

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra zoologie



Příčiny neplodnosti žen v souvislosti se zvířecími modely

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Autor: **Aneta Černíčková**
Studijní program: Biologie a ekologie
Studijní obor: Biologie a ekologie
Forma studia: Prezenční
Vedoucí práce: **Mgr. Ondřej Kapuš, Ph.D.**
Rok: 2024

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně s vyznačením všech použitých pramenů a spoluautorství. Souhlasím se zveřejněním bakalářské práce podle zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách, ve znění pozdějších předpisů. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, ve znění pozdějších předpisů.

V Olomouci dne

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

Jméno a příjmení autora:	Aneta Černíčková
Název práce:	Příčiny neplodnosti žen v souvislosti se zvířecími modely
Typ práce:	Bakalářská
Pracoviště:	Katedra zoologie
Vedoucí práce:	Mgr. Ondřej Kapuš, Ph.D.
Rok obhajoby práce:	2024
Klíčová slova:	neplodnost, zvířecí modely, ženská pohlavní soustava
Počet stran:	43
Počet příloh:	0
Jazyk:	Český

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zaměřuje na problematiku neplodnosti u žen a využití zvířecích modelů k porozumění jejím příčinám. Začátek práce představuje anatomii ženské pohlavní soustavy, kde jsou detailně popsány vnitřní a vnější orgány. Následně se práce věnuje konceptu neplodnosti, rizikovým faktorům a hlouběji analyzuje možné příčiny ovlivňující schopnost otěhotnění u žen.

Důraz je kladen na zkoumání zvířecích modelů jako nástroje k lepšímu pochopení neplodnosti. Práce zdůrazňuje, že tyto modely poskytují cenné informace o mechanismech neplodnosti a přispívají k rozvoji nových léčebných postupů. Výzkum ukazuje, že využití zvířecích modelů otevírá nové perspektivy a umožňuje hlubší zkoumání této komplexní problematiky.

BIBLIOGRAPHICAL IDENTIFICATION

Author:	Aneta Černíčková
Title:	Animal models in the study of women infertility
Type of thesis:	Bachelor
Department:	Department of Zoology
Supervisor:	Mgr. Ondřej Kapuš, Ph.D.
The year of presentation:	2024
Keywords:	Infertility, animal models, female reproductive systems
Number of pages:	43
Number of appendices:	0
Language:	Czech

ABSTRACT

This bachelor thesis focuses on the issue of female infertility and the utilization of animal models to understand its causes. The beginning of the thesis introduces the anatomy of the female reproductive system, detailing both internal and external organs. Subsequently, the thesis delves into the concept of infertility, its risk factors, and further analyses possible causes affecting women's ability to conceive.

Emphasis is placed on the examination of animal models as a tool for better understanding infertility. The thesis highlights that these models provide valuable insights into the mechanisms of infertility and contribute to the development of new treatment approaches. Research indicates that the utilization of animal models opens up new perspectives and enables a deeper exploration of this complex issue.

Ráda bych vyjádřila své upřímné poděkování všem, kteří mi pomohli při psaní této bakalářské práce. Zejména bych chtěla poděkovat vedoucímu práce za jeho neocenitelnou podporu, odborné rady a cenné připomínky. Dále bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za jejich morální podporu a pochopení během celého procesu tvorby práce.

OBSAH

1	ÚVOD.....	8
2	CÍL PRÁCE.....	9
3	POHLAVNÍ SOUSTAVA ŽENY	10
3.1	VNĚJŠÍ ORGÁNY	10
3.1.1	<i>Stydký pahorek</i>	10
3.1.2	<i>Velké a malé stydké pysky</i>	10
3.1.3	<i>Předsíň poševní</i>	10
3.1.4	<i>Topořivá tělesa</i>	10
3.1.5	<i>Vestibulární žlázy</i>	11
3.1.6	<i>Hráz</i>	11
3.2	VNITŘNÍ ORGÁNY	12
3.2.1	<i>Vaječník</i>	12
3.2.2	<i>Vejcovod</i>	12
3.2.3	<i>Děloha</i>	12
3.2.4	<i>Pochva</i>	13
4	NEPLODNOST	14
4.1	CHARAKTERISTIKA NEPLODNOSTI	14
4.1.1	<i>Primární neplodnost</i>	14
4.1.2	<i>Sekundární neplodnost</i>	14
4.1.3	<i>Idiopatická neplodnost</i>	15
4.2	RIZIKOVÉ FAKTORY NEPLODNOSTI U ŽEN.....	15
4.2.1	<i>Pohlavně přenosné nemoci</i>	15
4.2.2	<i>Kouření, drogy, alkohol</i>	15
4.2.3	<i>Stres a psychické faktory</i>	16
4.2.4	<i>Cvičení a diety</i>	16
4.2.5	<i>Hormonální antikoncepce a léky</i>	17
4.3	PŘÍČINY NEPLODNOSTI U ŽEN	17
4.3.1	<i>Věk</i>	17
4.3.2	<i>Endometrióza</i>	17
4.3.3	<i>Choroby děložního čípku</i>	18
4.3.4	<i>Expozice DES</i>	19
4.3.5	<i>Děložní příčina</i>	19
4.3.6	<i>Porucha hormonálních funkcí</i>	19
4.3.7	<i>Syndrom polycystických vaječníků (PCOS)</i>	20
4.3.8	<i>Ztlustění vejcovodů a pánevní srůsty</i>	21
4.3.9	<i>Předčasná ovariální selhání (POF)</i>	21
5	ZVÍŘECÍ MODELY V SOUVISLOSTI S NEPLODNOSTÍ.....	23
5.1	MODELY PRO POCHOPENÍ PCOS.....	24
5.1.1	<i>Modely vyvolané androgeny</i>	25
5.1.2	<i>Modely vyvolané estrogeny</i>	25
5.1.3	<i>Modely indukované inhibítorem aromatázy</i>	26
5.2	MODELY PRO POCHOPENÍ ENDOMETRIÓZY	26
5.2.1	<i>Myší modely</i>	27
5.2.2	<i>Opičí modely</i>	28
5.3	MODELY PRO POCHOPENÍ POF	29
5.3.1	<i>Autoimunitní zvířecí modely</i>	29
5.3.2	<i>Zvířecí model psychického stresu</i>	29
5.3.3	<i>Model chemoterapeutických léků</i>	30
6	LÉČBA NEPLODNOSTI.....	31
6.1	U ŽEN	31

