

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

MICHAELA STUHLÍKOVÁ

UNIVERZITA PARDUBICE
Fakulta chemicko-technologická

Patologické změny spermatické morfologie
Bakalářská práce

2022

Michaela Stuchlíková

UNIVERSITY OF PARDUBICE
Faculty of Chemical Technology

Pathological changes of sperm morphology
Bachelor Thesis

2022

Michaela Stuchlíková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Michaela Stuchlíková**
Osobní číslo: **C18281**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Patologické změny spermatické morfologie**
Téma práce anglicky: **Pathological Changes in Sperm Morphology**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

- 1) Bakalářskou práci zaměřenou na patologické změny spermatické morfologie vytvořte formou kompilace odborné literatury na základě literární rešerše. V úvodní části bakalářské práce popište základy spermatogeneze a morfologii fyziologických spermií.
- 2) V hlavní části bakalářské práce se věnujte klasifikaci patologických změn spermií a vyzdvihněte nejvýznamnější a nejčastější patologie spermií. Dále se v práci zaměřte na celkové shrnutí hlavních příčin mužské neplodnosti (patologické změny Sertolihových buněk, varikokéla atd.). Závěrečnou část bakalářské práce zaměřte na shrnutí aktuálních informací a dat o snižující se mužské plodnosti.
- 3) Ke studiu tématiky použijte především zahraniční odbornou literaturu. Vyhledávání zdrojů provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Informace přehledně zpracujte podle pokynů a doporučení školitele.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Jiří Handl, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Jan Čapek, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Práci s názvem „Patologické změny spermatické morfologie“ jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1.7. 2022

Michaela Stuchlíková

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat svému vedoucímu bakalářské práce RNDr. Jiřímu Handlovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, rady, ochotu, vstřícnost, laskavost, trpělivost a čas, který mi věnoval během tvorby mé bakalářské práce. Zároveň bych touto cestou chtěla poděkovat své mamince, která mě naučila nikdy se nevzdát. Podržela mě v těžkých chvílích a podporuje mě v tom, co dělám.

ANOTACE

Tato bakalářská práce shrnuje patologické změny spermatické morfologie. V úvodní části práce je shrnuta fyziologická podoba mužské pohlavní soustavy, vývoj spermie během spermatogeneze a morfologie spermií. Následující část je zaměřena na morfologické změny spermie, analýzu ejakulátu, nejčastější patologické nálezy v ejakulátu, příčiny mužské neplodnosti (pretestikulární, testikulární, posttestikulární) a jejich hlavní zástupci hypogonadismus, Kallmanův syndrom, varikokéla, kryptorchismus a Kartagenerův syndrom. V závěrečné části je shrnuta mužská neplodnost po celém světě a vliv Covid-19 na mužskou plodnost.

KLÍČOVÉ SLOVA

mužská neplodnost, spermie, morfologie spermie, příčiny mužské infertility, varikokéla

TITLE

Pathological changes of sperm morphology

ANNOTATION

This bachelor's thesis summarizes pathological changes in sperm morphology. The introductory part of the thesis summarizes the physiological form of the male reproductive system, the development of sperm during spermatogenesis and the morphology of sperm. The following part is focused on the morphological changes of the sperm, the ejaculate analysis, the most common pathological findings in the ejaculate, the causes of male infertility (pretesticular, testicular, posttesticular) and their main representatives: hypogonadism, Kallman syndrome, varicocele, cryptorchidism, and Kartagener syndrome. The final part contains a summary male infertility worldwide and the impact of Covid-19 on male fertility.

KEYWORDS

male infertility, sperm, sperm morphology, causes of male infertility, varicocele

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	11
ÚVOD.....	13
1 FYZIOLOGIE MUŽSKÉ POHLAVNÍ SOUSTAVY.....	14
1.1 ORGÁNY MUŽSKÉ POHLAVNÍ SOUSTAVY	15
1.2 SERTOLIHO BUŇKY	17
2 SPERMATOGENEZE	19
2.1 SPERMATOCYTOGENEZE	19
2.2 SPERMIOHISTOGENEZE.....	21
3 MORFOLOGIE SPERMIE.....	23
3.1 OBECNÁ MORFOLOGIE SPERMIE	23
3.2 HLAVIČKA SPERMIE	23
3.3 KRČEK SPERMIE	24
3.4 BIČÍK SPERMIE	25
4 MORFOLOGICKÉ DEFORMACE SPERMÍ.....	26
4.1 ODCHYLKY MORFOLOGIE HLAVIČKY	27
4.1.1 Makrocefalie a mikrocefalie	27
4.1.2 Globozoospermie	27
4.1.3 Jaderné vakuoly	28
4.1.4 Zdvojené hlavičky.....	28
4.2 OSTATNÍ MORFOLOGICKÉ DEFORMACE HLAVIČKY.....	28
4.2.1 Zúžená hlavička – „doutníková“	28
4.2.2 Ztráta hlavičky spermie	29
4.3 ODCHYLKY MORFOLOGIE KRČKU.....	30
4.3.1 Velký, oteklý mezikus nebo krček.....	30
4.4 ODCHYLKY MORFOLOGIE BIČÍKU.....	30
4.4.1 Spirálové bičíky	31
4.4.2 Krátké bičíky	31
5 SPERMIOGRAM	32
5.1 HODNOCENÍ SPERMIOGRAMU.....	32
6 PATOLOGICKÉ NÁLEZY SPERMÍ V EJAKULÁTU	34
6.1 TERATOZOOSPERMIE.....	34

6.2	AZOOSPERMIE.....	35
6.3	OLIGOSPERMIE.....	36
6.4	ASTHENOZOOSPERMIE	36
7	PŘÍČINY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI.....	37
7.1	PRETESTIKULÁRNÍ PŘÍČINY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI	37
7.1.1	Hypogonadismus	38
7.1.2	Kallmannův syndrom.....	38
7.2	TESTIKULÁRNÍ PŘÍČINY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI	39
7.2.1	Varikokéla.....	39
7.2.2	Kriptorchismus	40
7.3	POSTTESTIKULÁRNÍ PŘÍČINY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI	41
7.3.1	Kartagenerův syndrom.....	41
8	PŘEHLED VÝSKYTU NEPLODNOSTI VE SVĚTĚ.....	42
8.1	VLIV ONEMOCNĚNÍ COVID-19 NA MUŽSKOU PLODNOST	43
9	ZÁVĚR	44
10	POUŽITÁ LITERATURA	46

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Mužská pohlavní soustava	14
Obrázek 2: Spermatogeneze	20
Obrázek 3: Proces spermiohistogeneze	22
Obrázek 4: Morfologie spermie	23
Obrázek 5: Odchyly morfologie hlavičky	29
Obrázek 6: Odchyly morfologie krčku	30
Obrázek 7: Odchyly morfologie bičíku	31
Obrázek 8: Mapa neplodnosti	42
Tabulka 1: Nejčastější morfologické deformace	26

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ACE2	angiotensin konvertující enzym 2
AO	obstrukční azoospermie
ATP	adenosintrifosfát
AZS	asthenozoospermie
AZ	azoospermie
BBB	hematoencefalická bariéra
BTB	bariéra krev-varle
CD14	monocytární diferenciační antigen
CF	cystická fibróza
CFAP43	protein 43 spojený s řasinkami a bičíky
CFAP44	protein 44 spojený s řasinkami a bičíky
DFS	dysplazie vláknitého pouzdra
DHT	5 α – dihydrotestosteron
DNAAF2	dyneinový axonemální montážní faktor 2
DNAH1	těžký řetězec axonemal beta dynein 1
DPY19L2	přidružená spermatogeneze 34
FS	vláknitá pochva
FSH	folikuly stimulující hormon
FSIP2	protein interagující s vláknitým pláštěm 2
GnRH	gonadotropní hormon
HPG	hypothalamická hypofyzární gonadální osa
HS	hypospermatogeneze
IDA	vnitřní dyneinová ramena
IFT	inraflagelární transport
IP ₃	inositol trisfosfát
LCs	Leydigovy buňky
LH	luteinizační hormon
LRRC6	lucin bohaté repetice 6
MA	zastavení zrání
MS	mitochondriální pochva
NOA	neobstrukční azoospermie
NPR	neprogresivní motilita

OAT	oligoastenoteratozoospermie
ODA	vnější dyneinové rameno
ODF	vnější hustá vlákna
OS	oligozoospermie
PIH1D3	PIH doména obsahující 3
PICK1	proteinokináza C-alfa vázající protein
PIP ₂	fosfatidil-inositol fosfát
PKC	protein kináza C
PLA ₂	fosfolipázu A ₂
PLC	fosfolipáza C
PLCβ ₁	fosfolipázy Cβ ₁
PLCγ	fosforylace fosfolipázy Cγ
PR	progresivní motilita
RPC2	RNA polymeráza III.
SCc	Sertoliho buňky
SPATA6	protein 6 spojený se spermatogenezí
SPATA16	protein 16 spojený se spermatogenezí
STs	semenotvorné tubuly
SUN5	testis a spermatogeneze související gen 4
TMPRSS2	transmembránová sériová proteáza 2
ZPBPI	vazebný protein zona pellucida

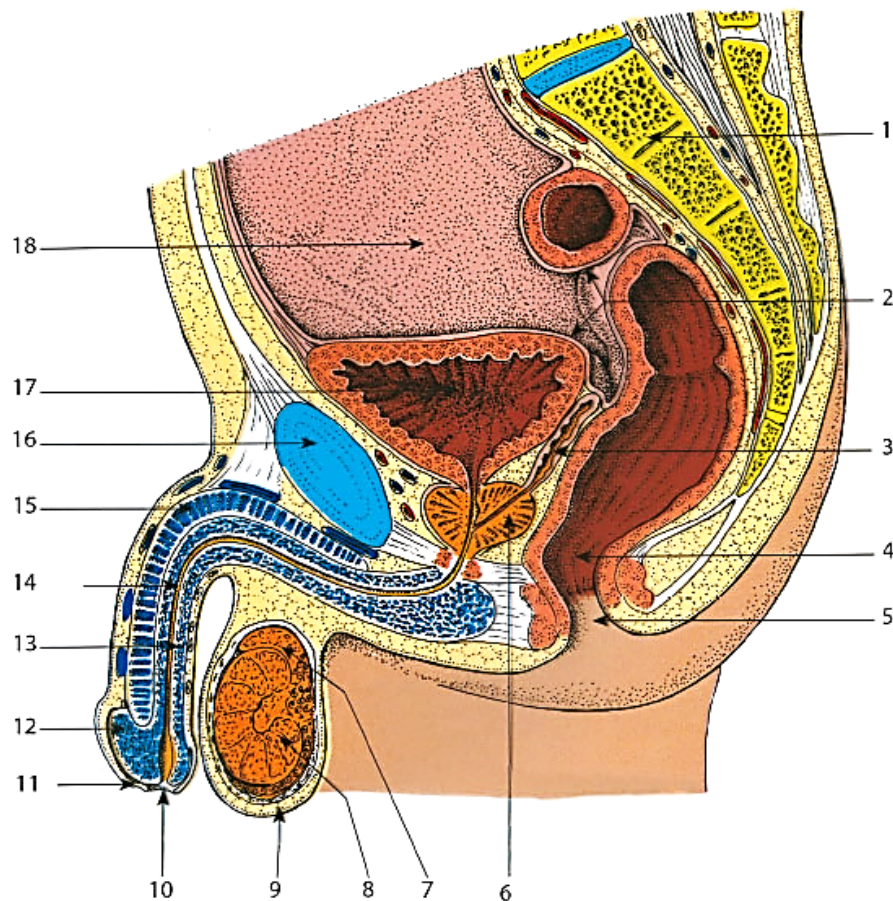
ÚVOD

Neplodnost je jedním z největších problémů dnešní doby. Termín infertilita je definován jako neschopnost sexuálně aktivního páru dosáhnout spontánního otěhotnění během dvou let. Většinou nejde o poruchu absolutní, ale o pravděpodobnost oplození, závisí na typu a stupni poruchy plodnosti. Problém s početím má dnes statisticky každý pátý pár. Plodnost u mužů ve 20. a 21. století stále klesá. Přesné příčiny ještě nejsou přímo definované.

K problémům mužské plodnosti může dojít kvůli deformacím určitých částí spermií nebo stavu, kdy se v ejakulátu objevují nepohyblivé, špatně pohyblivé, málo koncertované, příliš koncentrované spermie nebo v ejakulátu nejsou žádné či jsou mrtvé. Takové stavy se označují jako teratozoospermie, asthenozoospermie, oligozoospermie, azoospermie, aspermie, kryptozoospermie a nekrozospermie. Dále se mužská neplodnost dělí podle postižené části mužského reprodukčního systému na pretestikulární, kdy je činnost varlat řízena hormonálně, takže tkáň varlete může být v pořádku, ale problém je v řízení činnosti varlete. Pretestikulární příčiny jsou spojené i s obezitou a regulací dlouhodobého stresu. Další příčinou jsou testikulární problémy způsobené přímo ve varlatech. Jsou to problémy spojené s častou problematikou cévního zásobení a termoregulací. Jako poslední příčina jsou posttestikulární problémy, které jsou spojené s vývodnými cestami spermií z varlat.

1 FYZIOLOGIE MUŽSKÉ POHLAVNÍ SOUSTAVY

Mužská pohlavní soustava se dělí na vnitřní pohlavní orgány a vnější pohlavní orgány (Obr. 1). Do vnitřních pohlavních orgánů patří párové orgány, jako jsou varlata (*testis*), nadvarlata (*epididymis*), chámovody (*ductus deferens*), měchýřkovité žlázy (*glandulae vesiculosae*) a vypuzovací kanálky (*ductus ejaculosae*). Dále nepárová předstojná žláza (*prostata*) a nepárová mužská močová trubice (*urethra*). Do močové trubice ústí párové bulbouretrální žlázy (*glandulae bulbourethrales*). Mezi mužské vnější pohlavní orgány patří šourek (*scrotum*) a penis (*pyj*) s *urethrou*. Šourek je nepárový útvar obsahující varlata, nadvarlata, jehož hlavní funkce je regulovat teplotu varlat (Čihák, 2016).



