

FYZIOLOGIE REPRODUKČNÍHO SYSTÉMU

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

Reprodukce u savců (lidí):

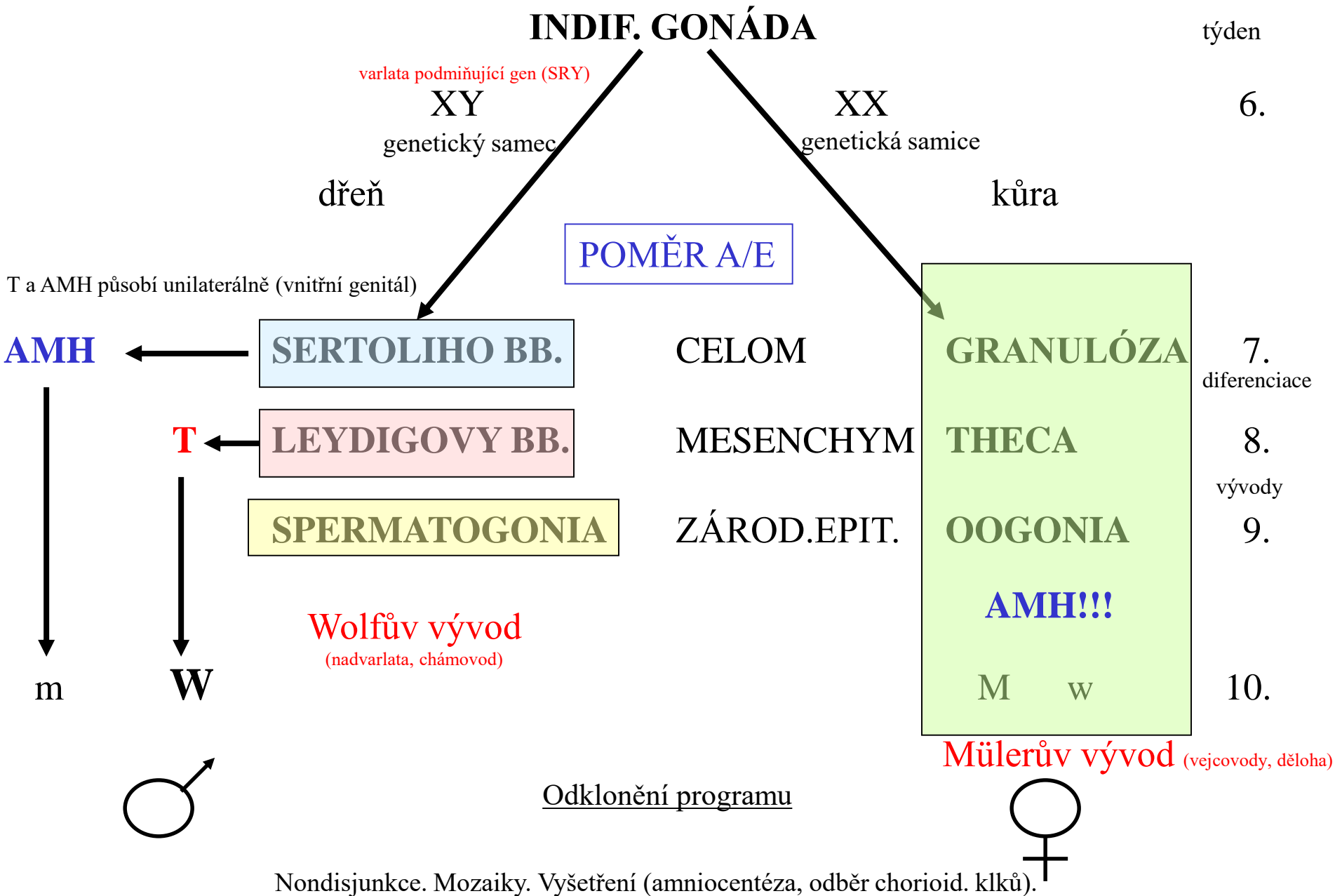
- 1) Sexuální rozmnožování
- 2) Výběr partnerů
- 3) Fertilizace uvnitř těla
- 4) Živorodost (viviparie)
- 5) Vajíčka, resp. embrya – malá, menší počet, pomalý vývoj, výživa přes placentu
- 6) Malý počet potomků, intenzivní rodičovská péče

Reprodukce u lidí – srovnání pohlaví:

- 1) Jedinci obou pohlaví se rodí fyzicky i sexuálně nezralí
- 2) Produkce pohlavních hormonů u mužů 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 folikulů (NE v antrálních - pod vlivem FSH - a atretických foliklech)

Význam u mužů:

- regrese Müllerova vývodu
- marker centrálního hypogonadismu

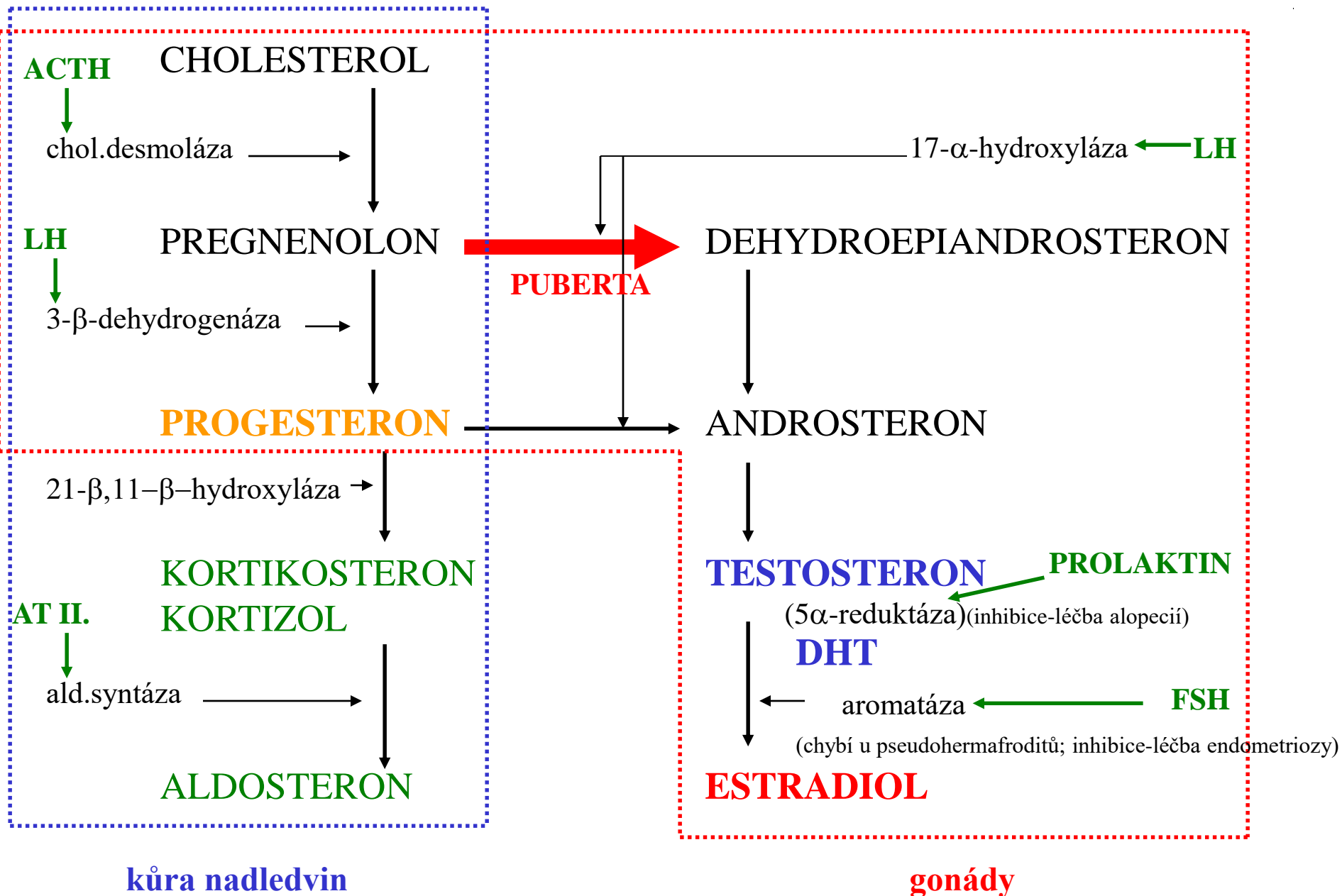
Význam u žen:

