

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Alžběta Darvašová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Fyziologie reprodukce
Bakalářská práce

2023

Alžběta Darvašová

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Physiology of reproduction
Bachelor thesis

2023

Alžběta Darvašová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Alžběta Darvašová**
Osobní číslo: **C20179**
Studijní program: **B0512A130006 Analýza biologických materiálů**
Téma práce: **Fyziologie reprodukce**
Téma práce anglicky: **Physiology of Reproduction**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se reprodukčního systému člověka
2. V úvodních kapitolách popsat reprodukční systému ženy a muže
3. Další kapitoly věnovat hormonálnímu řízení
4. Popsat ovariální a menstruační cyklus
5. Závěrečné kapitoly věnovat příčinám neplodnosti a procesu umělého oplodnění

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

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem Fyziologie reprodukce jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena 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 30.6.2023

Alžběta Darvašová

ANOTACE

Tato bakalářská práce je věnována stručnému popisu fyziologie reprodukce. Pro správnou diagnostiku a léčbu neplodnosti je třeba znát princip tohoto fyziologického procesu. Úvodní část bakalářské práce je věnována hormonálnímu řízení. Dále se práce zabývá vývojem pohlavních buněk, jejich zráním a kroky vedoucími k jejich splynutí. V závěrečné části je zaměřena na neplodnost a její případné řešení pomocí umělého oplodnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

Reprodukce, hormonální řízení, gametogeneze, fertilizace, umělé oplodnění, neplodnost

TITLE

Physiology of reproduction

ANNOTATION

This bachelor's thesis is devoted to a brief description of the physiology of reproduction. For proper treatment and diagnosis is necessary to understand the principle of this physiological processes. In the beginning is devoted to a hormonal signalization. It also deals with the development of sex cells, their maturation and the steps leading to their fusion. In the final part, it is focused on infertility and its eventual solution using *in vitro* fertilization.

KEYWORDS

Reproduction, hormonal signalization, gametogenesis, fertilization, *in vitro* fertilization, infertility

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AR – akrozomová reakce

cAMP – cyklický adenosinmonofosfát (cyclic adenosine monophosphate)

E2 – estradiol

FSH – folikuly stimulující hormon

GnRH – gonadotropiny uvolňující hormon (gonadotropin releasing hormone)

hCG – choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)

IVF – umělé oplodnění (*in vitro* fertilization)

LH – luteinizační hormon

P4 – progesteron

PCOS – syndrom polycystických ovarií (polycystic ovary syndrom)

PGC – primordiální zárodečné buňky (primordial germ cells)

RNA – ribonukleová kyselina

ZP – zona pellucida, glykoproteinový obal vajíčka u savců

TERMINOLOGIE

Adenylcykláza: enzym katalyzující syntézu cyklického adenosinmonofosfátu

Corpus luteum: žluté tělísko, dočasná endokrinní žláza ve vaječníku

Fertilizace: oplodnění, splynutí dvou pohlavních buněk – vajíčka a spermie

Gonády: pohlavní žlázy, jejichž funkcí je produkce zralých pohlavních buněk a pohlavních hormonů

Gravidita: těhotenství, doba od početí až po narození dítěte

In vitro fertilizace: umělé oplodnění, vajíčko je oplodněno mimo tělo

Kryokonzervace: zamrazení a skladování gamet, zygot nebo embryí

Oocyt: vajíčko, samičí pohlavní buňka

Oogeneze: proces, kterým se zárodečné buňky diferencují ve vajíčko

Oolema: plazmatická membrána vajíčka

Regrese: zánik, návrat k původnímu stavu

Spermatogeneze: proces kterým se zárodečné buňky diferencují ve zralé spermii

OBSAH

ÚVOD.....	12
1 FYZIOLOGIE REPRODUKČNÍHO SYSTÉMU	13
1.1 Reprodukční systém muže.....	13
1.1.1 Stavba varlete	13
1.1.2 Vývodné pohlavní cesty	14
1.1.3 Spermie.....	14
1.2 Reprodukční systém ženy.....	15
1.2.1 Stavba vaječníku.....	15
1.2.2 Pohlavní cesty.....	16
Vejcovod.....	17
Děloha.....	17
1.2.3 Vajíčko	17
2 HORMONÁLNÍ ŘÍZENÍ GONÁD	19
2.1 Řízení steroidogeneze.....	20
2.1.1 Kisspeptin	20
2.1.2 Luteinizační hormon.....	21
2.1.3 Folikulostimulační hormon	21
2.2 Biologické účinky androgenů.....	21
2.3 Biologické účinky estrogenů a progesteronu	21
3 VÝVOJ GONÁD.....	23
3.1 Spermatogeneze.....	23
3.1.1 Hormonální řízení.....	23
3.1.2 Kinetika spermatogeneze.....	23
3.2 Oogeneze	25
3.2.1 Hormonální řízení.....	25
3.2.2 Kinetika oogeneze	25

4 OVARIÁLNÍ CYKLUS.....	27
4.1 Folikulární fáze.....	28
4.2 Ovulace.....	28
4.3 Luteální fáze.....	29
5 MENSTRUACNÍ CYKLUS.....	30
5.1 Fáze proliferační.....	30
5.2 Fáze sekreční.....	30
5.3 Fáze ischemická.....	30
5.4 Fáze menstruační.....	30
6 FERTILIZACE.....	31
6.1 Příprava spermie.....	31
6.1.1 Kapacitace spermie.....	31
6.1.2 Akrozomální reakce.....	33
6.2 Prostoupení mezi buňkami corona radiata.....	33
6.3 Pronikání skrze zona pellucida.....	33
6.4 Splynutí vajíčka se spermií.....	34
7 NEPLODNOST.....	35
7.1 Ženská neplodnost.....	35
7.1.1 Syndrom polycystických ovarii.....	35
7.1.2 Endometrióza.....	36
7.2 Mužská neplodnost.....	37
7.2.1 Hypoandrogenismus a hypogonadismus.....	38
8 UMĚLÉ OPLODNĚNÍ.....	40
8.1 Stimulace vaječnicků.....	40
8.2 Odběr gamet.....	41

8.3 Oplodnění oocyty	42
8.4 Přenos embrya	42
ZÁVĚR.....	45
POUŽITÁ LITERATURA	47

ÚVOD

Jedním ze základních projevů živých organismů je schopnost rozmnožování. Rozmnožování (reprodukce) je proces, při kterém je zajištěn vznik nových jedinců, předání a uchování genetického materiálu. Nový jedinec vzniká spojením genetických informací uložených v mužských a ženských pohlavních buňkách. Proces splnutí dvou gamet, vajíčka a spermie, za vzniku diploidní buňky (zygoty) se nazývá fertilizace. Reprodukce je úzce spojena s hormonálním řízením reprodukčního systému.

Fyziologie reprodukce se zabývá studiem anatomických, fyziologických a biochemických procesů nezbytných pro reprodukční funkci jedince. Předkládaná bakalářská práce je zaměřena na fyziologii reprodukce u lidí, a to především z biochemického hlediska.

Lidská plodnost byla mnoha kulturami považována za důležitou hodnotu. Je nezbytná pro přežití a zachování lidstva.

Neplodnost je onemocnění mužského či ženského reprodukčního systému. Definována je neschopností otěhotnět nejméně po 12 měsících pravidelného nechráněného pohlavního styku. Neplodnost není jen problém v dosažení vlastního potomka, může ale také způsobit značné úzkosti, odlišnost s negativním dopadem a finanční potíže, což ovlivňuje psychickou pohodu lidí. Neplodnost postihuje stále více dospělých lidí (zhruba 17 %, to odpovídá přibližně každému šestému člověku). Toto poukazuje na potřebu zvýšit kvalitu a dostupnost léčby neplodnosti pro ty, kteří ji potřebují.

Léčba neplodnosti se vyvíjí společně s lepším porozuměním reprodukci. Porozumění fyziologii tohoto procesu je proto nezbytné k diagnostikám a léčbám neplodnosti.

Cílem této práce je poskytnout stručný přehled o fyziologii reprodukce a s ní souvisejících procesech. Úvodní část je věnována hormonálnímu řízení. V další části je popsán vývoj pohlavních buněk, jejich zrání a kroky vedoucí k jejich splnutí. Závěrečná část je zaměřena na neplodnost a její případné řešení pomocí umělého oplodnění.

1 FYZIOLOGIE REPRODUKČNÍHO SYSTÉMU

Reprodukční systémy obou pohlaví jsou tvořeny třemi skupinami orgánů. Prvním jsou gonády, exokrinní i endokrinní žlázy, jejichž funkcí je produkce pohlavních hormonů a zralých pohlavních buněk. Druhou skupinou jsou vývodné pohlavní cesty sloužící k transportu pohlavních buněk. Třetí je tvořena přídatnými žlázami, které zabezpečují přežití pohlavních buněk [1].

1.1 Reprodukční systém muže

Mužský reprodukční systém se skládá z vnitřních a vnějších částí. Většina mužského reprodukčního systému se nachází mimo břišní dutinu a pánev. Vnější části zahrnují penis, šourek a varlata. Vnitřní jsou tvořeny chámovodem, semennými váčky a předstojnou žlázou [2].

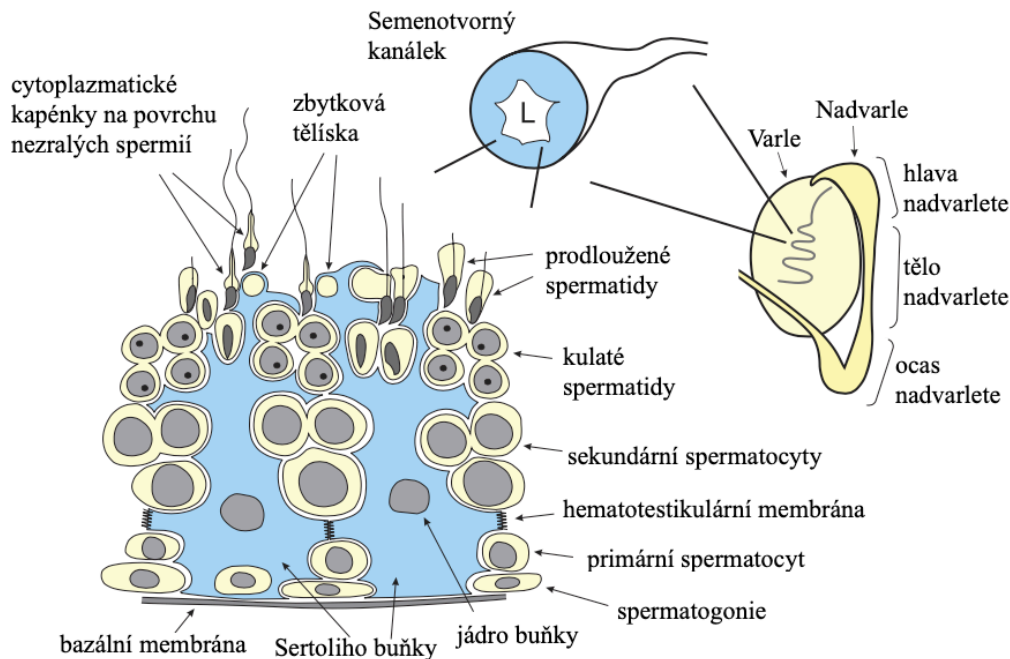
1.1.1 Stavba varlete

Varlata jsou pohlavní žlázy uložené v šourku. Šourek je vazivovou přepážkou rozdělen na dvě poloviny. V každé z nich leží jedno varle. Tato lokalizace umožňuje udržení teploty asi o 2–6 °C nižší, než je tělesná teplota, tedy dodržení nutné podmínky pro správný vývoj spermií. Každé varle je rozděleno vazivovými septy do několika lalůček vyplněných 2–4 kličkami semenotvorných kanálků. Každý semenotvorný kanálek je tvořen dvěma typy buněk – spermatogonie (kmenové buňky) a spermie v různém stádiu vývoje. Se semenotvornými kanálky jsou v navzájem propojené velké podpůrné (Sertoliho) buňky (viz obrázek 1) [1,2].

Sertoliho buňky

Sertoliho buňky jsou v těsném kontaktu s vyvíjejícími se spermii a zasahují do bazální membrány až k lumen kanálků. Vybíhají v řadu výběžků a tvoří tak prostorovou síť, ve které jsou spermie zasunuty. Podpůrné buňky vytvářejí prostředí pro látkovou výměnu pohlavních buněk, které nemají žádné zásobní látky. Jsou v těsném spojení a spolu s bazální membránou tvoří hematotestikulární bariéru. Tato bariéra částečně izoluje zárodečný epitel od vývojově zralejších buněk.

