

**Univerzita Palackého v Olomouci**

**Bakalářská práce**

**Olomouc 2022**

**Tereza Krupicová**

**Univerzita Palackého v Olomouci**  
**Přírodovědecká fakulta**  
**Katedra buněčné biologie a genetiky**



## **Imunita a těhotenství**

**Bakalářská práce**

**Tereza Krupicová**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Molekulární a buněčná biologie

Forma studia: Prezenční

**Olomouc 2022**

**Vedoucí práce: RNDr. Ivana Fellnerová, PhD.**

# UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Akademický rok: 2020/2021

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Tereza KRUPICOVÁ**  
Osobní číslo: **R19839**  
Studijní program: **B1501 Biologie**  
Studijní obor: **Molekulární a buněčná biologie**  
Téma práce: **Imunita a těhotenství**  
Zadávací katedra: **Katedra buněčné biologie a genetiky**

### Zásady pro vypracování

Cílem práce je vypracovat literární rešerši shrnující dostupné informace o imunitním systému ženy během těhotenství včetně patologií imunitního systému ve vztahu k oplození. Dále shrnout informace o vývoji imunitního systému plodu a jeho interakci s imunitním systémem matky.

Rozsah pracovní zprávy:  
Rozsah grafických prací:  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

**BRONSON, R.A. (2000):**

Antisperm antibodies: a critical evaluation and clinical guidelines. *Journal of Reproductive Immunology*. 45: 159-183.

**MADAR Jindřich, ULČOVÁ-GALLOVÁ Zdenka (2016):**

Imunologie a imunopatologie lidské reprodukce: vybrané kapitoly.

Praha: Mladá fronta, Aeskulap. ISBN 978-80-204-3901-7

**MOCKOVÁ Alice (2014):**

Ped. pro praxi 15, Ovlivnění vývoje imunity v prenatálním a perinatálním období, str. 197–200

**NOUZA Karel, MADAR Jindřich, NOUZA Martin, KUČERA Karel (2007):**

Alergie 3: Imunologie a imunopatologie reprodukčního procesu, II. Imunologie těhotenství, opakovaného potrácení a poruch implantace blastocysty, str. 221–228

**ŘEŽÁBEK, Karel (2014):**

Asistovaná reprodukce. 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Maxdorf. Farmakoterapie pro praxi. ISBN 978-80-7345-396-1.

**ULČOVÁ-GALLOVÁ, Zdenka a Petr LOŠAN (2013):**

Neplodnost: útok imunity. 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada. Zdraví & životní styl. ISBN 978-80-247-4555-8

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D.**  
Katedra zoologie a ornitologická laboratoř

Datum zadání bakalářské práce: 8. dubna 2021  
Termín odevzdání bakalářské práce: 31. července 2022

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUČI  
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA  
KATEDRA BUNĚČNÉ BIOLOGIE A GENETIKY  
L.S. Šlechtitelů 27, 783 71 Olomouc – Hůlčany  
tel.: +420 585 634 901

15-04-2021

---

doc. RNDr. Martin Kubala, Ph.D.  
děkan

---

prof. RNDr. Zdeněk Dvořák, DrSc.  
vedoucí katedry

## **Bibliografické údaje**

Jméno a příjmení autora: Tereza Krupicová

Název práce: Imunita a těhotenství

Typ práce: bakalářská

Pracoviště: Katedra buněčné biologie a genetiky, PřF UP v Olomouci

Vedoucí práce: RNDr. Ivana Fellnerová, PhD. (Katedra zoologie a ornitologická laboratoř PřF UP v Olomouci)

Rok obhajoby práce: 2022

Klíčová slova: vrozená imunita, adaptivní imunita, těhotenství, imunitní tolerance, protilátky, plod, neplodnost

Počet stran: 56

Počet příloh: 0

Jazyk: čeština

## **Souhrn**

Imunita ženské reprodukční soustavy se vyznačuje řadou specifických vlastností. Spektrum i aktivita imunocytů se periodicky mění v závislosti na fázi menstruačního cyklu. Na jedné straně musí být zajištěna ochrana reprodukčního systému před vnikem patogenů, a zároveň musí být v době ovulace a následného potenciálního oplození navozena imunitní toleranci vůči semialogennímu zárodku obsahujícímu pro ženu cizorodé otcovské antigeny.

Imunitní systém ženy je při oplození a v průběhu těhotenství významně modifikován. Tyto změny umožňují v těle matky vývoj částečně geneticky odlišného plodu, aniž by proti němu byla iniciována imunitní reakce. Mateřské imunitní buňky jsou ovlivňovány jednak působením pohlavních hormonů, ale také bioaktivními signálními faktory obsaženými v mužské semenné plazmě, které interagují s imunocyty a pomáhají navodit imunologickou toleranci. V případě poruch imunitního systému a narušení tolerance může docházet k tvorbě protilátek proti spermiím, oocytům, oplozenému zárodku, popř. může být také narušen proces nidace, což může vést k neplodnosti. Dalším závažným problémem může být tvorba protilátek proti antigenům plodu, jejíž důsledkem mohou být různé zdravotní komplikace novorozenců.

## **Bibliographical identification**

Author's first name and surname: Tereza Krupicová

Title: Immunity and pregnancy

Type of thesis: bachelors

Department: Department of cell biology and genetics, Faculty of Science UP Olomouc  
Supervisor: RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D.

The year of presentation: 2022

Keywords: innate immunity, adaptive immunity, pregnancy, immunological tolerance, antibodies, foetus, infertility

Number of pages: 56

Number of appendices: 0

Language: czech

## **Summary**

The immunity of the female reproductive system is distinguished by a range of specific characteristics. Both the spectrum and activity of immunocytes changes periodically, depending on the phase of the menstrual cycle. The protection of the reproductive system against the entry of pathogens must be ensured, and, simultaneously, during the time of ovulation and subsequent potential fertilization, immune tolerance of the semiallogeneic embryo which contains exogenous paternal antigens must be created.

The female immune system is significantly modified during fertilization and pregnancy. These changes enable the development of the partially genetically exogenous embryo in the body of the mother, without initiation of the immune reaction. Maternal immune cells are influenced by the action of sex hormones, together with bioactive factors included in male seminal plasma, which interact with immunocytes and help to induce the immune tolerance. In the case of immune system disorders and the disruption of tolerance, the sperm, oocytes or fertilized embryo antibodies might be created, and the nidation process disrupted, which might lead to infertility. The creation of antibodies to the antigens of the embryo, which might result in various newborn health complications, might be another serious problem.

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením RNDr. Ivany Fellnerové, Ph.D. s použitím uvedených literárních zdrojů.

V Olomouci dne .....

.....

Tereza Krupicová

## Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své vedoucí práce RNDr. Ivaně Fellnerové, Ph.D. za její užitečné připomínky, odbornou pomoc a vedení při psaní bakalářské práce.



## Obsah

|   |                                                                |    |
|---|----------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Úvod .....                                                     | 1  |
| 2 | Cíle práce.....                                                | 2  |
| 3 | Přehled obecných funkcí imunitního systému .....               | 3  |
|   | 3.1 Imunitní systém sliznic.....                               | 7  |
| 4 | Fyziologie imunitní systému reprodukční soustavy ženy .....    | 8  |
|   | 4.1 Funkční anatomie FRT ve vztahu k imunitnímu systému.....   | 9  |
|   | 4.2 Cyklické změny FRT během menstruačního cyklu .....         | 10 |
| 5 | Imunitní systém matky v těhotenství – modifikace a změny ..... | 13 |
|   | 5.1 Vývoj IS plodu .....                                       | 16 |
|   | 5.2 Interakce imunitního systému matky a plodu .....           | 20 |
| 6 | Onemocnění a patologie imunitních reakcí v těhotenství .....   | 22 |
|   | 6.1 Infekce v těhotenství .....                                | 22 |
|   | 6.2 Patologie imunitního systému ve vztahu k oplození.....     | 23 |
|   | 6.2.1 Protilátky proti spermiiám .....                         | 24 |
|   | 6.2.2 Protilátky proti zona pellucida oocytů .....             | 26 |
|   | 6.2.3 Protilátky proti ovariím .....                           | 27 |
|   | 6.2.4 Protilátky proti fosfolipidům.....                       | 27 |
|   | 6.2.5 Protilátky proti annexinu V .....                        | 28 |
|   | 6.3 Nežádoucí interakce mezi matkou a plodem.....              | 28 |
|   | 6.3.1 Rh faktor.....                                           | 29 |
|   | 6.3.2 AB0 .....                                                | 31 |
|   | 6.3.3 Neuroligin.....                                          | 32 |
|   | 6.4 Preeklampsie .....                                         | 33 |
|   | 6.5 Autoimunitní onemocnění v těhotenství .....                | 34 |
| 7 | Rozhovor .....                                                 | 35 |
| 8 | Závěr.....                                                     | 39 |
| 9 | Literatura .....                                               | 40 |

## Seznam obrázků

|                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Obr. 1: Hematopoéza a leukopoéza.....                                                               | 5   |
| Obr. 2: Receptorová a koreceptorová interakce mezi T lymfocylem a antigen prezentující buňkou ..... | 6   |
| Obr. 3: Imunitní buňky v reprodukčním systému ženy .....                                            | 10  |
| Obr. 4: Hormonální kontrola menstruačního cyklu ženy .....                                          | 111 |
| Obr. 5: Vliv semenné plazmy na jednotlivé části FRT .....                                           | 14  |
| Obr. 6: Změny v zastoupení imunocytů během těhotenství .....                                        | 15  |
| Obr. 7: Přenos protilátek do mateřského mléka .....                                                 | 20  |
| Obr. 8: Imunologická tolerance na materno-fetálním rozhraní .....                                   | 21  |
| Obr. 9: Srovnání imunitního systému v reprodukčním traktu ženy a muže .....                         | 25  |
| Obr. 10: Schematicky znázorněná produkce protilátek proti erytrocytům .....                         | 31  |
| Obr. 11: Antigeny erytrocytů a produkce protilátek v systému AB0.....                               | 32  |

## Seznam zkratk

|                        |                                                                             |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ANA                    | antinukleární protilátky                                                    |
| APC                    | antigen prezentující buňka (antigen presenting cell)                        |
| APS                    | antifosfolipidový syndrom (antifosfolipid syndrom)                          |
| ASA                    | protilátky proti spermiím (antisperm antibodies)                            |
| BCR                    | receptor B lymfocytů (B-cell receptor)                                      |
| CD                     | diferenční skupina (cluster of differentiation)                             |
| CNS                    | centrální nervová soustava                                                  |
| DC                     | dendritické buňky (dendritic cells)                                         |
| FRT                    | ženský reprodukční systém (female reproductive tract)                       |
| FSH                    | folikuly stimulující hormon                                                 |
| HLA                    | lidský leukocytární antigen (human leukocyte antigen)                       |
| HON                    | hemolytická nemoc plodu / novorozence                                       |
| ICSI                   | injekce spermie do cytoplasmy oocyty mikropipetou                           |
| Ig                     | imunoglobulin                                                               |
| IL                     | interleukin                                                                 |
| IVF                    | in vitro fertilizace (oplození ve zkumavce)                                 |
| MALT                   | slizniční imunitní systém (mucosa associated lymphoid tissue)               |
| MHC                    | hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility komplex)         |
| NK buňky               | přirozené zabíječské buňky (natural killers cells)                          |
| NOD-like receptor      | nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor                     |
| PRR receptory          | pattern recognition receptors                                               |
| SLE                    | systemový lupus erythematosus                                               |
| SS                     | Sjongerův syndrom                                                           |
| TCR                    | receptor T lymfocytů (T-cell receptor)                                      |
| TGF $\beta$            | transformující růstový faktor $\beta$ (transforming growth factor $\beta$ ) |
| Th buňky               | pomocné T-lymfocyty                                                         |
| TLR                    | toll-like receptor                                                          |
| T <sub>reg</sub> buňky | regulační T lymfocyty                                                       |

# 1 Úvod

Hlavní úlohou imunitního systému je obrana organismu proti antigenům a patogenům či pozměněným buňkám vlastního těla. Zároveň musí být IS schopen tolerovat vlastní antigeny (schopnost autotolerance), což je klíčové i pro fyziologický průběh těhotenství. Plod je pro organismus matky částečně geneticky odlišný a místo jeho destrukce ho musí naopak přijmout a vyživovat, proto během těhotenství dochází k určitým změnám imunitního systému matky. Během těhotenství jsou protilátkové mechanismy posíleny nebo zůstávají nedotčeny, zatímco zánětlivé reakce jsou potlačeny. Specificky adaptována je také imunita ženského reprodukčního systému, jelikož musí být umožněn průnik mužských pohlavních buněk, ale zároveň zachována ochrana proti vniknutí patogenů.

Narušení imunologické tolerance může být jednou z příčin neplodnosti, kdy dochází k neadekvátní reakci imunitního systému proti vlastním buňkám – oocytům, ovariím, vznikajícímu embryu nebo spermii. U žen je tento typ neplodnosti často spojen s dalšími autoimunitními onemocněními či endometriózou. Díky stále se zvyšujícímu počtu neplodných párů a také faktu, že imunologie hraje v procesu oplození a vývoji embrya zásadní roli, se rozvinula oblast reprodukční imunologie, která se zabývá imunitním systémem v reprodukční soustavě. Především přítomností protilátek proti oocytům, spermii atd., časnou i pozdní graviditou a také jejími poruchami.

Porozumění působení mechanismů imunitního systému ženy při oplození a během těhotenství je důležité pro pochopení a následnou léčbu neplodnosti a patofyziologických jevů v průběhu těhotenství. Lze také předpokládat reakci IS proti různým infekcím v těhotenství.

## 2 Cíle práce

Cílem práce je formou literární rešerše zpracovat přehled současných znalostí o imunitním systému během těhotenství, podrobněji popsat:

- Základní funkce imunitního systému, především roli slizniční imunity
- Specifika IS v reprodukčním systému ženy
- Patofyziologie IS ve vztahu k oplození a během těhotenství
- Imunitu a infekce v těhotenství a význam kojení
- Rozhovor s primářkou centra asistované reprodukce

### 3 Přehled obecných funkcí imunitního systému

Imunitní systém významně přispívá k homeostáze lidského těla. Vyniká schopností rozeznat škodlivé částice od neškodných. Je schopen rozpoznat a odstranit patogeny, ale i vlastní abnormální nebo poškozené buňky (Marques a kol., 2016). Imunitní reakce probíhají ve dvou na sebe navazujících krocích (Abbas a kol., 2022).

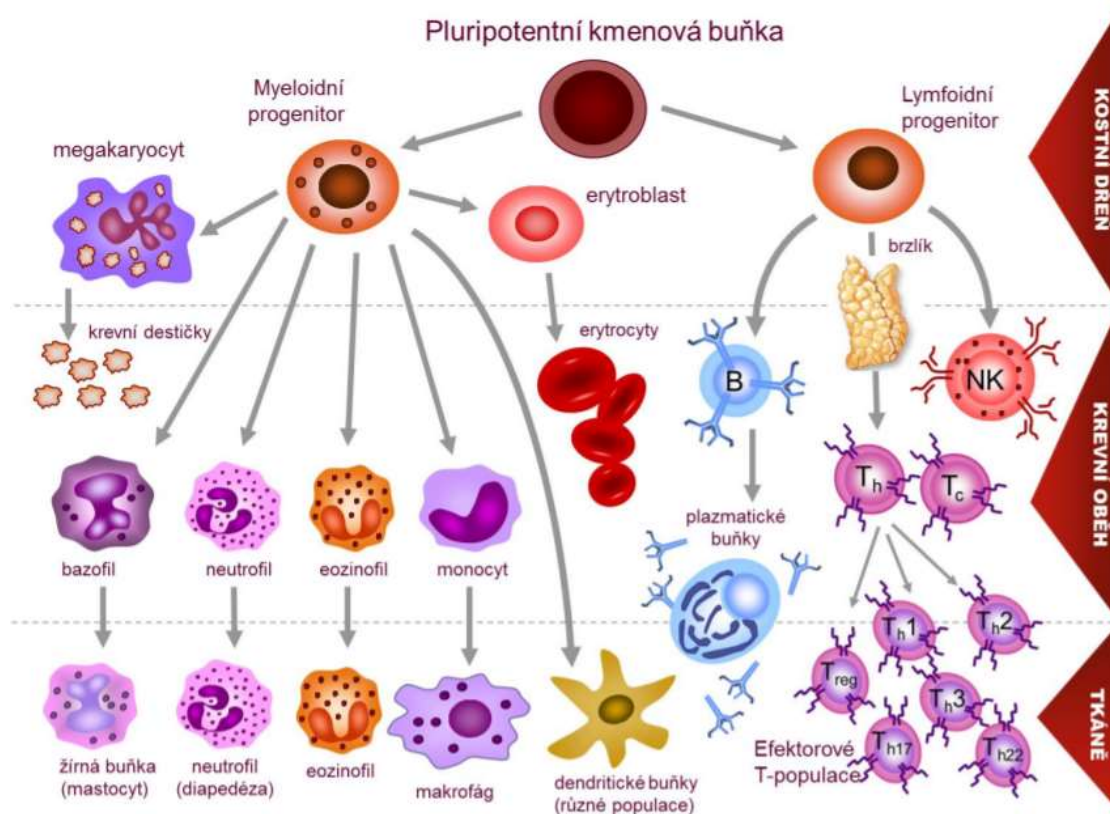
Jako první se aktivuje evolučně starší, tzv. vrozená („nespecifická“) imunita. Na přítomnost infekčních nebo nebezpečných částic reaguje řádově v minutách až hodinách. Receptory vrozené imunity rozpoznávají struktury společné skupinám patogenů, popř. poškozeným tkáním a jejich reakce ke konkrétní struktuře je vždy stejná (Dempsey a kol., 2003). K vrozeným imunitním mechanismům řadíme i bariérové funkce kůže a sliznic, které slouží jako obrana před vnikem patogenů do těla. Především sem ale řadíme imunokompetentní buňky, které jsou aktivovány po průniku patogenů do těla. Buněčné nespecifické mechanismy tvoří hlavně fagocytující buňky (např. neutrofilů, dendritické buňky, monocytů a jejich tkáňové formy – makrofágy), cytotoxické NK buňky, eozinofily a bazofily (Marshall a kol., 2018). Humorální složkou vrozené imunity je komplementový systém, laktiny, interferony a další sérové proteiny (Shishido a kol., 2012).