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

NÁDOROVÝ MARKER

BIOSYNTÉZA STEROIDNÍCH HORMONŮ

Ovlivnění CNS androgeny.



GONADOLIBERIN (GnRH, Gonadotropin-Releasing Hormone)

Charakteristika

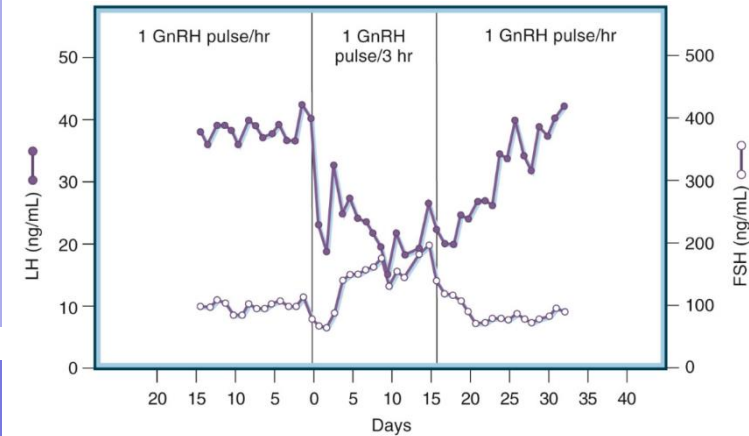
- Specifický původ GnRH neuronů mimo CNS
- GnRH-I, GnRH-II, (GnRH-III) – $G_{q/11}$ (PKC, MAPK)
- Významná up a down regulace (steroidní hormony, gonadotropní hormony)
- Down regulace – malnutrice, laktace, sezónní vlivy, stárnutí, kontinuální GnRH
- Upregulace – vliv GnRH na gonadotropy (menstruační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