Poskytuje tak ochranu před autoimunitním poškozením protilátkami vznikajícími jako reakce na antigeny přítomné na vyvíjejících se spermích. Brání mimo jiné také průniku toxických látek z krve [1,2].



Obrázek 1 – Stavba semenotvorného kanálku, převzato a upraveno z [3]

Leydigovy buňky

Leydigovy buňky jsou hlavními buňkami produkujícími testosteron potřebný k sexuální diferenciaci a správné reprodukční funkci u mužů [4].

1.1.2 Vývodné pohlavní cesty

K vývodným cestám patří nadvarle, chámovod, semenné vāčky, předstojná žláza a pyj. Vývodnou pohlavní cestou je i podstatná část močové trubice procházející prostatou a pyjem [1,2].

1.1.3 Spermie

Spermie je jedna z nejvíce specializovaných buněk lidského organismu. Nezralé zárodečné buňky spermatogonie mají plný počet chromozomů (46). V procesu zrání se tento počet redukuje na polovinu. Výchozí buňky pro diferenciaci spermíí jsou uloženy v epitelu semenotvorného kanálku varlete. V klidové podobě,

kdy se nedělí, jsou až do puberty. V pubertě se začínají dělit a zrají až ve spermie [1,2].

Zralá spermie se skládá z bičíku a hlavičky. Hlavička obsahuje pouze jádro s chromozomy. Povrch hlavičky je pokryt akrozomem, který obsahuje proteolytické enzymy a hyaluronidázu, jejichž působení umožní spermii průnik obaly vajíčka při oplození. Střední část spermie má velké množství mitochondrií, tvořících adenosintrifosfát potřebný pro pohyb bičíku, a bičík. Bičík je vyplněn systémem 11 mikrotubulů umožňujících spermii pohyb. Zralé spermie procházejí do nadvarlete, zatím nepohyblivé, pohyblivost nabývají postupně během 24 hodin. Nabitá pohyblivost je až do ejakulace tlumena inhibičními proteiny. Část vytvořených spermií se skladuje v nadvarleti, většina v chámovodech. Schopnost oplození si udržují zhruba měsíc. Pohyblivost nabývají zpět po ejakulaci a závisí na pH a teplotě prostředí. Při ejakulaci společně se spermii se uvolňuje i sekret obsahující fruktózu, sloužící jako zdroj energie, a hormony prostaglandiny napomáhající pohybu spermií. Životnost spermií v ejakulátu při tělesné teplotě je 24–48 hodin, zmrazeného ejakulátu několik let [1,2].

1.2 Reprodukční systém ženy

Stejně jako mužský tak i ženský reprodukční systém se skládá z vnějších a vnitřních částí. Vnitřní část je tvořena párovými pohlavními žlázami – vaječníky, vejcovody a dělohou. Zevní pohlavní orgány tvoří řada orgánů v poševním vchodu: stydký pahorek, velké a malé stydké pysky a poševní předsíň. Ženský reprodukční systém plní dvě funkce:

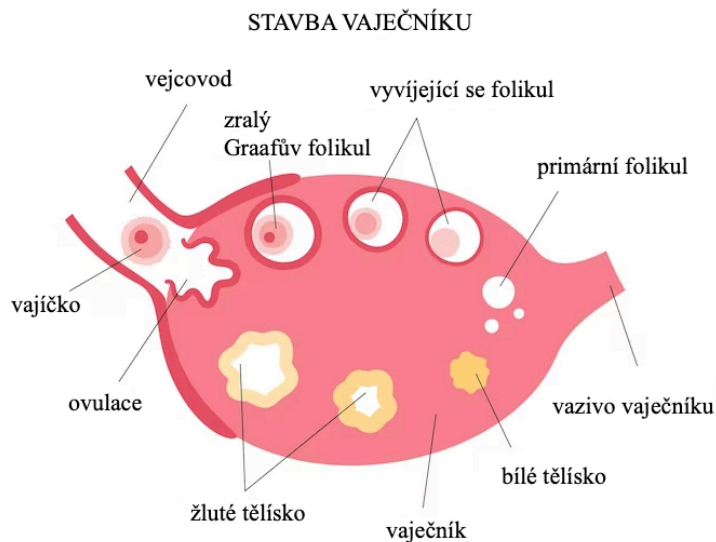
1. připravuje organismus na oplození vajíčka a na těhotenství,
2. během těhotenství umožňuje vývoj nového jedince.

Činnost ženského reprodukčního systému má, na rozdíl od mužského, cyklický charakter [1,2].

1.2.1 Stavba vaječníku

Vaječník (obrázek 2) je párová žláza zavěšená na boční stěně malé pánve. Jeho povrch je v dětském věku hladký a v době pohlavní dospělosti hrbolatý.

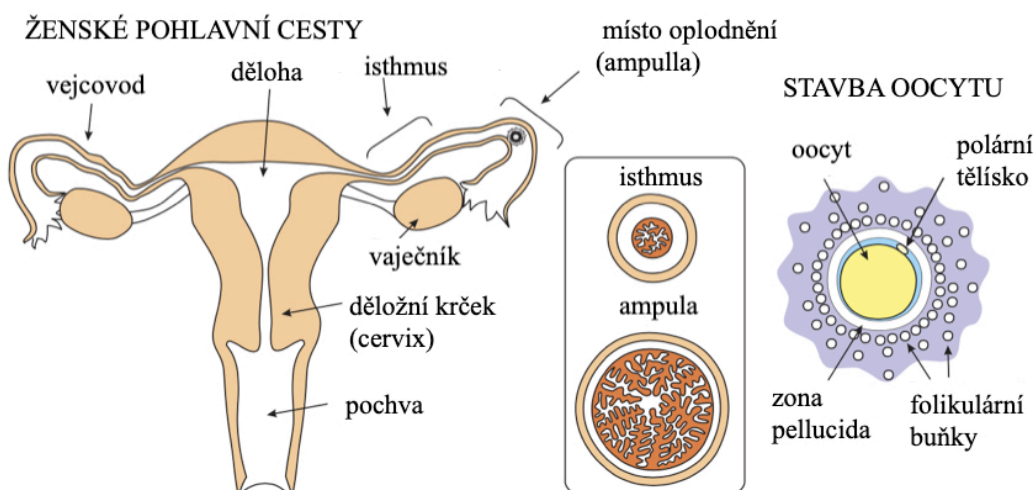
V kůře vaječníku dítěte i fertilní ženy jsou uložena vajíčka v různě velkých váčcích. Váčky (folikuly) dospělé ženy jsou v různých stádiích vývoje. Většina jsou primární folikuly, dále sekundární, zrající a zralé Graafovy folikuly [1,2].



Obrázek 2 – Stavba vaječníku, převzato a upraveno z [5]

1.2.2 Pohlavní cesty

Pohlavní cesty tvoří párové vejcovody, děloha, pochva a zevní pohlavní orgány [1]. Na obrázku 3 jsou znázorněné ženské pohlavní cesty a stavba oocyty.



Obrázek 3 – Ženské pohlavní cesty, převzato a upraveno z [3]

Vejcovod

Vejcovod je 8–15 cm dlouhá a 6–8 mm široká trubice. Skládá se ze svalové vrstvy, sliznice a pobřišnice. Povrch sliznice tvoří řasy pokryté buňkami produkujícími sekret důležitý pro výživu vajíčka. Největší význam pro oplození a transport vajíčka má jeho břišní rozšířený konec [1].

Děloha

Děloha je dutý svalový orgán. Děložní stěna je pokrytá sliznicí jejíž stavba je u dospělé ženy závislá na fázi cyklických změn, kterými prochází [1].

1.2.3 Vajíčko

Stavba oocyty je neobyčejně dynamická a v jednotlivých stádiích je odlišná. Oocyty se vyvíjejí z primordiálních zárodečných buněk (PGC) během embryonálního vývoje [6].

Ve vaječnicích je většina oocytů eliminována buněčnou smrtí v perinatálním stádiu, zbývající oocyty tvoří primordiální folikuly sloužící jako jejich úložiště. Primordiální folikuly periodicky prochází folikulárním vývojem, který je charakterizován proliferací granulóznic buněk, zrání tekálních buněk a růstem oocytů [7].

Každý folikul obsahuje oocyt, který je obklopený granulózními buňkami. Folikuly mohou být ve třech stádiích, ze skupiny spících primordiálních folikulů se vyvíjejí v primární, dále v sekundární, a nakonec v terciální (antrální). V antrálním stádiu většina folikulů podléhá atretické degeneraci, zatímco jen několik z nich dospěje k ovulaci. V plně vyvinutém folikulu oocyty obnoví meiózu a jsou ovulovány za účelem oplodnění [6,7].

Během vývoje vzniká zevní obal oocyty, zona pellucida (ZP). ZP se objevuje během růstu oocytů, takže tloušťka ZP a průměr oocyty se současně zvyšují [8].

ZP je elastický porézní povlak, přes který mohou pronikat protilátky, enzymy apod. Je složena z dlouhých propojených fibril, které může rozpustit mírná kyselina či zásada, teplo a redukční činidla [6]. Je to glykoproteinový obal tvořený ze čtyř glykoproteinů označovaných ZP1, ZP2, ZP3 a ZP4 [9].

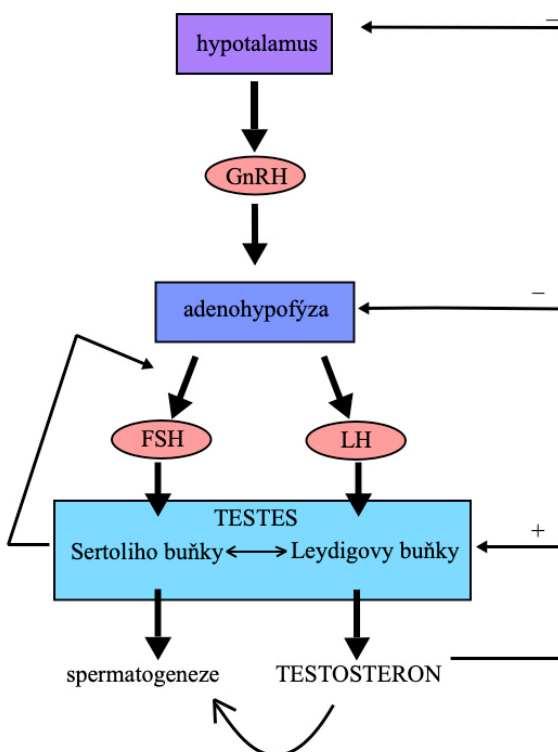
Glykoproteiny ZP jsou drženy pohromadě ve fibrilách nekovalentními vazbami. Důležitá role ZP je během oogeneze, fertilizace a před implantací vajíčka. Například během oplodnění ZP reguluje vazbu spermií na ovulovaná vajíčka a indukuje navázané spermie k buněčné exocytóze, k akrozomální reakci [8].

2 HORMONÁLNÍ ŘÍZENÍ GONÁD

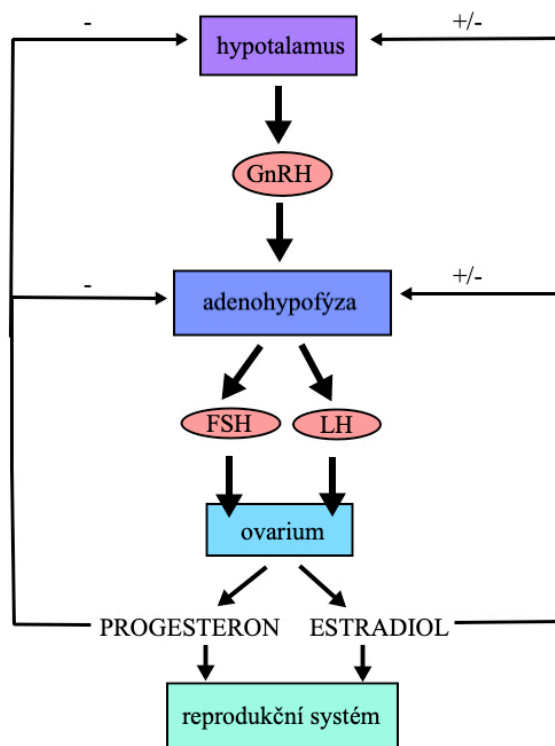
Gonády jsou orgány, které mají dvojí funkci, produkci zárodečných buněk a pohlavních hormonů. Mezi oběma funkcemi je velmi úzký vztah. Pro správný vývoj zárodečných buněk je zapotřebí vysokých lokálních koncentrací pohlavních hormonů. Ovaria produkují vajíčka, estrogeny a progesteron. Varlata produkují spermatozoa a testosteron [10].

