

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra veterinárních disciplín



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

Hormonální regulace samičí pohlavní soustavy u savců

Bakalářská práce

Adéla Macháňová

Chov exotických zvířat

doc. Ing. Eva Chmelíková, Ph.D

© 2024 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci „Hormonální regulace samičí pohlavní soustavy u savců“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 28. dubna 2024

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala paní doc. Ing. Evě Chmelíkové, Ph.D za odbornou konzultaci, zpětnou vazbu při psaní bakalářské práce, její čas a ochotu. Dále bych ráda poděkovala své rodině a příteli za podporu.

Hormonální regulace samičí pohlavní soustavy u savců

Souhrn

Endokrinní soustava udržuje homeostázu vnitřního prostředí organismu, kterou řídí pomocí působků, hormonů. Hormony představují látky různé chemické struktury. Mohou být bílkovinné struktury, může se jednat o aminokyselinové hormony, některé hormony mají steroidní charakter odvozený od cholesterolu, či se může jednat o deriváty mastných kyselin. Jsou vylučovány žlázami s vnitřní sekrecí do krevního oběhu, kterým se transportují k jednotlivým orgánům.

Hypotalamus, produkuje hormony označované jako statiny a liberiny, které ovlivňují syntézu hormonů v podvěsku mozkovém (hypofýze). Přední lalok (adenohypofýza) specializovanými buňkami uvolňuje růstový hormon (STH), adrenokortikotropní hormon (ACTH), tyreotropin (TSH), prolaktin (PRL) a dva gonadotropní hormony, luteinizační hormon (LH) a folikulostimulační hormon (FSH). Zadní lalok (neurohypofýza) produkuje oxytocin a antidiuretický hormon (ADH) prostřednictvím neuronů.

Pro regulaci samičí pohlavní soustavy, estrálního cyklu, ovulaci, proces oplození, udržení březosti a porodu jsou klíčové FSH a LH.

Gonadotropní hormony působí na pohlavní žlázy, vaječníky. Ve vaječnicích se syntetizují steroidní hormony jako je estrogen (E) a progesteron (P4). V první fázi reprodukčního cyklu reguluje FSH růst folikulů. Během říje způsobí vysoký nárůst LH ovulaci zralého vajíčka, které je ve druhém meiotickém bloku. Ve druhé polovině cyklu vzniká v místě ovulovaného folikulu žluté tělísko (CL), které produkuje hormon březosti, progesteron. CL přetrvává na vaječníku do konce cyklu, anebo pokud dojde k oplození, udržuje progesteron březost.

Ukončení březosti a nástup porodu ze strany plodu reguluje kortizol (F) prostřednictvím ACTH, ze strany matky dochází k nárůstu placentálních estrogenů a produkci prostaglandinu F₂ alfa (PGF₂α) dělohou. PGF₂α působí na žluté tělísko a způsobuje jeho regresi, a tím snížení koncentrace progesteronu. Oxytocin způsobuje kontrakce myometria dělohy, kterými se vypuzuje z dělohy při porodu plod. Na spuštění laktace má vliv prolaktin a oxytocin.

Po porodu dochází k regeneraci tkání a obnovení pohlavního cyklu samice.

Pro fyziologické fungování reprodukční soustavy samice je nezbytné, aby celý hormonální komplex fungoval synchronně. Pokud nedochází ke koordinovanému řízení pohlavní soustavy dochází k patologiím, objevují se nepravidelnosti v hormonální koncentraci při estrálním cyklu či může docházet k potratům.

Klíčová slova: Savci; samičí reprodukční soustava; endokrinní působky; mechanismus působení; estrální cyklus

Hormonal regulation of the female reproductive system in mammals

Summary

The endocrine system maintains the homeostasis of the organism's internal environment, which it controls with the help of active substances and hormones. Hormones are substances with different chemical structures. They can be protein structures, amino acid hormones, some hormones have a steroid character and are derived from cholesterol, or they can be derivatives of fatty acids. They are released into the bloodstream by glands with internal secretion and transported to the individual organs.

The hypothalamus produces hormones known as statins and liberins, which influence hormone synthesis in the pituitary gland. The anterior lobe (adenohypophysis) releases growth hormone (STH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyrotropin (TSH), prolactin (PRL) and two gonadotropic hormones, luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), via specialized cells. The posterior lobe (neurohypophysis) produces oxytocin and antidiuretic hormone (ADH) via neurons.

FSH and LH are crucial to the regulation of the female reproductive system, the oestrus cycle, ovulation, the fertilization process and the maintenance of pregnancy and childbirth.

Gonadotropic hormones act on the gonads and ovaries. Steroid hormones such as oestrogen (E) and progesterone (P4) are synthesized in the ovaries. In the first phase of the reproductive cycle, FSH regulates follicle growth. During oestrus, a peak of LH causes ovulation of a mature egg, which is in the second meiotic block. In the second half of the cycle, a corpus luteum (CL) forms at the site of the ovulated follicle, which produces the pregnancy hormone progesterone. CL persists until the end of the cycle, or if fertilization occurs, progesterone maintains the pregnancy. The termination of pregnancy and the onset of labor on the part of the fetus regulate cortisol (F) via ACTH, on the part of the mother there is an increase in placental estrogens and the production of prostaglandin F2 alpha (PGF2 α) by the uterus. PGF2 α causes a regression of the corpus luteum and thus a reduction in the progesterone concentration. Oxytocin causes contractions of the myometrium of the uterus, which expel the fetus from the uterus during birth. Prolactin and oxytocin influence the onset of lactation. After birth, the tissue regenerates and the female's sexual cycle begins again.

It is important for the physiological function of the female reproductive system that the entire hormone complex functions properly. Without coordinated control of the sexual system, pathologies, irregularities in the hormone concentration during the oestrus cycle or miscarriages can occur.

Keywords: Mammals; female reproductive system; endocrine agents; mechanism of action; estrous cycle

Obsah

2	ÚVOD.....	7
3	CÍL PRÁCE	8
4	SAMIČÍ POHLAVNÍ ORGÁNY	9
4.1	Embryonální vývoj samičích pohlavních orgánů.....	9
4.2	Anatomie samičí pohlavní soustavy	9
4.2.1	Vnitřní orgány	9
4.2.2	Zevní pohlavní orgány.....	11
4.2.3	Přidatné pohlavní orgány.....	12
5	HYPOTALAMO-HYPOFÝZO-GONÁDOVÁ OSA.....	12
5.1	Hypotalamus a hypofýza.....	12
5.1.1	Biosyntéza folikulostimulačního a luteinizačního hormonu.....	13
6	STEROIDOGENEZE	13
7	ESTRÁLNÍ CYKLUS	14
7.1	Proestrus.....	15
7.2	Estrus.....	15
7.2.1	Ovulace	15
7.3	Metestrus.....	16
7.4	Diestrus	16
7.4.1	Luteolýza	16
8	CYKlické změny na vaječnících	17
8.1	Folikulogeneze	17
8.2	Oogeneze	19
8.3	Řízení ovariálního cyklu	20
9	UTERINNÍ CYKLUS.....	21
10	OPLOZENÍ A BŘEZOST.....	21
11	POROD.....	22
11.1	Hormonální změny po porodu a laktace	22
12	ZÁVĚR.....	24
13	LITERATURA.....	25

1 Úvod

Hormonální řízení samičí reprodukční soustavy savců je nezbytným předpokladem zajišťujícím rozmnožování. Jedná se o složitý souhrn dějů, který zahrnuje vzájemné působení mezi různými hormony, jejich cílovými tkáněmi a orgány a fyziologickými procesy nezbytnými pro úspěšnou reprodukci. Tato regulace má velký význam pro reprodukční biologii aplikovanou ve veterinární medicíně. Pro zvýšení efektivity biotechnologií v reprodukci je nezbytné detailněji poznat mechanismy, kterými jsou regulovány reprodukční procesy v těle. Významnou roli v reprodukčních procesech zaujímá jejich hormonální regulace, která musí probíhat zcela synchronně.

2 Cíl práce

Cílem bakalářské práce bylo podat ucelený přehled informací týkajících se hormonální regulace pohlavní soustavy samic savců.

3 Samičí pohlavní orgány

Pohlavní orgány jsou děleny na vnitřní a zevní. Mezi vnitřní jsou řazeny vaječníky, vejcovody, dělohu a pochvu a mezi zevní vulvu. Vnitřní orgány jsou uloženy v pánevní oblasti. Pohlavní žlázy, vaječníky, zajišťují tvorbu vajíček a produkci hormonů. Vejcovody jsou místem, kde dochází k oplození vajíčka a funkcí dělohy je oplozené vajíčko přijmout a vyživovat. V pochvě dochází ke kopulaci a také je porodními cestami pro vypuzení plodu a placenty při porodu. Vulva je vnějším zakončením pohlavní soustavy a sestává se z orgánů jak dermální, tak erektilní tkáně (Rendi et al. 2012).

