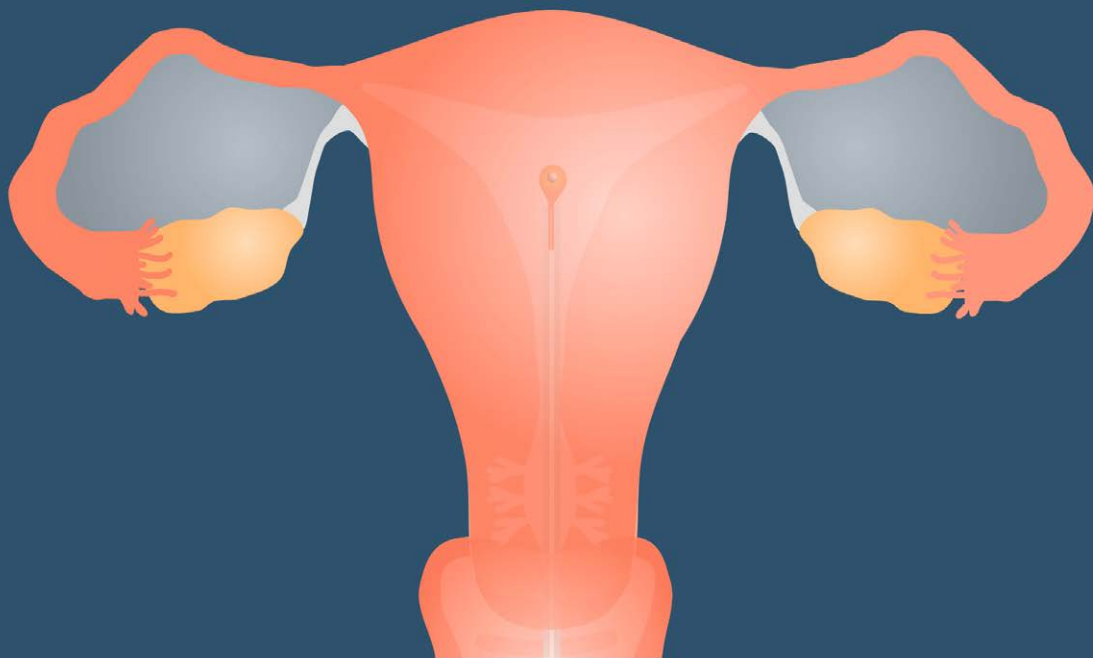


Kateřina Veselá, Pavel Trávník a kolektiv

Reprodukční medicína



re p r o m e d a

Repromeda

Reprodukční klinika
a genetická laboratoř

Vlastní špičková genetická laboratoř

Pokročilá genetická diagnostika
jako součást léčebného plánu.

Moderní embryologie nové generace

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

Více než 25 let zkušeností

Tradice, stabilita a odbornost podložená
tisícičkami šťastných příběhů.

Mezinárodní přesah i aktivní výzkum

Podílíme se na výzkumu, publikacích
i mezinárodní odborné spolupráci.



To je budoucnost
reprodukční medicíny.

www.repromeda.cz





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

Beckman Coulter Česká republika s.r.o.

Besins Healthcare Czechia s.r.o.

CooperSurgical, Inc.

INVIDO LAB s.r.o.

Merck spol. s r.o.

Microtech IVF s.r.o.

PentaGen s.r.o.

REFROMEDA, s.r.o.

Kateřina Veselá, Pavel Trávník a kolektiv

Reprodukční medicína

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

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

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

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

Editoři:

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D.

REFROMEDA s. r. o., Brno

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

REFROMEDA s. r. o., Brno

Kolektiv autorů:

PhDr. Jana Březinová

prof. MUDr. Pavel Calda, CSc.

MUDr. Karin Černá

Mgr. Anna De Bayas Sanchez

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

doc. MUDr. Jiří Hanáček, Ph.D.

Mgr. Miroslav Horňák, Ph.D.

MUDr. Lenka Hromadová

RNDr. Renata Hüttelová, Ph.D., MBA

MUDr. Monika Koudová, MBA

Mgr. David Kubíček, Ph.D., MBA

MUDr. Richard Lachčina

MUDr. Zdeněk Laštůvka, Ph.D.

MUDr. Nicole Mardešićová, MHA

RNDr. Eva Oráčová, Ph.D.

Mgr. Martin Schimmer

RNDr. Gabriela Tauwinklová

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU,

FECSM, MBA

Recenzenti:

prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

doc. MUDr. Tonko Mardešić, CSc.

