikulu a přibývajícím množstvím granulózových buněk. Receptory pro FSH se vyskytují výlučně na membránách granulózových buněk. Každá granulózová buňka má na své membráně asi 1 500 receptorů a jejich celkové množství roste s počtem těchto buněk.



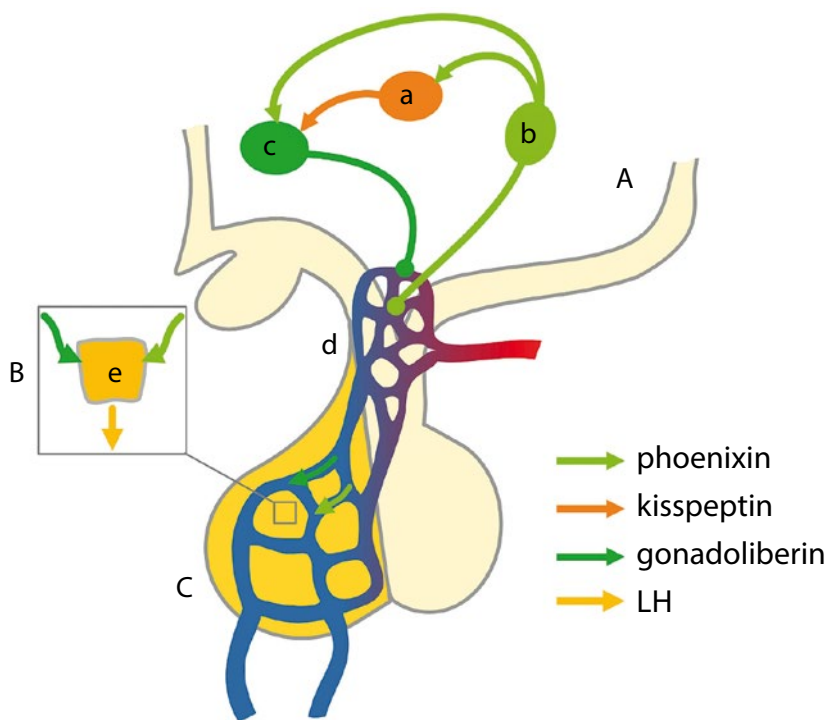
Obr. 2.4 Průběh sekrece hormonů v ovariálním cyklu

Na vodorovné ose jsou vyznačeny dny průměrného cyklu, svislá osa reprezentuje relativní koncentrace jednotlivých hormonů. A – čas vrcholu koncentrace luteinizačního hormonu v krvi; B – čas ovulace (asi 16 hodin po vrcholu luteinizačního hormonu); a – koncentrace folikulostimulačního hormonu; b – koncentrace estradiolu; c – koncentrace progesteronu; d – koncentrace luteinizačního hormonu

V přítomnosti estradiolu stimuluje FSH na granulózových buňkách vznik LH-receptorů. Ty umožňují granulózovým buňkám produkci malého množství progesteronu a 17-hydroxyprogesteronu, které působí kladnou zpětnou vazbou na estrogeny připravenou hypofýzu a vedou ke zvýšení sekrece LH.

Na rozdíl od granulózových buněk thekální buňky obsahují LH-receptory během všech stadií cyklu. Luteinizační hormon v podstatě stimuluje produkci androstendionu a v menší míře sekreci testosteronu v thekálních buňkách. Androstendion je potom transportován do granulózových buněk, kde je aromatizován na estron a ten konvertován na estradiol 17 β -hydroxysteroid dehydrogenázou typu 1.

Koncentrace LH je na počátku folikulární fáze nízká a začíná vzrůstat ve střední folikulární fázi (viz obr. 2.4) v důsledku vzrůstající koncentrace estradiolu, působícího kladnou zpětnou vazbou. Estrogenová zpětná vazba přepíná z negativní na pozitivní. Současné poznatky svědčí pro roli kisspeptinu v tomto procesu. Na regulaci sekrece LH se podílí prostřednictvím kisspeptinu a gonadoliberinu i přímým účinkem na gonadotropní buňky hypofýzy phoenixin (obr. 2.5).



Obr. 2.5 Regulace sekrece luteinizačního hormonu

A – hypothalamus; B – detail adenohypofýzy; C – adenohypofýza; a – buňky produkující kisspeptin; b – buňky produkující phoenixin; c – buňky produkující gonadoliberin; d – část portálního systému ve stopce hypofýzy; e – buňka produkující luteinizační hormon

(upraveno podle Stein LM, Haddock CJ, Samson WK, et al. Peptides 2018;106:45–48)

Aby se mohla projevit kladná zpětná vazba, koncentrace estradiolu musí být vyšší než 200 pg/ml v trvání alespoň 48 hodin. Gonadotropiny jsou secernovány pulzním způsobem a frekvence a amplituda pulzů se mění během jednotlivých fází cyklu. Během časně folikulární fáze probíhá sekrece LH s frekvencí jednou za 60–90 minut s relativně konstantní amplitudou. V pozdní folikulární fázi před ovulací frekvence stoupá a amplituda se zvyšuje s dalším vzrůstem po ovulaci.

Růst koncentrace estradiolu směrem ke střední folikulární fázi je doprovázen vzrůstem tonu opioidů, jejichž koncentrace dosahuje vrcholu asi čtyři dny před ovulací. Tento vzrůst podporuje změnu frekvence a amplitudy gonadoliberinu, frekvence klesá a amplituda se zvětšuje, což vede ke zvýšení sekrece LH. Frekvence a amplituda pulzů gonadoliberinu i LH jsou redukovány v luteální fázi, což je dáno vysokým tonem opioidů indukovaným vysokou koncentrací progesteronu. To je následováno poklesem koncentrace opioidů před menstruací.

Endogenní sekrece opioidů je stimulována stresujícími psychickými i fyzikálními podněty. Ženy s mentální anorexií, ženy strádající hladem nebo extrémním stresem mají prostřednictvím sekrece endogenních opioidů blokovaný gonadoliberinový pulzní generátor, což vede k poklesu sekrece LH a FSH. Důsledkem jsou anovulační cykly a hypotalamická ovariální insuficience.

2.5.4 Tělesná teplota v průběhu cyklu

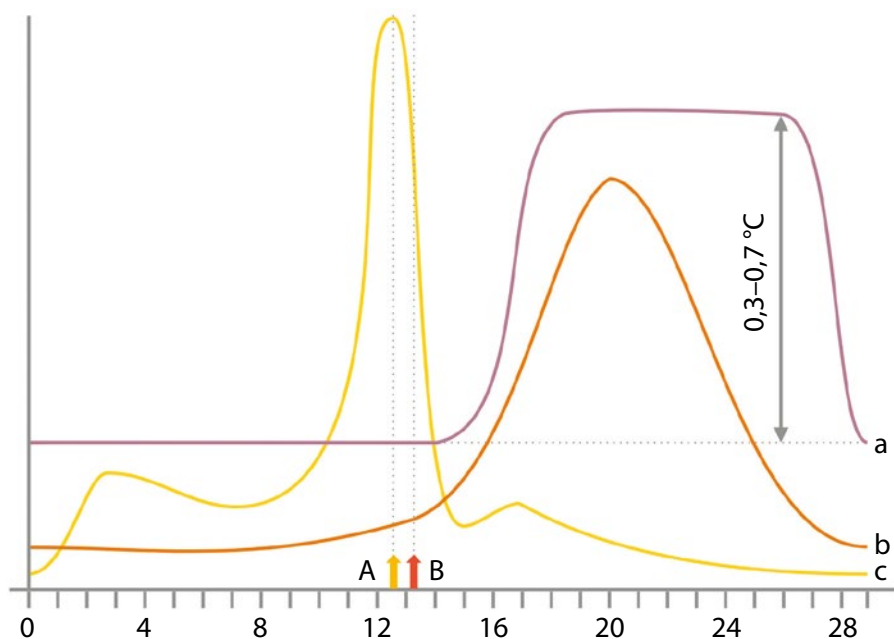
Všeobecně je znám bifázický průběh teploty v ovariálním cyklu, často však dochází k jeho nesprávné interpretaci s ohledem na vztah k ovulaci a využití při regulaci plodnosti. Hodnota výsledků měření je ovlivněna denní dobou, tělesnou aktivitou a způsobem měření.

Teplota tělesného jádra je málo ovlivněna okolní teplotou a v postovulační luteální fázi je vyšší o 0,3–0,7 °C ve srovnání s obdobím před ovulací. Vzestup tělesné teploty je způsoben termogenním efektem progesteronu. Vzestup teploty tělesného jádra je možné zaznamenat 24 hodin po zvýšení koncentrace progesteronu, po 48 hodinách dosahuje plató (obr. 2.6). Je tedy zřejmé, že k významnému zvýšení tělesné teploty dojde později než 24 hodin po ovulaci. Určit termín ovulace měřením teploty je tedy možné jen retrospektivně. Zvýšená tělesná teplota zůstává po celou dobu existence žlutého tělíska. V těhotenství zůstává tělesná teplota na úrovni teploty v luteální fázi.

2.5.5 Variabilita ovariálního cyklu

Ovariální cyklus se liší intraindividuálně a daleko více interindividuálně, pokud jde o délku cyklu, délku jeho fází a podle toho, zda je ovulační nebo anovulační (obr. 2.7). Byly zaznamenány značné rozdíly mezi anamnestickými údaji a objektivně zjištěným stavem. Uvádíme údaje z publikací založených na objektivních měřeních.

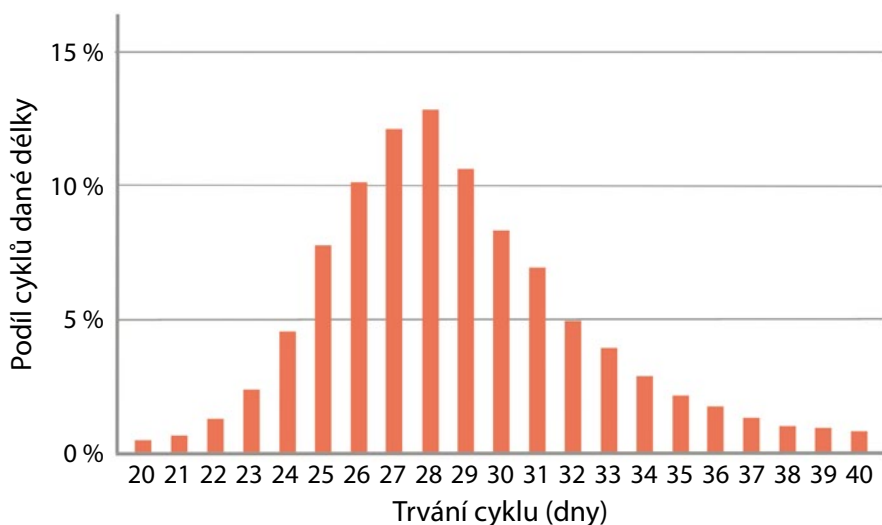
Průměrná délka cyklu u nerodivších žen je 30,3 ($\pm$ 6,7) dne, medián 29 dní, délka folikulární fáze 18,5 ($\pm$ 6,5), medián 17 dní, délka luteální fáze 11,7 ($\pm$ 2,8), medián



Obr. 2.6 Průběh bazální teploty v ovariálním cyklu

Na vodorovné ose jsou vyznačeny dny průměrného cyklu, svislá osa reprezentuje bazální teplotu a relativní koncentrace hormonů.