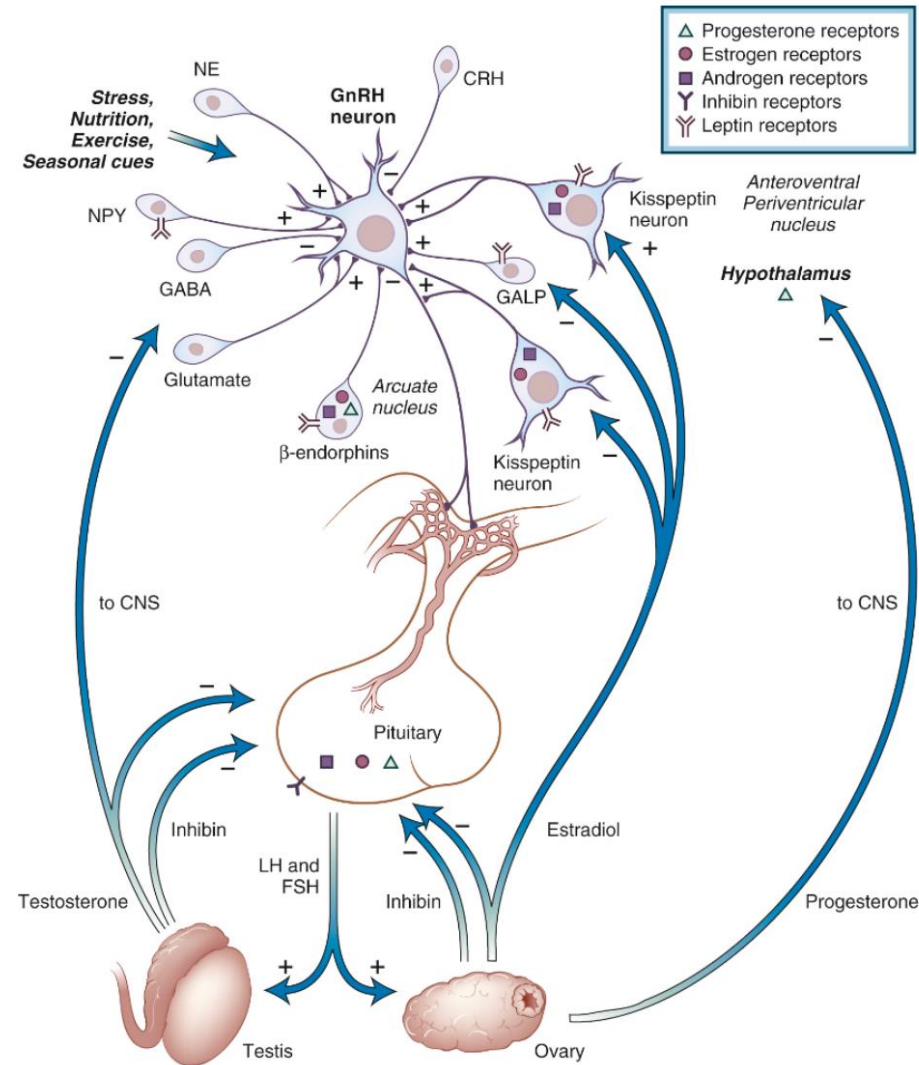


Klinický význam

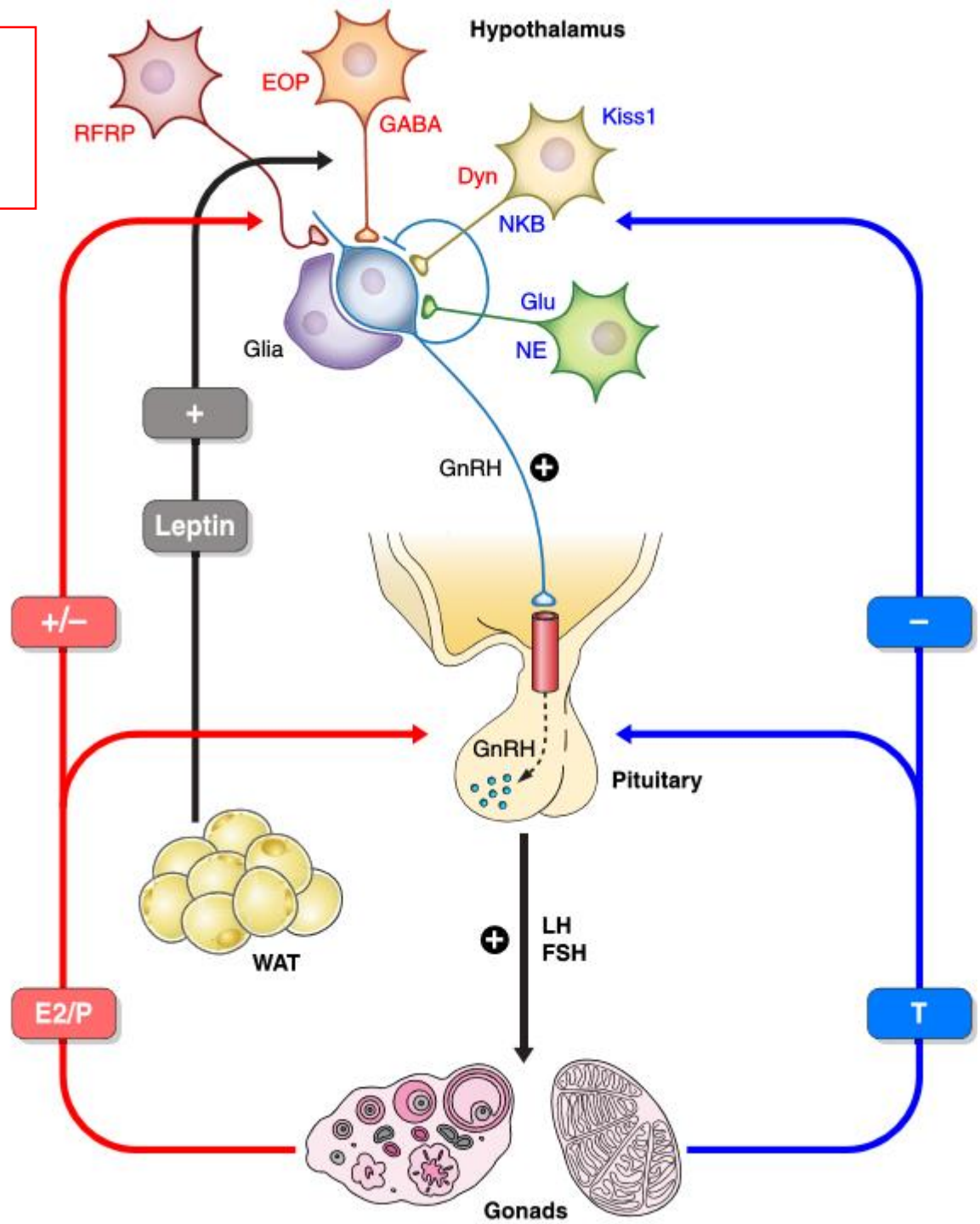
- Kontinuálně podávaná analoga GnRH – léčba estrogen/steroid-dependentních nádorů reprodukčního systému
- Léčba předčasné puberty (leuprorelin – agonista!)