Vrozené imunitní reakce jsou plynule následovány specifickými, tzv. adaptivními imunitními mechanismy. Jedná se o evolučně mladší imunitní procesy, které se během života neustále vyvíjejí (Hořejší a kol., 2017). Adaptivní imunita má navíc tzv. imunologickou paměť – po setkání s antigenem vznikají paměťové buňky, které se při opětovném setkání s daným antigenem aktivují a zaručují efektivnější specifickou odpověď. Poté přichází od těch specifických sekundární odpověď na antigen. Rozvoj úplné specifické imunitní reakce trvá několik dní až týdnů (Hořejší a kol., 2017). Specifické mechanismy jsou představovány dvěma základními buněčnými populacemi nesoucími antigenně specifické receptory, a to T a B lymfocyty. Oba typy lymfocytů, stejně jako buňky vrozené imunity, vznikají v červené kostní dřeni. T lymfocyty navíc musí projít dozrávací fází v brzlíku, kde se formují jejich antigenně specifické receptory (Abbas a kol., 2022). B lymfocyty jsou schopné svými specifickými receptory rozpoznat antigen přímo extracelulárně a následně jsou zodpovědné za produkci protilátek. Proto je označujeme za představitele tzv. látkové imunity. Konvenční T lymfocyty nejsou schopny rozpoznat extracelulární antigen přímo, ale vyžadují ke své aktivaci interakci buněk vrozené imunity (Jílek, 2019).

Kooperace mezi mechanismy nespecifické a specifické imunity je pro fyziologickou imunitní odpověď T lymfocytů klíčová. Spojku mezi nespecifickou imunitou a specifickými T lymfocyty představují dendritické buňky (DC). Jedná se o tzv. „profesionální fagocyty“, které jsou schopny fragmenty pohlcených částic ve vazbě na MHC molekulu prezentovat na svém povrchu, kde jsou detekovány T lymfocyty. DC proto patří k nejvýkonnějším tzv. antigen prezentujícím buňkám (Dempsey a kol., 2003). V těle se nalézají ve formě zralé nebo nezralé. Nezralé dendritické buňky jsou zastoupeny především v kůži a sliznicích. Po rozpoznání patogenu se aktivují a stanou se z nich zralé buňky. Tyto buňky, dozrávající během 48 hodin, aktivují T lymfocyty, které se s antigenem dosud neselekaly (Patente a kol., 2019).

Ve správně fungujícím imunitním systému je důležitá také spolupráce specifických buněk mezi sebou. Například T lymfocyty ovlivňují produkci protilátek B lymfocytů a B lymfocyty prezentují antigeny buňkám T lymfocytů, na které reagují (Madar a Ulčová-Gallová, 2016). Protože aktivované T lymfocyty ovlivňují svými mediátory řadu dalších buněk specifické i nespecifické imunity, označujeme jejich aktivitu jako tzv. buněčnou imunitu. V závislosti na typu populace jsou T lymfocyty schopny stimulovat nebo inhibovat různé imunitní reakce, ale také zabíjet viry a infikované nebo poškozené buňky (Jílek, 2019).

Všechny buňky imunitního systému vznikají a diferencují se v primárních lymfatických orgánech, mezi které patří kostní dřev a brzlík (thymus). Přestože tyto buňky mají rozmanitou strukturu i funkci, vyvíjejí se z jedné pluripotentní kmenové buňky (Hořejší a kol., 2017). Pluripotentní kmenová buňka dává vzniknout dvěma buněčným liniím, kmenovým buňkám myeloidním a lymfoidním (obr. 1). Dále z nich dozrávají buňky postupně měnící svůj tvar a funkci až do vzniku specializovaných buněk. Z myeloidní progenitorové buňky se diferencují erytrocyty, trombocyty, neutrofilů, bazofilů, eozinofilů a monocytů. Z lymfoidního progenitoru se vyvíjejí T a B lymfocyty a NK buňky (Jílek, 2019). Místem interakce imunocytů s potenciálními patogeny, ale i místem interakce imunocytů mezi sebou, jsou sekundární lymfatické orgány. Mezi tyto orgány patří lymfatické uzliny, slezina a slizniční lymfatická tkáň. Shlukují se zde buňky různých typů a probíhají v nich hlavní fáze antigenně specifických reakcí (Hořejší a kol., 2017).



Obr. 1: Hematopoéza a leukopoéza (zdroj Fellnerová, 2014)

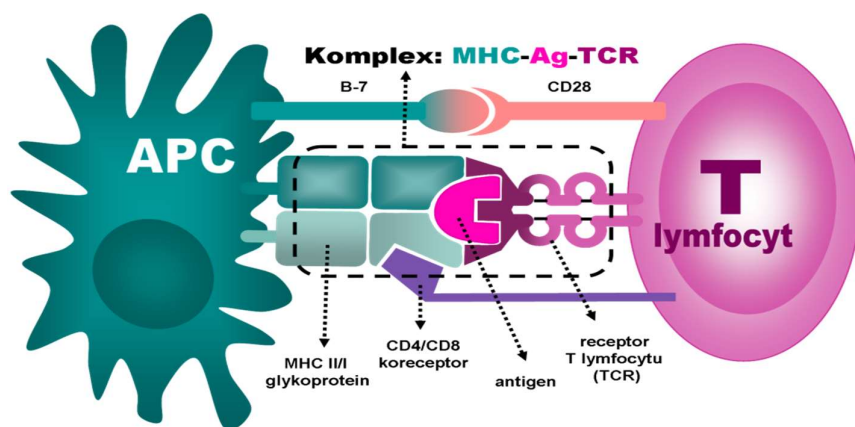
Z pluripotentní kmenové buňky se v kostní dřeni tvoří dvě základní linie prekurzorů – myeloidní a lymfoidní. Buňky vznikající z těchto prekurzorů mají své konkrétní formy v krvi a také v tkáních (zdroj Fellnerová, 2014).

Imunitní buňky využívají k rozpoznání potenciálního antigenu povrchové, popř. i intracelulární receptory. Buňky vrozené imunity mají méně specifické receptory, které jsou schopny vázat se na tzv. molekulové vzory opakující se u skupin patogenů nebo škodlivých částic. K těmto receptorům, které označujeme jako PRR (pattern recognition receptor), patří např. receptory TLR, Fc, NOD-like receptory, scavengerové receptory aj. T a B lymfocyty adaptivní imunity mají vysoce specifické receptory TCR, resp. BCR (Kawai a Akira, 2010).

B lymfocyty produkují jednak spontánně, přirozené, nízkoafinitní polyreaktivní protilátky (na T lymfocytech nezávislé) a jednak vysoce specifické protilátky po stimulaci aktivovaných T lymfocytů (na T lymfocytech závislé) (Allman a kol., 2019). V obou případech se konkrétní aktivovaný T lymfocyt intenzivně dělí v procesu tzv. klonální expanze a jednotlivé buňky následně diferencují na efektorové plazmatické buňky produkující příslušný typ protilátek (Abbas a kol., 2022). Protilátky jsou proteiny, jejichž řetězce se v prostoru stácejícího do tvaru



připomínají písmeno „Y“. Skládají se ze dvou těžkých a dvou lehkých řetězců spojených disulfidickými vazbami. V horní části každého „ramene Y“ se nachází vazebné místo pro antigen. Imunoglobuliny řadíme do pěti tříd podle stavby domén těžkých řetězců – IgA, IgD, IgE, IgG a IgM. T lymfocyty, stimulované interakcí antigenu vázaného na MHC molekulu antigen prezentující buňky (obr. 2), také prochází v rámci klonální expanze intenzivním dělením. Efektorové formy T lymfocytů prostřednictvím produkce cytokinů ovlivňují široké spektrum imunitních buněk, resp. reakcí (Hořejší a kol., 2017).



Obr. 2: Receptorová a koreceptorová interakce mezi T lymfocytom a antigen prezentující buňkou (zdroj Fellnerová I. a Fellnerová A., 2014)

Receptor T lymfocytu (TCR) nerozpoznává antigen přímo, ale jen ve vazbě na MHC molekulu antigen prezentující buňky. K aktivaci T lymfocytu musí, kromě vazby MHC-Ag-TCR, dojít také k vazbě MHC molekuly s koreceptorovou molekulou CD4 (váže se s MHC-II) resp. CD8 (váže se s MHC-I). Další nezbytnou vazbou pro úspěšnou aktivaci je vazba koreceptoru B-7 a CD-28. (Fellnerová I. a Fellnerová A., 2014).

Většina buněčných populací lymfocytů iniciuje imunitní reakce směřující k eliminaci potenciálně škodlivých buněk, patogenů nebo molekul. Na druhé straně je však v organismu nutné zajištění tolerance k vlastním buňkám, ale také ke komenzálním mikroorganismům a neškodným environmentálním částicím. Nastavení rovnováhy mezi efektivní eliminací potencionálně škodlivých částic na jedné straně a tolerance neškodných částic na druhé straně je jedním ze základních procesů homeostázy těla (Sharma a Rudra, 2018). V případě oslabení aktivní imunitní odpovědi proti škodlivým antigenům podléhá organismus snadno infekcím, popř. nádorovým onemocněním. V případě oslabení tolerance k vlastním, resp. neškodným částicím vznikají autoimunitní onemocnění, resp. alergie (Abbas a kol., 2022).

Hlavním nástrojem autotolerance je centrální klonální delece autoreaktivních klonů (Madar a Ulčová-Gallová, 2016). Tou se odstraní buněčné klony potenciálně reagující proti vlastním antigenům (Jílek, 2019). K apoptóze těchto buněk dochází v centrálních lymfatických orgánech, kostní dřeni a brzlíku poté, co se setkají s vysoce pozitivním antigenem (Hogquist a kol., 2005). Některé autoreaktivní buňky však mohou centrální kontrole uniknout na periferii, a také ne všechny autoantigeny jsou exprimovány v brzlíku. Proto existují i jiné mechanismy než jen centrální klonální delece. Jedním z mechanismů je anergie. Anergická buňka vznikne, když se lymfocyt setká s antigenem, který neposkytuje druhý aktivační signál, tj. neproběhne interakce povrchových molekul a buněk poskytujících antigen. Tato buňka je schopna normálně reagovat na ostatní signály, ale ne na antigen, který je pro ni specifický (Jílek, 2019).

Další mechanismus tolerance zajišťují populace tzv. regulačních T lymfocytů,  $T_{reg}$  (Ohkura a kol., 2013). Regulační T lymfocyty jsou jednou ze subpopulací pomocných  $T_h$  lymfocytů. Na rozdíl od  $Th1$ ,  $Th2$  a  $Th17$ , které zajišťují imunitu,  $T_{reg}$  buňky sice rozeznávají daný antigen, avšak reakce na tyto antigeny brzdí produkci tlumivých cytokinů. Tzv. přirozené  $T_{reg}$  vznikají centrálně v brzlíku, zatímco na periferii (kůže, sliznice) vznikají tzv. indukované  $T_{reg}$ , které zajišťují toleranci především k potravinovým a environmentálním antigenům (Guerin a kol., 2009).

Další vlastností  $T_{reg}$  je potlačení vnímavosti jiných buněk (Jílek, 2019). Kromě těchto imunoregulačních buněk ovlivňuje imunitní toleranci i řada cytokinů a molekul. Jednou z nich je transformující růstový faktor beta ( $TGF\beta$ ). Navíc podporuje vývoj indukovaných  $T_{reg}$ . Dalším inhibítorem imunitních reakcí je interleukin 10 (IL-10), produkován T buňkami a makrofágy. Inhibuje cytokiny zodpovědné za navození zánětlivých procesů a tím přispívá k imunotoleranci. Jeho koncentrace a koncentrace IL-4 je zvýšena právě v těhotenství (Madar a Ulčová-Gallová, 2016).

### 3.1 Imunitní systém sliznic

Sliznice trávicího, dýchacího a urogenitálního traktu oddělují, stejně jako kůže, vnitřní a vnější prostředí. To znamená, že sliznice jsou vstupní bránou pro mnohé patogeny, proti kterým je potřeba iniciovat imunitní odpověď a tím chránit organismus před jejich škodlivými účinky. Zároveň jsou sliznice v kontaktu s mnoha neškodnými částicemi (např. potravinové a environmentální částice) a také komenzálními mikroorganismy, které je zapotřebí tolerovat. Rovnováhu mezi obranou a tolerancí zajišťuje na všech sliznicích obrovské množství

imunitních buněk, které představují slizniční imunitní systém označovaný obecně jako MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) (Abbas a kol., 2022).

Na různých typech sliznic se vyskytují specializované typy imunitních buněk. Tyto buňky mají mírně odlišné vlastnosti, specifické pro danou sliznici. Buňky aktivované v určitém místě podslizniční tkáň jsou schopny migrace tělem díky lymfě a krvi. Znamená to, že všechny sliznice, aniž by spolu anatomicky souvisely, mohou být ve stálém kontaktu (Jílek, 2019). Primární reakcí na vystavení sliznice patogenům je neurofyzilogická reakce (průjem, zvracení, kašel), s cílem omezit expozici patogenu na sliznicích. Dále se do obrany zapojují složky nespecifické imunity, jejichž úkolem je nedovolit patogenům přilnout ke sliznicím a zabránit průniku do podslizniční vrstvy. Tato složka je tvořena širokou škálou makromolekul označovanou jako muciny, které jsou produkovány pohárkovými buňkami a tvoří ochranný hlen. Další obranné funkce mají epitelové buňky. Epitelové buňky mohou po aktivaci produkovat antimikrobiální peptidy (např. defenziny) a jsou významné především v antivirové obraně díky jejich schopnosti tvořit interferony. Významnou složkou specifické imunity podílející se na slizniční imunitě jsou sekreční imunoglobuliny třídy IgA, vyskytující se na povrchu epitelů. Tyto sekreční IgA brání interakci patogenů a epitelových buněk (Krejsek a kol., 2016). Roli ve fungování slizniční imunity mají i cytokiny. Jejich funkce jsou poměrně rozmanité a na konečnou odpověď má kromě samotných molekul vliv i celkové slizniční prostředí a konkrétní situace, které je organismus vystaven (Bamias a kol., 2014).

#### 4 Fyziologie imunitní systému reprodukční soustavy ženy

Reprodukční systém ženy má z imunologického hlediska několik specifických vlastností. Na jedné straně musí imunitní systém chránit ženské reprodukční orgány před infekcemi a na druhé straně musí umožnit implantaci a tolerovat vývoj semialogenního zárodku v děložní sliznici. Rovnováha mezi těmito protichůdnými funkcemi je základem správně fungujícího ženského reprodukčního systému (FRT).

Procesy probíhající v reprodukční soustavě ženy jsou výsledkem interakce širokého spektra imunitních buněk, pohlavních hormonů a místního jedinečného mikrobiomu. Všechny uvedené komponenty navíc podléhají cyklickým změnám vyvolaným menstruačním cyklem ženy (Wira a kol., 2015).

#### 4.1 Funkční anatomie FRT ve vztahu k imunitnímu systému

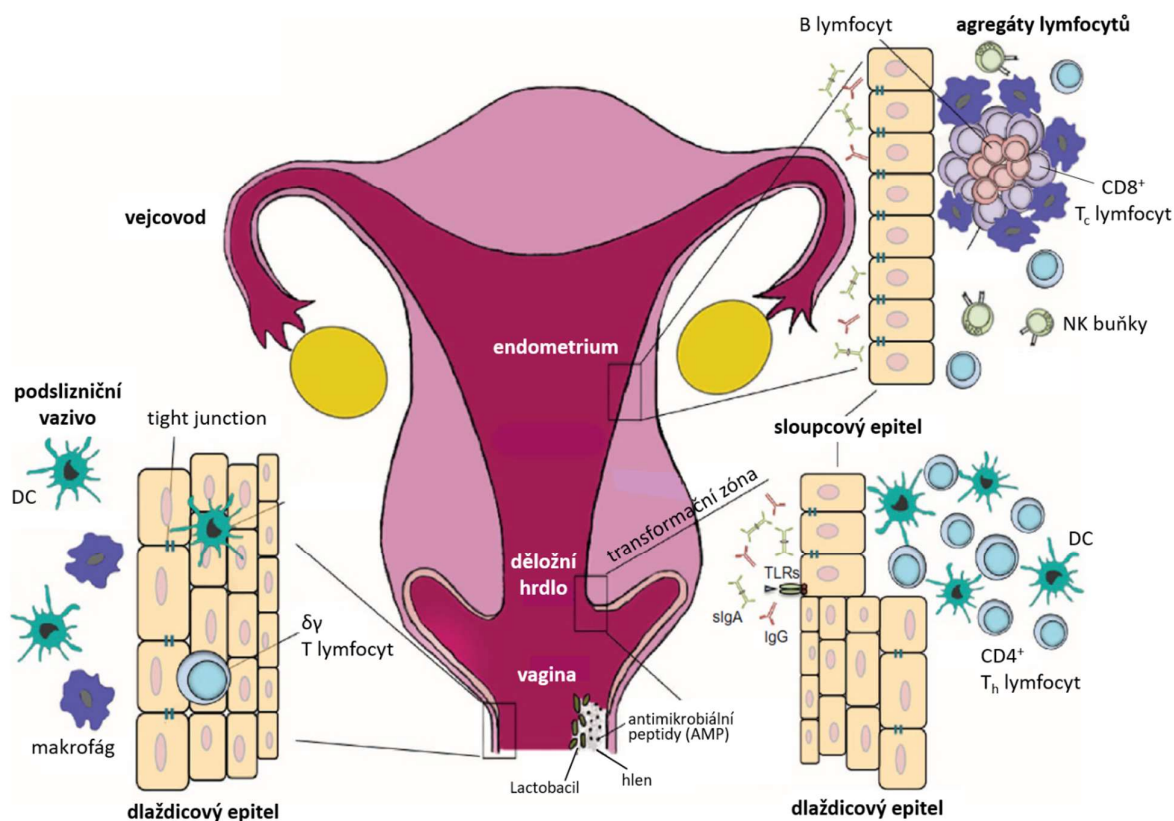
Ženský reprodukční systém členíme z hlediska funkční anatomie na dolní část, zahrnující vaginu a děložní čípek, a na horní část, kam řadíme vaječníky, vejcovody, dělohu se sliznicí a děložní hrdlo. Stavba sliznice, spektrum imunocytů i složení mikrobiomu je závislé na konkrétní anatomické lokalitě reprodukčního systému (obr. 3). Sliznice FRT obsahuje residenční epitelové a podpůrné buňky a také migrující imunocyty (Nguyen a kol., 2014).