A – čas vrcholu koncentracie luteinizačného hormonu v krvi; B – čas ovulácie (asi 16 hodín po vrcholu luteinizačného hormonu); a – bazálny teplota; b – koncentracie progesteronu; c – koncentracie luteinizačného hormonu



Obr. 2.7 Variabilita ováriálneho cyklu

Na vodorovné ose jsou uvedeny délky jednotlivých cyklů ve dnech, na svislé ose je podíl žen, které mají příslušnou délku cyklu.

12 dní. Uvedená délka luteální fáze zahrnuje období od vzniku žlutého tělíska, nikoliv od ovulace. Na délku cyklu má vliv věk – ženy starší 30 let mají kratší cyklus a kratší folikulární fázi než ženy mladší 30 let.

Pokud jde o délku folikulární a luteální fáze, délka folikulární fáze silně koreluje s délkou cyklu. Délka luteální fáze je téměř konstantní, pohybuje se nejčastěji v rozmezí 11–15 dní se střední hodnotou 13 dní.

Interindividuální variabilita délky cyklu je značná, cyklus dlouhý 28 dní se vyskytuje asi jen u 13 % žen, převážná většina žen má cyklus kratší nebo delší. V rozmezí 5.–95. percentilu jsou cykly dlouhé 25–32 dní (viz obr. 2.7). Intraindividuální variabilita délky cyklu je rovněž poměrně značná, jen asi 1 % žen má stejnou délku cyklu u čtyř cyklů po sobě následujících. Asi u poloviny žen se délka cyklu mění o pět a více dní. Den ovulace pro délku cyklu 28 dní je nejčastěji 15 (27 %), 16 (21 %) nebo 14 (20 %).

Kromě ovulačních se vyskytují i anovulační cykly, a to i u žen s pravidelným cyklem. Podíl anovulačních cyklů se pohybuje od 5,5 % do 12,8 %.

2.6 Menstruační cyklus

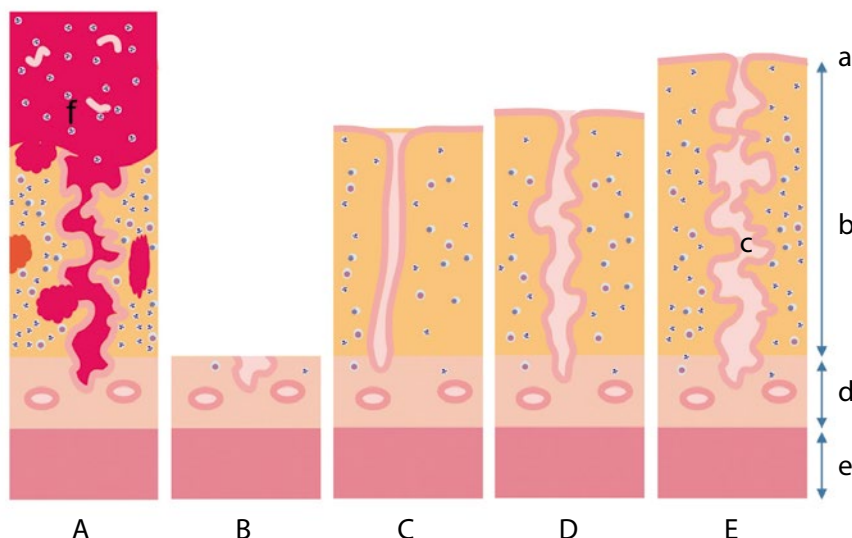
Menstruační cyklus je období od začátku jedné menstruace k začátku další. Je zcela podřízen ováriálnímu cyklu (viz kapitola 2.5). Odráží průběh změn endometria, jejichž cílem je příprava pro implantaci embrya. Endometrium je v průběhu menstruačního cyklu charakteristicky ovlivňováno estradiolem a progesteronem a dalšími látkami. Délka menstruačního cyklu je velmi individuální a mění se v průběhu času i u jedné ženy. Změny endometria v průběhu cyklu je možné pozorovat ultrasonograficky, pomocí cytologického, histologického nebo molekulárněgenetického vyšetření biopsátu.

2.6.1 Obecná stavba endometria

Lidské endometrium je definováno svou schopností vykonávat protichůdné funkce, často současně, a plynule přecházet mezi různými fyziologickými stavy. Například během menstruace dochází paralelně k aktivaci reparačních mechanismů. Optimální plodnost závisí na receptivním endometriu schopném přijetí i selekce a odmítnutí embrya a těhotenství vyžaduje transformaci cycklické sliznice na robustní tkáň schopnou spoluvytvářet placentu.

Endometrium je sliznice vystýlající děložní dutinu, skládá se z lamina propria mucosae, což je vazivové stroma složité stavby, a lamina epithelialis, která se zanořuje do vazivového stromatu ve formě tubulárních žlázek. Endometrium nasedá bezprostředně na myometrium. Stavba povrchového epitelu, vazivového stromatu i žlázek se výrazně mění v průběhu cyklu (obr. 2.8).

Endometrium má dvě vrstvy, lišící se změnami v průběhu cyklu a zejména tím, že k myometriu bližší vrstva zona basalis zůstává i během menstruace a podílí se na regeneraci endometria, vzdálenější vrstva zona functionalis se během menstruace odlučuje.



Obr. 2.8 Vývoj endometria v průběhu menstruačního cyklu

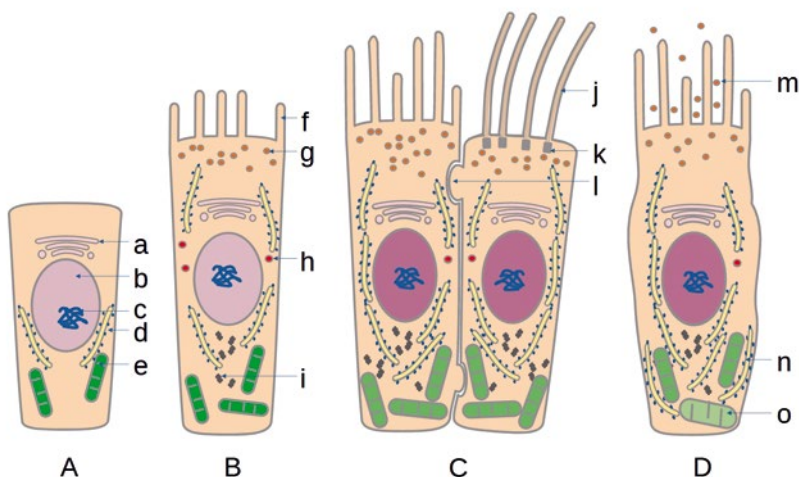
A – Endometrium první den menstruačního cyklu (první den krvácení). Stroma endometria je infiltrováno leukocyty. Krev začíná rozvolňovat sliznici destruovanou leukocyty; B – Endometrium po skončení menstruace. Zůstala zachovaná bazální vrstva endometria a dna endometriálních žlázek s kmenovými buňkami; C – Začátek proliferace. Endometrium se regenerovalo z bazální vrstvy a epitelu žlázek. Žlásky jsou přímé. Ve stromatu je málo leukocytů; D – Pokročilá proliferace. Žlásky se začínají vinout. Ve stromatu přibývají leukocyty; E – Sekreční fáze. Žlásky jsou vývrtkovité vinuté. Stroma je značně infiltrováno leukocyty; a – epitel; b – zona functionalis endometria; c – vinutá žláзка; d – zona basalis endometria; e – myometrium

Povrchový epitel endometria

Povrchový epitel endometria je jednovrstevný kubický až cylindrický, může mít i podobu víceřadého cylindrického epitelu. Buňky mají výraznou apikobazální polaritu, obsahují běžné buněčné orgány, jejichž morfologie se během menstruačního cyklu mění, jak uvedeme u jednotlivých fází vývoje endometria. V průběhu cyklu se mění i tvar buněk povrchového epitelu a zastoupení mikrokvlů a řasinek na jejich povrchu. Během části cyklu obsahují buňky povrchového epitelu v jádře specifické struktury, nukleolární kanálkový systém, systém tubulů spojujících jádro s cytoplazmou (obr. 2.9 a 2.10).

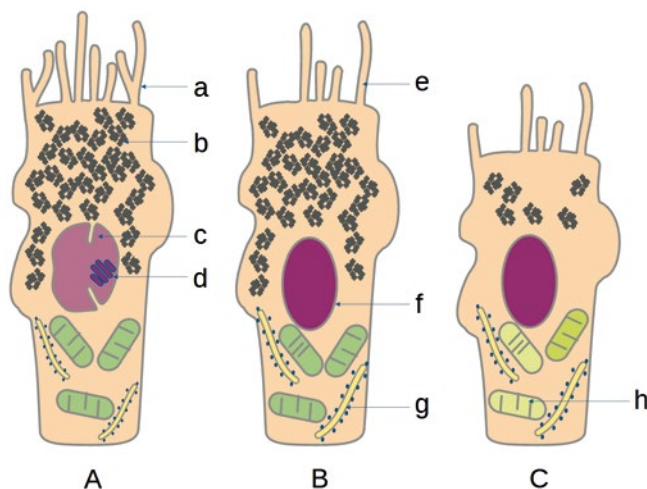
Žlásky endometria

Žlásky mají v zona basalis podobu rozvětvených anastomozujících trubiček, z nichž vycházejí tubulózní žlásky procházející zona functionalis kolmo k povrchu a ústící na povrchu endometria (obr. 2.11). Rozvětvené žlásky v zona basalis obsahují kmenové buňky, z nichž se obnovují jak žlásky, tak povrchový epitel.



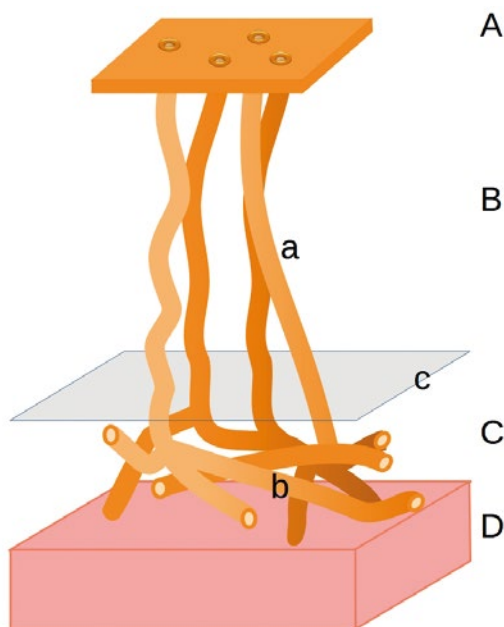
Obr. 2.9 Luminální epitel endometria v proliferační fázi

A – Epitelová buňka na začátku proliferační fáze; B – Epitelová buňka od 6. dne menstruačního cyklu; C – Sousedící epitelové buňky před ovulací, jedna má mikrokly, druhá řasinky; D – Epitelová buňka v době ovulace; a – Golgiho aparát; b – buněčné jádro; c – jadérko; d – granulární endoplazmatické retikulum; e – mitochondrie; f – mikrokly; g – mikrovezikuly; h – primární lyzozom; i – granula glykogenu; j – řasinky (kinocilie); k – bazální tělíska řasinek; l – interdigitace mezi buňkami; m – uvolněné mikrovezikuly; n – cisterna endoplazmatického retikuly přikládající se k mitochondrii; o – zvětšující se mitochondrie