Obrázek 1: Mužská pohlavní soustava

1 - Křížová kost; 2 - Pobříšnice; 3 - Semenné vāčky; 4 - Konečník; 5 - Řiť; 6 - Předstojná žláza; 7 - Nadvarle; 8 - Varle; 9 - Šourek; 10 - Ústí močové trubice; 11 - Předkožka; 12 - Žalud; 13 - Houbovitě topořivé těleso; 14 - Močová trubice; 15 - Dutinkové topořivé těleso; 16 - Stydká spona; 17 - Močový měchýř; 18 - Peritoneální prostor (upraveno dle Hanzlová, Henzl, 2012).

1.1 Orgány mužské pohlavní soustavy

Varlata jsou oválný párový orgán mužského reprodukčního systému. Jsou uložena ve váčku, jemuž se říká šourek. Varlata jsou obklopena několika vrstvami tkáně. *Tunica vasculosa* je první tenká vrstva krevních cév a chrání tubulární vnitřek varlete. Další vrstva je *tunica albuginea*, která silně chrání varle. Nejbližší vrstva je *tunica vaginalis*, která je složena ze tří vrstev. Vrstva *tunica vaginalis* je tlusté vazivové pouzdro následuje *tunica albuginea* tvořena hustým vazivem, které je na zadní straně varlete ztlustělé. Na zadní straně proniká do parenchymu a tvoří *mediastinus testis*. Uvnitř mediastina je systém kanálků a štěrbin. Z něho vystupují vazivová septa, které rozdělují žlázu na 250 lalůček pyramidového tvaru a ty mezi sebou komunikují. Každý lalůček je vyplněn 1–4 stočenými semenoplodnými kanálky. Epitel semenotvorných kanálků obsahuje dva typy buněk. Semenné spermiogenní buňky, ve kterých probíhají jednotlivá stadia vývoje spermií a Sertoliho podpůrné buňky. V *intersticiu*, které obklopuje semenotvorné kanálky jsou uloženy Leydigovy buňky s androgenní sekrecí. Struktury uvnitř varlat jsou důležité pro tvorbu a uskladnění spermií, dokud nejsou dostatečně zralé pro ejakulaci (Čihák, 2016; Kittnar, 2011).

Nadvarlata jsou protáhlé útvary přiléhající k zadnímu okraji varlat. Na *epididymis* rozlišujeme hlavu (*caput*), to je rozšířený kraniální usek nadvarlete, dále zúženou část nadvarlete zvanou tělo (*corpus*) a nejužší část ocas (*cauda*). Povrch tvoří vazivový obal a vnitřek je složený z kanálků. Do hlavy nadvarlete vstupují vývodné kanálky varlete, z kterých pokračuje 8–12 kanálků. Tyto kanálky vytvářejí lalůčky nadvarlete, z nichž každý obsahuje hustě stočený kanálek, který se postupně napojuje do kanálku nadvarlete. Kanálek nadvarlete pak zbývá v *corpus* a *cauda* jako jediný kanálek nadvarlete. Do nadvarlete se dostávají dozrálé spermie uvolněné z varlete. Kyselé prostředí nadvarlete zastaví pohyblivost spermií a jejich energetická zásoba zůstává nevyčerpaná. Proti negativnímu účinku kyselého prostředí jsou spermie chráněny koloidním systémem testikulární tekutiny (Čihák, 2016; Weiss 2010).

Chámovod navazuje na nadvarle jako 3 mm silná a 35–40 cm dlouhá trubice. *Ductus deferens* spojuje nadvarle s močovou trubicí. Kraniálně prochází šourkem s cévami varlete vytváří semenný provazec. Poté prochází tříselným kanálem, za močovým měchýřem se stáčí kaudálně a mediálně k prostatě, mírně se rozšiřují a zanořují do prostaty, v prostatě se do nich vnořují svými vývody semenné váčky. Svalovina chámovodu je silná, dodává celému vývodu na tuhosti a je složena z trojvrstvé hladké svaloviny s povrchovou a hlubokou vrstvou. Smršťováním podélné svaloviny se chámovod zkrátí a rozšíří, to způsobuje nasávání spermií

z konce nadvarlete a transport semenným hrbolkem do močové trubice (Čihák, 2016; Weiss 2010).

Měchýřkovité žlázy jsou předozadně zploštěné útvary dlouhé 4–5 cm a 1,5–2 cm široké. Jejich hrbolovitý vzhled způsobuje dlouhý, mnohočetně stočený tubul. Sliznice měchýřkovitých žláz je tvořena bohatým reliéfem řas s primárními, sekundárními a terciálními řasinkami. Buňky uvnitř žlázek vykazují známky sekrece a produkce bílkovinných látek i jiných látek. Tvorba sekrece probíhá pod vlivem testosteronu, proto se při analýze určuje množství fruktózy. Sekret žláz je lehce želatinovité konzistence, zažloutlé barvy, mírně alkalický a obsahuje globuliny, fruktózu, která je nezbytná jako zdroj energie, a prostaglandiny, které stimulují činnost hladké svaloviny ženských pohlavních orgánů. Alkalická reakce umožňuje motilitu spermií (Čihák, 2016).

Prostata je přídatná pohlavní žláza, uložená kolem močové trubice těsně pod močovým měchýřem. Je tvořena *tuboalveolárními* žlázami, které jsou zanořeny do *stromatu*, tvořeného hladkou svalovinou a vazivem. Prostata je komolého tvaru, předozadně zploštěného kužele, otočeného bází vzhůru k měchýři. Báze prostaty přiléhá k močovému měchýři, jehož hrdlo se do báze prostaty vtačuje. Prostata se dělí na zónové oblasti. *Periuretrální* zóna obsahuje slizniční žlázy a obklopuje uretru ve dvou třetinách prostaty. *Vnitřní zóna* obsahuje submukózní žlázy a *periferní zóna* obsahuje hlavní žlázy uložené ve fibromuskulárním stromatu, které ze stran a zezadu obemykají vnitřní zónu (Čihák, 2016; Weiss 2010).

Prostata dodává 15–30 % objemu tekutiny ejakulátu. Sekret vylučovaný prostatou je tekutý, bezbarvý a kyselý. Obsahuje kyselinu citrónovou, která má ve formě citrátu funkci pufru, prostaglandiny fungují při stimulaci děložní svaloviny, v glykoproteinovém komplexu je zinek, který ovlivňuje metabolismus testosteronu v prostatě. Dále polyaminy (např. spermin napomáhající motilitě spermií), imunoglobuliny, kyselou fosfatázu a proteázy (Čihák, 2016).

Močová trubice je u mužů součástí vývodných cest močových a od vyústění *ductus ejaculatorius* je i vývodnou cestou pohlavní. Močová trubice je asi 20 cm dlouhá a její stěna je tvořena hladkou svalovinou a sliznicí. Ve sliznici jsou vytvořené podélné rezervní řasy, mezi kterými jsou malé jamky. *Urethra* začíná vnitřním ústím a končí zevním ústím ve vrcholu žaludu. První úsek uretry prostupuje stěnou močového měchýře, druhý úsek prochází prostatou a třetí úsek proráží urogenitální diafragmu. Čtvrtý úsek je v houbovitém tělese ve volné části penisu (Weiss 2010).

1.2 Sertoliho buňky

Jsou vysoké štíhlé buňky s chudým jádrem na heterochromatin a velkým jádřkem. Jádro je při bázi buňky, proto je nenápadné. Sertoliho buňky jsou navzájem propojené a s bazální membránou tvoří hematotestikulární bariéru. Hematotestikulární bariéra nejen brání průniku toxických látek z krve, ale slouží i jako ochrana proti autoimunitnímu poškození protilátkami (Čihák, 2016; Kittnar 2011). Sertoliho buňky (SCc) jsou neuvěřitelně dynamické, neustále se přizpůsobují, aby podporovaly vývoj až pěti různým typům zárodečných buněk v kteroukoliv chvíli. V závislosti na fázi cyklu spermatogeneze může být jeden až dva typy spermatogonie, spermatocytů a haploidních spermatid. Skutečný počet zárodečných buněk závisí na několika faktorech včetně druhu, hustotě SCc v tubulech, optimálního vývoje SCc před pubertou a úrovní apoptózy zárodečných buněk (O'donnell 2022).

Sertoliho buňky vytvářejí a produkují řadu proteinů, které jsou důležité pro interakce Sertoliho zárodečných buněk. Vylučované glykoproteiny lze rozdělit do několika kategorií. První kategorie zahrnuje transportní nebo bioprotektivní proteiny, které jsou secernovány v relativně velkém množství a zahrnují transportní proteiny pro kovové ionty transferin a ceruplasmin. SCc vytvářejí transferin jako součást kyvadlového systému, který efektivně transportuje železo kolem těsných spojovacích komplexů k vyvíjejícím se zárodečným buňkám. Druhá kategorie secernovaných proteinů zahrnuje proteázy a inhibitory proteáz, které jsou důležité v procesech remodelace tkání, ke kterým dochází během spermiace a pohybu preleptotenových spermatocytů do albuminálního komplexu. Třetí kategorie zahrnuje glykoproteiny, které tvoří bazální membránu mezi Sertoliho buňkami a peritubulárními buňkami. Poslední čtvrtá kategorie vylučuje regulační glykoproteiny, které mohou být vytvořené v malém množství a plní biochemické procesy. Tyto glykoproteiny fungují jako růstové faktory nebo parakrinní faktory a zahrnují produkty jako je Mülleriánská inhibiční látka (Griswold 1998).

Během embryonálního vývoje varlat se fetální SCc agregují a uzavírají prekurzorové mužské zárodeční buňky za vzniku provazců varlat, které se v dospělých varlatech stanou semenotvornými tubuly. Defektní proliferace fetálních SCc na počátku tvorby provazce snižuje expanzi a prodloužení provazce a způsobuje involuci provazce a vývoj tubulů se slepým koncem, které ovlivňují velikost varlat a architekturu v dospělosti. Ablance Sertoliho buněk časně v novorozeneckém věku vede k významnému a trvalému zmenšení velikosti varlat u dospělých mužů. Postnatální proliferace SCc je regulována endokrinními a

parakrinními faktory včetně aktivinu, estrogeneru, hormonu štítné žlázy, hormonu stimulující folikuly. Změny těchto hormonálních procesů v postnatálním období způsobují trvalou změnu počtu SCc a velikosti varlete (Griswold 1998).

SCc mají mnoho funkcí jako jsou podpora, ochrana a regulace výživy vyvíjejících se spermií. Mechanicky podporují a chrání buňky spermiogenního epitelu. Sertoliho buňky se podílí na procesu spermatogeneze. Fagocytují většinu cytoplazmy spermatid a vstřebávají plazmatické můstky. Secernují tekutinu do nitra kanálků, jejíž pomocí jsou spermie z varlete transportovány. Produkují anti-Mülleriánský hormon (Čihák, 2016; Kittnar, 2011).

2 SPERMATOGENEZE

Spermatogeneze je složitý proces vývoje spermií v semenotvorných kanálcích varlete a nadvarlete, kdy z primárních zárodečných buněk po několika sériích mitózy a meiózy I. a II. vzniká mužská pohlavní buňka. Proces spermatogeneze se dělí na dva na sebe navazující procesy. První proces je spermiocytoogeneze a druhý spermiogogeneze. Počátkem puberty se kmenové buňky spermiogonie začínají diferencovat směrem ke zralým spermiím. Celý proces spermatogeneze trvá 72 dní (Čihák 2016; Neto 2016).

Pro správný vývoj spermií jsou důležité Sertoliho buňky, adenohipofyzární hormony (folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizačního hormon (LH)), testosteron produkovaný Leydigovými intersticiálními buňkami, nižší teplota prostředí a růstový hormon (Kittnar, 2011).

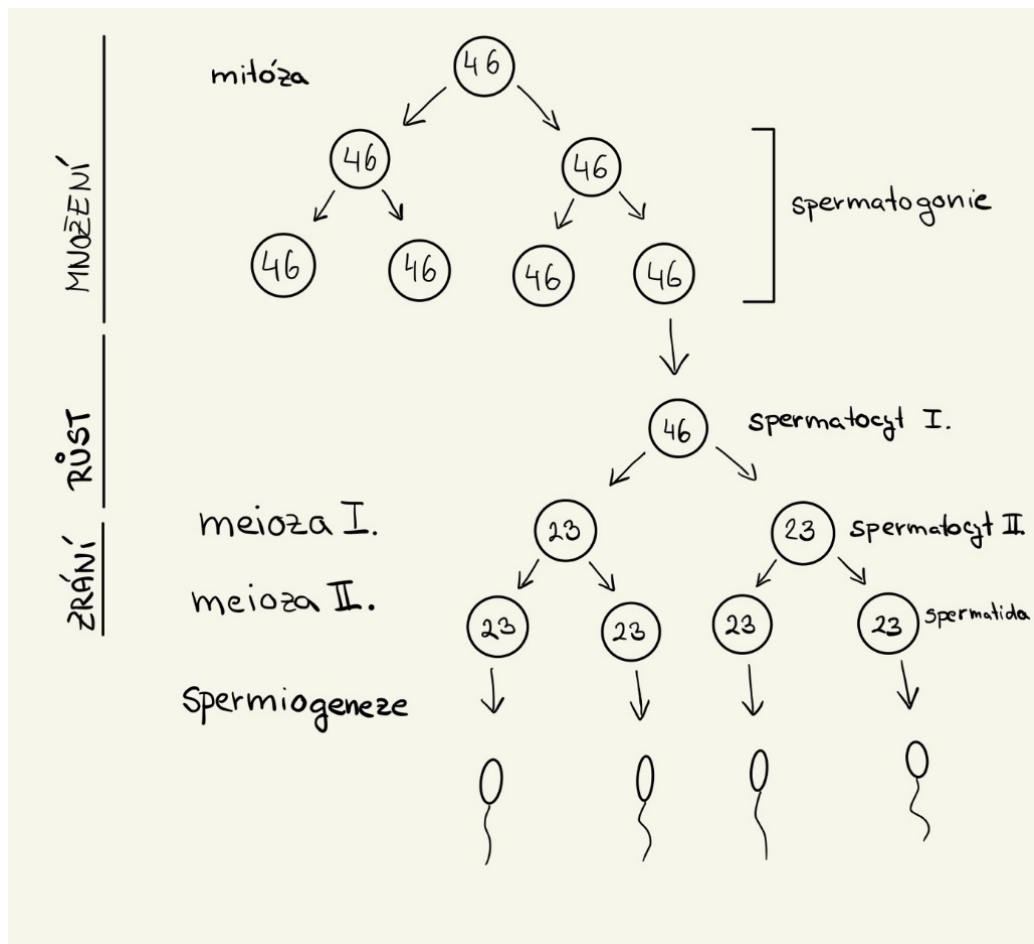
Regulace spermatogeneze zahrnuje endokrinní i parakrinní mechanismy. Celá spermatogeneze začíná uvolněním hormonu gonadotropinu (GnRH) z hypotalamu, který poté stimuluje uvolňování LH a FSH z hypofýzy. Následně LH stimuluje produkci testosteronu v Leydigových buňkách a FSH působí na Sertoliho buňky, aby začaly uvolňovat protein vázající androgen, tím je umožněn transport testosteronu do Sertoliho buněk. Při nepřítomnosti testosteronu dochází ke ztrátě kulatých spermatid. Testosteron také ovlivňuje normální autogoniální mitózu a úspěšné dokončení meiózy (Lin & Troyer, 2014; De Kretser 1998).