6.1.1	<i>Metody asistované reprodukce</i>	31
6.1.2	<i>Alternativní léčba</i>	32
6.2	U ZVÍŘAT	32
6.2.1	<i>Laboratorní zvířata</i>	32
6.2.2	<i>Hospodářská zvířata</i>	32
7	PREVALENCE NEPLODNOSTI	33
7.1	VE SVĚTĚ	33
7.2	V ČR	34
8	DISKUSE	35
9	ZÁVĚR	36
10	SEZNAM ZKRATEK	37
11	SEZNAM OBRÁZKŮ	38
12	SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ	39

1 ÚVOD

V dnešní době je neplodnost jedním z klíčových zdravotních problémů postihujících mnoho žen po celém světě. Přestože existuje mnoho faktorů přispívajících k neplodnosti, stále zbývá mnoho otázek týkajících se jejich příčin a možných terapeutických přístupů. Studium neplodnosti vyžaduje komplexní a multidisciplinární přístup, který zahrnuje klinickou medicínu, reprodukční biologii a výzkum ve zvířecích modelech. Zvířecí modely poskytují cenné nástroje pro porozumění základním mechanismům neplodnosti a pro testování nových terapeutických strategií. Tato bakalářská práce se zaměřuje na zkoumání neplodnosti žen v souvislosti se zvířecími modely a na analýzu výzkumu, který tyto modely mají v kontextu výzkumu lidské reprodukce.

Neplodnost může být způsobena širokou škálou faktorů, včetně genetických predispozic, endokrinních poruch, anatomických abnormalit a enviromentálních faktorů. Pro porozumění komplexnosti tohoto problému a identifikaci vhodných terapeutických přístupů je nezbytné kombinovat klinické pozorování s experimentálním výzkumem na modelech, které umožňují studovat procesy na buněčné a molekulární úrovni.

Ženská neplodnost může mít významný dopad na fyzické, emocionální a sociální zdraví postižených žen a může být spojena s vysokou mírou stresu a úzkostí. Pro léčbu ženské neplodnosti existuje široká škála terapeutických možností, včetně léků na podporu ovulace, chirurgických zákroků ke korekci anatomických abnormalit, asistované reprodukce (např. IVF), hormonální substituční terapie a alternativní léčby jako je akupunktura nebo bylinná medicína. Nicméně úspěšnost léčby neplodnosti může být proměnlivá a může vyžadovat individuální přístup a kombinaci různých terapeutických modalit.

Výzkum na zvířecích modelech, jako jsou hlodavci, ovce a primáti, poskytuje platformu pro detailní zkoumání mechanismů neplodnosti a testování účinnosti různých léčebných strategií. Tyto modely umožňují experimentátorskou manipulaci s geny, hormonálními hladinami a prostředím reprodukčních orgánů, což poskytuje důležité poznatky pro vývoj nových terapeutických postupů a léčebných modalit v oblasti reprodukční medicíny.

Výzkum na zvířecích modelech nejenže pomáhá odhalovat základní mechanismy neplodnosti, ale také poskytuje platformu pro testování nových léčebných modalit a terapeutických postupů, což může vést k významnému pokroku v léčbě neplodnosti u žen a vylepšení reprodukčního zdraví. Spojení klinických pozorování s experimentálním výzkumem na zvířecích modelech představuje klíčový přístup k porozumění a řešení problémů spojených s neplodností.

2 CÍL PRÁCE

Bakalářská práce na téma „Příčiny neplodnosti žen v souvislosti se zvířecími modely“ se zaměřuje na analýzu faktorů ovlivňujících neplodnost u žen a využití zvířecích modelů k lepšímu porozumění této problematice.

Hlavním cílem práce je poskytnout komplexní pohled na příčiny neplodnosti žen prostřednictvím zvířecích modelů a zároveň se zaměřit na anatomický popis pohlavní soustavy ženy a jejích onemocnění, která mohou vést k infertilitě. Dále budou analyzovány mechanismy léčby některých příčin neplodnosti s využitím zvířecích modelů.

Dílčí cíle práce zahrnují zjištění původu některých faktorů způsobující neplodnost a analýzu prevalence a incidence neplodnosti u žen v České republice a celosvětově.

3 POHLAVNÍ SOUSTAVA ŽENY

Ženské pohlavní orgány se obvykle rozdělují do dvou hlavních skupin: vnitřní pohlavní orgány, které nazýváme také organa *genitalia feminina interna*, a vnější pohlavní orgány, též známé jako organa *genitalia feminina externa* (Čihák, 2013).

3.1 Vnější orgány

Vnější ženské pohlavní orgány (obrázek 1) mohou být známé i jako ženské ohanbí nebo se mohou označovat termínem *vulva*, ten ale v gynekologii nezahrnuje stydký pahorek (Grim a Druga et al., 2005).

3.1.1 Stydký pahorek

Mons pubis, jinak i *mons veneris*, je vyvýšení trojúhelníkového tvaru podložené tukovým polštářem a kryté pubickým ochlupením. Najdeme jej před stydkou sponou a k zevním orgánům je řazen i z důvodu, že vývoj a udržování tukového polštáře jsou závislé na hormonech (Čihák, 2013).

V dětství, před pubertou, je kůže bez chlupů a postupně během puberty se začíná vyvíjet ochlupení silnými chlupy (*pubes*), kdy jeho horní hranice je zcela zřetelná v horizontální linii (Grim a Druga et al., 2005).

3.1.2 Velké a malé stydké pysky

Velké stydké pysky, *labia majora pudendi*, jsou kryté kůží a podložené vazivem s tukovým polštářem, který je v mládí pevnější a silnější. Kůži na zevní straně pokrývají chlupy a její pigmentace je větší než jinde na těle (Čihák, 2013).

Malé stydké pysky, *labia minora pudendi*, jsou malé kožní řasy růžové barvy kryté velkými stydkými pysky. Vnější strana pysku z kožního dlaždicového epitelu vykazuje lehké rohovatění (Čihák, 2013).