Obr. 2.10 Luminální epitel endometria v sekreční fázi

A – Epitelová buňka na začátku sekreční fáze – cca 5 dní po ovulaci; B – Epitelová buňka asi 8 dní po ovulaci; C – Epitelová buňka na konci sekreční fáze; a – rozvětvené mikrokly; b – glykogenová granula; c – jádro s cytoplazmatickými invaginacemi; d – nukleolární kanálkový systém; e – jednoduché nevětvené mikrokly; f – kondenzující jádro; g – dilatované cisterny granulárního endoplazmatického retikula; h – degenerující mitochondrie



Obr. 2.11 Struktura endometriálních žlázek
 A – luminální epitel; B – zona functionalis endometria; C – zona basalis endometria;
 D – myometrium; a – přímý průběh žlázek v zona functionalis; b – síť anastomózujících žlázových tubulů v zona basalis; c – hranice mezi zona basalis a zona functionalis

Stroma endometria

Vazivové stroma obsahuje vazivové buňky, krevní kapiláry a imunitní buňky. Krevní kapiláry jsou napájeny arterioly pronikajícími ze svalové vrstvy (myometria). Hlavním typem buněk vazivového stromatu jsou modifikované fibroblasty nazývané endometriální stromální buňky. Další důležitou komponentou jsou kmenové buňky, uložené při bázi endometria a účastnící se na obnově stromatu endometria. Stroma endometria dále obsahuje uterinní NK-buňky (přirozené zabíječské buňky, natural killer cells), kterých je asi 70 % z přítomných leukocytů, dále neutrofilní, bazofilní a eozinofilní leukocyty, monocyty a makrofágy. Endometriální stromální i epitelové buňky produkují C-C motif chemokine ligand 5 (CCL5, dříve RANTES), chemokin, který má důležitou úlohu v rekrutaci T-lymfocytů, monocytů, bazofilů a eozinofilů do endometria. Vedle regulace leukocytární migrace hrají chemokiny roli v apoptóze žlázových a stromálních buněk.

Cévní zásobení endometria

Endometrium je zásobeno krví větvemi arteria uterina přicházejícími z myometria. Tyto větvičky vytvářejí aa. arcuatae, probíhající v myometriu rovnoběžně s hranicí myometria a endometria. Z nich vybíhají kolmo na tuto hranici orientované bazální arterie, které vytvářejí v zona functionalis subepiteliální pleteň. Arterioly se větví

v kapilární síti a sbírají se do venul, ústících do vv. arcuatae. Venuly se místy rozšiřují v malé lakuny (obr. 2.12).

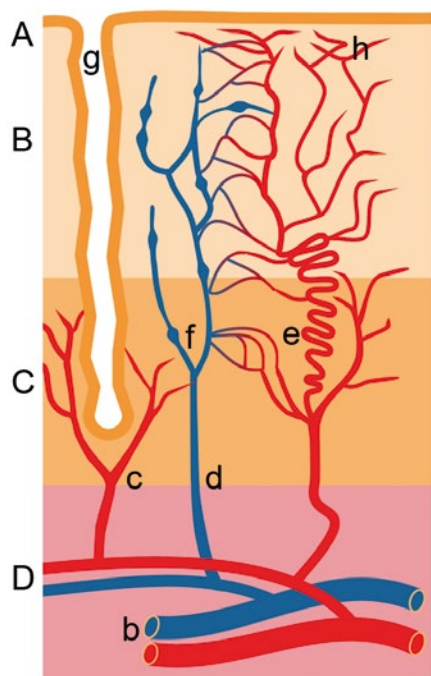
Arterioly mají včetně spirální části typickou stavbu arterioli, mají endotelovou výstelku nasedající na lamina basalis, medii tvořenou jednou až dvěma vrstvami hladkých svalových buněk a tenkou vazivovou adventicií, obsahující adventiciální kmenové buňky. Kapiláry jsou tvořeny endotelovou vrstvou, jejíž buňky jsou spojené pomocí tight junctions, endotelové buňky obklopuje speciální lamina basalis a pericyty.

2.6.2 Hormonální receptory v endometriu

V endometriu je přítomna řada hormonálních receptorů. Studovány byly zejména receptory steroidních hormonů.

Cílovými buňkami androgenů jsou endometriální stromální buňky, které obsahují androgenní receptor (AR), v zona functionalis během proliferativní fáze a v bazální zóně během celého menstruačního cyklu. Během sekreční fáze jsou AR ve stromálních buňkách zona functionalis a v epitelových buňkách endometria potlačeny a po poklesu koncentrace progesteronu v případě, že nenastalo těhotenství, se zvyšuje jejich exprese.

Jaderný glukokortikoidní receptor (GR) je přítomen ve stromálních a endotelových buňkách a NK-buňkách. V době menstruace je výskyt GR zvýšen.



Obr. 2.12 Cévní zásobení endometria

A – luminální epitel; B – zona functionalis; C – zona basalis; D – myometrium; a – větvička a. uterina vysílající a. arcuata; b – větvička vena uterina; c – a. recta vycházející z a. arcuata a ústící do a. basalis; d – vena; e – a. spiralis; f – venózní lakuna; g – endometriální žláзка; h – subepitelová síť arterioli

Estrogenové receptory (ER) jsou během proliferační fáze lokalizovány v jádrech buněk epitelu endometria a ve stromálních buňkách. Během sekreční fáze množství estrogenových receptorů klesá. Estrogenový receptor α je přítomen v epitelových buňkách žlázek a povrchových epitelových buňkách během proliferační fáze a jeho množství klesá během sekreční fáze. Estrogenový receptor β se nemění dynamicky ani v epitelových ani v endometriálních stromálních buňkách a je přítomen v endotelových buňkách a imunitních buňkách, které neobsahují ER α .

V endometriu se nacházejí dva typy progesteronových receptorů (PR), a to receptory A (PR-A) a receptory B (PR-B). Jejich exprese je stimulována estradiolem. Progesteronový receptor A je transkripčně mnohem méně aktivní a je dominantním inhibitorem transkripce indukované PR-B a dalšími steroidními hormony. V proliferační fázi jsou progesteronové receptory lokalizovány v jádrech epitelových a stromálních buněk. Během sekreční fáze převažují PR-A a PR jsou přítomny v buňkách stromatu zona functionalis. Endometriální stromální buňky v zona functionalis zůstávají citlivé k progesteronu během sekreční fáze a v zona basalis po celou dobu menstruačního cyklu. Decidualizace je spojena s rychlým poklesem množství PR-B, čímž se stane dominantní PR-A.

Dalšími receptory přítomnými v endometriu jsou LH-receptory a receptory pro relaxin LGR7 a LGR8.

2.6.3 Lokální produkce hormonů v endometriu

Kromě produkce hormonů ovlivňujících endometrium ve žlutém tělísku hrají významnou úlohu v řízení funkce endometria lokálně produkované hormony. V endometriu jsou lokálně syntetizovány estrogeny (estron a estradiol), androgeny (androstendion, testosteron a dehydroepiandrosteron) a glukokortikoidy (kortizol), které hrají významnou roli v endometriální funkci. Lokálně syntetizované glukokortikoidy mírní zánětlivé procesy, které provázejí menstruaci. Syntéza glukokortikoidů v endometriu je v době menstruace zvýšena současně se zvýšeným výskytem GR. Pro období decidualizace endometria je charakteristická sekrece prolaktinu ve stromálních buňkách.

2.6.4 Endometrium v proliferační fázi

Proliferační fáze menstruačního cyklu se překrývá s folikulární fází ovariálního cyklu. Z řídících hormonů dominuje estradiol. Během proliferační fáze jsou žlázy endometria úzké, tubulózní, jsou nacházeny nepočetné mitózy a jejich epitel má víceřadé uspořádání. Tloušťka endometria se pohybuje mezi 0,5 až 5 mm.

Na začátku proliferační fáze jsou epitelové buňky kubické nebo nízce cylindrické, od 6. dne dochází ke zvyšování buněk, na povrchu buněk jsou mikrokly. Báze buněk je rovná. Glykogen se objevuje kolem 7.–9. dne, zejména v bazální části buněk (viz obr. 2.9).

Před ovulací se prodlužují mikroklky a zvyšuje se jejich počet. Zmnožují řasinky na povrchu buněk, až 25 % buněk nese řasinky. Začínají se vytvářet interdigitace mezi sousedními buňkami (viz obr. 2.9).

V době ovulace dochází k redukci počtu vezikul v apikální části buněk, jsou vylučovány ekrinním způsobem do lumina dělohy (viz obr. 2.9).

2.6.5 Endometrium v sekreční fázi

Sekreční fáze menstruačního cyklu se překrývá s luteální fází cyklu ovariálního. Od termínu ovulace a vzniku žlutého tělíska se odvozuje další vývoj endometria. Dominantním řídícím hormonem je progesteron produkovaný žlutým tělískem. Tloušťka endometria v sekreční fázi se pohybuje v rozmezí 7–12 mm.

Čtyři až pět dní po ovulaci obsahují buňky masivní množství glykogenu, který se začíná hromadit v apikální části buněk. V dalším průběhu sekreční fáze dochází k větvení mikroklků a na laterálním povrchu buněk se prohlubují interdigitace (viz obr. 2.10).

Povrch jádra je členitý, s cytoplazmatickými invaginacemi. Přibližně tři dny po ovulaci se objevují struktury nukleolárního kanálkového systému. Množství těchto struktur se začne snižovat devět dní po ovulaci a deset dní po ovulaci nejsou přítomné (viz obr. 2.10).

Přibližně osm dní po ovulaci se jádro stává pyknotickým, asi deset dní po ovulaci jsou mikroklky na povrchu buněk opět jednoduché. V několika dnech předcházejících menstruaci dojde k snížení buněk a redukci obsahu glykogenu.

Epitel žláz je přibližně dva dny po ovulaci zřetelněji víceřadý, v bazálních částech epitelu se hromadí glykogen a jádra se posunují k povrchu buněk. Dále se se žlásky více stáčí a dilatují, přibližně čtyři dny po ovulaci se zmenšují vakuoly v epitelových buňkách a jsou lokalizovány blízko jádra. Glykogen se přesouvá do apikálních částí buněk. Asi pět dní po ovulaci mizí víceřadé uspořádání i vakuoly a objevuje se sekret v luminu žlázek.

Počínaje přibližně 7. nebo 8. dnem po ovulaci dochází k decidualizaci endometria, která u člověka nastává i bez spoluúčasti embrya v každém ovulačním cyklu. Decidualizace je popsána v kapitole 4.3.

2.6.6 Menstruace

Pokud nedojde k implantaci embrya, dojde k regresi žlutého tělíska, které se změní ve vazivovou tkáň podobnou jizvě. Následně dojde k poklesu koncentrace estradiolu a progesteronu. Tento pokles, zejména pokles koncentrace progesteronu, iniciuje nástup menstruace, během níž vrchní funkční vrstva endometria (zona functionalis) je destruována a odplavena menstruační krví. Menstruační krvácení trvá průměrně 4 až 6 dní, meze normy jsou 2 až 8 dní.

Pokles koncentrace progesteronu vyvolá v endometriu řadu změn. Patří k nim edém tkáně, přechodná vazokonstrikce a následný zvýšený průtok krve, zvýšená propust-

nost cév a jejich fragilita a další. Účinky poklesu koncentrace progesteronu se projeví ve dvou fázích.