3.1 Embryonální vývoj samičích pohlavních orgánů

Vývoj gonád a reprodukčních orgánů začíná časně po gastrulaci společně s vývojem vylučovacího systému diferenciací intermediárního mezodermu. Následně dochází k proliferaci tkáně a vzniku epiteliálních buněk z mezenchymálních. Než dojde k rozlišení pohlaví, má savčí embryo dva typy pohlavních vývodů, Wolffovy vývody a Müllerovy vývody. Pouze z Müllerových vývodů se posléze vyvíjí vejcovod, děloha, pochva (Kobayashi & Behringer 2003). Müllerův vývod se formuje na jeho kaudálním konci v těsné blízkosti Wolffových vývodů. V první fázi proběhne invaginace coelomového epitelu skrz mezonefros a v druhé fázi k elongaci Müllerova vývodu kaudálně k *sinus urogenitalis*. Druhá fáze nastává tehdy, když dojde k oddělení Müllerova vývodu od Wolffova vývodu. Vývoj Müllerova vývodu je nezávislý na pohlaví, ale vývoj Wolffova vývodu vyžaduje produkci testosteronu, a tak dochází k jeho regresi (Orvis & Behringer 2007) Na diferenciaci se podílejí tzv. homeodoménové proteiny (Kobayashi & Behringer 2003).

Gonády se začínají formovat na obou stranách dorzálního mezenteria na ventromediální straně mezonefros, tento útvar je nazýván urogenitální lišta. Pohlavní žlázy vznikají formováním blastému (somatické buňky) a zárodečných buněk. Somatické buňky pocházejí z mezonefros (migrují na genitální lištu), z mezenchymu a proliferací coelomového epitelu. Zárodečné buňky migrují do genitální lišty pomocí chemotaktického faktoru ze žloutkového váčku. Primární pohlavní provazec dává vznik *rete ovarii* v medulární oblasti gonády. V kortikální oblasti obsahuje sekundární pohlavní provazec zárodečné buňky, které dávají vznik primordiálním folikulům (Acién & Acién 2015).

3.2 Anatomie samičí pohlavní soustavy

3.2.1 Vnitřní orgány

3.2.1.1 Vaječník (*Ovarium*)

Vaječníky mají dvě hlavní funkce, a to produkci hormonů a oocytů. Je to párový pohlavní orgán oválného tvaru, který je po anatomické stránce druhově specifický (Orsi et al. 2014).

Jsou zavěšeny na vaječnickových vazech, které bilaterálně vychází z děložního vazů. Na vaječnicích jsou popisovány horní a dolní pól, mediální a laterální strana. Na jejich povrchu je kubický zárodečný epitel, pod kterým se nachází vazivový obal *tunica albuginea*. Vazivový obal obklopuje kůru vaječnicku s různými stádii folikulů. Dále obsahuje fibroblasty, buňky hladké svaloviny a síť vlásečnic. Naproti tomu dřevina vaječnicků je tvořena z husté pojivové tkáně s vaskulární, lymfatickou a nervovou pletením zásobující a vyživující gonády. Místo, kde vstupuje krevní zásoba a prostupují nervy, se nazývá hilus vaječnicku. Hlavní tepna je vaječnicková tepna, která prostupuje vaječnickovým závěsem a vstupuje do hilu vaječnicku. Tato céva vytváří anastomózy s větvemi děložní artérie v závěsu vejcovodu. Krev odvádí vaječnickové žíly, pravá vaječnicková žíla směřuje do dolní duté žíly a levá vaječnicková žíla do ledvinové žíly (Orsi et al. 2014).

3.2.1.2 Vejcovod (*Tuba uterina*)

Vejcovody propojují vaječnicku s dělohou. Je to tenkostěnný trubicovitý orgán z hladké svaloviny. Topograficky je rozdělen na nálevku, prodlouženou část, krček a část, která prochází stěnou dělohy v místě děložních rohů (Ramírez-González et al. 2016).

Jeho funkcí je zachycení a transport vajíčka. Dochází zde ke kapacitaci spermie a následnému oplození. Vnitřní výstelku tvoří jednoduchý cylindrický epitel, kde můžeme rozlišit čtyři typy buněk. Řasinkové buňky umožňují oboustranný pohyb ve vejcovodu, a to jak směrem k vaječnicku, tak směrem k děloze, což napomáhá pohybu vajíčka i spermie. Rozmístění řasinkových buněk je v epitelu nerovnoměrné, nejvíce jich je ve fimbriích a nejméně v oblasti krčku (Csöbönyeiová et al. 2022). Fimbrie představují makroskopické výběžky v podobě třásní na nálevce vejcovodu, které zachytí vajíčko po uvolnění z vaječnicku (Ahmad-Thabet 2000). Sekreční buňky, které nemají řasinky, jsou zodpovědné za exokrinní sekreci látek. Třetím typem jsou tzv. „peg“ buňky, zvané též interkalární, jelikož jsou vmezené mezi řasinkovými a sekrečními buňkami. Poslední jsou bazální buňky mající imunitní funkci (Csöbönyeiová et al. 2022).

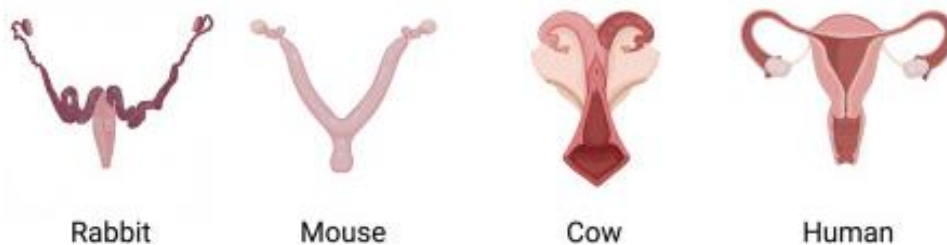
Krev k vejcovodům přivádí ze dvou třetin větve děložní tepny a z jedné třetiny větve tepny vaječnicků. Arterioly probíhající v závěsu vejcovodu mezi sebou vytváří anastomózy a zásobující stěnu trubice. Žíly naopak vytváří oblouky a žilní krev je odváděna do děložní a vaječnickové žíly. Lymfatické cévy vedou do pánevních uzlin (Hafez & Hafez 2000).

3.2.1.3 Děloha (*Uterus*)

Děloha se skládá ze dvou děložních rohů, těla a krčku. Proporce každé části jsou odlišné podle druhu (Hafez & Hafez 2000). U savců je rozlišována děloha dvourohá (*uterus bicornis*), děloha jednoduchá (*uterus simplex*), děloha dvojí (*uterus duplex*) a děloha rozdělená (*uterus biparticus*) (Obr. 1). Dvourohá děloha (přežvýkavci, prasnice, klisna) má dva děložní rohy, které mohou zaujímat až polovinu délky dělohy, napojují se na tělo dělohy zakončené krčkem. Jednoduchá děloha (primáti) má nepárové tělo, krček a pochvu. Dvojí děloha (zajícovci) má

dva děložní rohy a dva krčky, které vyúsťují do jedné pochvy. Děloha rozdělená (myši) má dva děložní rohy, krček a pochvu.

Od povrchu dovnitř orgánu je děloha rozdělena na *perimetrium* jako pokračování abdominální pobřišnice, *myometrium* je svalová vrstva a *endometrium*, které tvoří výstelku (Nabors & Linford 2014). Svalová vrstva je vytvořena z velkého množství hladkosvalových buněk tvořící svazky. Svazky jsou přes sebe skládány ve vícero směrech tvořící souvislou vrstvu, obaluje je pojivová tkáň, která spojuje sousední svazky. Svalové fascikule vytváří tři vrstvy, a to *stratum subvasculare*, *stratum vasculare* a *stratum supravasculare*. Do prostřední vrstvy zasahují krevní cévy (Myers & Elad 2017). Děložní sliznice (*endometrium*) se skládá z epitelu a slizničního vaziva s tubulózními žlázami. Epitel endometria je jednovrstevný cylindrický, nasedá na bazální membránu. Skládá se z buněk s řasinkami a sekrečních buněk (Čihák 1988). U dospělých přežvýkavců se objevují nežláznaté karunkuly (Spencer et al. 2019).



Obr. 1 Rozdíly v morfologii děloh u samic. (zleva doprava) Uterus duplex (ramlice), uterus biparticus (myš), uterus bicornis (kráva), uterus simplex (člověk) (Machado et al. 2022).

3.2.1.4 Pochva (*Vagina*)

Pochva je fibromuskulární trubicovitý orgán, který se kaudálním směrem napojuje na dělohu. Je vystlána nerohovějícím vícevrstevným dlaždicovým epitelem. Epitel nasedá na bazální membránu, pod kterou je vaskularizovaná svalová tkáň. Vnější svalová vrstva je podélná a vnitřní spirálovitá. Dále je obklopena vrstvou kolagenových vláken, elastických vláken a tukovou tkání obsahující nervové, lymfatické a krevní cévy (Siddique 2003).