3.1.3 Předsíň poševní

Vestibulum vaginae neboli poševní předsíň je štěrbinou mezi malými pysky, do níž ústí nejen malé vestibulární žlázy, ale i močová trubice a jsou zde i vývody velkých Bartholiniho žláz (GYN.CZ, 2003). Sekrety mnoha vestibulárních žláz, hlavně v okolí ústí močové trubice, udržují vlhkost poševní předsíně (Grim a Druga et al., 2005).

3.1.4 Topořivá tělesa

Mezi topořivá tělesa u žen patří *clitoris* a *bulbus vestibuli*. Ke zduření dané oblasti a k hromadění krve v žilách dochází při pohlavním podráždění všech ženských pohlavních orgánů (Čihák, 2013).

Stavba poštváčku začíná rameny (*crura clitoridis*), jež jsou připevněna ke spodní části stdkých kostí. Spojením ramen vzniká tělo (*corpus clitoridis*) končící zaobleným útvarem, *glans clitoridis*, z nějž je vedeno žilní spojení s *bulbus vestibuli* (Čihák, 2013).

Bulbus vestibuli je topořivý orgán složený z žilních pletenců, které jsou obalené vazivem s hladkou svalovinou. Bulby nemají přímo erektivní funkci, pouze se zduří při pohlavním vzrušení (Čihák, 2013).

3.1.5 Vestibulární žlázy

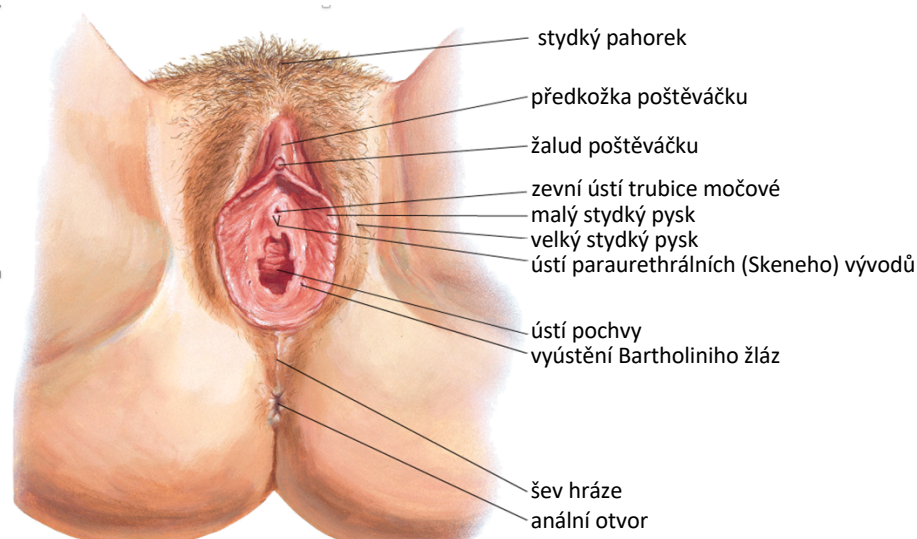
Do poševního vchodu ústí dvojí vestibulární žlázy. Malé tubulózní mucinózní žlázy udržující vlhkost pochvy uložené všude ve *vestibulum vaginae* se nazývají *glandulae vestibulares minores*. Druhým typem je *glandula vestibularis major*, která je párovou tuboalveolární žlázou uloženou na zadní straně *vestibulum vaginae* (Čihák, 2013).

V momentu zduření je možné *glandulu vestibularis major* nahmatat ze strany velkého stydkého pysku (Čihák, 2013). Sekrety velkých předsíňových žláz zvlhčující předsíň i vchod často působí jako lubrikant při sexu (Grim a Druga et al., 2005).

3.1.6 Hráz

Hráz, latinsky *perineum*, je úsek o délce 3–4 cm nacházející se mezi *commissura labiorum posterior* (spojení velkých stydkých pysků vzadu) a análním otvorem. U žen zde může být viditelný kožní šev (Čihák, 2013).

Svaly hráze podléhají sexuálnímu dimorfismu (Čihák, 2013). Nalezneme je pod *diaphragma pelvis* a můžeme je rozdělit do dvou skupin – svaly jako podklad pro *diaphragma urogenitale* a svaly připojené k vnějším pohlavním orgánům (Hájek et al., 2014).



Obrázek 1: Zevní ženské pohlavní orgány, Zdroj: (upraveno dle Netter, 2020)

3.2 Vnitřní orgány

V malé pánvi můžeme najít párové gonády (vaječníky) spolu s pohlavními vývody (vejcovody, děloha a pochva). Obecně lze tyto orgány označit jako tzv. vnitřní pohlavní orgány ženy (obrázek 2) (Grim a Druga et al., 2005).

Speciální význam pro upevnění vnitřních ženských orgánů má široký vaz děložní – v *ligamentum latum* stojí uprostřed děloha, vejcovody jsou připojeny tenkými závěsy k hornímu okraji a vaječníky jsou připevněny k zadní straně při stěně pánve vpravo i vlevo (Čihák, 2013).

3.2.1 Vaječník

Vaječník, latinsky *ovarium*, je párová ženská pohlavní žláza produkující v měsíčních cyklech v čase pohlavní zralosti ženské pohlavní buňky – vajíčka, ale i pohlavní hormony (Grim a Druga et al., 2005).

U nulipary jej můžeme najít ve *fossa ovarica* na zadní stěně břišní. U žen, které už aspoň jednou porodily je umístěn distálněji (Hájek, Čech, Maršál et al., 2014).

Velikost, tvar, ale i povrch ovaria nejsou stále a podle věku a funkčního stavu kolísají. Například povrch je v mládí hladký, v období pohlavní dospělosti hrbolatý, což je zapříčiněno vyklenujícími se folikuly s vajíčky. Ve stáří je potom svráštělý a celkově zmenšený (Čihák, 2013).

3.2.2 Vejcovod

Tuba uterina, jak se latinsky nazývá vejcovod, je párový orgán tvaru trubice, který se koncem zevním otevírá do pobřišnicové dutiny a druhým koncem je otevřen v děložním rohu do děložní dutiny (Čihák, 2013). Oba vejcovody jsou v kontaktu s tenkým střevem – levý v těsnosti esovité kličky a pravý blízko apendixu (Grim a Druga et al., 2005).

