

FYZIOLOGIE REPRODUKČNÍHO SYSTÉMU

*Život je dynamická soustava s cílovým chováním, s
autoreprodukcí, charakterizovaná tokem látek, energií a
informací.*

Reprodukce u savců (lidí):

- 1) Sexuální rozmnožování
- 2) Výběr partnerů
- 3) Fertilizace uvnitř těla
- 4) Živorodost (viviparie)
- 5) Vajíčka, resp. embrya – malá, menší počet, pomalý vývoj, výživa přes placentu
- 6) Malý počet potomků, intenzivní rodičovská péče

Délka březosti (dny)

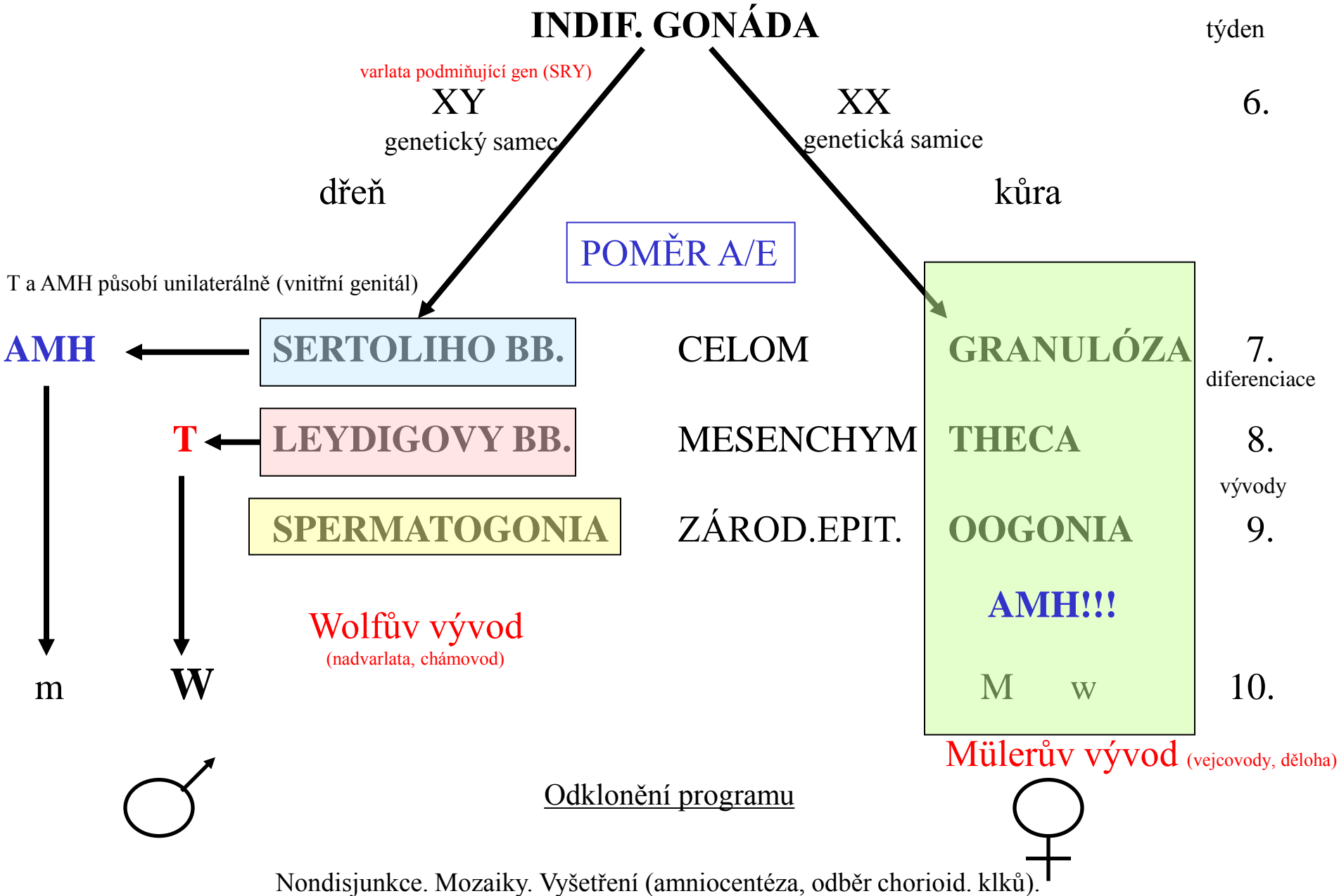
vačice opossum	12–13
myš domácí	20
potkan	23
králík domácí	31
pes domácí	63
kočka domácí	65
lev pustinný	107
prase domácí	114
ovce domácí	149
člověk	260-275
tur domácí	285
plejtvák myšok	360
slon indický	609

Reprodukce u lidí – srovnání pohlaví:

- 1) Jedinci obou pohlaví se rodí fyzicky i sexuálně nezralí
- 2) Produkce pohlavních hormonů u mužů také prenatálně a perinatálně, u žen nikoliv!
- 3) Reprodukční období významně odlišné – puberta, klimakterium
- 4) Charakter hormonálních změn významně odlišný – cyklický vs. necyklický

High investment, low-volume reproduction strategy ☺

POHLAVNÍ DIFERENCIACE



- Meiosou zárodečných buněk vznikají ženské a mužské **GAMETY**
- Oplozením vajíčka spermií buď s X nebo Y sexchromosomem vzniká zygota s **GENETICKÝM POHLAVÍM**
- Genetické pohlaví řídí diferenciaci indiferentní gonády buď na **VAJEČNÍKY** nebo **VARLATA**
- Varlata-určující gen (testis-determining gene, testis-determining factor, sex-determining region Y) je lokalizován na Y chromosomu
- Genetické pohlaví určuje **GONADÁLNÍ POHLAVÍ**, které dále determinuje **FENOTYPOVÉ POHLAVÍ** (plně rozvinuto po nástupu puberty)
- Vývoj pohlavních orgánů je modifikován endokrinními a parakrinními faktory (testosteron, DHT, AMH)

AMH (MIH, MIF, MIS, MRF) – ANTIMÜLERIÁNSKÝ HORMON

1940, TGF- β , receptor s vnitřní tyrozinkinázovou aktivitou

Zdroj: Sertoliho buňky (**5.** prenatální týden) nebo embryonální ovaria (**36.** prenatální týden)

v dospělosti u žen v granulózových buňkách malých foliklů (NE v antrálních - pod vlivem FSH - a atretických foliklech)

Význam u mužů:

- regrese Müllerova vývodu
- marker centrálního hypogonadismu

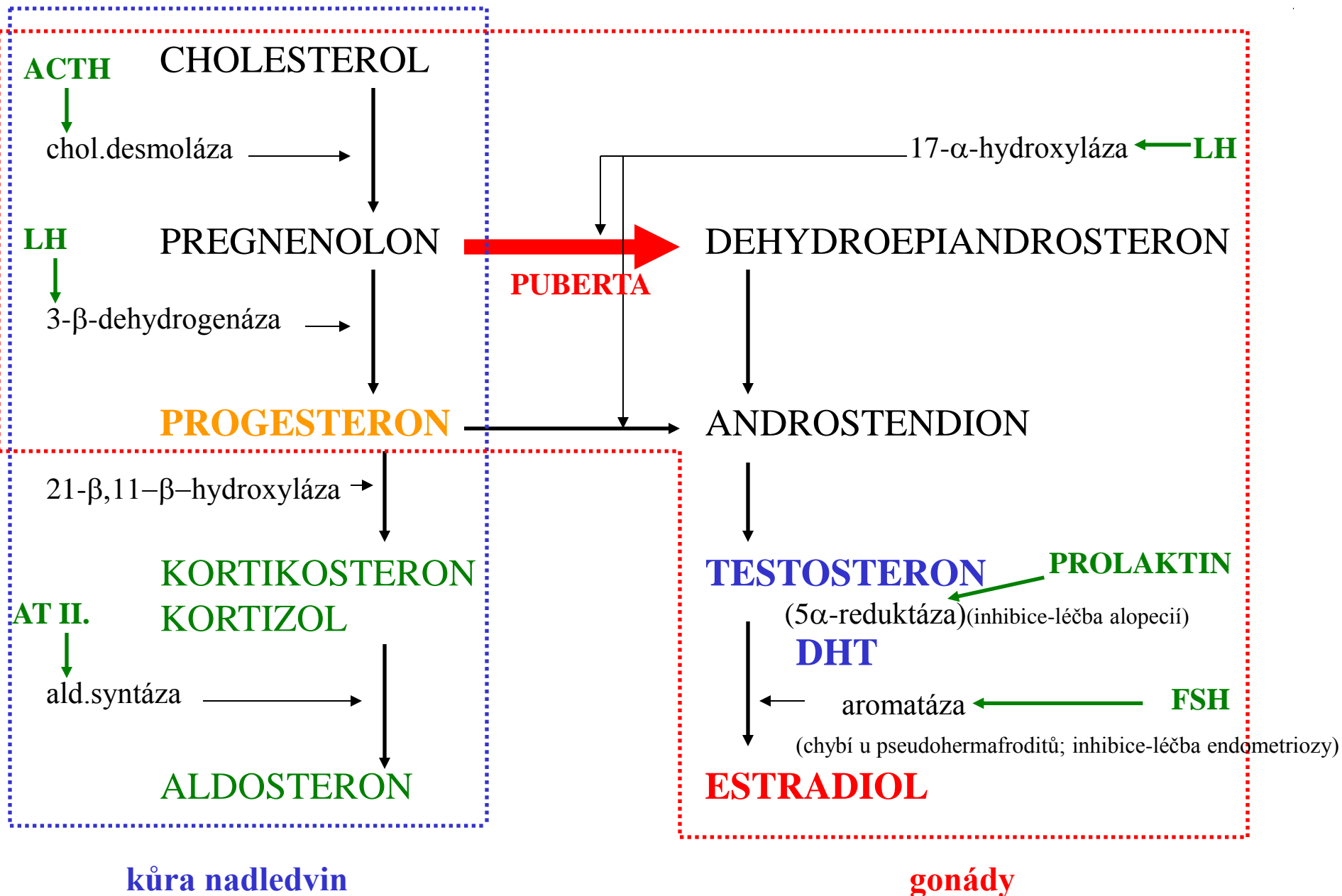
NÁDOROVÝ MARKER

Význam u žen:

- o řád nižší plazmatické koncentrace, až do menopauzy
- posouzení ovariální rezervy (hladina AMH odpovídá poolu preantrálních foliklů)
- marker ztráty ovariálních funkcí (předčasné klimakterium)
- diagnostika syndromu polycystických ovarií

BIOSYNTÉZA STEROIDNÍCH HORMONŮ

Ovlivnění CNS androgeny.



GONADOLIBERIN (GnRH, Gonadotropin-Releasing Hormone)

Charakteristika

- Specifický původ GnRH neuronů mimo CNS
- GnRH-I, GnRH-II, (GnRH-III) – $G_{q/11}$ (PKC, MAPK)
- Významná up a down regulace (steroidní hormony, gonadotropní hormony)
- Down regulace – malnutrice, laktace, sezónní vlivy, stárnutí, kontinuální GnRH
- Upregulace – vliv GnRH na gonadotropy (menstruační cyklus)
- *GNRH1* – hypothalamus; *GNRH2* – jiné oblasti CNS

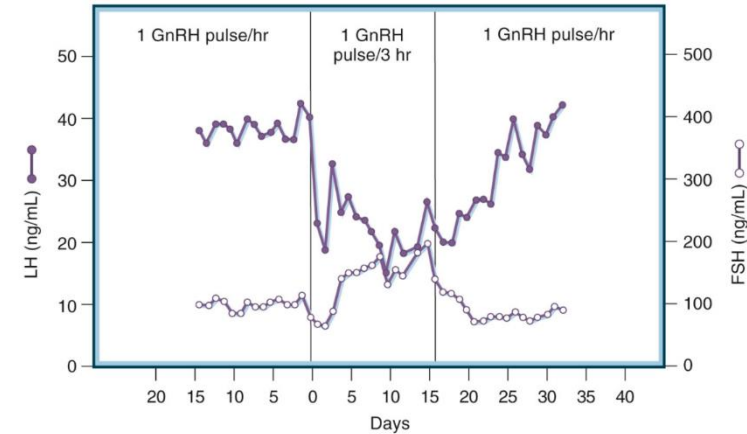
Hypothalamo-hypofyzární osa

- FSH, LH
- Význam frekvence pulzů GnRH (glykosylace)
- Menstruační cyklus, puberta a její nástup

Další funkce a místa tvorby

- CNS – neurotransmitter (preoptická oblast)
- Placenta
- Gonády
- Nádorová tkáň (prostata, endometrium)