V první fázi vyvolají chemokiny rekrutaci, aktivaci a migraci leukocytů do endometria. Jsou to zejména interleukin 6 a chemokiny CCL11, CCL2, CXCL10 a CXCL8 a faktor stimulující migraci granulocytů a makrofágů (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF). Buněčná odpověď na pokles progesteronu je řízena transkripčním faktorem nukleárním faktorem kappa B (NF- κ B), což je transkripční faktor v organismu řídící zánětlivé procesy. Cesta NF- κ B je v endometriu inhibována progesteronem, jeho pokles způsobí její aktivaci.

Ve druhé fázi nastává účinek zvýšené produkce cytokinů a do endometria proudí buňky vrozené imunity (neutrofilní, eozinofilní a bazofilní leukocyty, NK-buňky a makrofágy). Leukocyty hrají významnou úlohu v zahájení destrukce tkáně. Makrofágy jsou přítomny v endometriu po celou dobu menstruačního cyklu, s nástupem menstruace jejich množství mírně narůstá a odklízí apoptotické buňky. Populace makrofágů v endometriu pochází ze dvou zdrojů. Množí se jednak proliferací makrofágů přítomných v endometriu, jednak diferenciací z monocytů rekrutovaných do tkáně. Chemotaktickým stimulem pro monocyty je cytokin CCL2 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1). Invaze leukocytů je spojena s aktivací a uvolněním matrix metaloproteináz s následnou destrukcí mezibuněčné hmoty. Druhá fáze už není závislá na progesteronových receptorech.

Hemostáza

Poškození endometria a jeho cév při menstruaci vyžaduje pohotové ukončení zánětlivých změn, vazokonstrikci spirálních arterií a efektivní hemostatickou reakci.

Na hemostáze v endometriu se jen v malé míře podílejí trombocyty. Mnohem důležitější je vazokonstrikce a aktivace hemokoagulační kaskády. Hemokoagulační kaskáda je zde aktivována oběma klasickými cestami, vnější i vnitřní. Obě vyúsťují v konverzi faktoru X na faktor Xa, který dále katalyzuje konverzi protrombinu na trombin s konečným efektem tvorby fibrinu z fibrinogenu.

Následná degradace fibrinu předcházející regeneraci je zajišťována fibrinolytickým systémem, který zahrnuje konverzi plazminogenu na plazmin. Na tom se účastní aktivátory plazminogenu, tkáňový plazminogenový aktivátor a urokinázový plazminový aktivátor, které jsou v endometriu obsaženy.

2.6.7 Regenerace endometria

Dva dny po začátku menstruace začínají estrogeny produkované rostoucími folikuly stimulovat regeneraci endometria. Reparace endometria po menstruaci probíhá bez jizvy a je ukončena za 3–5 dní. Ovlivňuje ji řada faktorů, mezi nimi hypoxický faktor 1 (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α), produkovaný v důsledku hypoxie vyvolané vazokonstrikcí na začátku menstruace, a angiogenní cévní endotelový růstový faktor

(vascular endothelial growth factor, VEGF), jehož tvorba se zvyšuje už během menstruace. Regenerace endometria začíná reparací epitelu, která předchází expanzi stromatu. Regenerace probíhá ostrůvkovitě, epitel vyrůstá ze zbytků žlázek a buňky z nich přerůstají po povrchu endometria, až se setkají s epiteliemi vyrůstajícími ze sousedních žlázek. Zdrojem regenerace epitelu jsou kmenové buňky v zona basalis.

Při reparaci endometria hrají významnou úlohu leukocyty. Proliferující a diferencující se endometriální buňky exprimují receptory chemokinů. Leukocyty vcestovalé do endometria produkují chemokiny, růstové faktory a řadu proteáz zapojených do přestavby tkáně a angiogeneze. Chemokiny (např. interleukin 8) jsou účinným angiogenním činitelem stimulujícím chemotaxi endotelových buněk a výstavbu nové cévní sítě. Makrofágy odstraňují buněčný detritus a přispívají k remodelaci a reparaci zona functionalis endometria.

2.6.8 Reakce endocervikálních žlázek

Mucinózní žlázy v cervikálním kanále jsou ovlivňovány změnami steroidních hormonů. Bezprostředně po menstruaci je cervikálního hlenu málo a je vazký. Během pozdní folikulární fáze je pod vlivem vzrůstající koncentrace estradiolu cervikální hlenu velké množství, je čirý a elastický. Jeho množství se zvyšuje oproti časně folikulární fázi 30krát. Tažnost hlenu je vysoká, pod mikroskopem tvoří typické arborizace, způsobené krystalizací složek sekretu. Po ovulaci se vzrůstem koncentrace progesteronu se cervikální hlen stává hustým, viskózním a kalným a jeho množství klesá.

2.6.9 Reakce vaginální sliznice

Změny hormonálních koncentrací estradiolu a progesteronu mají charakteristický vliv na vaginální epitel. Během časně folikulární fáze mají odloupané vaginální epitelie vezikulární jádra a jsou bazofilní. Během pozdní folikulární fáze se pod vlivem zvyšující se koncentrace estradiolu stávají jádra epitelii pyknotickými a cytoplazma je acidofilní. S růstem koncentrace progesteronu v luteální fázi klesá podíl acidofilních buněk a zvyšuje se podíl leukocytů.

2.6.10 Somatické a psychické reakce organismu v menstruačním cyklu

Menstruace je jev podobný zánětu, je během ní vyplavováno velké množství biologicky účinných látek. Symptomy spojené s menstruací, jako jsou bolesti břicha, křeče v pánvi a gastrointestinální příznaky pozitivně korelují s plazmatickými koncentracemi haptoglobinu, CCL5, IGF-1 a inhibitelem plazminového aktivátoru, negativně s koncentrací estradiolu a progesteronu. Bylo rovněž zjištěno, že koncentrace cytokinů CCL2, CCL5, CCL11 a epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor, EGF) jsou signifikantně vyšší u žen s vyjádřenými symptomy spojenými s menstruací. Suma neuro-

toxických cytokinů CCL2, CCL11 a CCL5 je signifikantně asociována s projevy deprese, napětí v prsou a anxiétou.

Průběh menstruačního cyklu provází retence vody v organismu. Retence začíná být patrná obvykle po ovulaci, postupně narůstá a vrcholí při začátku menstruace a odeznívá během menstruace. Tyto změny pravděpodobně souvisejí s aktivací renin–angiotenzin–aldosteronového systému v luteální fázi ovariálního cyklu.

Kolísání hemokoagulačních faktorů během menstruačního cyklu není výrazné, snížené hodnoty, zejména von Willebrandova faktoru, faktoru VIII a krevních destiček, byly zjištěny během menstruace a časně folikulární fáze.

Premenstruální psychické změny mohou zahrnovat podrážděnost, labilitu nálady, depresivní náladu i kognitivní změny, například nesnáze se soustředěním. Na tyto psychické změny má pravděpodobně vliv dysregulace metabolitu progesteronu, allopregnanolonu v kombinaci se serotoninergními a GABAergními drahami.

Během menstruačního cyklu dochází k narůstání intenzity chuťové i čichové percepce. Zároveň se směrem ke konci cyklu zvyšuje preference sladké chuti a snižuje nechuť na slané a kyselé.

2.7 Ovulace

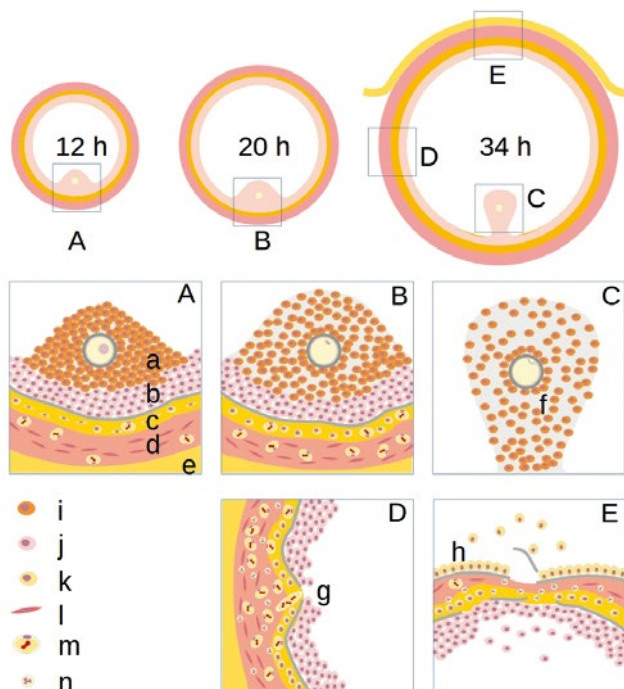
Úspěšný proces ovulace vyžaduje, aby vývojově kompetentní oocyty byly uvolněny v pravý čas z ovariálního folikulu. Resumpci meiózy, uvolnění oocyty, strukturní remodelaci a luteinizaci folikulu řídí somatické buňky folikulu, které reagují na ovulační stimulus; oocyt pak řídí diferenciaci kumulu. Kritická stadia zrání folikulu a vazba tohoto zrání na uvolnění oocyty z folikulu jsou koordinovány komplexní mezibuněčnou komunikací. Řízení ovulace využívá řadu vstupů zahrnujících endokrinní, imunitní a metabolické signály a intrafolikulární parakrinní faktory z thekálních, granulózových (nástěnných) a kumulárních buněk a samotného oocyty, které konvergují do komplexu kumulus–oocyt.

2.7.1 Vznik Graafova folikulu

Asi šest dní před ovulací je vývoj folikulu značně urychlen, a můžeme jej v tomto období označit jako Graafův. Graafův folikul představuje velmi speciální prostředí pro vývoj oocyty v období těsně před ovulací. Folikulární tekutina je zčásti tvořena přestupem krevní plazmy a většina obsažených látek přechází do folikulární tekutiny z krve. Další složky jsou produktem granulózových a kumulárních buněk.

Preovulační folikul obsahuje oocyt ve stadiu zárodečného vajíčku v profázi I meiotického dělení. Dále obsahuje tři hlavní odlišné linie somatických buněk. Thekální buňky jsou specializované ovariální stromální buňky oddělené od granulózových buněk lamina basalis, dvě linie folikulárních buněk jsou navzájem oddělené folikulárním antrem. Linie folikulárních buněk se rozliší během růstu folikulu podle toho, zda jsou v kontaktu

s lamina basalis folikulu, pak jde o granulóзовé buňky (nástěnné, murální granulóзовé buňky), nebo v kontaktu s oocytem, pak jde o buňky kumulární. Vrstva granulóзовých buněk vystylající folikul se nazývá membrana granulosa. Theca folliculi externa obsahuje kromě buněk typu fibroblastů kontraktální elementy, obsahující aktin a receptory endotelinů. Není jisté, zda jde o myofibroblasty nebo hladké svalové buňky (obr. 2.13).