Tvorba těchto hormonů je přesně regulována komplexním systémem záporných i kladných zpětných vazeb s hypofýzou a hypothalamem. Zpětné signály z gonád jsou vyjádřené koncentrací produkovaných hormonů [9]. Na obrázcích 4 a 5 jsou podrobně znázorněny hypotalamo-hypofyzární osy u muže a u ženy.

Hormony gonád mají i další významné funkce, například funkce anabolické, a tak je jich zapotřebí pro udržování metabolismu kůže, kostí a svalů [10].



Obrázek 4 – Hypotalamo-hypofyzární osa hormonálního řízení u muže



Obrázek 5 – Hypotalamo-hypofyzární osa hormonálního řízení u ženy

2.1 Řízení steroidogeneze

Produkce tropních hormonů v adenohipofýze je řízena dekaeptidem gonadoliberinem (gonadotropin stimulující hormon, GnRH) uvolňovaným z hypotalamu. Sekrece GnRH se uskutečňuje v pulzech trvajících několik minut. Gonadotropin je portálním oběhem transportován do adenohipofýzy, kde se váže na receptory adenohipofyzárních buněk a prostřednictvím signální cesty spouští kaskádu reakcí končící sekrecí gonadotropních hormonů folikulostimulačního (FSH) a luteinizačního (LH) [2].

2.1.1 Kisspeptin

Kisspeptin je peptid složený z 54 aminokyselin. Je to klíčový hormon regulující reprodukční funkce, odpovídá za start puberty, významně ovlivňuje hypotalamus a tím řídí sekreci gonadoliberinu. Prostřednictvím GnRH pak stimuluje sekreci jak LH, tak FSH [9].

2.1.2 Luteinizační hormon

LH je glykoproteinový hormon který je vylučován gonadotropními buňkami v adenohipofýze. U žen LH spouští tvorbu steroidních hormonů z vaječnicků. Pomáhá také regulovat délku menstruačního cyklu tím, že se účastní ovulace. Jeho sekrece je tedy u žen cyklická [2,12].

Na rozdíl od žen je sekrece u mužů kontinuální. Cílovými buňkami jsou Leydigovy buňky varlete [2].

2.1.3 Folikulostimulační hormon

Stejně jako LH je FSH glykoproteinový hormon a je vylučován gonadotropními buňkami v adenohipofýze. U žen jsou cílovou tkání FSH ovaria. Stimuluje růst a vývoj sekundárních a terciárních folikulů. FSH u mužů podporuje vývoj spermií prostřednictvím Sertoliho buněk. Zároveň stimuluje sekreci androgeny vázajícího proteinu a inhibinu B [9].

2.2 Biologické účinky androgenů

Androgeny jsou steroidní hormony nezbytné pro lidský sexuální vývoj a reprodukci. U mužů je na nich závislý vývoj a růst pohlavních orgánů a tvorba sekundárně pohlavních znaků. Podílejí se také na vývoji kostí, svalů, tukové tkáně, kůže, vlasů, mozku a kardiovaskulárního systému. Ovlivňují tedy růst, tvar těla a lidské chování. Androgeny také slouží jako prekurzory pro biosyntézu estrogenu. U dospělých mužů je nejhojnějším androgenem produkovaným varlaty testosteron. Dalším mužským androgenem je dihydrotestosteron, který je nejúčinnějším androgenem. U žen jsou nejhojnější androgeny v oběhu dehydroepiandrosteron-sulfát dehydroepiandrosteron a androstendion, které jsou všechny považovány za slabé androgeny. Primárními zdroji testosteronu u obou pohlaví jsou gonády (hlavně u mužů) a kůra nadledvin [13,14].

2.3 Biologické účinky estrogenů a progesteronu

Estrogeny jsou steroidní hormony. Nejdůležitějším a nejhlavnějším estrogenem je 17β -estradiol, který vznikne aromatizací testosteronu. 17β -estradiol

je produkován převážně vaječníky a v menší míře je také syntetizován nadledvinami, varlaty a tukovou tkání. Během těhotenství je produkován placentou ve vysokých hladinách [15].

Estradiol má vliv na buněčnou proliferaci, naproti tomu progesteron na buněčnou diferenciaci, zrání a zároveň inhibuje proliferaci. Pro normální délku ovulačního cyklu během reprodukčního období je potřeba vyváženého působení obou hormonů [16].

Estrogeny mají komplexní vliv na celý organismus. U žen na vývoj a vznik sekundárně pohlavních znaků, ovariální cyklus, graviditu a stav kostí a orgánů. U mužů jsou důležité při spermatogenezi a funkci spermií [2].

Progesteron je produkován zejména ve žlutém tělísku, v placentě a v menší míře kůrou nadledvin. Je nejdůležitější pro otěhotnění a v těhotenství. Ovlivňuje také metabolismus mnoha tkání a funkci nervové soustavy [9].

3 VÝVOJ GONÁD

Gametogenezí (spermatogenezí a oogenezí) označujeme proces diferenciacie a vývoje od zárodečných kmenových buněk po zralé spermie a vajíčka, včetně desítek jemně regulovaných vývojových stádií. Tento proces zahrnuje důležité změny v buněčné morfologii a funkci [17].

3.1 Spermatogeneze

3.1.1 Hormonální řízení

Hormonální prostředí v semenotvorných kanálcích kontrolují Sertoliho buňky pomocí FSH. Sertoliho buňky také vyživují a chrání zárodečné buňky během spermatogeneze. LH stimuluje Leydigovy buňky k syntéze a uvolňování testosteronu, který je potřebný ke zrání spermií [18].

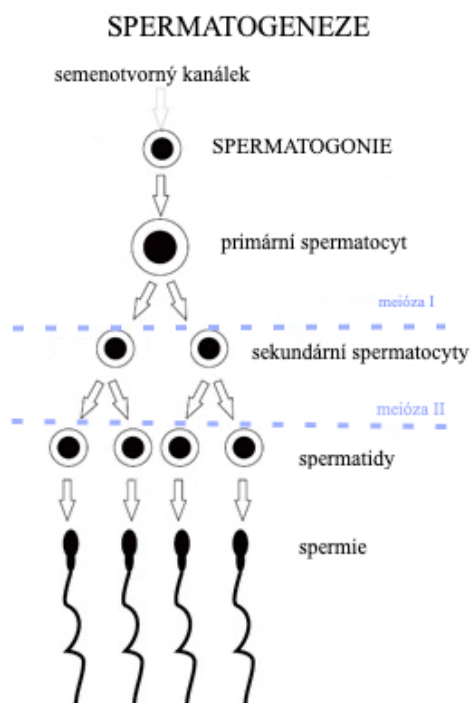
3.1.2 Kinetika spermatogeneze

Spermatogeneze se dělí do tří fází: mitotická, meiotická a spermiogeneze. Mitotická fáze zahrnuje proliferaci a obnovování spermatogonií [9]. Na obrázku 6 je znázorněn její průběh. Spermie se vyvíjejí z diploidní buňky spermatogonie, která zahrnuje buňky zapojené do diferenciacie a také do obnovování zárodečných kmenových buněk. Tím je umožněna celoživotní spermatogeneze [19].

Spermatogonie se dělí za vzniku spermatocytů podléhajících meióze. Homologní chromozomovou rekombinací je zajištěna genetická diverzita gamet. Dvěma redukčními meiotickými děleními vznikají haploidní spermatidy. Tyto spermatidy pak procházejí složitou diferenciací přes prodloužené spermatidy ve spermie, která jsou na konci spermatogeneze uvolněny Sertoliho buňkou. Po uvolnění jsou spermatidy nepohyblivé. Pohyblivými a funkčními spermii se stávají až při průchodu nadvarletem [20].

Přechod spermií přes nadvarle, kdy spermie získá pohyblivost a fertilizační schopnost, je označován jako zrání spermií. Spermie se stávají zralými díky nepřetržité expozici chemickým faktorům vylučovaným epiteliálními

buňkami nadvarlete [19].



Obrázek 6 – Spermatogeneze, převzato a upraveno z [21]

Během pozdní spermatogeneze postupně prochází celý haploidní genom spermií drastickou přeměnou chromatinu, při které je 85 % histonu nahrazeno základním jaderným proteinem bohatým na arginin. V důsledku toho se zastaví transkripce genu. Genom se silně složí a jádro se stane kompaktnější, čímž se zajistí bezpečný a přesný přenos informace ze spermie na potomstvo [17].

Dalším procesem kromě remodelace jádra je vznik akrozomu a přesun mitochondrií do části blíže ke středu bičíku [9].

Spermie se vyvíjí nepřetržitě z mužských zárodečných buněk v semenotvorných kanálcích varlat, od puberty do smrti. Počet spermií generovaných na gram semenotvorných kanáleků za den je u lidí přibližně 4 miliony [19].

Buňky stejného vývojového stadia jsou uloženy v zárodečném epitelu ve skupinách. Doba potřebná k vývoji zralé spermie z kmenové spermatogonie se pohybuje mezi 80 až 90 dny [9].

3.2 Oogeneze

3.2.1 Hormonální řízení

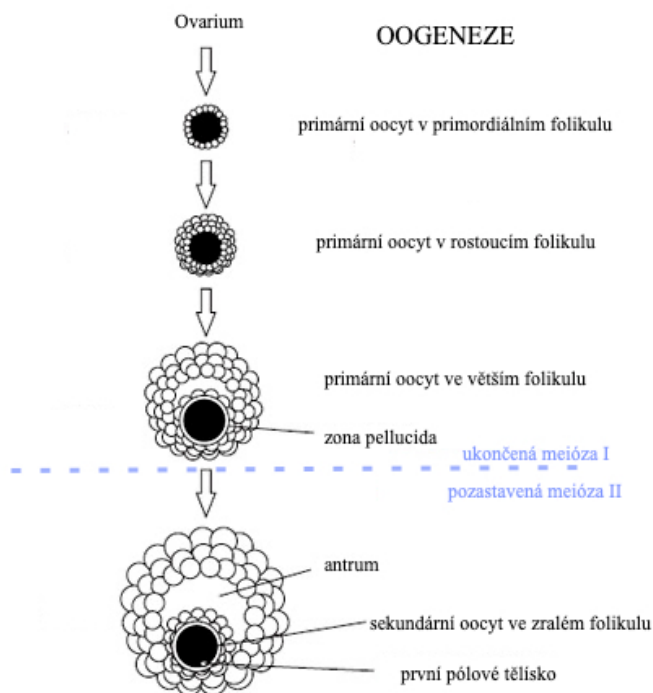
GnRH je zodpovědný za uvolňování FSH a LH z hypofýzy. Ty mají vliv na folikulogenezi (dozrávání ovariálního folikulu) a tím produkci ovariálních hormonů, estradiolu a progesteronu. Dynamika ovariálních hormonů a růstové chování ovariálních folikulů jsou úzce propojeny. Jejich interakce je klíčová pro ženskou plodnost. Ve vaječnicích regulují folikulogenezi LH a FSH. Každý rostoucí folikul čelí jednomu ze dvou osudů. Buď podlehne apoptóze nebo se stane dominantním folikulem, ze kterého se během ovulace uvolní vajíčko. Zbývající části dominantního folikulu se transformují na žluté tělísko. Rostoucí folikuly jsou hlavním zdrojem estradiolu, zatímco žluté tělísko produkuje estradiol i progesteron [22].

Oba tyto hormony se krevním řečištěm dostávají do hypofýzy, kde zpětnou vazbou modulují dynamiku GnRH, LH i FSH. Výsledkem tohoto procesu je hormonální cyklus s délkou 25 až 35 dnů [22].

3.2.2 Kinetika oogeneze

Na rozdíl od spermatogeneze, která probíhá prakticky nepřetržitě po celý život, úplný proces oogeneze probíhá pouze po omezenou dobu. K zahájení oogeneze dochází před narozením. PGC se diferencují ze zárodečných buněk epiblastu okolo prvního měsíce embryogeneze, dále pak putují do genitální lišty. Kolonizované PGC v ženské fetální gonádě se nazývají oogonie. Oogonie se dále mitoticky dělí a diferencují v primární oocyty. Primární oocyty vstupují do profáze I meiotického dělení (viz obrázek 7). V této fázi jsou zastaveny a uloženy ve vaječnicích až do puberty. Během této doby se malý počet oocytů postupně zvětší a získá schopnost vývoje prostřednictvím komunikace s okolními somatickými buňkami ve folikulech, jako jsou granulозní a tekální buňky. Jakmile jsou oocyty simulovány hormony, obnoví se proces meiózy I a poté se znovu zastaví v metafázi v meióze II a oocyty čekají na oplodnění [17]. Na obrázku 7 je znázorněn jejich vývoj.