2.1 Spermatocytogeneze

Spermatocytogeneze je složená ze tří fází, kde první fází je fáze proliferační, označovaná také jako fáze množení, druhá je fáze růstu a třetí fáze je zrání (Obr. 2) (Čihák, 2016).

Fáze proliferace začíná tím, že základní buňky (spermatogonie), někdy označované jako spermiogonie typu A_0 . A_0 , se dělí v jedné až dvou generacích a vznikají vlastní spermiogonie typu A_1 (tmavý typ A). Tmavý typ A má tmavší nukleoplasmu se světlou nukleární vakuolou a se dvěma nukleony v jádře. V následujících dělení se spermiogonie A_1 dělí na dvě další spermiogonie A_1 , ty produkují spermatogonie typu A_2 (světlý typ A), který má světlejší nukleoplasmu a dva nukleony. Světlý typ A_2 se dále dělí na buňky tak, že jedna buňka opakuje dělení beze změny a chová se jako kmenová buňka a druhá se dělí na dvě spermatogonie typu B. Spermiogonie typu B má světlé kulaté jádro s centrálně umístěným jadérkem. Poté začíná fáze růstu. Spermiogonie B se začíná zvětšovat a následně dělit na dva

spermatocyty I. řádu. Preleptotenové spermatocyty se dále zvětšují, prostupují bariérou krev-
varle a zapojují se do profáze prvního meiotického dělení. Vznikem spermiocytu I. řádu
vstupuje mužská pohlavní buňka do poslední fáze spermiocytogenéze, a to do fáze zrání
(období meiózy). Proces profáze prvního meiotického dělení je velmi dlouhý, trvá až 22 dnů,
buňky se postupně diferencují do různých stádií dělení (leptotene, zygotene, pachytene,
diplotene). V stádiu leptotene je zahájena rekombinace chromozomů. První meiotické dělení
se označuje za dělení redukční, kdy dochází ke snížení počtu chromozomu z diploidních
spermatocyty I. řádu na dva haploidní spermatocyty II. řádu (prespermatidy). Prespermatidy
se rychle dělí, proto je tohle stádium krátké. Prespermatidy vstupují do druhého meiotického
dělení, dělení rovnicové, kdy dochází k oddělení dceřiných chromatid a vznikají malé zralé
buňky s haploidním počtem chromozomů zvané spermaticy (Čihák, 2016; Johnson, 2018;
Gunec, 2015).



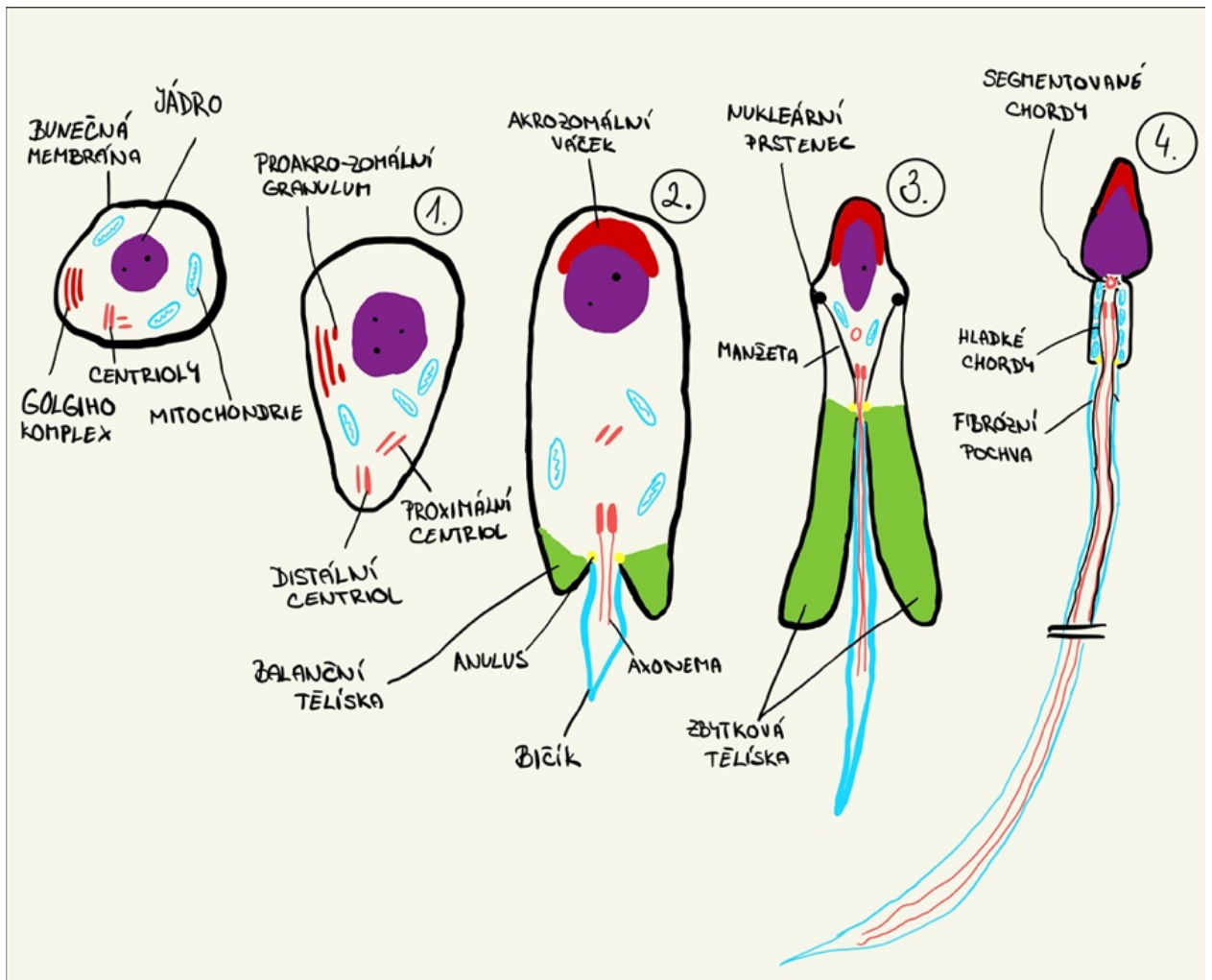
Obrázek 2: Spermatoogeneze

Stádia zrání spermií – fáze množení, kdy probíhá několik za sebou jdoucích sérií mitóz, buňky mají sadu 46 chromozomů. Fáze růstu, kde spermatocyt I. řádu vstupuje do profáze. A fáze zrání, kde probíhají dvě za sebou rychle jdoucí meiózy. Vznikají spermie s haploidní sadou chromozom. (upraveno dle Letsoalo, Phutiane & Snyman, Dr & Muchenje, Prof., 2017).

2.2 Spermiohistogeneze

Spermiohistogeneze, nazývaná také jako spermiogeneze, je proces diferenciací kulatých spermatid na zralou oplození schopnou spermii (Obr. 3). Spermiohistogeneze zahrnuje remodelaci organel a cytoskeletu. Při procesu změny jádra se v první řadě jádro prodlužuje, mění svůj tvar z kulovitěho na hruškovitý a zároveň se kondenzuje chromatin. Jádro mění polohu z centrálního umístění na excentrické a zároveň se vyvíjí manžeta. Manžetu tvoří mikrotubuly uspořádané do cylindrického tvaru od zadního okraje akrozomu, tedy specializovaném lyzozomu obsahujícím hydrolytické enzymy, k bazálnímu pólu buňky. Posléze se prodlužuje celá buňka.

Při procesu změny Golgiho komplexu vzniká akrozom. Z Golgiho komplexu se oddělují proakrozomální granula, ty splývají a utvářejí akrozomální granula, které jsou uloženy v akrozomálním váčku. Akrozomální váček se přetáhne přes přední část hlavičky a vytvoří čepičku hlavičky zvanou jako akrozom. Tvoří se nukleární prstenec z kruhově uspořádaných glykoproteinů, do nichž se kotví manžeta. Dále nastávají změny mitochondrií, které se hromadí kolem počátečního úseku axonematu a vzniká mitochondriální pochva. Mitochondrie mají za úkol tvorbu dostatečného množství energie pro pohyb bičíku. Jako poslední proces spermiotogogeneze jsou změny cytoplazmy. Oddělují se zbytková tělíska obsahující většinu cytoplazmy a jsou fagocytovány Sertoliho buňkami. Výsledná spermie obsahuje úzký lem cytoplazmy. Je nehybná a nemá schopnost plavat. Schopnost pohybu spermie získává až po přechodu do nadvarlete. Proces trvá 24 dní (Lin & Troyer, 2014; Gunes & Al-Sadaan & Agarwal, 2015; Balko, 2021).



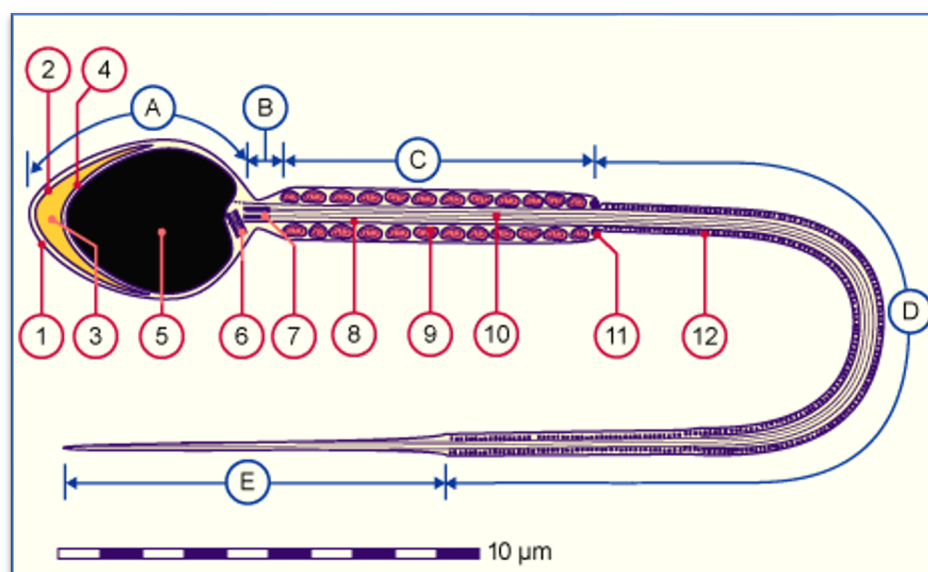
Obrázek 3: **Proces spermiogeneze 1** – Golgiho fáze, při této fázi se vytváří akrozomální váček a axonema, přesun centriol; 2 – fáze čepičky, kdy dochází ke kondenzaci jádra a konečnému umístění akromiální váčku před jádro. 3 - akrozomální fáze, kde se spermaticy zanořují do Sertoliho buněk a vyvíjí se bičík s manžetou. 4 – maturační fáze, dochází ke zmenšení objemu cytoplazmy odtržením zbytkových tělísek a následné uvolnění z cytoplazmy Sertoliho buněk do nitra semenotvorných kanálků (upraveno dle Balko, 2021).

3 MORFOLOGIE SPERMIE

3.1 Obecná morfologie spermie

Spermie je mužská reprodukční buňka. Skládá se z hlavy, krčku, střední části a bičíku. Bičík má tři části: střední část, hlavní část a koncovou část, tzv. *endipiece* (Obr. 4).

Zralá spermie je buňka o velikosti 50–60 μm a pohybuje se rychlostí 25 $\mu\text{m/s}$ negativní reotaxí, což je pohybová reakce organismu ve vodném prostředí (Roztočil, 2017).



Obrázek 4: Morfologie spermie

1. A – hlava; B – krk; C – střední kus; D – hlavní kus; E – endipiece, 1 - Plazmatická membrána; 2 - Vnější akrozomální membrána; 3 - Akrozom; 4 - Vnitřní akrozomální membrána; 5 - Jádro; 6 - Proximální centriol; 7 - Zbytek distálního centriolu; 8 - Silná vnější podélná vlákna; 9 - Mitochondrie; 10 - Axoném; 11 - Anulus; 12 - Prstencová vlákna (upraveno dle <http://www.embryology.ch/anglais/cgametogen/spermato05.html>)

3.2 Hlavička spermie

Hlavička spermie je největší část, zaujímá až 51 % hmotnosti buňky. Fyziologická hlavička by měla být hladká, pravidelně tvarovaná, obecně oválného obrysu, délky 4,0–5,0 μm a šíře 2,5–3,5 μm . Poměr délky k šířce by měl být 1,5–1,75 μm , když tomu tak není jedná se o patologii. Hlavička spermie je celá obklopená plazmatickou membránou. V přední části se nachází akrozomální čepička, která tvoří 40–70 % plochy hlavičky. Pod ní se nachází jaderná membrána s jádrem, které nese genetickou informaci DNA zakódovanou v haploidním počtu chromozomů. Hlavička obsahuje spermatozoální proteiny (protaminy), které jsou bohaté na arginin a cystein.

Akrozom pokrývá a tvoří 2/3 hlavičky. Skládá se z vnitřního a vnějšího obalu. Obsahuje enzymy, které natráví glykoproteinový obal vajíčka a umožňuje vniknout spermii do vajíčka. Akrozom obsahuje enzymy. Proteázy, které štěpí bílkoviny, lipázy štěpící tuky a glykosidázy, které štěpí cukry, ale také kyselé glykohydrolázy, esterázy, kyselé fosfatázy a arylsulfatázy, které pomáhají vniknout spermii do vajíčka. Akrozom obsahuje i protaminy. Protaminy jsou malé proteiny bohaté na arginin. Jsou syntetizované v pozdním stádiu spermatidy a vážou se na DNA, kondenzují spermatidový genom do geneticky neaktivního stavu. Z proteáz akrozom obsahuje akrosin, kalpain II., peptidázy podobné kolagenáze a katapsinu. Z lipáz to jsou fosfolipáza A2 a fosfolipáza C. Mezi glykosidázy v akrozomu patří β -galaktosidáza, hyaluronidáza, neuraminidáza a B-N-acetylglukosaminidáza. Nejdůležitější je v akrozomu serinová proteináza, která je důležitá pro oplodnění vajíčka a umožňuje průnik do zona pellucida. Během procesu oplodnění musí dojít k aktivaci akrozomu z jeho zymogenu (proakrosinu) (Neto, 2016; Vilímovský, 2013; Balhorn).