Obr. 2.13 Vývoj preovulačního folikulu (12–34 hodin)

A – Folikul 12 hodin od vzestupu koncentrace luteinizačního hormonu (asi 24 hodin před ovulací). Oocyt je na stadiu zárodečného měchýřku, kumulární buňky jsou zřetelně oddělené od nástěnných granulóзовých buněk. Granulóзовé a kumulární buňky postupně luteinizují, luteinizovaná je i část buněk theca folliculi interna. V theca folliculi externa se množí krevní kapiláry, které se objevují i v theca interna; B – Folikul 20 hodin od vzestupu luteinizačního hormonu (asi 16 hodin před ovulací). Asi 15 hodin po vzestupu luteinizačního hormonu došlo k zániku zárodečného měchýřku, chromozomy oocyty jsou v metafázovém postavení. Mezi kumulárními buňkami se začíná hromadit kumulární matrix. Krevní kapiláry v theca folliculi se dále zmnožují. Thekální buňky jsou luteinizované; C – Folikul 34 hodiny od vzestupu koncentrace luteinizačního hormonu (asi 2 hodiny před ovulací) – oblast kumu. Oocyt prodělal první zrcí dělení a vydělal 1. pólocyt, chromozomy jsou v metafázi II. zrcího dělení, případně ještě v telofázi I. zrcího dělení. Kumulus je plně expandovaný, prostor mezi kumulárními buňkami je vyplněn hlenovitou matrix; D – Folikul 34 hodiny od vzestupu koncentrace luteinizačního hormonu (asi 2 hodiny před ovulací) – stěna folikulu. Granulóзовé i thekální buňky jsou luteinizované, theka je protkaná sítí krevních kapilár, které zasahují i do protruží granulózy do antra folikulu. Ve stěně folikulu jsou leukocyty; E – Folikul 34 hodiny od vzestupu koncentrace luteinizačního hormonu (asi 2 hodiny před ovulací) – apex folikulu. Na apexu folikulu dochází k apoptóze buněk povrchového epitelu a destrukci tunica albuginea i stěny folikulu. Stěna folikulu v oblasti apexu je prostoupena leukocyty; a – cumulus oophorus; b – membrana granulosa; c – theca folliculi interna; d – theca folliculi externa; e – stroma ovarii; f – matrix cumuli; g – protruze stěny folikulu s krevní kapilárou; h – povrchový epitel ovaria; i – kumulární buňka; j – granulóзовá buňka; k – thekální buňka (luteinizovaná); l – kontraktální buňka (hladká svalová nebo myofibroblast); m – krevní kapilára; n – leukocyt

Pro přípravu a průběh ovulace je nezbytná přímá komunikace a parakrinní interakce mezi oocytem a uvedenými somatickými buňkami. V odpověď na vrchol LH se struktura folikulu rychle remodeluje pomocí řady paralelních procesů. Jedná se o rozpouštění bazální laminy, neovaskularizaci, vznik specifické extracelulární matrix mezi kumulárními buňkami spojený s expanzí kumulu a resumpci meiózy v oocytu. Dochází k translaci mnoha genů, jejímž produktem jsou proteiny sekundární intrafolikulární signální sítě i důležité efektorové proteiny.

Před ovulací musí být splněny tři základní předpoklady:

- Buněčná linie kumulárních buněk se odlišila od granulózových buněk a je nastavena oboustranná komunikace s oocytem.
- Vrchol LH inicioval mnohočetné kaskády začínající v granulózových buňkách, které spustí paralelní procesy zrání oocytu a exprese ovulačních genů.
- Faktory uvolňované granulózovými i kumulárními buňkami spustí procesy rozrušení apexu folikulu a uvolnění zralého kumulu s oocytem.

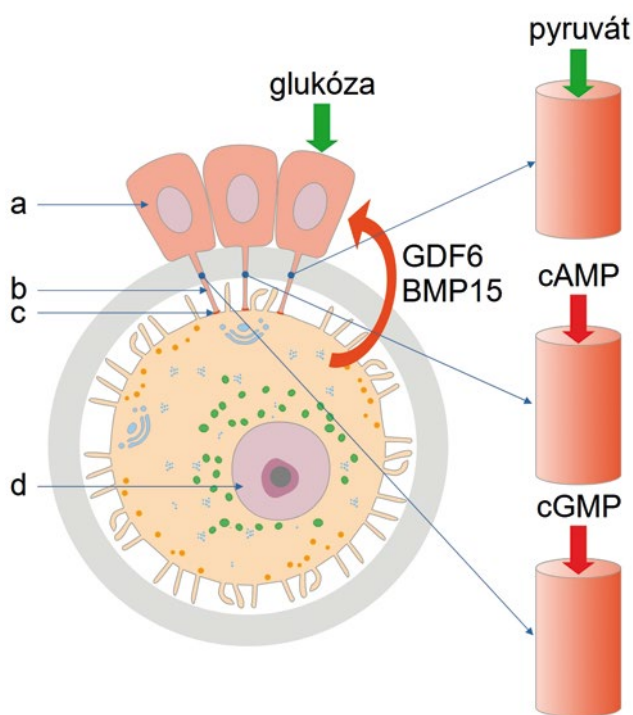
2.7.2 Oocyt určuje diferenciaci kumulárních buněk

Buňky přímo obklopující oocyt jsou speciální linií označovanou jako kumulární buňky. Pocházejí stejně jako nástěnné granulózo-ové buňky ze společného předka v preantrálních folikulech folikulárních buněk. Diferencovaly se po fyzickém oddělení kompartmentů vznikem antra folikulu, jehož výsledkem je komplex kumulus–oocyt, nasedající na vrstvu nástěnných granulózových buněk a z větší části obklopený folikulární tekutinou. Komplex kumulus–oocyt představuje viditelně odlišný kompartment složený z oocytu a 3–4 koncentrických vrstev kumulárních buněk, které jej obklopují (celkem asi 2 000 buněk).

Kumulární buňky reagují jinak než nástěnné buňky na endokrinní vlivy, mají jiný osud a hrají kritickou úlohu, protože vytvářejí prostředí pro vývoj oocytu a udržují zázstavu meiózy. Odstranění kumulárních buněk v závěrečných hodinách maturace těžce poškozuje vývojovou kompetenci oocytu.

Diferenciaci granulózových buněk na buňky kumulární přímo řídí oocyt. Přestože je na tomto stadiu vývoje transkripčně neaktivní, probíhá v něm translace řady proteinů. Dva oocytem secernované morfogeny – růstový a diferenciační faktor 9 (growth differentiation factor 9, GDF-9) a kostní morfogenetický protein 15 (bone morphogenetic protein 15, BMP-15) – řídí expresi genů v kumulárních buňkách. Pod jejich vlivem je v nich potlačena exprese LH-receptoru, která je v nástěnných granulózových buňkách řádově vyšší než v kumulárních buňkách. Současně GDF-9 a BMP-15 aktivují expresi klíčových metabolických genů v kumulárních buňkách, například enzymy glykolýzy a biosyntézy cholesterolu, které jsou klíčovými faktory přežití a získání kompetence oocytu. Oocyt není schopen metabolizovat glukózu a energetický zdroj pyruvát dostává z kumulárních buněk prostřednictvím transzonálních výběžků. Mimoto do oocytu proudí adenosintrifosfát (adenosine triphosphate, ATP), cyklický adenosinmonofosfát (cyclic adenosine monophosphate,

cAMP) a cyklický guanosinmonofosfát (cyclic guanosine monophosphate, cGMP), které udržují oocyt v profázi I meiózy (obr. 2.14). Vysoká koncentrace cAMP produkovaného kumulárními buňkami a transportovaného do oocytu prostřednictvím gap junctions udržuje v klidovém stavu komplex promeiotických faktorů. Kumulárními buňkami produkovaný cGMP, rovněž přenášený přes gap junctions, inaktivuje v oocytu fosfodiesterázu 3A, která by metabolizovala cAMP a eliminovala jeho vliv. Kumulární buňky tedy hrají kritickou roli v řízení meiózy v oocytu. Komunikace mezi oocytem a kumulárními buňkami prostřednictvím gap junctions je závislá na connexinu 37.



Obr. 2.14 Vztah mezi oocytem a kumulárními buňkami

Kumulární buňky předávají do oocytu cestou transzonálních výběžků a gap junctions zdroj energie pyruvát a regulační molekuly cAMP a cGMP, které udržují oocyt na stadiu zárodečného měchýřku. Přerušení gap junctions zastaví proud těchto molekul, a to umožní zánik zárodečného měchýřku a pokračování meiózy. Oocyt parakrinním způsobem pomocí molekul GDF-6 a BMP-15 řídí transformaci folikulárních buněk na kumulární.

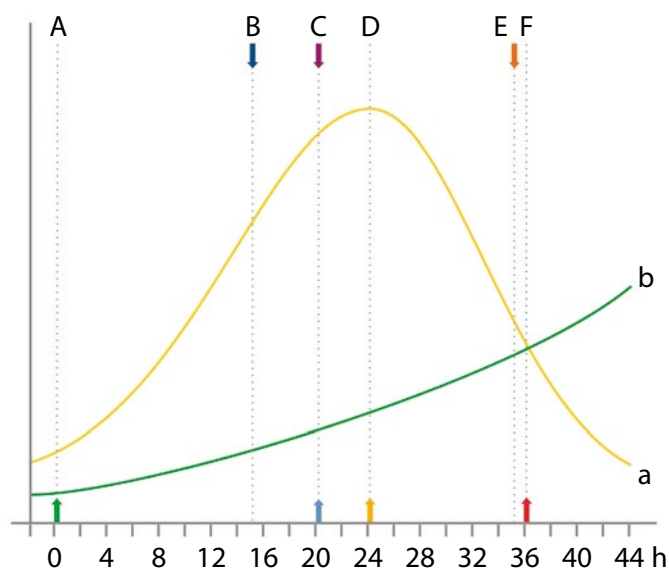
a – kumulární buňky (corona radiata); b – transzonální výběžky folikulárních buněk; c – gap junction; d – zárodečný měchýřek (germinal vesicle, jádro)

cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, cyclic adenosine monophosphate; cGMP – cyklický guanosinmonofosfát, cyclic guanosine monophosphate; GDF-6 – růstový diferenační faktor 6, growth differentiation factor 6; BMP-15 – kostní morfogenetický protein 15, bone morphogenetic protein 15

2.7.3 Mechanismy spuštění ovulace

Ovulační signál, vrchol LH, je vyvolán pozitivní zpětnou vazbou estradiolu v gonadotropních buňkách adenohypofýzy. Aby mohl vyvolat pozitivní zpětnou vazbu, musí být vedoucí folikul velký alespoň 15 mm. Bezprostředně před vrcholem LH koncentrace estradiolu dramaticky klesá. Přitom hraje úlohu potlačení receptorů a přímá inhibice syntézy estrogenů progesteronem. Postovulační pokles koncentrace LH je pravděpodobně způsoben ztrátou pozitivní zpětné vazby estradiolu, vzestupnou zpětnou vazbou progesteronu a down regulací receptorů GnRH.

Začátek vzestupu LH nastává asi 34 až 36 hodin před ovulací, ovulace nastává přibližně 10–12 hodin po vrcholu LH. Vrchol LH stimuluje pokračování meiózy a dokončení prvního meiotického dělení s vyloučením prvního pólocytu. Stimuluje také luteinizaci granulózových buněk a syntézu progesteronu, během prvních 12 hodin od začátku vzestupu LH se zastavuje proliferační aktivita granulózových buněk, probíhá jejich luteinizace a začínají syntetizovat progesteron (obr. 2.15).



Obr. 2.15 Časový průběh periovulačního období.

Na vodorovné ose je čas v hodinách, svislá osa vyjadřuje relativní koncentraci hormonů. Časové údaje jsou průměrné, platí pro typický cyklus.