} Neznámá funkce

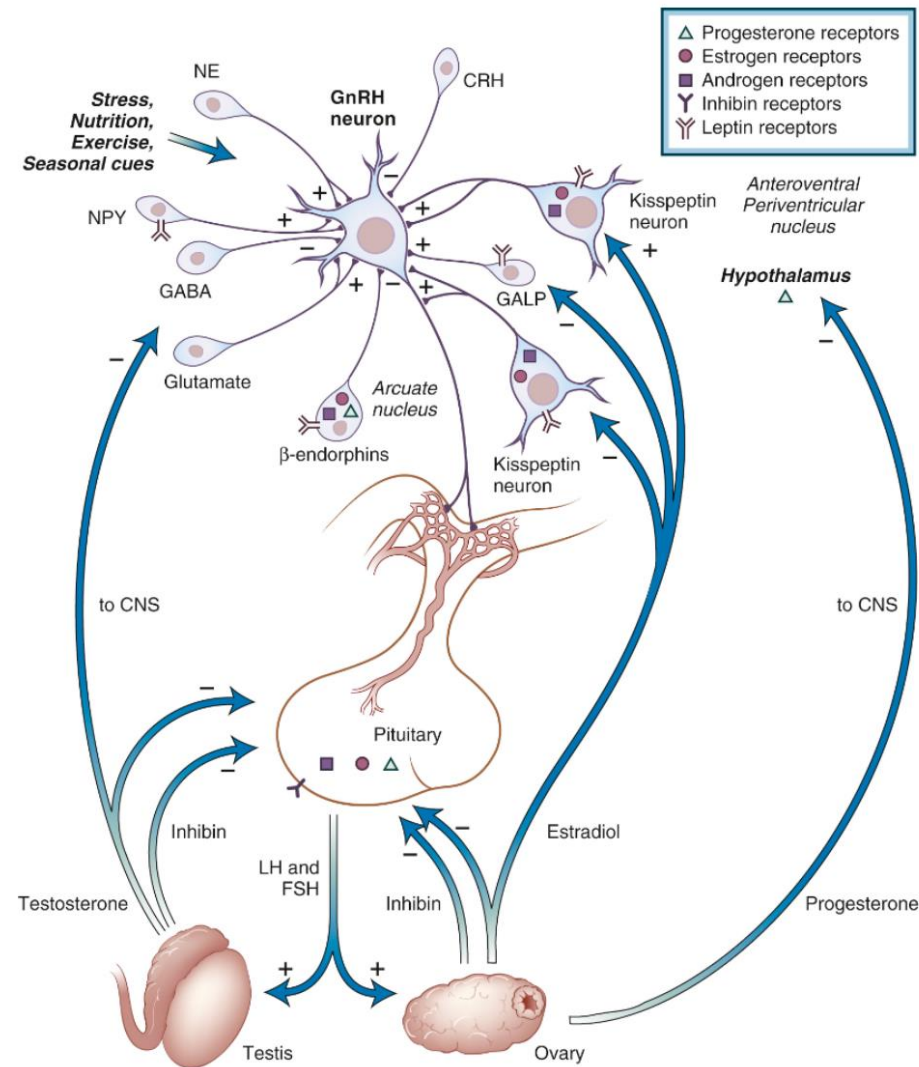


Klinický význam

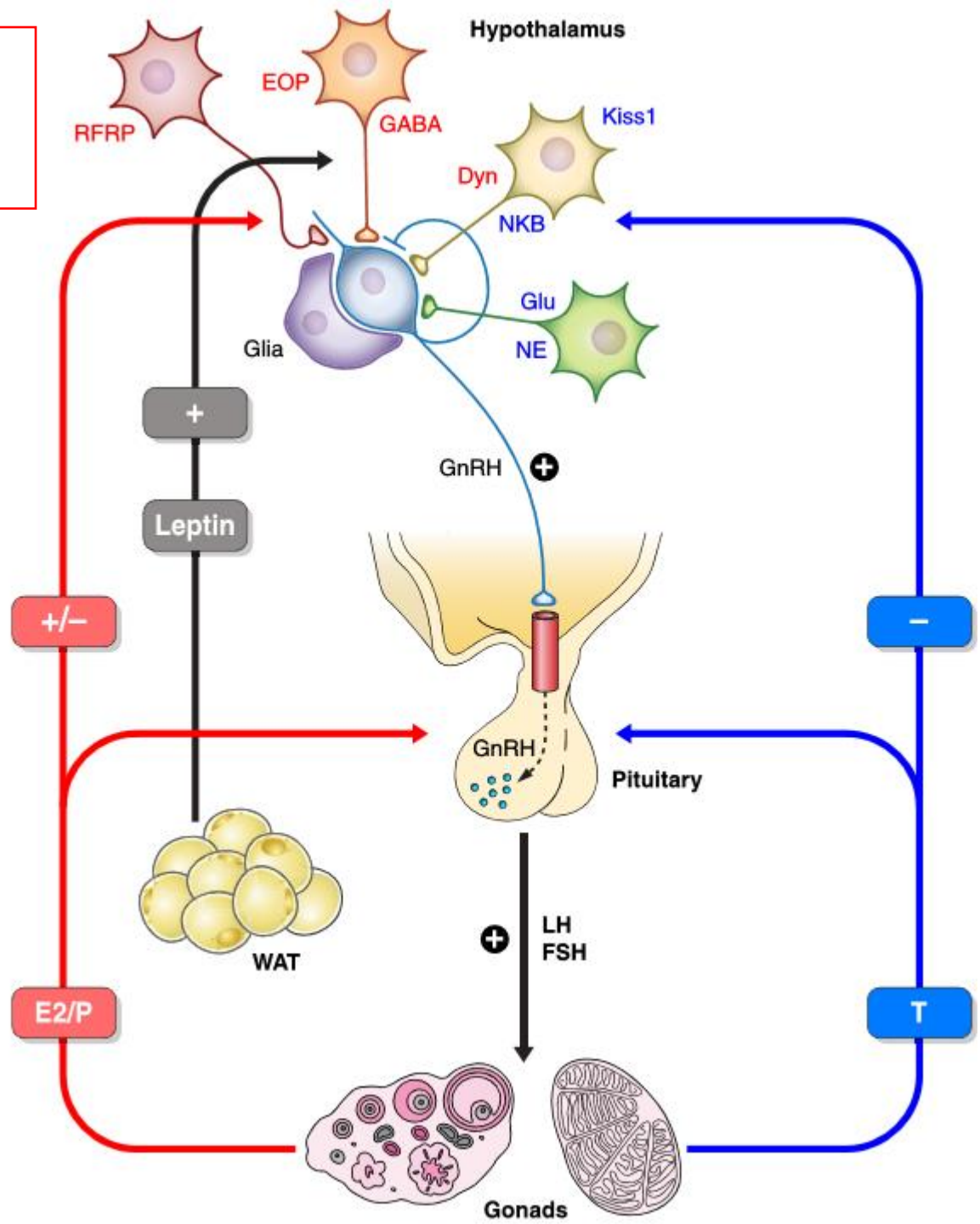
- Kontinuálně podávaná analoga GnRH – léčba estrogen/steroid-dependentních nádorů reprodukčního systému
- Léčba předčasné puberty (leuprorelin – agonista!)

GONADOLIBERIN – REGULACE SEKRECE

- Vstupy z různých oblastí CNS (mozkový kmen, limbický systém)
- Převažující inhibiční efekt pohlavních hormonů s výjimkou estradiolu (**negativní-pozitivní** zpětná vazba)
- Význam kisspeptinu u žen
- Inhibiční vliv PRL
- Vliv cirkulujících substrátů (FA, Glu)
- Leptin (NPY, kisspeptin)
- Stres různého původu
 - Akutní – porušení MC bez vlivu na fertilitu
 - Chronický – narušení fertility, snížení hladiny cirkulujících pohlavních hormonů



ŘÍZENÍ SEKRECE POHLAVNÍCH HORMONŮ



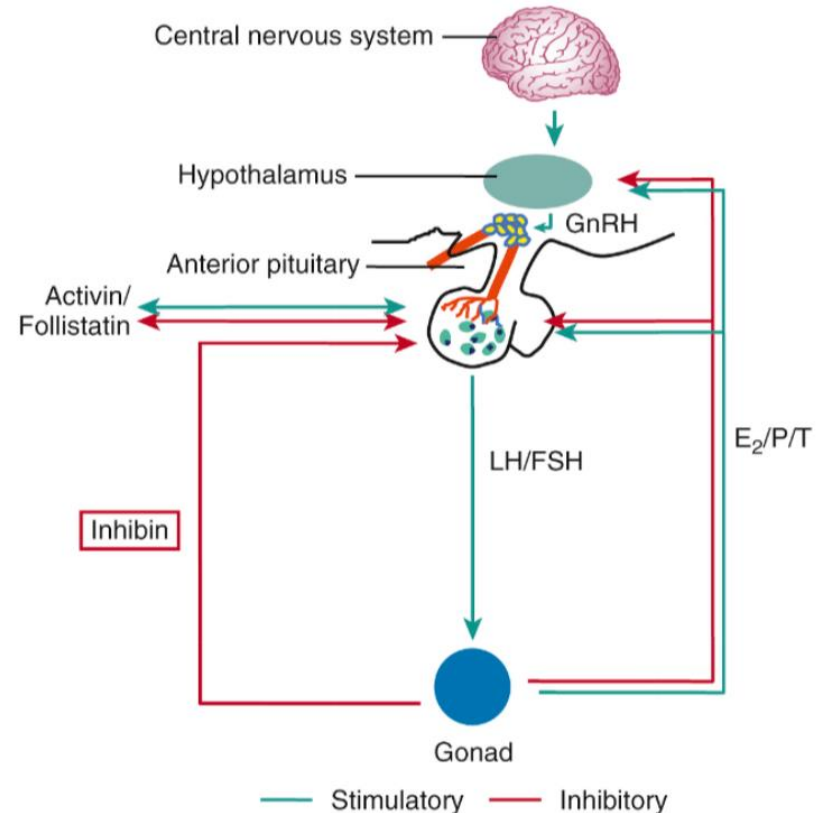
GONADOTROPINY – FSH a LH

Charakteristika

- Heterodimer, rozdílná exprese podjednotek, glykosylace
- Strukturální blízkost s hCG (placenta)

Regulace sekrece

- Pohlavní hormony, lokální faktory – parakrinie (aktiviny, inhibiny, follistatin)
- (+) – glutamát, noradrenalin, leptin
- (-) – GABA, opioidy
- Klíčový význam kisspeptinů, neurokininu B a substance P v sekreci GnRH – FSH/LH
- Estrogeny, progesteron, androgeny – přímý vliv na gonadotropy, nepřímý vliv prostřednictvím GnRH
 - Estrogeny (-) – inhibice transkripce (α), kisspeptin – NEG
 - Estrogeny (+) shift
 - Progesteron (-) – vliv na pulzní sekreci GnRH
 - Testosteron, estradiol (-) – muži, kisspeptinové neurony a AR
- GnRHR – mobilizace Ca^{2+}
- Rozdílný poločas pro cirkulující LH a FSH



AKTIVINY A INHIBINY

Inhibiny

- dimerní peptidy ($\alpha + 1$ nebo dvě β_A nebo β_B)
- cirkulující hormony produkované gonádami
- inhibin A – dominantní folikul, corpus luteum
- inhibin B – testes, luteální a časná folikulární fáze

MC

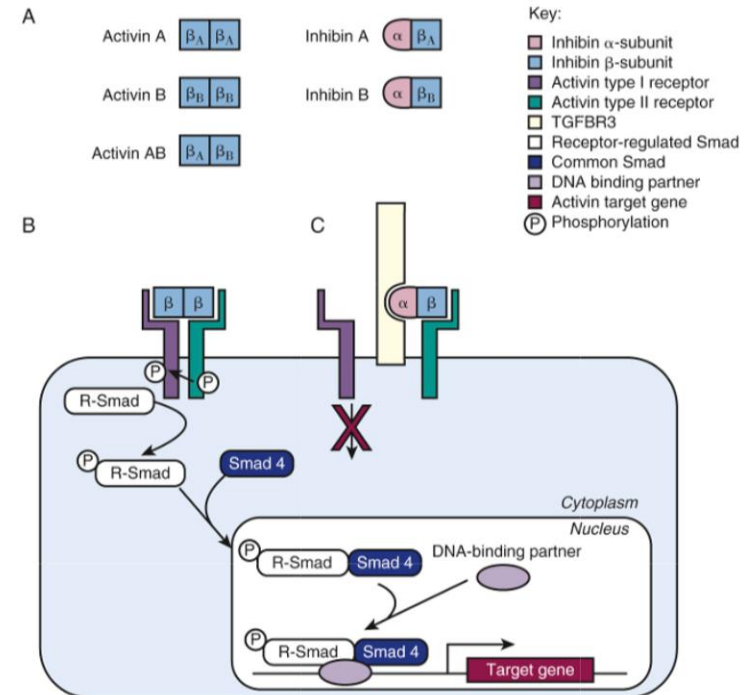
Aktiviny

- dimerní peptidy – dimery β podjednotek
- stimulace FSH
- autokrinní/parakrinní faktory produkované
- další tkáně – růst a diferenciace tkání

Follistatin

- monomerní polypeptid
- inhibice FSH

- „doplňková“ regulace sekrece FSH a LH
- aktiviny = regulace transkripce, follistatin a inhibiny = inhibice aktivinů vazbou na příslušný receptor pro aktivin



FUNKCE FSH A LH

ŽENY

- FSH

- Růst a vývoj folikulární buňky (maturace)
- Biosyntéza estradiolu
- Regulace syntézy inhibinu během folikulární fáze
- Upregulace LH receptorů (preovulatorní folikuly)
- Výběr dominantního folikulu
- Náběr dalších folikulů pro následující cyklus

- LH

- Stimulace syntézy estrogenu na různých úrovních (théka)
- Maturace oocyty (preovulatorní folikul)
- Ruptura ovulatorního folikulu, ovulace
- Konverze stěny folikulu na corpus luteum

MUŽI

- LH

- Intratestikulární syntéza testosteronu (Leydigovy buňky)

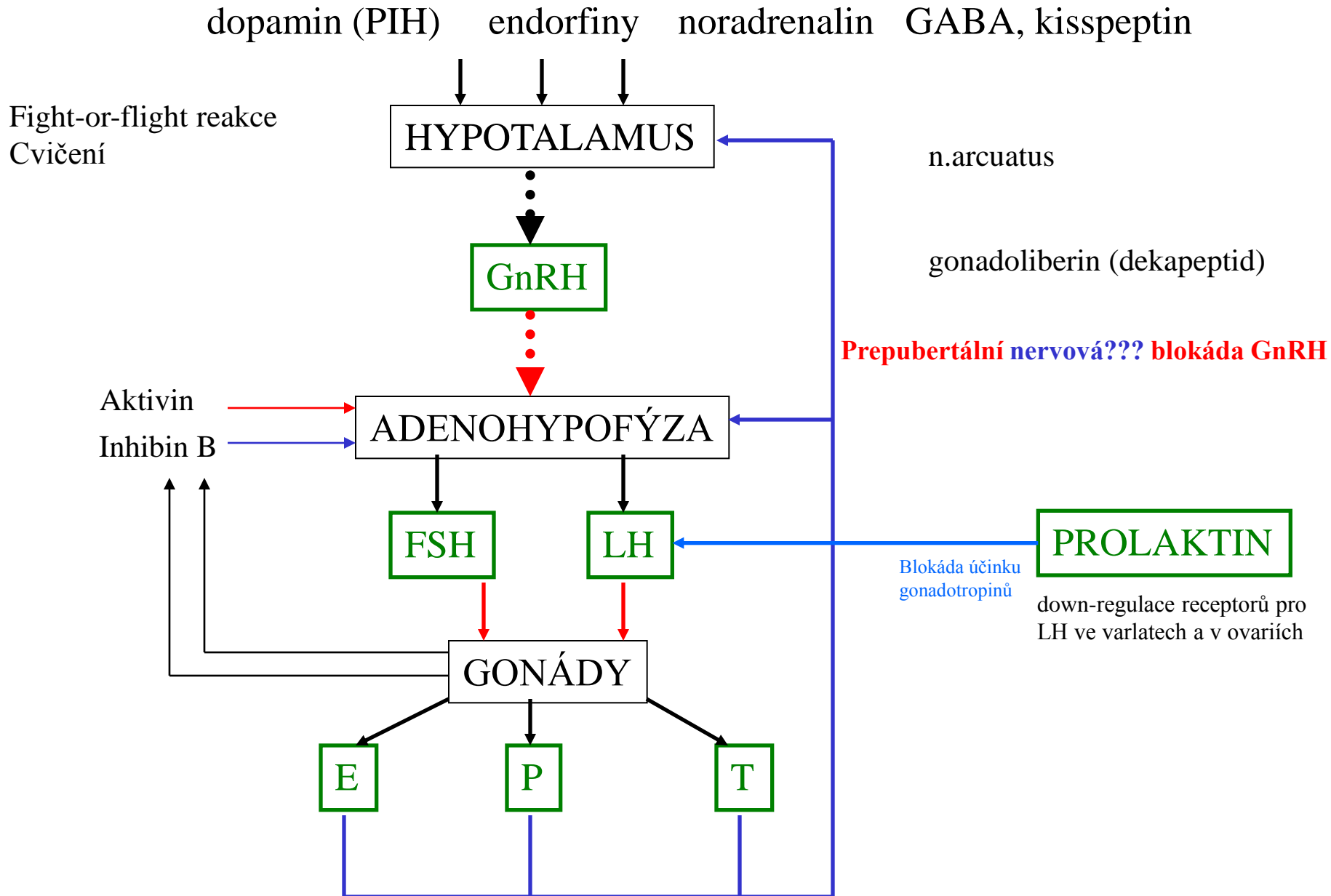
- FSH

- Spermatogeneze (Sertoliho buňky)

Klinický význam

- Možná deficiencie gonadotropinů
- Hypogonadotropní hypogonadismus
- Kallmannův syndrom
- Syndrom Prader-Willi
- Reprodukční dysfunkce

ŘÍZENÍ SEKRECE POHLAVNÍCH HORMONŮ – zjednodušené shrnutí



LEPTIN A REPRODUKČNÍ FUNKCE

1974: Aktivace reprodukčního systému nezávisí na věku, ale na **výživovém stavu** organismu.

1994: LEPTIN: ob-protein, ob-gen, 7.chromozom

„λεπτος“ = štíhlý, tenký

polypeptid, 176 AMK

Produkce: adipocyty, žaludek, **placenta, mamální epitel** (???)