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



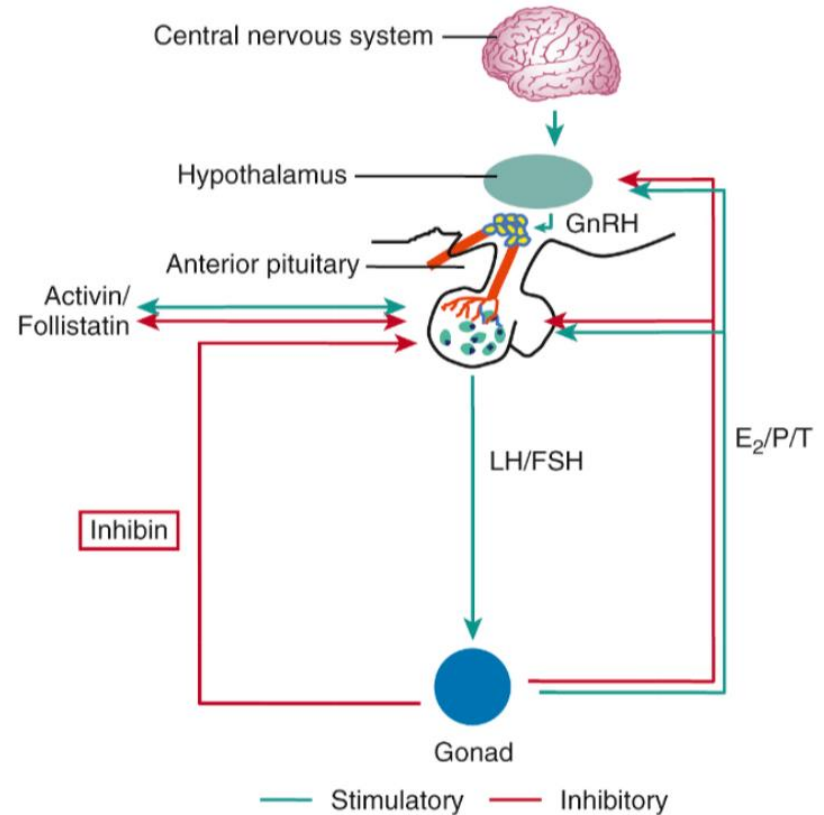
GLYKOPROTEINY – FSH a LH

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

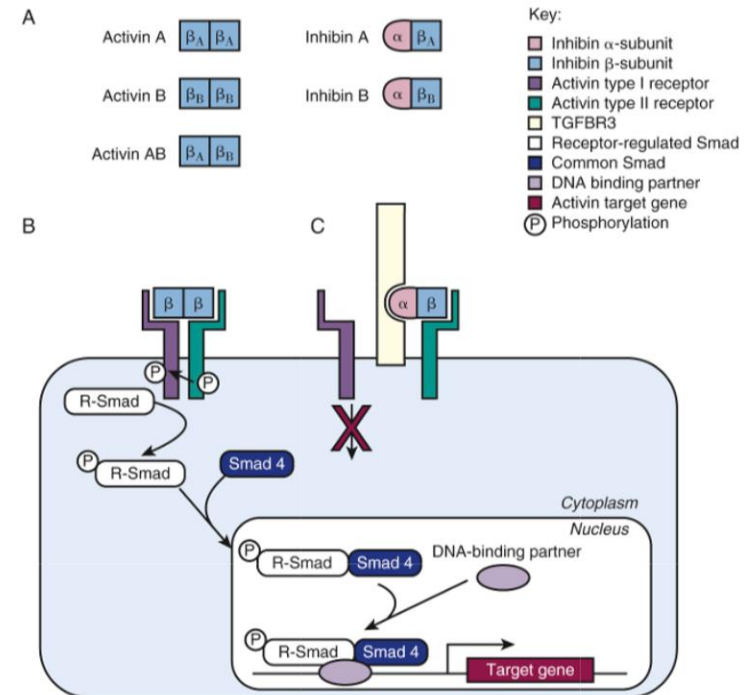
Aktiviny

- 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)

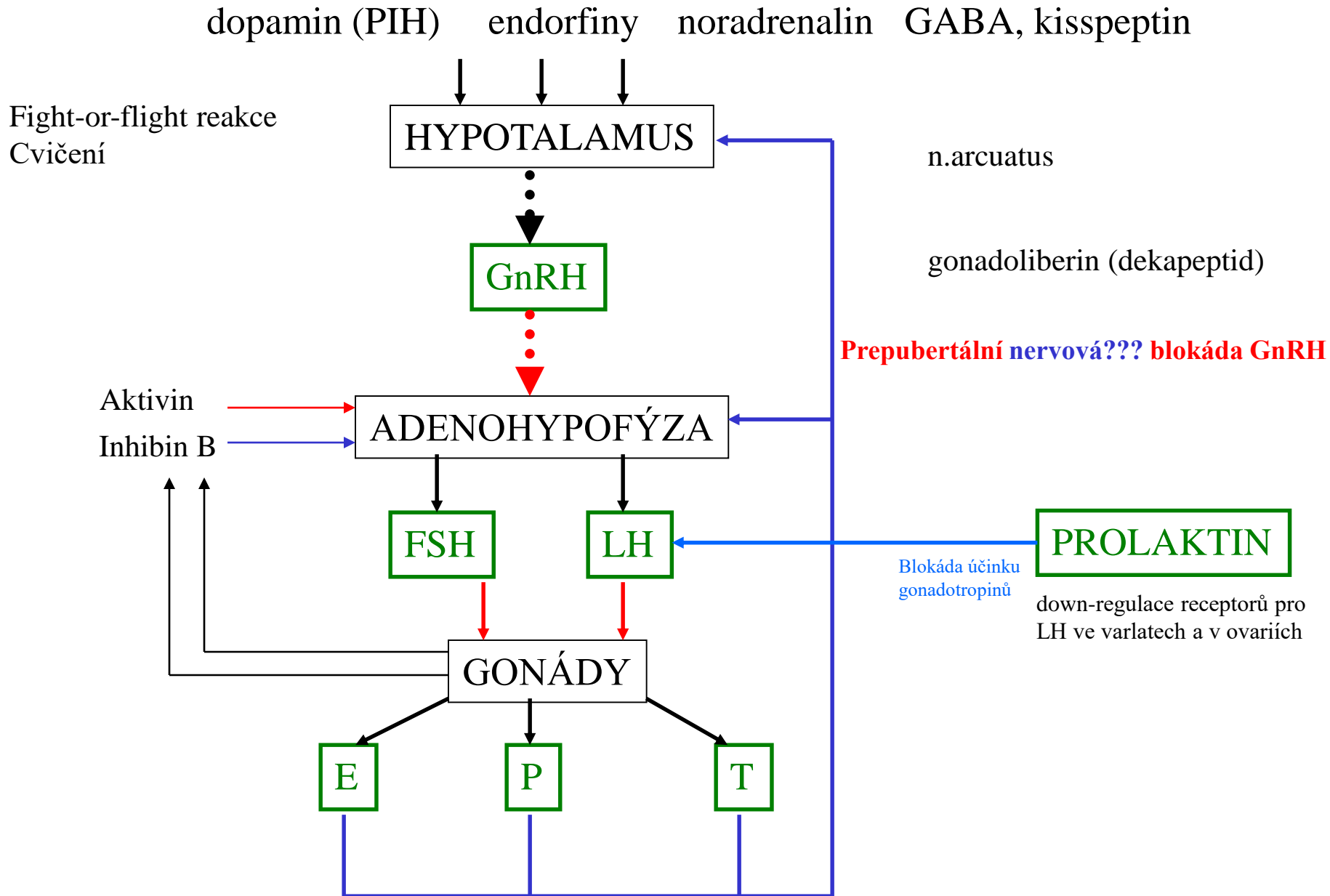
- FSH

- Spermatogeneze (Sertoliho buňky)

Klinický význam

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

ŘÍZENÍ SEKRECE POHLAVNÍCH HORMONŮ



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** (???)