A – začátek vzestupu koncentrace LH; B – 15 hodin po začátku vzestupu LH dochází k zániku zárodečného měchýřku; C – 20 hodin po začátku vzestupu LH vstupuje oocyt do metafáze II; D – 24 hodin po začátku vzestupu LH dosahuje koncentrace LH vrcholu; E – 35 hodin po začátku vzestupu LH dojde k 1. zracímu dělení a oocyt vstupuje do metafáze II; F – 36 hodin po začátku vzestupu koncentrace LH nastává ovulace; a – křivka koncentrace LH; b – křivka koncentrace progesteronu

LH – luteinizační hormon

Vrchol LH je iniciátorem procesů vedoucích ke spuštění a koordinaci konečných stadií zrání oocyty a ruptury folikulu. Cirkulující LH se váže na LH-receptory, přítomné v nástěnných granulózových buňkách.

Vazba LH na LH-receptory vede k aktivaci mnoha signálních drah, včetně dráhy proteinkinázy A, ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1/2), proteinkinázy C a Ras, které jsou efektozem specifických dějů zrání folikulu i ruptury folikulu.

Aktivace adenylátcyklázy účinkem LH-receptorů uzavře gap junctions, což vede ke ztrátě přímé transzonální komunikace mezi oocytem a kumulárními buňkami. Zamezí tak transferu cAMP a cGMP z kumulárních buněk do oocyty. Koncentrace cAMP v oocyty se pak dále snižuje účinkem fosfodiesterázy 3A, neinhibované cGMP, což vede k resumpci meiózy.

Pro rupturu folikulu je nezbytná aktivace dráhy ERK1/2. Po vrcholu LH je rychle indukována produkce progesteronového receptoru cestou proteinkinázy A/cAMP a dále cestou ERK1/2. Na progesteronový receptor se váže progesteron přítomný ve vysoké koncentraci a vyvolá transkripci proteinů důležitých pro rupturu folikulu.

Pro indukci ruptury folikulu a angiogenezi jsou nezbytné prostaglandiny syntetizované ve folikulárních buňkách. Farmakologická inhibice syntézy prostaglandinů vede k oddálení ovulace.

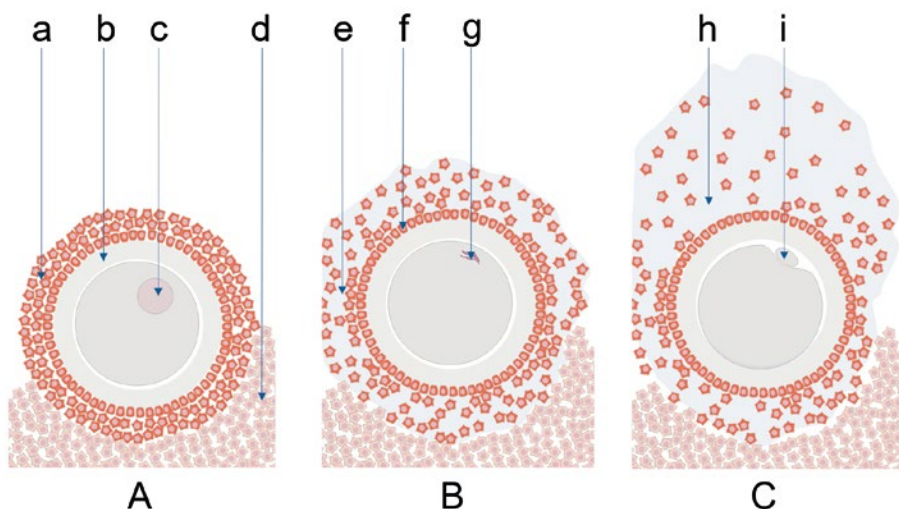
2.7.4 Matrix kumulu

Objem matrix kumulu mnohonásobně expanduje (obr. 2.16) v důsledku aktivace genů kódujících proteiny, proteoglykany a glykosaminoglykan syntetizující enzymy. Protože kumulární buňky přímo neodpovídají na LH, je tato reakce aktivována sekundárními parakrinními mechanismy, zejména ligandy podobnými EGF a prostaglandiny z nástěnných granulózových buněk. Expanze kumulu není možná bez předchozí oocytem indukované transformace buněk na kumulární. Hlavní složkou matrix expandovaného kumulu je hyaluronan. Současně se do matrix dostává inter- α inhibitor trypsinu (I α I), secernovaný v játrech a přicházející cestou krve a folikulární tekutiny. Ten se kovalentně váže na hyaluronan. Součástí kumulu se stávají i další látky syntetizované kumulárními nebo nástěnnými folikulárními buňkami nebo transportované krví.

Matrix expandovaného kumulu má důležitou úlohu bezprostředně po ovulaci, protože umožňuje adhezi kumulu k řasinkovému epitelu vejcovodu a jeho další transport. Hraje úlohu i při selekci a kapacitaci spermií a jejich vazbě na zónu.

2.7.5 Rekonstrukce folikulu

Kromě expanze kumulu dochází před ovulací k rekonstrukci celého folikulu, včetně proteolytické degradace jeho složek, zánětlivých projevů a angiogeneze. Na tyto změny struktury folikulu plynule navazuje jeho přeměna na corpus luteum.



Obr. 2.16 Vývoj oocyty v periovulačním období

A – oocyt 12 hodin od začátku vzestupu luteinizačního hormonu; B – oocyt 20 hodin od začátku vzestupu luteinizačního hormonu; C – oocyt 34 hodin od začátku vzestupu luteinizačního hormonu; a – kumulární buňky; b – zona pellucida; c – zárodečný měchýřek (germinal vesicle, jádro); d – granulózní (nástěnné) buňky; e – tvoří se kumulární matrix; f – corona radiata složená z kumulárních buněk nasedajících na zonu; g – chromozomy v metafázi I; h – matrix expandovaného kumu; i – 1. pólocyt v sousedství chromozomů v metafázi II

Proteolytické enzymy odbourávají při ovulaci stěnu folikulu, v období ovulace je progesteronovým receptorem ve stěně folikulu aktivován gen *ADAMTS-1*, kódující jednu z metaloproteináz. Kromě úlohy při uvolňování oocyty z folikulu má vliv na kvalitu oocyty, snížená exprese v kumulárních a nástěnných granulózových buňkách je spojena s nižší fertilizační kapacitou oocyty.

Pro ovulaci je nezbytná angiogeneze v bezprostředním okolí folikulu. Ta je indukována působením VEGF, jehož sekrece je odpovědí na vrchol LH. Dalším faktorem nezbytným pro úspěšnou ovulaci je vazokonstrikce, která ovulaci předchází. Vazokonstrikce je zprostředkována působením endothelinů. Důležitou roli v ovulaci hrají zánetu podobné procesy, které jsou regulovány progesteronovým receptorem (PR). Před ovulací dochází k infiltraci stěny folikulu imunitními buňkami (viz obr. 2.13).

2.7.6 Vlastní ovulace

Po snížení obsahu cAMP v oocyty, dojde k resumpci meiózy a k precizně synchronizovanému dokončení jaderného a cytoplazmatického zrání, které vede k dosažení plné kompetence oocyty. Jaderné zrání zahrnuje rozpad jaderného obalu, jehož membrány zformují anulární lamely. Poté se formuje dělicí vřeténko a následuje první zrací dělení s extruzí pólocytů s polovinou chromozomů (viz obr. 2.13).

V periovulačním období dochází k expresi řady dalších proteáz, včetně kolagenázy.

Makrofágy a neutrofilní leukocyty se hromadí okolo periovulačních folikulů. Leukocyty se hromadí zejména při apexu folikulu (viz obr. 2.13). Neutrofilní leukocyty produkují elastázu a další proteázy atakující stěnu folikulu. K zeslabení apexu folikulu přispívá apoptóza povrchových epitelových buněk.

Ve folikulu vzrůstá hydrostatický tlak, který je součtem onkotického tlaku a mechanického tlaku způsobeného stahem kontraktilních elementů ve theca folliculi externa. Stěna folikulu praská, vytéká folikulární tekutina, která strhuje cumulus oophorus s oocytem. Ovulovaný cumulus oophorus je několik milimetrů veliký hlenovitý útvar, velmi tažný a průhledný. Dostává se společně s folikulární tekutinou do abdominálního ústí vejcovodu, kde se naváže na řasinky tubárního epitelu.

2.8 Cesta oocytu do vejcovodu

Důležitou podmínkou úspěchu ovulace a oplození oocytu je zachycení komplexu oocyt kumulus–oocyt a jeho transport dále do vejcovodu. Má-li tento proces být úspěšný, musí vejcovod splňovat určité anatomické a fyziologické předpoklady.

Sliznice vejcovodu je pokryta jednovrstevným cylindrickým epitelem, v němž jsou zastoupeny čtyři typy buněk – řasinkové, sekreční, bazální a málo početné buňky tyčinkovité, které se objevují na konci cyklu. Řasinkové buňky jsou nejpočetnější na fimbriích, infundibulu a v ampule, v isthmu převládají buňky sekreční. Epitelové buňky prodělávají cyklické změny, sekreční buňky jsou nejnižší na začátku cyklu, nejvyšší v období ovulace, kdy dosahují výšky 30 μm . V období ovulace a krátce po ní je nejvyšší i aktivita řasinkových buněk. Pod epitelem je vazivová lamina propria prostoupená krevními a lymfatickými kapilárami, která je podkladem početných podélných řas, které se v ampule větví. Tyto řasy navazují na jednotlivé fimbrie.

2.8.1 Zachycení komplexu kumulus–oocyt

V zachycení komplexu kumulus–oocyt hrají úlohu fimbrie, objem folikulární tekutiny, anatomické poměry v malé pánvi, funkce řasinek a v neposlední řadě adheze komplexu kumulus–oocyt k apikálním částem řasinek. V okamžiku ovulace vyprázdní folikul pozvolna během asi 15 minut svůj obsah do peritoneální dutiny, která je zcela vyplněna pánevními orgány, mezi nimiž jsou jen úzké štěrbiny. Pokud je ovarium obklopeno funkčními fimbriemi, zvyšuje se pravděpodobnost záchytu komplexu kumulus–oocyt z folikulární tekutiny a jeho transport do infundibula vejcovodu. Kontakt fimbrií s ováriem může ovlivňovat hladká svalovina obsažená v mesovariu a ligamentum ovarii proprium. Folikulární tekutina může transportovat komplex kumulus–oocyt z peritoneální dutiny do infundibula i bez účasti fimbrií, včetně ovulace z kontralaterálního ovaria. Pravděpodobnost jeho záchytu je však snížena.

2.8.2 Interakce komplexu kumulus–oocyt s vejcovodem

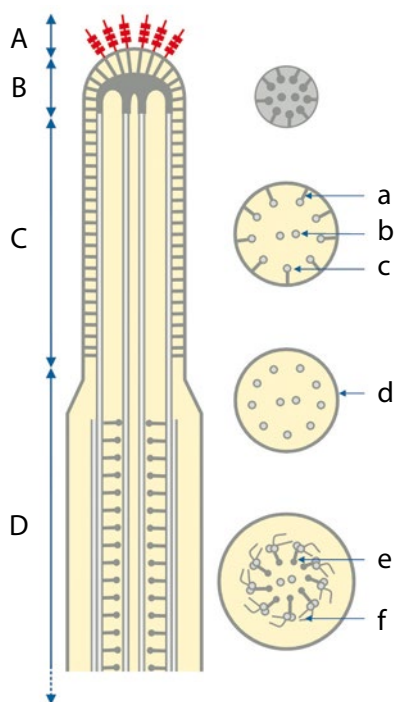
První interakcí komplexu kumulus–oocyt s epitelem vejcovodu je jeho vazba na apikální pro zachycení speciálně uzpůsobené části řasinek (korunka řasinek, obr. 2.17) a transport do ampuly. V ampule vejcovodu zůstává kumulus 90 % času ze svého pobytu ve vejcovodu.