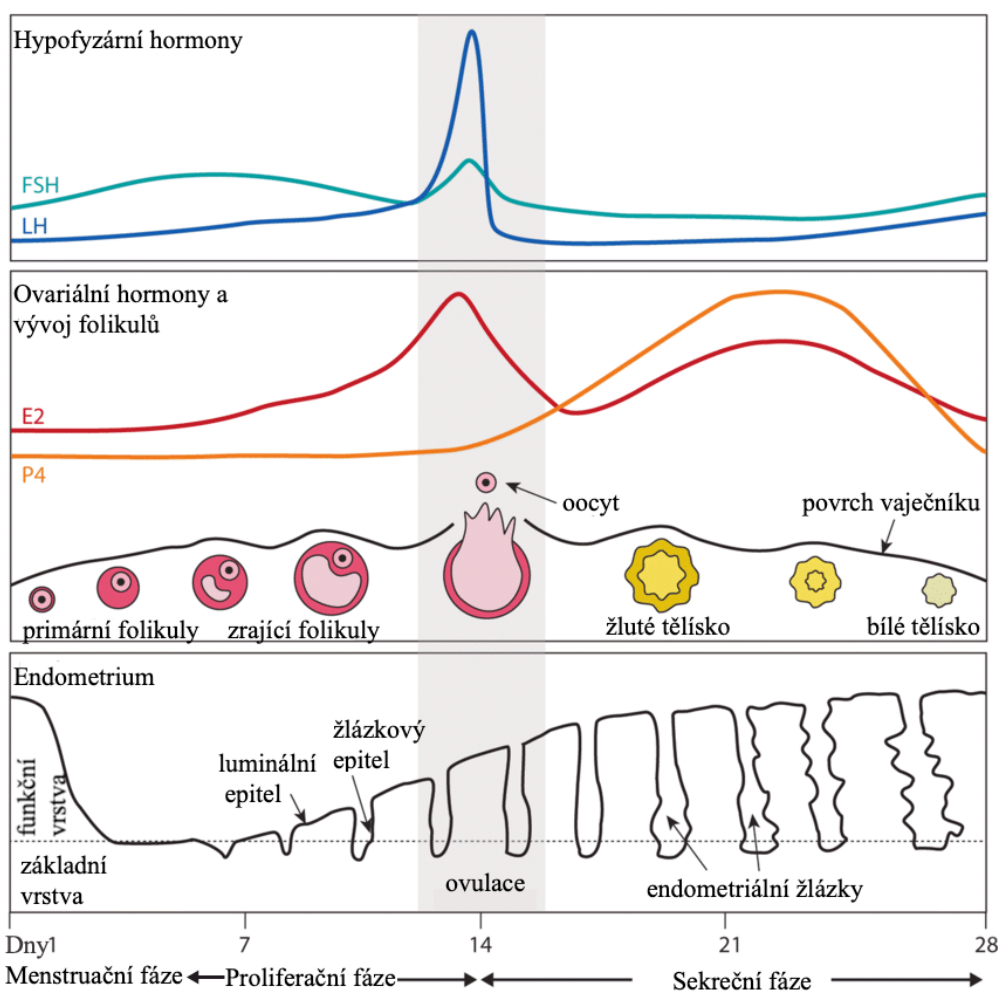
Primordiální folikuly představují celkový rezervoár zárodečných buněk, které jsou k dispozici po celé období ženského reprodukčního života. Během oogeneze oocyty zvětší svůj objem a velikost přibližně stokrát. Syntetizují a hromadí RNA společně s proteiny důležité pro jejich správný růst a zrání, nepostradatelné pro správný vývoj v životaschopné embryo [23].



Obrázek 7 – Oogeneze, převzato a upraveno z [21]

4 OVARIÁLNÍ CYKLUS

Ovariální cyklus popisuje průběh procesů v ovariu od zahájení menstruace až po zánik žlutého tělíska a následnou menstruaci, v případě když nedojde k otěhotnění. Ovariální cyklus dělíme na fázi folikulární a luteální, mezi nimiž dojde k ovulaci. Začátkem folikulární fáze je menstruace, dále folikulární fáze pokračuje vývojem folikulů až do ovulace. Luteální fáze začíná přeměnou ovulovaného folikulu na žluté tělísko a končí menstruací po zániku žlutého tělíska [8]. Tyto fáze se odlišují i hormonálním řízením (viz obrázek 8).

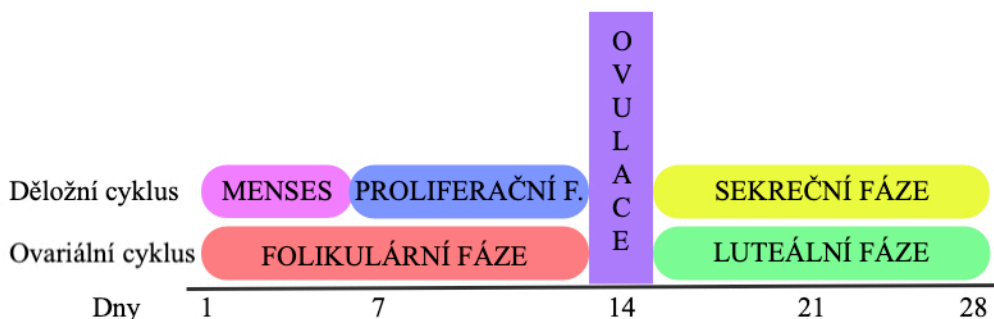


Obrázek 8 – Hormonální hladiny během jednotlivých fází ovariálního a děložního cyklu, převzato a upraveno z [25]

FSH - folikuly stimulační hormon, LH - luteinizační hormon, E2 - Estradiol, P4 - progesteron

Ve folikulární fázi jsou nízké hladiny jak estradiolu, tak progesteronu. Při ovulaci jsou vysoké hladiny estradiolu, ale nízké progesteronu. V luteální fázi jsou vysoké hladiny jak estradiolu, tak progesteronu [24].

Na obrázku 9 je znázorněn vztah ovariálního a děložního (menstruačního cyklu) v řádu jednotlivých dní. Dny jsou pouze orientační, každý cyklus může být jiný.



Obrázek 9 – Vztahy a návaznost jednotlivých fází

4.1 Folikulární fáze

Folikulární fáze je předovulační fáze. Zahrnuje výběr dominantního folikulu a jeho zrání [26]. V rámci každého cyklu začínají růst skupiny folikulů v důsledku zvyšujících se hladin FSH. Rostoucí folikuly produkují E2, který umožňuje zpětnou vazbu hypotalamu. Obvykle jeden folikul, zřídka více folikulů, ovuluje [23].

4.2 Ovulace

Během ovulace ovariální folikul praskne a oocyt je z folikulu uvolněn. Ze zbytku ovulovaného folikulu se vytvoří žluté tělísko [27].

Den před ovulací (24–36 h) dosáhne estradiol prahové úrovně a spustí prudký nárůst koncentrace LH (viz obrázek 8 na straně 27). Po ovulaci se estradiol vrátí blízko k hodnotám menstruační fáze [28].

K ovulaci nemusí dojít v každém cyklu ani u zdravých plodných žen. Délky folikulární a luteální fáze se odhadují z načasování ovulace. V ovulačních cyklech se folikulární fáze pohybuje od asi 10 do 22 dnů. Luteální fáze se pohybuje asi od 7 až 17 dnů. Folikulární fáze je poněkud variabilnější než luteální, a tedy také

větším zdrojem variací v délce cyklu [26].

4.3 Luteální fáze

V luteální fázi podporuje LH růst a funkci žlutého tělíska. Žluté tělísko produkuje ovariální hormony [26,29]. Během luteální fáze dosahuje estradiol v krevním řečišti trvalejší koncentrace a mírně mělčího vrcholu [25].

Žluté tělísko je dočasná endokrinní žláza odvozená z ovulovaného folikulu. Je hlavním zdrojem steroidních hormonů. Produkce progesteronu během luteální fáze určuje cykličnost menstruace a vnímavost endometria pro implantaci. Je také nezbytný po udržení časného těhotenství [30].

Pokud nedojde k oplodnění oocyty, žluté tělísko se vlivem poklesu LH a poklesem produkce progesteronu rozpadne. Ztratí funkční a strukturální celistvost žlázy. Buňky žlutého tělíska podlehnou apoptóze, začne nový cyklus a dojde k menstruaci [27,29,31].

Pokud k oplodnění dojde, regresi žlutého tělíska zabrání choriový gonadotropin (hCG) vzniklý po oplodnění vajíčka, vytvářený embryem. Žluté tělísko pak přetrvá po dobu 8–12 týdnů až do vzniku placenty [30].

5 MENSTRUAČNÍ CYKLUS

Menstruační cyklus, někdy taky děložní, je tvořen změnami děložní sliznice. Změny jsou způsobeny ováriálními hormony uvolněnými během ováriálního cyklu. Tyto dva cykly spolu velice úzce souvisí. Děložní menstruační cyklus má několik fází [2].

5.1 Fáze proliferační

Proliferační fáze menstruačního cyklu se překrývá s folikulární fází ováriálního cyklu. Estradiol produkovaný primárním folikulem stimuluje proliferaci endometria. Působením estrogenů tak nastává obnova sliznice po proběhlé menstruaci. Sliznice se stává tlustší, stoupá počet buněk [2,9,31].

5.2 Fáze sekreční

Sekreční fáze menstruačního cyklu se překrývá s luteální fází cyklu ováriálního [9]. Zvýšené hladiny progesteronu vedou k prokrvení děložní sliznice, k její změně na sekreční výstelku a tvorbě děložního mléka, sloužícího k výživě nezahnízděného vajíčka. Vytváří se tak příznivé podmínky pro implantaci embrya [31].

5.3 Fáze ischemická

Trvá asi 24 hodin a nastane po regresi žlutého tělíska. Díky snížené produkci hormonů a lokálnímu uvolnění prostaglandinů dojde ke stažení cév zásobujících endometrium a následné nekróze tkáně [2,31].

5.4 Fáze menstruační

Menstruace nastává jako důsledek neúspěšné implantaci embrya (neoplození oocyty), což má za následek pokles progesteronu ze žlutého tělíska. Dochází tak k narušení vnější třetiny endometriální tkáně a k následnému děložnímu krvácení. Menstruaci lze tedy definovat jako odlupování povrchové výstelky děložního endometria spojené se sníženou hladinou progesteronu [31].

6 FERTILIZACE

Fertilizace neboli oplodnění je sled koordinovaných molekulárních dějů zahrnujících splnutí vajíčka se spermií, fúzi pronukleí a interakce mateřských a otcovských chromozomů [32].

Vaječný komplex po ovulaci vstupuje do vejcovodu a je tvořen třemi složkami – ze samotného oocytu zastaveného v metafázi meiózy II, extracelulární matrix vajíčka – zona pellucida tvořená glykoproteiny vylučovanými oocytem a z vrstvy granulózniých buněk obohacených kyselinou hyaluronovou [33].

Sperma je směs sekretů z varlat, nadvarlat, prostaty, semenných váčků, ve kterých jsou spermie a semenná plazma. V plazmě semene jsou mimo jiné obsaženy lipidy, sacharidy a růstové faktory. Semenná plazma je klíčovým faktorem pro zrání spermií, kapacitaci, akrozomální reakci a oplodnění [34].

Cestu spermií usnadňují estrogény, které ovlivňují strukturu, složení, aktivitu sekrečních epitelů děložního čípku, dělohy a vejcovodů a taky jejich kontraktilitu [2].

Oxytocin, který je vylučován při pohlavním styku stimulací zadní hypofýzy, způsobuje kontrakci dělohy a vejcovodů [1].

Fertilizaci lze rozdělit do tří fází: příprava spermie, vazba vajíčko-spermie a jejich fúze, obnovení meiózy a tvorba zygoty [35].

6.1 Příprava spermie

6.1.1 Kapacitace spermie

Kapacitace je prvním krokem pro spermie, aby dosáhly správného oplodnění. Je to složitější biochemický proces, který zahrnuje řadu událostí, jako je zvýšení hladiny vápníku a buněčného cAMP (cyklický adenosinmonofosfát), snížení fluidity membrány a fosforylaci [36].

Z větší části je kapacitace založena na interakci spermií s epitelem sliznice vejcovodu. V jejím průběhu je z buněčné membrány spermie odplaven glykoproteinový obal kryjící akrozomový váček. Kapacitací nabývá spermie schopnost proniknout skrze ZP a zahájit akrozomovou reakci (AR) [35].