Akrozomální reakce je děj, při kterém vzniká vazba spermie na zona pellucida přes specifické receptory na glykoprotein. Jedná se o exocytotickou reakci spojenou se stimulem a sekrecí, při které se exocytotický váček (akrozom) spojí s plazmatickou membránou. Dochází k uvolnění hydrolytických enzymů z akrozomu, které tráví zonu pellucidu, což umožňuje spermii přiblížit se k vajíčku. Mezi faktory podílející se na akrozomální reakci patří tyrosin kináza, která se účastní transmembránové signalizace, fosforylace fosfolipázy $C\gamma$ ($PLC\gamma$), aktivace Na^+/H^+ výměny a aktivace Ca^+ kanálů typu-L. Dále G-proteiny, které aktivují adenylyl cyklázu, aktivují fosfolipázy $C\beta_1$ ($PLC\beta_1$) a výtok H^+ . Adenylyl cykláza/cAMP/PAK uvolňuje vápník z akrozomálních zásob, protein kináza C (PKC) otevírá vápenaté kanály plazmatické membrány a aktivuje fosfolipázu A_2 (PLA_2). Fosfatidil-inositol fosfát (PIP_2) specifický pro fosfolipázu C (PLC)/inositol trisfosfát (IP_3), které zlepšují trávitelnost membrány a aktivují PKC a PLA_2 , pomáhají depolarizaci aktinu a uvolnění Ca^{2+} z akrozomálních zásob. PLA /kyselina arachidonová zlepšuje trávitelnost membrány, vstup vápníku a aktivuje PKC. Poslední složkou účastnící se na akrozomální reakci je aktin oddělovací proteiny, které odstraňují F-aktinové bariéry pro fúzi (Breitbart, B Spungin, 1997).

3.3 Krček spermie

V krčku se nacházejí všechny mitochondrie, které vytvářejí energii (ATP) nezbytnou pro stah mikrotubulů v celé délce bičíku. Uvolňování energie je závislé na přítomnosti ATPázy (dyenu).

Krček spermie je spojovacím místem mezi hlavou a bičíkem. Obsahuje centriol a spojovací kus. Během spermatogeneze roste axoném bičíku z distálního centriolu, zatímco proximální část migruje ke kaudálnímu pólu jádra a připojuje se k němu. Kolem centriolárního páru se sestavuje složitá struktura spojovacího kusu, hustý proteinový válec, tvořený devíti podélnými sloupci uzavřenými kranálně hlavičkou, která se spojuje s jádrem spermie. Po oplodnění se spojovací kus rozebere, proximální část se duplikuje a získává pericentriolární materiál z cytoplazmy oocyty, aby se později stal centrozome zygoty, ze kterého pochází první mitotické vřeténko zygoty (Chemes 2011).

3.4 Bičík spermie

Bičík je axonemální strukturou, která je tvořena centriolou, devíti vnějšími dvojitými mikrotubuly a dvěma jednoduchými mikrotubuly ve středu (Lin, Troyer, 2014). Mikrotubuly jsou složené z protofilament tubulinu, heterodimeru α a β tubulinu. Bílkovinné složky dokončují axonem včetně nexinových vazeb, dyneinových ramen a radiálních prstenců. Abnormality nexinových vazeb nebo radiálních prstíneků mohou vést k nepohyblivosti spermie.[12] Axonema je obklopena přídatnými strukturami, a to vnějšími hustými vlákny (ODF), vláknitou pochvou (FS) a mitochondriální pochvou (MS) (Lehti, Sironen, 2017).

Faktory přispívající k tvorbě bičíku spermie lze rozdělit do tří kategorií. První je předběžná montáž a transport komponent bičíku spermie. Druhá je strukturní sestavení axonemy a třetí kategorie obsahuje strukturní sestavení přídatných struktur. Správná modifikace proteinů a předběžná montáž strukturních komponent před transportem do vyvíjejícího se bičíku spermie může hrát důležitou roli v pohyblivosti bičíku spermie. Dyneinové ramena jsou předem sestavena v cytoplazmě před transportem do pohyblivých řasinek. Dyneinový axonemální montážní faktor 2 (DNAAF2) na lucin bohaté repeticce obsahující 6 (LRRC6) a PIH doména obsahující 3 (PIH1D3) jsou nezbytné pro cytoplazmatické sestavení vnějších dyneinových ramen (ODA) a vnitřních dyneinových ramen (IDA). Mutace v těchto genech způsobuje nepřítomnost ODA a IDA, což má za následek defektní tvorby axonemu. Intraflagelární transport (IFT) je mechanismus, který transportuje proteiny a proteinové komplexy do vyvíjejících se řasinek a je důležitý pro tvorbu axonemu v bičíku. Axonem se tvoří pomocí IFT a poté se tvoří manžeta pro intramanžetní transport (IMT). Mnoho komponent k tvorbě bičíku spermie je přechodně lokalizováno v manžetě (Lehti, Sironen, 2017).

4 MORFOLOGICKÉ DEFORMACE SPERMIÍ

Morfologické deformace spermií lze klasifikovat podle toho, na které části spermie se nacházejí. Jedná se tedy o odchylky morfologie hlavičky, krčku a bičíku. Nejčastější morfologické deformace spermií jsou shrnuty v tabulce 1. Často se objevují vzájemné kombinace více morfologických deformací.

Dva druhy defektů se zdají častější a závažnější. Jsou to defekty týkající se akrozomálního komplexu a defekty týkající se axonémy. Obě struktury se různým způsobem podílejí na pohyblivosti spermie, penetraci vajíčka a oplodnění. Nedostatek akrozomu i axonémy často naznačují možný genetický původ, spočívající v defektním sestavení dynenu, tubulinu a akrozomálních enzymů. Dalšími důležitými a častými defekty jsou neúplná kondenzace chromatinu nebo totální disrupce, špatná montáž mitochondrií a porušená plazmatická membrána. K těmto deformacím dochází v důsledku obecných patologických situací, nikoliv genetickou mutací. U pacientů postižených varikokélou se objevují kombinace různých a nesouvisejících buněčných charakteristik typických pro nezralé gamety, včetně nekondenzovaných jader, malých a špatně lokalizovaných akrozomů, velkých cytoplazmatických zbytků, špatně sestavené mitochondrie a srolované axonémy. Tato morfologická nezralost často koreluje s hormonálními změnami (Bacceti a kol., 2002).

Tabulka 1: Nejčastější morfologické deformace (WHO, 2010)

NEJČASTĚJŠÍ MORFOLOGICKÉ ODCHYLKY SPERMIÍ		
HLAVIČKA	KRČEK	BIČÍK
Abnormálně velká/malá	Abnormálně tenká střední část	Krátký
Globozoospermie	Ztluštělá a nepravidelná střední část	Stočený
Vakuolizovaná	Cytoplazmatická kapička	Mnohočetný
Zdvojená	Zahnutý krček	Zlomený
Kuželovitá	Asymetrické napojení střední části na hlavičku	Zahnutý víc než 90°
Hruškovitá		Nerovnoměrně široký
Amorfní		Vlásenkový
Kulatá		
Malá akrozomální oblast		

4.1 Odchylky morfologie hlavičky

4.1.1 Makrocefalie a mikrocefalie

Makrocefalie spermií se rozumí, pokud mají spermie obrovskou hlavičku. Spermie s velkou nebo megalohlavou mohou být způsobeny genetickou, chromozomální aberací nebo DNA aberací. Tato anomálie je způsobena geneticky, takže může přejít z otce na syna. Důvodem může být i užívání, jako je sulfosalazin k léčbě kolitidy a Crohnovy choroby (Loma, 2021; Menkveld, 2010).

Mikrocefální spermie je menší než fyziologická spermie. Je to spermie s malou hlavičkou, která může mít defektní akrozom nebo snížené množství genetického materiálu. Spermie s malou hlavičkou jsou obecněji se vyskytujícím vzorem abnormality spermie, není však běžně rozpoznávána a uváděna jako závažná abnormalita [41]. Zároveň mezi mikrocefalie lze zahrnout tvarovou anomálii, která je označována jako špendlíková hlavička. U této spermie se hlavička jeví jako špendlík. Obsahuje minimální nebo žádný obsah DNA. V ejakulátu jsou převážně přítomné bičíky spermií a menší množství osamocených hlaviček [39]. U mužů se špendlíkovou hlavičkou byly nalezeny bialetické mutace v genu SUN5. SUN 5 je gen, který hraje významnou roli v meiotické fázi spermatogeneze. Kódovaný protein se lokalizuje na spojení mezi hlavou spermie a tělem. Může se podílet na rekonstrukci jaderného obalu a jaderné migrace. Dalším genem podporující tuto patologii hlaviček je gen SPATA6, který se podílí na tvorbě pohyblivých řasinek a spermatogenezi. Tento typ spermií mají především diabetici (Trávník, 2019).

4.1.2 Globozoospermie

Globozoospermie jsou spermie s kulatou hlavičkou. Špatná morfologie naznačuje chybějící akrozom nebo vnitřek hlavy, který zahajuje aktivaci oplodnění vajíčka. Tato hlavička dekonduzuje, začíná předčasně rozkládat jádro a rozpadající se DNA materiál vyplňuje celou hlavičku (Loma, 2021).

Také může obsahovat defekty cytoskeletu kolem jádra, absenci postakrozomální pochvy a separaci jaderných membrán. Důležitou vlastností globozoospermických spermií jsou jejich stočené bičíky. Kromě toho jsou často hlášeny defekty zrání, jako je přítomnost cytoplazmatických kapiček obklopující jádro nebo mezičást. Globozoospermie se klasifikují do dvou typů. Globozoospermie typu I., také známé jako totální nebo klasická globozoospermie nebo syndrom pouze s kulatou hlavou, 100 % spermií malou, kulatou

hlavou bez akrozomů. Vzhledem k tomu, že nemají žádný akrozom, spermie s kulatou hlavou nemůžou proniknout do *zona pellucida*. Naopak muži s globozoospermii typu II. mají jak normální, tak kulaté spermie s velkými cytoplazmatickými kapičkami, které zhoršují motilitu. U tohoto typu globozoospermie nemá 20–90 % spermií žádný akrozom, proto je označována jako částečná globozoospermie (Fesahat, 2019).

U lidí s globozoospermii byly nalezeny mutace několika genů, a to homozygotní mutace genu *PICK1* (funguje jako adaptér, který se váže na subcelulární lokalizaci), heterozygotní mutace genu *ZPBPI* (je protein, který se účastní sekundární vazby mezi spermii reagovanými na akrozom a extracelulární matricí vajíčka), homozygotní mutace genu *SPATA16* (je gen kodující protein specifický pro varlata, je lokalizovaný v Golgiho aparátu a hraje roli při spermatogenezi) a genu *DPY19L2*. Gen *DPY19L2* je vysoce exprimován ve varlatech a je nezbytný pro prodlužování hlavičky spermie a tvorbu akrozomu během spermatogeneze. Mutace v tomto genu způsobují poruchu neplodnosti a spermatogenní selhání typu 9. Aktivuje glykosyltransferázy a monosyltransferázy (Trávník, 2019).

4.1.3 Jaderné vakuoly

Tyto spermie mají v sobě dvě a více velkých vakuol nebo můžou obsahovat několik malých vakuol v hlavičce spermie. Jsou dobře vidět pod mikroskopem s velkým zvětšením. Spermie s jadernými vakuolami jsou stále předmětem výzkumu, kdy se zjišťuje jejich pozitivní nebo negativní vliv na oplození vajíčka (Loma, 2021).

4.1.4 Zdvojené hlavičky

Spermie se zdvojenou hlavičkou se nazývá duplikovaná spermie. Tento vliv je spojen s expozicí toxickým chemikáliím, těžkým kovům, kouřením nebo s vysokým prolaktinovým hormonem u mužů (Loma, 2021).

4.2 Ostatní morfologické deformace hlavičky

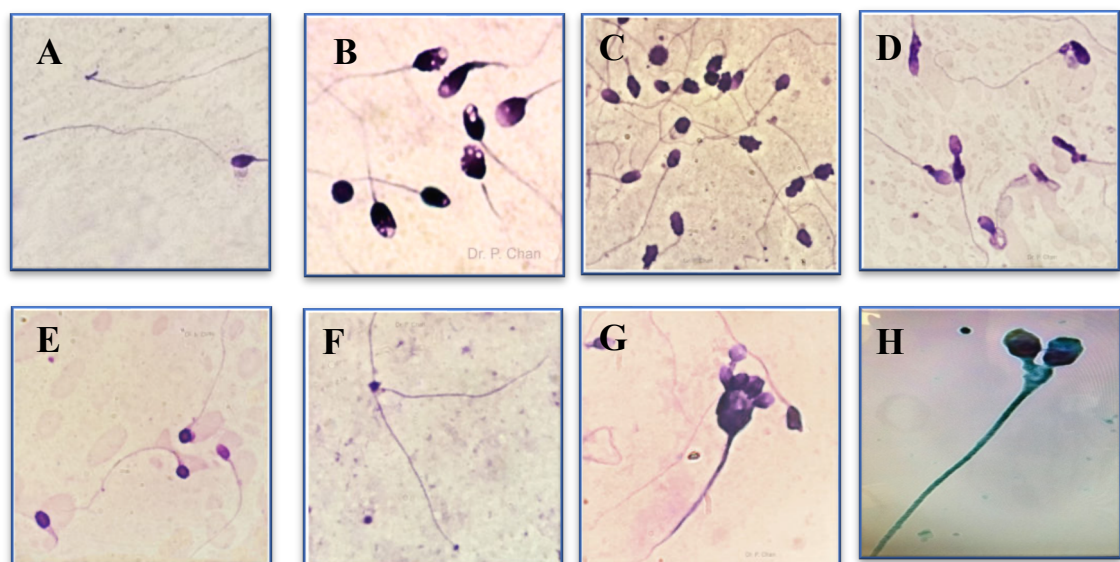
4.2.1 Zúžená hlavička – „doutníková“

Prodloužená spermie je obecně uznávána jako stresem indukovaná morfologická aberace spermií a převládají zejména u mužů s infekcemi urogenitálních žláz a přítomností varikokély. Prodloužení spermií je dosaženo vážným strukturálním poškozením, stejně jako závažným poškozením DNA. Zvýšená délka hlavičky spermie je

důsledkem abnormálního prodlouženého jádra, které také představuje zvláštní membránové vrstvy mezi vnějšími a vnitřními listy jaderného obalu. Jaderné anomálie jsou také spojovány s anomáliemi krční oblasti, perzistencí cytoplazmatického reziduálního materiálu a zvýšenou frekvencí chromozomálních aneuploidií spolu s narušenou kompaktací chromatinu kvůli možným mechanismům, jako je meiotická non-disjunkce během spermatogeneze. Pokud jsou muži s infekcí urogenitálních žláz dlouhodobě léčeni antibiotiky nebo je varikokéla korigována varikokelektomií, mohou se parametry spermatu včetně morfologie spermií zlepšit a vést k těhotenství (Menkveld, 2010). Do prodloužených hlav spermie můžeme zahrnout pyroformní hlavy, zúžené hlavičky („doutníková“) nebo tenké úzké hlavičky, které jsou zřídka identifikované (Loma, 2021).