2.8.3 Transport komplexu kumulus–oocyt

Transport kumulu s oocytem do ampuly trvá jen několik minut. Během transportu do ampuly se kumulus pohybuje kupředu a zpět v krátkých vzdálenostech. Na tubárním transportu se podílejí pohyb řasinek, fyzikální vlastnosti tubární tekutiny a kontrakce hladké svaloviny.

Pohyb řasinek

Řasinky bijí neustále směrem k děložnímu ústí. Jejich aktivita je dostatečná pro posun kumulu ampulou, může však být nahrazena svalovou aktivitou, protože i ženy se syndromem nepohyblivých řasinek mohou výjimečně otěhotnět a mít intrauterinní graviditu.



Obr. 2.17 Stavba řasinky epitelové buňky vejcovodu

A – korunka řasinky; B – čepička řasinky se zakončením mikrotubulů; C – zúžený vrchol řasinky; D – tělo řasinky; a – spojky mikrotubulů s membránou; b – centrální dvojice mikrotubulů; c – periferní mikrotubuly; d – cytoplasmatická membrána; e – radiální výběžky; f – dyneinová raménka (molekulární motory)

Frekvence pohybu řasinek se mění během ovariálního cyklu a je ovlivňována látkami produkovánými buňkami vejcovodu i spermii. Jsou to například prostaglandiny, ATP, destičky aktivující faktor a agonisté α -adrenergních receptorů, které pohyb řasinek zrychlují.

Tubární tekutina

Tubární tekutina se skládá z transsudátu krevní plazmy a sekretu tubárního epitelu a v okamžiku ovulace se její součástí stává folikulární tekutina z ovulujícího folikulu. V průběhu ovariálního cyklu se mění její složení, rheologické vlastnosti a objem. Kontrakce myosalpingu způsobují přelévání tekutiny obsahující kumulus s oocytem, takže rheologické vlastnosti i objem mají vliv na polohu komplexu kumulus–oocyt.

Kontrakce hladké svaloviny

Pohyby vejcovodu jsou podmíněny svalovými kontrakcemi. Pokud jsou tyto kontrakce farmakologicky potlačeny, pokračuje pomalý plynulý posun komplexu kumulus–oocyt vpřed, který je zajištěn kinociliemi.

Kontrakce hladké svaloviny jsou jednak časté krátké (epizodické) a jednak dlouhodobé (tonické). Kývavý pohyb kumulu ve vejcovodu je zajištěn početnými pacemakery (jejich funkci zastávají telocyty), jejichž lokalizace aktivity se neustále mění. Svalová aktivita iniciovaná pacemakery probíhá na obě strany od místa aktivace, má krátké trvání a rychlost 1–2 mm/s. Neustálé změny lokalizace aktivity způsobují náhodný charakter pohybu lumenálního obsahu vejcovodu.

Tonické kontrakce se vyskytují na obou ústech vejcovodu a odpovídají za jejich přechodný uzávěr. Když kumulus dosáhne spojení ampuly s isthmem, jeho posun se v důsledku svalové kontrakce zastaví. Tento uzávěr je potencován složením sekretu v isthmu. V době ovulace je sekret v isthmu hlenovitý a isthmus je pro kumulus nebo časné embryo neprostupný, dokud nedojde ke snížení viskozity hlenu.

Hormony a neurotransmitery ovlivňují oba typy kontrakcí, přičemž různé složky svaloviny reagují na jejich působení odlišně. V myosalpingu jsou receptory pro estrogeny a progesteron, které ve fyziologických koncentracích pouze modulují reakci svaloviny. Noradrenalin způsobuje kontrakce svalových buněk v závislosti na segmentu vejcovodu, vrstvě svaloviny a převaze typu steroidních hormonů. Lokálně působí neuropeptid Y, vazomotorní intestinální peptid (VIP), substance P, prostaglandiny, endoteliny a oxid dusnatý.

2.9 Fyziologie oocyty

Oocyt poté, co folikul, jehož je oocyt součástí, opustí klidové stadium a přejde do stadia primárního folikulu, prodělává kromě morfologických změn významné změny metabolismu a dalších fyziologických procesů. Všechny probíhající pochody vyžadují přísun energie a metabolických substrátů. Oocyt komunikuje s prostředím a jeho zrání a růst vyžaduje složitou síť regulací.

2.9.1 Metabolismus oocyty

Procesy probíhající v rostoucím a zrajícím oocyty potřebují velké množství energie. Lidský oocyt na rozdíl od mnoha savčích druhů neobsahuje energetickou zásobu ve formě glykogenu nebo lipidových kapének, je závislý na nepřetržitém přísunu energie z okolí a může být klasifikován jako alecitální, tedy neobsahující žloutek. Vzhledem k nepřítomnosti lipidových zásob, hraje v oocyty β -oxidace mastných kyselin jen podružnou úlohu.

Oocyt sám má malou kapacitu pro metabolismus glukózy. Kumulační buňky mají schopnost aktivního transportu glukózy z prostředí do buňky a konvertují glukózu na pyruvát, laktát a nikotinamidadenindinukleotid fosfát (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH), které transportují do oocyty, jednak cestou transzonálních výběžků, jednak difuzí přes zonu a periviteliní prostor. V oocyty jsou pyruvát a laktát metabolizované cestou cyklu trikarbonových kyselin s následnou oxidační fosforylací a produkcí ATP v mitochondriích.

2.9.2 Mitochondrie

Mitochondrie v oocytech hrají centrální roli v energetickém metabolismu buňky, podílejí se na změnách koncentrace kalciových iontů, apoptóze a dalších funkcích. Přeměna energie v mitochondriích je velmi efektivní, z jedné molekuly glukózy vzniká při oxidační fosforylaci 18× více ATP než glykolýzou. Na druhé straně tvorba energie v mitochondriích je spojena se vznikem reaktivních forem kyslíku, které mohou mimo poškození jiných molekul vyvolat mutace v mitochondriální DNA.

Počet mitochondrií vzrůstá během vývoje oocyty z několika tisíc v primordiálním folikulu až po asi 100 000 ve zralém oocyty. Počet kopií mitochondriální DNA vzrůstá za stejnou dobu na přibližně 200 000. Množství mitochondrií a produkce ATP podmiňují vývojovou kompetenci oocyty. Adenosintrifosfát generovaný v mitochondriích hraje významnou úlohu v jaderném i cytoplazmatickém zrání oocyty.

Mitochondrie v oocyty jsou v několika ohledech odlišné od mitochondrií v somatických buňkách. Obsahují menší počet kopií mitochondriální DNA (mtDNA), jednu až dvě na mitochondrii (obr. 2.18). Mitochondrie jsou kulaté a malé ve srovnání s mitochondriemi v somatických buňkách. Jejich stavba svědčí o menší efektivitě produkce ATP ve srovnání s mitochondriemi v somatických buňkách a zároveň pravděpodobně menší produkci reaktivních forem kyslíku.

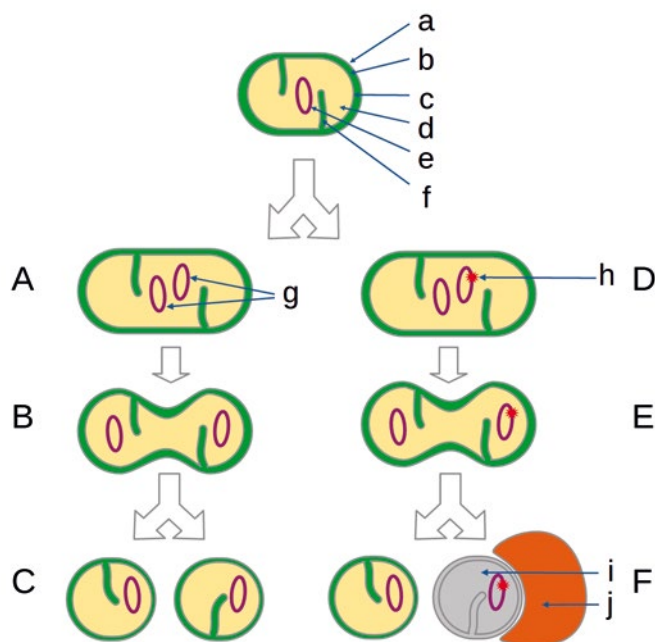
Kromě zajištění energie hrají mitochondrie důležitou úlohu v metabolismu vápníku, kdy změny v jeho koncentraci, respektive oscilace jeho koncentrace spouštějí některé procesy. Změny koncentrace vápníkových iontů jsou řízeny vápníkovými kanály.

Malý mitochondriální genom bez intronů je náchylnější ke vzniku mutací poškozujících kódované proteiny ve srovnání s jadernou DNA. Toto riziko je dále potencováno vysokou koncentrací ROS v mitochondriích. Dělení mitochondrií, které v oocyty probíhá, spolu s malým počtem kopií mtDNA v jednotlivých malých mitochondriích,

může normální a mutované kopie mtDNA navzájem oddělit do dceřiných mitochondrií (viz obr. 2.18). Na základě poškozené funkce jsou pak mitochondrie s mutací odstraněny autofagií. Takto je snižována pravděpodobnost přenosu zděděných i získaných mitochondriálních mutací na potomka.

2.9.3 Endoplazmatické retikulum

V oocytu je přítomno prakticky jen hladké endoplazmatické retikulum. Je nejdůležitějším rezervoárem vápníkových iontů v oocytu. Účastní se na posttranslačních úpravách proteinů. Endoplazmatické retikulum je zpočátku rovnoměrně distribuováno v cytoplazmě oocytu, během dozrávání tvoří shluky a agregáty s mitochondriemi.



Obr. 2.18 Dělení mitochondrií a eliminace poškozené mitochondrie

A – mitochondrie s reduplikovanou mtDNA, obsahuje dvě normální kopie DNA; B – dělící se mitochondrie (mitochondrial fission) bez mutace; C – dvě dceřiné mitochondrie bez mutace; D – mitochondrie s reduplikovanou mtDNA, obsahuje mutaci v jedné kopii DNA; E – dělící se mitochondrie (mitochondrial fission) s jednou mutací; F – jedna dceřiná mitochondrie obsahuje mutaci a je rozpoznána a fagocytována; a – zevní mitochondriální membrána; b – intermembránový prostor; c – vnitřní mitochondriální membrána; d – mitochondriální matrix; e – mitochondriální kruhová DNA; f – mitochondriální křta; g – dvojice mtDNA po reduplikaci; h – místo mutace na mtDNA; i – zanikající mitochondrie s mutovanou mtDNA; j – vznikající autofagická vakuola

DNA – deoxyribonukleová kyselina, deoxyribonucleic acid; mtDNA – mitochondriální DNA, mitochondrial DNA

2.9.4 Inaktivace mateřských centriolů

Centrioly jsou v oocytech přítomny do pachytenního stadia meiózy I. Mechanismus jejich inaktivace není přesně probádán. Inaktivace centriolů v oocyту by mohla mít význam pro zábranu partenogenetického dělení oocyту, případně pro zábranu zdvojnásobení počtu centriolů po oplození, což by mohlo vést k multipolárnímu dělení v časném embryu.