3.2.2 Zevní pohlavní orgány

3.2.2.1 Vulva a poštvěváček (*clitoris*)

Vulva společně s poštvěváčkem tvoří zevní orgány. U zvířat se vulva nachází ventrálně od análního otvoru. Je tvořena stydkými pysky *labia majora* a *labia minora*, které jsou spojené dorzální a ventrální spojkou, která se u hospodářských zvířat liší tvarem. Poštvěváček je ve ventrální části vulvy. Je rudimentárním homologem k penisu samců, avšak s absencí močové trubice. Tvoří ho dvě kavernózní a jedno spongiózní těleso (Constantinescu 2017).

3.2.3 Přídavné pohlavní orgány

3.2.3.1 Mléčná žláza (*glandula mammaria*)

Morfologická struktura mléčné žlázy se liší napříč živočichy. Původ i funkce jsou pro všechny savce stejné. Primárně díky ní zajišťuje samice mléčnou výživu pro své mládě. Mléčná žláza je modifikovaná kožní žláza, která má tubuloalveolární charakter. Společně s tukovými buňkami, fibroblasty, imunitními buňkami a krevními cévami tvoří jednotný orgán. Epitel je tvořen dvěma vrstvami buněk, luminálními a myoepitelovými buňkami. Luminální buňky jsou zodpovědné za případnou sekreci mléka a myoepitelové buňky zprostředkovávají kontrakci (Davis & Fenton 2013).

U krav představuje mléčnou žlázu vemeno, které se nachází v tříselné krajině. Vemeno je rozděleno podélně na pravou a levou část a ta je rozdělena na přední a zadní čtvrt. Vemeno je pokryto kůží s chlupy, až na struky. Na strucích nejsou potní ani mazové žlázy. Dále mléčnou žlázu tvoří cisterny, které slouží ke skladování mléka. Cisterny jsou napojeny na kanálky. Kanálky jsou propojeny s alveolami, kde dochází k produkci mléka (Pandey et al. 2018). Klisna má jeden pár mléčné žlázy stejně jako koza a ovce, avšak s rozdílem dvou strukových vývodů z jednoho struku. Koza společně s ovci mají v každém struku jeden strukový vývod (Hughes 2021). Prasnice mají 12–18 mléčných žláz uspořádaných ve dvou řadách paralelně vedle sebe vyúsťujících ve struky. Každý struk má po dvou strukových kanálech, které se přes malé kanálky napojují na alveoly (Farmer et al. 2019).

4 Hypotalamo-hypofýzo-gonádová osa

K sekreci folikulostimulačního (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) dochází v podvěsku mozkovém, v jeho přední části, adenohypofýze. Vyměšování hormonů je řízeno gonadotropin uvolňujícím hormonem (GnRH) prostřednictvím negativní zpětné vazby hormonů produkovaných vaječníc a dalších faktorů produkovaných přímo hypofýzou. Sled událostí vede ke kontrolované expresi genů, syntéze proteinů a přímé produkci gonadotropinu (Kaiser 2011).

4.1 Hypotalamus a hypofýza

Hypotalamus je součástí mezimozku. Jedna z jeho základních rolí je kontrolovat homeostázu organismu i při reprodukci. V rostrokaudálním směru je hypotalamus rozdělován na pět částí. Na preoptickou oblast, přední hypotalamus, střední hypotalamus, premamilární oblast nazývanou též zadní hypotalamus a mamilární oblast. Mamilární oblast topograficky patří do hypotalamu, ovšem funkčně spadá do limbického systému. Preoptická oblast vybíhá z báze předního mozku a *lamina terminalis* do rostrální části optického chiasma a dále pokračuje do předního hypotalamu. Dorsálně ji obklopuje *commisura anterior* a *stria terminalis*. Mediální část preoptické oblasti obsahuje jádra *nuclei preoptici* a *nuclei periventriculari* s neurony produkujícími gonadotropin uvolňující hormon (Halász 2004).

Důležitým propojením mezi hypotalamem a hypofýzou je hypofyzární vaskulární systém, který řídí její funkce. Transportuje látky uvolněné z nervových zakončení v mediální eminenci do hypofýzy. Horní hypofyzární tepny prekapilárního charakteru tvoří *pars tubularis*. Tento plexus dává vznik smyčkám, které pronikají do mediální eminence a *pars infundibularis*. Krev protéká do portálních cévek ležících na ventrální straně stopky hypofýzy (Halász 2004).

Hypofýza je uložena v části zvané turecké sedlo nacházející se na kosti klínové a superiorně je překryta *diaphragma sellae*. S mozkem je spojena stopkou, tubulární strukturou vycházející z *tuber cinereum* a mediální eminencí hypotalamu. Morfologicky je rozdělena na přední hypofýzu (adenohypofýzu) a zadní hypofýzu (neurohypofýzu). Každá z nich má jiný původ. Adenohypofýza je z orálního ektodermu a neurohypofýza je neuroektodermálního původu. Zhušťování buněk orálního ektodermu utváří hypofyzární plakodu. Ta dává vznik Rathkeho výchlípce. Vzestupná invaginace se rozšiřuje k nervovému ektodermu, ve stejnou dobu vzniká z ventrálního diencephala zadní lalok hypofýzy (Kelberman et al. 2009).

Přední lalok hypofýzy obsahuje pět buněčných typů, které produkují určitý hormon díky signálům tropních hormonů. Transkripční faktory dávající vznik gonadotropním buňkám z kmenových buněk Rathkeho výchlípky jsou SF-1, GATA-2, ER, Lhx-4. Gonadotropní buňky zauímají přibližně deset procent adenohypofýzy. Diferenciace a růst hypofyzárních buněk závisí na mnoha lokálně působících molekulách, které mají autokrinní i parakrinní signalizaci, jako jsou například oxid dusnatý (NO), adenosintrifosfát (ATP), acetylcholin (Yeung et al. 2006).

4.1.1 Biosyntéza folikulostimulačního a luteinizačního hormonu

LH a FSH jsou heterodimerní glykoproteinové hormony složené ze dvou podjednotek α a β (Bernard & Brulé 2020). Alfa podjednotky jsou v obou hormonech stejné, ale beta podjednotky jsou odlišné a zodpovědné za jejich odlišnosti (Kahnamouyi et al. 2018).

Důležitou roli při expresi LH a FSH podjednotek, a tudíž i zvětšení množství LH a FSH, hraje proteinkinasa – ERK (Extracellular signal-regulated kinase), která je součástí signální dráhy MPAK (mitogen-activated protein kinase). Když dojde k navázání GnRH na receptory GnRH na gonadotropních buňkách v hypofýze, G_q protein stimuluje fosfolipázu C, což vede k tvorbě 1,4,5-trifosfátu a diacylglycerolu. 1,4,5-trifosfát usnadňuje uvolňování vápenatých iontů i z endoplazmatického retikula. Diacylglycerol aktivuje proteinkinasy C a ERK. Aktivace MPAK, která zahrnuje ERK, c-Jun N-terminal kinase. P38MPAK, ERK2 vede k expresi podjednotek α GSU, β LH a β FSH (Kahnamouyi et al. 2018).

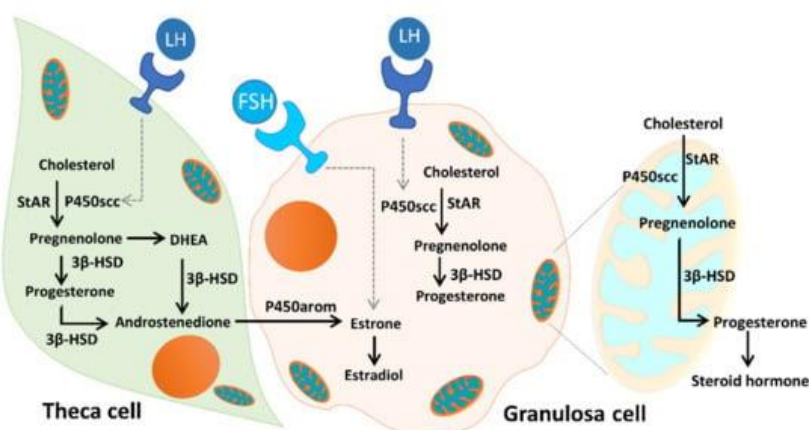
5 Steroidogeneze

Steroidogeneze představuje syntézu steroidních hormonů z cholesterolu prostřednictvím enzymatických reakcí (Obr. 2). Tento proces se odehrává v thekálních buňkách, ve kterých musí být cholesterol prostřednictvím nosiče přenesen na vnitřní membránu mitochondrie. V mitochondrii pomocí cytochromu P450 (CYP11A1) vznikne z cholesterolu pregnenolon (P5) (Morohashi et al. 2012). Další reakce probíhá

v endoplazmatickém retikulu, kde je P5 přeměněn na androstenedion, progesteron (P4) a dehydroepiandrosteron (DHEA). Androstenedion, který je konvertován díky cytochromu P450c17, je přenesen do granulózních buněk (Asiabi et al. 2019).