4.2.2 Ztráta hlavičky spermie

Spermie, které nemají žádnou hlavičku, se nazývají acefalické, případně hovoříme o syndromu bezhlavé spermie. Nemají genetický materiál ani chromozomy. Vypadají podobně jako spermie se špendlíkovou hlavičkou, ale po důkladném prohlédnutí je patrné, že nemají žádnou hlavičku (Loma, 2021).



Obrázek 5: Odchyly morfologie hlavičky

A – bezhlavé spermie; B – jaderné vakuoly; C – globozoospermie; D – spermie s uženou hlavou; E – mikrocefalie; F – špendlíková hlavička; G – makrocefalie; H – spermie s dvojenou hlavičkou (Loma, 2021).

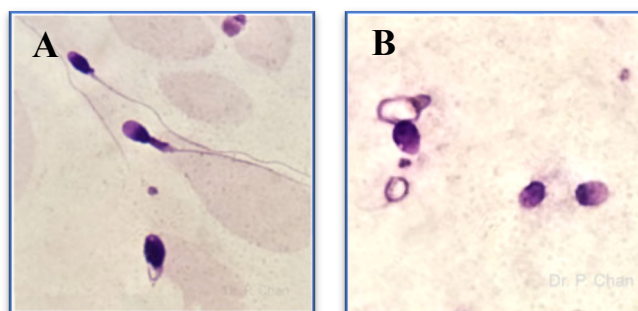
4.3 Odchylky morfologie krčku

Hlavičky přiléhající laterálně v různých úhlech do střední části jsou křehké a často vedou k oddělení hlavy a bičíku. Bezhlavé bičíky a abnormální spojení hlava-ocas často obsahují proximální centrioly a spojovací kusy normální konfigurace.

U patologií krčku může být abnormální funkce mitochondrií. Mezi různé druhy mitochondriálních změn patří numerické nedostatky, nepravidelná organizace, abnormálně kratší nebo delší mitochondriální pochvy a zvýšená hustota matrice nebo lipidové inkluze. Mitochondriální anomálie střední části spermií jsou vzácnou formou patologie spermií, která obvykle vede k těžké astenozoospermii. Způsobují vážné změny motility a nižší potenciál oplodnění, ale nevylučuje to oplodnění, těhotenství a porod zdravých dětí (Chemes, 2011).

4.3.1 Velký, oteklý mezikus nebo krček

Defekt spojený s velkým, oteklým krčkem může souviset se špatnou funkcí mitochondrií nebo zlomenými či chybějícími centriolami (Loma, 2021).



Obrázek 6: Odchylky morfologie krčku

A – spermie se silným, oteklým krčkem; B – spermie bez bičíku (Lomo, 2021).

4.4 Odchylky morfologie bičíku

Mužská neplodnost je často způsobena poruchou motility bičíku. Existují dvě hlavní formy bičíkových patologií s různými fenotypovými charakteristikami a důsledky pro mužskou plodnost. Jsou to nespecifické bičíkové anomálie a různé genetické poruchy včetně primární ciliární diskineze a dysplazie vazivového pouzdra [43]. U třetiny mužů s morfologickými anomáliemi bičíku bez primární řasné disgeneze byla nalezena mutace genu DNAH1, tento gen kóduje těžký řetězec vnitřního ramene dyneinu, který poskytuje strukturální podporu mezi radiálními paprsky a vnějším dubletem bičíku spermie. U dalších mužů byla prokázána bialetická mutace genu CFAP43 (gen spojený s proteiny kódující řasinky a bičíky),

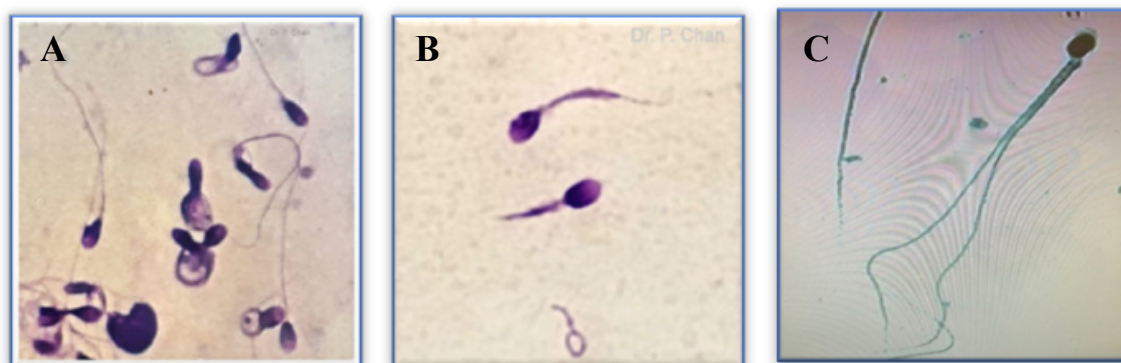
CFAP44 (umožňuje aktivitu peptidázy, podílí se na sestavení axonémů spermií) nebo FSIP2 (tento gen kóduje protein spojený s vazivovou pochvou spermie) (Trávník, 2019).

4.4.1 Spirálové bičíky

Spirálové stočené bičíky mají spermie, které se dostaly do styku s bakteriemi nebo špatnou semennou tekutinou. Kvůli poškození tyto spermie nemohou plavat. Často se vyskytují v ejakulátu kuřáků (Loma, 2021).

4.4.2 Krátké bičíky

Spermie s krátkým bičkem mají nízkou nebo žádnou pohyblivost. Tento defekt se nazývá *dysplazie vláknitého pouzdra* (DFS). DFS nastává během pozdní spermatogeneze ve varlatech. Někteří pacienti mají chronické respirační onemocnění. Je to autozomálně recesivní genetické onemocnění. DFS je spojen s vysokým procentem aneuploidií nebo abnormálních chromozomů (Trávník, 2019; Loma, 2021). Spermie s primární ciliární diskinezí mají krátké, tlusté a nepravidelné bičíky s objemnými a neuspořádanými vláknitými pochvami obklopujícími variabilně zdeformované axonémy, někdy postrádající centrální pár nebo dyneinová ramena (Chemes, 2011).



Obrázek 7: Odchyly morfologie bičíku

A – spermie se stočeným bičkem B – spermie s krátkým bičkem; C – zdvojený bičík (Loma, 202).

5 SPERMIOGRAM

Spermioqram je mikroskopické vyšetření ejakulátu, při kterém se především hodnotí počet, tvar, pohyblivost spermií, ale taky chemické vlastnosti ejakulátu. Je to první vyšetření prokazující mužskou plodnost. Pro správnou analýzu by měl být vzorek odebrán v soukromé místnosti v laboratoři po dvou až sedmi dnech sexuální abstinence. Vzorek spermatu by měl být získán masturbací do skleněné nebo plastové nádoby se širokým hrdlem, která k tomu byla určena, a je sterilní. Poté je vzorek umístěn do inkubátoru o teplotě 37 °C ke zkapalnění. Pokud chybí určitá část ejakulátu, vzorek je takzvaně neúplný. Proces odebrání spermatu se znovu opakuje po 2–7denní abstinenci. Je-li z nějakého důvodu nemožné odebrat vzorek na klinice, lze ejakulát odebrat doma a maximálně do jedné hodiny od odběru jej doručit k analýze do laboratoře. Teplota při převozu musí být 20–37 °C. Analýza spermatu se musí udělat do 30 minut od zkapalnění kvůli dehydrataci nebo změny teploty v důsledku ovlivnění kvality spermií (WHO, 2010).

5.1 Hodnocení spermioqramu

U spermioqramu hodnotíme následující parametry. Fyziologický zkapalněný vzorek ejakulátu má homogenní, šedě-opalescenní vzhled. Pokud je koncentrace spermií velmi nízká, může se vzorek jevit jako neprůhledný. Pokud má červenohnědou barvu, jedná se o přítomnost červených krevních buněk v ejakulátu. Žlutou barvu má ejakulát pacientů se žloutenkou nebo pacientů užívajících některé léky či vitamíny (WHO, 2010).

Viskozita spermatu se hodnotí nasátím libovolného objemu do jednorázové pipety se širokým otvorem, průměru přibližně 1,5 mm. Fyziologický vzorek ejakulátu opouští pipetu po malých izolovaných kapkách, pokud je viskozita abnormální, kapka vytvoří vlákno delší než 2 cm. Vysoká viskozita může mít za následek špatnou motilitu spermií (WHO, 2010).

Velmi důležitý parametr je objem ejakulátu, protože umožňuje vypočítat celkový počet spermií a nespermatických buněk. Na objemu ejakulátu se podílí semenné včky, prostata v malém množství bulbouretrální žláza a epididymidy. Objem se měří nejlépe pomocí vážení, kdy se nejprve zváží nádoba, do které bude vzorek odebrán, poté se zváží znovu se vzorkem a hmotnost nádoby se odečte. Zjištění objemu stříkačkou nebo odměrným válcem se nedoporučuje riziku ztráty semene. Fyziologický objem je $\geq 1,5$ ml. Nízký objem spermatu může být důsledkem problému s odběrem, částečné retrográdní ejakulace, nedostatku androgenů a je typický pro obstrukci ejakulačního vývodu nebo vrozenou

bilaterální absenci chámovodu (CBAVD). Vysoký objem zase může naznačit zánět přídatných orgánů (WHO, 2010; Condorelli, 2020).

pH spermatu odráží rovnováhu různých sekretů přidaných žláz. Fyziologické vzorky se měří pomocí pH papírku v rozsahu 6,0 – 10,0. pH by mělo být $\geq 7,2$ (WHO, 2010).

Jedním z nejdůležitějších parametrů je motilita a koncentrace spermií. Pohyblivost spermií se hodnotí pod mikroskopickým zvětšením 200x a 400x. U pohyblivých spermiích se může objevit aglutinace, které se k sobě lepí hlava-hlava, ocas-ocas nebo smíšeným způsobem. Hodnotí se progresivní nebo neprogresivní pohyb od nepohyblivých spermií. Progresivní motilita (PR) je, když se spermie pohybuje lineárně nebo ve velkých kruzích bez ohledu na rychlost. Jako neprogresivní motilita (NPR) se označují všechny ostatní pohyby s absencí progresu, plavání v malých kruzích, bičíková síla téměř netlačí hlavičku nebo pozorujeme pouze bičíkový úder. Při nehybnosti nevykonává spermie žádný pohyb. Fyziologická hodnota PR ≥ 32 % a celková motilita ≥ 40 % (WHO, 2010; Condorelli, 2020).

Na koncentraci spermií má vliv, jak moc jsou varlata schopna produkovat spermie a průchodnost mužského pohlavního traktu. Koncentrace spermatu se týká počtu spermií na jednotku objemu fyziologicky ≥ 15 mil/mil. Celkový počet spermií v celém ejakulátu a získává vynásobením koncentrace spermií a objemu ejakulátu (WHO, 2010).

Spermie má obsahovat normální oválnou hlavičku, krček a bičík. Taková spermie je schopna oplodnit vajíčko. Ve vzorku mohou být spermie s různými malformacemi. Abnormální spermie mají nižší fertilitu a mohou obsahovat abnormální DNA. Proto se klade důraz na hlavičku, morfologické defekty byly spojené s vyšší fragmentací DNA, zvýšeným výskytem strukturních chromozomových aberací, nezralým chromatinem a aneuploidii. Ale jsou i defekty krčku i bičíku. V celém ejakulátu má být fyziologická morfologie ≥ 4 % (WHO, 2010; Condorelli, 2020).

6 PATOLOGICKÉ NÁLEZY SPERMIÍ V EJAKULÁTU

U zdravého plodného muže najdeme normospermie, což jsou spermie s fyziologickou morfologií, s progresivním pohybem nacházející se v ejakulátu. Ideální ejakulát obsahuje 40 milionů spermií a více, přičemž 75 % spermií jsou živé, 50 % pohyblivé a s fyziologickou morfologií (WHO, 2010).

Při hodnocení spermioqramu můžeme pozorovat stavy označované jako oligospermie, kryptospermie, azospermie, aspermie, astenospermie, nekrozospermie a teratozoospermie. V ejakulátu se mohou vyskytnout i jiné buňky, a to leukocyty nebo erytrocyty. Při výskytu leukocytu je ejakulát označován za pyospermie a při výskytu erytrocytů jako hemospermie. Pojem oligospermie označuje přítomnost nízkého počtu spermií v ejakulátu. Pro velmi malý počet spermií v ejakulátu, kdy je nutné využít centrifugaci k jejich odhalení, je používán pojem kryptospermie. S množstvím spermií souvisí i pojem azospermie, který představuje nepřítomnost žádné spermie v ejakulátu. Při naprosté absenci ejakulátu při ejakulaci je tento stav označován jako aspermie. Spermie, které se vyskytují v ejakulátu, ale mají špatnou pohyblivost, jsou označovány za stav asthenozoospermie, avšak spermie neschopné pohybu a života jsou nekrozospermie. Při teratospermiích jsou viditelné abnormality morfologie spermií, tyto spermie nejsou schopny proniknout do vajíčka a oplodnit jej (WHO, 2010).