Na molekulární úrovni je to vysoce komplexní proces zahrnující zvýšení koncentrace cAMP, hyperpolarizaci membránového potenciálu, intracelulární alkalizaci, fosforylaci, přeuspořádání aktinu cytoskeletu a zvýšení intracelulární koncentrace vápníku [37].

Po ejakulaci se spermie ocitnou v kyselém prostředí vagíny (pH=5), kde začnou svoji cestu k vejcovodům, kde je pH přibližně 8. Takovéto zvýšení extracelulárního pH podporuje alkalizaci intracelulárního prostředí spermií. Probíhá pomocí napět'ově řízených mechanismů transportujících H^+ ionty [37].

Zvýšené koncentrace cAMP a aktivace drah závislých na cAMP mají za následek zvýšení rychlosti spermií [37]. Tato jejich hyperaktivace je potřebná k progresivnímu pohybu spermie ve viskózním prostředí ženského reprodukčního traktu přes cervikální hlen. Je také důležitá pro usnadnění pronikání spermií do extracelulární matrice buněk kumulu a oocyty, známé jako ZP [3].

Jedním z důležitých molekulárních procesů vedoucích ke kapacitaci je hyperpolarizace potenciálu plazmatické membrány spermií [37]. Dochází k ní díky hromadění negativně nabitých částic uvnitř buňky v důsledku zvýšení koncentrace cAMP [9]. Nastane posun do více polarizovaného stavu (z -36 mV na -60 mV) [37].

Kapacitace musí být synchronizovaný proces, kdyby k ní došlo předčasně, nemuselo by dojít k oplodnění. Aby se zabránilo předčasnému procesu, semenná plazma obsahuje složky, jako jsou ionty zinku, cholesterol a další [36]. Cholesterol je v rámci kapacitace odstraněn z cytoplazmatické membrány spermií, váže se na albumin a lipidy obsažené v sekretu vejcovodu [9]. Glukóza je také nezbytná, funguje nejen jako molekula energie pro pohyb spermií, ale umožňuje jim také oplodnit vajíčko [33]. Jakmile je spermie kapacitovaná, je aktivována adenylcykláza bikarbonátem HCO_3^- s následnou regulací dráhy cAMP, což vede k četným molekulárním a fyziologickým změnám spermií [37].

6.1.2 Akrozomální reakce

Akrozomová reakce je vysoce regulovaný proces nezbytný pro proniknutí spermií do vajíčka. Dochází k ní, když se spermie dostane do kontaktu s oocytem [29].

Nastává po interakci spermie s receptory na zona pellucida se současnou vazbou progesteronu na receptor ve spermii [9]. Fyziologická AR se může vyskytnout pouze u spermií, které nejprve projdou kapacitací v ženském reprodukčním traktu [37].

AR začíná navýšením koncentrace vápenatých iontů ve spermii, což má za následek aktivaci fosfolipázy C, která zprostředkovává AR [9].

AR je výsledkem interakce proteinů na povrchové membráně hlavičky kapacitované spermie s proteiny obsaženými v zona pellucida. Jejím výsledkem je vypuštění obsahu akrozomového váčku, obsahujícího enzymy schopné rozrušit obaly vajíčka (hyaluronidázu) a hmotu ZP (akrosin a proteázy příbuzné trypsinu) [35].

Akrozomální reakce je regulována několika signálními cestami zahrnujícími membránový potenciál, proteiny fúzního mechanismu, malé GTPázy, změny koncentrace Ca^{2+} a změny v aktinovém cytoskeletu [37].

6.2 Prostoupení mezi buňkami corona radiata

Z celkového počtu 200–300 milionů spermií při ejakulaci jich asi jen 200–300 dospěje k místu oplození. Z těchto pouze jediná pronikne do vajíčka a oplodní ho. Kapacitované spermie mohou volně prostupovat mezi buňkami corona radiata až k ZP [35].

6.3 Pronikání skrze zona pellucida

Fyziologickým induktorem AR je extracelulární glykoproteinový obal obklopující vajíčko – ZP [3].

Vazbu i akrozomovou reakci vyvolává a řídí ligand ZP3. Hyaluronidáza a akrosin uvolněné z akrozomového váčku rozpustí ZP a spermie tak pronikne k povrchu vajíčka. Průchodnost ZP se změní po dotyku spermie na povrchu oocyty.

Kontakt vyvolá uvolnění lysozomových enzymů z kortikálních granul. Jejich uvolnění vyvolá změny vlastností zóny a zabrání se tak proniknutí dalších spermií [35].

6.4 Splynutí vajíčka se spermií

Po vazbě spermie na vajíčko splyne cytoplazmatická membrána spermie s membránou oocytu a dojde ke vniknutí celé spermie do cytoplazmy oocytu. Toto splynutí je podmínkou aktivace oocytu a jeho dalšího vývoje. Se spermií se do cytoplazmy kromě jádra dostanou centrioly, část proteinů potřebných pro kompletaci centrozomu, okolo 100 mitochondrií a bičík. Z hlavičky se stane mužské prvojádro, centrioly jsou předány i do dalších generací buněk embrya a mitochondrie pocházející ze spermie jsou aktivně zničeny. Spermie předává zygotě i proteiny a kódující i nekódující RNA [9].

7 NEPLODNOST

Podle světové zdravotnické organizace je neplodnost onemocnění mužského a ženského reprodukčního systému, které je definováno neschopností otěhotnět nejméně po 12 měsících pravidelného nechráněného pohlavního styku. Lze ji rozdělit do dvou typů: primární a sekundární. Páry s primární neplodností nemohou otěhotnět po roce pravidelného nechráněného sexu, zatímco páry se sekundární neplodností už jednou otěhotněly, ale nemohou znovu [38].

Ačkoliv spermatogeneze a oogeneze mají společné jádro dějů meiózu, jedná se o dva velmi odlišné procesy. Na rozdíl od žen probíhá meióza u mužů a následná spermiogeneze nepřetržitě během puberty i v dospělosti. Příčiny mužské neplodnosti (jako je nízký počet spermií, abnormální morfologie spermií a motilita spermií) jsou tedy lépe prostudovány díky (neinvazivní) dostupnosti spermií [38].

7.1 Ženská neplodnost

Ženská neplodnost může být způsobena různými příčinami. Poruchami vaječnicků, kdy vaječník nevytvoří či neuvolní zralé vajíčko, vejcovodů, které jsou poškozené, neprůchodné nebo chybí, dělohy (vývojová vada, zánět), endokrinního systému, imunitního systému (tvorba protilátek proti spermiím vajíčku či embryu). Dále to mohou být různé genetické příčiny [39]. Tato práce se zaměřuje hlavně na hormonální příčiny neplodnosti.

7.1.1 Syndrom polycystických ovarií

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je endokrinní a metabolická porucha u žen v reprodukčním věku. Je nejčastějším důvodem neplodnosti žen. Komplexní příčina zahrnuje abnormální inzulinovou signalizaci, zvýšený oxidační stres, nekontrolovatelnou ovariální steroidogenezi, zvýšené hladiny mužských hormonů a také enviromentální a genetické faktory. Je to stav, kdy se vaječníky skládají z vícečetných cyst, malých ovariálních folikulů, nakumulovaných, zastavených v různých stádiích, neschopných dozrát a uvolnit vajíčko. Ovulace je tedy buď nepravidelná nebo žádná. V dnešní době se PCOS rozvíjí i u mladistvých a dospívajících kvůli nevyvážené stravě [40,41].

Hlavní klinické příznaky PCOS jsou hyperandrogenismus, nepravidelná menstruace, chronická anovulace, cysty na vaječnicích, obezita, inzulínová rezistence s hyperinzulinémií. Pacienti s PCOS mají zvýšené riziko diabetu, dyslipidémie, kardiovaskulárních chorob, neplodnosti a dalších zdravotních problémů [42].

Hyperandrogenismus je způsoben vysokou hladinou testosteronu anebo zvýšenou expresí androgenního receptoru. Nadměrná produkce androgenů je především spojena s hyperinzulinémií. Zvýšená hladina inzulínu podobného růstovému faktoru může za nepravidelnost v sekreci GnRH, to má za následek hypersekreci LH, což vede k ovulační dysfunkci a polycystické morfologii vaječníků. Navzdory zvýšenému počtu folikulů u PCOS v porovnání s normálními vaječníky je jejich růst zastaven, a to vede k selhání ovulace [42].

Léčba PCOS

Častým problémem pacientů s PCOS je obezita. Mimo jiné komplikace s ní spojené nadměrný tělesný tuk zhoršuje inzulínovou rezistenci. Inzulín zvyšuje uvolňování LH a ovariálních androgenů a zároveň snižuje hladiny globulinu vázajícího pohlavní hormony. Hubnutí může tedy pomoci zlepšit menstruační funkce, plodnost, normální hormonální funkce, a i výsledky těhotenství [43].

Bez ohledu na požadavky plodnosti by měla změna životního stylu být léčba první volby. U pacientek s PCOS je kritická regulace tělesné hmotnosti. Úprava stravy a cvičení vedoucí k úbytku váhy zlepšuje reprodukční výsledky. Další možností je indukce ovulace pomocí hormonální léčby. A pokud předchozí navrhovaná řešení selžou, je poslední možností asistovaná reprodukce [43].

7.1.2 Endometrióza

Endometrióza je chronické, na estrogenu závislé zánětlivé onemocnění. Postihuje zhruba každou desátou ženu v reprodukčním věku a více než 40 % neplodných pacientek. Onemocnění je charakterizováno přítomností tkáně podobné endometriu mimo děložní dutinu. Buňky endometria se zvýšenou proliferací migrují na neobvyklé místo. Nejčastěji do vaječníků a vejcovodů. Mohou také

ale prorůstat do pánevní stěny, střev a močového měchýře. Příčiny endometriózy nejsou zcela jasné. Předpokládá se, že vzniká během menstruace. Nejčastěji navrhovanými příčinami jsou retrográdní menstruace, při které buňky endometria během menstruace pronikají zpět do břišní dutiny přes vejcovody. Dalšími příčinami mohou být genetická predispozice, imunitní dysfunkce, lymfatické šíření nebo environmentální příčiny. K hlavním příznakům endometriózy patří bolesti v podbřišku a při pohlavním styku, dále bolestivá menstruace a neplodnost [44,45].

Endometrióza zhoršuje kvalitu života pacientů. Může se projevit v hlavních třech typech. Prvním je povrchová endometrióza, při které je malé ložisko obvykle lokalizované v pánvi. Druhým je ovariální endometriom, což je cysta na vaječniku obsahující tekutinu pocházející z opakovaného krvácení endometriotických ložisek v cystě během menses. Třetím je hluboká endometrióza definovaná invazí do pobřišnice více než 5 mm. Onemocnění často není tvořeno pouze jedním typem. Hluboká endometrióza souvisí s vážnějšími příznaky jako jsou těžké bolesti až neplodnost [46].

Léčba endometriózy

Samotnou endometriózu úplně vyléčit nelze. Léčba se zaměřuje na zmírnění příznaků a umožnění dosáhnout takového stavu, že nezasahuje do každodenního života. Cíle léčby jsou ulevit od bolesti, odstranění tkáně endometriózy, zlepšení plodnosti a snížení pravděpodobnosti návratu. V současné době jsou nejčastějšími možnostmi chirurgický zákrok a hormonální léčba. Chirurgickým zákrokem dojde k odstranění ložisek, hormonální léčbou se snaží zabránit jejich růstu či vzniku nových. Princip hormonální léčby je omezení či zastavení produkce estrogenu v těle pacientky. Omezením estrogenu se může zmenšit ložisko endometriózy a také bolest [47].

7.2 Mužská neplodnost

Mužská neplodnost může být způsobena srovnatelnými příčinami jako ženská. Poruchami reprodukčního traktu, endokrinního systému a selháním gonád [38].

Hlavními indikátory mužské neplodnosti jsou snížený počet a kvalita spermií.

K mužské neplodnosti také přispívají nesestouplá varlata, blokace semenných váčků, defekt ve spermatogenezi a neefektivní transport spermií. Neplodnost mohou způsobovat i jiné abnormality jako chromozomové anomálie, poranění či infekce reprodukčního traktu. Mimo jiné na plodnost má vliv i životní styl, váha, věk, strava a cvičení [48].

7.2.1 Hypoandrogenismus a hypogonadismus

Klíčovými hormony pro reprodukční funkce jsou GnRH, FSH a LH [49]. Mužský hypogonadismus je typicky charakterizován nedostatečnou produkcí androgenů a spermií u dospělých jedinců [50].