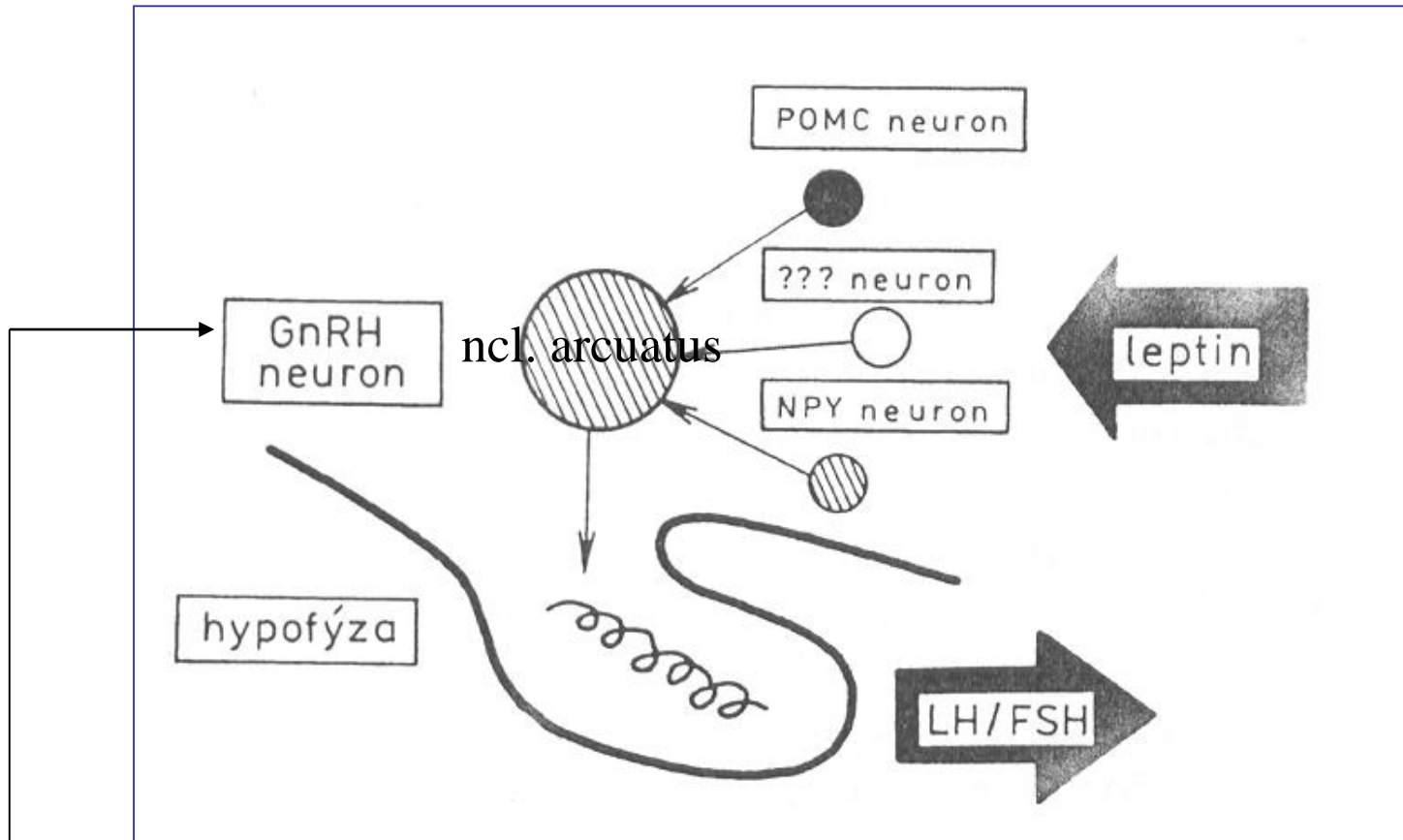
Vázán v **hypotalamu**: n.paraventricularis, suprachiasmaticus, arcuatus a dorsomedialis

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** prozatím neznámé.

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

REGULACE NÁSTUPU PUBERTY LEPTINEM

Kritická hmotnost (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.