Zatímco syntéza androgenů z cholesterolu v thekálních buňkách je závislá na LH, granulózní buňky mají receptory pro FSH, kde díky aromatáze CYP 19 vznikají estrogeny (Havelock et al. 2004).

Během luteální fáze jsou vaskularizované i části folikulu, které nebyly vyživovány krví. Do granulózních luteinních buněk se dostává cholesterol, zvyšují se exprese steroidních enzymů. Dochází tak k produkci P4 z cholesterolu (Havelock et al. 2004).



Obr. 2 Proces steroidogeneze. Thekální buňka (vlevo), granulózní buňka (vpravo). Produktem reakcí jsou steroidní hormony, progesteron a estrogeny (Sreerangaraja Urs et al. 2020).

6 Estrální cyklus

Estrální cyklus představuje cyklické anatomické, fyziologické změny v reprodukční soustavě samic (Bertolin & Murphy 2014) (Obr. 3). Jeho neuroendokrinní regulace spojuje ovariální folikulogenezi, steroidogenezi a ovulaci. Uvolnění gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH) z neuronů reguluje syntézu a uvolnění gonadotropinů (LH a FSH). Sekrece GnRH je naopak řízena vnitřními a vnějšími faktory. Vnitřní faktory představují gonádové hormony, růstové faktory, signální molekuly a mezi vnější faktory patří stres, fotoperioda nebo narušení prostředí znečištěním (Amstalden & Williams 2014).

Cyklus je dělen na čtyři fáze, proestrus, estrus, metestrus a diestrus. Nastává v období puberty, která je navozena díky postupnému uvolňování LH. Prvnímu proestru předchází fáze zvaná anestrus (Ajayi & Akhigbe 2020). Anestrus nastává i po porodu, než dojde k obnovení říjového cyklu (Ambrose 2021).

6.1 Proestrus

Během proestru roste antrální folikul do preovulační fáze pod vlivem FSH. Následuje sekrece LH a je produkován estradiol 17β (E2). Prostřednictvím pozitivní zpětné vazby, kdy se zvyšuje hladina E2, se tak uvolňuje z hypotalamu LH. Děloha je široká a edematózní. V endometriu se zvyšuje proliferace stromálních buněk a sníží se proliferace glandulárního epitelu. Konstantní hladina E2 chrání žláznaté buňky od apoptózy. Pochva je otevřená, epitel má tři vrstvy a vaginální sekret je serózní. Pysky jsou narůžovělé, oteklé s rýhami (Bertolin & Murphy 2014).

6.2 Estrus

V říji je samice připravená k páření, jelikož dochází k ovulaci zralého oocyty díky rychlému nárůstu LH. Děloha je stále rozšířená. Sekrece žláznatého epitelu zajišťuje zvýšené množství extracelulární tekutiny v endometriu. Prosáknutí se začíná snižovat a stromální buňky podléhají apoptóze vlivem nízké hladiny estradiolu (E2) a progesteronu (P4) v pozdním estru. Pochva je méně otevřená a vulva oteklá. Odlučují se buňky z rohovatějící vrstvy (Bertolin & Murphy 2014).

6.2.1 Ovulace

Ovulaci předchází děj, při kterém jsou vybrány dominantní folikuly ve folikulárních růstových vlnách. Mohou být dvě až tři folikulární růstové vlny. Jejich počet působí na délku cyklu. Zvýšená hladina FSH způsobuje růst folikulu, kdy ne všechny folikuly jsou schopny později reagovat na LH, což naznačuje životaschopnost folikulu bez FSH. Selekcce začíná poklesem hladiny FSH a dominantním folikulem se stane ten, který je schopný proliferace a produkce E2 navzdory klesající hladiny FSH. Tento proces vysvětluje vysoká exprese FSH receptorů a afinita k jejich vazbě (Adams & Singh 2014).

Prasknutí Graafova folikulu a uvolnění zralého vajíčka musí být synchronizovaný a vedený proces, na kterém se podílí mnoha faktorů (Yoshimura & Wallach 1987). Corpus luteum (žluté tělísko) podlehl luteolýze a neprodukuje P4, zvýší se hladina LH. LH způsobí vyšší produkci E2 a působí na přestavbu ovariální tkáně. Dojde k změnám cévní sítě, rozpadu bazální membrány, a nakonec k prasknutí folikulu. Receptory pro LH se nacházejí na thekálních a murálních granulózních buňkách ve velké míře v blízkosti antra (Adams & Singh 2014).

Aby nastala ovulace, LH potřebuje dva hlavní posly cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a intracelulární vápník. Působení cAMP a intracelulárních vápenatých iontů je usnadněno mezerovými spoji (gap junction) mezi granulózními buňkami a oocytem. Když se LH naváže na receptory, aktivuje se G protein, který spustí aktivitu adenylylcyklázy, která katalyzuje syntézu cAMP (Adams & Singh 2014). Cyklický AMP tak stimuluje enzym proteinkinázu A, která fosforyluje transkripční faktor CREB. Tato signalizační dráha vyvolává tvorbu faktorů podobným epidermálnímu růstovému hormonu (EGF). Faktory jsou uvolněny skrz plazmatickou membránu granulózních buněk. Naváží se na receptory EGF a navodí ERK

1/2 signální dráhu. Výsledkem je exprimace jaderného progesteronového receptoru (PGR), který je nezbytný pro prasknutí folikulu a proces ovulace (Takahashi & Ogiwara 2022). Dalším parakrinním mediátorem je prostaglandin E₂ (PGE₂) podílející se na přestavbě aktinových vláken cytoskeletu, což může vést k uvolnění vajíčka (Takahashi et al. 2018).

Dokončení meiotického dělení vajíčka probíhá až po oplození. Existují inhibitory, které udržují vajíčko po ovulaci v metafázi II. Jsou jimi cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a cyklický guanosinmonofosfát (cGMP). cGMP, který je tvořen v granulózních buňkách, vstupuje skrz mezerové spoje do oocytu a zajišťuje nízkou hladinu fosfodiesterázy 3A (PDE3A), která zvyšuje hladinu cAMP. LH snižuje produkci cGMP, rozpojují se mezerové spoje prostřednictvím proteinkinázy (MAPK). Zvýšení PDE3A hydrolyzuje cAMP a obnoví se meiotické dělení (Adams & Singh 2014).

6.3 Metestrus

Po ovulaci vzniká žluté tělísko (CL) z prázdného Graafova folikulu. Ve folikulu dochází k přestavbě thekálních a granulózních buněk a formují se luteinní buňky. Luteinní buňky mají mitotickou aktivitu a tvoří raná stádia CL. Při luteinizaci vnikají do CL krevní cévy, které pomáhají rozlišit raná CL od folikulů, dále thekální buňky a retikuloendoteliální komponenty (Sato et al. 2016). Hladina hormonů FSH a LH se drží konstantně na nízké úrovni, a tak působení negativní zpětné vazby zvyšuje hladinu P4, který produkuje CL (Dhali et al. 2005). Role CL a progesteronu je především pro udržení březosti, a tak je produkce P4 podstatná až do porodu (Taraborrelli 2015). U přežvýkavců, klisen a prasnic jsou CL perzistentní po dobu dvou měsíců, aby se zvýšila šance na nové zabřeznutí při selhání gestace (Inbaraj et al. 2021).

V děloze během metestru dochází k degenerativním procesům a děložní žlázy vykazují minimální aktivitu (Bertolin & Murphy 2014). Pochva je suchá a bledá (Ajayi & Akhigbe 2020).

6.4 Diestrus

Hladina P4 v poslední fázi estrálního cyklu inhibuje produkci LH, a tak se předchází ovulaci. V pozdním diestru se snižuje P4, produkce LH vzroste a CL zaniká (Bertolin & Murphy 2014).

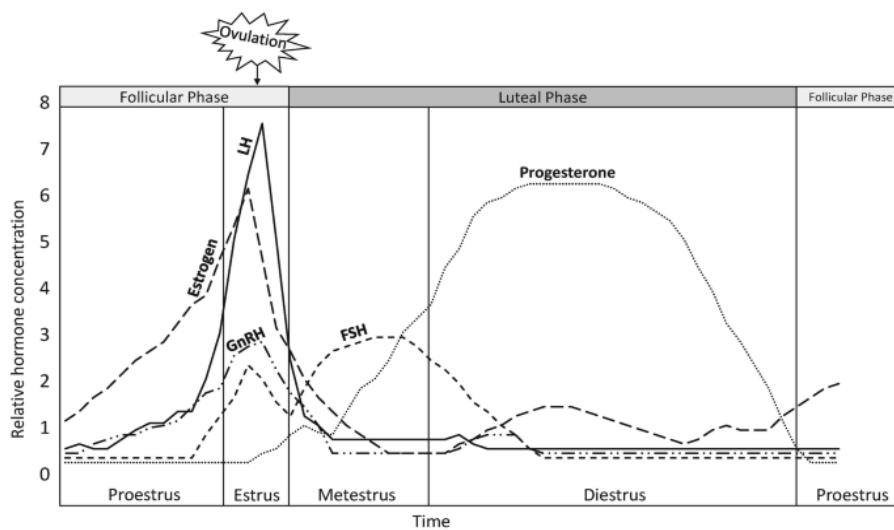
Děloha je tenká a protáhlá. Ve žlázovém epitelu dochází k početné mitóze. Mitotickému dělení ubývá, když dochází k aktivitě žláz. Pochva není zduřelá a obsahuje vazkou, viskózní tekutinu. Poševní epitel obsahuje pouze vrstvu *stratum germinativum* (Bertolin & Murphy 2014).