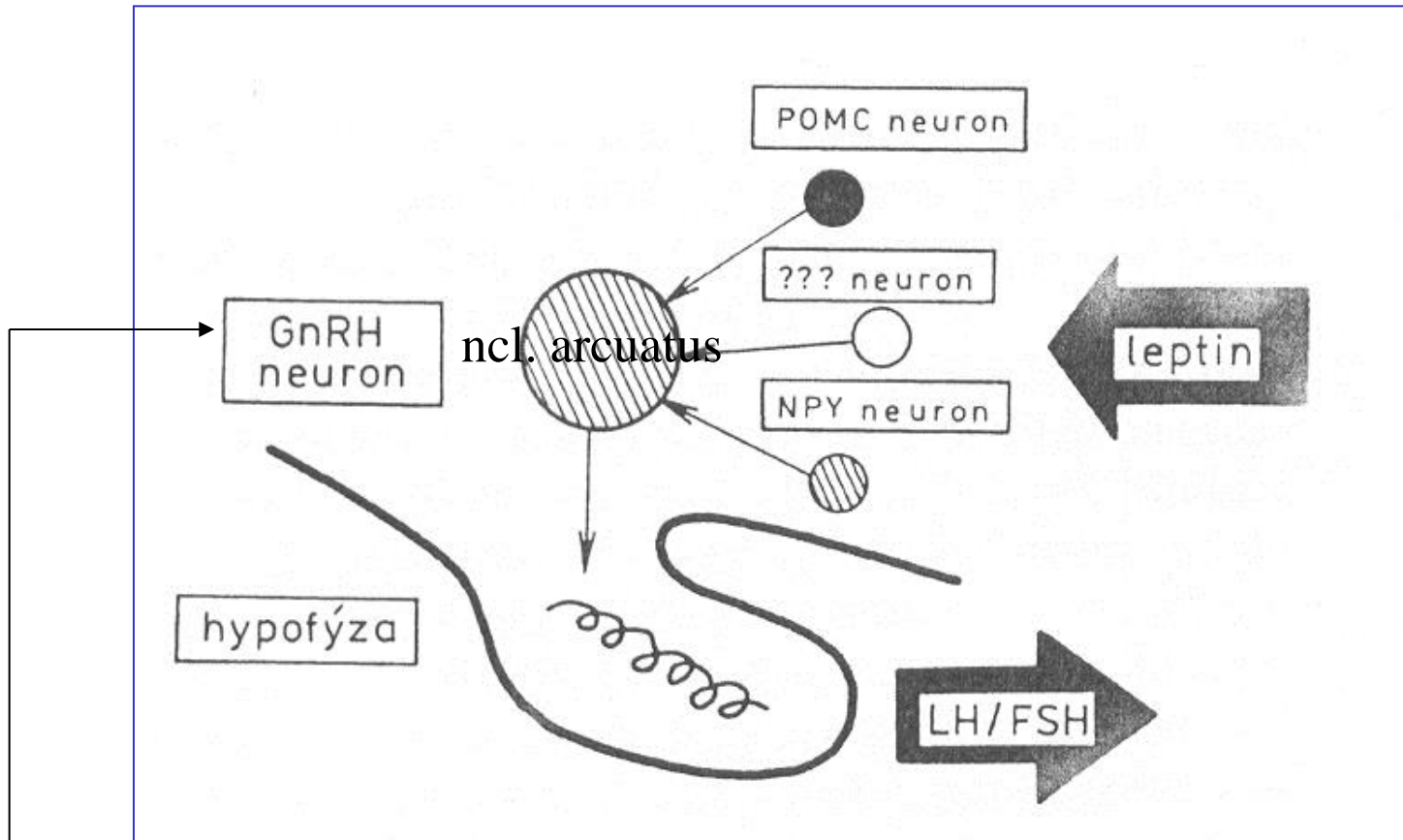
Vázán v **hypotalamu**: n.paraventricularis, suprachiasmaticus, arcuatus a dorsomedialis

Leptinový receptor: gen na 4.chromozomu, 5 typů receptorů, A-E

Receptor **B** – účinek v **gonádách a hypofýze**

Hladiny leptinu pohlavně závislé: muži méně a nezávisí na výživovém stavu

Leptin není jen faktorem množství tělesného tuku, ale zasahuje i do regulace neuroendokrinních funkcí zahrnujících hypotalamo-hypofýzo-gonadální osu.



area preoptica – regulace reprodukčních funkcí

??? Kritické množství tukové tkáně – leptin – hypothalamus – LHRH - puberta

Účinky leptinu na **testes** jsou prozatím neznámé.

Testoteron a **dihydrotestosteron** tlumí produkci leptinu v adipocytech!

REGULACE NÁSTUPU PUBERTY LEPTINEM

Kritická hmotnost (nebo spíše kritické množství tukové tkáně).

Hladiny leptinu u prepubertálních dětí jsou stejné.

Prepubertální „leptinová rezistence“ (relativní).

V pubertě dívky produkují na 1kg tukové tkáně 2x víc leptinu než hoši.

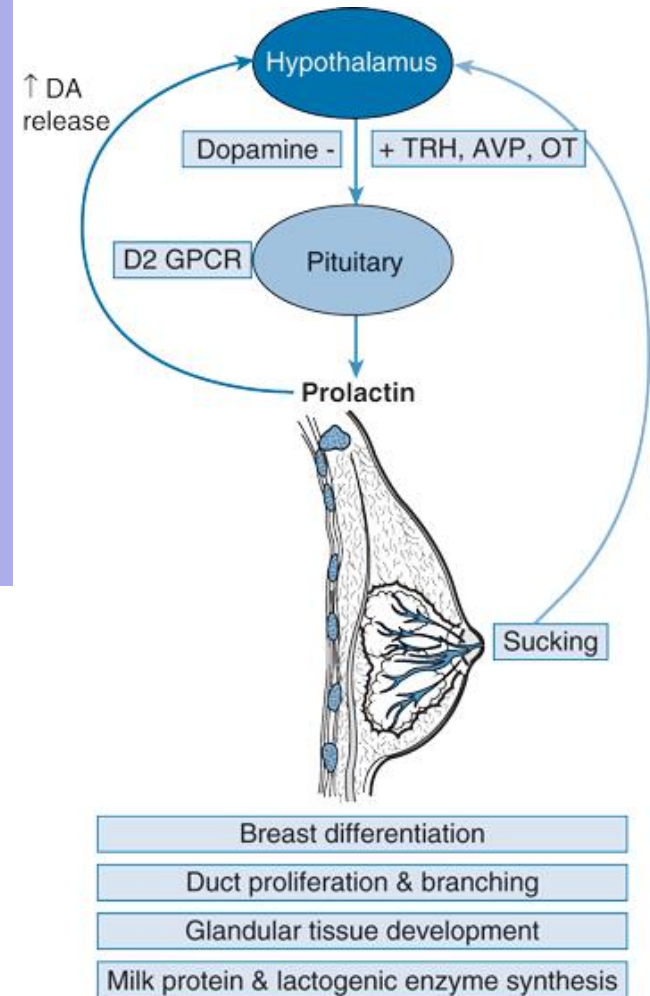
PROLAKTIN - PRL

Charakteristika

- Laktotropní bb. (pouze PRL)
- Mammosomatotropní bb. (PRL a GH)
- Hyperplazie - těhotenství a laktace
- Exprese regulována estrogény, dopaminem, TRH a hormony štítné žl.
- Polypeptid cirkulující ve třech formách (mono-, di-, polymerní)
- Monomerní PRL s nejvyšší biologickou aktivitou
- Monomerní prolaktin dále štěpen (8/16 kDA)
- 16 kDA PRL – antiangiogenní funkce
- PRLR – mléčná žl., adenohipofýza, nadledviny, játra, prostata, vaječníky, varlata, tenké střevo, plíce, myokard, SNS, lymfocyty

Regulace sekrece

- Pulzní sekrece – 4 – 14 pulzů/den
- Nejvyšší hladiny během spánku (REM, nonREM)
- Nejnižší mezi 10:00 a 12:00
- Pokles sekrece s věkem
- TIDA buňky – dopamin (-, D2R)
- Parakrinní – endothelin-1, TGF- β 1, kalcitonin, histamin (-)
- FGF, EGF (+)
- TRH, estrogény, VIP, serotonin, GHRH ve vyšších koncentracích (+)
- CCK - ?



PROLAKTIN - FUNKCE

HLAVNÍ FUNKCE: Produkce mateřského mléka během těhotenství a laktace = funkce nezbytná pro přežití

Další funkce – metabolické, syntéza melaninu, mateřské chování

Vývoj mléčné žlázy a laktace

- Puberta – vývoj mléčné žlázy díky GH a IGF-1
- Vliv estrogenů a progesteronu
- V 8 – 13 letech
- Během těhotenství proliferace alveolů a tvorba proteinů mateřského mléka a kolostra
- Během třetího trimestru – tvorba kolostra (PRL, estrogeny, progesteron, GH, IGF-1, hormony placenty)
- Laktace – vzestup PRL po porodu, bez kojení pokles po cca 7 dnech
- Akumulace mateřského mléka brzdí jeho další tvorbu
- Význam OT

Reprodukční funkce PRL

- Laktace = amenorrhea a sekundární infertilita
- Inhibice sekrece GnRH
- Význam kisspeptinových neuronů (PRLR)
- Možný význam metabolických faktorů

Imunitní funkce PRL

- Protizánětlivý účinek ?

Klinický význam

- Hyperprolaktinémie – léčiva včetně některých antihypertenziv, chronické selhání ledvin
- Makroprolaktinémie
- Galaktorrhoea – význam GH (akromegálie)
- Deficience PRL

DOPAMIN (PIH, prolactin-inhibiting hormone)

Charakteristika

- D2R (inhibice G prot, AC, snížení cAMP, inhibice K⁺ kanálů typu shaker, MAPK, PAK – proliferace!)
- D1R (aktivace)

Hypothalamo-hypofyzární osa

- Inhibice sekrece PRL (D2R) – laktotropní buňky
- ! Laktotropy s vysokou kontinuální produkcí PRL
- Sekrece PRL regulována na i na úrovni adenohipofýzy (parakrinie, autokrinie)
- Neuroendokrinní regulace sekrece PRL – těhotenství, laktace, menstruační cyklus, sensorické vstupy

Další funkce a místa tvorby

- Cévy – vazodilatace (fyziologické koncentrace)
- Ledviny – sekrece sodíku
- Endokrinní pankreas – snížení sekrece inzulinu
- GIT – snížení motility
- Vliv D na imunitní systém

Klinický význam

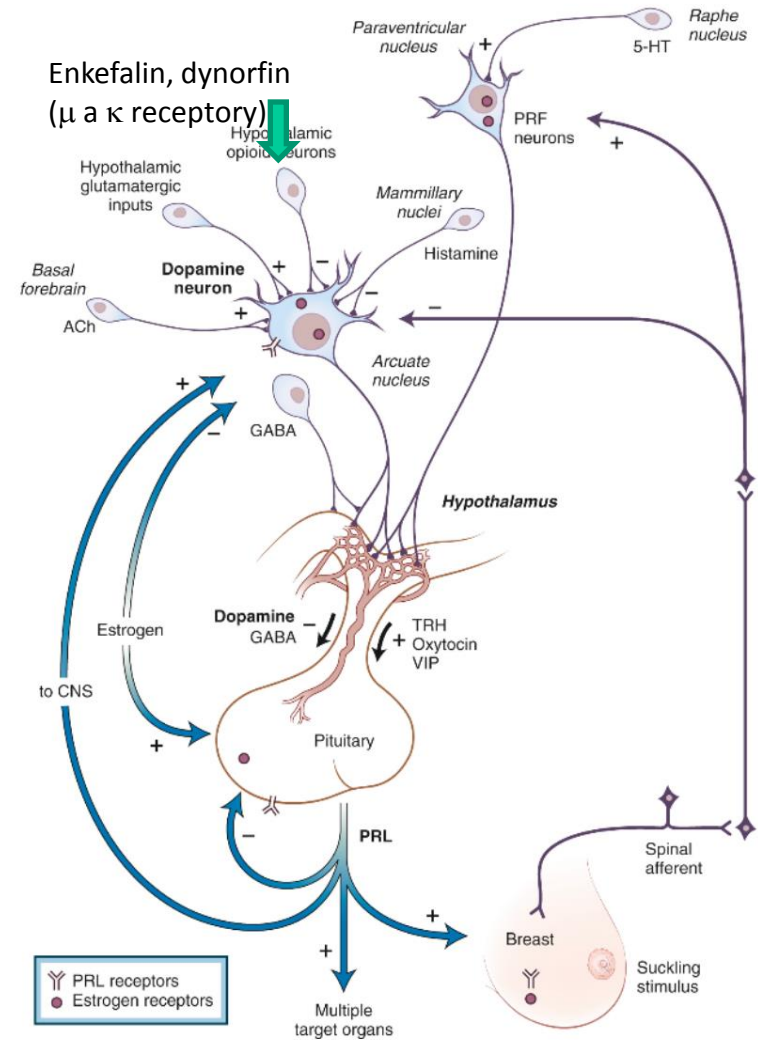
- Farmaka a vliv na sekreci dopaminu a PRL
- Kardiální šok
- Neurodegenerativní onemocnění (Parkinson)
- Antipsychotika (antag.)

DOPAMIN – REGULACE SEKRECE

PROLACTIN-RELEASING FACTORS (PRF)

- TRH, oxytocin, VIP
- Za specifických podmínek ADH, ATII, NPY, galanin, substance P, GRP, neurotensin
- *prolactin-releasing peptide* (PrRP) – stres, sytost (jiné části CNS)

- Významný zpětnovazebný mechanismus (krátká smyčka) regulace sekrece PRL
 - Cirkadiánní rytmicita (maximum ranní hodiny)
 - Dráždění bradavek (1-3 min, pík 10 – 20 min)
- Význam studie sekrece PRL a její regulace – psychofarmaka !



KRITICKÉ VÝVOJOVÉ PERIODY

- 1) Porod
- 2) Odstav
- 3) Puberta (adolescence)
- 4) Klimakterium (menopauza)

Kritická hmotnost (kritické množství tělesného tuku)

Puberta
Adrenarche

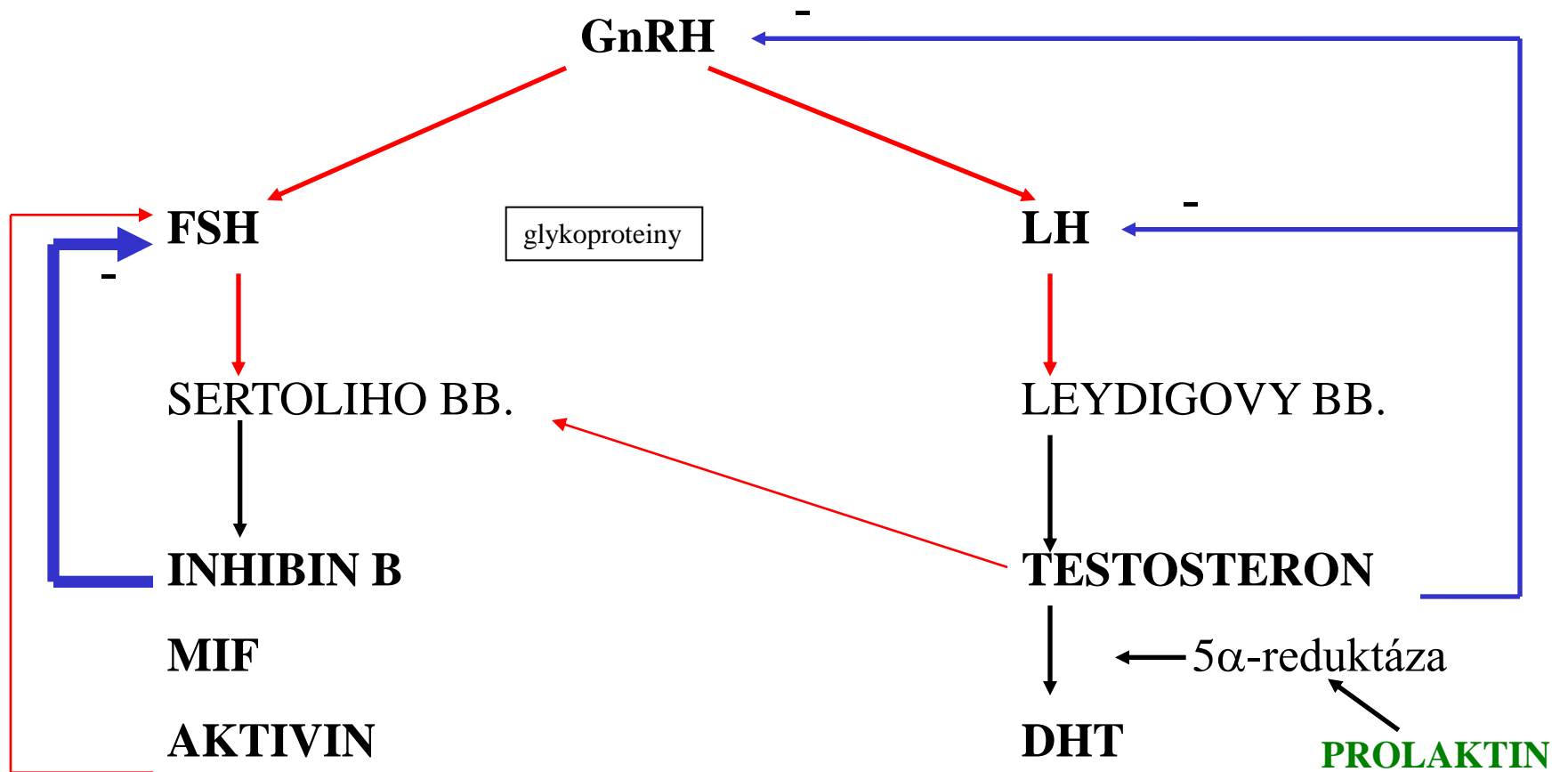
- *Pubarche*
- *Menarche*
- *Telarche*

Pubertas praecox (centrální)
Pseudopubertas praecox (periferní)