Hypergonadotropní hypogonadismus, někdy označován také jako primární, je způsoben vrozenými a genetickými příčinami. Defekt je hlavně testikulární a může být vrozený od raného věku plodu či se objevit během vývoje. Může se projevit dysfunkcí celých gonád nebo dysfunkcí specifických buněk (Sertoliho, Leydigových). Primární hypogonadismus může být také získán například při selhání varlat vyvolané chemoterapií [50].

Hypogonadotropní hypogonadismus, někdy nazýván centrální, je charakterizován nedostatečnou sekrecí LH a FSH, která může být způsobena následkem vrozených nebo získaných příčin [49]. Primární defekt je v hypotalamo-hypofyzární ose [50].

Rozdíl v těchto dvou hypogonadismech je znázorněn v tabulce 1.

Stále častěji jsou identifikovány supresivní příčiny získaného hypogonadismu způsobeného třemi hlavními příčinami: zneužívání anabolických steroidů, špatná substituční testosteronová terapie a také užívání nebo zneužívání opiátů [49].

Tabulka 1 – Hormonální profily příčin mužské neplodnosti, převzato a upraveno z [51]

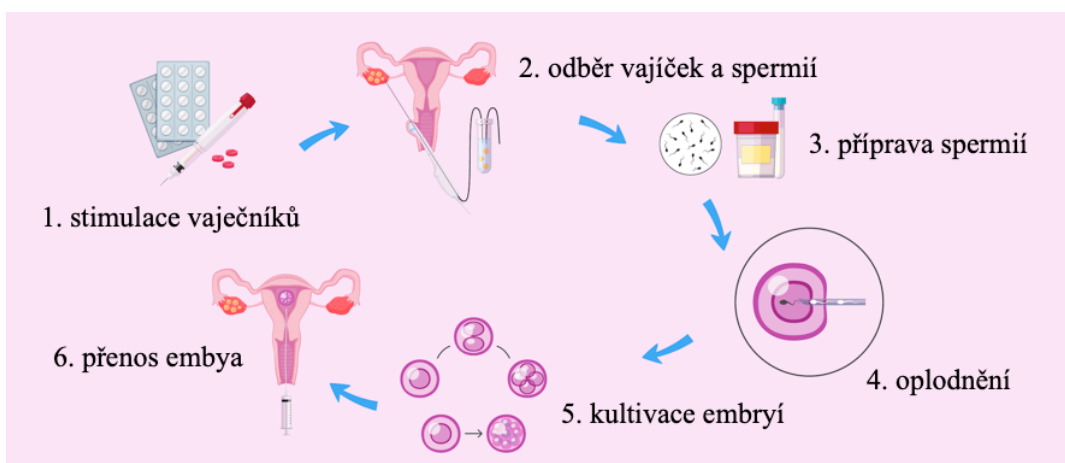
	FSH	LH	testosteron
Hypogonadotropní hypogonadismus	nízký	nízký	nízký
Hypergonadotropní hypogonadismus	vysoký	vysoký	nízký

Léčba hypoandrogenismu

Terapie je založená na hormonální léčbě například selektivními modulátory androgenních receptorů, inhibitorů aromatazy, které potlačují transformaci androgenů na estrogeny nebo podávání androgenů v požadovaném množství [50].

8 UMĚLÉ OPLODNĚNÍ

Umělé oplodnění – *in vitro* fertilizace (IVF) je jedna z možností asistované reprodukce. Je to proces, který je založen na splynutí gamet mimo tělo ženy, embryo se kultivuje ve speciálních přístrojích a pak se přenese do dělohy matky [52]. Schematické znázornění celého procesu je uvedeno na obrázku 10.



Obrázek 10 – Průběh umělého oplodnění, převzato a upraveno z [53]

První narozené dítě pomocí IVF byla Louise Brown v roce 1978. V roce 2010 získal za vývoj této metody Nobelovu cenu britský fyziolog Robert Edwards [54].

Jeden ze základních kroků na začátku léčby IVF je hormonální stimulace vaječnicků. Ženě jsou předepisovány gonadotropiny včetně FSH. Kontrolovaným způsobem tak lze docílit produkce více oocytů. Na konci období jsou oocyty chirurgicky odebrány, oplodněny spermii a několik dní kultivovány v laboratoři. Pak jsou vybrána nejlepší embrya a přenesena zpět do dělohy [52].

Úspěšnost IVF léčby je definována výsledným těhotenstvím. Může být potvrzeno třemi různými způsoby. Pozitivním testem, na přítomnost hCG v séru nebo v moči, provedeným mezi 12.–17. dnem těhotenství. Dále detekce srdečního tepu pomocí ultrazvuku a samotným narozením živého dítěte [52].

8.1 Stimulace vaječnicků

Stimulace vaječnicků se provádí v naprosté většině IVF. Existují dva hlavní protokoly ovariální stimulace. Dlouhý protokol s GnRH analogy a stimulační

protokol s antagonistou GnRH. Další protokol je minimální stimulace [55].

Při dlouhém protokolu se na začátku utlumí funkce vaječnicků, tím dojde k zastavení hypofyzární sekrece LH a FSH. Následně jsou podávány GnRH stimulující vaječnicků až do injekce hCG. Ta se podá tehdy, kdy alespoň tři folikuly dosáhnou velikosti 18 mm [56]. Tento protokol je vhodný pro mladé ženy s dobrou ovariální rezervou. Není vhodný pro ženy s PCOS [55]. Protokol s antagonistou GnRH zahrnuje denní dávkování gonadotropinů. Antagonisty GnRH zahájí blokování endogenního nárůstu LH šestý den po stimulaci vaječnicků. A opět až alespoň tři folikuly dosáhnou velikosti 18 mm se podá injekce hCG [57]. Tento postup je vhodný zejména pro starší ženy, ženy s PCOS nebo pro ty, u kterých byla stimulace dlouhým protokolem neúspěšná [55].

Minimální stimulační protokol využívá klomifen citrát, selektivní modulátor estrogenového receptoru. Indukce ovulace se sníží na minimum a lze zároveň kontrolovat nárůst LH. Tento typ stimulace je šetrnější a dostatečně účinný [58].

8.2 Odběr gamet

Zralá vajíčka jsou odebrána mezi 34–36 hodinami po podání hCG (stimulace ovulace). Odběr se provádí v celkové narkóze pomocí jehly zavedené pochvou do vaječnicků. Vaječnicků jsou vizualizovány ultrazvukovou sondou a jehla je správně nasměrována do každého folikulu. Z každého folikulu je odsát oocyt společně s folikulární tekutinou [59].

Mužům jsou obvykle spermie odebrány v den, kdy je ženám odebráno vajíčko. Spermie jsou při přípravě z ejakulátu odseparovány. Metod separace spermií je celá škála. V zásadě lze tyto techniky rozlišit na migrační, filtrační a hustotní gradientovou centrifugaci. U všech migračních technik je základním předpokladem samostatný pohyb spermií, zatímco u centrifugačních a filtračních je separace založena na retenci spermií na fázových rozhraních a přilnavosti k filtračním maticím. Účelem separace je oddělení co nejvíce pohyblivých spermií od těch poškozených či mrtvých, dále oddělení od dalších buněk, bakterií a eliminace toxických a bioaktivních látek. Volba metody závisí na kvalitě ejakulátu [60].

8.3 Oplodnění oocytu

Je více možností, jak oplodnit oocyt. Jedna z nich je inseminace, 12–18hodinová inkubace s padesáti až sto tisíci spermii. Předpokladem je pohyblivost spermií. Pokud je příčinou neplodnosti mužský faktor, je jedna imobilizovaná spermie vpravena pomocí injekční jehly přímo do oocytu. Nemusí tak proniknout přes ZP. Tato metoda se nazývá intracytoplazmatická spermiová injekce (ICSI=intracytoplasmatic sperm injection) [61].

8.4 Přenos embrya

Embrya se přenáší zpět po třech dnech od jejich oplodnění nebo po pěti dnech, ve stádiu blastocysty. Přenosem ve stádiu blastocysty je dosaženo vyššího počtu živě narozených dětí na jeden cyklus s menším počtem embryí. A je tedy nižší riziko vícečetného těhotenství. Nevýhodou však je, že může být k dispozici menší počet embryí pro přenos, protože všechna nemusí do pátého dne v kultuře přežít [62].

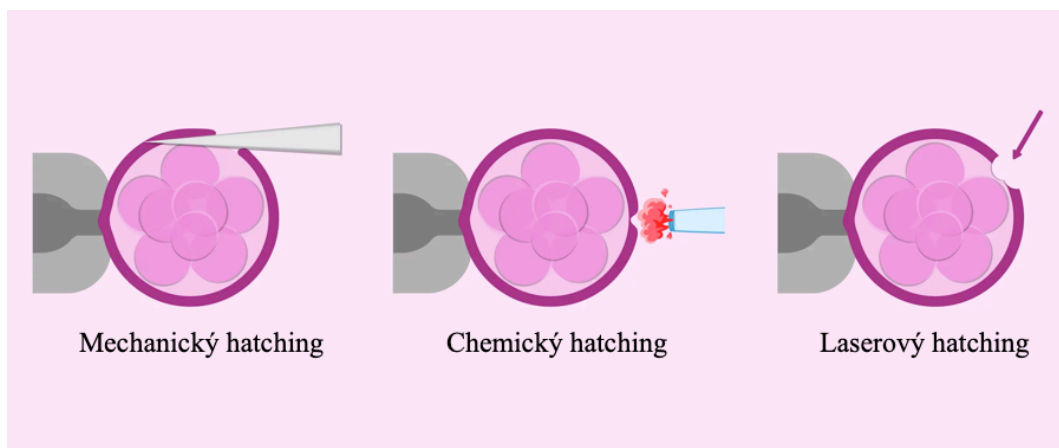
O počtu přenesených embryí rozhoduje léčený pár po poradě s lékařem. V souladu s doporučeními se v drtivé většině přenáší pouze jedno embryo. Při přenosu více embryí roste pravděpodobnost vícečetného těhotenství. [63].

Před přenosem jsou embrya také testována na různé genetické abnormality. Tato metoda se nazývá preimplantační genetický screening nebo také preimplantační genetická diagnostika. Používají se metody molekulární biologie, sekvenování nové generace, microarrays a metody založené na principu PCR. Provádí se většinou třetí den (ve stádiu 6–8 buněk). Testovány jsou na aneuploidie, jednogenové defekty i strukturální přestavby chromozomů [64-67].

Limitujícím faktorem úspěchu přenosu embryí je rychlost implantace do děložní sliznice. Ta závisí na vlastnostech embrya, jeho vylíhnutí a vnímavosti dělohy. Pro zlepšení rychlosti implantace, a tedy zvýšení schopnosti vylíhnutí embrya ze zona pellucida se v některých případech používá asistovaný hatching [68].

Asistovaný hatching je postup asistované reprodukce, při kterém se vytvoří malý otvor do zona pellucida, čímž se usnadní vylíhnutí embrya. ZP může být narušena mechanicky (např. jehlou), chemicky či bezkontaktně laserovým systémem [69],

viz obrázek 11.



Obrázek 11 – Asistovaný hatching, převzato a upraveno z [70]

Nejvíce používaný je laserový hatching, je nejšetrnější a účinný. Provádí se nejčastěji při použití kryokonzervovaných embryí. Proces zmrazování, rozmrazování a následná kultivace může způsobit ztvrdnutí ZP, stejně tak i vyšší věk pacientky [68].

Úspěšnost otěhotnění po cyklu IVF závisí především na věku ženy. V tabulce 2 jsou znázorněná data úspěšnosti cyklů ze všech 48 registrovaných center v České republice z roku 2020.

Tabulka 2 – Věk spojený s pravděpodobností otěhotnět pomocí asistované reprodukce, převzato a upraveno z [71]

Věk žen	Klinická gravidita	Porody
do 35 let	27,9 %	18,8 %
35–39 let	19,9 %	12,6 %
nad 40 let	7,6 %	3,1 %

K vytvoření relativních statistik o průběhu cyklů pak Ročenka NRAR využívá pouze cykly plauzibilní, tedy takové, kde není rozpor mezi cílem cyklu a jeho skutečným průběhem v počtu darovaných a přijatých oocytů. V datech jsou tedy zahrnuty cykly s cílem IVF bez cyklů s přijatými, zmrazenými, darovanými a rozmraženými oocyty [71].

Pro srovnání, pravděpodobnost otěhotnění zdravé ženy do 35 let

při nechráněném pohlavním styku je 16 % [71].

V České republice může podstoupit asistovanou reprodukci neplodný heterosexuální pár starší osmnácti let. Maximální věk ženy je 49 let [71].