6.4.1 Luteolýza

Zánik CL je důležitý pro správné fungování cyklu a zrání nového folikulu. Hlavním regulátorem luteolýzy je prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), který primárně produkuje epitel endometria dělohy. Prostaglandin je metabolitem kyseliny arachidonové. Na jeho biosyntéze se podílejí enzym peroxidáza a dva membránové enzymy cyklooxygenáza s endoperoxid

isomeráza. Pro luteolýzu je důležité pulzní uvolňování $\text{PGF}_{2\alpha}$, jelikož při stálé hladině by receptory pro $\text{PGF}_{2\alpha}$ nebyly tak citlivé. Produkce je řízena ovariálními steroidy. P4 a estrogeny přímo ovlivňují sekreci $\text{PGF}_{2\alpha}$ a regulují endometriální receptory pro oxytocin, který se malou měrou podílí na sekreci $\text{PGF}_{2\alpha}$. E2 pouze stimuluje účinky progesteronu a oxytocinu na uvolňování $\text{PGF}_{2\alpha}$, sám produkci neovlivňuje (Okuda et al. 2002).

$\text{PGF}_{2\alpha}$ se prostřednictvím ovariální tepny dostává do vaječníku (Wiltbank et al. 2018). CL má receptory pro $\text{PGF}_{2\alpha}$, snižuje hladiny enzymů podílejících se na steroidogenezi. Dále zapříčiňuje snížení receptorů pro LH, avšak snížení exprese receptorů pro LH se objevilo nejméně 12 hodin po snížení P4 v plazmě. Funkční regrese CL představuje snížení P4 a strukturální regrese zahrnuje degradaci tkáň (Pate 1994). Během strukturální regrese dochází k apoptóze luteinních endoteliálních buněk, na které se podílejí buňky imunitního systému, makrofágy. Na místě pak vzniká zjizvená tkáň (Inbaraj et al. 2021).



Obr. 3 Hladiny hormonů během estrálního cyklu. Na grafu je vynesena relativní koncentrace hormonů v čase. (zleva doprava) je popsána folikulární fáze zahrnující proestrus a estrus, ve kterém dojde k ovulaci, a luteální fáze zahrnující metestrus a diestrus (Scheun 2022).

7 Cyklické změny na vaječnicích

Během ovariálního cyklu dochází k morfologickým i fyziologickým změnám na vaječnicích, vše je propojené se změnami ve vejcovodu a děloze. Na změnách se podílí hormony, které jsou řízeny prostřednictvím hypotalamo-hypofyzární osy. Zahrnuje děje od tvorby, růstu ovariálního folikulu, ovulace a následného zániku (Richards 2018).

7.1 Folikulogeneze

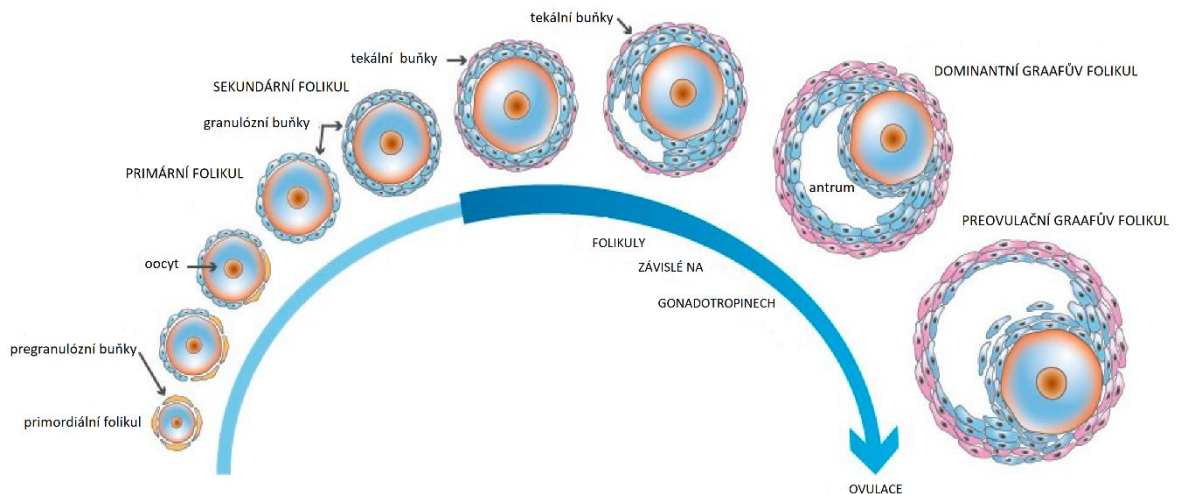
Vše začíná v období embryonálního vývoje, kdy primordiální zárodečné buňky (PGCs) migrují z primárního mesodermu, usídlí se na genitální liště a dojde k jejich rychlému zmnožení

a tvorbě klastrů. Následně dochází k meióze a tvorbě oocytů. Během dělení dojde k zastavení v prvním meiotickém dělení v profázi I (diplotene). Po narození jedince dochází k rozpadu klastrů a vzniku primordiálních folikulů tak, že jednovrstevné dlaždicové pregranulózní buňky obklopí každý oocyt. V tomto procesu dojde i k zániku velkého množství primordiálních buněk. Folikuly, které nepodlehnu atrezii, jsou postupně vybrány k dalšímu vývoji (Rimon-Dahari et al. 2016). Ve vaječnicích jsou přítomny ovariální zárodečné pohlavní buňky schopné proliferace. Udržují tak rezervu primordiálních folikulů po narození jedince (Kerr et al. 2013).

Při další fázi folikulogeneze, kdy dochází k vývoji primárního folikulu, se jednovrstevné dlaždicové buňky primordiálního folikulu mění v kubické buňky. Následuje růst thekálních buněk z intersticiálních stromálních buněk a granulózních buněk. Granulózní buňky mají receptory pro folikulostimulační hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) a receptory pro faktory, jako jsou epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor (IGF) a anti-Müllerian hormone (AMH). Funkcí granulózních buněk je syntetizovat dva hlavní ovariální steroidy estradiol a progesteron. Thekální buňky obklopují folikul, bazální membrána *theca interna* odděluje granulózní buňky. Dále thekální buňky produkují androgeny z cholesterolu, pod řízením luteinizačního hormonu (Skinner 2005).

Během vzniku preantrálních folikulů (sekundárních) z primárních dochází k nárůstu granulózních buněk, které se rozdělí do dvou a více vrstev. Obklopuje je bazální membrána, kde na jejím povrchu dojde k formování thekálních buněk do dvou vrstev *theca interna* a *theca externa*. Vrstva thekálních buněk je vaskularizovaná, oproti vrstvě granulózních buněk, kde cévy chybí. Růst folikulu není ovlivněn gonadotropiny, a tak je úzce spojen s interakcí mezi oocytem, který hraje klíčovou roli při jeho proliferaci a diferenciaci. Na této činnosti se podílejí proteiny, které patří do skupiny proteinů transforming growth factor β (TGF- β) (Rimon-Dahari et al. 2016).

Jak pokračuje růst folikulu, formuje se antrum folikulu a granulózní buňky se dělí na dva typy buněk. Na murální buňky, které jsou zodpovědné za steroidogenezi a kumulární buňky přiléhající k oocytu. Antrální folikul (terciální) je závislý na gonadotropních hormonech (FSH a LH) (Rimon-Dahari et al. 2016) (Obr. 4). Produkce folikulostimulačního hormonu je důležitým faktorem. Pokud by nedocházelo k jeho produkci, došlo by k zániku folikulu (Cheon 2012). Zvýšením hladiny folikulostimulačního hormonu dochází k expresi receptorů pro luteinizační hormon, růstu granulózních buněk a produkci estradiolu (E2) (Rimon-Dahari et al. 2016). Luteinizační hormon působí na thekální buňky, aby produkovaly androgeny (Cheon 2012). Oocyt komunikuje s granulózními buňkami prostřednictvím transzonální projekce (TZP), pomocí filopodů z aktinu a tubulinu. Granulózní buňky se tak podílejí na výživě oocytu. Oocyty nemají některé geny, aby byly schopny metabolizovat glukózu na pyruvát. A tak jim pyruvát k tvorbě adenosintrifosfátu (ATP) poskytují granulózní buňky pomocí mezerových spojů (gap junction) (Clarke 2022).