Na povrchu vejcovodu je typický peritoneální kryt – serosní povlak. Další vrstvou vejcovodu, nacházející se pod serosním krytem je svalovina, která je tenčí v ampulární části a tužší při děloze. Poslední nejspodnější vrstvou je sliznice růžové barvy tvořena jednovrstevným cylindrickým epitelem (Čihák, 2013).

3.2.3 Děloha

Děloha, latinsky *uterus*, je dutý předozadně oploštělý svalový nepárový orgán ve tvaru hrušky s úkolem vývoje zárodku až do porodu (Čihák, 2013).

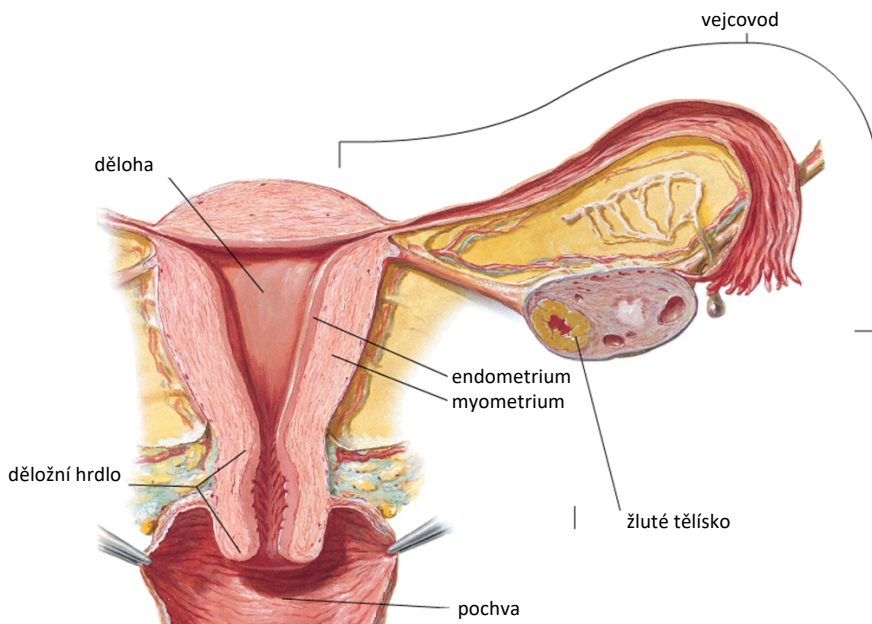
Mezi hlavní části dělohy patří tělo dělohy (*corpus uteri*) a děložní hrdlo (*cervix uteri*) (Hájek et al., 2014). Tyto dvě hlavní části jsou spojeny asi 1 cm dlouhým zúženým úsekem (*isthmus uteri*) (Grim a Druga et al., 2005).

Stěna dělohy se skládá ze tří vrstev, kdy první vrstvou je *endometrium* (sliznice), druhá vrstva známá jako *myometrium* (svalovina) a třetí vrstva je serosní vrstvou a nazývá se *perimetrium* (Čihák, 2013). Šedorůžová sliznice *endometria* obsahuje četné děložní žlázy zasahující přímo do svaloviny. *Myometrium* jakožto svalovina je slabší v krčku a silnější v těle. Během gravidity prudce roste a svalovina hypertrofuje (Grim a Druga et al., 2005). *Perimetrium* z přední strany přechází na močový měchýř a ze strany zadní na poševní klenbu, odkud vede na konečník (Hájek et al., 2014).

3.2.4 Pochva

Pochva, neboli *vagina* je nepárový trubicovitý kopulační orgán. Spodní konec pochvy se otevírá do poševní síně a horní konec zase kruhovitě obklopuje kuželovitě čnicí děložní čípek (Hájek et al., 2014).

Ne příliš silná stěna je ovšem velmi pružná a dovoluje roztažení poševní dutiny během porodu. Skládá se ze tří částí – sliznice, svaloviny a adventicie (Grim a Druga et al., 2005). Narůžovělá sliznice z mnohvrstevného dlaždicového epitelu má narůžovělou barvu, během menstruace je tmavě růžová, skoro až červená a v těhotenství se barví do fialova (Hájek, Čech, Maršál et al., 2014). Svalovina je tvořena hladkou tkání, kdy svazky jsou na vnitřní straně uspořádány cirkulárně a na zevní straně podélně (Hájek et al., 2014). Povrchovou vrstvu, adventicium, tvoří kolagenní vazivo přecházející do řídkého vaziva okolo vaginy (Grim a Druga et al., 2005).



Obrázek 2: Vnitřní ženské pohlavní orgány, Zdroj: (upraveno dle Netter, 2020)

4 NEPLODNOST

4.1 Charakteristika neplodnosti

Neplodnost, neboli sterilitu, můžeme definovat jako neschopnost počít dítě přirozenou cestou. Jelikož je neplodnost z medicínského hlediska diagnostikována jako nemoc, lze ji léčit, ať už za pomoci metod asistované reprodukce, tak i změnou životního stylu (Švabíková, 2023).

V této době se setkáváme s tím, že cca 25 % párů zůstává nedobrovolně bezdětných, protože je u nich prokázána neplodnost. Přibližně z poloviny se na neplodnosti podílí žena, ze 40 % muž a ze zbylých 10 % se na problematice podílí oba zároveň (Gallová-Ulčová a Lošan, 2006).

U ženy je maximální plodnost v letech od 18 do 24, pomalu klesá okolo 27. roku a rychlost klesání se zvyšuje po 35. roce (Sudha a Reddy, 2013). Naopak u muže nemůžeme takto nejplodnější období ohraničit, jelikož muž je schopný oplodnění i ve vysokém věku (Gallová-Ulčová a Lošan, 2006).

4.1.1 Primární neplodnost

Do skupiny lidí trpící primární neplodností řadíme páry, které nikdy nedosáhly těhotenství do jednoho roku při pravidelném, dobře načasovaném nechráněném styku. Také sem zahrnujeme ženy, které nejsou schopné udržet těhotenství do termínu (Doherty a Clark, 2006).

Páry, které mají problémy s početím i po jednom roce nechráněného pohlavního styku, by měly vyhledat odbornou pomoc (Doherty a Clark, 2006).

4.1.2 Sekundární neplodnost

Skutečnost, že už se v minulosti podařilo počít dítě, ještě nezajišťuje početí i v budoucnu. Páry trpící sekundární neplodností, která je definována jako neschopnost počít dítě po již předchozím početím, tuto skutečnost zjistí až právě tehdy, když se pokouší o druhé dítě (Doherty a Clark, 2006).