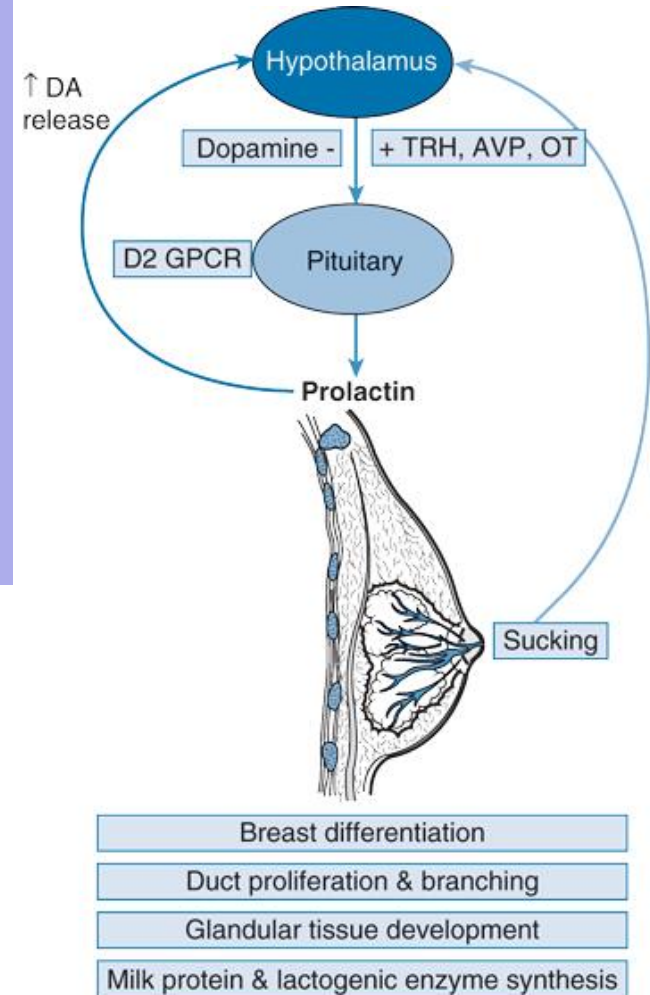
PROLAKTIN - PRL

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

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

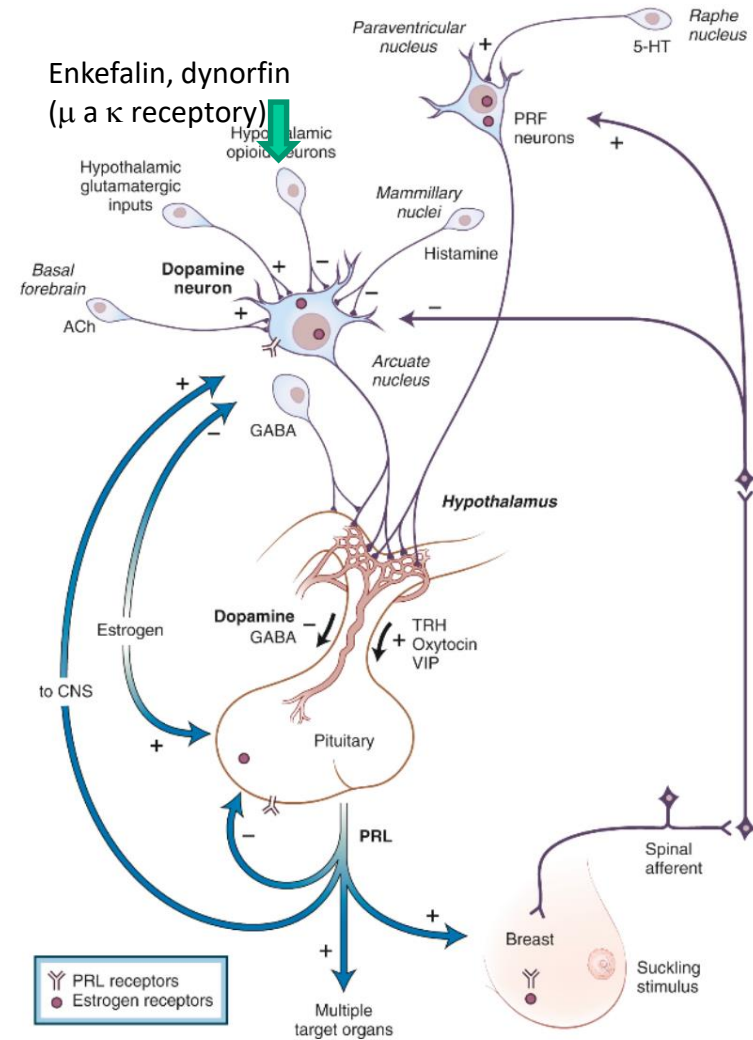
- Farmaka a vliv na sekreci dopaminu a PRL
- Kardiální šok
- Neurodegenerativní onemocnění (Parkinson)
- Antipsychotika (antag.)