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

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

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

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

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

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

© Grada Publishing, a.s., 2026

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 10 584. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Jazyková korektura a redakce Jitka Štěrbová

Sazba a zlom Zdeněk Staňka

Počet stran 772

1. vydání, Praha 2026

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

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

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

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

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

Seznam autorů

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

REFROMEDA s. r. o., Brno

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

REFROMEDA s. r. o., Brno

PhDr. Jana Březinová

Psychologické poradenství pro děti a dospělé, Praha

IVF Cube SE, Praha

prof. MUDr. Pavel Calda, CSc.

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty

Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Karin Černá

EUROPE IVF International s.r.o., Praha

GENNET s. r. o., Praha

Mgr. Anna De Bayas Sanchez

Ústav humanitních studií 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

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

Ústav humanitních studií 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. lékařské fakulty

Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Jiří Hanáček, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika Ústavu pro péči o matku a dítě

a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Mgr. Miroslav Hornák, Ph.D.

REFROMEDA s. r. o., Brno

MUDr. Lenka Hromadová

REFROMEDA s. r. o., Brno

RNDr. Renata Hüttelová, Ph.D., MBA

IVF CUBE SE, Praha

Subkatedra klinické embryologie Institutu postgraduálního vzdělávání
ve zdravotnictví, Praha

MUDr. Monika Koudová, MBA

GENNET s. r. o., Praha

Mgr. David Kubíček, Ph.D., MBA

REFROMEDA s. r. o., Brno

Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Richard Lachčina

Eurofertil CZ a. s., Ostrava

Gynekologicko-porodnická klinika Lékařské fakulty Ostravské univerzity, Ostrava

MUDr. Zdeněk Laštůvka, Ph.D.

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

MUDr. Nicole Mardešicová, MHA

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

RNDr. Eva Oráčová, Ph.D.

REFROMEDA s. r. o., Brno

Mgr. Martin Schimmer

M2A partners, Praha

RNDr. Gabriela Tauwinklová

REFROMEDA s. r. o., Brno

Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

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

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

Obsah

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

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

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

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

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

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

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

Editorial

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

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

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

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

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

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

Kateřina Veselá a Pavel Trávník



InViDo

Spojujeme vědu s laboratorí

Za každým úspěšným příběhem stojí
neviditelná jistota špičkové technologie

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

www.invido.cz

1 Hormony zúčastněné v reprodukci a centrální regulace reprodukčních funkcí

Pavel Trávník

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

1.1 Hormony a transmitery

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

1.1.1 Kisspeptin

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

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

1.1.2 Neurokinin B

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

1.1.3 Leptin

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

1.1.4 Phoenixin

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

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

1.1.5 Rezistin

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

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

1.1.6 Gonadoliberin

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

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

1.1.7 Gonadostatin

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

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

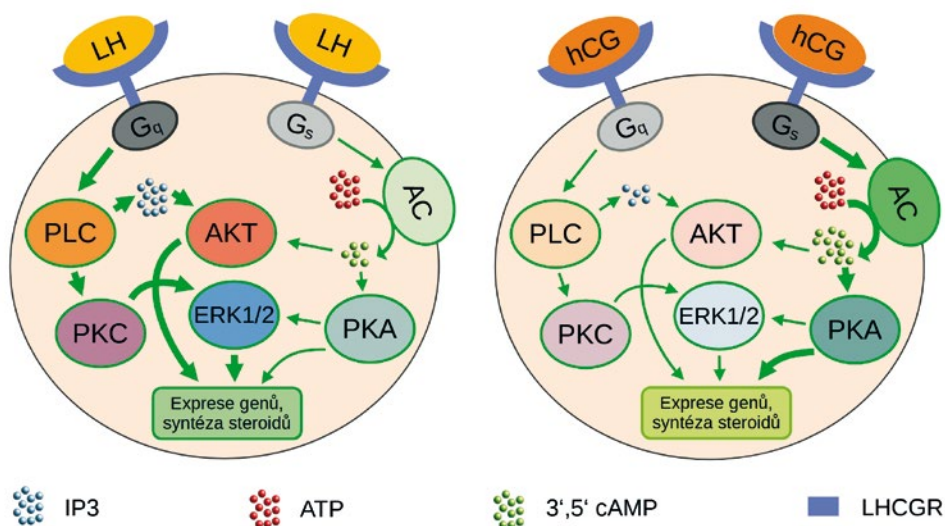
1.1.8 Oxytocin

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

1.1.9 Luteinizační hormon

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

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



Obr. 1.1 Rozdíly v účinku luteinizačního hormonu a choriového gonadotropinu

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

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