Do předchozích otěhotnění řadíme i ta, která byla ukončena nejen porodem, ale i interrupcí nebo potratem. Můžeme říct, že sekundární neplodnost je skoro stejně běžná jako primární neplodnost, což dokazují i důvody návštěv v reprodukčních centrech (Doherty a Clark, 2006).

4.1.3 Idiopatická neplodnost

Tento druh neplodnost může lékař diagnostikovat po vyloučení všech jiných příčin neplodnosti. Spadá sem asi 5–10 % párů, kterým je následně doporučeno umělé oplodnění (Doherty a Clark, 2006).

Můžeme jen předpokládat, co stojí za příčinou neplodnosti, ale může jít o to, že se například vajíčko nedostane do vejcovodu, že se spermie nedostanou k vajíčku anebo například že transport zygoty se nepodaří a implantace selže (Mustafa et al., 2019).

Naděje na otěhotnění se pohybuje v rozmezí 40–60 % v průběhu čtyř let, ale úspěšnost záleží i na složitosti léčby, kterou si pacient vybere (Doherty a Clark, 2006).

4.2 Rizikové faktory neplodnosti u žen

Spoustu žen při zjištění, že jsou neplodné, začnou obviňovat právě samy sebe. Je ale známo, že příčinou je vždy nějaký zdravotní problém. Ovšem i tak může být neplodnost jak mužů, tak žen, být ovlivněna řadou rizikových faktorů životního stylu (Doherty a Clark, 2006). Problémům s plodností můžou pacientky zabránit pravidelnými prohlídkami u lékaře, normální tělesnou hmotností a také zdravým životním stylem (Sudha a Reddy, 2013).

4.2.1 Pohlavně přenosné nemoci

Pohlavně přenosné nemoci se podílejí na neplodnosti žen zvláště pokud jsou neléčené či pozdě odhalené (Švabíková, 2023). Velmi často se tyto neléčené infekce rozjíždí v pánevní zánětlivé onemocnění (PID), kvůli kterému dochází k neprůchodnosti vejcovodů (Doherty a Clark, 2006). Ve Spojených státech a Velké Británii je pánevní zánětlivé onemocnění prokázáno u 8 %, resp. 1,7 % žen ve věkovém rozmezí od 16 do 46 let (Abaro, Muzii a Riccardo, 2013).

Často je PID způsobena bakterií přenášenou pohlavním stykem – *Chlamydia trachomatis* (Abaro, Muzii a Riccardo, 2013). Chlamydiová infekce se také může označovat souslovím „tichá infekce“ a to právě z toho důvodu, že velká většina pacientek nemá žádné symptomy. Riziko nakažení stoupá s rostoucím počtem sexuálních partnerů (Doherty a Clark, 2006).

4.2.2 Kouření, drogy, alkohol

Kouření, ať už tabákových výrobků či marihuany, nejenže negativně ovlivňuje plodnost, ale také snižuje i pravděpodobnost léčby neplodnosti (eFIA, 2018). Kuřačky mají mnohem větší riziko mimoděložního těhotenství a jak už bylo zmíněno, tak i riziko snížené plodnosti, což je zapříčiněno ovlivněním hladin hormonů a neuhnížděním oplodněného vajíčka nebo rychlejším

nástupem přechodu (Doherty a Clark, 2006). U dalších drog, jako jsou například kokain či opiáty, nebyl prokázán přímý vliv na neplodnost, ale je známo, že tyto látky mají tlumící funkci a snižují libido (Švabíková, 2023).

Rovněž jako kouření, tak i alkohol negativně ovlivňuje ženskou plodnost. Podle vědců alkohol nabourává proces ovulace a transport vajíčka (Doherty a Clark, 2006). Při požívání alkoholu je třeba myslet i na fakt, že nejen že může způsobit neplodnost, ale je tu i riziko výskytu vrozených vad (eFIA, 2018).

4.2.3 Stres a psychické faktory

V souvislosti s neplodností se nejčastěji mluví o vnějších faktorech neplodnosti, ale třeba si uvědomit, že i psychika má na neplodnost velký vliv.

Patologicky rozeznáváme akutní stres vedoucí k přerušení ovulace nebo dokonce k přerušení menstruace. Dalším typem je chronický stres, který je dlouhodobý a často negativně působí na hladiny hormonů, čímž se opět může narušit proces ovulace (Doherty a Clark, 2006).

Před deseti lety se opět po třiceti letech vrátil do gynekologické společnosti pojem „psychogenní neplodnost“. Věřilo se, že psychika na neplodnost nemá žádný vážný dopad. Toto tvrzení ovšem bylo pomalu vyvráceno, jelikož u mnoha neplodných párů se i přes různá vyšetření žádná patologická příčina nenajde (Máslová, 2022). Je třeba si uvědomit, že samotná neplodnost je pro pacientky velkou psychickou zátěží a míra pacientek s neplodností může být srovnávána se stresem onkologicky nemocných či žen léčících se srdečním onemocněním (Mustafa et al., 2019).

Neplodnost je rozšířená v generaci, která žije v dnešní uspěchané době a ženy se neustále dopředu a snaží se mít život pod kontrolou. Reprodukční pud ustupuje před sebezáchovou v případě že žena je permanentně v modu ostražitosti a její psychika není zcela vyrovnaná (Máslová, 2022).

4.2.4 Cvičení a diety

U příliš hubených žen (ať už je důvod hubenosti jakýkoliv – diety, extrémní cvičení, mentální anorexie, genetika) dochází k neplodnosti z důvodu, že přestávají menstruuovat a ztrácí schopnost ovulace (Máslová, 2022). Právě ovulace a menstruace vyžadují pro správný chod hormon estrogen, jehož tvorba se snižuje s nedostatkem tělesného tuku (Doherty a Clark, 2006).

Na druhou stranu je potřeba říct, že i ženy s obezitou se střetávají s poruchami menstruačního cyklu a tím pádem trpí neplodností (Máslová, 2022). Obezita má vliv nejen na přirozené početí, ale i na umělé oplodnění, a tak tedy pokud žena plánuje otěhotnět, lékaři

doporučují cca půl roku před plánovaným početím návštěvu nutričního terapeuta (Švabíková, 2023).