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

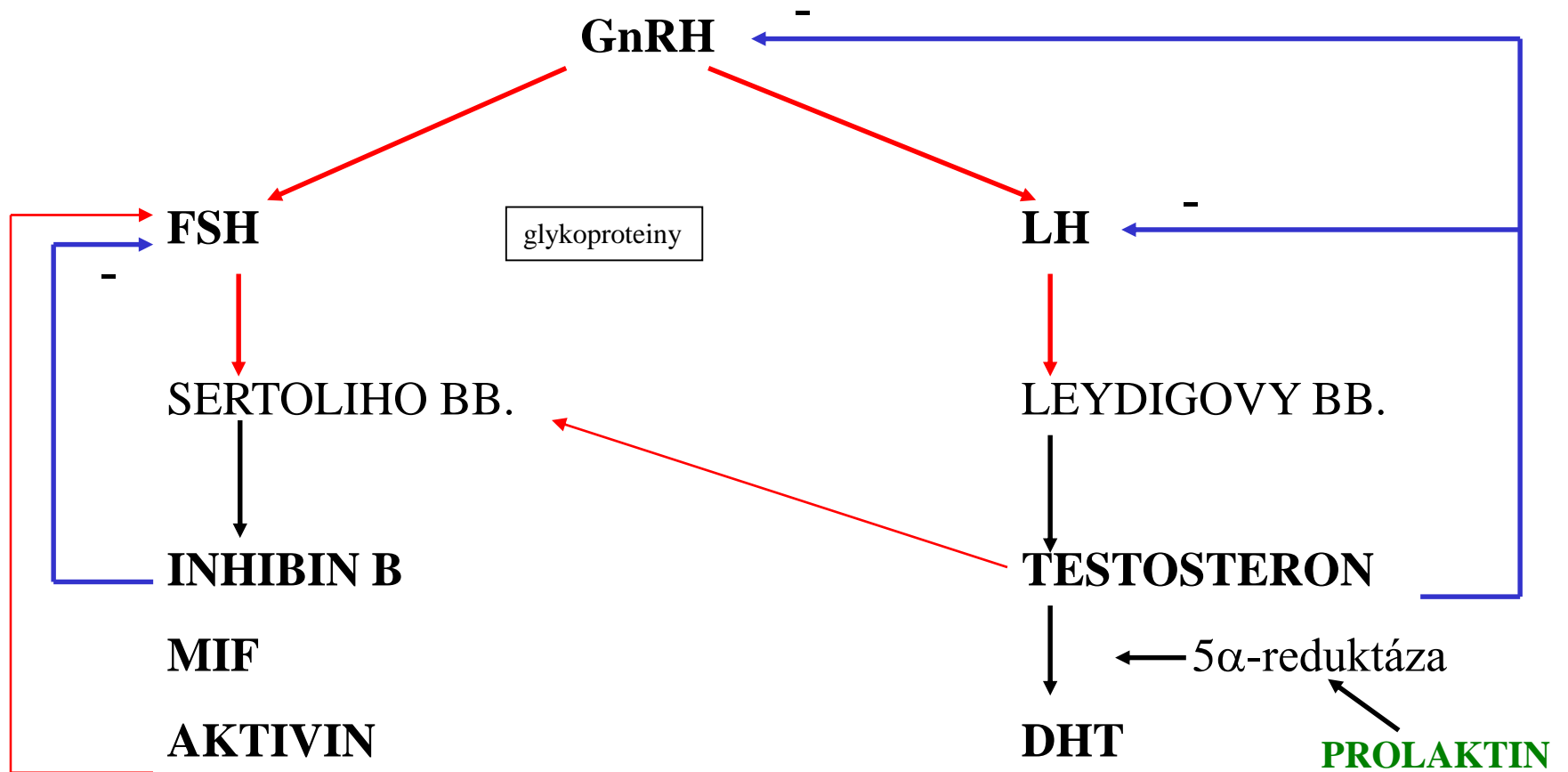
- *Pubarche*
- *Menarche*
- *Telarche*

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

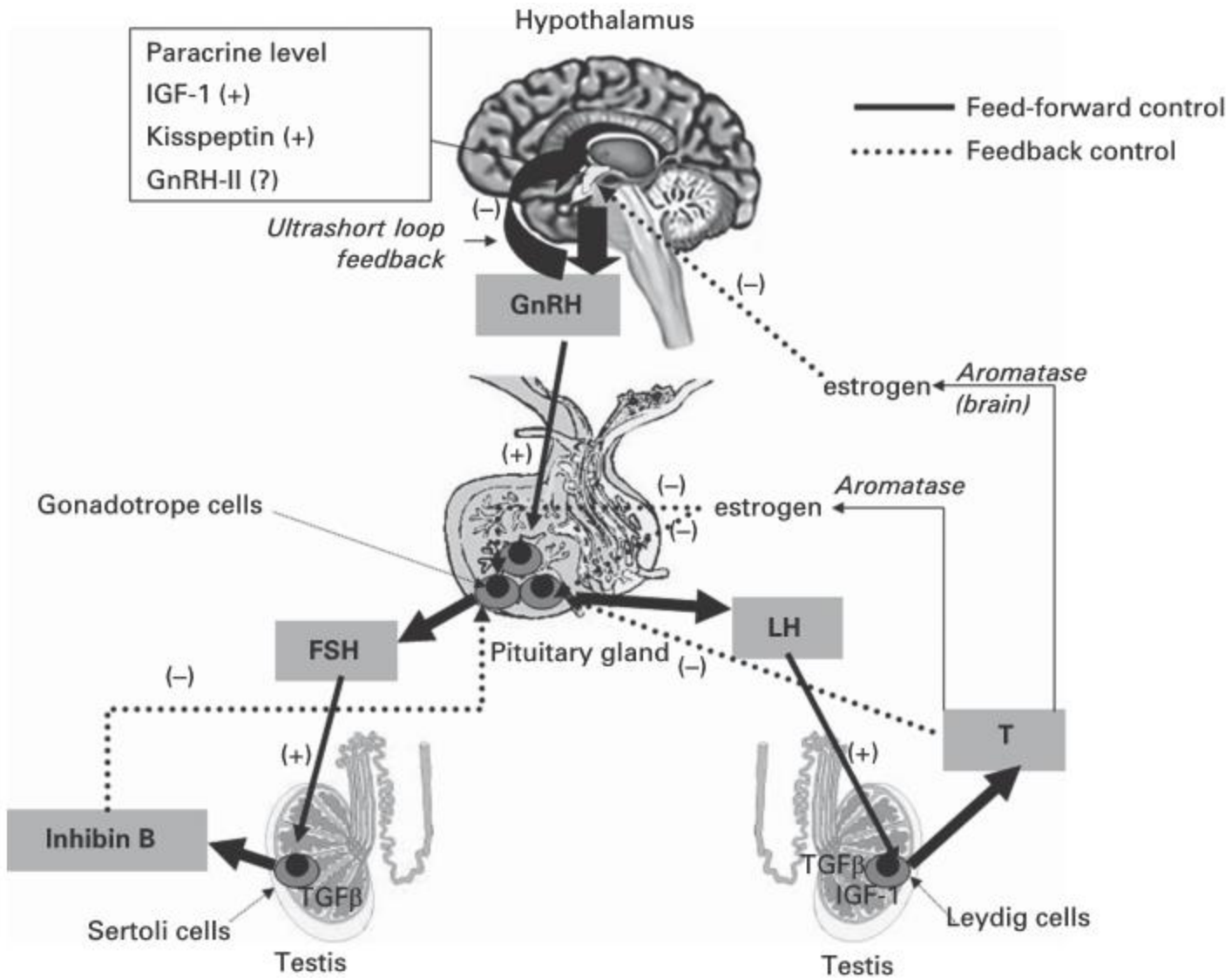
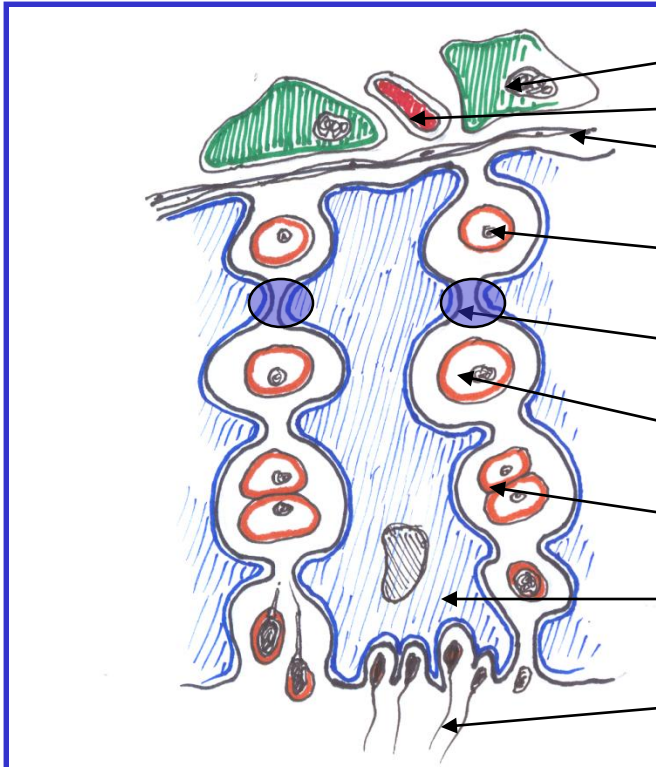


Table 1.1 Regulation of hypothalamic–pituitary–gonadal axis hormone release

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

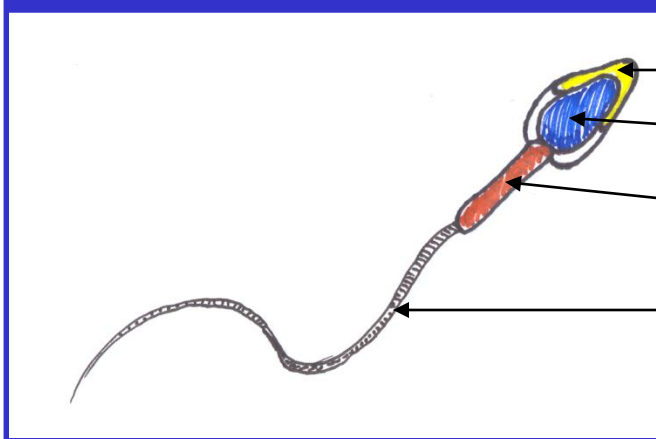
Těsné spojení

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.