Zpožděná puberta

MUŽSKÝ REPRODUKČNÍ SYSTÉM

HORMONÁLNÍ ŘÍZENÍ REPRODUKČNÍCH FUNKCÍ U MUŽE



ABG(ABP)

aromatáza

(konverze testosteronu na estradiol)

PRODUKCE TESTOSTERONU:

- Embryonální – pohl.diferenciace, vývoj pohl.orgánů
- Perinatální – descensus testis (?)
- Fertilní věk – LH pulzace
- Po 50.roce – pokles sensitivity k LH

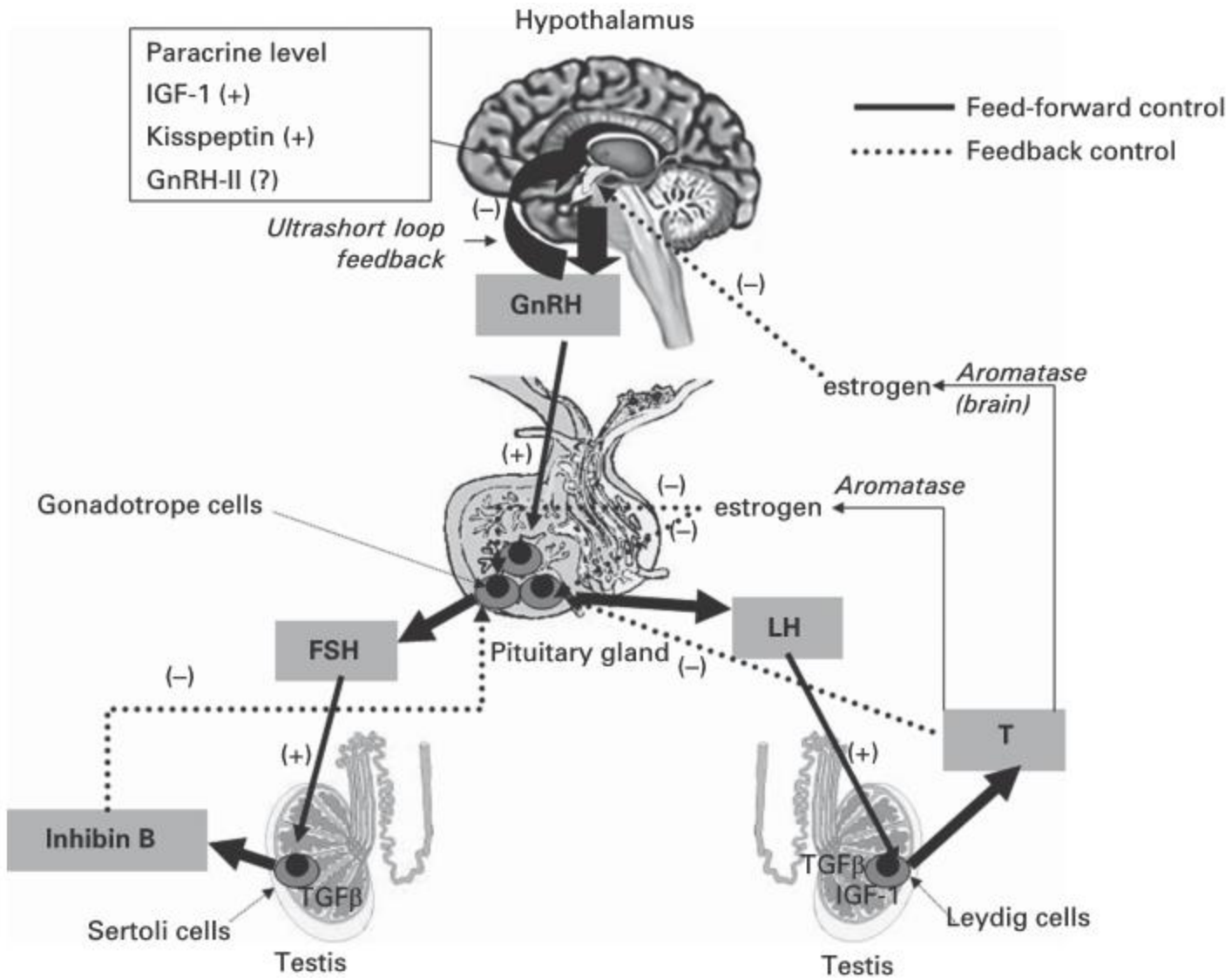
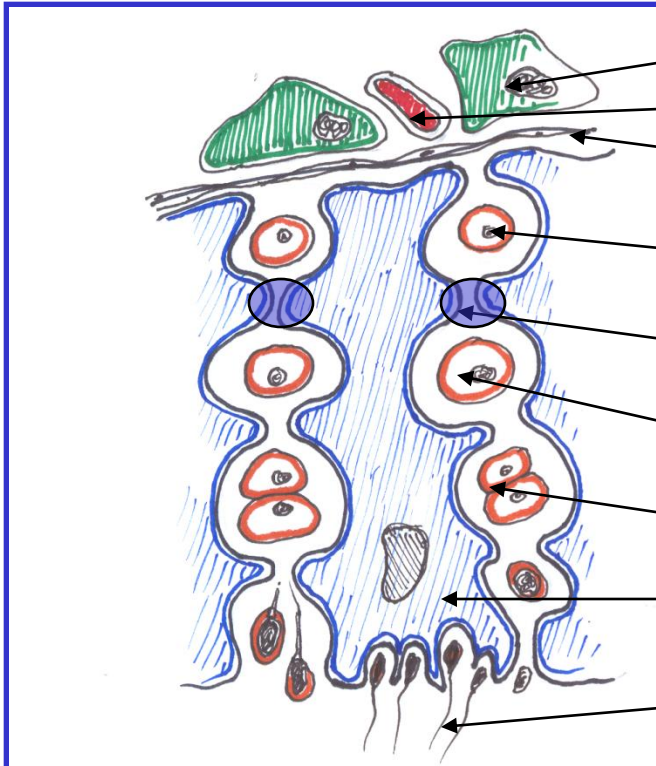


Table 1.1 Regulation of hypothalamic–pituitary–gonadal axis hormone release

Hormone	Autocrine regulation	Paracrine regulation	Endocrine regulation
GnRH	GnRH itself (–)	GnRH II (+), IGF-1 (+), kisspeptin (+)	Testosterone (–), estrogens (–), neurotensin (+), norepinephrine (+)
FSH	–	Activin (+), follistatin (–)	GnRH (+), estrogens (–), inhibin B (–)
LH		Activin (+), follistatin (–)	GnRH (+), testosterone (–)
Testosterone	–	IGF-1 (+), GH(+), CRH (–), TGF- β (–), IL-1 α (\pm)	LH (+)

+ Stimulatory effect, – Inhibitory effect. Transforming growth factor- β (TGF- β), corticotropin-releasing hormone (CRH), interleukin 1 α (IL-1 α), growth hormone (GH), insulin-like growth factor 1 (IGF-1).

SPERMATOGENEZA



Leydigova buňka

Kapilára

Bazální membrána

Spermatogonium

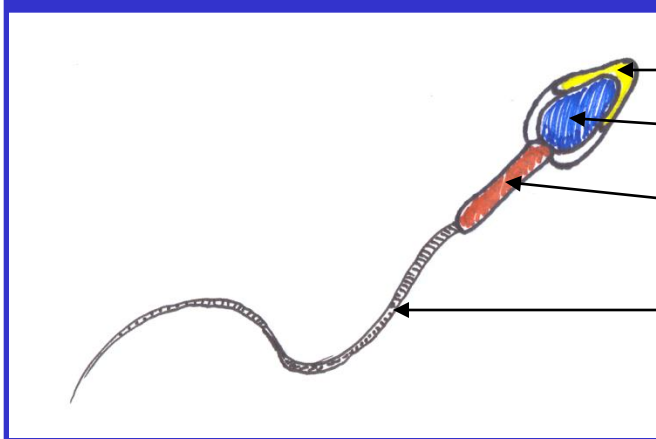
Těsné spojení

Spermatocyt

Spermatid (haploidní)

Sertoliho buňka (kontrakce)

Spermie



Akrosom (enzymy)

Hlava (jádro, DNA)

Tělo (pochva-mitochondrie)

Bičík (mikrotubuly, 9+2)

70 dní

1-64 (6 dělení)

Teplota <math>< 35^{\circ}\text{C}</math>

Lumen:

androg., estrog.

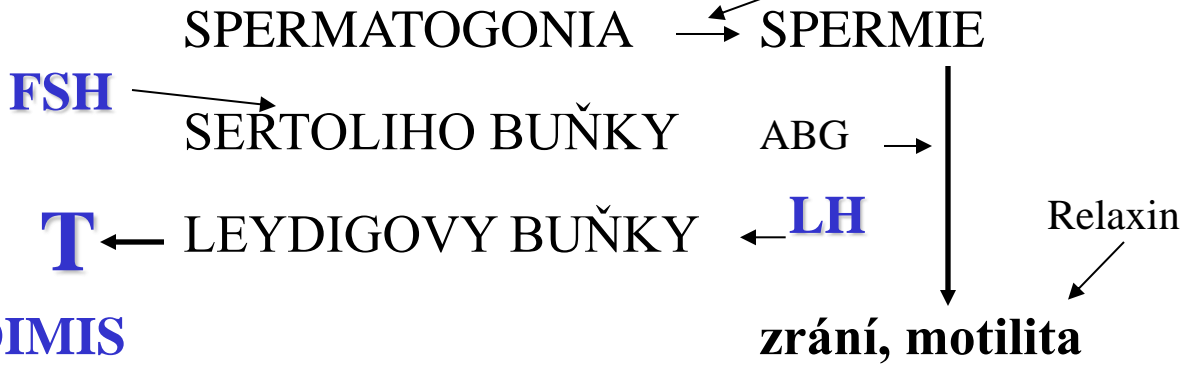
K^+

glutamát, aspartát

inositol

TVORBA SPERMATU

SEMENOTVORNÉ KANÁLKY (VARLE) FSH



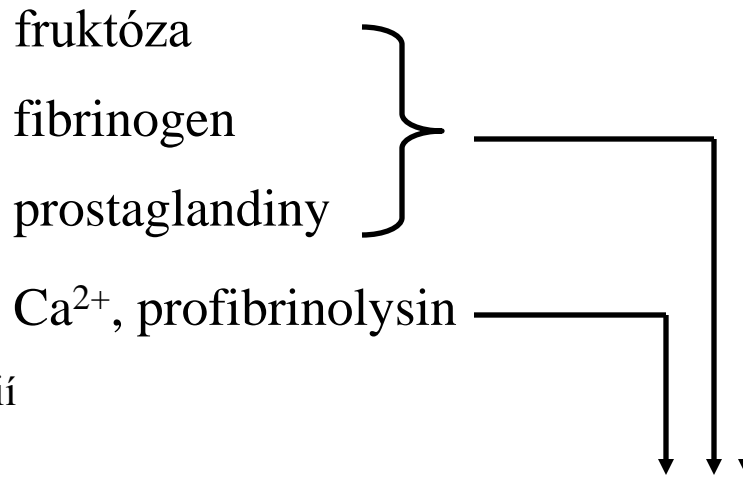
EPIDYDIMIS

VAS DEFERENS

SEMENNÉ VÁČKY

PROSTATA

Relaxin-zlepšuje pohyblivost spermií



SPERMA

Ejakulace:

3-4 ml

10⁸ sp / ml (sezónní)

pH = 7.5

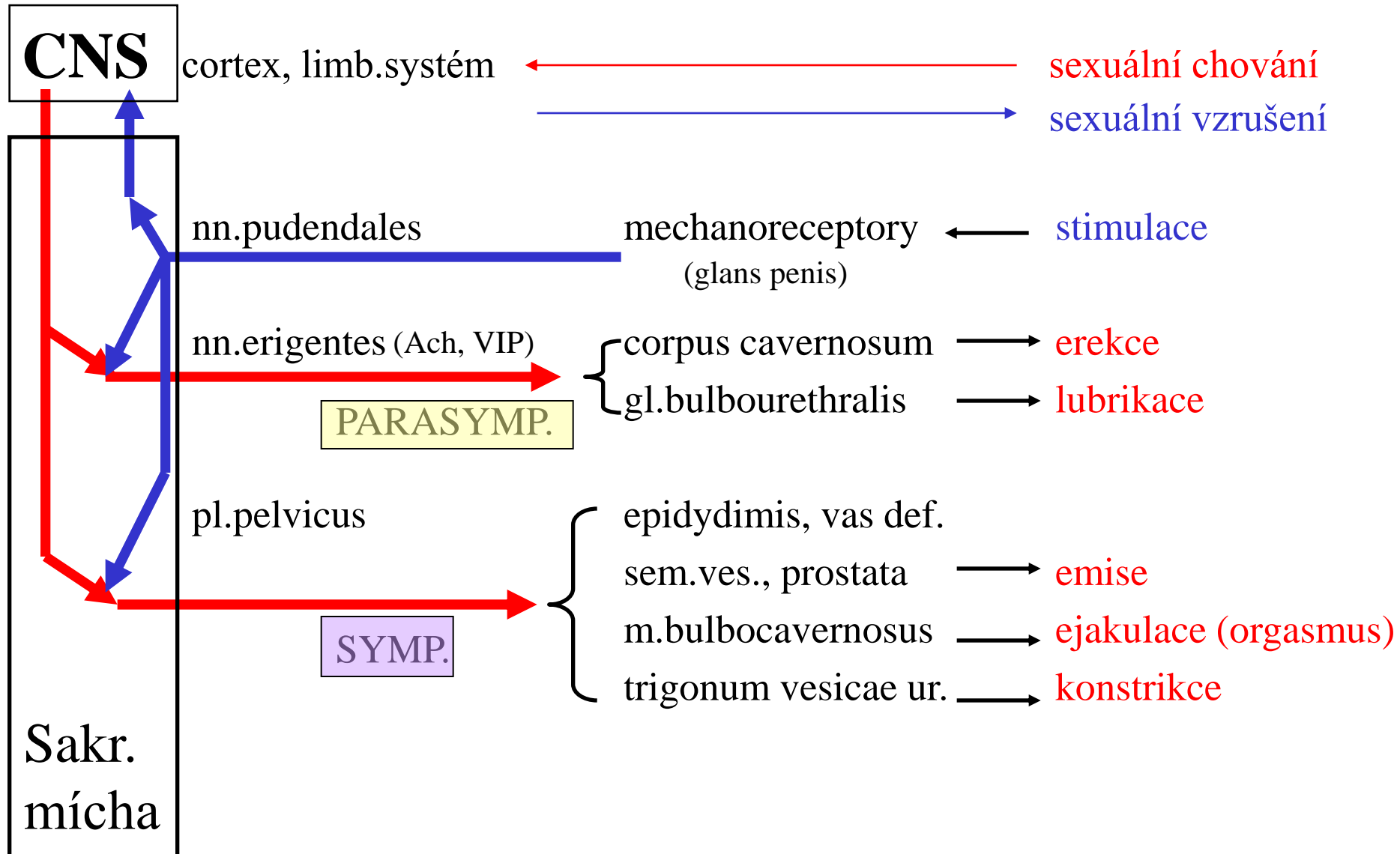
motilita (3mm/min)

2 měsíce
teplota
záření
14-21 dní
měsíce

SPERMIOGRAM

Objem ejakulátu	1,5 - 2,0
PH	7,2 - 8,0
Koncentrace spermií	20 mil/ml
Celkový počet spermií	40 miliónů a více
Pohyblivost	50% a více v kategorii A+B, 25% a více A
Morfologie	30% a více normálních forem
Vitalita	75% a více živých spermií
Leukocyty	Do 1 mil/ml
Autoglutinace	< 2 (stupnice 0 - 3)