4.2.5 Hormonální antikoncepce a léky

Hormonální antikoncepce (HA) se stala fenoménem díky tomu, že ženy mají díky ní svou fertilitu „pod kontrolou“. Více než polovina žen v plodném věku začala užívat HA a je tedy normální, že většina žen byla dočasně infertilní. „Zázračná pilulka“ nepůsobí na tělo jen z chemického hlediska, ale může ovlivnit i psychiku uživatelky a tím způsobit neplodnost i po vysazení antikoncepce (Máslová, 2020).

I přes to, že antikoncepce obecně může způsobit neplodnost i po vysazení, často se setkáváme s tím, že po cílené neplodnosti je návrat k plodnosti rychlý. Jak perorální HA tak i nitroděložní tělísko a podkožní implantát jsou vhodné pro ženy, které touží otěhotnět v příštím roce, tedy chtějí rychlý návrat plodnosti. Medroxyprogesteron acetát naopak návrat k plodnosti zpomaluje a proto není doporučován pacientkám jež doufají v početí během krátké doby (Woodhams a Gilliam, 2019).

4.3 Příčiny neplodnosti u žen

4.3.1 Věk

Ženy při narození mají zásobu několika milionů vajíček umístěných ve vaječnicích, ovšem s věkem toto množství rychle klesá a už dokonce v období puberty spadne počet na pouhých 300 000. Právě proto je věk nejdůležitějším faktorem při snaze počít. Stárnutí ovlivňuje nejen pouze počet vajíček, ale hlavně i jejich kvalitu a u starších žen vede zhoršená kvalita vajíček k vyšším počtům samovolných potratů (Doherty a Clark, 2006). Pravděpodobnost otěhotnění při nechráněném styku u ženy ve věku 25 let činí 25 %, avšak postupně klesá mezi 32. a 34. rokem života (Sharma, Khinchi a Sharma, 2010).

4.3.2 Endometrióza

Bolestivé onemocnění žen v reprodukčním, projevující se bolestivou menstruací či bolestí při pohlavním styku. I takto se dá popsat stav zvaný endometrióza (obrázek 3) (Aderito, 2019). Z lékařského hlediska se bavíme o patologickém stavu, kdy sliznice děložní dutiny, včetně žláz a stromatu, se vyskytuje mimo dutinu (Roztočil et al., 2011). Endometriální částice sliznice se mohou vyskytovat např. na vejcovodech, vaječnicích, ovšem i kdekoliv na ostatních orgánech (Doherty a Clark, 2006). Studie říkají, že větší pravděpodobnost genetických abnormalit mají vajíčka žen s endometriózou (Sharma, Khinchi a Sharma, 2010).

Pokud mluvíme o genitální endometrióze, mluvíme o stavu, kdy je endometrióza lokalizovaná na pohlavních orgánech. Tento typ lze ještě rozdělit na vnitřní (když se nachází ve stěně dělohy), nebo na vnější (ložiska umístěna na dalších orgánech jako jsou vejcovody, vaječníky, závěsný děložní aparát a vulva) (Roztočil et al., 2011).

Může ale nastat situace, kdy se částice nacházejí mimo genitální soustavu (na střevě, močovém měchýři, na plicích, mozku i štítné žláze), v tomto případě se jedná o extragenitální endometriózu (Roztočil et al., 2011).

V dnešní době se nejčastěji používá klasifikace podle Americké společnosti pro fertilitu. Podle nálezu po laparoskopii je endometrióza dělena do 4 kategorií – stadium I (minimální poškození), stadium II (lehké), stadium III (střední), stadium IV (těžké). Hodnotí se rozlišení a barva ložisek společně s rozsahem adhezí (Roztočil et al., 2011).

I přes to, že není žádný účinný postup proti výskytu tohoto onemocnění, bylo popsáno, že u žen cvičících aerobik od brzkého věku se frekvence výskytu snížila. Jinou možností může být užívání hormonální antikoncepce (HA), ale žádný jasný průkaz o prevenci onemocnění tímto způsobem není. Dále se předpokládá, že rozvoji endometriózy brání hypoestrogenní a hyperestrogenní stav v těhotenství (Roztočil et al. 2011).



Obrázek 3: Endometrióza, Zdroj: (<https://motherclub.cz/endometrioza-po-porodu-kdy-vznika-a-jak-s-ni-bojovat/?galerie&obrazek=4160>)

4.3.3 Choroby děložního čípku

Abnormality tvaru děložního čípku nebo změna hleny kanálu děložního čípku může pohyb spermií z pochvy do dělohy ztížit. U některých žen se totiž v hleny mohou vyskytovat protilátky vznikající při obraně proti cizím látkám, v tomto případě proti spermiím. Dále můžou na cervikální hlen působit léky na ovlivnění ovulace, které hlen zahustí a tím ho učiní neprůchodným spermiím (Doherty a Clark, 2006).

4.3.4 Expozice DES

Faktorem zvyšujícím riziko neplodnosti je i situace, kdy byla žena během svého embryonálního vývoje v děloze matky vystavena látce diethylstilbestrol (DES). DES byl ženám podáván v 60. letech 20. století k prevenci spontánního potratu. Osoby, které byly vystaveny této látce, mohou vykazovat abnormality v oblasti svých reprodukčních orgánů, přičemž nejčastěji se jedná o malou dělohu, dělohu ve tvaru T nebo abnormality v oblasti kanálu čípku a jeho ústí (Doherty a Clark, 2006).

4.3.5 Děložní příčina

Vrozené anomálie dělohy a přítomnost myomů a polypů v jejím blízkém okolí mohou ovlivnit proces uhnízdění zygoty a vést k potenciální neplodnosti (Anwar a Anwar, 2016). Polypy jsou malé útvary, které se vyvíjejí uvnitř děložní dutiny a mohou narušovat proces uhnízdění oplozeného vajíčka, což může vést k problémům s fertilitou. Naopak myomy jsou svalové nádory kdekoli na děložní stěně. Po zohlednění jejich velikosti a umístění se dají operativně odstranit a tím zvýšit šanci na početí (GynPrenatal.cz).