Dolní části FRT je vzhledem k bezprostřednímu kontaktu s vnějším prostředím nejvíce vystavena riziku infekcí. Její sliznice je tvořena vícevrstevným epitelem, jehož specializované buňky produkují ochranný hlen a také antimikrobiální peptidy, které jsou sekretovány především neutrofilů a epiteliálními buňkami (Iwasaki, 2010, Nguyen a kol., 2014). Jedná se především o defenziny, lysozymy, laktoferiny a katherlicidiny. Dolní část FRT je přirozeně osidlována bakteriemi, především rodu *Lactobacillus*. Přítomnost těchto bakterií je rozhodující pro vývoj a formování místního mikrobiomu (Nguyen a kol., 2014). Produkci kyseliny mléčné zajišťují nízké pH a volné kyslíkové radikály toxické pro řadu patogenů (Iwasaki, 2010). Sliznice je tak přizpůsobena nesterilnímu prostředí a není příliš citlivá ke změnám složení mikroorganismů (Monin a kol., 2020).

Z imunocytů jsou v dolní části FRT zastoupeny jak buňky vrozené imunity, tak buňky adaptivní imunity. K nejpočetnějším buňkám vrozené imunity patří několik typů antigen prezentujících buněk (mohou tvořit až 50 % všech leukocytů), např. intraepiteliální Langerhansovy buňky a makrofágy, dále NK buňky a nekonvenční  $\gamma\delta$  T lymfocyty. Buňky adaptivní imunity jsou zastoupeny především T lymfocyty (až 50 % všech leukocytů), zatímco B lymfocyty tvoří minoritní populaci (do 1 %) a produkují, na rozdíl od ostatních sliznic, více IgG a méně IgA protilátek (Monin a kol., 2020).

Horní část FRT, kam řadíme vaječníky, vejcovody, dělohu se sliznicí a děložní hrdlo, je za fyziologických podmínek téměř sterilní. Sliznice této části je tvořena jednou vrstvou sloupcových epitelových buněk, spojených těsnými spoji – tvoří tak ochrannou bariéru před vnikem patogenů (Nguyen a kol., 2014). Pokud se týká buněčného zastoupení v děloze, mnohem více než v dolním traktu kolísá v závislosti na fázi menstruačního cyklu. K nejpočetnějším buňkám vrozené imunity patří NK buňky, které ale na rozdíl od cirkulujících NK buněk nejsou cytotoxické, nezpůsobují lýzi buněk s absencí MHC-I, ale mají imunomodulační charakter (Kopcow a kol., 2003). Druhou nejpočetnější populací buněk

děložní sliznice jsou makrofágy. Makrofágy hrají významnou roli v likvidaci odlupujících se částí sliznice během menstruace a také iniciují začátek porodu. Z buněk adaptivní imunity jsou nejpočetnější  $CD8^+$  T lymfocyty. Hojně zastoupeny jsou také regulační T lymfocyty  $T_{reg}$ . T lymfocyty tvoří ve sliznici FRT agregáty (Tilburgs a kol., 2006).



Obr. 3: Imunitní buňky v reprodukčním systému ženy (upraveno dle Nguyen, 2014)

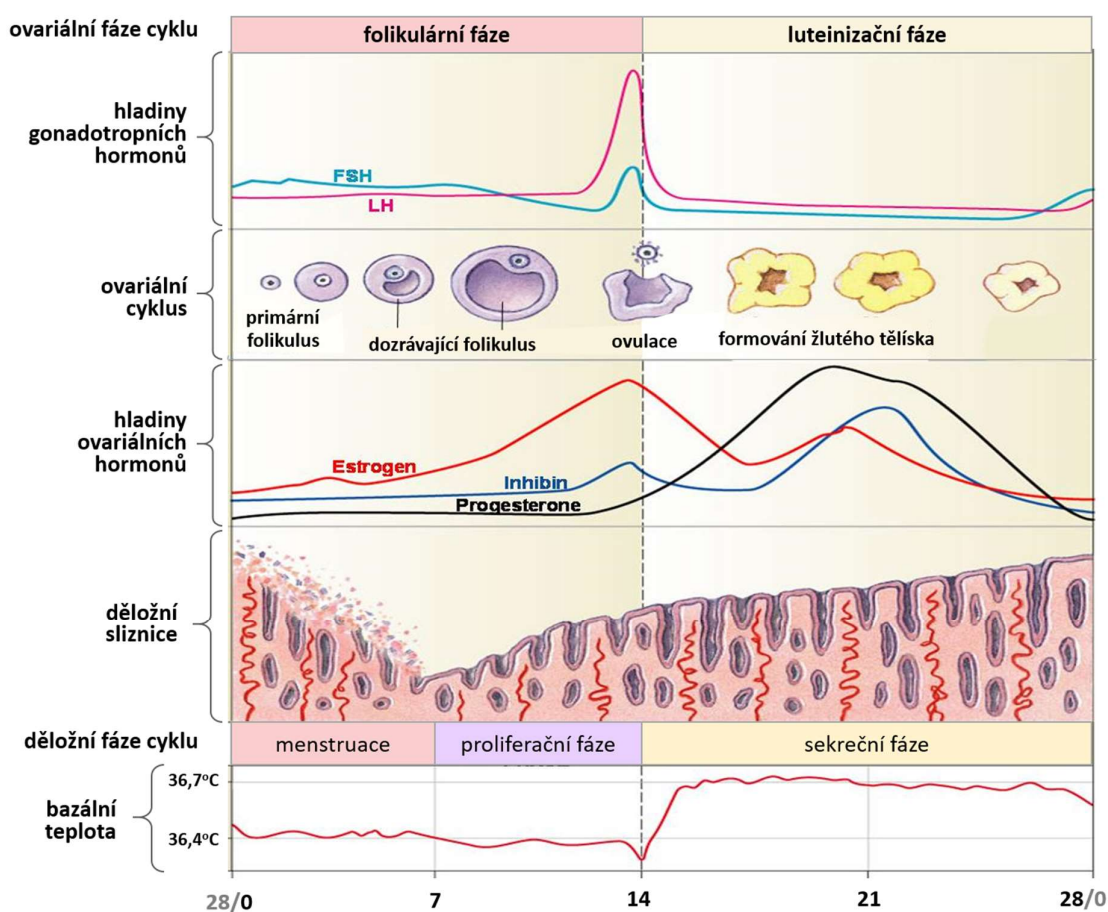
Vagina je před patogeny chráněna buňkami vrozeného IS – makrofágy, DC, antimikrobiálními peptidy (AMP) a také mukózou a těsnými spoji dlaždicového epitelu. Přirozeně je také osídlena komenzálními bakteriemi především laktobacily. Děložní hrdlo tvoří sloupcový a dlaždicový epitel, DC,  $CD4^+$  a imunoglobuliny IgG a sekreční IgA. Endometrium, tedy sliznice dělohy, je tvořena sloupcovým epitelem a je osídlena B lymfocyty,  $CD8^+$  a NK buňkami (Nguyen, 2014).

#### 4.2 Cyklické změny FRT během menstruačního cyklu

Hladiny pohlavních hormonů stejně jako zastoupení jednotlivých populací imunocytů se v reprodukčním systému ženy cyklicky mění v závislosti na menstruačním cyklu (obr. 4). Tkáně i imunitní buňky reprodukčního systému jsou významně ovlivněny působením hormonů estrogeneru a progesteronu (Nguyen a kol., 2014). V průběhu menstruačního cyklu dochází ke změnám tloušťky sliznice, typu mukózy, uspořádání lymfocytů, charakteru epitelových buněk

a je tak cyklicky zajištěna ochrana před infekcí, ale také přežití plodu. Změny působí rozdílně i na horní nebo dolní část pohlavní soustavy (Majer, 2017).

Imunitní systém každé z pěti základních částí ženského reprodukčního systému spolupracuje při zajištění dvou základních funkcí FRT, a to je ochrana před infekcí na jedné straně a umožnění oplození a nidace semialogenního embrya, které exprimuje otcovské geny, pro mateřský IS cizí na straně druhé. Každá část FRT je specificky ovlivňována pohlavními hormony estrogenem a progesteronem, jejichž hladina je regulována hypotalamo-hypofyzárním systémem a kolísá v závislosti na fázi menstruačního cyklu (Dunbar a kol., 2012). Menstruační cyklus má čtyři základní fáze: menstruační fáze, která bezprostředně předchází proliferační fázi (označovaná také jako folikulární) a ovulace následována sekreční fází (označovaná také jako luteální) (Dunbar a kol., 2012, Wira a kol., 2015).



Obr. 4: Hormonální kontrola menstruačního cyklu ženy (upraveno dle URL 5)

Zastoupení imunocytů ve FRT se mění dle hormonálních změn během menstruačního cyklu. Hladina estrogenu postupně roste a svého maxima dosahuje na konci proliferační fáze (tj. asi

13. den cyklu), poté postupně klesá a zvyšuje v polovině sekreční fáze. Hladiny progesteronu jsou nejvyšší během sekreční fáze.

V proliferační fázi postupně stoupá koncentrace estrogenu a vrcholí během ovulace. Působením estrogenu se mění charakter hlenu: sliznice vaginy je pokrytá řídkým hlenem a v děložní sliznici, který usnadňuje pohyb spermií (Dunbar a kol., 2012). V děložní sliznici proliferační fáze se aktivuje také novotvorba cév (angiogeneze) a do sliznice migrují NK buňky, neutrofilů a makrofágy a vznikají agregáty lymfocytů (Wira a kol., 2015).

V plodných dnech, během ovulace, musí být bariérové funkce sliznic děložního čípku dostatečně regulovány tak, aby byl umožněn vstup spermií do dělohy. Vstup mužských pohlavních buněk musí být umožněn i za cenu nižší vnímavosti k patogenům (Monin a kol., 2020). Tato specifická funkce umožňující oplodnění vysvětluje i vyšší náchylnost děložního čípku k virovým infekcím, např. papilomaviry (Krejsek a kol., 2016).

Zvýšená hladina estrogenu při ovulaci účinně působí na  $T_h$  buňky, především populaci  $T_{reg}$ , které kulminují při ovulaci, a naopak postupně klesají v sekreční fázi. Zvyšování  $T_{reg}$  zajišťuje imunologickou toleranci nezbytnou pro úspěšné oplodnění a nidaci. Mluvíme o tzv. estrogenovém okně, kdy dochází k regulaci slizniční imunity tak, aby mohla být umožněna implantace embrya (Wira a kol., 2015, Majer, 2017). Tato fáze je také nazývána „oknem zranitelnosti“, protože potlačením imunity nastává vyšší riziko infekcí (Dunbar a kol., 2012, Wira a kol., 2015). Navíc ovulační cyklus z imunologického hlediska představuje zánětlivou reakci, protože během ovulace vznikají signály vnitřního poškození. Tento obranný zánět indukovaný vlastním organismem slouží k tomu, aby byly odstraněny ovariální struktury poškozené během uvolnění vajíčka. To vede k obnovení celistvosti ovariálních tkání (Krejsek a kol., 2016).

V sekreční fázi, to je v období mezi ovulací a nidací embrya, se zvyšuje hladina progesteronu, tím houstne vaginální sekret, sliznice dělohy se zvětšuje a prokrvuje a epitelové buňky se mění na sekreční (Majer, 2017).

Prepubertální dívky mají nízkou hladinu estradiolu, a proto je jich vaginální prostředí poměrně rozmanitě osídleno. K těmto zásadním změnám dochází i u postmenopauzálních žen, kdy se prostředí stává druhově mnohem pestřejší. Na změny osídlení intimního prostředí může

negativně působit i neopodstatněná léčba antibiotiky či přehnaná intimní hygiena (Krejsek a kol., 2016).

## 5 Imunitní systém matky v těhotenství – modifikace a změny

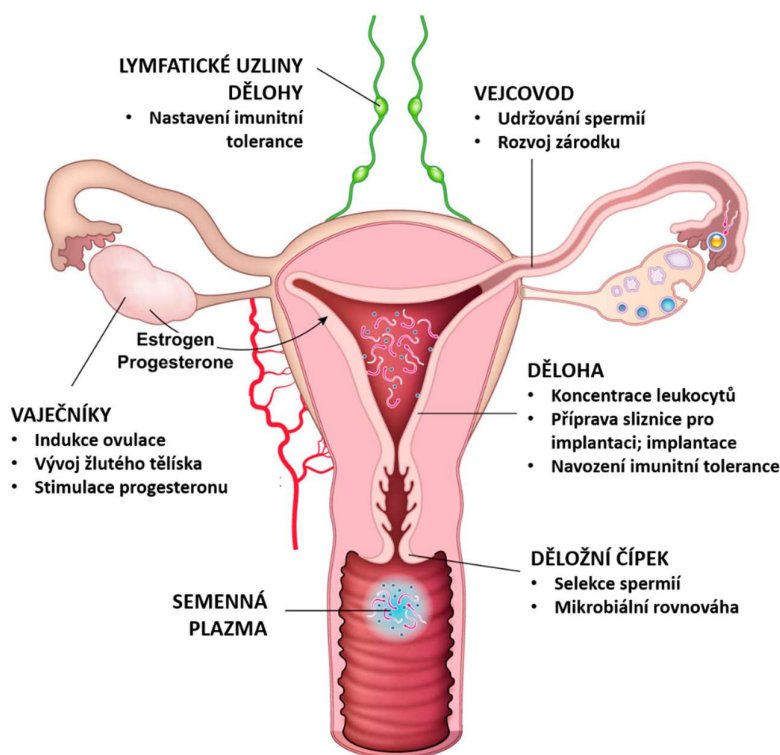
Během těhotenství dochází v mateřském IS k mnoha adaptacím, které zajišťují ochranu matky i vyvíjejícímu se zárodku před patogeny, ale zároveň brání nežádoucí imunitním reakcím proti semialogennímu plodu. První adaptace imunitního systému ženy se odehrávají již při oplození, ke kterému dochází po splnutí spermie s vajíčkem ve vejcovodu. Pro úspěšné oplození musí být spermie v ejakulátu dopraveny z pochvy přes děložní hrdlo a dělohu až do vejcovodu, aniž by byly poškozeny imunitním systémem matky (Abu-Raya a kol., 2020).

Ejakulát obsahuje kromě spermií semennou (seminální) plazmu, která představuje nejen vhodné prostředí pro spermie, ale obsahuje řadu bioaktivních signálních molekul. Patří k nim cytokiny (TGF $\beta$ ), prostaglandiny, pohlavní steroidní hormony a další malé molekuly rozpuštěné v seminální plasmě (Robertson, 2005). Všechny tyto látky interagují na buněčné i molekulární úrovni s imunitním systémem matky a hrají významnou roli v nastolení tolerance vůči otcovským antigenům jak v samotných spermiích, tak ve vyvíjejícím se zárodku. Ovlivňují také řadu dalších procesů ve FRT, které podporují úspěšnou nidaci a následný vývoj zárodku. Semenná plasma interakcí s epitelem v oblasti děložního čípku, hrdla a dělohy iniciuje stav podobný lokální zánětlivé reakci a stimuluje produkci chemokinů a IL-6, které zvyšují koncentraci neutrofilů. Ty odstraňují poškozené a přebytečné spermie, nežádoucí buněčné úlomky a udržují mikrobiální rovnováhu (Schjenken a Robertson, 2020).

V děloze se koncentrují makrofágy a dendritické buňky, které se podílejí na remodelaci děložní sliznice a její přípravě pro nidaci. Lymfatický systém děložní sliznice přivádí seminální antigeny do spádových uzlin, kde se aktivací T lymfocytů generují T<sub>reg</sub> a ty zpětně navozují v děložní sliznici toleranci k alogenním antigenům. To vede ke zvýšení šanci na úspěšné oplodnění a přenos mužských genů do další generace (Archana a kol., 2019, Schjenken a Robertson, 2020). Ve vejcovodech indukuje seminální tekutina produkci cytokinů udržujících setrvání spermií před oplozením a regulujících růst oplozeného embrya. Ve vaječnicích je stimulována produkce progesteronu, ovulace, a rozvoj žlutého tělíska (Archana a kol., 2019). Komplexní význam interakce semenné plazmy se sliznicí ženského reprodukčního traktu podporují i zjištění, že sexuální styk po IVF zvyšuje šance na úspěšnou nidaci a fakt, že matky, které byly vystaveny minimálnímu kontaktu spermatu otce svého novorozence mají větší



problémy s kojením. Dále to, že u žen, které otěhotněly po aplikaci darovaného vajíčka je častější výskyt preeklampsie (Schjenken a Robertson, 2020).