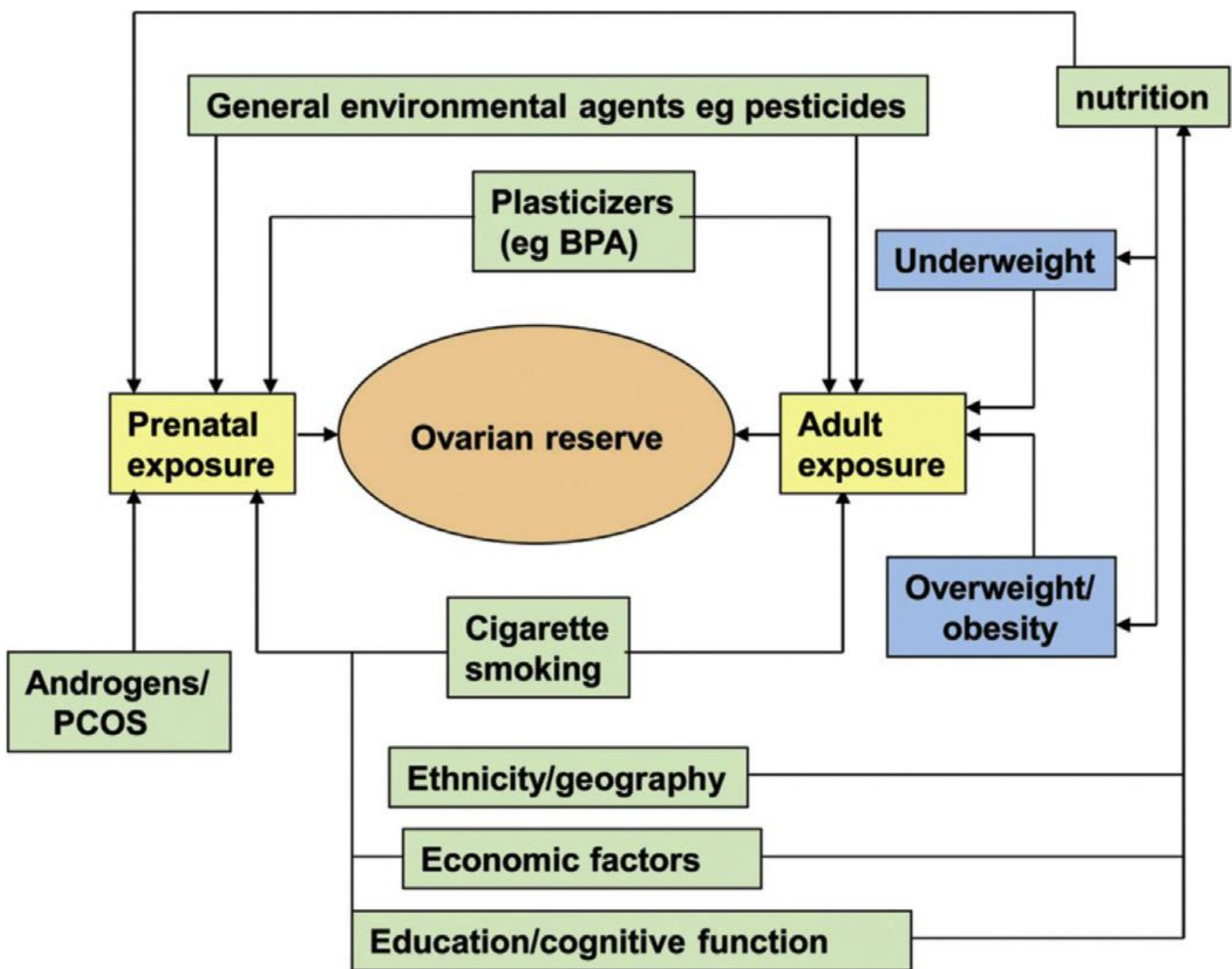
SEXUÁLNÍ REFLEXY

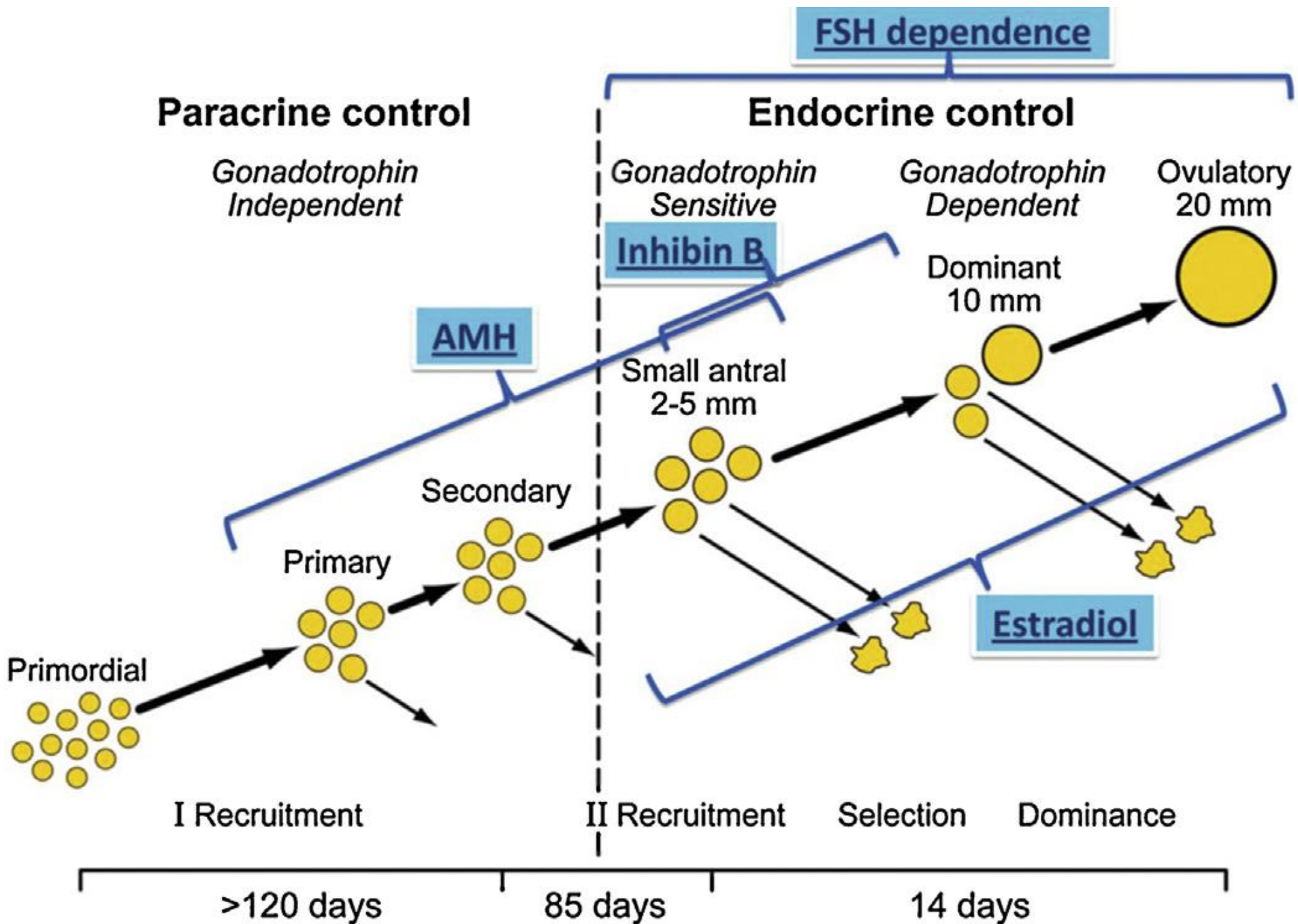


ŽENSKÝ REPRODUKČNÍ SYSTÉM

Oogeneze

VÝVOJ:	6-8 týdnů	ZÁRODEČNÝ EPITEL	
hormonálně nezávislý		OOGONIA mitotické dělení	FOLIKL PRIMORDIÁLNÍ
	24 týdnů	OOCYTY I. Ř. 1. meióza	7×10^6
	narození	profáze	2×10^6
hormonálně závislý (cyklický)	puberta	OOCYTY II. Ř. haploidní 2. meióza metafáze	3×10^5 DOMINANTNÍ ATRETICKÝ GRAAFŮV OVULACE
	menopauza	OVUM 2. meióza – ukončení	0

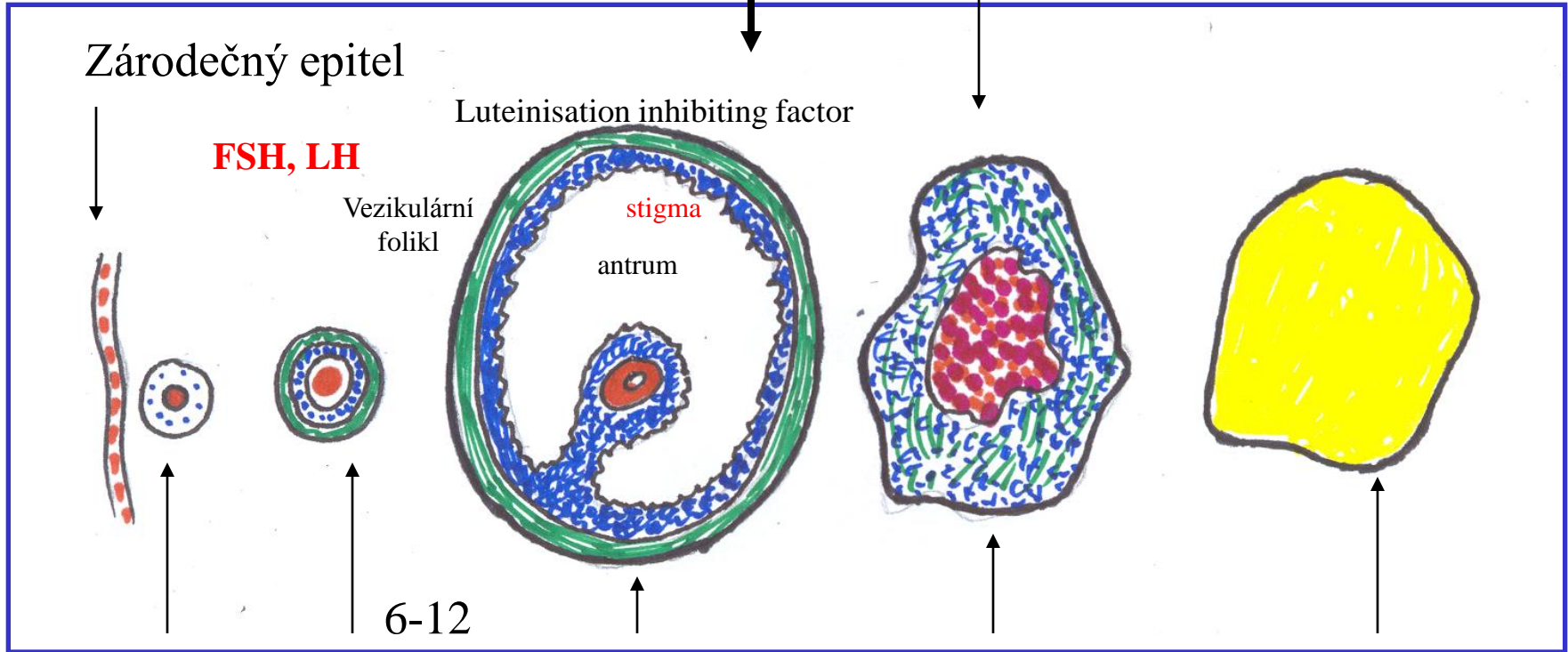




OVARIÁLNÍ CYKLUS

Oocyte-maturation inhibiting factor

OVULACE metrorrhagie



6-12

Primordiální

Primární
folikl

Graafův

Corpus haemorrhagicum

C. luteum

25µ

150µ

až 2 cm

(estrogeny)

estradiol

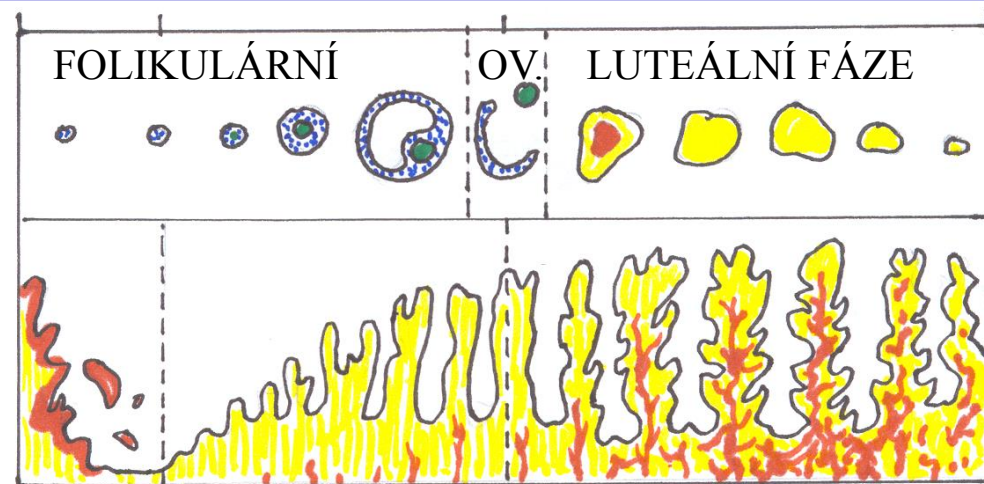
(progestiny)

progesteron

CYKLUS

ovariální

děložní



0 4 14 28

MENS. PROLIFER. SEKREČNÍ FÁZE

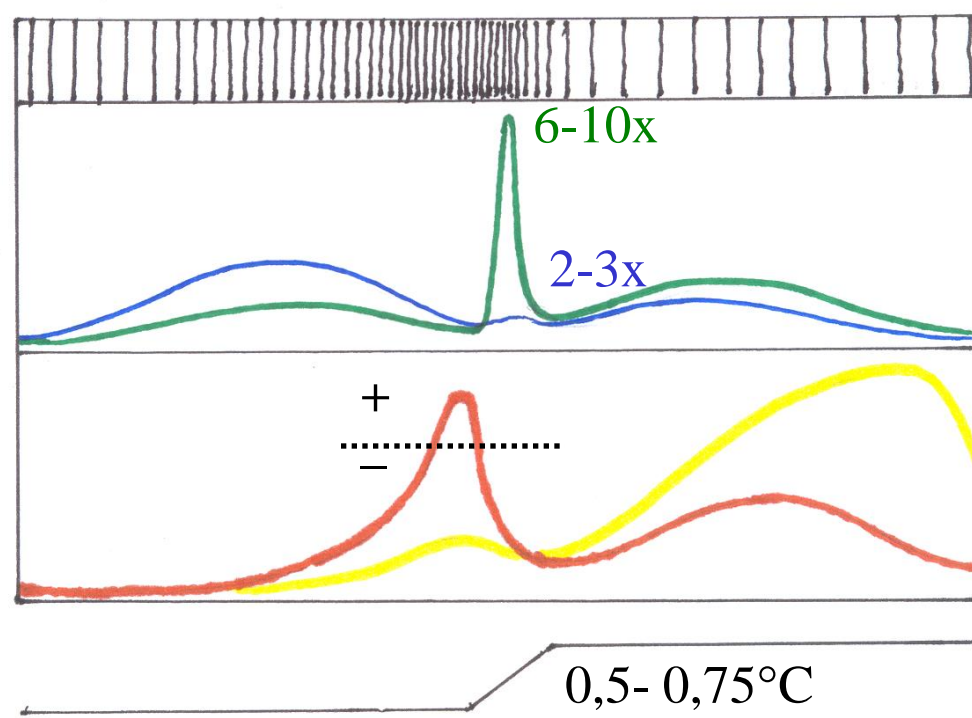
gonadoliberin
(GnRH)

FSH, LH

estradiol

progesteron

bazální teplota



VEZIKULÁRNÍ FOLIKL

PRIMÁRNÍ FOLIKL - FSH

Urychlení růstu prim. foliklu – přeměna na vezikulární folikl:

1) Estrogeny uvolňované do foliklu stimulují granul. bb.



zvýšení počtu **FSH** receptorů (up-regulace) – **VNITŘNÍ POSITIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA** (zvýšená citlivost pro FSH!!!)