ZÁVĚR

Cílem práce je poskytnout ucelený přehled o fyziologii reprodukce a s ní souvisejících procesech. Práce je hlavně zaměřena na problematiku lidské reprodukce úzce související s hormonálním řízením. V úvodních kapitolách byly stručně popsány reprodukční systémy muže a ženy, další kapitoly byly věnovány hormonálnímu řízení, vývoji pohlavních buněk a jejich vzájemné provázanosti s ovariálním a menstruačním cyklem u žen.

Ovariální cyklus je soubor dějů probíhající ve vaječníku od zahájení menstruace až po zánik žlutého tělíska. Je závislý na hladině pohlavních hormonů. Menstruačním cyklem jsou nazývány cyklické změny děložní sliznice. Tyto změny jsou přímo závislé na hladině pohlavních hormonů, a tedy i na ovariálním cyklu. Správného fungování těchto dvou na sobě závislých cyklech je potřebné pro reprodukci. Další část byla zaměřena na průběh přirozeného oplodnění a na předcházející kroky k němu potřebné. V závěrečné části byly stručně nastíněny příčiny hormonální neplodnosti a jejich případné léčby.

Velmi častými hormonálními poruchami plodnosti u žen v reprodukčním věku jsou endometrióza a syndrom polycystických ovarií. Pro endometriózu je typická přítomnost buněk děložní sliznice mimo dělohu. Nejčastějším důvodem neplodnosti žen je PCOS, stav, při kterém se vaječníky skládají z vícečetných cyst, malých ovariálních folikulů neschopných dozrát a uvolnit vajíčko.

Hlavním ukazatelem mužské neplodnosti je snížený počet spermií a jejich kvalita. Její příčiny jsou lépe prostudovány díky neinvazivní dostupnosti spermií. Hormonální poruchy u mužů mohou být způsobené nízkými hladinami klíčových reprodukčních hormonů, v případě hypogonadotropního hypogonadismu, kdy je defekt v hypotalamo-hypofyzární ose. Druhou příčinou jsou vysoké hladiny FSH a LH (hypergonadotropní hypogonadismus), defekt je však testikulární a hladina testosteronu je nízká. Poslední kapitola obsahuje přehledné přiblížení, jak probíhá umělé oplodnění.

V rámci vypracovávání této práce jsem získala povědomí o různých faktorech ovlivňujících reprodukční zdraví. Mezi tyto faktory patří genetické predispozice,

hormonální poruchy, infekční choroby, stres, životní styl a další. Zvýšení povědomí o těchto faktorech může lidem pomoci udržet si své reprodukční zdraví a plánovat vlastní rodinu. Samotná fertilizace je děj velmi složitý, vyžaduje mnoho kroků a opravdu přesné načasování i když to na první pohled nemusí být vždy jasné.

Studium fyziologie je důležité nejen pro medicínu a biologii, ale také pro společnost jako celek. Poznatky ze studia fyziologie lidské reprodukce slouží k vývoji a zlepšení asistované reprodukce.

Porozumění této problematice může být základem pro další studium příčin neplodnosti či pro uplatnění v klinické embryologii.

POUŽITÁ LITERATURA

1. DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.
2. KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3068-4.
3. DARZON, Alberto, Takuya NISHIGAKI, Carmen BELTRAN a Claudia L. TREVIÑO. Calcium Channels in the Development, Maturation, and Function of Spermatozoa. *Physiological Reviews* [online]. 2011, 91(4), 1305-1355 [cit. 2023-03-23]. ISSN 0031-9333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00028.2010.
4. ORTA YILMAZ, Banu a Yasemin AYDIN. Disruption of Leydig cell steroidogenic function by sodium arsenite and/or sodium fluoride. *Theriogenology* [online]. 2022, 193, 146-156 [cit. 2023-02-08]. ISSN 0093691X. Dostupné z: doi:10.1016/j.theriogenology.2022.09.019.
5. PIKOVIT, Pikovit. Pituitary and ovarian hormones. In: Shutterstock [online]. [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: <https://www.shutterstock.com/cs/image-vector/pituitary-ovarian-hormones-part-female-reproductive-2086792435&subId1=2086792435>.
6. LIU, Kui, Singareddy RAJAREDDY, Lian LIU, Krishna JAGARLAMUDI, Karin BOMAN, Gunnar SELSTAM a Pradeep REDDY. Control of mammalian oocyte growth and early follicular development by the oocyte PI3 kinase pathway: New roles for an old timer. *Developmental Biology* [online]. 2006, 299(1), 1-11 [cit. 2023-02-08]. ISSN 00121606. Dostupné z: doi:10.1016/j.ydbio.2006.07.038.
7. HAYASHI, Katsuhiko a Takashi YOSHINO. Reconstitution of reproductive organ system that produces functional oocytes. *Current Opinion in Genetics & Development* [online]. 2022, 77 [cit. 2023-02-08]. ISSN 0959437X. Dostupné z: doi:10.1016/j.gde.2022.101982.
8. WASSARMAN, Paul M. Zona Pellucida Glycoproteins. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2008, 283(36), 24285-24289 [cit. 2023-02-08]. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.R800027200.

9. TRÁVNÍK, Pavel. *Klinická fyziologie lidské reprodukce*. Praha: Grada Publishing, 2022. ISBN 978-80-271-1275-3.
10. MURRAY, Robert K. *Harperova biochemie*. 23. vyd., 4. české vyd. Jinočany: H & H, 2002. A Lange medical book. ISBN 80-7319-013-3.
11. UMEMORI, Yoshifumi, Ryosei MURAI, Koichi ASANUMA, Yusuke TAKAHASHI, Yoshika KUNO, Tsuyoshi SAITO a Satoshi TAKAHASHI. Luteinizing hormone (LH) formed a complex with an immunoglobulin G caused abnormally high levels of LH: A case report. *Clinical Biochemistry* [online]. 2021, 93, 33-35 [cit. 2023-02-09]. ISSN 00099120. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinbiochem.2021.03.010.
12. MCHENRY, Jenna, Nicole CARRIER, Elaine HULL a Mohamed KABBAJ. Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. *Frontiers in Neuroendocrinology* [online]. 2014, 35(1), 42-57 [cit. 2023-02-09]. ISSN 00913022. Dostupné z: doi:10.1016/j.yfrne.2013.09.001.
13. NAAMNEH ELZENATY, Rawda, Therina DU TOIT a Christa E. FLÜCK. Basics of androgen synthesis and action. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2022, 36(4) [cit. 2023-02-08]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2022.101665.
14. MAHBOOBIFARD, Fatemeh, Mohammad H. POURGHOLAMI, Masoumeh JORJANI, Leila DARGAHI, Mina AMIRI, Somaye SADEGHI a Fahimeh Ramezani TEHRANI. Estrogen as a key regulator of energy homeostasis and metabolic health. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [online]. 2022, 156 [cit. 2023-02-08]. ISSN 07533322. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopha.2022.113808.
15. PRIOR, Jerilynn C. Women's reproductive system as balanced estradiol and progesterone actions—A revolutionary, paradigm-shifting concept in women's health. *Drug Discovery Today: Disease Models* [online]. 2020, 32, 31-40 [cit. 2023-02-09]. ISSN 17406757. Dostupné z: doi:10.1016/j.ddmod.2020.11.005.
16. CLARKE, Christine L. a Robert L. SUTHERLAND. Progestin Regulation of Cellular Proliferation*. *Endocrine Reviews* [online]. 1990, 11(2), 266-301 [cit. 2023-02-09]. ISSN 0163-769X. Dostupné z: doi:10.1210/edrv-11-2-266.

17. ZHANG, Shiqiang, Wanyu TAO a Jing-Dong J. HAN. 3D chromatin structure changes during spermatogenesis and oogenesis. *Computational and Structural Biotechnology Journal* [online]. 2022, 20, 2434-2441 [cit. 2023-02-09]. ISSN 20010370. Dostupné z: doi:10.1016/j.csbj.2022.05.032.
18. FORAN, Daniel, Runzhi CHEN, Channa N. JAYASENA, Suks MINHAS a Tharu THARAKAN. The use of hormone stimulation in male infertility. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. 2023, 68 [cit. 2023-02-09]. ISSN 14714892. Dostupné z: doi:10.1016/j.coph.2022.102333.
19. CHAN, Chii Jou a Tsuyoshi HIRASHIMA. Tissue hydraulics in reproduction. *Seminars in Cell & Developmental Biology* [online]. 2022, 131, 124-133 [cit. 2023-02-09]. ISSN 10849521. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcd.2022.05.008.
20. O'DONNELL, Liza, Lee B. SMITH a Diane REBOURCET. Sperm-specific proteins: new implications for diagnostic development and cancer immunotherapy. *Current Opinion in Cell Biology* [online]. 2022, 77 [cit. 2023-02-09]. ISSN 09550674. Dostupné z: doi:10.1016/j.ceb.2022.102104.
21. VODIČKOVÁ, Věra. Gametogeneze. In: WikiSkripta [online]. WikiSkripta, 2010 [cit. 2023-03-30]. Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Gametogeneze>.
22. FISCHER-HOLZHAUSEN, Sophie a Susanna RÖBLITZ. Hormonal regulation of ovarian follicle growth in humans: Model-based exploration of cycle variability and parameter sensitivities. *Journal of Theoretical Biology* [online]. 2022, 547 [cit. 2023-02-08]. ISSN 00225193. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtbi.2022.111150s.
23. SÁNCHEZ, Flor a Johan SMITZ. Molecular control of oogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [online]. 2012, 1822(12), 1896-1912 [cit. 2023-02-09]. ISSN 09254439. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbadis.2012.05.013.
24. BERNAL, Antonio a Daniela PAOLIERI. The influence of estradiol and progesterone on neurocognition during three phases of the menstrual cycle: Modulating factors. *Behavioural Brain Research* [online]. 2022, 417 [cit. 2023-02-09]. ISSN 01664328. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbr.2021.113593.

25. CHUMDURI, Cindrilla a Margherita Y. TURCO. Organoids of the female reproductive tract. *Journal of Molecular Medicine* [online]. 2021, 99(4), 531-553 [cit. 2023-03-16]. ISSN 0946-2716. Dostupné z: doi:10.1007/s00109-020-02028-0.
26. SHEA, Amanda A. a Virginia J. VITZTHUM. The extent and causes of natural variation in menstrual cycles: Integrating empirically-based models of ovarian cycling into research on women's health. *Drug Discovery Today: Disease Models* [online]. 2020, 32, 41-49 [cit. 2023-02-09]. ISSN 17406757. Dostupné z: doi:10.1016/j.ddmod.2020.11.002.
27. FISCHER-HOLZHAUSEN, Sophie a Susanna RÖBLITZ. Mathematical modelling of follicular growth and ovarian stimulation. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* [online]. 2022, 26 [cit. 2023-02-09]. ISSN 24519650. Dostupné z: doi:10.1016/j.coemr.2022.100385.
28. HAMPSON, Elizabeth. A brief guide to the menstrual cycle and oral contraceptive use for researchers in behavioral endocrinology. *Hormones and Behavior* [online]. 2020, 119 [cit. 2023-02-09]. ISSN 0018506X. Dostupné z: doi:10.1016/j.yhbeh.2019.104655.
29. BENADIVA, Claudio a Lawrence ENGMANN. Luteal phase support after gonadotropin-releasing hormone agonist triggering: does it still matter?. *Fertility and Sterility* [online]. 2018, 109(5), 763-767 [cit. 2023-02-09]. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2018.02.003.
30. DEVOTO, Luigi, Paulina KOHEN, Alex MUÑOZ a Jerome F STRAUSS. Human corpus luteum physiology and the luteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. 2009, 18, S19-S24 [cit. 2023-02-08]. ISSN 14726483. Dostupné z: doi:10.1016/S1472-6483(10)60444-0.
31. ITRIYEVA, Khalida. The normal menstrual cycle. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* [online]. 2022, 52(5) [cit. 2023-02-08]. ISSN 15385442. Dostupné z: doi:10.1016/j.cppeds.2022.101183The significance and evolution of menstruation.
32. GEORGADAKI, Katerina, Nikolas KHOURY, Demetrios A. SPANDIDOS a