Obr. 5: Vliv semenné plazmy na jednotlivé části FRT (Upraveno dle Schjenken a Robertson, 2020)

Bioaktivní molekuly obsažené v semenné plazmě ovlivňují všechny části ženského reprodukčního systému (Schjenken a Robertson, 2020).

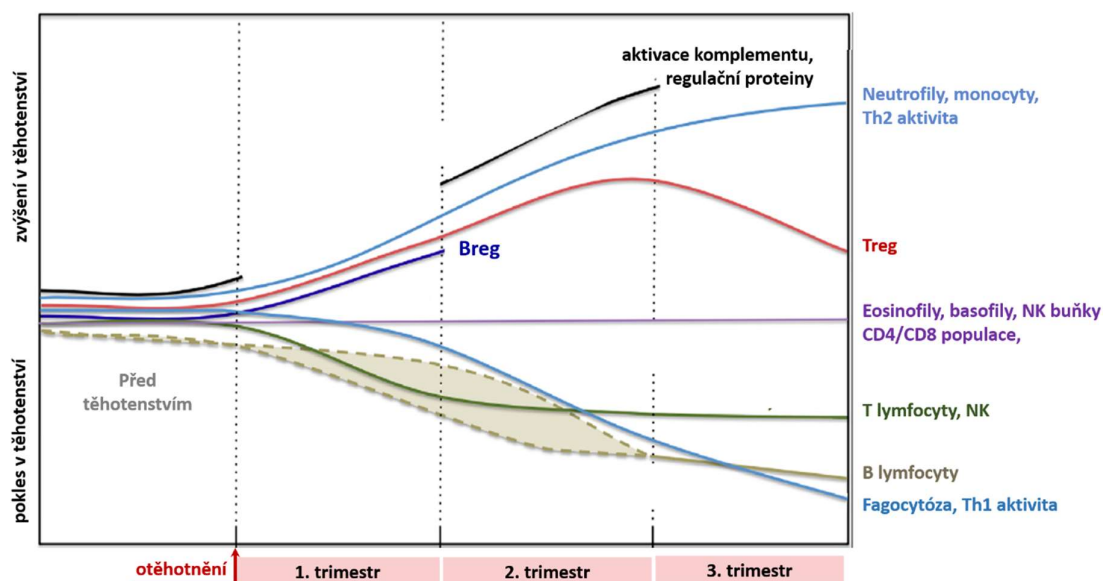
Během normálního těhotenství obsahuje děložní sliznice velké množství imunitních buněk. Většinou se jedná o buňky vrozené imunity. Největší podíl tvoří NK buňky (až 70 %), 20–25 % představují makrofágy, zatímco dendritické buňky představují necelé 2 %. Z buněk adaptivní imunity jsou nejpočetněji zastoupeny T lymfocyty (3–10 %), především regulační T<sub>reg</sub>. Naopak B lymfocyty téměř chybí (Mor a Cardenes, 2010). Výjimkou je menší specifická populace regulačních B<sub>reg</sub> lymfocytů, které tlumí imunitní reakce (Abu-Raya a kol., 2020).

Zásadní roli při implantaci a udržení embrya hrají především buňky vrozené imunity. Během prvního trimestru dochází k hromadění NK buněk, makrofágů a dendritických buněk kolem buněk trofoblastu. Přítomnost NK buněk je nezbytná jak pro invazi trofoblastu do děložní sliznice (Mor a Cardenes, 2010), tak pro pokračování těhotenství (Shmeleva a Colucci, 2021). Jejich nepřítomnost vede k ukončení těhotenství v rámci prevence. Pro implantaci blastocysty,

formování decidua a jeho cévního systému je důležitá přítomnost dendritických buněk (Mor a Cardenes, 2010, Orefice, 2021).

Jejich nepřítomnost vede k ukončení těhotenství v rámci prevence. Pro implantaci blastocysty, formování decidua a jeho cévního systému je důležitá přítomnost dendritických buněk (Mor a Cardenes, 2010, Orefice, 2021). Důvodem přítomnosti imunocytů v místě nidace není snaha reagovat proti cizím antigenům obsaženým v zárodku, ale naopak zajistit optimální prostředí pro růst zárodka a následné udržení plodu po celou dobu těhotenství. Imunitní systém v místě implantace není potlačen, ale naopak je aktivní ale citlivě kontrolovaný (Mor a Cardenes, 2010).

Další modifikací imunitního systému během těhotenství je regulace komplementu (Abu-Raya a kol., 2020). Komplement je soubor proteinů nebuněčné imunity účastnících se likvidování cizorodých částic a mikroorganismů (Jílek, 2019). Preventivní regulace je důležitá, aby nešlo k poškození placenty a plodu ze strany imunitního systému matky. Regulátory aktivace komplementu (CD55, CD59 a CD46) jsou exprimovány v placentě (Thornton, 2010).



Obr. 6: Změny v zastoupení imunocytů během těhotenství (upraveno dle Abu-Raya a kol., 2020)

Během jednotlivých trimestrů dochází ke specifickým změnám v zastoupení jednotlivých imunitních buněk. Počet fagocytů, NK buněk a T a B lymfocytů se postupně snižuje, v 3. trimestru je počet T lymfocytů a NK buněk ustálen. Počet regulačních T lymfocytů roste během celého těhotenství a v 3. trimestru se jejich počet mírně snižuje, zatímco počet regulačních B lymfocytů roste jen v 1. trimestru. se postupně během prvního nebo druhého semestru redukuje. Komplement aktivací a regulační proteiny narůstají během 2. trimestru. Počet eozinofilů a bazofilů zůstává během těhotenství nezměněn (Abu-Raya a kol., 2020).

Mezi trofoblastem zárodku a mateřským imunitním systémem se vyvíjí vzájemná spolupráce, která pomáhá zajistit optimální průběh těhotenství (Mor a kol., 2005). Těhotenství lze z hlediska imunologického rozdělit do tří fází, které odrážejí jak probíhající biologické procesy v těle těhotné ženy, tak i její prožívání dílčích etap těhotenství (Mor a Cardenes, 2010).

První fáze těhotenství, která zahrnuje první trimestr, vykazuje známky regulované zánětlivé reakce. Během nidace narušuje blastocysta děložní epitel. Při tomto procesu dochází jak k zániku, tak k obnově buněk, a zánětlivé prostředí napomáhá k obnově děložního epitelu i k likvidaci buněčných fragmentů. Zánětlivé faktory kolují prostřednictvím krevního oběhu po celém těle, které se postupně adaptuje na přítomnost vyvíjejícího se plodu i hormonální změny. Matka v této etapě často pociťuje nevolnost, která může být doprovázena i zvýšenými teplotami (Mor a Abrahams, 2002).

Druhá fáze je obdobím rychlého růstu a vývoje plodu, kdy matka, placenta i plod koexistují v symbiotické rovnováze. Z hlediska imunologického je zánětlivá reakce potlačena, nevolnosti z první etapy ustupují a matka se cítí dobře (Mor a Cardenes, 2010). V průběhu třetího trimestru je vývoj plodu dokončen a znovu se obnovuje zánětlivý stav spojený s migrací imunocytů do děložní sliznice. Toto zánětlivé prostředí podporuje děložní kontrakce, oddělení placenty a vypuzení plodu z těla matky (Mor a Cardenes, 2010).

### 5.1 Vývoj IS plodu

Imunitní systém plodu se vytváří postupně a jeho modifikace probíhá od fetálního až do dětského období. Během embryonálního vývoje dochází především k vývoji nespecifické imunity, zatímco vývoj mechanismů specifické imunity je značně potlačen a dochází k němu až po narození. Tento fakt je zapříčiněn vystavením novorozence velkému množství antigenů a působením mikrobů při a po narození (Holt a Jones, 2000, Ygberg a Nilsson, 2011). Vrozená imunita je určena dědičně a je přenášena z generaci na generaci. Je relativně neměnná i v postnatálním období. Oproti tomu získaná imunita se dotváří individuálně vlivem prostředí a je vázaná na vývoj primárních a sekundárních orgánů imunitní soustavy. Také je podmíněna přeskupením genových segmentů (Krejsek a Kopecký, 2004).

Nespecifická nebo také vrozená imunita nevyžaduje předchozí vystavení specifickému patogenu a je zprostředkována především fagocytujícími buňkami produkujícími superoxidy

a buňkami produkujícími cytokiny. Nespecifické fetální buňky mají mnohem méně funkcí a jednotlivé buňky produkují méně cytokinů než buňky dospělého jedince. Oproti tomu buňky plodu produkují větší množství superoxidu. Tato produkce přispívající k usmrcování bakterií je velmi jednoduchého, avšak velmi účinného principu. (Ygberg a Nilsson, 2011).

Od 4. týdne těhotenství je u embrya možné detekovat lymfoidní progenitory. Tyto buňky vznikají z hematopoetické kmenové buňky a dávají vzniknout granulocytům, makrofágům a megakaryocytům. Jde o stejný způsob, kterým vznikají první červené krvinky (Ygberg a Nilsson, 2011). Počet makrofágů není dosud znám. Monocyty se tvoří v rostoucím počtu a vedou k účinnější fagocytóze a antigen prezentující funkci buněk. Počet monocytů je u novorozenců a dospělých srovnatelný, to ovšem neplatí pro produkci prozánětlivých a regulačních cytokinů, který je u plodu snížený. Jde o důsledek nedozrání T lymfocytárního systému, se kterým souvisí i snížená schopnost novorozenců tvořit IL-12 a další důležité interleuciny (Krejsek a Kopecký, 2004, Ygberg a Nilsson, 2011).

Ve žloutkovém vaku dochází od 6. týdne gestace k tvorbě krve, a poté se krvetvornými orgány stávají játra, slezina a brzlík (Binder, 2015). Nakonec se tvorba krve přemísťuje do kostní dřeně (Ygberg a Nilsson, 2011). Základy brzlíku jsou detekovatelné v 6. týdnu gestace, od 18. týdne je jeho struktura podobná brzlíku po narození a během 15. týdne je fetální brzlík osídlen lymfoidními buňkami. (Krejsek, Kopecký, 2004).

Od 6. týdne gestace jsou také detekovatelné NK buňky v játrech. NK buňky jsou významnými zástupci vrozené imunity a jejich největší počet v krvi je u embryí a novorozenců. Počet NK buněk je dokonce vyšší než u dospělých jedinců a po narození dochází postupně k jejich snižování. Přes vysoký počet nepůsobí NK buňky problém, jelikož je jejich cytotoxická aktivita mnohem nižší (Ygberg a Nilsson, 2011). Počet dendritických buněk není znám, ale je zřejmé, že jejich vývoj musí souviset s tvorbou sekundárních lymfatických tkání. Zde totiž dochází k prezentování antigenu T lymfocytům dendritickými buňkami (Krejsek a Kopecký, 2004, Rackaityte a Halkias, 2020).

Antigenní struktury, Rh faktor a krevní skupina jsou zjistitelné od 8. týdnu plodu, zatímco protilátky anti-A a anti-B jsou plodem produkovány až po narození (Binder, 2015). Do 16. týdne získává plod k pasivní obranně protilátky IgG od matky a od 16. týdne je schopen

tvořit si vlastní IgG protilátky, poté v menší míře i IgM protilátky. IgA protilátky si nedokáže tvořit ještě ani novorozené dítě (Binder, 2015).

Neutrofilní prekurzory se vyskytují již ve žloutkovém vaku, poté v játrech, slezině a kostní dřeni. Zralé neutrofilie jsou detekovatelné až od 14. týdne stáří gestace, ale pouze v malém množství (Krejsek a Kopecký, 2004). Jejich dominance roste až během porodu a pár hodin po porodu je počet neutrofilů srovnatelný s dospělým jedincem (Ygberg a Nilsson, 2011). Příčinou může být stres organismu během porodu vedoucí k neuroendokrinní reakci a tvorbě kortikosteroidů. Vlivem kortikosteroidů dojde ke snížení počtu lymfocytů a zvýšení počtu neutrofilů. Asi tři dny po porodu počet neutrofilních granulocytů opět klesá (Krejsek a Kopecký, 2004).

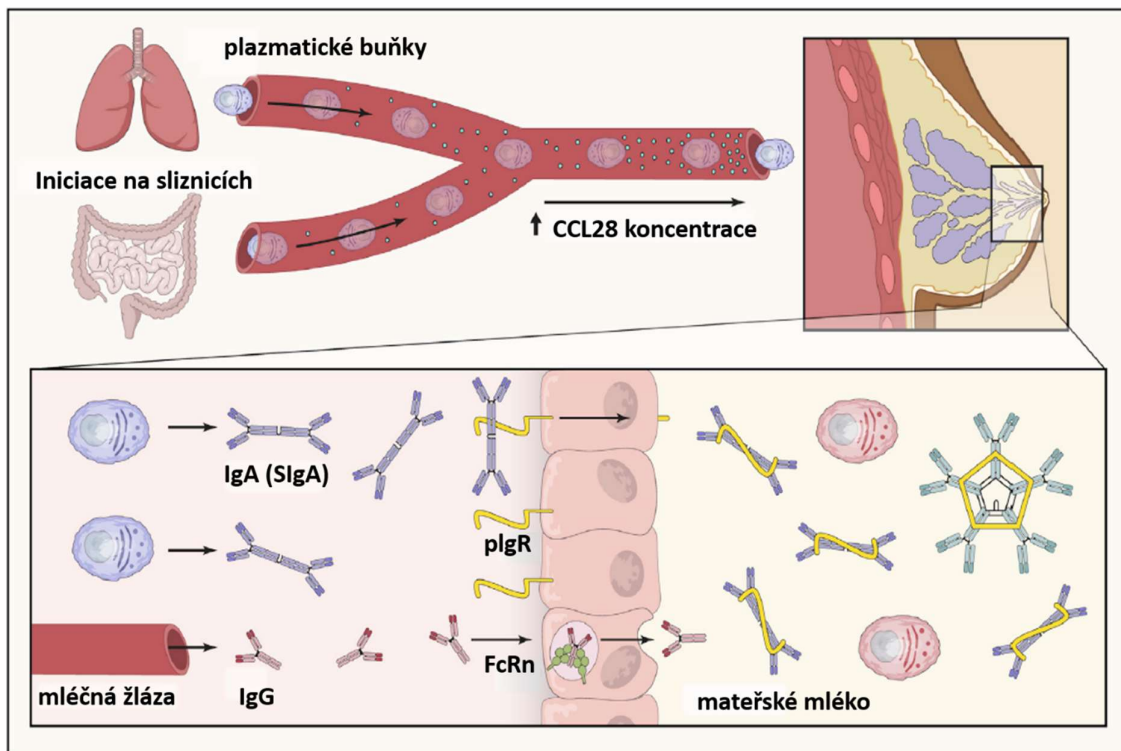
V průběhu embryonálního vývoje je položen základ anatomie a histologie specifické imunity, který je v ranném dětství formován vlivem mikroorganismů. Hlavním cílem specifické imunity je odlišit vlastní od cizího, a právě během embryonálního období probíhají procesy podporující imunologickou toleranci. T lymfocyty mohou být zprostředkovateli cytotoxických dějů s destrukčními schopnostmi, které se mohou obrátit proti vlastním strukturám. Je proto zapotřebí indukovat toleranci v embryonálním vývoji, jelikož dochází k vážným změnám vlastních struktur a apoptickému odumírání buněk v souvislosti s vývojem plodu. Další ochranu plodu poskytuje matka. (Rackaityte a Halkias, 2020).

Pro novorozence a kojence má ve tvorbě imunity nezastupitelnou funkci mateřské mléko, které je také nejlepší volbou výživy. Obsahuje množství imunologicky aktivních látek, podílejících se na tvorbě ideálního složení mikroflóry střev, všechny typy protilátek a také paměťové buňky (Jirsová, 2019). Na střevní sliznici také působí nukleotidy, které jsou v mateřském mléce přítomny ve vysoké koncentraci. Přínosem je jejich imunostimulační vliv, jelikož jsou induktorem produkce imunoglobulinů (Vernerová, 2007). Důležitou složkou mateřského mléka jsou bílkoviny. Až jednou čtvrtinou bílkovin mateřského mléka jsou obranné látky jako makrofágy, neutrofilie, lymfocyty a imunoglobuliny. Nejvíce bílkovin obsahuje kolostrum, tzv. mlezivo, tvořené během prvního týdne po porodu. Kolostrum je bohaté na makrofágy, lymfocyty, velké množství sekreční IgA a také na laktoferin (Lebl a kol., 2014).

Další významnou složkou mléka jsou oligosacharidy, mající probiotický účinek. Podporují růst laktobacilů a bifidobakterií, které na sebe vážou bakterie, toxiny a viry a pozitivně tak ovlivňují

přítomnost patogenů (Kopřiva, 2008, Lebl a kol., 2014). Množení bakterií zabraňuje glykoprotein laktoferin. Laktoferin je schopen vázat volné atomy železa, a tím brání jejich využití některými bakteriemi, pro které je železo růstovým faktorem (Pařízek, 2015). Volné mastné kyseliny v mléku mohou vyvolat lýzi virů, bakterií nebo parazitů. Dále jsou v mateřském mléce obsaženy i cytokiny a růstové faktory, které ovlivňují vývoj sliznic (Kopřiva, 2008).