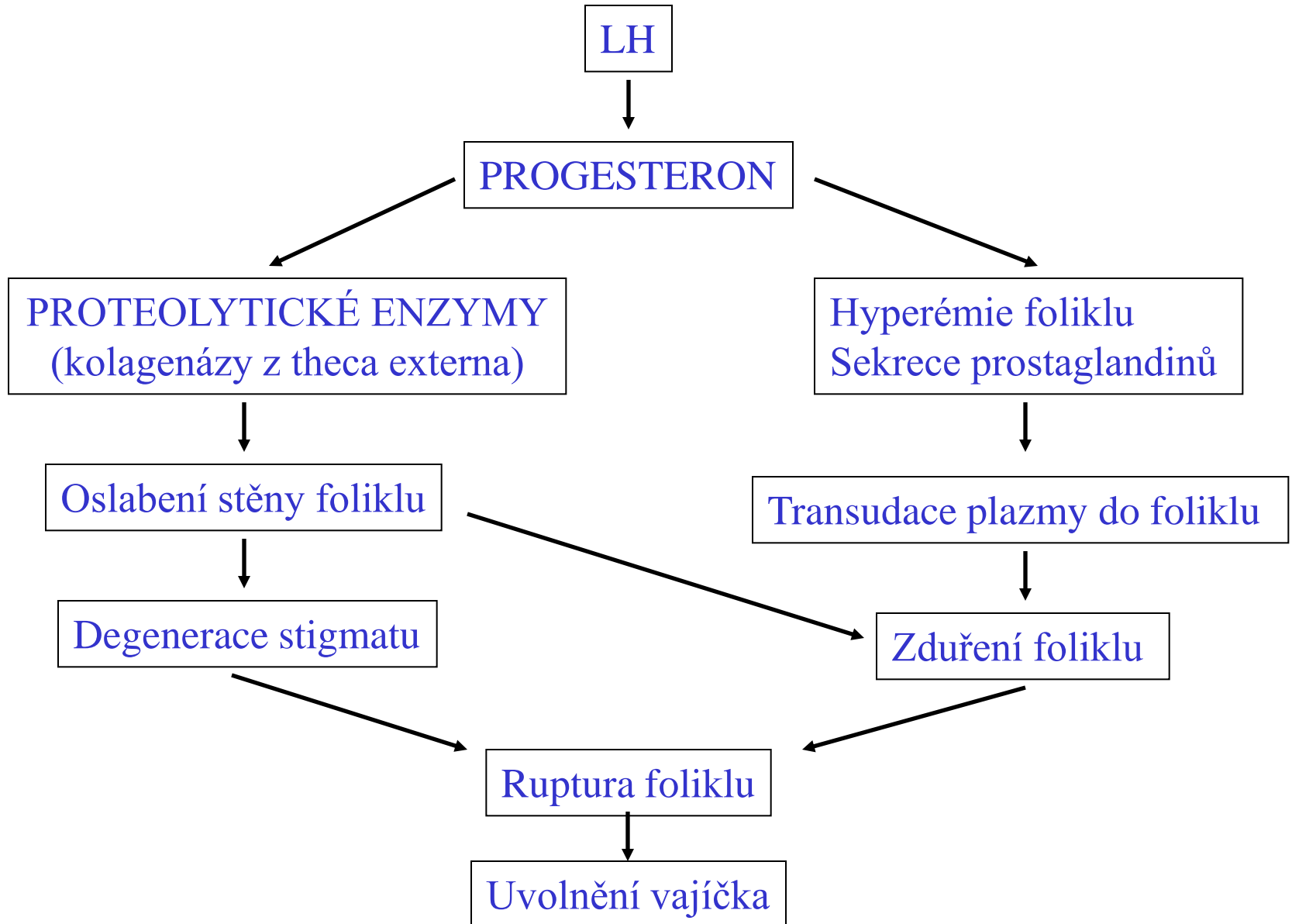
2) **Zvýšení počtu (up-regulace) LH receptorů** (estrogeny a FSH) – další urychlení růstu díky „zcitlivění“ na LH

3) Zvýšená sekrece estrogenů a LH urychluje růst thek.buněk, zvyšuje se sekrece → **explozivní růst foliklu**

DOMINANTNÍ FOLIKL

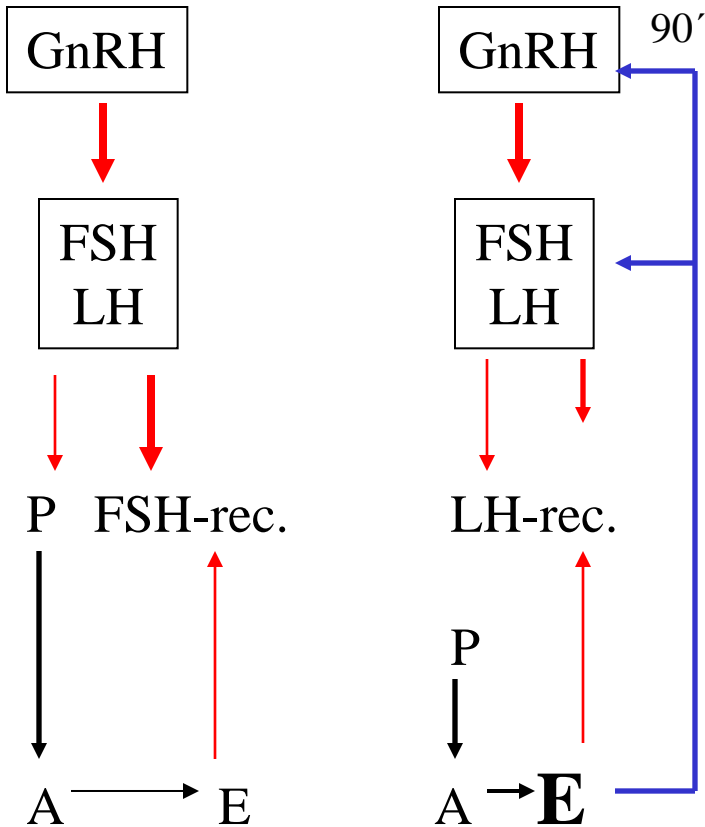
1. Vysoká hladina **estrogenů** z nejrychleji rostoucího foliklu
2. **Negativní** zpětná vazba na produkci FSH z adenohypofýzy
3. Pokles sekrece **FSH**
4. „**Dominantní** folikl“ roste dále díky své **vnitřní pozitivní** zpětné vazbě
5. Ostatní folikly rostou pomaleji a postupně podléhají **atrezii**

MECHANISMUS OVULACE



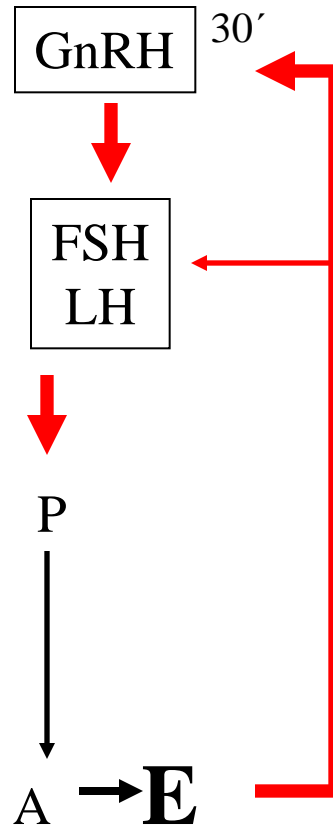
HORMONÁLNÍ REGULACE CYKLU

Folikulární fáze



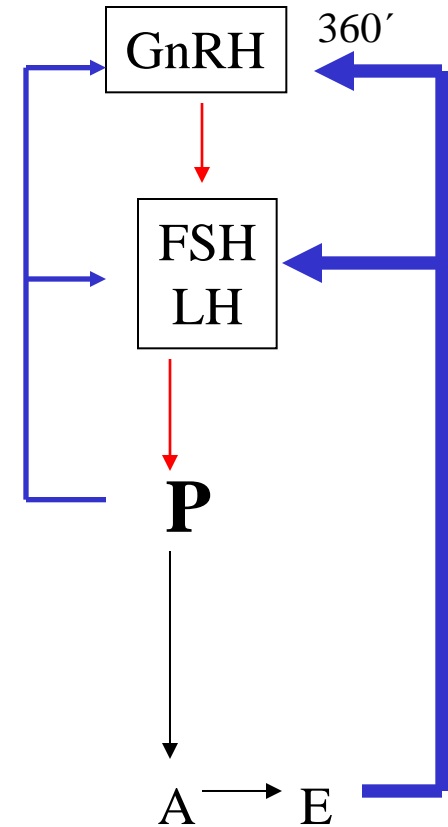
Atrezie folikulu (kromě jednoho)

Ovulace



Zpětná vazba -/+

Luteální fáze



Involuce žl.tělíska

ÚČINKY OVARIÁLNÍCH HORMONŮ

E

Ovarium:	zrání folikulů
Vejcovody:	motilita
Uterus:	proteosyntéza vaskularizace a proliferace endom. motilita
Cervix:	kolikvace zátky
Vagína:	kornifikace epitelu
Mamma:	růst vývodů

P

motilita
proteosyntéza
sekrece endom. žláz
glykogen
motilita
vytvoření zátky
proliferace epitelu
růst acinů

Sekund. pohlavní znaky +

Tuková tkáň:	ukládání (predilekce), (krit.množství)	-
Kostní tkáň:	resorpce	-
	uzavření štěrbin	-
	vývoj pánve	-
Celková retence vody:	+	+
Sexuální chování:	+	-

ANTIKONCEPCE

- RYTMOVÁ METODA
- SPERMICIDNÍ LÁTKY
- COITUS INTERRUPTUS
- KONDOM, PESAR
- IUD
- HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA – riziko selhání pod 1%
- VASEKTOMIE A PODVAZ VEJCOVODŮ

Hormonální kyretáž. Substituční terapie v klimakteriu.

HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

- blokáda ovulace supresí hypotalamických releasing hormonů (zábrana preovulačního vyplavení LH)
- změny charakteru cervikálního hlenu (progestin zahušťuje hlen)
- změny endometria (menší nárůst v proliferační fázi zhoršuje případnou nidaci)
- změny tubární motility

TECHNIKY ASISTOVANÉ REPRODUKCE

1. STIMULACE OOGENEZY (dozrávání vyššího počtu folikulů)
2. STIMULACE SPERMIOGENEZY (vit. E)
3. INSEMINACE (upravené sperma, aplikované hluboko do rodidel)
4. IVF (in vitro fertilizace)

POSTUP PŘI IVF

1. STIMULACE VAJEČNÍKŮ
2. ČASOVÁNÍ ODBĚRU A ODBĚR VAJÍČEK
3. MIMOTĚLNÍ OPLOZENÍ VAJÍČEK
4. EMBRYOTRANSFER A UDRŽOVACÍ TERAPIE

Ad 1) **PROTOKOLY STIMULACE VAJEČNÍKŮ** (krátké nebo dlouhé stimulační protokoly)

Stimulace vaječnicků – **FSH** a **LH**, od 3. do 12. dne cyklu, **NĚKDY** kombinováno s agonisty nebo antagonisty **GnRH**

Ad 2) **ČASOVÁNÍ ODBĚRU A ODBĚR VAJÍČEK**

Mezi 12. a 17. dnem cyklu, za kontroly UZ, po předchozí stimulaci dozrání hCG, aspirace z folikulární tekutiny v analgezii nebo anestezii

Ad 3) **MIMOTĚLNÍ OPLOZENÍ VAJÍČEK** (kultivace spermií a vajíček in vitro po 48 hodin; test přežívání spermií – alespoň 40%; mikromanipulační techniky – ICSI a AH=šetrné porušení zona pellucida; prodloužená kultivace – až 120 hodin)

Ad) **EMBRYOTRANSFER** (přenos embryí ve stadiu moruly nebo až blastuly; genetická vyšetření) a **UDRŽOVACÍ TERAPIE** (progesteron)

TĚHOTENSTVÍ, POROD, LAKTACE

PROCESY OPLODNĚNÍ

vagina

pH

životnost sp.
1-3 dny

cervix

motilita sp.
3 mm/min

vejcovody

**KOAGULACE
SPERMATU**

LYZA
20'

KAPACITACE
1 – 3 hod

Spermatozoa:

10^8

prostaglandiny
hyaluronidáza

10^3

10

1

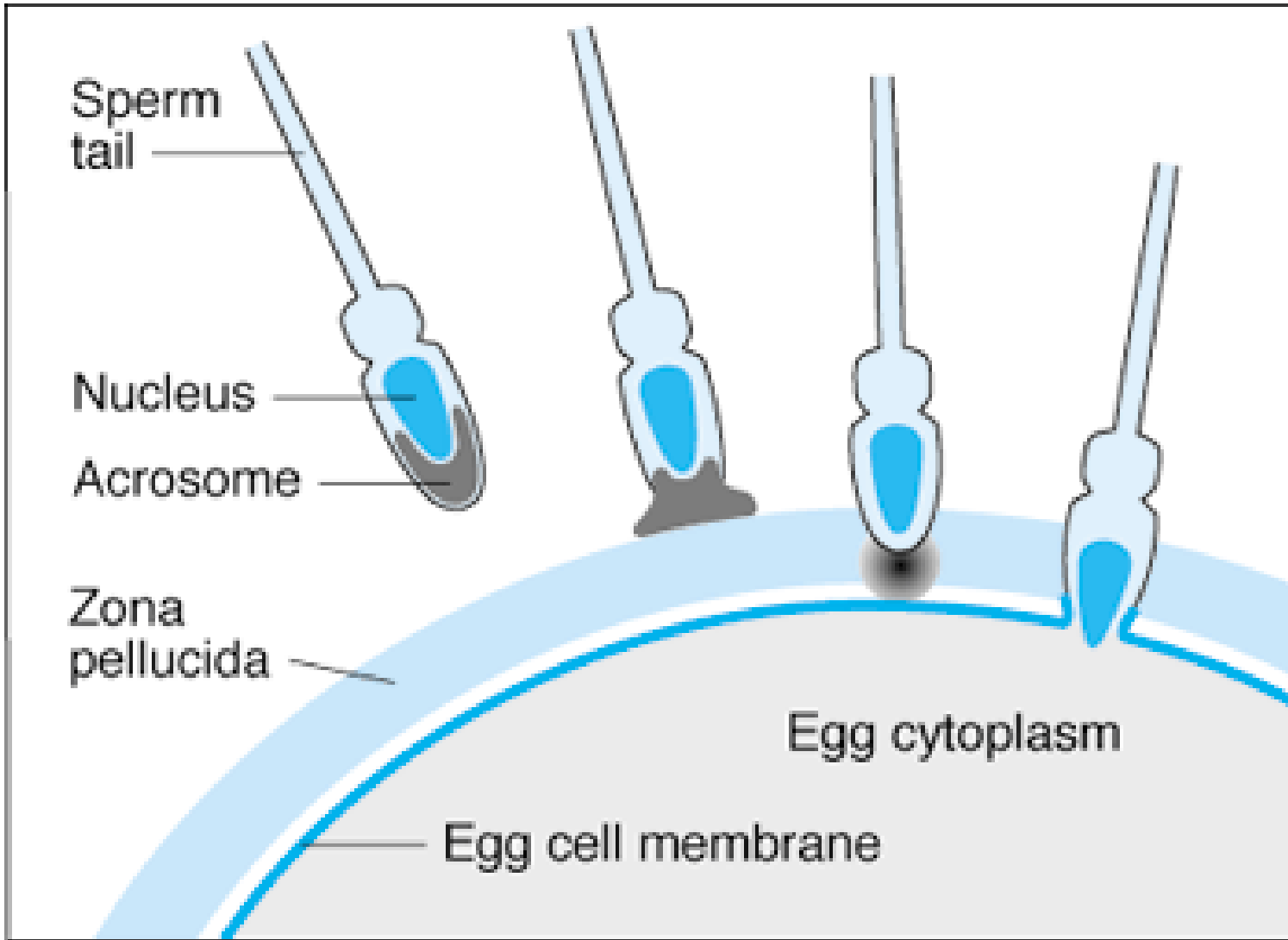
oplození

Syncytiotrofoblast, cytotrofoblast; decidua; implantace

Imunitní změny v těhotenství

(polymorfni MHC geny třídy I, II. vs. nepolymorfni HLA-G).