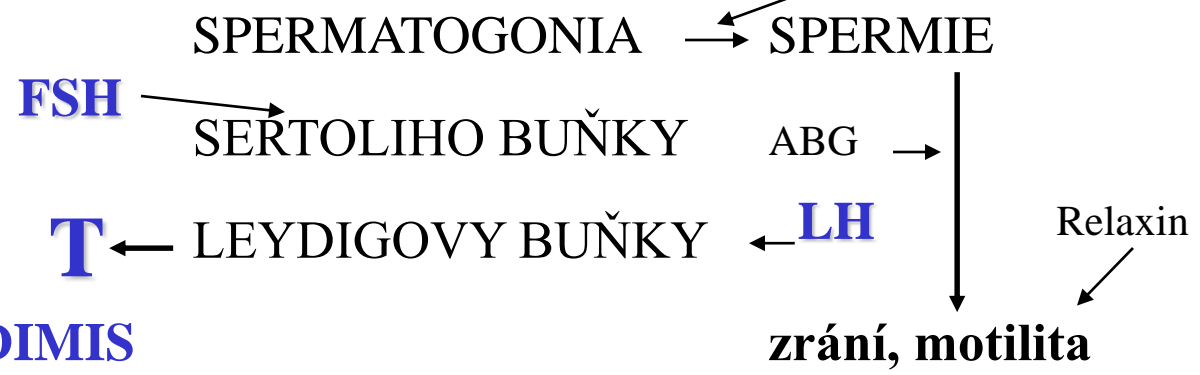
K^+

glutamát, aspartát

inositol

TVORBA SPERMATU

SEMENOTVORNÉ KANÁLKY (VARLE) FSH



EPIDYDIMIS

VAS DEFERENS

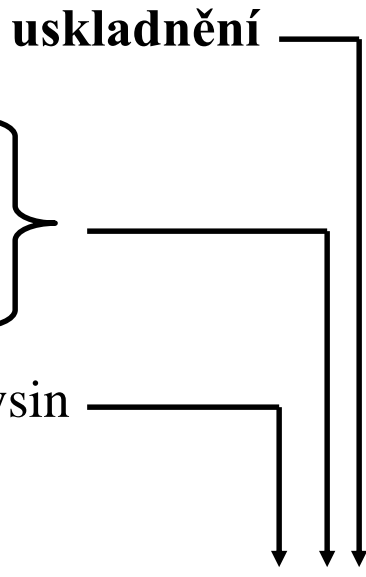
SEMENNÉ VÁČKY

- fruktóza
- fibrinogen
- prostaglandiny

PROSTATA

Relaxin-zlepšuje pohyblivost spermií

Ca²⁺, profibrinolysin



SPERMA

2 měsíce
teplota
záření
14-21 dní
měsíce

Ejakulace:
3-4 ml
10⁸ sp / ml (sezónní)
pH = 7.5
motilita (3mm/min)

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)

Wyšetření plodnosti muže

Jméno:

Datum vyšetření :

Sezualní abstinence:

Anamnéza:

Klinické vyšetření: varlata, tuhá, pružná nebo,
podélná osa pravého varlete mm:
podélná osa levého varlete mm:

Makroskopické vyšetření

Vzhled:

Zkapalnění:

Viskozita:

Objem ejakulátu (2,0 - 5 ml)

pH vzorku (7,2 - 7,8)

Mikroskopické vyšetření:

(spermiogram proveden v Makler counting chamber®, v závorkách normální referenční hodnoty)

Koncentrace spermií(nad 20 mil./ml):

Celkový počet spermií v ejakulátu(nad 40 mil./ml):

Pohyblivost spermií(minimálně 50% kategorie A+B, 25% a více kategorie A):

A+B	C	D	
			mil/ml
			%

Vitalita (75% a více živých spermií):

Morfologie (30% a více normálních forem):

Leukocyty (do 1 mil/ml):

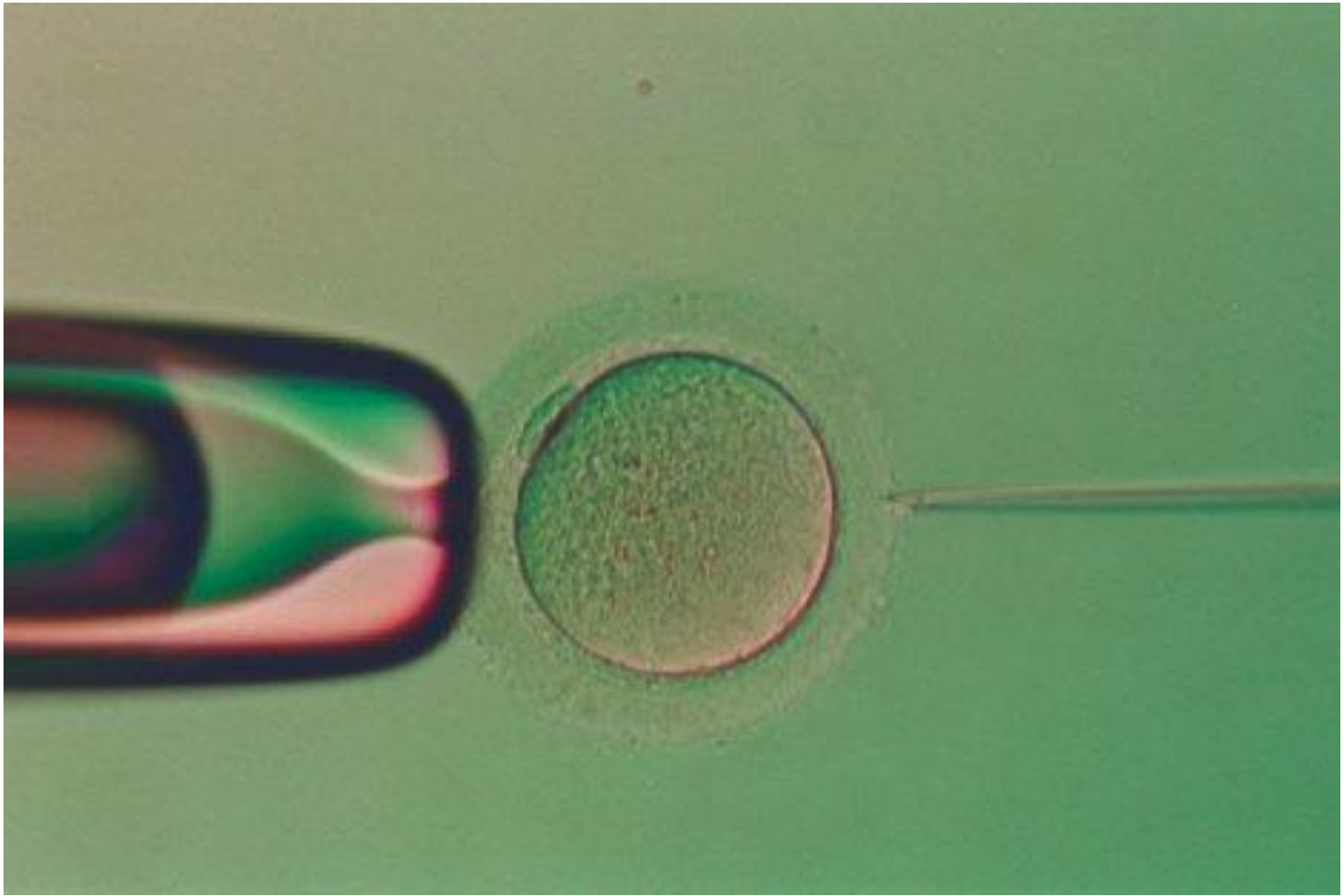
Přidatné buňky (do 5 mil/ml):

Aglutinace (< 2, stupnice 0 - 3):

Závěr:

Doporučení:

Vyšetřil:



SEXUÁLNÍ REFLEXY