U kojených dětí je také nižší frekvence výskytu infekčních onemocnění a jeho imunologická podstata může mít vliv na vznik alergií u dětí (Vernerová, 2007). Jakmile jsou mateřské protilátky v oběhu novorozence mohou koordinovat jakékoliv imunitní reakce, jako přímou neutralizaci antigenů. Na zabránění absorpci antigenů z potravy na střevní sliznici se podílí sekreční IgA protilátky, které kojence chrání před střevními a respiračními infekcemi (Alyeo a Alter, 2021, Ovieš a kol., 2021). Zároveň se mateřské mléko považuje za hypoalergenní, protože neobsahuje  $\beta$ -laktoglobulin.  $\beta$ -laktoglobulin je silným antigenem kravského mléka, který v některých případech může v malém množství pronikat do mateřského a spouštět tak alergii na bílkovinu kravského mléka (Pařízek, 2015). Díky kojení může být i nižší riziko vzniku imunologicky podmíněných nemocí, jako je například celiakie, pokud je lepek zaveden ještě v době kojení dítěte (Jirsová, 2019). Různorodost funkcí protilátek je zřetelná ze schopnosti poskytnout plodu a kojenci komplexní imunologickou ochranu (Ovieš a kol., 2021).



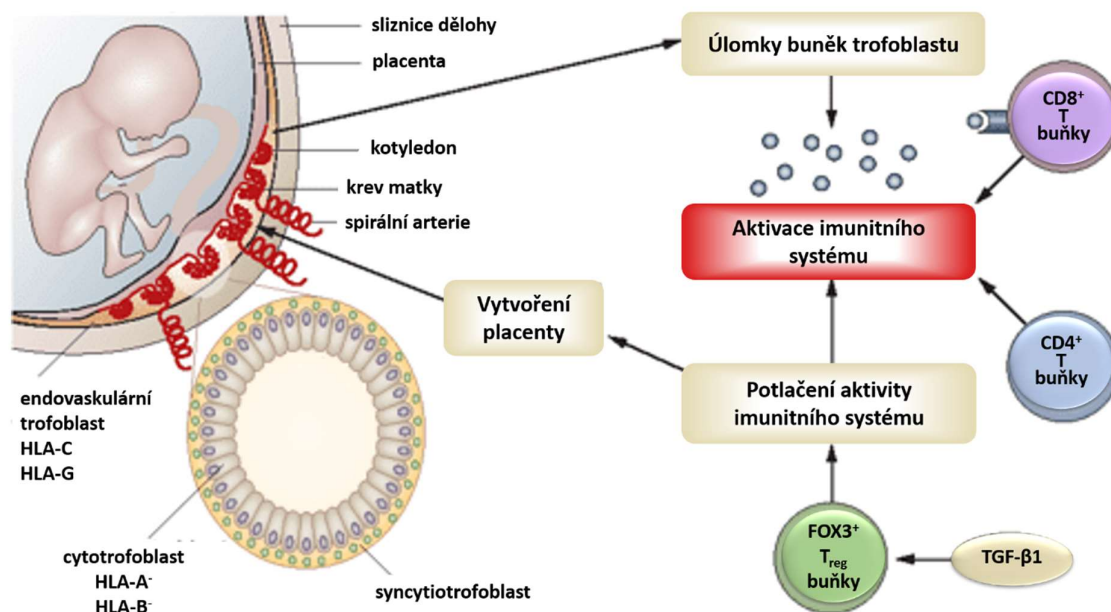
Obr. 7: Přenos protilátek do mateřského mléka (upraveno dle Atyeo a Alter, 2021)

Plazmatické buňky se ze slizničních tkání díky koncentračnímu gradientu CCL28 chemokinů dostanou do mléčné žlázy. Plazmatické buňky jsou producentem sekrečních IgA a IgM, které do mateřského mléka pronikají přes polymerní Ig receptor (pIgR) nacházející se na epitelu mléčné žlázy. IgG se z krve přenáší do mateřského mléka pomocí neonatálního receptoru (FcRn) exprimovaného na prsních epitelových buňkách (zdroj Atyeo a Alter, 2021).

## 5.2 Interakce imunitního systému matky a plodu

Místem tvořící fetomaternální rozhraní je fetální trofoblast a děložní sliznice. Trofoblast je vrstva buněk nacházející se na povrchu blastocytu, ze které se stávají plodové obaly a placenta (Clark a Schust, 2013). Vnější vrstva trofoblastu omezuje transport některých látek přes placentu, zatímco vnitřní část tvoří choriové klky, které jsou v přímém kontaktu s maternální krví. Placenta je bariérou oddělující antigeně odlišný plod a chrání jej proti imunitním reakcím ze strany matky (URL 1). Je imunologicky neutrální, má schopnost specifické exprese HLA molekul a vyhýbá se aktivitě NK buněk, která je pro ni toxická. Buňky cytotrofoblastu exprimují, na rozdíl od ostatních běžných buněk, „ne-klasické“ MHC molekuly: HLA-G, HLA-E a MHC-1b. Tyto antigen prezentující molekuly se nacházejí jak ve vazbě na membránu buněk trofoblastu, tak volně rozpuštěné. Tlumí cytotoxickou aktivitu NK buněk vůči trofoblastu, ale zároveň neaktivují specifickou imunitní odpověď proti antigenům trofoblastu (Clark a Schust, 2013).

Na imunologické toleranci se podílí fetální i maternální část trofoblastu různými způsoby tak, aby byla zachována rovnováha (Chen a kol., 2012). Vývoj placenty a plodu může ovlivnit aktivita dendritických buněk, jelikož jejich působením na glykanové řetězce trofoblastu může docházet ke změně struktury trofoblastu (Piccinni a kol., 2021).



Obr. 8: Imunologická tolerance na materno-fetálním rozhraní (upraveno dle Tower a kol., 2010)

TGF $\beta$  indukují zvýšení počtu T<sub>reg</sub> lymfocytů, tím dochází k navození imunologické tolerance. Potlačením této aktivity IS může dojít ke vzniku placenty. Buňky trofoblastu exprimují molekuly HLA-C, HLA-G a buňky cytotrofoblastu molekuly HLA-A a HLA-B. Úlomky buněk trofoblastu mohou unikat do krevního systému matky, kde je proti nim spuštěna imunitní reakce zajištěna především CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T lymfocytů.

Placenta je také důležitá pro přenos imunitních látek od matky k plodu prenatální cestou. K lidskému zárodku prostupují imunoglobuliny IgG a jejich přenos je závislý na alkalické fosfatáze tvořené placentou (URL 1). Mateřské IgG se vážou na Fc-doménové receptory na povrchu syncytiotrofoblastu a přenášejí se do fetálního oběhu skrze neonatální Fc receptory placenty (Ovies a kol., 2021). Zároveň je důležitá nepropustnost placenty pro IgM, jelikož tyto protilátky mohou být vysoce cytotoxické (URL 1).



## 6 Onemocnění a patologie imunitních reakcí v těhotenství

### 6.1 Infekce v těhotenství

Prodělání některých typů infekcí během těhotenství je spojeno s vyšším rizikem pro ženu, ale především pro vyvíjející se plod. Důvodem ohrožení ženy může být vyšší náchylnost k infekcím potlačením imunity v rámci imunitní tolerance (Kenny, 2018). Vyvíjející se plod je vystaven riziku kongenitální infekcí, které mohou být devastující jednak z důvodu dosud nevyvinutého imunitního systému a také tím, že mohou narušit vývoj životně důležitých soustav (Megli a Coyne, 2021).

V těhotenství se snižuje aktivita T lymfocytů a hladina imunoglobulinů. K zabránění šíření infekce slouží bariéry jako epitel pochvy, děložní hrdlo a hlenová zátka. Ty brání stoupání mikroorganismů do děložní dutiny a další ochranou vrstvu tvoří plodové obaly a plodová voda, která má antimikrobiální účinnost (Nguyen, 2014). Při porušení těchto bariér dochází v děložní dutině s vyvíjejícím se plodem ke množení choroboplodných zárodků. Kromě složité situace s potlačenou imunitou je zde problém taky s následnou léčbou, jelikož se s ohledem na plod samotný a stádium jeho vývoje zmenšuje výběr medikamentů a jejich dávkování (Majer, 2017).

Během nitroděložního vývoje dochází k infekcím plodu u 1–2 % těhotenství (Majer, 2017). Plod může být ohrožen infekcemi působením vlastních agens nebo působením matčiny nespecifických mechanismů. Přenosem z matky na plod, přes placentu, může docházet k infekcím způsobenými viry, bakteriemi nebo parazity. Další vstup infekce může být z vaginy vzestupnou cestou či při kojení přes mateřské mléko. Ohrožení plodu závisí na tom, jaká je virulence patogenu a na vývojovém stádiu plodu. Při infekci během prvních dvou týdnů gravidity může dojít k zastavení růstu a zániku embrya, v pozdějších stádiích těhotenství ke vzniku vývojových vad nebo k poškození orgánů (Majer, 2017).

Přenesení infekce na plod vede k vrozené infekci a závažnému onemocnění plodu. Následky infekce plodu objevující se až po porodu mohou být ztráta sluchu, zpomalení vývoje či slepota. Patogeny přímo spojenými s rozvojem vrozených onemocnění jsou *Toxoplasma gondii*, virus zarděnek – rubella virus, cytomegalovirus a herpes simplex virus, souhrnně označované jako TORCH. Během těhotenství omezuje vertikální přenos infekce placenta, která vyvinula poměrně rozsáhlý mechanismus mikrobiální obrany. Mikroorganismy způsobující vrozená onemocnění však pravděpodobně vyvinuly své mechanismy, jak tuto obranu obejít (Megli a Coyne, 2021).

S celosvětovou novorozeneckou nemocností bývá spojován virus HIV. K jeho přenosu na plod dochází během těhotenství, při porodu nebo během kojení. Vzhledem k tomu, že při izolování nukleové kyseliny HIV virů z placentární tkáně HIV pozitivních žen jsou jen zřídka detekovatelné, usuzuje se, že transplacentární přenos je ojedinělým způsobem přenosu infekce na plod (méně než 1 %). Koinfekce matky jinými patogeny však může zvýšit riziko transplacentárního přenosu infekce (Megli a Coyne, 2021). Než virus HIV způsobí infekci ve FRT matky, musí překonat řadu mechanických, chemických a biologických bariér. Mnoho cytokinů a chemokinů nacházejících se ve FRT má schopnost přímo interferovat s virovými infekcemi, včetně HIV. Infekce HIV vede k indukci T-buněčných odpovědí CD81 na sliznici děložního čípku (Nguyen, 2014).

Unikátní fyziologický stav imunitního systému těhotných žen také vysvětluje rozdílnost klinických příznaků mezi těhotnými a netěhotnými ženami při infekci virem SARS-COV-2 a onemocněním COVID-19. Stav imunitní tolerance během těhotenství působí ochranně před tzv. cytokinovou bouří (Chen a kol., 2021). Jedná se o silnou imunitní reakci nastávající v důsledku infekce, při které je do krve uvolněno velké množství zánětlivých cytokinů a v jejíž důsledku lidé na onemocnění COVID-19 umírají (Smetana a Brábek, 2020). Hladiny cytokinů, chemokinů a růstových faktorů jsou u těhotných žen s onemocněním COVID-19 nižší než u netěhotných žen s onemocněním, což lze odůvodnit počátečními nižšími hladinami těhotných žen. U těhotných žen s onemocněním jsou zaznamenány vyšší hladiny CD8+ T lymfocytů a NK buněk. Regulace imunity nízkou expresí zánětlivých cytokinů a mírně zvýšeným počtem NK buněk během těhotenství při infekci virem SARS-CoV-2 mohou působit jako ochrana před progresí a těžkému průběhu onemocnění (Chen a kol., 2021, Ovieš a kol., 2021). Důležité také je, že nic nenaznačuje přenosu infekce na plod a placenta si tak zřejmě zachovává své obranné funkce i při těžké infekci matky. Zdá se, že virus SARS-CoV-2 není pro plod teratogenní a měl by tak být minimálním rizikem (Megli a Coyne, 2021).

## 6.2 Patologie imunitního systému ve vztahu k oplození

Jednou z příčin nemožnosti otěhotnět může být nesprávná reakce imunitního systému na lidské pohlavní buňky. Je-li narušená imunologická tolerance, může v těle ženy docházet k tvorbě protilátek proti spermii, proti vlastním oocytům, ovariím či proti vznikajícímu embryu. K autoimunitnímu poškození vlastních oocytů nebo ovarií může docházet narušením ovariálně-imunologické bariéry, způsobené hormonální disbalancí nebo přímým poškozením ovariální

tkáň. Stejně tak u muže se mohou tvořit protilátky proti vlastním pohlavním buňkám. Dalším problémem z pohledu imunologie mohou být opakující se infekce a záněty pohlavního ústrojí ženy i muže. Především u žen mohou tyto infekce přecházet až do chronických stavů, které zapříčiňují neplodnost (Nouza K. a kol., 2007). Imunologické patologie se mohou týkat buněčné nebo humorální složky imunity. V případě buněčné imunity se jedná o sníženou imunologickou toleranci a tvorbu toxických cytokinů. U poruch humorální imunity jde o tvorbu specifických protilátek proti vlastním buňkám nebo buňkám partnera (Kittnar, 2020).

### 6.2.1 Protilátky proti spermiím

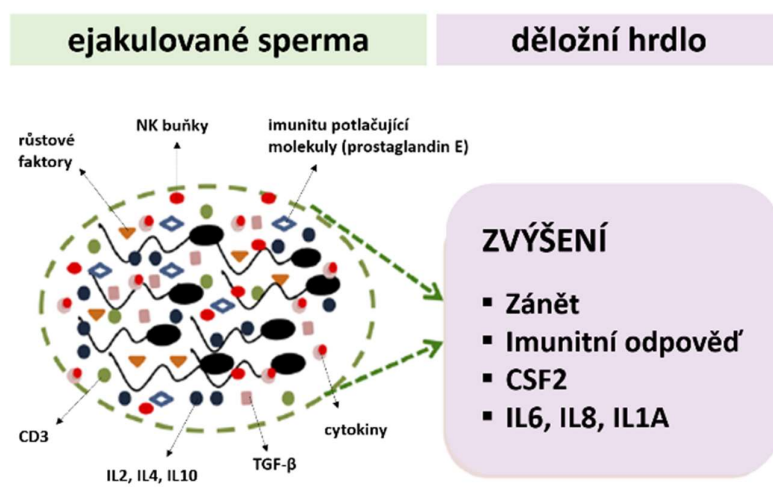
Tvorba protilátek proti spermiím je nejčastější reakcí imunitního systému proti parientálním buňkám. Už na začátku 20. století bylo u zvířat zjištěno, že spermie mohou být schopny navodit imunitní reakci, tedy vyvolat tvorbu protilátek (Nouza a kol., 2007). Protilátky mohou být detekovatelné v krevním séru muže i ženy a mohou se tvořit u jedinců s jiným problémem s fertilitou či u jinak zcela plodných jedinců. Nelze tedy tvrdit, že výskyt všech protilátek proti spermiím musí nutně znamenat neplodnost. Existují protilátky vázající se na spermie, a přitom nenarušující proces oplození (Sedláčková a kol., 2010).

Protilátky proti spermiím se zkráceně označují jako ASA (antisperm antibodies). Spermie musí při průchodu k vajíčku překonat několik překážek, jako je pro ně nové kyselé vaginální prostředí, přítomnost všech typů imunitních buněk, IgM a IgG protilátek. Spermie jsou však v pochvě chráněny semennou plazmou obsahující imunopresiva. K zamezení jejich průchodu může dojít již ve vagíně vlivem infekce a zánětlivého procesu, které doprovází zvýšený počet granulocytů, makrofágů a hlavně T-lymfocytů. V cervixu se uplatňují protilátky obvykle třídy IgA imobilizující spermie, protilátky třídy IgG a IgM jsou pak na spermie schopny působit toxicky (Nouza a kol., 2007).

V děložním hrdle může být další překážkou cervikální hlen. Hlen je v době mimo ovulaci hustý, a tudíž pro spermie špatně prostupný. Navíc obsahuje další granulocyty, makrofágy, T lymfocyty a jeho vlastnosti mohou být imunologicky pozměněné. S těmito změnami je spojena asymptomatická cervikovaginální leukocytóza, kdy je počet imunitních buněk zvýšen. Navíc jsou přítomny i toxické T lymfocyty produkující toxické cytokiny (Nouza a kol., 2007). Cervikální hlen obsahuje IgA a IgG protilátky, které jsou primárně namířeny proti patogenům. Protilátky v hlenu jsou nejméně imunologicky aktivní v době ovulace. Při pohlavním styku je také stimulováno velké přesunutí leukocytů, neutrofilů a makrofágů do oblasti cervixu

a dělohy. Tato imunitní reakce za běžných okolností eliminuje průchod abnormálních spermií a připravuje ženské orgány na implantaci embrya (Sedláčková a kol., 2010).

Vznik protilátek je závislý nejen na povrchových antigenech spermií, ale i na imunogenních látkách obsažených v seminální plasmě (obr. 8). V seminální plasmě spermatu je obsažen například  $TGF\beta$ , který inhibuje dělení B lymfocytů a zároveň podporuje jejich přechod k produkci IgA protilátek. Právě tento přechod může podporovat v ženském těle tvorbu ASA (Shibahara a kol., 2021). Koncentrace  $TGF\beta$  se v různých ejakulátech liší a nebylo zjištěno, jestli množství  $TGF\beta$  v ejakulátu přímo souvisí s produkcí ASA či nikoliv (Sedláčková a kol., 2010). Dále jsou v plasmě obsaženy prostaglandiny, IL-6 a IL-10, které spermie ochraňují před imunitní reakcí ženy (Archana a kol., 2019). Rozvinutí imunologické reakce závisí na povrchu spermií, látkách obsažených v semenné plazmě a na vnímavosti rozpoznávacích imunitních mechanismů, kterých je celá řada, jsou proměnlivé a geneticky podmíněné (Růžičková, 2007).