- Vasilis ZOUMPOURLIS. The molecular basis of fertilization (Review). *International Journal of Molecular Medicine* [online]. 2016, 38(4), 979-986 [cit. 2023-02-09]. ISSN 1107-3756. Dostupné z: doi:10.3892/ijmm.2016.2723.
33. KOWALCZYK, Alicja, Marcjanna WRZECIŃSKA, Ewa CZERNIAWSKA-PIĄTKOWSKA a Robert KUPCZYŃSKI. Exosomes – Spectacular role in reproduction. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [online]. 2022, 148 [cit. 2023-02-08]. ISSN 07533322. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopha.2022.112752.
34. VICKRAM, Sundaram, Karunakaran ROHINI, Krishnan ANBARASU, Nibedita DEY, Palanivelu JEYANTHI, Sundaram THANIGAIVEL, Praveen Kumar ISSAC a Jesu AROCKIARAJ. Semenogelin, a coagulum macromolecule monitoring factor involved in the first step of fertilization: A prospective review. *International Journal of Biological Macromolecules* [online]. 2022, 209, 951-962 [cit. 2023-02-09]. ISSN 01418130. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.04.079.
35. SADLER, Thomas W. *Langmanova lékařská embryologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2640-3.
36. BARO GRAF, Carolina, Carla RITAGLIATI, Cintia STIVAL, Guillermina M. LUQUE, Iñaki GENTILE, Mariano G. BUFFONE a Dario KRAPP. Everything you ever wanted to know about PKA regulation and its involvement in mammalian sperm capacitation. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2020, 518 [cit. 2023-02-09]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2020.110992.
37. BOWKER, Z., S. GOLDSTEIN a Haim BREITBART. Protein acetylation protects sperm from spontaneous acrosome reaction. *Theriogenology* [online]. 2022, 191, 231-238 [cit. 2023-02-09]. ISSN 0093691X. Dostupné z: doi:10.1016/j.theriogenology.2022.08.005.
38. CZUKIEWSKA, Sylwia M. a Susana M. CHUVA DE SOUSA LOPES. Fetal germ cell development in humans, a link with infertility. *Seminars in Cell & Developmental Biology* [online]. 2022, 131, 58-65 [cit. 2023-02-08]. ISSN 10849521. Dostupné z: doi:10.1016/j.semedb.2022.03.035.
39. VANDER BORGHT, Mélodie a Christine WYNS. Fertility and infertility:

- Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry* [online]. 2018, 62, 2-10 [cit. 2023-03-30]. ISSN 00099120. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
40. THROWBA, Harinee, Lakshmi UNNIKRISHNAN, Meghna PANGATH, et al. The epigenetic correlation among ovarian cancer, endometriosis and PCOS: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. 2022, 180 [cit. 2023-03-16]. ISSN 10408428. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103852.
41. AGGARWAL, Shivani a Kavita PANDEY. Early identification of PCOS with commonly known diseases: Obesity, diabetes, high blood pressure and heart disease using machine learning techniques. *Expert Systems with Applications* [online]. 2023, 217 [cit. 2023-03-16]. ISSN 09574174. Dostupné z: doi:10.1016/j.eswa.2023.119532.
42. ELMONIER, Asmaa A., Noha A. EL-BOGHDADY, Sally A. FAHIM, Dina SABRY, Khaled A. ELSETOHY a Amira A. SHAHEEN. LncRNA NEAT1 and MALAT1 are involved in polycystic ovary syndrome pathogenesis by functioning as competing endogenous RNAs to control the expression of PCOS-related target genes. *Non-coding RNA Research* [online]. 2023, 8(2), 263-271 [cit. 2023-03-23]. ISSN 24680540. Dostupné z: doi:10.1016/j.ncrna.2023.02.008.
43. LI, Meng, Xiangyan RUAN a Alfred O. MUECK. Management strategy of infertility in polycystic ovary syndrome. *Global Health Journal* [online]. 2022, 6(2), 70-74 [cit. 2023-03-30]. ISSN 24146447. Dostupné z: doi:10.1016/j.glohj.2022.03.002.
44. KRÁLÍČKOVÁ, Milena, Antonio Simone LAGANÀ, Fabio GHEZZI a Vaclav VETVICKA. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know?. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2020, 301(1), 1-10 [cit. 2023-03-16]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-019-05358-8.
45. KRÁLÍČKOVÁ, Milena, Vaclav VETVICKA, Luděk FIALA, Antonio Simone LAGANÀ a Simone GARZON. The Search for Biomarkers in

- Endometriosis: a Long and Windy Road. *Reproductive Sciences* [online]. 2022, 29(6), 1667-1673 [cit. 2023-03-16]. ISSN 1933-7191. Dostupné z: doi:10.1007/s43032-021-00668-2.
46. ANDRES, Marina Paula, Giuliano Moysés BORRELLI a Mauricio Simões ABRÃO. Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved?. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2018, 51, 111-118 [cit. 2023-03-16]. ISSN 15216934. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.06.003.
47. VANNUCCINI, Silvia, Sara CLEMENZA, Margherita ROSSI a Felice PETRAGLIA. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [online]. 2022, 23(3), 333-355 [cit. 2023-04-13]. ISSN 1389-9155. Dostupné z: doi:10.1007/s11154-021-09666-w.
48. ROTIMI, Damilare Emmanuel, Tobiloba Christiana ELEBIYO a Oluwafemi Adeleke OJO. Therapeutic potential of rutin in male infertility: A mini review. *Journal of Integrative Medicine* [online]. 2023 [cit. 2023-03-30]. ISSN 20954964. Dostupné z: doi:10.1016/j.joim.2023.01.004.
49. TOURNAYE, Herman, Csilla KRAUSZ a Robert D OATES. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [online]. 2017, 5(7), 544-553 [cit. 2023-04-13]. ISSN 22138587. Dostupné z: doi:10.1016/S2213-8587(16)30040-7.
50. REY, Rodolfo A. a Romina P. GRINSPON. Androgen Treatment in Adolescent Males With Hypogonadism. *American Journal of Men's Health* [online]. 2020, 14(3) [cit. 2023-04-13]. ISSN 1557-9883. Dostupné z: doi:10.1177/1557988320922443.
51. CONCEPCIÓN-ZAVALETA, Marcio, José Luis PAZ IBARRA, Anthony RAMOS-YATACO, Julia CORONADO-ARROYO, Luis CONCEPCIÓN-URTEAGA, Pela J. ROSEBOOM a Carlos A. WILLIAMS. Assessment of hormonal status in male infertility. An update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [online]. 2022, 16(3) [cit. 2023-04-13]. ISSN 18714021. Dostupné z: doi:10.1016/j.dsx.2022.102447.

52. YIĞIT, Pakize, Abdulbari BENER a Seda KARABULUT. Comparison of machine learning classification techniques to predict implantation success in an IVF treatment cycle. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. 2022, 45(5), 923-934 [cit. 2023-04-13]. ISSN 14726483. Dostupné z: doi:10.1016/j.rbmo.2022.06.022.
53. INVITRA, inviTRA. Invitro fertilization process. In: *InviTRA* [online]. 2022 [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: <https://www.invitra.com/en/assisted-reproduction/general-proces-invitro-fertilization/>.
54. RAO, Kamini. Nobel prize for scientist Professor Robert G Edwards. *Journal of Human Reproductive Sciences* [online]. 2010, 3(3) [cit. 2023-05-02]. ISSN 0974-1208. Dostupné z: doi:10.4103/0974-1208.74151.
55. Techniky léčby IVF. *Reprofit* [online]. Česká republika: Reprofit [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: <https://www.reprofit.cz/lecba-ivf/metody-lecby-ivf/>.
56. HAN, Bing, Tingting LIANG, Wen ZHANG, Caihong MA a Jie QIAO. The effect of adenomyosis types on clinical outcomes of IVF embryo transfer after ultra-long GnRH agonist protocol. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. 2023, 46(2), 346-351 [cit. 2023-05-04]. ISSN 14726483. Dostupné z: doi:10.1016/j.rbmo.2022.09.021.
57. KAO, Tzu-Ching, Yun-Chiao HSIEH, Ih-Jane YANG, Ming-Yih WU, Mei-Jou CHEN, Jehn-Hsiahn YANG a Shee-Uan CHEN. Progesterin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol in poor responders: Risk of premature LH surge and outcome of oocyte retrieval. *Journal of the Formosan Medical Association* [online]. 2023, 122(1), 29-35 [cit. 2023-05-04]. ISSN 09296646. Dostupné z: doi:10.1016/j.jfma.2022.08.023.
58. ZHANG, John J., Zaher MERHI, Mingxue YANG, Daniel BODRI, Alejandro CHAVEZ-BADIOLA, Sjoerd REPPING a Madelon VAN WELY. Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2016, 214(1), 96.e1-96.e8 [cit. 2023-05-03]. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2015.08.009.
59. MAGATON, Isotta M., Anja HELMER, Markus EISENHUT, Marie ROUMET, Petra STUTE a Michael VON WOLFF. Oocyte maturity, oocyte

- fertilization and cleavage-stage embryo morphology are better in natural compared with high-dose gonadotrophin stimulated IVF cycles. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. 2023, 46(4), 705-712 [cit. 2023-05-04]. ISSN 14726483. Dostupné z: doi:10.1016/j.rbmo.2022.11.008.
60. HENKEL, Ralf R a Wolf-Bernhard SCHILL. Sperm preparation for ART. *Reproductive Biology and Endocrinology* [online]. 2003, 1(1), 22 [cit. 2023-05-03]. ISSN 14777827. Dostupné z: doi:10.1186/1477-7827-1-108.
 61. CHOE, Jennifer a Anthony L. SHANKS. In Vitro Fertilization. *National Library of Medicine* [online]. StatPearls, 2022 [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562266/>.
 62. GLUJOVSKY, Demián, Andrea Marta QUINTEIRO RETAMAR, Cristian Roberto ALVAREZ SEDO, Agustín CIAPPONI, Simone CORNELISSE a Deborah BLAKE. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022, 2022(6) [cit. 2023-05-02]. ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD002118.pub6.
 63. IVF léčba, Transfer embrya. *Repromeda* [online]. Česká republika: repromeda, 2023 [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: <https://www.repromeda.cz/ivf/#ivf-lecba-7>.
 64. ZUCKERMAN, Shachar, Sigal GOOLDIN, David A. ZEEVI a Gheona ALTARESCU. The decision-making process, experience, and perceptions of preimplantation genetic testing (PGT) users. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2020, 37(8), 1903-1912 [cit. 2023-05-03]. ISSN 1058-0468. Dostupné z: doi:10.1007/s10815-020-01840-4.
 65. CHEN, Dongjia, Xiaoting SHEN, Changsheng WU, Yan XU, Chenhui DING, Guirong ZHANG, Yanwen XU a Canquan ZHOU. Eleven healthy live births: a result of simultaneous preimplantation genetic testing of α - and β -double thalassemia and aneuploidy screening. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2020, 37(3), 549-557 [cit. 2023-05-03]. ISSN 1058-0468. Dostupné z: doi:10.1007/s10815-020-01732-7.
 66. BACKENROTH, Daniel, Fouad ZAHDEH, Yehuda KLING, et al. Haploseek:

- a 24-hour all-in-one method for preimplantation genetic diagnosis (PGD) of monogenic disease and aneuploidy. *Genetics in Medicine* [online]. 2019, 21(6), 1390-1399 [cit. 2023-05-03]. ISSN 10983600. Dostupné z: doi:10.1038/s41436-018-0351-7.
67. SHI, Dayuan, Jiawei XU, Wenbin NIU, et al. Live births following preimplantation genetic testing for dynamic mutation diseases by karyomapping: a report of three cases. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2020, 37(3), 539-548 [cit. 2023-05-03]. ISSN 1058-0468. Dostupné z: doi:10.1007/s10815-020-01718-5.
68. ELNAHAS, Tamer, Nevin TAWAB, Osama AZMY, et al. Prospective randomized trial on the use of laser assisted hatching for transfer of frozen/thawed embryos in human Intracytoplasmic Sperm injection. *Middle East Fertility Society Journal* [online]. 2017, 22(4), 309-312 [cit. 2023-05-03]. ISSN 11105690. Dostupné z: doi:10.1016/j.mefs.2017.05.006.
69. ALTERI, Alessandra, Paola VIGANÒ, Ahmad Abu MAIZAR, Luca JOVINE, Elisa GIACOMINI a Patrizia RUBINO. Revisiting embryo assisted hatching approaches: a systematic review of the current protocols. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2018, 35(3), 367-391 [cit. 2023-05-03]. ISSN 1058-0468. Dostupné z: doi:10.1007/s10815-018-1118-4.
70. INVITRA, inviTRA. Assisted Hatching Techniques. In: *InviTRA* [online]. 2020 [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: <https://www.invitra.com/en/wp-content/uploads/2020/04/assisted-hatching-forms.png>.
71. Asistovaná reprodukce v České republice 2020. 2022. Palackého nám. 4, Praha 2, 128 01: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním registrem reprodukčního zdraví - Asistované reprodukce, 2022. ISBN 978-80-7472-196-0. ISSN 2571-2268.