6.1 Teratozoospermie

Je stav, kdy je počet morfologicky normálních spermií pod spodní referenční hranicí. Poznávání teratozoospermií je založeno na identifikaci atypických tvarů spermií. Pod pojmem teratozoospermie může být ukryta poměrně heterogenní skupina morfologických abnormalit, které zahrnují velkou škálu abnormálních fenotypů spermií postihujících hlavu, krk, spojovací část a bičík samostatně nebo současně. Porucha morfologie může spermii zpomalit nebo ji znemožnit pohyb. Tyto spermie nejsou schopny oplodnit ženské vajíčko. Oligoastenoteratozoospermie (OAT) je nejčastějším projevem mužské neplodnosti, má kombinaci kvalitativních a kvantitativních defektů spermií, proto nejsou genetické. Příčiny OAT jednoznačně definované. Asthenozoospermie jsou vždy vyvolané abnormalitou bičíku spermie.

Chromozomální nondisjunkce nebo defekty cytokineze v prvním, druhém nebo v obou meiotických děleních jsou spojeny s výskytem spermií s velkou hlavičkou. Když všechny spermie v ejakulátu vykazují jednu abnormalitu, jedná se o monomorfní teratozoospermie. Rozlišují se dvě formy monomorfní teratozoospermie u neplodných mužů, a to

makrozoospermie (syndrom makrocefalické hlavičky) a globozoospermie (syndrom kulatých spermií) (Coutton a kol., 2015; De Braekeleer, 2015).

6.2 Azoospermie

Azoospermie (AZ) je stav, kdy je nedostatečná produkce spermií, spermie se neobjevují v ejakulátu. Dělí se na obstrukční azoospermie (OA) v důsledku obstrukce reprodukčního traktu nebo na neobstrukční azoospermie (NOA). Důkladná anamnéza a fyzikální vyšetření jsou rozhodující pro klasifikaci etiologie AZ a mohou být doprovázeny laboratorním a genetickým vyšetřením. Za AZ jsou zodpovědné různé typy genetických onemocnění, epigenetických defektů a genetických deformací v primární zárodečné buňce (Daneshmandpour, 2020). OA a NOA jsou řízeny specifickými lékařskými nebo chirurgickými možnostmi (Wosnitzer, 2014).

OA zahrnuje 40 % případů azoospermie, je typicky doprovázená zachováním normální exokrinní a endokrinní funkce a normální spermatogeneze ve varlatech. OA je důsledkem fyzické blokády mužského exkurzního duktálního systému a může se vyskytnout v kterékoli oblasti mezi *rete testis* a ejakulačními kanály. Mezi získané příčiny OA patří vasktomie, iatrogenní poranění po úpravě tříselné kýly nebo méně často vazografie prováděná nesprávnou technikou. Obstrukce nadvarlete může nastat v důsledku zvýšeného intratubulárního tlaku nadvarlete z rozšířené vazální obstrukce a po poranění pánve nebo šourku. Iatrogenní epididymální obstrukce po hydrocelektomii, perkutánní epididymální aspiraci spermií, mikrochirurgické epididymální aspiraci spermií nebo neúmyslné epididymální biopsii mohou být výsledkem poškození techniky. Vrozená OA může být důsledkem vrozené unilaterální absence chámovodu nebo vrozené bilaterální absence chámovodu, která je obvykle spojena s mutacemi proteinu transmembránového regulátoru cystické fibrózy, které také vedou k nepřítomnosti chámovodů. U mužů s vrozenou obstrukcí by se měla dělat analýza na gen pro cystickou fibrózu (CF) z důvodu vysokého rizika, muž je přenašečem CF. Nebo může OA nastat těžkým zánětem nadvarlete, prostatou, semenných váčků nebo infekcí dolního urogenitálního traktu může vést k mužské exkurentní duktální obstrukci. Obstrukce ejakulačního vývodu může být důsledkem traumatu, operace, infekce nebo vrozených cyst Mullerova vývodu a je charakterizována nízkým objemem spermatu s křišťálově bílým vodnatým vzhledem, a to kvůli absenci složky ze semenných váčků, nízkým pH a nepřítomnosti fruktózy. Optimální léčba vazální nebo epididymální obstrukce zahrnuje mikrochirurgické rekonstrukce. Získané spermie od mužů s AO mohou být

kryokonzervovány, protože výsledek se zmraženými nebo s čerstvými spermii pro využití v IVF/ICSI je vynikající (Wosnitzer, 2014).

NOA etiologie postihující přibližně 60 % azoospermatických mužů, zahrnuje neobstrukční příčiny azoospermie, včetně toxických expozic nebo abnormálního vývoje varlat. NOA je výsledkem buď primárního testikulárního selhání, kdy dochází ke zvýšená hladina LH, FSH, malá varlata nebo sekundární testikulární selhání, kdy je vrozený hypogonadotropní hypogonadismus se sníženým LH a FSH, malá varlata. Nebo při nejednoznačném selhání varlat, při kterém je buď zvýšená hladina FSH a normální objem varlat, normální FSH a malá varlata nebo normální FSH a normální objem varlat. Pacienti typicky vykazují malá měkká atrofická varlata na rozdíl od varlat s normálním objemem u OA (Wosnitzer, 2014).

6.3 Oligospermie

Oligospermie (OS) je stav, kdy je počet spermií v ejakulátu nižší než 15 miliónů/ml. Obvykle je spojena s defekty motility a morfologie spermií. Expresí hsa-miR-122, hsa-miR-181a a hsa-miR-34c5 souvisí s koncentrací spermií, motilitou a morfologií, taky má svou roli hsa-miR-371a-3p v seminální plazmě, která má vliv na koncentraci spermií (Daneshmandpour, 2020). Muži s OS mají vyšší riziko autozomálních abnormalit než muži s azoospermii. Nejčastěji nalezené abnormality jsou Robertsonovy translokace, reciproční translokace, paracentrické inverze a markerové chromozomy.

6.4 Asthenozoospermie

Asthenozoospermii (AZS) je problematika spojena s motilitou spermií v čerstvém ejakulátu. Tento stav může být důsledkem defektů bičíku – buď je snížena jejich progresivní motilita nebo mají nedostatek motility. Tato disfunkce spermií způsobují téměř 20 % mužské neplodnosti s tím, že v 60 % případů je doprovázená OS nebo teratozoospermii [24]. AZS se může rozdělit na izolovanou formu AZS bez dalších závažných zdravotních komplikací a syndromickou formu AZS charakterizovanou několika souběžnými klinickými příznaky s různou fenotypovou expresivitou. Morfologické abnormality bičíků jsou specifický druh AZS charakteristické kombinací anomálií, jako je nepřítomný, krátký, zaúhlený a nepravidelný bičík, a jsou považovány za genetickou poruchu. Může způsobovat syndromickou ciliární dyskinezi, autozomálně recesivní onemocnění, charakterizované především chronickými infekcemi dýchacích cest s bronchitidou a rinosinuitidou v důsledku nesprávné funkce pohyblivých řasinek (Wang, 2020).

7 PŘÍČINY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI

Neplodnost je definován jako neschopnost sexuálně aktivního páru dosáhnout spontánního otěhotnění během dvou let. Časový limit celkového počtu sexuálně aktivních párů nepoužívajících žádné varianty antikoncepce, dojde ke spontánnímu otěhotnění do jednoho měsíce u 25 % párů. U 75 % párů dochází ke spontánnímu otěhotnění do půl roku a 85–90 % párů, které dosáhnou spontánního otěhotnění do 12 měsíců, ale to neznamená, že i po uplynutí jednoho roku bez pozitivního výsledku jsou označováni za neplodné, avšak pro tyto páry už je vhodné vyhledat odbornou pomoc. Pokud je pozitivní možná anamnéza k infertilitě nebo se věk partnerky blíží k 35 roku, není třeba čekat rok k zahájení léčby neplodnosti. (Weiss 2010; Balhorn).

Mužská neplodnost se dělí na primární infertilitu, což znamená, že muž nikdy neoplozil ženu nebo na sekundární infertilitu, kdy muž v dřívější době oplodnil ženu. Také může nastat doba nedobrovolné bezdětnosti, kdy pár provozující sexuální styk po dobu několika měsíců bez jakékoliv antikoncepce. (Weiss 2010)

U mužů se zhodnocuje nástup puberty. Předčasný nástup může být první známkou adrenogenitálního syndromu, odložená puberta naopak Klinefelterova syndromu nebo idiopatického hypogonadizmu (Kubíček, 2017).

Příčiny mužské infertility můžeme rozdělit do tří hlavních skupin podle lokalizace na pretestikulární, testikulární, posttestikulární. Pretestikulární příčiny jsou způsobeny postižením hypotalamu, hypofýzy, exogenních a endogenních hormonů. Testikulární příčiny mužské neplodnosti zahrnují chromozomální postižení, působení gonadotoxinů, systémová onemocnění, poškození varlete, Kryptorchismus a varikokély. Posttestikulární příčiny jsou obstrukce semenného traktu. Může být i neurogenní poškození mužské plodnosti, které jsou způsobeny po úrazech páteře, poruchy kohabítace, ejakulace a potence (Kubíček, 2017).

7.1 Pretestikulární příčiny mužské neplodnosti

Do této skupiny mužské neplodnosti patří především poruchy hypothalamu-hypofyzární osy, ale taky koitální poruchy jako třeba erektilní dysfunkce, poruchy ejakulace (anejakulace, retrográdní ejakulace). Retrográdní ejakulace je stav, při kterém dochází k zpětnému vypuzení spermií do močového měchýře, proto jsou spermie získatelné z mužské moči (Krausz, 2011).

7.1.1 Hypogonadismus

Hypogonadismus je způsoben poruchou funkce pohlavních žláz, které vedou k nedostatečné tvorbě pohlavních hormonů a následné neplodnosti. Mezi některé syndromy, které způsobují mužský hypogonadismus patří Fröhlichův syndrom, Klinefelterův syndrom, Kallmanův syndrom, Laurencův-Moonův-Berdetův-beidlův syndrom, Praderův-Labhardtův-Willyho syndrom, Reifenstejnův syndrom (Vokurka, 2015).

Produkce testosteronu je ovlivněna a regulována okruhem zahrnující hypotalamus, hypofýzu a Leydigovy buňky. GnRH se uvolňuje z hypotalamu pulzačně každých 90-120 minut, přes portálový systém se dostává do přední hypofýzy, kde stimuluje produkci a sekreci FSH a LH. FSH a LH putují do Sertoliho a Leydigových buněk varlat krevním řečištěm. Ve varlatech se vážou na specifické receptory, stimuluji spermatogenezi a produkci testosteronu. Poškození zárodečného epitelu nebo Leydigových buněk ve varlatech může vést ke zvýšení LH a FSH.

V plazmě je > 40 % testosteronu vázáno na globulin a >50 % na albumin, pouze 2 % je volný testosteron. V periferní tkáni je testosteron redukován pomocí 5α – reduktázou na biologicky aktivní 5α – dihydrotestosteron (DHT) nebo je aromatizován na estradiol.

Podle místa poškození endokrinního okruhu rozlišujeme primární a sekundární hypogonadismus. Primární hypogonadismus má narušenou produkci testosteronu v Leydigových buňkách varlat. Koncentrace LH v séru jsou zvýšené ve směru kontraregulace jedná se o hypergonadotropní hypogonadismus. U sekundárního hypogonadismu je poškozena sekrece GnRH v hypotalamu a následná stimulace hypofýzy. Nedochozí k stimulaci Leydigových buněk LH. Hladiny LH a FSH jsou v séru hodně nízké a nedochází k povzbuzení varlat v tomto případě se jedná o hypogonadotropní hypogonadismus. Může to být způsobené nádorem hypofýzy, ale také u lidí trpící Kallmannovým syndromem a idiopatickým hypogonadotropním hypogonadismem (Simoni, 2017)

7.1.2 Kallmannův syndrom

Kallmannův syndrom je také označován jako izolovaný deficit gonadotropinu. Jedná se o klinicky a geneticky heterogenní onemocnění (Dodé, 2009). Je způsoben nedostatkem gonadotropinu kvůli vývojové poruše migrace neuronů z oblasti čichové ploténky. Funkce hypofýzy je normální. Kallmannův syndrom může být v kombinaci s anosmií a kongenitální hluchotou, kryptorchismem, rozštěpovými vadami, kraniofaciální asymetrií, barvoslepostí a

renálním postižením. U diagnostiky se zvažuje opožděný nástup puberty a indukce plodnosti (Hardelin, 2001).

7.2 Testikulární příčiny mužské neplodnosti

Testikulární příčiny jsou způsobené přímým poškozením varlat. Většinou jsou to cévní problémy spojené se špatnou funkcí termoregulace a poruchou výživy varlat. Mezi testikulární příčiny patří chromozomové postižení, které se nejčastěji objevuje u lidí s těžkou oligozoospermíí a azoospermíí. Nejčastější genetickou příčinou poruchy spermiogeneze je Klinefelterův syndrom, XX mužský syndrom, XYY syndrom, syndrom Noonanové, který je obdobou Turnerova syndromu, myotonická dystrofie, syndrom chybějících varlat, Sertoli-Cell Only syndrom a mikrodelece Y chromozomu. Další testikulární příčiny jsou způsobené gonadotoxiny, jako jsou léky, dalším činidlem způsobujícím poškození je radiace (zárodečné buňky jsou citlivé na ozařování). Léky jsou testované hlavně kvůli dopadům na plodnost. Nejvíce toxické látky z hlediska spermatogeneze jsou alkylující agens (chlorambucil, cyklofosfamid, nitrogen mustard). Léky mohou inhibovat syntézu testosteronu, blokaci periferního účinku androgenů, inhibici primární sekrece gonadotropinu nebo zvýšenou hladinou estrogenu. Ovlivnění funkce varlat také způsobuje systémová onemocnění, do kterých patří například selhání ledvin, cirhóza jater, srpkovitá anémie a porucha aktivity androgenů. K poškození varlat dochází při poranění varlat, torzi nebo zánětu varlete označovanému jako orchitida. Torze varlete je stav, kdy se varle otočí tak, že se cévní svazek zaškrtní, což vede k přerušení toku krve do příslušného varlete. Mezi časté onemocnění patří kryptorchismus a varikokéla (Weiss, 2010; Kubíček, 1996).