Obr. 4 Vývoj folikulu. Na obrázku jsou stadia všech folikulů a je znázorněna jejich závislost na gonadotropinech (Hao et al. 2019).

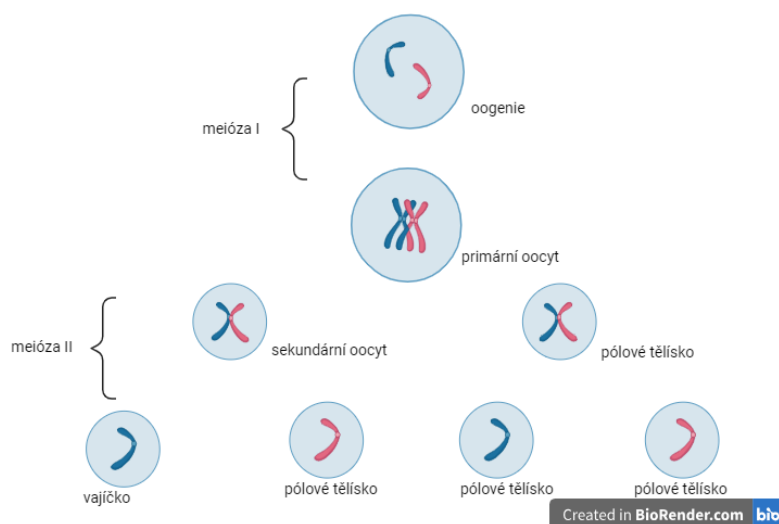
7.2 Oogeneze

Oogeneze představuje množení buněk, růst a vývoj oocyty prostřednictvím meiotického (redukčního) dělení, během kterého z diploidního počtu chromozomů ($2n$) vznikne haploidní (n), poloviční počet chromozomů (Obr. 5). V embryonálním období, kdy dochází k migraci primordiálních zárodečných buněk, jejich dělení a usazení se na genitální liště, mitotické dělení přejde do meiotického, a tak začíná proces dějů, při kterém z oogonie vzniká oocyt (Viveiros & De La Fuente 2019). Zrání oocyty se synchronizuje se vznikem folikulu. Fáze, v jaké se nachází folikul, odpovídá i vývoji oocyty, ale nemusí to být pravidlem. U myši se vývoj oocyty zastaví při vzniku antra a u hospodářských zvířat pokračuje růst ve zralém folikulu (Gosden et al. 1997).

U pohlavně dospělých samic se ve vaječnicích objevují zralé Graafovy folikuly, kde dochází k obnovení meiotického dělení těsně před ovulací. Oocyt obaluje *corona radiata* tvořená z folikulárních buněk a její výběžky pronikají skrz *zona pelucida* a vytvářejí mezerové spoje. *Zona pelucida* představuje silnou vrstvu z glykoproteinů a funkci má především při oplození (Wassarman & Litscher 2021).

Meiotické dělení spouští kyselina retinová, která aktivuje expresi genů v zárodečných buňkách (Porraz-Gómez & Moreno-Mendoza 2017).

Meióza byla pozastavena v profázi I (diplotene), pro kterou je charakteristický germinální váček a rozvolněný chromatin. Chromatin kondenzuje a rozpadá se jaderná membrána. Na rozpadu jaderné membrány se podílí fosforylace laminů prostřednictvím cyklin-dependentní kinázy. Následuje metafáze I, anafáze I a telofáze I, která ukončuje první meiotické dělení. Dvě vzniklé buňky mají haploidní počet chromozomů a nerovnoměrně rozdělenou cytoplazmu. Jedna buňka je větší a druhá menší představuje pólové tělísko. Pokračuje druhé meiotické dělení, kde dojde k druhému zastavení dělení v metafázi II. K dokončení meiózy dochází až po oplození vajíčka spermii (Landim-Alvarenga & Maziero 2014). Po dokončení meiózy vzniká druhé pólové tělísko a po splynutí spermie je obnovena diploidní sada chromozomů (Wassarman & Litscher 2021).



Obr. 5 Vznik vajíčka. Schematické znázornění dvou po sobě jdoucích meiotických dělení.

7.3 Řízení ovariálního cyklu

Gonadotropní hormony, kterým je folikulostimulační (FSH) a luteinizační hormon (LH), hrají důležitou roli ve chvíli, kdy jsou vytvořeny sekundární nebo terciální folikuly, které obsahují thekální a granulózní buňky s příslušnými receptory, a jsou tak hormonálně aktivní (Richards 2018).

Ve vaječnicích každý zastává jinou funkci. Pro zrání folikulů FSH působí na granulózní buňky, aby zvýšily expresi enzymu aromatázy. LH podporuje vznik androgenů z cholesterolu, pregnenalonu stimulací 17 alfa hydroxylázy v thekálních buňkách. Androgeny se difúzí dostávají do granulózních buněk, kde se aktivitou aromatázy mění na estrogény (Howles 2000). Estradiol má vliv na růst granulózních buněk (Richards 2018).

8 Uterinní cyklus

Estrální cyklus provází změny na děloze, zejména na endometriu dělohy. Endometrium dělohy se připravuje na nidaci oplozeného vajíčka (Robinson et al. 2000). Epitel obsahuje různé typy buněk, luminální epitelové buňky, žlázné buňky a stromální buňky podobné fibroblastům (Forde & Lonergan 2012).

Sekrece žláz poskytuje výživu pro vyvíjející se embryo během březosti. Proteiny, které se v tekutině vyskytují, se podílejí na remodelaci extracelulární matrix (Billhaq et al. 2020).

Epitel je pod vlivem estrogenů a progesteronu (P4) a dochází tak k proliferaci, diferenciaci a odlučování buněk. Ve folikulární fázi estrogeny působí na proliferaci buněk a dochází k regeneraci epitelu. Po ovulaci je endometrium pod vlivem P4, a tak v luteální fázi prochází transformací a diferenciací. Když nedojde k zabřeznutí nebo graviditě, tkáň se odlučuje. U člověka nebo primátů nastupuje menstruace. Hospodářská zvířata a šelmy menstruaci nemají, avšak k apoptóze a přestavbě tkáně také dochází (Billhaq et al. 2020).

9 Oplození a březost

Oplození vajíčka spermií předchází několik dějů. Nejprve musí dojít k ovulaci vajíčka, jehož zrání je pozastaveno v metafázi II. Spermie, která se dostane do pohlavního ústrojí samice, není zcela zralá a dochází tak k její kapacitaci ve vejcovodu. Spermie prochází změnami, jak na jejím povrchu, tak uvnitř buňky. Následuje akrozomální reakce, která představuje exocytózu akrozomálního váčku na hlavičce spermie a je nutným předpokladem pro splynutí spermie a membrány vajíčka. Díky Ca^{2+} iontům dojde ke ztvrdnutí *zona pelucida* a zabránění průniku dalším spermiím (Florman & Ducibella 2006).

Po splynutí vzniká zygota, která migruje vejcovodem a do dělohy vstupuje ve stadiu moruly (Kodaman & Taylor 2004). Před implantací trofoblast vyvíjející se blastocysty produkuje interferony zabraňující luteolýze (Jainudeen & Hafez 2016).

K zahánzdění dochází ve stadiu blastocysty v průběhu tzv. implantačního okna. Nidace je hormonálně kontrolovaný proces vyžadující synchronizaci mezi vyvíjejícím se embryem a diferencujícím se endometriem. Implantace je řízena hormony, buněčnými a molekulárními markery. Hormon prostaglandin se podílí na vaskularizaci endometria. Progesteronem (P4) regulovaný peptidový hormon kalcitonin, jehož hlavním producentem je štítná žláza, se vylučuje ve žláznových epitelových buňkách endometria. Zvýšení koncentrace intracelulárního vápníku vyvolané kalcitoninem snižuje endometriální expresi povrchového glykoproteinu kadherinu, který se vyskytuje v mezibuněčných spojích. Rozpuštění mezerových spojů a větší propustnost tak usnadňuje implantaci blastocysty. Estrogen představuje antagonistu P4 (Kodaman & Taylor 2004). Hladina estrogenů se drží na nízké úrovni, vyšší hladiny estrogenu neumožňují implantaci blastocysty a děloha tak nereaguje (Simon et al. 2003).

Pro udržení rostoucího embrya a vývoj plodu je klíčový hormon progesteron produkovaný žlutým tělískem (CL). CL přetrvává celou délku březosti. V pozdější fázi březosti je zdrojem P4 kromě CL (kráva, koza, prasnice) i placenta (klisna, ovce). Hladiny estrogenů produkovaných placentou se druhově liší v různých týdnech březosti. U klisen je přítomen

koňský sérový gonadotropin (PMSG) produkovaný endometriálními kalíšky, který působí na folikuly a dává vznik sekundárním CL, která přebírají tvorbu progesteronu spolu s placentou v pozdějších fázích březosti (Jainudeen & Hafez 2016).