4.3.6 Porucha hormonálních funkcí

Ovulace a uvolnění vajíčka jsou regulovány dynamickými změnami hladin pěti klíčových hormonů, které postupně stoupají a klesají během menstruačního cyklu. Neschopnost udržet rovnováhu v hladinách kteréhokoliv z těchto hormonů může vyvolat poruchu ovulace nebo dokonce zamezit jejímu proběhnutí (Doherty a Clark, 2006).

Ženy trpící hormonální nerovnováhou mohou mít nedostatečný počet folikulů potřebných pro správný vývoj vajíčka (Sudha a Reddy, 2013). Hormonální poruchy mohou být vyjádřeny různými symptomy, včetně nepravidelných menstruačních cyklů, nadměrného nebo naopak velmi slabého krvácení, bolestí v pánevní oblasti a bříše, absencí menstruace nebo naopak příliš dlouhé menstruace a významným úbytkem nebo přírůstkem hmotnosti (Deyhoul, Mohamaddoost a Hosseini, 2017).

FSH neboli folikuly stimulující hormon je produkován adenohipofýzou a stojí za růstem folikulů na vaječniku. Folikuly začínají produkovat estrogeny, které mimo jiné způsobují spuštění ovulačního procesu. Růst koncentrace estrogenů vede zpětnou vazbou k postupnému snižování hladiny FSH (Fellnerová a Bezdíček, 2021).

LH jinak taky luteinizační hormon je stejně jako FSH produkován adenohipofýzou. Hormon LH způsobuje zrání oocytů ve folikulu, ovulaci a formaci žlutého tělíska. Po ovulaci se v místě prasklého Graafova folikulu, ze kterého se uvolnil oocyt, vytvoří žluté tělísko, které

produkuje hormon progesteron. Tento hormon připravuje sliznici dělohy (endometrium) na přijetí embrya (Fellnerová a Bezdíček, 2021).

Většinu živočichů reprodukčně řídí vnější stimulační podněty, které vyvolávají uvolnění gonadotropin-releasing hormonu (GnRH), který vzniká v hypotalamu a zodpovídá za sekreci FSH a LH hormonů do krevního oběhu (Fellnerová a Bezdíček, 2021).

Jeden z nejhlavnějších ženských pohlavních hormonů je estrogen. Ten hraje klíčovou roli při udržování funkce celého reprodukčního systému u žen. Tento hormon se produkuje vaječníky a ve žlutém tělisku. Jeho hladina začíná stoupat v průběhu puberty a s postupujícím věkem dochází ke snižování produkce estrogenů (Halusková a Votava, 2019).

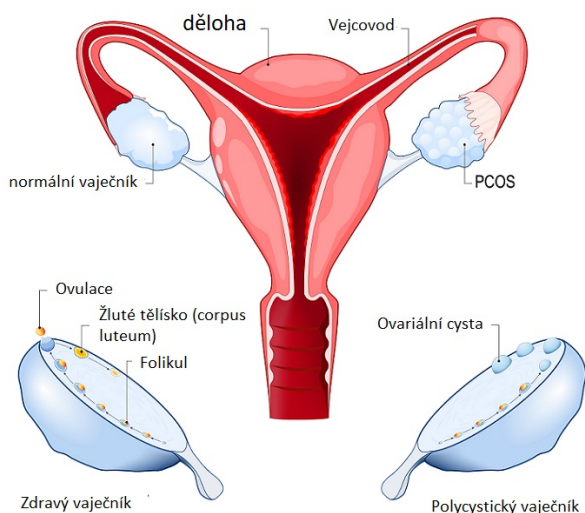
Progesteron je hormon, který se začíná produkovat až po ovulaci ve vytvořeném žlutém tělisku. Jeho úlohou je připravit endometrium na případné přijetí embrya a negativní zpětnou vazbou ovlivňovat snížení produkce GnRH a dalších hormonů. Progesteron brání dalšímu nástupu menstruačního cyklu (Fellnerová a Bezdíček, 2021).

4.3.7 Syndrom polycystických vaječnicků (PCOS)

Onemocnění polycystických ovarii (PCOS) (obrázek 4) může způsobit potíže s plodností kvůli zvýšenému množství testosteronu a LH a snížení schopnosti svalových, tukových a jaterních buněk vychytávat glukózu. To vede k nadprodukcí inzulínu ze slinivky břišní. Nízké hladiny FSH také ovlivňují tvorbu vajíček z ovariálních folikulů a mohou způsobit vznik ovariálních cyst naplněných tekutinou. Tyto cysty nakonec mohou pokrýt celé vaječníky a ovlivňovat možnost početí (Anwar a Anwar, 2016).

Mezi příznaky PCOS patří nárůst hmotnosti, akné, nepravidelná nebo úplně chybějící menstruace, neplodnost a problémy s ovulací. Diagnostika PCOS může být provedena pomocí řady krevních testů. Bohužel méně než 25% žen trpících tímto onemocněním si může být vědomo svých potíží. Často je onemocnění diagnostikováno až v momentě, kdy žena začne mít problémy s otěhotněním a vyhledá odbornou pomoc (Sharma, Khinchi a Sharma, 2010).

Syndrom polycystických vaječnicků nelze zcela vyléčit, ale moderní medicína dokáže účinně řešit jednotlivé symptomy onemocnění (Canadian Medical, 2020). Cílem je redukovat příznaky, které pacientku nejvíce obtěžují, a prevence přidružených onemocnění, jako je například *diabetes mellitus*. Před rozhodnutím o vhodné léčbě však lékař musí zohlednit, zda pacientka projevuje zájem o těhotenství nebo nikoli (Národní zdravotnický informační portál, 2024).



Obrázek 4: Polycystický vaječník, Zdroj: (<https://www.rehabilitace.info/zdravotni/syndrom-polycystickyh-vajecniku-ovarii-neboli-pcos-priznaky-priciny-a-lecba/>)

4.3.8 Ztluštění vejcovodů a pánevní srůsty

Ztluštění stěny vejcovodů často souvisí s předchozím zánětem v pánevní oblasti. Tento stav může být i výsledkem nezjištěné infekce, která může vzniknout například po umělém přerušení těhotenství nebo jako následek chlamydiové infekce bez příznaků (Eurofertil.cz). Ženy s poškozenými vejcovody mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, kdy se vajíčko zadrží ve vejcovodu a může dojít k jeho poškození. Bez adekvátní léčby, často operativní, může mimoděložní těhotenství způsobit vážné komplikace, jako je nitrobršíšní krvácení, šok nebo dokonce úmrtí (Doherty a Clark, 2006).