1. Chemoatrakce
2. Ulpění spermie na zona pellucida (ZP3 receptor)
3. Penetrace a akrosomová reakce (akrosin)
4. Fúze (fertilin, změna membr. potenciálu, strukturní změny)



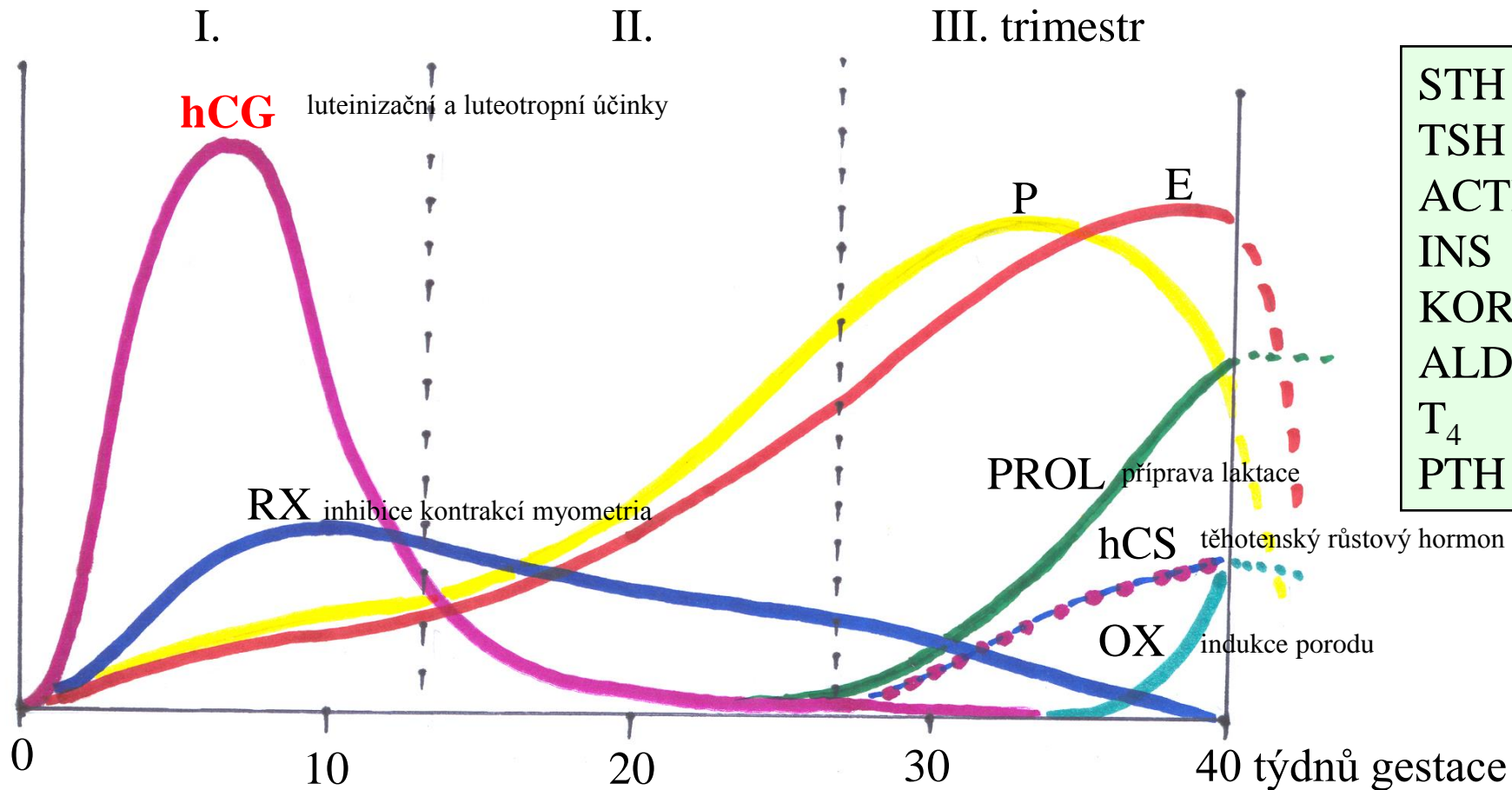
TĚHOTENSKÉ HORMONY

Corpus luteum graviditatis, placenta

(8. týden!!!)

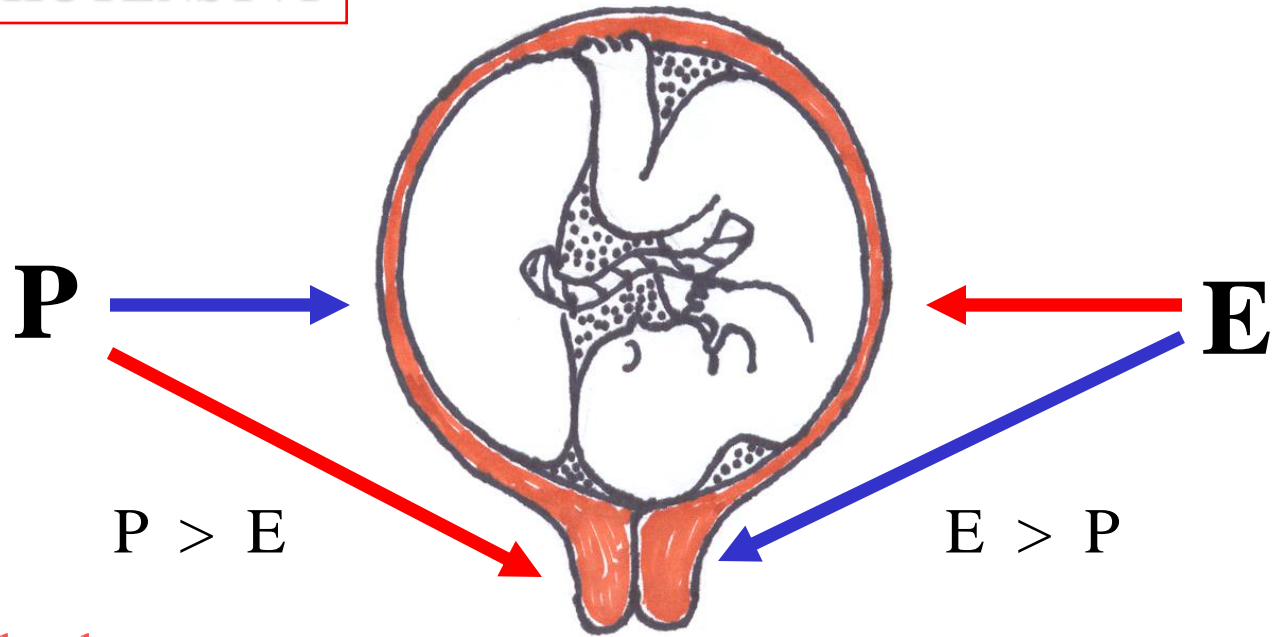
E, P, relaxin

hCG, E, P, hCS



Placentární – maternální - fetální

VZTAH P:E V TĚHOTENSTVÍ



Fetoplacentární jednotka

MATKA	PLACENTA	PLOD
cholesterol	pregnenolon	DHEAS 16OH-DHEAS
	progesteron	kortizol aldosteron
DHEAS	Estradiol	
	Estriol	

Exkrece estriolu močí – index stavu plodu.

FYZIOLOGICKÉ ZMĚNY TĚLA MATKY BĚHEM GRAVIDITY

Změny pohlavních orgánů

- **Děloha**
 - Růst (z 60 g na 1000 g), změna polohy
 - Prokrvení
 - Svalovina – tonus, diferenciacce
- **Hrdlo děložní**
 - Změna barvy (vaskularizace) a konzistence, zkrácení
 - Hypertrofie a hyperplazie žlázek – hlenová zátka
- **Pochva**
 - Změna barvy (vaskularizace), zvýšená sekrece
- **Zevní rodidla**
 - Vaskularizace, vasokongesce, ukládání tuku - zvětšení

Somatické změny

- **Prsní žláza**
 - Růst – rozvoj alveolární i duktální složky, zmnožení podkožního tuku
 - Zvětšení a hyperpigmentace prsních bradavek a dvorců
- **Další**
 - Zmnožení podkožního tuku
 - Změny charakteru vaziva (strie)
 - Hyperpigmentace
 - Retence vody

Hormonální a metabolické změny

Imunologické změny

Psychické změny

ENDOKRINNÍ A METABOLICKÉ ZMĚNY MATKY BĚHEM GRAVIDITY

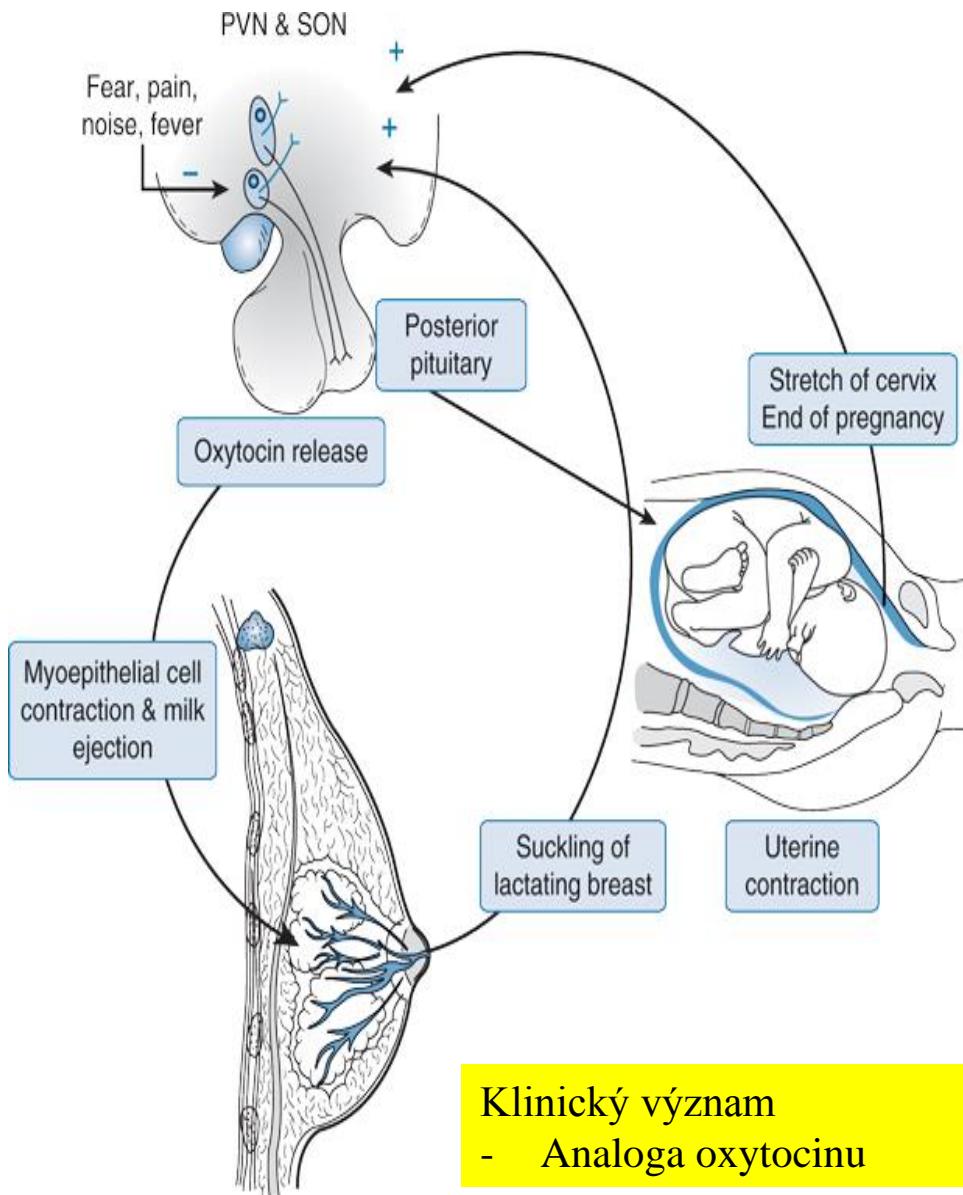
Endokrinní žlázy

- **Štítná žláza**
 - Mírné zvětšení (E), zvýšená produkce tyroxinu, v III. trimestru BEE +25%
- **Příštítná tělíska**
 - Zvýšená produkce parathormonu
- **Nadledviny**
 - Lehká hypertrofie kůry bez změny funkce, pouze zvýšená sekrece aldosteronu
- **Pankreas**
 - Hyperplazie Langerhansových ostrůvků

Metabolismus

- **Váhový přírůstek:** 12-15 kg
- **Glykémie**
 - Glc – hlavní energetický zdroj pro plod
 - Prohyperglykemický stav
 - Snížení renálního prahu, zvýšení glomerulární filtrace - mírná glykosurie
 - Gestační diabetes
- **Zvýšená potřeba Ca** (1300 mg), P (1200 g) a Fe (18 mg/den)
- **Retence vody:** 6,5 l

OXYTOCIN



Klinický význam
- Analoga oxytocinu

Charakteristika

- Mechanoreceptory/taktilní receptory
- Magnocelulární neurony (PVN, SON)
 - Inhibice endogenními opioidy, NO, GABA
 - Autokrinie (+ ZV)
 - Prolaktin, relaxin (-), Estrogeny (+)
- OXT receptory ($G_{q/11}$) – význam up/down regulace
- Působí spolu s prolaktinem a pohlavními hormony

Funkce

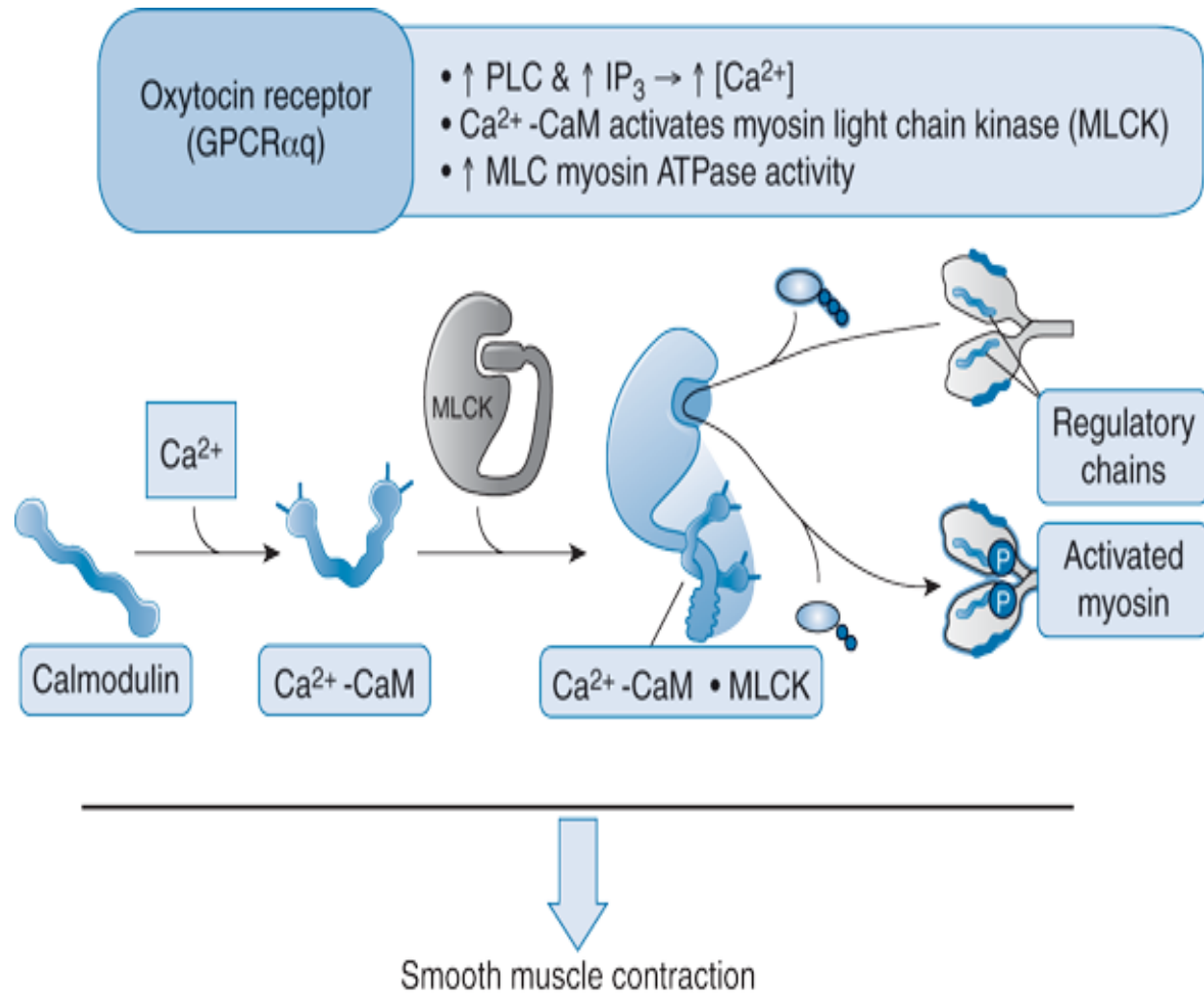
- Laktace (do 1 min)
- Porod
 - rytmické kontrakce hladké svaloviny (gap-junction, stimulace syntézy prostaglandinů – extracelulární matrix)
 - poporodní krvácení
 - involuce dělohy
- Ejakulace (muži)
- Chování