V období březosti dochází na pohlavních orgánech ke změnám. Vulva je oteklá a prokrvená, sliznice pochvy je bledá a suchá. Děložní čípek je uzavřený a děložní kanál utěsňuje hlenová zátka. Děloha se zvětšuje, jak plod roste (Jainudeen & Hafez 2016). Pod vlivem steroidních hormonů roste i mléčná žláza, která se připravuje na laktaci. Dochází k proliferaci buněk, růstu tubuloalveolární tkáně a vytlačování tukového polštáře (Knight & Peaker 1982).

10 Porod

Březost je ukončena porodem, její délka je u jednotlivých druhů odlišná. Porod představuje vypuzení plodu z těla matky. Plod a jeho orgány musí být plně vyvinuté. Porod je hormonálně kontrolovaný proces iniciovaný plodem (Young et al. 2011).

Několik dní před porodem je aktivována hypotalamo-hypofýzo-adrenální (HPA) osa plodu, dochází k vyplavování adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z adenohipofýzy, který působí na produkci glukokortikoidu kortizolu z kůry nadledvin plodu (Nathanielsz 1998). Glukokortikoidy snižují hladinu progesteronu (P4), který blokuje kontrakce myometria. U ovcí a klisen je producentem P4 placenta, kortizol působí na placentární enzym a katalyzuje přeměnu progesteronu na estrogenery. Zvýšená hladina estrogeneru stimuluje sekreci prostaglandinu a zvyšuje tvorbu receptorů pro oxytocin. U krav, koz a prasnic je zdrojem P4 žluté tělísko (CL), kortizol působí na syntézu estrogenerů a uvolňování prostaglandinu z endometria, což způsobuje regresi CL a snížení hladiny P4 (Young et al. 2011).

Porodní cesty samic jsou na počátku porodu pod vlivem estrogenerů, prostaglandinu a relaxinu a dochází k jejich uvolnění (Young et al. 2011). Kontrakce dělohy vedou k vypuzení plodu. Jsou způsobeny hormonem oxytocinem (Arrowsmith & Wray 2014). Oxytocin je peptidový hormon produkovaný v paraventriculárních jádrech neuronů v hypotalamu. Magnocelulárními neurony jsou přeneseny do zadního laloku hypofýzy, neurohypofýzy, odkud je hormon uvolňován do krve (Burbach et al. 2006). Receptory pro oxytocin (OTR) patří do skupiny G-protein spřažených receptorů. Na děloze je $G_{\alpha q/11}$, který je spojen s fosfolipázou- β . Fosfolipáza řídí hydrolyzu fosfoinositol-bis-fosfátu (PIP2) na inozitol-tris-fosfát (IP3) a diacylglycerol. Tento proces vede k uvolnění Ca^{2+} iontů ze sarkoplazmatického retikula a stahům hladké svaloviny (Arrowsmith & Wray 2014).

10.1 Hormonální změny po porodu a laktace

Během puerperia se samičí pohlavní orgány navrací do stavu před březostí. Největšími změnami po porodu prochází děloha, která involuje. Involuce je způsobena kontrakcemi myometria podpořena prostaglandiny, které udržují napětí dělohy. Estrální cyklus je během laktace pozastaven a nastupuje laktační anestrus. Sání zabraňuje produkci gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH), nedojde k pulznímu uvolňování luteinizačního hormonu (LH) a

syntéze steroidních hormonů pod vlivem folikulostimulačního hormonu (FSH). K obnovení estru a k ovulace dojde až po zastavení laktace (Jainudeen & Hafez 2016).

K tvorbě mateřského mléka dochází už během pozdější fáze březosti. Sekrece mléka začne až po porodu, kdy se sníží hladina steroidních hormonů. Sání způsobuje nervové podráždění a díky reflexnímu oblouku v adenohipofýze dojde k sekreci prolaktinu, který se transportuje krví do mléčné žlázy. K ejakci mléka dojde prostřednictvím oxytocinu způsobující myoepiteliální kontrakci. Oba hormony jsou na sobě nezávislé a produkce jednoho neovlivňuje produkci druhého (McNeilly 1977).

11 Závěr

Samičí pohlavní soustava je neuroendokrinně řízena. Hormony, které pohlavní soustavu regulují jsou produkovány v mozku. Na jeho spodině je uložen *hypothalamus* a *hypofýza*. Hypothalamo-hypofyzární komplex pomocí drah působí na jednotlivé orgány soustavy.

Jednotlivé změny popisuje estrální cyklus, který má čtyři fáze. Ve vaječnicích hormony *hypofýzy* působí na vznik a zánik folikulu, ovulaci vajíčka, vznik žlutého tělíska. Dochází k produkci steroidních hormonů (estrogenů a progesteronu), které jsou regulovány hormony z *hypofýzy*. Pod vlivem hormonů se během cyklu mění velikost orgánů a epitel, který pohlavní orgány vystýlá.

Hormon progesteron má vliv na udržení březosti. Porod je kontrolován dvěma způsoby. Plod v těle samice produkuje v nadledvinách kortizol a děloha samice prostagandin F2 alfa, který působí na zánik žlutého tělíska, což vede ke snížení progesteronu. Na produkci mléka působí prolaktin a oxytocin.

Po porodu dochází k regeneraci orgánů, obnovení estrálního cyklu a možnost samice znovu zabřeznout.

Pro fyziologické fungování reprodukční soustavy samice je nezbytné, aby celý proces fungoval synchronně. Pokud nedochází ke koordinovanému řízení pohlavní soustavy, dochází k patologiím, objevují se nepravidelnosti v hormonální koncentraci při estrálním cyklu či může docházet k potratům.

12 Literatura

Ación M, Ación P. 2015. Normal Embryological Development of the Female Genital Tract. 3-14 in Female Genital Tract Congenital Malformations. Springer, Germany.

Adams GP, Singh J. 2014. Ovarian Follicular and Luteal Dynamics in Cattle. 219-244 in Bovine Reproduction, 2014 edition.. Wiley Blackwell, USA.

Ahmad-Thabet SM. 2000. The Fimbrio-Ovarian Relation and Its Role on Ovum Picking in Unexplained Infertility: The Fimbrio-Ovarian Accessibility Tests*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research **26**:65-70.

Ajayi AF, Akhigbe RE. 2020. Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. Fertility Research and Practice **6** DOI: 10.1186/s40738-020-00074-3

Ambrose DJ. 2021. Postpartum Anestrus and Its Management in Dairy Cattle. 408-430 in Bovine Reproduction. Wiley Blackwell, USA.

Amstalden M, Williams GL. 2014. Neuroendocrine Control of Estrus and Ovulation. 203-218 in Bovine Reproduction. Wiley Blackwell, USA.

Arrowsmith S, Wray S. 2014. Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the Myometrium. Journal of Neuroendocrinology **26**:356-369.

Asiabi P, Leonel ECR, Marbaix E, Dolmans MM, Amorim CA. 2019. Immunodetection and quantification of enzymatic markers in theca cells: the early process of ovarian steroidogenesis†. Biology of Reproduction **102**:145-155.

Bernard DJ, Brûlé E. 2020. Anterior Pituitary. 119-144 in Hormonal Signaling in Biology and Medicine. Elsevier, Netherlands.

Bertolin K, Murphy BD. 2014. Reproductive Tract Changes During the Mouse Estrous Cycle. 85-94 in The Guide to Investigation of Mouse Pregnancy. Elsevier, Netherlands.

Billhaq DH, Lee S-H, Lee S. 2020. The potential function of endometrial-secreted factors for endometrium remodeling during the estrous cycle. Animal Science Journal **91** (e13333) DOI: 10.1111/asj.13333

Burbach JP, Young LJ, Russell J. 2006. Oxytocin: synthesis, secretion, and reproductive functions. 3055-3128 in Knobil and Neill's physiology of reproduction.

Clarke HJ. 2022. Transzonal projections: Essential structures mediating intercellular communication in the mammalian ovarian follicle. Molecular Reproduction and Development **89**:509-525.

Constantinescu GM. 2017. Anatomy of Mammalian (Endocrine) Glands Controlling the Reproduction. 59-64 in Animal Models and Human Reproduction. Wiley Blackwell, USA.

Csőbőnyeiová M, Varga I, Lapedes L, Pavlíková L, Feitscherová C, Klein M. 2022. From a Passive Conduit to Highly Dynamic Organ. What are the Roles of Uterine Tube Epithelium in Reproduction? *Physiological Research* **71**:S11-S20.

Čihák R. 1988. *Anatomie 2*, 1988 edition.. Avicenum, Praha.

Davis B, Fenton S. 2013. Mammary Gland. 2665-2694 in Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. Elsevier, Netherlands.