Obr. 9: Srovnání imunitního systému v reprodukčním traktu ženy a muže (upraveno dle Archana a kol., 2019)

Seminální plasma obsahuje imunogenní látky ochraňující spermie, které mohou při vstupu do FRT ženy vyvolat imunitní odpověď. V děložním hrdle může dojít k zánětu, imunitní odpovědi a k produkci zvýšenému množství konkrétních imunocytů.

Protilátky mohou na spermie působit hned několika způsoby. Spermie mohou být imobilizovány a tím je znemožněn jejich průchod dělohou a vejcovody. Může být také inhibován průnik cervikálním hlenem, aniž by byla spermie poškozena tak, že se lokálně produkované protilátky IgA navážou na povrch cervikálního hlenu a způsobují kývavý pohyb

spermií při průniku (Sedláčková a kol., 2010). Dále mohou protilátky bránit tzv. akrozomové reakci. Jde o reakci, kdy se spermie před splynutím s plazmatickou membránou oocyty zbavuje akrozomové čepičky s lytickými enzymy a může proniknout do zona pellucida oocyty. Navázáním protilátek je znemožněn průnik do vajíčka a jeho následné oplození (Chiu a Chamley, 2004). Antispermatické protilátky také mohou mít nežádoucí vliv na implantaci a rýhování embrya (Cibulka, 2013).

U mužů jsou protilátky proti spermiím detekovatelné v krevním séru, seminální plasmě nebo na povrchu spermií. Předpokládá se, že jsou produkovány lokálně. U žen můžeme říct téměř s jistotou, že jde o lokální produkci, jelikož je nejdřív nacházíme v hlenu děložního hrdla a až po dlouhodobém styku ženy s antigeny spermií se tvoří i v dalších částech reprodukčního traktu (Sedláčková a kol., 2010). Faktem je, že většina žen nevykazuje imunitní odpověď po opakovaném vystavení ejakulátu s přítomností protilátek proti spermiím. Některé výzkumy poukazují na to, že pokud jsou ASA přítomny v seminální plasmě muže, potažmo na spermiích, roste pravděpodobnost nálezů ASA i u ženy. Dalším zajímavým zjištěním je, že asi jedna třetina žen pozitivních na ASA vykazuje reakci pouze proti spermiím svých partnerů a jen slabou reakci proti spermiím dárců (Cibulka, 2013).

Při potvrzení imunologických příčin neplodnosti se přistupuje k léčbě, která může jít dvěma směry. Buď se imunita léčí, nebo se tzv. obejde. Pokud imunitní reakce brání implantaci embrya v děloze, nepomůže ani asistovaná reprodukce. Z tohoto důvodu se musí imunita utlumit. Prvním krokem je vyléčení všech možných zánětů pohlavního ústrojí ženy včetně endometriózy, aby se zamezilo dráždění imunitního systému. Dále se doporučuje tzv. kondomová terapie, aby se zamezilo styku ženy s cizorodými antigeny partnera. K urychlení tohoto kroku se podávají malé dávky imunosupresiv. Poté je možné pokusit se o otěhotnění. Pokud dojde ke graviditě ženy, podávají se v raných fázích těhotenství stále malé dávky imunosupresiv a je doporučen chráněný pohlavní styk. Dřívější snaha byla imunitu léčit vždy, dnes se obchází metodami asistované reprodukce. (Růžičková, 2007).

### 6.2.2 Protilátky proti zona pellucida oocytů

Zona pellucida tvoří povrchovou vrstvu vajíčka, má funkci ochranného obalu a zabraňuje vniku více než jedné spermie do vajíčka. Hraje důležitou roli při oplodnění vajíčka spermií, chrání časné oplodněné vajíčko při cestě do děložní dutiny a zůstává kolem tvořícího se zárodku až do stádia blastocysty. Významnou složkou zona pellucida jsou glykoproteiny, ke kterým se

pomocí specifických receptorů vážou spermie a proti kterým mohou být namířeny protilátky. Při výskytu protilátek proti této vrstvě nedochází ke vstupu spermie do vajíčka a nemůže tak dojít k oplození. K vyšetření přítomnosti těchto tzv. antizonálních autoprotilátek mohou vést opakované potraty, neúspěšná IVF či endometrióza. Vyšší hladiny protilátek byly zaznamenány u žen opakovaně stimulovaných pro odběr vajíček při IVF. Protilátky se mohou nacházet v krvi, ale i v peritoneální tekutině, tedy tekutině v dutině břišní a folikulární tekutině, tekutině obklopující vajíčko (Madar, Ulčová-Gallová, 2016). Řešením fertilizace v tomto případě není samotné IVF, ale je třeba použít metodu ICSI (Cibulka, 2013).

### 6.2.3 Protilátky proti ovariím

Protilátky proti ovariím se vyskytují především u žen s diagnostikovaným syndromem předčasného ovariálního selhání nebo s anovulací. Také je lze najít u žen s autoimunitním poškozením štítné žlázy a výjimečně u žen s jinou autoimunitní chorobou jako lupus nebo artritida (Nouza K. a kol., 2007). Antiovariální protilátky mohou být namířeny proti mnoha ovariálním komponentám. Potenciálními antigeny mohou být např. gonadotropní receptory, corpus luteum nebo některé z proteinů jako třeba heat shock protein 90 nebo selenium-binding protein (SBP1) (Domniz a Meiorow, 2019). Byly detekovány i protilátky namířené proti beta podjednotce FSH hormonu, které ovlivňují rozpoznání a vazbu FSH ke svému receptoru, a tím dochází k ovlivnění funkce ovarií (Kirshenbaum a Orvieto, 2019).

### 6.2.4 Protilátky proti fosfolipidům

Fosfolipidy se nacházejí ve všech buňkách, cytoplazmatické membráně, buněčných membránách tvořících orgány, ale i krevní plazmě. Jedná se tedy o běžně se vyskytující antigeny. Tvorba antifosfolipidových protilátek však může mít velký dopad, jelikož působením těchto protilátek dochází k hyperkoagulačním stavům a uzávěru cév (Tong a kol., 2020). Přítomnost těchto protilátek se vyšetřuje u žen s poruchami plodnosti, především u opakovaných potratů nebo při dalším autoimunitním onemocněním. Vyšší hladiny protilátek gravidních žen jsou důvodem pro přísnější sledování pacienty, jelikož hrozí nebezpečí samovolného potratu, nitroděložní úmrtí plodu a další komplikace (Houghton a Moll, 2017).

Antifosfolipidové protilátky jsou různorodou skupinou autoprotilátek cirkulujících v krvi, namířené proti buněčným fosfolipidům, tvořící základní složku buněčných membrán. Jejich poškozením mohou fosfolipidy snadno měnit uspořádání a tím se mohou tvořit nové epitopy, které jsou terčem nových protilátek. Původní myšlenka byla, že tyto protilátky přímo poškozují

trofoblast embrya nebo s jeho antigeny vytvářejí toxické imunokomplexy poškozující časný zárodek. Bylo ale zjištěno, že například konkrétní fosfolipid fosfatidylserin je některými buňkami embrya vytěsňován na povrch buněk, působí jako obnažený epitop, na který se může navázat protilátka a vznikne tak komplex antigen-protilátka, který právě může poškodit časné embryo (Madar a Ulčová-Gallová, 2016).

S tvorbou antifosfolipidových protilátek je spojen antifosfolipidový syndrom (APS). Jde o autoimunitní onemocnění, kdy dochází k tvorbě autoprotilátek proti fosfolipidům v buněčných membránách nebo na krevních destičkách. Protilátky inhibují procesy srážení krve, a tím dochází k hyperkoagulačním stavům (Houghton a Moll, 2017). Antifosfolipidový syndrom je proto spojen s trombotickými příhodami a trombocytopenií, tedy sníženým počtem trombocytů v krvi. V těhotenství může být důsledkem přítomnosti antifosfolipidových protilátek trombotizování části placenty, což způsobuje její nefunkčnost a následkem může být nedostatečná nitroděložní výživa plodu. Děje se tak poškozováním cév placenty tvorbou trombů a mikrotrombů, a tím ucpávání krevního řečiště v místě placenty. Nedostatečně vyživený plod může také reagovat zvýšenou tvorbou látek zvyšující matčin krevní tlak, aby mohlo placentou proudit více krve (Madar a Ulčová-Gallová, 2016).

#### 6.2.5 Protilátky proti annexinu V

Annexin V je konkrétní fosfolipid, proti kterému se mohou tvořit protilátky a patří mezi důležité fosfolipidy placenty. Stejně jako ostatní annexinová komponenta jde o kalcium-dependentní membránový protein, který se mimo jiné vyskytuje na povrchu placenty, kde váže především kyselý fosfolipid. Působí jako inhibitor koagulačních reakcí tím, že vazbou na fosfatidylserin blokuje jeho navázání na protrombin, a tím spuštění koagulačních reakcí (Bouter a kol., 2015). Annexin V zabraňuje placentě podílet se na fosfolipid-dependentních koagulačních reakcích. Pokud dojde k jeho zablokování specifickou protilátkou, ztrácí ochrannou funkci a může dojít k trombogennímu projevu obnažených fosfolipidů. Tvorba protilátek proti annexinu V je spojována s opakovanými potraty a endometriózou (Ulčová-Gallová a kol., 2006).

#### 6.3 Nežádoucí interakce mezi matkou a plodem

Během těhotenství může imunitní systém matky tvořit protilátky proti antigenům, které jsou specifické jen pro buňky plodu, ale pro matku jsou cizorodé. Tento jev se označuje jako aloimunitace u tzv. inkompatibilního těhotenství. Nejčastěji se protilátky tvoří proti antigenům

krevních buněk. Ke kontaktu s fetálními erytrocyty dochází při průchodu erytrocytů přes placentu do krevního oběhu matky, kde mohou za jistých okolností vyvolat imunitní odpověď, konkrétně tvorbu protilátek. K aloimunizaci nejčastěji odchází až v posledních třech měsících těhotenství a v nejintenzivnější formě při porodu. Erytrocyty jsou obalovány protilátkami a poté ničeny monocyto-makrofágovým systémem hlavně ve slezině. Většinou dochází k hemolýze a zkrácené životnosti erytrocytů. Tento stav se označuje jako hemolytické onemocnění plodu či novorozence, zkráceně HON (Masopust a Písačka, 2016). Aby došlo k HON, musí antigenní rozdíly vést k produkci IgG protilátek, protože ty jsou jediné schopny pronikat přes placentu do krevního oběhu plodu (Eckstein, 1994). Při hemolýze erytrocytů se tvoří velké množství nekonjugovaného bilirubinu, k jehož konjugaci dochází v játrech matky. Po porodu nejsou schopny játra novorozence vychytávat a konjugovat takové množství bilirubinu, důsledkem toho se nekonjugovaný bilirubin může vázat např. na buňky CNS, což může bez léčby vést k poškození mozku plodu (Masopust a Písačka, 2016).

Dalším ohrožujícím faktorem pro plod je nízká hladina erytrocytů, tzv. anémie, na kterou reaguje zvýšením erytropoézy. To může mít za následek hypertenzi, jaterní dysfunkci nebo nedostatek kyslíku v krvi (hypoxii). Vlivem kardiovaskulárního selhání může dojít i k smrti plodu (Masopust a Písačka, 2016). Eliminace erytrocytů plodu probíhá i v matčině krevním oběhu, nicméně počet cirkulujících erytrocytů je tak nízký, že pro matku není jejich destrukce nijak ohrožující (Roubalová a Ľubušký, 2020). Typickou příčinou aloimunizace matky je inkompatibilita v Rh faktoru, ale může se týkat i systému AB0 nebo dalších krevních antigenních systémů (Eckstein, 1994).

### 6.3.1 Rh faktor

Rh faktor je dán přítomností, resp. absencí antigenů C, D a E na erytrocytech. Nejvíce imunogenní je antigen D, proto se pro zjednodušení v souvislosti s Rh faktorem sleduje většinou jen antigen D. U Rh<sup>+</sup> krve je v membráně erytrocytů přítomen antigen D, zatímco u Rh<sup>-</sup> krve erytrocyty antigen D neobsahují. Antigen C je obzvláště slabým antigenem, proto se proti němu běžně protilátky netvoří. Navíc se často vyskytuje v kombinaci s antigenem D. Někdy se mohou tvořit i protilátky anti-E proti E antigenům (Eckstein, 1994).

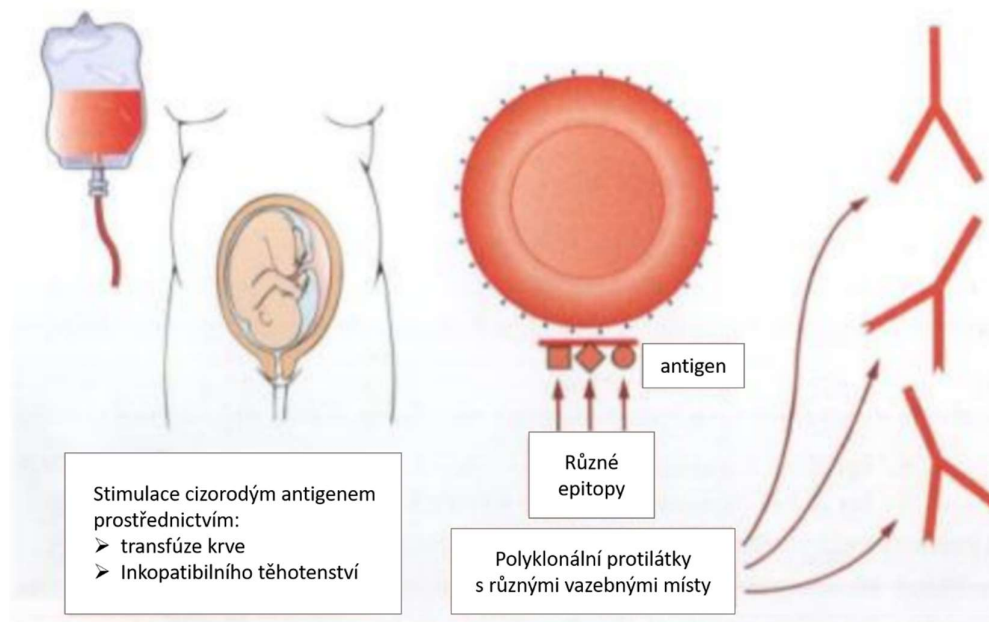
K Rh inkompatibilitě dochází v případě RhD negativní matky (nemá na povrchu erytrocytů žádné D-antigeny) a RhD pozitivního plodu, když erytrocyty Rh<sup>+</sup> plodu proniknou přes placentu do oběhu matky. Rh pozitivní erytrocyty se v krvi matky jako první potkávají



s buňkami vrozené imunity, makrofágy, které cizorodý D-antigen prezentují T a B lymfocytům. Aktivované B lymfocyty se mění na plazmatické buňky a produkují protilátky. Primárně se po setkání s antigenem tvoří protilátky IgM, zatímco protilátky IgG fungují jako sekundární odpověď a mají mnohem větší afinitu k antigenu D. Anti-D protilátky vytvořené matčím imunitním systémem se zpětně dostávají do oběhu plodu a aglutinují jeho erytrocyty (obr.9) (Roubalová a Lubušký, 2020).

Fetální erytrocyty ale pronikají do oběhu matky zpravidla až ve třetím trimestru a v tak malém množství, takže k tvorbě protilátek u prvního Rh inkompatibilního těhotenství nedochází, nebo je jejich hladina zanedbatelná. Na potlačení imunitní odpovědi matky má vliv i zvýšená hladina steroidních hormonů během těhotenství (Masopust a Písačka, 2016).

Protilátky se ve velkém počtu tvoří až při druhém, popř. dalším inkompatibilním těhotenství, kdy díky paměťovým buňkám je po dalším styku s antigenem mnohem rychlejší a efektivnější tvorba specifických protilátek. Tvorba protilátek IgM je navíc v dalších těhotenstvích nižší, proto se tvoří větší množství protilátek IgG schopných pronikat přes placentu do krevního oběhu plodu (Roubalová a Lubušký, 2020). To je důvodem, proč je vážná hemolytické nemoc u plodu v případě prvního těhotenství spíše vzácná, zatímco v případě druhého a následných těhotenství je plod vážně ohrožen. V některých případech ovšem nemusí docházet k imunizaci, například při proniknutí malého množství fetálních erytrocytů do oběhu matky. U některých jedinců také nedochází k tvorbě protilátek, jde o tzv. nonrespondery (Masopust a Písačka, 2016).



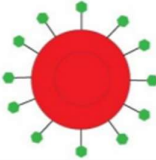
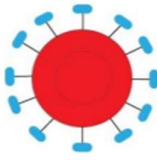
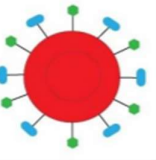
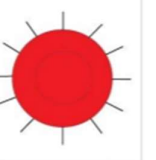


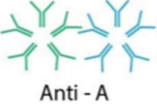



Obr. 10: Schematicky znázorněná produkce protilátek proti erytrocytům (zdroj Daniels, 2007)

Polyklonální protilátky se mohou tvořit proti antigenům erytrocytů a jejich vazebnými místy se vážou na epitopy erytrocytů. Stimulace prostřednictvím antigenu může vznikat prostřednictvím transfúzí krve matky či při inkompatibilním těhotenství.

Do určité míry chrání před Rh inkompatibilitou inkompatibilita v AB0 systému, jelikož proniklé erytrocyty jsou ničeny protilátkami anti-A a anti-B dříve, než dojde k aloimunizaci tvorbou protilátek anti-D. Rh- ženám jsou v případě inkompatibilního těhotenství podávány anti-D imunoglobuliny, které významně snižují tvorbu mateřských protilátek a tím značně snižuje riziko HON plodu (Masopust a Písačka, 2016).