7.2.1 Varikokéla

Varikokélu můžeme najít u 15 % všech dospělých mužů, u 35 % neplodných mužů a u 70–80 % mužů se sekundární neplodností. Jedná se o onemocnění, kdy dojde k varikózní přeměně pampiniformního plexu. Cévy plexu jsou rozšířené, prodloužené a stočené. Nejčastěji se objevuje u mladších mužů. Primární (idiopatická) varikokéla se častěji vyskytuje převážně vlevo, ale jako subklinický typ považujeme reflux venózní krve na straně pravé. Když varikokéla vzniká z útlaku drénujících cév, mluvíme o sekundární varikokéle. Varikokéla zvyšuje teplo ve varleti, tím dochází k přehřívání varlat a zvýšené míře apoptózy GC nebo lokální hyperkapnii. U mužů s varikokélou se vyskytují oligospermie anebo astenospermie (Neto, 2016; Kawaciuk, 2009).

Adolescenti s varikokélou vykazují vysokou expresi semenogelinu I a II. Semenogeliny inhibují motilitu spermií mají zvýšenou hladinu podjednotky RNA polymerázy III. (RPC2), která posiluje oxidační stres. Další mechanismus zhoršující funkci varlat je snížená exprese E-cadherinu a α -catenin u Sertoliho buňky s poškozením hematotestikulární bariéry (BTB) a autoimunity. Dalším možným mechanismem je narušení likvidace reziduální cytoplazmy spermií, což způsobuje defektní funkci spermií. Mezi histologické nálezy u neplodných mužů s touto problematikou patří hypospermatogeneze (HS), zastavení zrání (MA), snížený průměr semenotvorné tubuly (STs), hyperplazie Leydigovy buňky (LCs) a testikulární atrofie (Neto, 2016).

Kvůli varikokéle je omezená spermiogeneze. Méně často je varikokéla prvním symptomem nádorové trombózy ledviny nebo dolní duté žíly u karcinomu či neferoblastomu ledviny (Neto, 2016; Dvořáček 2000).

Nejčastější výkony za účelem léčby varikokél je podvaz nebo okluze. U fertilního muže s varikokélou může dojít k poškození testikulární funkce. Podmínkou úspěchu je přerušení spermatické žíly, a tím zabránit refluxu krve do pampiniformního plexu. Mezi metody odstraňující varikokélu patří retroperitoneální přístup, který se provádí pomocí podvázání testikulární žíly nad úrovní vnitřního inguinálního prstence. Laparoskopická variokélektomie je endoskopická obdoba retroskopického přístupu. Při perkutánní embolizační technice se dělá okluze vnitřní spermatické vény některou radiologickou metodou. Další metodou je antegrádní sklerotizace, při které se aplikují sklerotizační látky do vypreparované vény pampiniformního plexu. Nejlepších výsledků dosahuje mikrochirurgická metoda, u níž dosáhlo ke zlepšení u 92 % pacientů. Mikrochirurgický zákrok umožňuje zachování testikulární arterie a lymfatických cév, má snížené riziko vzniku pooperační hydrokély a minimalizuje možnost testikulární atrofie (Kočárek, 2005).

7.2.2 Kriptorchismus

Jedná se o nesestouplá varlata, velmi častou anomálii mužských genitálií, která postihuje 2–4 % kojenců mužského pohlaví. Normální mechanismus sestupu varlat má dvě jasně oddělené fáze. První fáze nastává v 8. – 15. týdnu vývoje lidského plodu a zahrnuje zvětšení genito-inguinálního vazů a regresi lebečního závěsného vazů. Polohy gonád se relativně mění v reakci na změny v závěsných vazech. U mužského plodu zůstává varle blízko budoucí tříselné oblasti, když fetální břicho roste. Ukotvení vyvíjejících se varlat je primárně řízeno Leydigovými buňkami ve varlatech za pomoci hormonu podobnému inzulinu 3, který stimuluje kaudální gubernakulum k růstu a ztluštění. Mullerian inhibiční látka hraje

významnou roli v první fázi sestupu varlat. Stimuluje bobtnací reakci varlat. Děti s mutacemi Mullerian inhibiční látkou se rodí s přetrvávajícími Mullerovými vývody a intraabdominálními nesestoupanými varlaty. Druhá fáze sestupu varlat vyžaduje migraci gubernakula a varlat z inguinální oblasti do šourku mezi 25. a 35. týdnem těhotenství. Během druhé fáze sestupu získává gubernaculum vlastnosti podobné zárodečnému pupenu končetiny, tyto vlastnosti mu umožňují prodloužit se ze tříselného svalů a dosáhnout vzniku šourku [48]. Kryptorchismus může být jednostranný, kdy je zjišťována neplodnost muže ve 30 % případů anebo oboustranný, kdy je infertilita v 70 % případů. Pacienti trpící tímto onemocněním mají 20x vyšší pravděpodobnost onemocnět nádorovým onemocněním. Čím výše je varle uloženo, tím větší je pravděpodobnost vzniku nádoru (Weiss 2010).

7.3 Posttestikulární příčiny mužské neplodnosti

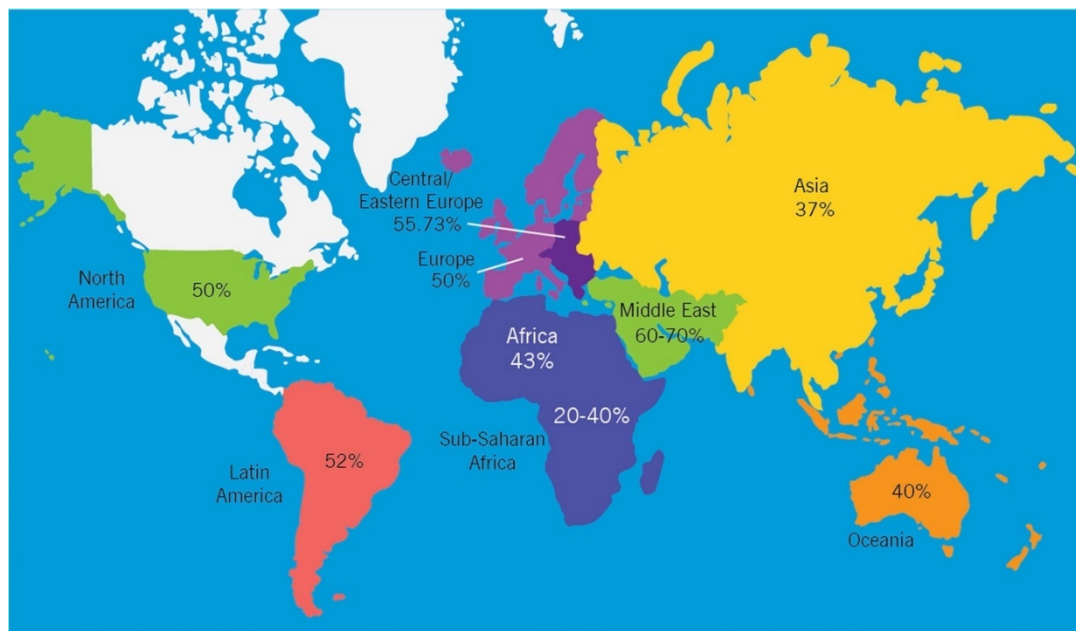
Při posttestikulárních příčinách dochází ke špatnému dozrávání a transportu spermií z mužského pohlavního systému. Obstrukce semenného traktu může být vrozená a získaná. Získanou neprůchodnost semenného traktu může muž získat kvůli vazektomii, operaci v třísle, operaci tříselné kýly anebo bakteriální infekcí. Při vrozené neprůchodnosti muž trpí cystickou fibrózou a kongenitální absencí vas deferens, Youngovým syndromem, idiopatickou neprůchodností nadvarlat, polycystickým onemocněním ledvin nebo má neprůchodnost ejakulátorických duktů. Mezi další příčiny poruchy transportu a pohyblivosti spermií patří syndrom imotilních cilií, defekty maturace, imunologická infertilita a infekce. Do této skupiny mohou být zahrnuty i problémy při pohlavním styku, impotence, hypospadie, časování a frekvence pohlavního styku (Weiss, 2010; Kubiček, 1996).

7.3.1 Kartagenerův syndrom

Kartagenerův syndrom (KS) je vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění s typickými příznaky *situs inverse*, anomálie uložení vnitřností, kdy fyziologicky uložené orgány jsou vlevo, a naopak levostranné vpravo. Tento syndrom způsobuje poruchu činnosti řasinek kombinuje typické bronchiální a nosní příznaky KS s mužskou sterilitou (Rott, 1979). Diagnózu lze provést testy k prokázání zhoršení funkce řasinek, biopsií a genetickým vyšetřením (Skeik).

8 PŘEHLED VÝSKYTU NEPLODNOSTI VE SVĚTĚ

Mužská neplodnost je celosvětovým problémem zdravé populace. Na celém světě je odhadem 48,5 miliónů neplodných párů. Informace o mužské infertilitě nejsou dobře prozkoumané, protože mnohdy nejsou data dostatečně nahlašována. Proto data používaná k analýze jsou z přehledu současné literatury. (Obr.8) Celosvětová míra mužské neplodnosti se pohybuje v rozmezí 2,5–12 % a neplodnost způsobena mužským faktorem se pohybuje mezi 20–70 %. V zemích s patriarchálním uspořádáním společnosti, například v severní Africe a na Středním východě, je z neplodnosti obviňována partnerka. Muži obvykle odmítají vinu za neplodnost, což vede k podhodnocení mužské neplodnosti. V jiných kulturách je běžná polygamie, která je jedním ze způsobů, jak překonat neplodnost a zvýšit pravděpodobnost početí.



Obrázek 8: **Mapa neplodnosti** (Agarwal, 2015).

Mapa světa obsahuje procenta případů neplodnosti způsobené mužským faktorem v jednotlivých regionech. Mezi sledované regiony patří Severní Amerika, Latinská Amerika, Afrika, Evropa, střední/východní Evropa, Střední východ, Asie a Oceánie).

Severní Amerika, Evropa a Austrálie patří mezi rozvinuté země, proto jsou zde statistiky ohledně neplodnosti přesnější. V Severní Americe je 4,5–6 % neplodných mužů, v Austrálii, je 8–9 % neplodných mužů. V Evropě je 7,5 % mužů trpící infertilitou. Zjistilo se, že v Evropě se procento neplodných párů liší. Během 12 měsíců hledalo pomoc s neplodností 51,1 % párů v Dánsku, 43,2 % v Německu, 37,9 % v Itálii, 19,1 % v Polsku a 43,2 % ve Španělsku. Ve Spojených státech a v Evropě muži neplodnost řeší, a proto jsou data

statisticky hlášena. Nejvyšší výskyt neplodnosti způsobený mužským faktorem se týká oblasti střední Afriky – od Gabonu po Sjednocenou republiku Tanzanie. Tato oblast je také označovaná jako „africký pás neplodnosti“. V této oblasti je častý výskyt pohlavně přenosných nemocí, jako je kapavka, způsobená bakterií *N. gonorrhoeae*, nebo chlamydiální onemocnění způsobené bakterií *C. trachomatis* (Agarwal, 2015).

8.1 Vliv onemocnění COVID-19 na mužskou plodnost

Během pandemie COVID-19 bylo zjištěno, že virus SARS-CoV-2 způsobuje několik život ohrožujících komplikací, mezi které patří akutní respirační onemocnění, kardiovaskulární selhání, poškození nervového systému a gastrointestinální poruchy. Stále více vědeckých studií detekovalo patologie varlat a mozku u pacientů s COVID-19. Bylo zjištěno, že SARS-CoV-2 může procházet hematoencefalickou bariérou (BBB) a infikovat neurony a gliové buňky, což vede k neurozánětům a neuropatogenezi v oblasti mozku včetně hypotalamu, který řídí hormonální regulaci a udržování tělesné teploty. Obecně platí, že virové proteiny SARS-CoV-2 mají afinitu k angiotenzi-konvertujícímu enzymu 2 (ACE2) a transmembránové sériové proteáze 2 (TMPRSS2), přes které napadají hostitele. Proto jsou varlata více náchylná, kvůli expresi ACE2 v různých buněčných kompartmentech varlat. Prominentní exprese byla potvrzena v ACE2 a TMPRSS2 ve spermatogonii, spermatidách, Leydigových buňkách a Sertoliho buňkách. K invazi dochází i přes CD14 znaky, který jsou na spermatogonálních kmenových buňkách. Pacienti s COVID-19 vykazují sníženou hladinu testosteronu a změnu sekrece gonadotropinů LH a FSH v hypofýze. Byla evidována degradace semenotvorných tubulů, snížený počet Leydigových buněk a narušena spermatogeneze. Dysfunkce osy HPG narušuje steroidogenezi a spermatogenezi ve varlatech, což vede k neplodnosti a psychickým problémům (Donders, 2022; Selvaraj, 2021).

9 ZÁVĚR

Mužská neplodnost je ovlivněna několika faktory, většinou se však jedná o kombinaci více komplikací v mužském těle. Pro vznik zdravé fyziologické spermie je důležitá správná struktura, funkce mužské pohlavní soustavy a její regulace. Jedním ze zásadních procesů je spermatogeneze, která se dělí na spermatocytogenezi a spermatohistogenezi. Při spermatocytogenezi může dojít ke špatné mitóze a následným meiózám I, II a vzniku genetických poruch. Při diferenciaci spermatid během spermatohistogeneze ve varlatech může dojít k rozestupům buněčných organel a následným defektům v určitých částech spermie. Pro spermii jsou důležité všechny její části, morfologický tvar i motilita. V hlavičce se nachází jádro, akrozom s enzymy, které pomáhají během akrozomální reakce vniknout spermii do *zona pellucida* a oplodnit oocyt. V krčku jsou uloženy mitochondrie dodávající energii bičíku, který mužské pohlavní buňce pomáhá docestovat k vajíčku. Při jakékoliv morfologické patologii spermie není schopna oplodnit vajíčko, ale to neznamená, že její genetické vybavení je vždy špatné. Spermie s megalohlavou se nedostanou přes hustý hlen ejakulátu, spermie s mikrohlavičkou nemají dostatečně vyvinutý akrozom pro akrozomální reakci a nedostane se přes zonu *pellucida*. Globozoospermie mají kulaté hlavy s chybějícím akrozomem nebo špatným vnitřkem hlavy, také mají stočené bičíky, takže nemají progresivní pohyb. Defekty bičíku mohou být způsobeny nespecifickými anomáliemi nebo genetickou poruchou včetně primární ciliární diskineze a dysplazie vazivového pouzdra.