2.9.5 Transzonální výběžky

Transzonální výběžky (transzonal projections, TZP) vycházejí z kumulárních buněk, pronikají přes zona pellucida a kontaktují membránu oocyту (oolemu). V některých případech jsou transzonální výběžky v kontaktu s mikrokly vybíhajícími z povrchu oocyту, případně zasahují až do cytoplazmy oocyту. S cytoplazmou oocyту jsou spojeny pomocí gap junctions, k membráně oocyту jsou připojeny spojeními typu zonula adherens. Cytoskeletovou oporu transzonálních výběžků tvoří buď aktinové mikrofibrily nebo mikrotubuly.

Transzonální výběžky podléhají dynamickým změnám, v průběhu růstu oocyту jich přibývá, po vrcholu LH dochází k jejich retrakci.

Transzonálními výběžky jsou transportovány malé molekuly, například pyruvát, laktát, NADPH, aminokyseliny, nukleosidy. Byl popsán i transport nízkomolekulární ribonukleové kyseliny (ribonucleic acid, RNA). V některých transzonálních výběžcích je přenos zprostředkován pomocí extracelulárních vezikul namísto gap junctions (obr. 2.19).

2.9.6 Membránové transportéry

Membránové transportéry oocyту slouží k ingesci látek, udržování látkového složení, koncentrace vodíkových iontů a osmotické koncentrace a v souvislosti s ní osmotického tlaku a objemu cytoplazmy.

Mutace genů kódujících složky membránových transportérů vedou k některým formám neplodnosti. Sem patří například mutace genu *PANX1*, která vede k zániku oocytů.

V oocyту se nachází řada vápníkových kanálů, jak na cytoplazmatické membráně, tak mitochondriálních a na endoplazmatickém retikulu. Změny koncentrace vápníku, resp. její oscilace hrají důležitou úlohu během vývoje oocyту i při procesu oplození.

2.9.7 Receptory oocyту

Membrána i cytoplazma oocyту obsahuje řadu receptorů, které přijímají informaci především od kumulárních buněk a mají význam při vývoji a zrání oocytů. Membrána

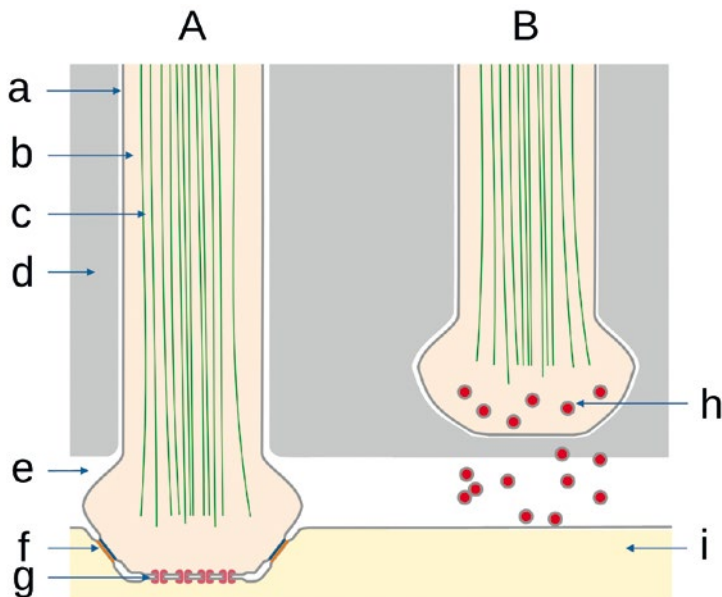
oocyty dále obsahuje také řadu receptorů, účastnících se interakce oocyty se spermií (JUNO, integriny, tetraspaniny), které budou popsány v kapitole o oplození.

2.9.8 Chromatin a transkripce

Během dlouhé klidové fáze jsou chromozomy v jádře primordiálního folikulu jen částečně dispergovány a jen tak transkripčně aktivní, aby zabezpečily nutné funkce. Po zahájení růstu směřujícího k dozrání oocyty dochází k intenzivní a setrvalé transkripci. To je spojeno s maximální disperzí chromatinu odhalující mnohočetná transkripční místa. Jakmile je růst dokončen a oocyt směřuje k resumpci meiózy, dochází ke kondenzaci chromatinu a ke snížení transkripce na minimum. Kondenzovaný chromatin pak vytváří lem kolem jadérka.

V lidských oocytech je ve srovnání se somatickými buňkami přes 5 000 genů signifikantně více transkribováno a přes 7 000 genů signifikantně méně transkribováno.

Zcela vyvinutý lidský oocyt obsahuje asi 0,3–0,5 ng RNA. Mediátorová a ribozomální RNA mateřského původu je částečně využita k translaci na stadiu oocyty, částečně slouží jako spící maternální RNA i po oplození až do doby aktivace embryonálního genomu. Bezprostředně po oplození je zahájeno odstraňování maternální RNA.



Obr. 2.19 Transzonální výběžky

A – transzonální výběžek s gap junctions; B – transzonální výběžek s mikrovezikulami; a – cytoplazmatická membrána; b – cytoplazma; c – cytoskelet; d – zona pellucida; e – perivitelinní prostor; f – těsné spojení; g – gap junctions; h – mikrovezikuly; i – cytoplazma oocyty

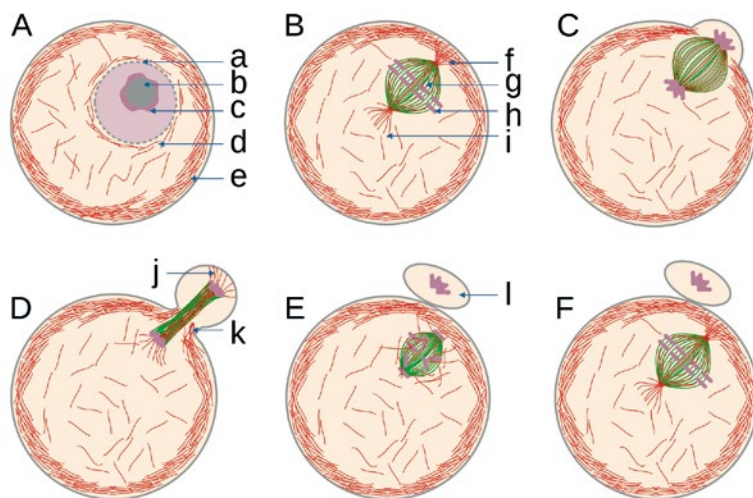
2.9.9 Translace a sekreční aktivita

V období růstu oocyty probíhá současně s transkripcí i translace, jsou syntetizovány enzymy a další proteiny nezbytné pro vývoj oocyty, v rostoucím oocyty jsou syntetizovány i regulační proteiny řídící kooperaci oocyty s kumulárními buňkami a vývoj folikulu.

Část mRNA, která byla transkribována v průběhu růstu oocyty je uložena pro pozdější použití v období po rozpadu jaderné membrány a během nejčasnějších období embryogeneze.

2.9.10 Cytoskelet a buněčné dělení

Aktinová mikrofilamenta se podílejí na řadě buněčných procesů v oocyty. V lidských oocytech ve stadiu germinálního vaku jsou přítomna v kortikální zóně a v okolí germinálního vaku; po rozpadu germinálního vaku jsou lokalizována v okolí chromatinu. Mikrofilamenta v kortikální zóně zasahují do mikroklků. V čase extruze prvního pólového tělíska dochází ke zvýšení koncentrace mikrofilament v oblasti extruze. Mikrofilamenta hrají rovněž roli v migraci kortikálních granul na periferii a změnách lokalizace mitochondrií. Pletěň mikrofilament v kortikální zóně udržuje kulovitý tvar oocyty (obr. 2.20).



Obr. 2.20 Cytoskelet oocyty a formování dělicího vřeténka

A – oocyt v profázi meiózy I (stadium zárodečného měchýřku); B – oocyt v metafázi I; C – oocyt v anafázi I; D – oocyt v telofázi I; E – oocyt v prometáfázi II; F – oocyt v metafázi II; a – jaderný obal; b – jadérko; c – perinukleolární chromatin; d – perinukleární aktinová mikrofilamenta; e – kortikální aktinová síť; f, i – aktinová vlákna na pólech dělicího vřeténka; g – mikrotubuly dělicího vřeténka; h – chromozomy; j – aktinová vlákna spojující dělicí vřeténko s cytoplazmatickou membránou formujícího se pólocytu; k – prstenec aktinových vláken odškrucující pólocyt; l – pólocyt I

Mikrotubuly jsou ve zralých oocytech přítomny výlučně v dělicím vřeténku, tubulin je přítomný v kortikální oblasti. Dělicí vřeténko je orientováno radiálně, má soudkovitý tvar a je velké 18–21 μm . Mikrotubuly dělicího vřeténka jsou dynamické polymery složené z α -tubulinových a β -tubulinových heterodimerů.

Tvorba meiotického vřeténka

Aktinová vlákna jsou nedílnou součástí meiotického dělicího vřeténka (viz obr. 2.20) a aktivně přispívají ke správnému oddělení chromozomů. Jsou důležitá během celého procesu meiotického procesu, formování dělicího vřeténka a asymetrického dělení v meióze I a také během dekompozice a rekonstrukce dělicího vřeténka v meióze II.

2.10 Depozice spermatu v pochvě a první fáze transportu spermií

Průchod spermií ženským reprodukčním traktem je uzpůsoben maximální šanci dosáhnout oplození a toho, aby byly úspěšné spermie morfologicky normální a intenzivně pohyblivé. Z milionů spermií, které se dostanou při koitu do pochvy, jen řádově tisíce dosáhnou vejcovodu.

Spermie jsou při ejakulaci obvykle deponovány do zadní klenby poševní a během několika minut začínají spermie z první porce ejakulátu vycestovávat do cervikálního kanálu. Většina spermií zůstává zatím zadržena v koagulovaném ejakulátu, který je udržuje v blízkosti cervikálního ústí a chrání před nepříznivým vlivem vaginálního prostředí.

Před účinkem vysoce kyselého prostředí pochvy chrání spermie pufrující účinek ejakulátu. Po depozici ejakulátu vzroste poševní pH z 4,3 na 7,2. Před účinky imunitní reakce chrání spermie jednak inhibitory obsažené v ejakulátu, jednak značný nadbytek spermií.

U 94 % koitů dochází v průměru kolem 30. minuty (5–120 minut) k odtoku značné části spermatu (v průměru asi 35 % spermií je ztraceno tímto způsobem). Tento odtok souvisí s kolikvací spermatu, k níž dochází právě po 30–60 minutách.

První rezervoár spermií představují cervikální krypty, což jsou prstovité výchlípky cervikálního kanálu. Pokud je cervikální hlen pod účinkem estrogenů, je podíl cervikálních krypt se spermiemi a množství spermií v nich signifikantně vyšší, než když je pod účinkem gestagenů. Nejvíce spermií je deponováno ve velkých kryptách bez ohledu na jejich lokalizaci podél cervikálního kanálu.

2.10.1 Časový vztah mezi koitem a otěhotněním

Spermie jsou schopné pohybu i po řadu dní, oplozovací schopnost ale ztrácejí poměrně rychle. S malou pravděpodobností je otěhotnění možné už při koitu pět dní před ovulací, jen 6 % gravidit je počato při koitu tři a více dní před ovulací. Největší šance