### 6.3.2 AB0

Inkompatibilita krevních skupin matky a plodu je mnohem častější než v případě Rh faktoru a může opět vést k HON. Nejčastější je u černošské populace, poté u obyvatel jihovýchodní Asie, Latinské Ameriky a arabské populace a souvisí s četností krevních skupin v těchto populacích (Masopust a Písačka, 2016). Při inkompatibilitě dochází k HON nejčastěji u matek s krevní skupinou 0 a plodem s krevní skupinou A (častěji) a B (méně časté) (Eckstein, 1994, Masopust a Písačka, 2016). Většinou jde ale o lehké průběhy a těžké hemolýzy jsou výjimečné. Důvodem je slabě vyvinutá A a B antigenita u plodů, navíc anti-A a anti-B mají kvůli svoji IgM povaze problém prostupovat přes placentu (Eckstein, 1994).

|                            | Skupina A                                                                                      | Skupina B                                                                                      | Skupina AB                                                                                         | Skupina 0                                                                                                       |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erytrocyty                 |               |               |                   |                               |
| Protilátky<br>= aglutininy | <br>Anti - A  | <br>Anti - B  | Žádné                                                                                              | <br>Anti - A<br>+<br>Anti - B |
| Antigeny<br>= aglutinogeny | <br>A antigen | <br>B antigen | <br>A i B antigen | Žádné                                                                                                           |

Obr. 11: Antigeny erytrocytů a produkce protilátek v systému AB0 (zdroj Lapčíková a kol., 2011)

Erytrocyty krevní skupiny A mají na svém povrchu antigeny A, proti kterým se produkují protilátky anti-A. Erytrocyty krevní skupiny B mají antigeny B a dochází k tvorbě protilátek anti-B. Erytrocyty krevní skupiny AB mají antigeny A i B a nevzniká proti nim významná imunitní odpověď. Erytrocyty krevní skupiny 0 nemají na svém povrchu přítomny antigeny A nebo B, proto proti těmto erytrocytům dochází ke tvorbě protilátek anti-A a anti-B.

Pro těžší průběh a rozvoj HON musí být v matčině organismu přítomny isoaglutininy. Tvorba imunních isoaglutininů může být indukovaná z okolí nebo jinými způsoby. Při inkompatibilitě krevních skupin může docházet k tvorbě protilátek již během prvního těhotenství (Eckstein, 1994).

### 6.3.3 Neurologin

Podobným mechanismem jako u tvorby protilátek proti antigenům fetálních erytrocytů, může docházet k tvorbě protilátek proti některým dalším fetálním proteinům, například neurologinu (Bogaert a Skorska, 2011). U člověka bylo identifikováno celkem pět jeho isoform. V tomto kontextu je zajímavý NLGN4Y, jelikož je lokalizovaný na chromozomu Y (Yq11.221) a jde tedy o typicky mužský protein. Všechny isoformy mají stejnou aminokyselinovou sekvenci a strukturu, liší se pouze lokalizací a mírně funkcí. Neurologiny jsou postsynaptické buněčné molekuly, které se vážou na receptory v presynaptické membráně a hrají tak zásadní roli při formování synapsí (Vieira a kol., 2021). Jeho obsazenost protilátkami může při vývoji embrya vést k abnormalitám jeho funkce. (Bogaert a Skorska, 2011).

V případě, že se fragmenty těchto buněk dostanou do krevního oběhu matky, může být spuštěna imunitní reakce. Tato reakce byla označena jako hypotéza mateřské imunity, kdy dochází k progresivní imunizaci některých matek po vystavení se specifickým mužským antigenům. Matkou produkované protilátky mohou přecházet přes placentární bariéru, vniknout do mozku mužského plodu a mohly by ovlivňovat sexuální diferenciaci. V mozku se protilátky proti NLGN4Y vážou na specificky mužské molekuly na povrchy neuronů a zabraňují jim „zapojení se“ do typicky mužského schématu (Bogaert a kol., 2018).

Dalším zajímavým zjištěním je, že by na výskyt protilátek mohl mít vliv počet těhotenství s mužskými embryi. Tento jev byl pojmenován jako hypotéza mateřské imunosenzitivity (Blanchard, 2017). Při studiu detekce protilátek proti neuroliginu u žen byl totiž zjištěn vyšší výskyt protilátek, korespondující s počtem narozených synů. Nejnižší hladinu protilátek vykazovaly ženy bez synů, poté matky heterosexuálů. Vyšší hladinu protilátek měly ženy homosexuálů, a ještě vyšší hladina byla detekována u matek homosexuálů se staršími bratry. Z tohoto výzkumu vyplývá, že ženy tvoří protilátky proti proteinu neuroliginu a jejich hladina roste s počtem synů (Bogaert a kol., 2018). Protilátky by měly v matčině krvi přetrvat, což zapříčiňuje silnější imunitní odpověď v případě dalších těhotenství s mužskými embryi. Protilátky proti neuroliginu byly detekovatelné i u žen, které žádné syny neměly. To by mohlo být vysvětleno například samovolnými potraty. Podíl mužské homosexuality způsobené mateřskou imunosenzitivitou by tak mohl být značně podhodnocen. Počet starších bratrů (pořadí narození) se zdá být nejrozšířenějším faktorem ovlivňujícím sexuální orientaci u mužů (Blanchard, 2017).

#### 6.4 Preeklampsie

K nejzávažnějšímu stavu ohrožující život matky i plodu patří preeklampsie, která často vede k předčasnému porodu a je doprovázena dalšími zdravotními komplikacemi (Kenny a Kell, 2018). Preeklampsie postihuje kolem 5 % těhotenství a dochází k ní již několik dní po samotném oplození, ačkoliv se její příznaky objevují až po 20. týdnu těhotenství. Mezi ně patří vysoký krevní tlak a přítomnost bílkovin v moči (URL 4). Příčiny preeklampsie nejsou zcela objasněny, ale jedná se o abnormální vznik a funkci placenty vedoucí k zánětlivé reakci matky. Jde o souhru genetických a imunologických faktorů (Fisher, 2015). Rizikovými faktory preeklampsie jsou také autoimunitní onemocnění.

## 6.5 Autoimunitní onemocnění v těhotenství

Fakt, že převážně ženy jsou náchylné k rozvoji chronických imunitních poruch naznačuje spojitost mezi ženskými pohlavními hormony a autoimunitními patofyziologiemi. Vzhledem ke změně hladiny pohlavních hormonů během těhotenství může docházet u autoimunitních onemocnění k progresu či útlumu onemocnění. Nejúspěšnějších výsledků těhotenství lze dosáhnout předkoncepčním plánováním vzhledem k aktivitě nemoci, popřípadě přizpůsobit medikaci od začátku těhotenství (Somers, 2019). Při podezření na systémové autoimunitní onemocnění lze vyšetřit antinukleární protilátky (ANA), které mohou být během onemocnění zvýšeny.

Fyziologické změny v těhotenství ovlivňují i hladiny hormonů štítné žlázy, proto je nutné je při laboratorních testech těhotné ženy zohlednit. Autoimunitní onemocnění štítné žlázy je navíc v populaci časté. Až 5 % těhotných žen má sníženou funkci štítné žlázy a u 10 % se vyskytují protilátky proti antigenům štítné žlázy (Potluková, 2013). Zásobení jódem souvisí se správnou funkcí štítné žlázy matky i plodu, navíc během těhotenství stoupá spotřeba jódu, proto je nutné v těhotenství i při laktaci zvýšit jeho příjem i u zdravých žen. Atomy jódu jsou důležité pro tvorbu hormonů štítné žlázy, které ovlivňují lidský metabolismus, růst a diferenciaci tkání, nedostatek jódu je hlavním faktorem mentální a růstové retardace (Springer a kol., 2017). Tyto hormony jsou naprosto klíčové pro správný vývoj nervové soustavy embrya a plodu, který je až do 14. gestačního týdne závislý na přísunu hormonů od matky (Korevaar a kol., 2017). Snížená produkce hormonů také zvyšuje riziko předčasného porodu nebo potratu. Přítomnost protilátek proti antigenům štítné žlázy může negativně ovlivňovat motorický vývoj dítěte a také může souviset s hyperaktivitou u dětí. Z těchto důvodů je důležité ženy s tyreoidální autoimunitou nebo sníženou funkcí štítné žlázy zachytit v počátcích těhotenství nebo ještě před otěhotněním (Potluková, 2013).

Revmatická onemocnění jsou autoimunitní reakce systému proti vlastním tkáním, kdy dochází k poškození tkání a chronickým lokálním zánětům (Somers, 2019). Jedním z těchto onemocnění je systémový lupus erythematosus (SLE). SLE se vyskytuje s větší prevalencí u žen, a to nejčastěji u žen ve fertilním věku. Přestože jde o autoimunitní onemocnění, v dnešní době dochází díky správně načasované léčbě v těhotenství k jeho útlumu. Nicméně stále během těhotenství existuje větší riziko komplikací jako je preeklampsie, předčasný porod či potrat nebo neonatální lupus u plodu. Především závisí na aktivitě onemocnění před otěhotněním (Fischer-Betz a Specker, 2017, Petri, 2019). Jedním z klinických projevů SLE může být

přítomnost antifosfolipidových protilátek a rozvoj antifosfolipidového syndromu (APL), který právě může způsobit preeklampsii (Somers, 2019).

Dalším autoimunitním onemocněním, které může mít škodlivý dopad na plod je Sjongerův syndrom (SS). Jde o systémové onemocnění se zhoršenou funkcí žláz s vnější sekrecí, především slinných a slzných žláz. Je spojen s produkcí protilátek anti-SS matkou, které způsobují vrozenou srdeční blokádu plodu a vzhledem k imunologickému faktoru může častěji docházet k samovolnému potratu. Další komplikací u plodu může být neonatální lupus. Pravděpodobné je zhoršení SS během těhotenství a v poporodním období (Gupta S. a Gupta N., 2017).

Autoimunitní onemocnění matky zvyšuje riziko rozvoje neonatálního lupusu u plodu. To je způsobeno transplacentárním přenosem anti-SS nebo antinukleárních protilátek tvořících se při onemocnění matky. Neonatální lupus se projevuje především srdečními a kožními problémy. Většina poruch spontánně vymizí po odstranění mateřských protilátek, až na srdeční vady, kdy je často nutná implantace kardiostimulátoru. Diagnóza je založena na klinickém obrazu a přítomnosti typických protilátek v séru matky nebo dítěte (Derdulska a kol., 2021).

## 7 Rozhovor

Problémem s plodností se v České republice potýká stále více párů. Podle současných informací se u 15 až 20 % párů vyskytuje imunologické onemocnění (URL 2), které může ovlivňovat plodnost. Vzhledem k tomu, že imunitní systém hraje důležitou roli v procesu oplodnění vajíčka a následného udržení těhotenství, je vhodné vyšetřit imunitní ukazatele daného páru před samotným umělým oplodněním. Při důkladném vyšetření mohou získané výsledky ovlivnit výběr metody umělého oplodnění (IUI, ICSI, PICSI), a tím zvýšit šanci na otěhotnění (URL 2).

Několik otázek ohledně imunologických příčin neplodnosti, jejich diagnostice a následné léčbě jsem položila paní MUDr. Lence Hromadové, primářce centra asistované reprodukce v Brně (URL 3).

**1) Provádí se imunologické vyšetření u každého páru, který navštíví vaši kliniku, nebo jen u párů s určitým podezřením?**

Imunologické vyšetření se neprovádí primárně u všech pacientů. Indikací k imunologickému vyšetření je opakované potrácení (2 a více těhotenských ztrát), opakované selhání implantace embrya, tedy opakovaně neúspěšný embryotransfer (2 a více přenosů embrya), dále závažné komplikace v graviditě, jako preeklampsie, poruchy funkce placenty, retardace růstu plodu, porod mrtvého plodu a další. Imunologické vyšetření tedy provedeme buď již v rámci vstupních vyšetření, pokud se na naši kliniku obrátí pár s některou z výše uvedených komplikací, nebo později, jestliže se potíže objeví až v průběhu léčby neplodnosti v našem centru.

**2) Co může Vám, jakožto lékaři napovědět, že se u daného páru jedná právě o imunologický problém?**

Jsou to již jmenované závažné komplikace v těhotenství nebo selhání léčby neplodnosti. K vyšetření tzv. antifosfolipidových protilátek u ženy může přivést i dosud neobjasněná trombóza či embolie, protilátky proti ovariu se vyskytují u žen tzv. předčasným ovariálním selháním, tedy se selháním funkce vaječnicků, nebo u některých žen se zjištěnou nedostatečnou odpovědí vaječnicků na hormonální stimulaci. U muže se zjištěnou aglutinací (shlukováním) spermií se mohou vyskytovat protilátky proti spermiím.

**3) Jak často se s touto příčinou neplodnosti setkáváte?**

Odhaduje se, že imunologickou příčinou poruch plodnosti trpí asi 10 % párů. Pokud bychom uvažovali například i o autoimunitní poruše štítné žlázy jako imunologické příčině neplodnosti, pak by toto procento bylo ještě vyšší.

**4) Co přesně se zjišťuje imunologickým vyšetřením u pacientek s primární sterilitou?**

V reprodukční medicíně nás zajímají jednak tzv. autoimunitní protilátky, což jsou protilátky namířené proti vlastním tkáním a orgánům. Jsou to například antifosfolipidové protilátky. Jejich přítomnost nás upozorní na riziko selhání léčby neplodnosti, tedy na sníženou pravděpodobnost implantace embrya, na možné komplikace v průběhu budoucí gravidity, jako potraty, poruchy funkce placenty, riziko růstové retardace plodu, vznik preeklampsie či jiných onemocnění vázaných na těhotenství. V tomto případě je nutno ve spolupráci s hematologem ordinovat patřičné léky, jejichž užití sníží uvedená rizika a maximalizuje tak pravděpodobnost správného

průběhu těhotenství až do termínu porodu. Při podezření na sníženou funkci štítné žlázy se může imunologickým vyšetřením zjistit tzv. autoimunitní zánět štítné žlázy, což může mít za následek neplodnost a je potřeba ve spolupráci s endokrinologem pacientku rovněž adekvátně medikovat. Dále se u ženy vyšetřují již zmíněné protilátky proti ovariu, proti zona pellucida, proti spermiím, ve zmíněných indikovaných případech se vyšetřují protilátky proti spermiím i u muže. Se sterilitou se může pojít celiakie, do spektra imunologického vyšetření tak patří i stanovení protilátek vyskytujících se u tohoto onemocnění. Důležité je současně stanovit parametry reprodukční buněčné imunity, přítomnost tzv. NK buněk, nebo aktivaci NK buněk vůči trofoblastu (část embrya, z níž vzniká placenta a plodové obaly).

**5) Dochází-li u ženy k opakovaným potratům, provádí se nějaká další imunologická vyšetření?**

Vyšetřuje se prakticky vše výše uvedené, doplňuje se například ještě i vyšetření tzv. antinukleárních protilátek (ANA), které jsou přítomny ve zvýšené míře u lidí s různými autoimunitními systémovými onemocněními, například systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom, sklerodermie, revmatická onemocnění. Bylo zjištěno, že přítomnost ANA zvyšuje riziko potratu plodu.

**6) Lze imunologickou příčinu neplodnosti léčit medikamentózně?**

Ano, využívá se spolupráce se specialisty jiných oborů – imunologem, hematologem, endokrinologem. Mezi nejčastěji užívané léky patří hormony štítné žlázy podávané při autoimunitní poruše funkce štítné žlázy, kyselina acetylsalicylová případně v kombinaci s nízkomolekulárním heparinem při přítomnosti antifosfolipidových protilátek, dále glukokortikoidy, imunoglobuliny, Intralipid. Důležitou roli v imunologických dějích sehrává hormon progesteron podávaný při léčbě sterility ve velké míře.

**7) Jak je možné tento typ neplodnosti řešit pomocí metod asistované reprodukce?**

Imunologické příčiny sterility se doporučuje řešit právě metodami asistované reprodukce, které dokáží obejít přítomnost některých typů protilátek, například protilátek proti spermiím nebo protilátek proti zona pellucida. V tomto pomáhá mikromanipulační oplození oocytů, tzv. metoda ICSI (intracytoplazmatická injekce spermie do oocyty). Také při existenci jiných typů protilátek je vhodné skloubit mimotělní oplození se správným načasováním podání léků tak, aby mohly působit již v době implantace embrya a tím ji usnadnily.



**8) Imunitní systém může v některých případech kromě oplození ohrozit i proces implantace embrya, lze to nějakým způsobem ovlivnit?**

Ano, podávají se léky zmíněné výše: progesteron, kyselina acetylsalicylová, nízkomolekulární heparin, imunoglobuliny, Intralipid, glukokortikoidy.

**9) Některá autoimunitní onemocnění mohou snižovat plodnost, co byste doporučila lidem s těmito onemocněními?**

V těchto případech je nezbytně nutná spolupráce s lékařem specialistou, základní onemocnění je třeba dobře kompenzovat a těhotenství správně načasovat například do období, kdy nejsou užívány léky s negativním vlivem na plodnost či na vývoj plodu. Před nasazením léků, o nichž je známo, že mohou poškozovat oocyty či spermie, je možno pohlavní buňky kryokonzervovat.

**10) Podpora imunitního systému může hrát při léčbě neplodnosti či v těhotenství svoji úlohu. Co doporučujete svým pacientům k posílení imunity?**

Podpora imunity je důležitá zejména pro prevenci infekčních onemocnění, která mohou mít negativní vliv na plodnost, případně mohou komplikovat těhotenství a zvyšovat riziko těhotenských ztrát. Důležitý je zdravý životní styl, pohyb, zejména pohyb v přírodě, pestrá strava s dostatkem ovoce a zeleniny. Pozitivní roli sehrává hlavně vitamín C, vitamín D, dále některé minerály jako selen a zinek, probiotika, případně echinacea nebo imunoglukany.