Při hodnocení ejakulátu se může zjistit stav nazývaný teratozoospermie, kdy se v ejakulátu objevuje větší množství defektních spermií, jako jsou spermie se zdvojenou hlavičkou, špendlíkovou hlavičkou, spermie s dvěma bičíky. Nejčastějším stavem je asthenozoospermie, kdy mají spermie problém s motilitou, většinou kvůli defektu bičíku. Při cystické fibróze nebo obstrukci dochází k nedostačujícímu vzniku spermií, takže v ejakulátu nejsou žádné spermie. Také se mohou objevit nehybné nebo mrtvé spermie, tento stav se potom nazývá kryptospermie a nekrozospermie. Mužská neplodnost má pretestikulární, testikulární a posttestikulární příčiny. Každá oblast, jak pretestikulární, testikulární a posttestikulární je důležitá pro správnou funkci vývoje a transport spermií. Mezi zásadní komplikace patří nesestouplá varlata, jíž trpí 2–4 % kojenců, a vznik varikokél, při nichž jsou varlata zahřívána a neudrží se tak nižší tělesná teplota.

Zkoumání mužské neplodnosti po celém světě ukázalo, že mužský faktor značně ovlivňuje plodnost, v mnoha zemích až z 50 %. Příčinami jsou: zahřívání varlat v důsledku nošení úzkých kalhot, časté horké vany, návštěvy saun, nošení telefonů v pánevní oblasti,

pokládání počítače na pánevní oblast, oxidační stres, různé nemoci (např. obezita), nedostatek pohybu, dlouhodobý stres, užívání antidepresiv, drogy, ftaláty ve sprchovacích prostředcích nebo vysoká míra hormonů z ženské hormonální antikoncepce, která putuje do čističek odpadních vod, ze kterých není dostatečně filtrována.

10 POUŽITÁ LITERATURA

- [1.] AGARWAL, Ashok, Aditi MULGUND, Alaa HAMADA a Michelle Renee CHYATTE, 2015. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*. **13**(1) [cit. 2022-07-06]. ISSN 1477-7827. doi:10.1186/s12958-015-0032-1
- [2.] AHMED ABO. AHMED Dr. *Slidetodoc*. [cit. 29.4.2022]. <https://slidetodoc.com/general-embryology-by-dr-ahmed-abo-ahmed-b/>
- [3.] BACCETTI, B., S. CAPITANI, G. COLLODEL, E. STREHLER a P. PIOMBONI, 2002. Recent advances in human sperm pathology. *Contraception*. **65**(4), 283-287 [cit. 2022-07-06]. ISSN 00107824. doi:10.1016/S0010-7824(02)00290-1
- [4.] BALHORN, Rod. The protamine family of sperm nuclear proteins. *Genome Biology*. **8**(9) [cit. 2022-07-06]. ISSN 14656906. doi:10.1186/gb-2007-8-9-227
- [5.] BALKO, Jan, Zbyněk TONAR a Ivan VARGA, 2021. *Memorix histologie*. 2. vydání. Praha: Triton. ISBN 978-80-7553-874-1.
- [6.] BREITBART, H. The biochemistry of the acrosome reaction. *Molecular Human Reproduction*. **3**(3), 195-202 [cit. 2022-07-06]. ISSN 14602407. doi:10.1093/molehr/3.3.195
- [7.] C. STAUB a L. JOHNSON, 2018. *Review: Spermatogenesis in the bull*. s27-s35 [cit. 2022-07-06]. ISSN 17517311. doi:10.1017/S1751731118000435
- [8.] CONDORELLI, R.A.; CALOGERO, A.E.; RUSSO, G.I.; LA VIGNERA, S. *From Spermogram to Bio-Functional Sperm Parameters: When and Why Request Them? J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 406. doi.org/10.3390/jcm9020406
- [9.] COUTTON, C., J. ESCOFFIER, G. MARTINEZ, C. ARNOULT a P. F. RAY, 2015. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in the human. *Human Reproduction Update*. **21**(4), 455-485 [cit. 2022-07-06]. ISSN 1355-4786. doi:10.1093/humupd/dmv020
- [10.] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Ilustroval Ivan HELEKAL, ilustroval Jan KACVINSKÝ, ilustroval Stanislav MACHÁČEK. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-4788-0.
- [11.] DANESHMANDPOUR, Yousef, Zahra BAHMANPOUR, Hamid HAMZEIY, Marziyeh MAZAHERI MOGHADDAM, Madiheh MAZAHERI MOGHADDAM, Bahareh KHADEMI a Ebrahim SAKHINIA, 2020. MicroRNAs association with azoospermia, oligospermia, asthenozoospermia, and teratozoospermia: a systematic

- review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* . **37**(4), 763-775 [cit. 2022-07-06]. ISSN 1058-0468. doi:10.1007/s10815-019-01674-9
- [12.] DE BRAEKELEER, Marc, Minh Huong NGUYEN, Frédéric MOREL a Aurore PERRIN, 2015. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. **32**(4), 615-623 [cit. 2022-07-06]. ISSN 1058-0468. doi:10.1007/s10815-015-0433-2
- [13.] DE KRETZER, D.M., K.L. LOVELAND, A. MEINHARDT, D. SIMORANGKIR a N. WREFORD, 1998. Spermatogenesis. *Human Reproduction*. **13**(suppl 1), 1-8 [cit. 2022-07-06]. ISSN 0268-1161. doi:10.1093/humrep/13.suppl_1.1
- [14.] DE KRETZER, D.M., K.L. LOVELAND, A. MEINHARDT, D. SIMORANGKIR a N. WREFORD. Spermatogenesis. *Human Reproduction*. 1998, **13**(suppl 1), 1-8 [cit. 2022-05-03]. ISSN 0268-1161. doi:10.1093/humrep/13.suppl_
- [15.] DODÉ, Catherine a Jean-Pierre HARDELIN, 2009. Kallmann syndrome. *European Journal of Human Genetics*. **17**(2), 139-146 [cit. 2022-07-06]. ISSN 1018-4813. doi:10.1038/ejhg.2008.206
- [16.] DONDEERS, Gilbert G.G., Eugene BOSMANS, Jente REUMERS, et al., 2022. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertility and Sterility*. **117**(2), 287-296 [cit. 2022-07-06]. ISSN 00150282. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.10.022
- [17.] DVOŘÁČEK, Jan, 2000. *Urologie praktického lékaře*. Praha: ISV. Lékařství. ISBN 80-85866-52-8.
- [18.] FESAHAAT, Farzaneh, Ralf HENKEL a Ashok AGARWAL, 2019. Globozoospermia syndrome: An update. *Andrologia*. **52**(2) [cit. 2022-07-06]. ISSN 0303-4569. doi:10.1111/and.13459
- [19.] GRISWOLD, Michael D, 1998. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. **9**(4), 411-416 [cit. 2022-07-06]. ISSN 10849521. doi:10.1006/scdb.1998.0203
- [20.] GUNES, Sezgin, Maha AL-SADAAN a Ashok AGARWAL, 2015. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reproductive BioMedicine Online*. **31**(3), 309-319 [cit. 2022-07-06]. ISSN 14726483. doi:10.1016/j.rbmo.2015.06.010.
- [21.] HANZLOVÁ, J., HEMZA, J. (2012). *Základy anatomie pohybového ústrojí*. FSpS MU.

- [22.] HARDELIN, Jean-Pierre, 2001. Kallmann syndrome: towards molecular pathogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. **179**(1-2), 75-81 [cit. 2022-07-06]. ISSN 03037207. doi:10.1016/S0303-7207(01)00462-2
- [23.] HUTSON, John M., Adam BALIC, Tamara NATION a Bridget SOUTHWELL, 2010. Cryptorchidism. *Seminars in Pediatric Surgery*. **19**(3), 215-224 [cit. 2022-07-06]. ISSN 10558586. doi:10.1053/j.sempedsurg.2010.04.001
- [24.] CHEMES, Héctor E a Cristian ALVAREZ SEDO, 2011. Tales of the Tail and Sperm Head Aches Changing concepts on the prognostic significance of sperm pathologies affecting the head, neck and tail. *Asian Journal of Andrology*. **14**(1), 14-23 [cit. 2022-07-06]. ISSN 1008-682X. doi:10.1038/aja.2011.168
- [25.] KAWACIUK, Ivan, 2009. *Urologie*. Jinočany: H+H. ISBN 978-80-86022-60-4.
- [26.] KITTNAR, Otomar, 2011. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3068-4.
- [27.] KITTNAR, Otomar, 2011. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3068-4.
- [28.] KOČÁREK, Jiří, Oto KÖHLER, Petr REŽNAR, Zdeněk OTAVA, Pavel DRLÍK, Jan POKORNÝ a Ondřej KAPLAN. Mikrovarikokélektomie – Moderní ikrovarikokélektomie – Moderní léčba varikokély Léčba varikokély. *UROLOGIE PRO PRAXI*. **2005**(2) [cit. 2022-07-06]. <https://www.solen.cz/pdfs/uro/2005/02/01.pdf>
- [29.] KRAUSZ, Csilla, 2011. Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **25**(2), 271-285 [cit. 2022-07-06]. ISSN 1521690X. doi:10.1016/j.beem.2010.08.006
- [30.] KUBÍČEK, Vladimír, 1996. *Mužská infertilita a erektilní dysfunkce*. Praha: Galén. ISBN 978-80-8582-439-1.
- [31.] KUBÍČEK, Vladimír. Léčba neplodného muže: Sexuální a reprodukční medicína pro praxi. *Urologie pro praxi*. (2017), 8 [cit. 2022-07-06]. <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2017/04/07.pdf>
- [32.] LEHTI, Mari S a Anu SIRONEN, 2017. Formation and function of sperm tail structures in association with sperm motility defects†. *Biology of Reproduction*. **97**(4), 522-536 [cit. 2022-07-06]. ISSN 0006-3363. doi:10.1093/biolre/iox096
- [33.] LIN, J.B. a D. TROYER, 2014. Testicular Anatomy and Physiology. In: *Pathobiology of Human Disease*. Elsevier, 2014, s. 2464-2475 [cit. 2022-07-06]. ISBN 9780123864574. doi:10.1016/B978-0-12-386456-7.05102-9

- [34.] LOMA LINDA UNIVERSITY CENTER FOR FERTILITY & IVF. *Sperm Morphology*. Copyright © 2015 [cit. 29.04.2022].
<https://lomalindafertility.com/infertility/men/sperm-morphology>
- [35.] LOMA LINDA UNIVERSITY CENTER FOR FERTILITY (Size and Shape), c2015-2021. *Sperm Morphology*. [cit. 2022-07-06].
<https://lomalindafertility.com/infertility/men/sperm-morphology/>
- [36.] M. SIMONI, I. HUHTANIEMI (eds.), *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction*, *Endocrinology* 1, DOI 10.1007/978-3-319-29456-8_33-1
- [37.] MENKVELD, Roelof, Cas AG HOLLEBOOM a Johann PT RHEMREV, 2010. Measurement and significance of sperm morphology. *Asian Journal of Andrology*. **13**(1), 59-68 [cit. 2022-07-06]. ISSN 1008-682X. doi:10.1038/aja.2010.67
- [38.] NETO, Filipe Tenorio Lira, Phil Vu BACH, Bobby B. NAJARI, Philip S. LI a Marc GOLDSTEIN, 2016. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. **59**, 10-26 [cit. 2022-07-06]. ISSN 10849521. doi:10.1016/j.semcd.2016.04.009
- [39.] NETO, Filipe Tenorio Lira, Phil Vu BACH, Bobby B. NAJARI, Philip S. LI a Marc GOLDSTEIN, 2016. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. **59**, 10-26 [cit. 2022-07-06]. ISSN 10849521. doi:10.1016/j.semcd.2016.04.009
- [40.] O'DONNELL, Liza, Lee B. SMITH a Diane REBOURCET, 2022. Sertoli cells as key drivers of testis function. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. **121**, 2-9 [cit. 2022-07-06]. ISSN 10849521. doi:10.1016/j.semcd.2021.06.016
- [41.] ROTT, H. -D., 1979. Kartagener's syndrome and the syndrome of immotile cilia. *Human Genetics*. **46**(3), 249-261 [cit. 2022-07-06]. ISSN 0340-6717. doi:10.1007/BF00273308
- [42.] ROZTOČIL, Aleš, 2017. *Moderní porodnictví. 2.*, přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-5753-7.
- [43.] SELVARAJ, Kaviya, Sowbarnika RAVICHANDRAN, Sushmita KRISHNAN, Risna Kanjirassery RADHAKRISHNAN, Nivethitha MANICKAM a Mahesh KANDASAMY, 2021. Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: Possibility of the Incidence of Male Infertility and HPG Axis Abnormalities. *Reproductive Sciences*. **28**(10), 2735-2742 [cit. 2022-07-06]. ISSN 1933-7191. doi:10.1007/s43032-020-00441-x

- [44.] SKEIK, Nedaa a F JABR. Kartagener syndrome. *International Journal of General Medicine*. [cit. 2022-07-06]. ISSN 1178-7074. doi:10.2147/IJGM.S16181
- [45.] Spermogenesis, 2022. *Spermogenesis - an overview | ScienceDirect Topics* [cit. 2022-07-06].<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/spermogenesis>
- [46.] TRÁVNÍK. *Urologiepraxi*. [cit.29.4.2022].<https://www.urologiepraxi.cz/pdfs/uro/2019/03/08.pdf>
- [47.] TU, Chaofeng, Weili WANG, Tongyao HU, Guangxiu LU, Ge LIN a Yue-Qiu TAN, 2020. Genetic underpinnings of asthenozoospermia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. **34**(6) [cit. 2022-07-06]. ISSN 1521690X. doi:10.1016/j.beem.2020.101472
- [48.] VILÍMOVSKÝ, Michal, 2013. *Akrozom*. [cit. 2022-07-06]. <https://cs.medlicker.com/62-akrozom>
- [49.] VOKURKA, Martin a Jan HUGO, [2015]. *Velký lékařský slovník*. 10. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-456-2.
- [50.] WEISS, Petr, 2010. *Sexuologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2492-8.
- [51.] WHO. *Laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 5th ed. Geneva: World Health Organization, c2010. ISBN 978-92-4-154778-9.
- [52.] WOSNITZER, Matthew, Marc GOLDSTEIN a Matthew P HARDY, 2014. Review of Azoospermia. *Spermatogenesis*. **4**(1) [cit. 2022-07-06]. ISSN 2156-5562. doi:10.4161/spmg.28218