Farmer C, Maes D, Peltoniemi O. 2019. Mammary System. 313-338 in Diseases of Swine. Wiley Blackwell, USA.

Florman HM, Ducibella T. 2006. Fertilization in mammals. 149-196 in Knobil and Neill's physiology of reproduction. Elsevier, Netherlands.

Forde N, Lonergan P. 2012. Transcriptomic Analysis of the Bovine Endometrium: What is Required to Establish Uterine Receptivity to Implantation in Cattle ? *Journal of Reproduction and Development* **58**:189-195.

Gosden R, Krapez J, Briggs D. 1997. Growth and development of the mammalian oocyte. *BioEssays* **19**:875-882.

Hafez B, Hafez ES. 2000. Anatomy of Female Reproduction. 13-29 in Farm Animals. Wiley Blackwell, USA.

Halász B. 2004. Anatomy of Hypothalamus. 81-89 in Encyclopedia of Endocrine Diseases. Elsevier, Netherlands.

Hao X, Anastácio A, Liu K, Rodriguez-Wallberg KA. 2019. Ovarian Follicle Depletion Induced by Chemotherapy and the Investigational Stages of Potential Fertility-Protective Treatments. *International Journal of Molecular Sciences* **20**:4720.

Havelock JC, Rainey WE, Carr BR. 2004. Ovarian granulosa cell lines. *Molecular and Cellular Endocrinology* **228**:67-78.

Howles CM. 2000. Role of LH and FSH in ovarian function. *Molecular and Cellular Endocrinology* **161**:25-30.

Hughes K. 2021. Development and Pathology of the Equine Mammary Gland. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* **26**:121-134.

Cheon Y-P. 2012. Regulation and 3 dimensional culture of tertiary follicle growth. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* **39**:95-106.

Inbaraj KC, Yu Z, Chai S, Alagamuthu KK, Vallavan R, Meyyazhagan A, Balasubramanian B, Chinappan G, Xu S, Yang G. 2021. Regression of corpus luteum in cetaceans: A systematic review. *Zoology* **149**:1-8.

- Jainudeen MR, Hafez ESE. 2016. Gestation, Prenatal Physiology, and Parturition. 140-155 in *Reproduction in Farm Animals*. Wiley Blackwell, USA.
- Kahnamouyi S, Nouri M, Farzadi L, Darabi M, Hosseini V, Mehdizadeh A. 2018. The role of mitogen-activated protein kinase–extracellular receptor kinase pathway in female fertility outcomes: a focus on pituitary gonadotropins regulation. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* **9**:209-215.
- Kaiser UB. 2011. Gonadotropin Hormones. 205-260 in *The Pituitary*. Elsevier, Netherlands.
- Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Robinson ICAF, Dattani MT. 2009. Genetic Regulation of Pituitary Gland Development in Human and Mouse. *Endocrine Reviews* **30**:790-829.
- Kerr JB, Myers M, Anderson RA. 2013. The dynamics of the primordial follicle reserve. *Reproduction* **146**:205-215.
- Knight CH, Peaker M. 1982. Development of the mammary gland. *Reproduction* **65**:521-536.
- Kodaman PH, Taylor HS. 2004. Hormonal regulation of implantation. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* **31**:745-766.
- Landim-Alvarenga FC, Maziero RRD. 2014. Control of oocyte maturation. *Animal Reproduction* **11**:150-158.
- Machado DA, Ontiveros AE, Behringer RR. 2022. Mammalian uterine morphogenesis and variations. 51-77 in *Mouse Models of Development and Disease*. Elsevier, Netherlands.
- McNeilly AS. 1977. Physiology of lactation. *Journal of Biosocial Science* **9**:5-21.
- Morohashi K, Baba T, Tanaka M. 2012. Steroid Hormones and the Development of Reproductive Organs. *Sexual Development* **7**:61-79.
- Myers KM, Elad D. 2017. Biomechanics of the human uterus. *WIREs Systems Biology and Medicine* **9** (e1388) DOI: 10.1002/wsbm.1388
- Nathanielsz PW. 1998. Comparative studies on the initiation of labor. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **78**:127-132.
- Okuda K, Miyamoto Y, Skarzynski DJ. 2002. Regulation of endometrial prostaglandin F_{2α} synthesis during luteolysis and early pregnancy in cattle. *Domestic Animal Endocrinology* **23**:255-264.
- Orsi NM, Baskind NE, Cummings M. 2014. Anatomy, Development, Histology, and Normal Function of the Ovary. 1-32 in *Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum*. Springer, Germany.

Orvis GD, Behringer RR. 2007. Cellular mechanisms of Müllerian duct formation in the mouse. *Developmental Biology* **306**:493-504.

Pandey Y, Taluja JS, Vaish R, Pandey A, Gupta N, Kumar D. 2018. Gross anatomical structure of the mammary gland in cow. *Journal of Entomology and Zoology Studie* **6**:728-733.

Pate JL. 1994. Cellular components involved in luteolysis. *Journal of Animal Science* **72**:1884-1890.

Ramírez-González JA, Vaamonde-Lemos R, Cunha-Filho JS, Varghese AC, Swanson RJ. 2016. Overview of the Female Reproductive System. 19-46 in *Exercise and Human Reproduction*. Springer, Germany.

Rendi MH, Muehlenbachs A, Garcia RL, Boyd KL. 2012. Female Reproductive System. 253-284 in *Comparative Anatomy and Histology*. Elsevier, Netherlands.

Richards JAS. 2018. The Ovarian Cycle. 1-25 in *Ovarian Cycle*. Elsevier, Netherlands.

Rimon-Dahari N, Yerushalmi-Heinemann L, Alyagor L, Dekel N. 2016. Ovarian Folliculogenesis. 167-190 in *Molecular Mechanisms of Cell Differentiation in Gonad Development*. Springer, Germany.

Robinson RS, Mann GE, Gadd TS, Lamming GE, Wathes DC. 2000. The expression of the IGF system in the bovine uterus throughout the oestrous cycle and early pregnancy. *Journal of Endocrinology* **165**:231-243.

Sato J, Nasu M, Tsuchitani M. 2016. Comparative histopathology of the estrous or menstrual cycle in laboratory animals. *Journal of Toxicologic Pathology* **29**:155-162.

Scheun J. 2022. Estrous. 2436-2442 in *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*. Springer, Germany.

Siddique SA. 2003. Vaginal Anatomy and Physiology. *Journal of Pelvic Medicine and Surgery* **9**:263-272.

Simon C, Domínguez F, Valbuena D, Pellicer A. 2003. The role of estrogen in uterine receptivity and blastocyst implantation. *Trends in Endocrinology & Metabolism* **14**:197-199.

Skinner MK. 2005. Regulation of primordial follicle assembly and development. *Human Reproduction Update* **11**:461-471.

Spencer TE, Kelleher AM, Bartol FF. 2019. Development and Function of Uterine Glands in Domestic Animals. *Annual Review of Animal Biosciences* **7**:125-147.

Sreerangaraja Urs DB, Wu W-H, Komrskova K, Postlerova P, Lin Y-F, Tzeng C-R, Kao S-H. 2020. Mitochondrial Function in Modulating Human Granulosa Cell Steroidogenesis and Female Fertility. *International Journal of Molecular Sciences* **21**:3592.

- Takahashi T, Hagiwara A, Ogiwara K. 2018. Prostaglandins in teleost ovulation: A review of the roles with a view to comparison with prostaglandins in mammalian ovulation. *Molecular and Cellular Endocrinology* **461**:236-247.
- Takahashi T, Ogiwara K. 2022. Signal pathway of LH-induced expression of nuclear progesterin receptor in vertebrate ovulation. *General and Comparative Endocrinology* **321-322**.
- Taraborrelli S. 2015. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* **94**:8-16.
- Viveiros MM, De La Fuente R. 2019. Regulation of Mammalian Oocyte Maturation. 165-180 in *The Ovary*. Elsevier, Netherlands.
- Wassarman PM, Litscher ES. 2021. Zona Pellucida Genes and Proteins: Essential Players in Mammalian Oogenesis and Fertility. *Genes* **12**:1266.
- Wiltbank MC, Mezera MA, Toledo MZ, Drum JN, Baez GM, García-Guerra A, Sartori R. 2018. Physiological mechanisms involved in maintaining the corpus luteum during the first two months of pregnancy. *Animal Reproduction* **15**:805-821.
- Yeung C-M, Chan C-B, Leung P-S, Cheng CHK. 2006. Cells of the anterior pituitary. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **38**:1441-1449.
- Yoshimura Y, Wallach EE. 1987. Studies of the mechanism(s) of mammalian ovulation. *Fertility and Sterility* **47**:22-34.
- Young IR, Renfree MB, Mesiano S, Shaw G, Jenkin G, Smith R. 2011. The Comparative Physiology of Parturition in Mammals: Hormones and Parturition in Mammals. 95-116 in *Hormones and Reproduction of Vertebrates*. Academic Press, USA.