## 8 Závěr

Cílem bakalářské práce je poukázat na důležitost role imunitního systému při oplození a v těhotenství. Zároveň shromáždit informace o patofyziologiích vznikajících během těhotenství důsledkem neúměrné reakce imunitního systému a jejich dopadů na plod.

Správná funkce imunitního systému matky je nezastupitelná pro fyziologický průběh těhotenství. S tím souvisí nutné adaptace organismu, kterým je značná imunologická tolerance, jelikož musí být zajištěn vývoj alogenního plodu. Také dochází ke změnám zastoupení imunocytů v reprodukčním systému ženy v závislosti na menstruační cyklus tak, aby byl umožněn průchod spermií a oplození vajíčka i za cenu nižší antigenové ochrany systému.

Významnou roli v nastolení imunitní tolerance v reprodukčním traktu ženy, která je důležitá pro úspěšnou nidaci a následný vývoj zárodku, hraje seminální plasma. Seminální plasma obsahuje řadu signálních bioaktivních molekul, které interagují na buněčné i molekulární úrovni s imunitním systémem matky a jsou tak spouštěčem imunitní reakce.

Porozumění konkrétním mechanismům imunitního systému reprodukční soustavy ženy je důležité nejen při léčbě neplodnosti, ale i pro zvýšení úspěšnosti těhotenství gravidních žen s autoimunitními onemocněními.

## 9 Literatura

- Abbas K. A., Lichtman H. A., Pillai S. (2022): Cellular and molecular immunology. 5. vyd. Philadelphia, PA: Elsevier, xii, 587 s. ISBN 978-0-323-75748-5.
- Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P. M. (2020): Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 11. 575197: 1–18. DOI:10.3389/fimmu.2020.575197.
- Allman D., Wilmore J. R., Gaudette B. T. (2019): The continuing story of T-cell independent antibodies. *Immunological Reviews*, 288.1: 128–135.
- Archana S. S., Selvaraju S., Binsila B. K., Arangasamy A., Krawetz S. A. (2019): Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility. *Molecular Reproduction and Development*, 86.11: 1485–1504.
- Atyeo C., Alter G. (2021): The multifaceted roles of breast milk antibodies. *Cell*, 184.6: 1486–1499. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.031.
- Bamias G., Arseneau O. K., Cominelli F. (2014): Cytokines and Mucosal Immunity. *Curr Opin Gastroenterol*, 30.6: 547–552. DOI: 10.1097/MOG.000000000000118.
- Binder T. (2015): Porodnictví. Karolinum, ISBN 978-80-246-2854-7.
- Blanchard R. (2017): Fraternal Birth Order Family Size and Male Homosexuality: Meta Analysis of Studies Spanning 25 Years, *Arch Sex Behav*, 47: 1–15. DOI: 10.1007/s10508-017-1007-4.
- Bogaert A., Skorska M., Wang Ch., Gabrie J., MacNeil A., Hoffarth M., VanderLaan D., Zucker K., Blanchard R. (2018): Male homosexuality and maternal immune responsivity to the Y-linked protein NLGN4Y. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115.2: 302–306. DOI: 10.1073/pnas.1705895114.
- Boagaert A., Skorska M. (2011): Sexual orientation, fraternal birth order, and the maternal immune hypothesis: A review. *Frontiers in neuroendocrinology*, 32.2: 247–254. DOI: 10.1016/j.yfrne.2011.02.004.
- Bouter A., Carmeille R., Gounou C., Bouvet F., Degrelle S. A., Evain-Brion D., Brisson A. R. (2015): Annexin-A5 and cell membrane repair. *Placenta*, 36: 43–49. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.01.193.
- Cibulka J. (2013): Sledování imunogenních vlastností lidské spermie. Doktorská disertační práce. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni a gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN v Plzni [online]. [cit. 2021-09-04]. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/53292/140026814.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Clark G. F., Schust D. J. (2013): Manifestations of immune tolerance in the human female reproductive tract. *Frontiers in Immunology*, 4.26: 1–14. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00026.
- Derdulska J. M., Rudnicka L., Szykut-Badaczewska A., Mehrholz D., Nowicki R. J., Barańska-Rybak W., Wilkowska A. (2021): Neonatal lupus erythematosus – practical guidelines. *Journal of Perinatal Medicine*, 49.5: 529–538. DOI: 10.1515/jpm-2020-0543.

- Dempsey P. W., Vaidya S. A., Cheng G. (2003): The art of war: Innate and adaptive immune responses. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 60.12: 2604–2621.
- Domniz N., Meirow D. (2019): Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 60: 42–55. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008.
- Dunbar B., Patel M., Fahey J., Wira C. (2012): Endocrine Control of Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract: Impact of Environmental Disruptors. *Mol Cell Endocrinol*, 354: 89–93. DOI: 10.1016/j.mce.2012.01.002.
- Eckstein R. (1994): *Imunohematologie a transfuzní lékařství*. Přeložil Vladimír Kulich, Diag Human, Praha.
- Fisher S. J. (2015): Why is placentation abnormal in preeclampsia? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213.4: 115–122. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.042.
- Fischer-Betz R., Specker C. (2017): Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 31.3: 397–414. DOI: 10.1016/j.berh.2017.09.011.
- Förger F., Villiger P. M. (2020): Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. *Nature Reviews Rheumatology*, 16.2: 113–122. DOI: 10.1038/s41584-019-0351-2.
- Guerin L. R., Prins J. R., Robertson S. A. (2009): Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment?, *Human reproduction update*, 15.5: 517–535.
- Gupta S., Gupta N. (2017): Sjögren syndrome and pregnancy: A literature review. *Permanente Journal*. 21: 16–047. DOI: <https://doi.org/10.7812/TPP/16-047>.
- Hogquist K. A., Baldwin T. A., Jameson S. C. (2005): Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nature Reviews Immunology*, 5.10: 772–782.
- Holt G. P., Jones A. C. (2000): The development of the immune system during pregnancy and early life. *Australia: Division of Cell Biology, Allergy*, 55.8: 688–697. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00118.
- Hořejší V., Bartůňková J., Brdlička T., Špišek R. (2017): *Základy imunologie*. 6. vyd. Triton, Praha. ISBN 978-80-7553-250-3.
- Houghton D. E., Moll S. (2017): Antiphospholipid antibodies. *Vascular Medicine*, 22.6: 545–550. DOI: 10.1177/1358863X17737374.
- Chapel H., Haeney M., Misbah A. S., Snowden N. (2018): *Základy klinické imunologie*. 6. vyd. Přeložil Vojtěch Thon. Triton, Praha. ISBN 978-80-7553-396-8.
- Chen S. J., Liu Y. L., Sytwu H. K. (2012). Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clinical and Developmental Immunology*: 1–10. DOI: 10.1155/2012/258391.

Chiu W. W. C., Chamley L. W. (2004): Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies. *Fertility and sterility*, 82.3: 529–535. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.084.

Iwasaki A. (2010): Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nature Reviews Immunology*, 10.10: 699–711. DOI:10.1038/nri2836.

Jílek P. (2019): *Imunologie stručně, jasně, výstižně. 2. doplněné vydání.* Grada Publishing, Praha. ISBN 978-80-271-0595-3.

Jirsová E. (2019): Principy farmakoterapie při kojení. *Klinická farmakologie a farmacie*, 33.4: 24–29.

Kawai T., Akira S. (2010): The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*. 11.5: 373–384. DOI: 10.1038/ni.1863.

Kenny L. C., Kell D. B. (2018): Immunological tolerance, pregnancy, and preeclampsia: the roles of semen microbes and the father. *Frontiers in medicine*, 4.239: 1–39. DOI: 10.3389/fmed.2017.00239.

Kirshenbaum M., Orvieto R. (2019): Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity—an update appraisal. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36.11: 2207–2215. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008.

Kittnar O. (2020): *Lékařská fyziologie. 2. přepracované a doplněné vydání.* Grada Publishing, Praha. ISBN 978-80-247-1963-4.

Kopcow H. D., Allan D. S. J., Chen X., Rybalov B., Andzelm M. M., Ge B., Strominger J. L. (2005): Human decidual NK cells form immature activating synapses and are not cytotoxic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102.43: 15563–15568. DOI: 10.1073/pnas.0507835102.

Kopřiva F. (2008): Slizniční imunitní systém, mateřské mléko a pre (o) biotika. *Pediatric pro praxi* 9.6: 380–382.

Korevaar T., Medici M., Visser T. J., Peeters R. P. (2017): Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 13.10: 610–622. DOI: 10.1038/nrendo.2017.93.

Krejsek J., Kopecký O. (2004): *Klinická imunologie.* Nucleus HK, Hradec Králové. ISBN 808622550X.

Krejsek J., Andrýs C., Krčmová I. (2016): *Imunologie člověka.* Garamon, Hradec Králové. ISBN 978-80-86472-74-4.

Lapčíková A., Divoký V., Horváthová M., Fellnerová I. (2011): *Laboratorní hematologie.* Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 50 s. ISBN 978-80-244-2876-5.

Lebl J., Janda J., Pohunek P., Starý J. (2014): *Klinická pediatrie. Druhé vydání.* Galén, Praha. ISBN 978-80-7492-131-5.

Madar J., Ulčová-Gallová Z. (2016): *Imunologie a imunopatologie lidské reprodukce: vybrané kapitoly.* Mladá fronta, Aeskulap, Praha. ISBN 978-80-204-3901-7.

- Majer J. (2017): Infekce v těhotenství, In: Roztočil A. a kol. Moderní porodnictví. 2. přepracované a doplněné vydání, str. 309–310. Grada Publishing, Praha. ISBN 978-80-247-5753-7.
- Marshall J. S., Warrington R., Watson W., Kim H. L. (2018): An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14.2: 1–10.
- Marques R. E., Marques P. E., Guabiraba R., Teixeira M. M. (2016): Exploring the homeostatic and sensory roles of the immune system. *Frontiers in Immunology*, 7, 125.
- Masopust J., Písačka M. (2016): Praktická imunohematologie: erythrocyty. Mladá fronta, Edice postgraduální medicíny, Praha. ISBN 978-80-204-3740-2.
- Megli C. J., Coyne C. B. (2021): Infections at the maternal–fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nature Reviews Microbiology*. DOI: 10.1038/s41579-021-00610-y.
- Monin L., Whettlock E. M., Male V. (2020): Immune responses in the human female reproductive tract. *Immunology*, 160.2: 106–115. DOI: 10.1111/imm.13136.
- Mor G., Abrahams V. M. (2002): Immunology of implantation. *Immunology and allergy clinics*, 22.3: 545–565. DOI: 10.1016/S0889-8561(02)00009-7.
- Mor G., Cardenas I. (2010): The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63.6: 425–433. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
- Mor G., Romero R., Aldo P. B., Abrahams V. M. (2005): Is the trophoblast an immune regulator?: the role of toll-like receptors during pregnancy. *Critical Reviews™ in Immunology*, 25.5: 375–388. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v25.i5.30.
- Nguyen P., Kafka J., Ferreira V., Roth K., Kaushic Ch. (2014): Innate and adaptive immune responses in male and female reproductive tracts in homeostasis and following HIV infection. *Cellular & Molecular Immunology*, 11: 410–427. DOI: 0.1038/cmi.2014.41.
- Nouza K., Madar J., Nouza M. (2007): Imunologie a imunopatologie reprodukčního procesu. *Alergie*, 2/2007: 135-14.
- Ohkura N., Kitagawa Y., Sakaguchi S. (2013): Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity*, 38.3: 414–423.
- Orefice R. (2021): Immunology and the immunological response in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 76, 3–12. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.013.
- Pařízek A. (2015): Kniha o těhotenství, porodu a dítěti. 2. díl, Porod. 5. vydání. Galén, Praha. ISBN 978-80-7492-213-8.
- Patente T. A., Pinho M. P., Oliveira A. A., Evangelista G. C., Bergami-Santos P. C., Barbuto J. A. (2019): Human dendritic cells: their heterogeneity and clinical application potential in cancer immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 9, 3176.
- Petri M. (2019): Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.09.00.

- Piccinni M. P., Robertson S. A., Saito, S. (2021): Adaptive Immunity in Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 4173. 12: 1–3. DOI: 10.3389/fimmu.2021.770242
- Potluková E. (2013): Poruchy štítné žlázy a těhotenství. *Praktické lékařství*. 9.4-5: 157-160.
- Rackaityte E., Halkias J. (2020): Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Frontiers in Immunology*, 11: 1–12. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00588.
- Robertson S. A. (2005): Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract. *Cell and tissue research*, 322.1: 43–52. DOI: 10.1007/s00441-005-1127-3.
- Roubalová L., Lubušký M. (2020): Imunologický princip rozvoje erytrocytární aloimunizace těhotné ženy, hemolytické nemoci plodu a prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen. *Česká Gynekologie*, 85.6: 408–416.
- Růžičková Ž. (2007): Stimulace lokální imunity ženy spermiemi nesoucími antispermatozoální autoprotilátky. *Doktorská disertační práce. Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze* [online]. [cit. 2021-09-04]. Dostupné z: <https://dodo.is.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/95672/130224805.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Sedláčková T., Zídková J., Brázdová A., Melčová M., Škop V., Cibulka J., Ulčová-Gallová Z. (2010): Protilátky proti spermiím. *Chemické listy* [online], 3-6. [cit. 2021-09-04]. Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2010\\_01\\_3-6.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2010_01_3-6.pdf)
- Sharma A., Rudra D. (2018): Emerging functions of regulatory T cells in tissue homeostasis. *Frontiers in immunology*, 9, 883.
- Shibahara H., Wakimoto Y., Fukui A., Hasegawa A. (2021): Anti-sperm antibodies and reproductive failures. *American Journal of Reproductive Immunology*, 85.4: 1–12. DOI: 10.1111/aji.13337.
- Shishido S. N., Varahan S., Yuan K., Li X., Fleming S. D. (2012): Humoral innate immune response and disease. *Clinical immunology*, 144.2: 142–158.
- Shmeleva E. V., Colucci F. (2021): Maternal natural killer cells at the intersection between reproduction and mucosal immunity. *Mucosal Immunology*, 14.5: 991–1005. DOI: 10.1038/s41385-020-00374-3.
- Schjenken J. E., Robertson S. A. (2020): The female response to seminal fluid. *Physiological Reviews*, 100: 1077–1117. DOI: 10.1152/physrev.00013.2018.
- Smetana K., Brábek J. (2020): Role of Interleukin-6 in Lung Complications in Patients With COVID-19: Therapeutic Implications. *In vivo*, 34: 1589–1592. DOI: 10.21873/invivo.11947.
- Somers E. C. (2019): *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.11.004.
- Springer D., Jiskra J., Limanová Z., Zima T., Potluková E. (2017): Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54.2: 102–116. DOI: 10.1080/10408363.2016.1269309.

Tilburgs T., Roelen D., Vandermast B., Vanschip J., Kleijburg C., de Groot-Swings G., Kanhai H. H., Claas F. H. J., Scherjon S. A. (2006): Differential Distribution of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>bright</sup> and CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T-cells in Decidua and Maternal Blood During Human Pregnancy. *Placenta*, 27: 47–53. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.11.008.

Tong M., Tsai B. W., Chamley L. W. (2021): Antiphospholipid antibodies and extracellular vesicles in pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 85.2: 1–9. DOI: 10.1111/aji.13312.

Tower C., Crocker I., Chirico D., Baker P., Bruce I. (2010): SLE and pregnancy: the potential role for regulatory T cells. *Nature Reviews Rheumatology*, 7.2: 124–128. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.124.

Ulčová-Gallová Z. (2006): Sérové protilátky proti annexinu V a jiným fosfolipidům u žen s poruchou plodnosti. *Česká Gynekologie*, 71.3: 200–203.

Vachek J., Tesař V., Zakiyanov O., Maxová K. (2016): Farmakoterapie v těhotenství a při kojení. 2. aktualizované vydání. Maxdorf, Praha. ISBN 978-80-7345-497-5.

Vernerová E. (2007): Výživa a alergie. *Pediatric pro praxi* [online], 168–172 [cit. 2022-02-25]. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2007/03/09.pdf>

Vieira M. M., Jeong J., Roche K. W. (2021): The role of NMDA receptor and neuroligin rare variants in synaptic dysfunction underlying neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 69: 93–104. DOI: 10.1016/j.conb.2021.03.001.

Wira C. R., Rodriguez-Garcia M., Patel M. V. (2015): The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature Reviews Immunology*, 15.4: 217–230.

Ygberg S., Nilsson A. (2011): Nurturing the child. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatrica* 101: 120–127. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x.

## Internetové zdroje

URL 1: Vybrané kapitoly Porodní asistence I a II: Vznik a vývoj těhotenství, Wilhelmová R. a kol. (2021) [online]. [cit. 2022-03-22]. Dostupné z: [https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/lf/ps20/porodni\\_asistence/web/pages/02\\_07\\_funkce\\_placenty.html](https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/lf/ps20/porodni_asistence/web/pages/02_07_funkce_placenty.html)

URL 2: Reprodukční imunologie, Sanatorium Helios [online]. [cit. 2022-07-20]. Dostupné z: <https://www.sanatoriumhelios.cz/reprodukcni-imunologie/>

URL 3: Repromeda, centrum asistované reprodukce [online]. [cit. 2022-07-20]. Dostupné z: <https://www.repromeda.cz/>

URL 4: Preeklampsie ohrožuje matku i plod, Rozhovor s doc. MUDr. Ondřejem Šimetskou, Ph.D., MBA. Julie Hájková, redaktorka zena-in.cz [online]. [cit. 2022-07-25]. Dostupné z: <https://www.nedoklubko.cz/2020/11/19/preeklampsie-ohrozuje-matku-i-plod/>

URL 5: Reproductive System. Associate Degree Nursing Physiology Review [online]. [cit. 2022-07-27] Dostupné z: <https://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Reproductive.html>