Další funkce a místa tvorby

- CNS
 - Stimulace sekrece ACTH prostřednictvím CRH
 - Stimulace vazokonstrikce navozené ADH
 - Stimulace sekrece prolaktinu
 - Inhibice vybavování paměťových stop
 - Mateřské chování

RECEPTORY pro OXYTOCIN

- OXT receptory ($G_{q/11}$)
 - Myoepiteliální buňky,
 - Myometrium
 - Endometrium
 - CNS
- PLC, IP_3 , Ca^{2+}
- Cílová molekula – MLCK (myosin light chain kinase)



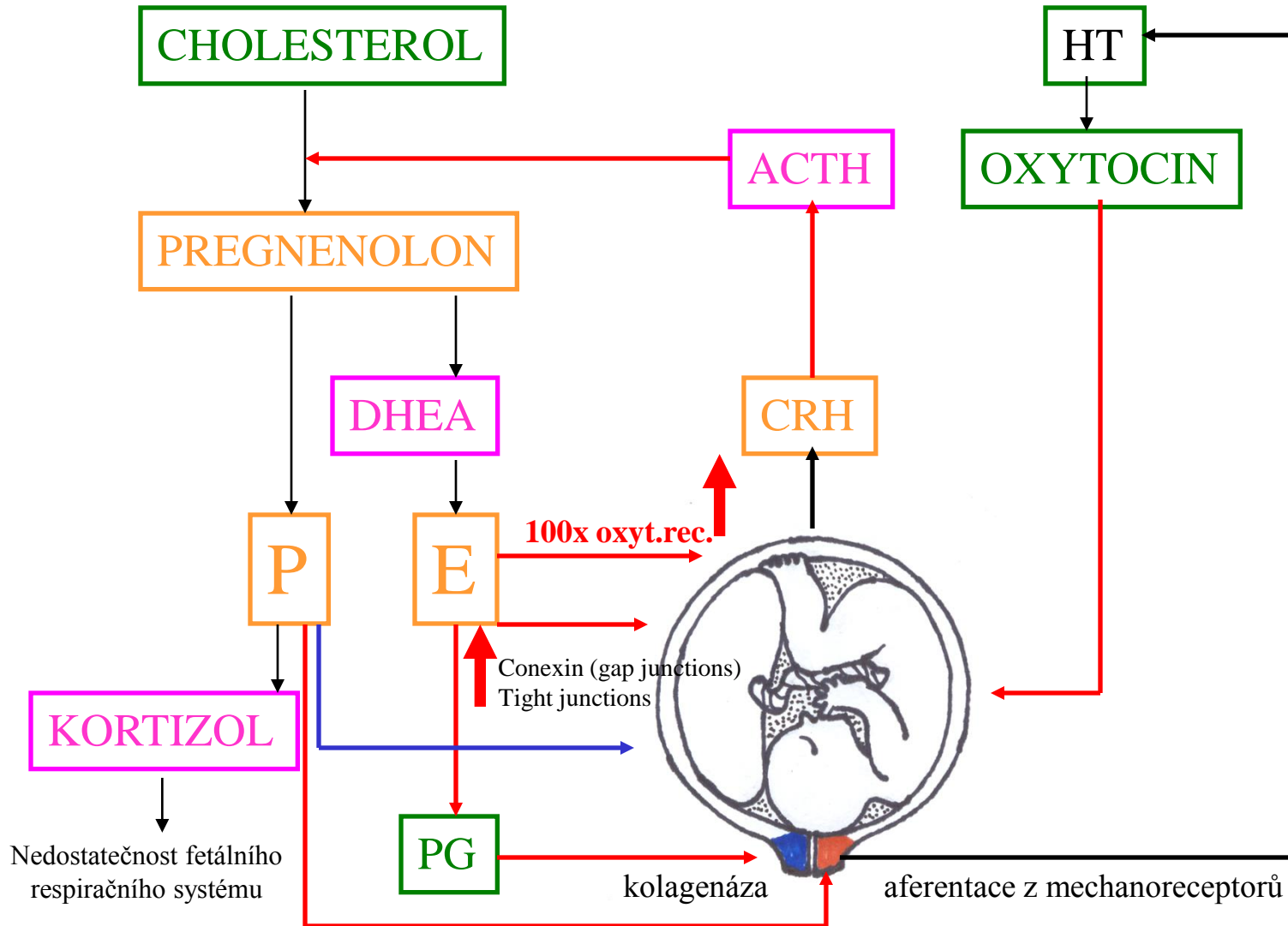
OXYTOCIN

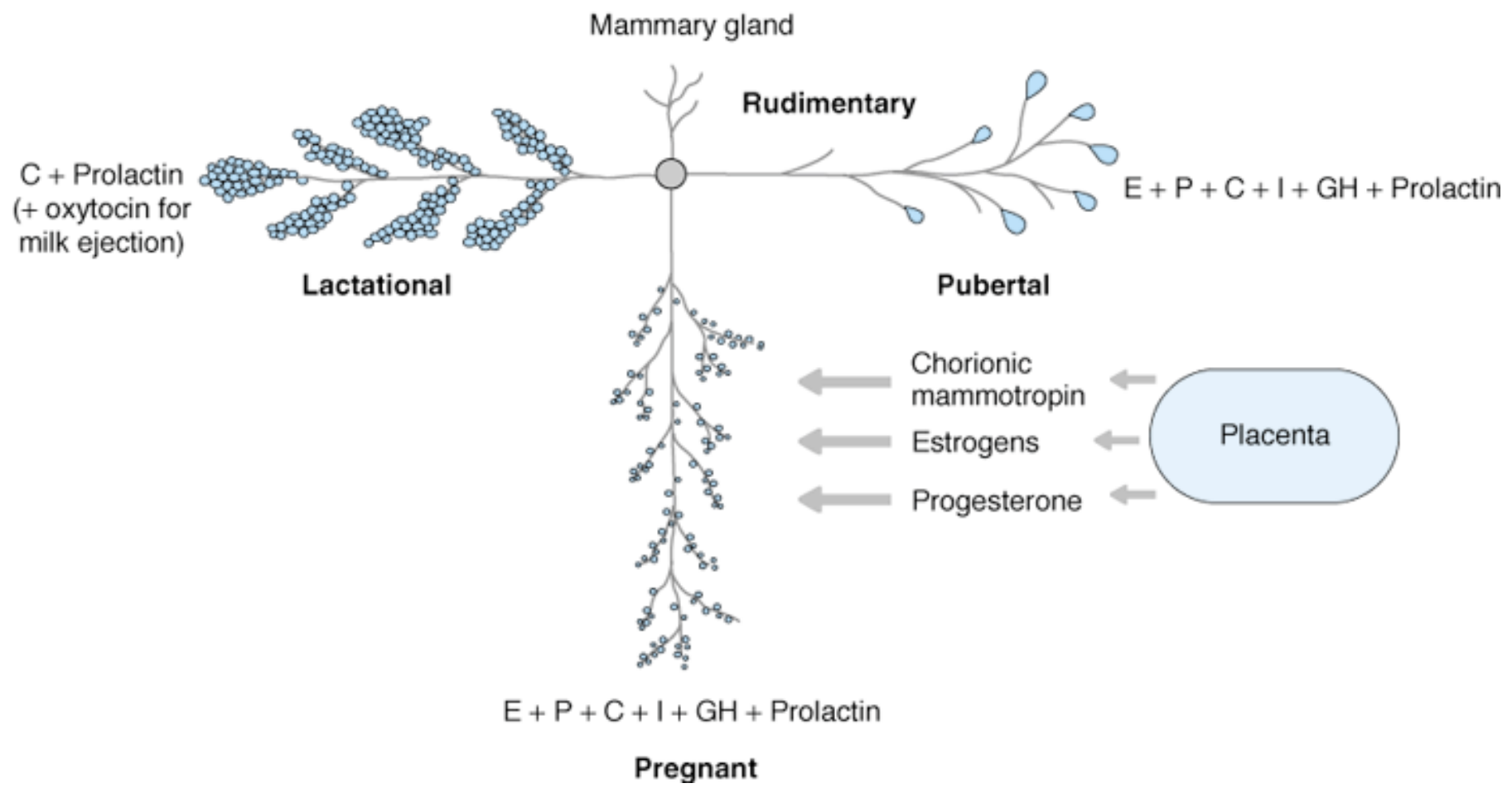
- 9 AMK, od ADH se odlišuje 3. a 8. AMK
- Prekurzorová molekula se syntetizuje ve stejných částech jako ADH (resp. v *nucleus paraventricularis*)
- Podnětem pro syntézu je dilatace porodních cest tlakem plodu a podráždění prsních bradavek (stimulace mechanoreceptorů)
- Reflexně se vyplavuje při kojení, ale také při orgasmu
- Hlavní účinky má na reprodukční systém:
 - Uterokinetické účinky (použití oxytocinu na indukci porodu), vyvolává kontrakce dělohy i stahy myoepiteliálních buněk prsní žlázy = ejekce mléka)
 - U mužů pravděpodobně zvyšuje kontrakce hladké svaloviny *ductus deferens*
- Regulace hospodaření s vodou a minerály – zesiluje antidiuretický účinek ADH a působí natriureticky
- Na paměť působí opačně jako ADH – inhibuje tvorbu a vybavování paměťové stopy
- Pozn. Melanocyty inhibující faktor – vzniká z oxytocinu, modulace některých typů receptorů, modulace účinku melatoninu (melatonin – epifýza, spolu s glomerulotrofinem a DMT, cirkadiální/cirkanuální biorytmy, řízena hypotalamem, informace ze sítnice)

INDUKCE PORODU

maternální
placentární
fetální

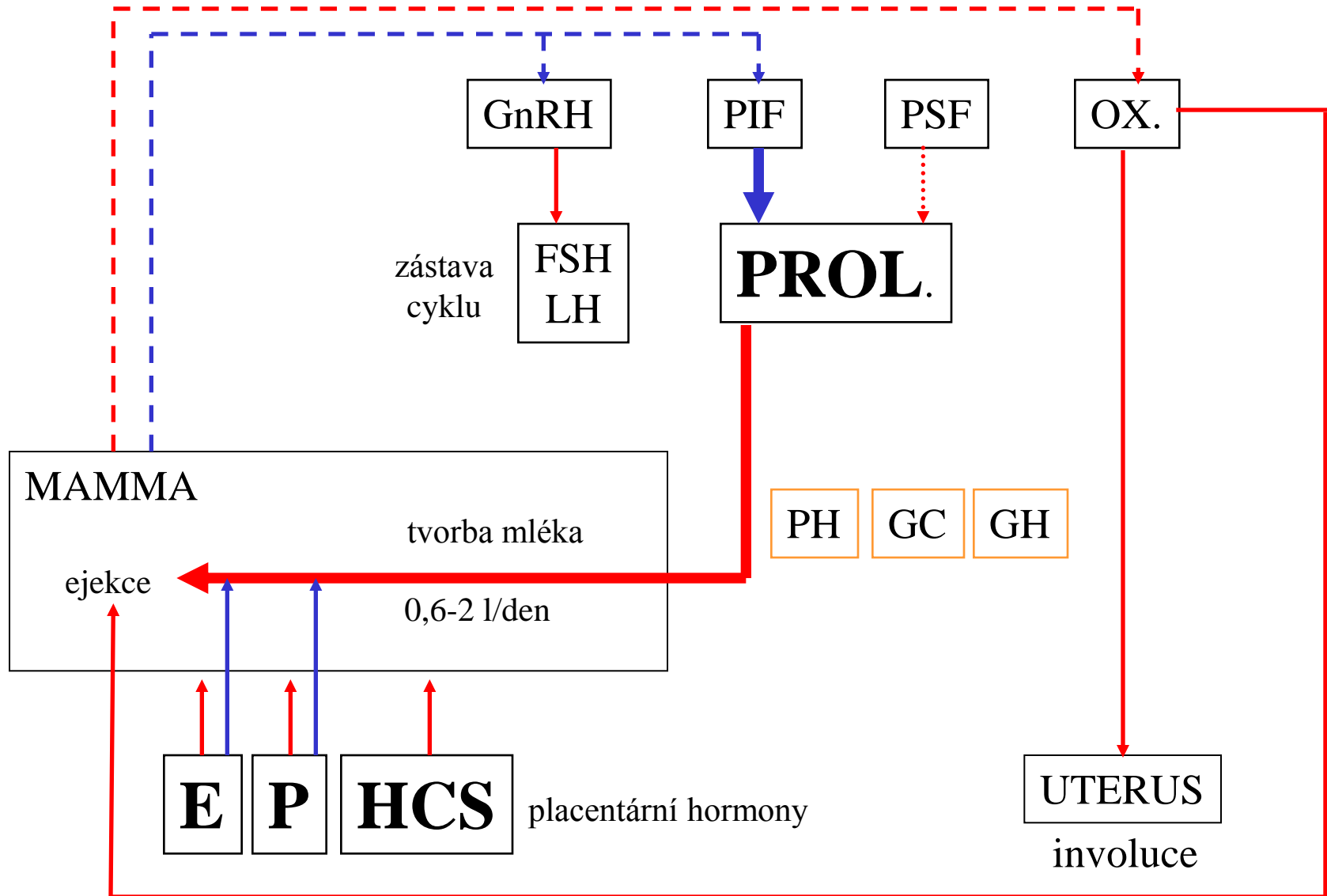
$P > E \longrightarrow E > P$





LAKTACE

1 – 3 dny po porodu; iniciována poporodním poklesem estrogenů



Složení mléka: voda (88%), tuk (3,5%), laktóza (7%), proteiny (1%)
stopové prvky (Ca), vitamíny, protilátky

(hyperprolaktinémie)

LEPTIN A REPRODUKČNÍ FUNKCE U ŽENY

LEPTIN V TĚHOTENSTVÍ

Syntetizován placentou od 18. týdne těhotenství.

Dramatický vzestup v mateřské krvi po 34. týdnu.

Syntéza v placentě, ve fetální tukové tkáni a narůstající tukové tkáni těhotné ženy.

ALE hladiny leptinu u těhotných nekorelují s množstvím tukové tkáně (BMI).

Klesají po porodu k hladinám typickým pro netěhotné.

Leptin pravděpodobně hraje úlohu v proliferaci a funkci trofoblastu, a tak ovlivňuje fetální růst.

LEPTIN U NOVOROZENCŮ

Hladiny leptinu korelují s porodní hmotností a BMI.

Krev novorozence obsahuje mateřský i fetální leptin.

Dívky mají vyšší hladiny než hoši.

Předpokládá se, že pohlavní diferenciaci hladin leptinu je již geneticky dána, neboť není postnatálně ovlivněna pohlavními hormony.