Pánevní srůsty představují tkáňové pruhy, které se vytvářejí mezi pánevními a břišními strukturami a mohou zamezovat volnému pohybu vejcovodu, což brání normálnímu procesu zachycení uvolněného vajíčka z vaječníku. Tyto srůsty mohou být způsobeny zánětem až prasknutím slepého střeva, předchozími břišními operacemi, endometriózou nebo infekcemi v pánevní oblasti (Doherty a Clark, 2006). I přes pokročilé endoskopické techniky, jako je laparoskopie, zůstává většina pánevních srůstů obtížně léčitelná chirurgicky, a opakované operace mohou způsobit vznik nových srůstů. Proto je častým přístupem při léčbě neplodnosti s obtížnou průchodností vejcovodů nebo jejich uzávěrem použití asistované reprodukce, především metody mimotělního umělého oplodnění (IVF) (Eurofertil.cz).

4.3.9 Předčasné ovariální selhání (POF)

Funkce vaječníků může u některých žen skončit dříve, než je běžné. Předčasné ovariální selhání nastává, když vaječníky ztratí svou funkci před dosažením 40. roku věku ženy. To může

vést k pravidelnému nebo nepravidelnému menstruačnímu cyklu, nebo k úplnému zastavení menstruace. Příznaky menopauzy mohou nastat náhle nebo postupně (Doherty a Clark, 2006).

Počet případů předčasného selhání vaječnicků neustále roste. V současné době postihuje přibližně 1 % žen před dosažením 40 let věku, 0,1 % žen před dosažením 30 let věku a 0,01 % žen ve věkové skupině do 20 let. Rozšíření předčasného selhání vaječnicků se také liší podle etnického původu. U žen ve věku kolem 40 let je zaznamenáno přibližně 1,4 % případů u Afroameričanek a Hispánek, 1 % u bělošek, 0,5 % u Číňanek a 0,4 % u Japonek (Neumanová a Mullerová, 2018).

Příčiny předčasného ovariálního selhání se také liší podle období v životě ženy, kdy nastane. Projevy POF před menarche jsou převážně důsledkem chromozomálních abnormalit nebo iatrogenních faktorů, jako je například aplikace protinádorové léčby nebo chirurgické zákroky v malé pánvi. Krátce po menarche je POF často spojeno zejména s gonádovou dysgenézou. Ve vyšším věku se autoimunitní poruchy podílejí nejčastěji na vzniku POF (Kolařík, Halaška a Feyereisl, 2011).

U žen s předčasným ovariálním selháním jsou vajíčka obvykle nízké kvality, pokud vůbec dochází k jejich uvolnění. Otěhotnění u ženy s tímto stavem pomocí vlastních vajíček může mít vyšší riziko potratu z důvodu genetických změn v těchto vajíčkách. Tento stav bohužel není léčitelný (Doherty a Clark, 2006).

5 ZVÍŘECÍ MODELY V SOUVISLOSTI S NEPLODNOSTÍ

Využívání zvířecích modelů představuje klíčovou experimentální metodu a nástroj v současném biomedicínském výzkumu. Tato praxe výrazně přispívá nejen k efektivnějšímu a pohodlnějšímu pochopení vývojových mechanismů lidských onemocnění (Cui et al., 2023), ale i k samotnému rozvoji léčby (Abedal-Majed a Cupp, 2019).

V současném výzkumu gynekologických onemocnění zohledňuje řada zvířecích modelů úspěšně simulované lidské onemocnění. Tento výzkum je rozdělen do dvou hlavních oblastí. První se zaměřuje na mechanismus vzniku onemocnění, kde vědci zkoumají možné příčiny onemocnění prostřednictvím expresí proteinů spojených s konkrétními signálními cestami. Druhá oblast se týká terapeutických postupů, kde se pomocí modelů spontánních onemocnění nebo uměle indukovaných modelů hodnotí účinnost léčiv a zkoumají se otázky týkající se bezpečnosti léčiv, což je klíčovým krokem v preklinickém výzkumu léčiv (Cui et al., 2023).

Během mnoha desetiletí vědci používali hlodavce jako model pro studium lidských onemocnění a pochopení fyziologie člověka (Abedal-Majed a Cupp, 2019). Avšak u gynekologických onemocnění bylo zjištěno několik nedostatků v jejich využití (Cui et al., 2023).

Hlodavci jsou polyovulační, zatímco ženy jsou monoovulační. Navíc nástup folikulogeneze u hlodavců a žen se liší. Reprodukční cyklus hlodavců je mimořádně krátký (přibližně 4 dny) ve srovnání s cyklem žen, který trvá přibližně 28 dní. Další rozdíl spočívá v délce těhotenství, kde hlodavci mají těhotenství trvající asi 21 dní, zatímco u žen je délka těhotenství kolem 9 měsíců. Získání dostatečného množství vzorků krve od hlodavců pro dynamické sledování endokrinních, metabolických nebo steroidních hormonů pro srovnání s ženami je velmi obtížné (Abedal-Majed a Cupp, 2019).

V oblasti gynekologie se stále častěji využívají velká zvířata namísto hlodavců. To je především kvůli tomu, že velká zvířata mají reprodukční orgány s anatomickými a fyziologickými charakteristikami, které jsou podobnější těm u lidí než u hlodavců. Jsou také vhodnější pro dlouhodobé studie gynekologických onemocnění. Výsledky získané pomocí velkých zvířat jako modelů pro lidské gynekologické studie jsou tedy přesnější a blíže odpovídají lidské situaci. Menší zvířata mají obvykle kratší životnost a sběr krve pro analýzy z těchto malých zvířat je obtížný, což brání v dlouhodobém sledování hladiny hormonů (Cui et al., 2023).

Ovčí model poskytuje užitečný nástroj pro zkoumání základních mechanismů a vývoje preventivních a léčebných strategií, které pravděpodobně budou mít translační hodnotu pro člověka. Díky základní anatomii, fyziologii a velikosti ovcí je možné provádět fyziologické monitorování a odběry vzorků během těhotenství pro sledování vitálních parametrů bez rizika ztráty těhotenství či způsobení nepřiměřeného stresu. Těhotné ovce jsou tak klíčovým modelem pro studium prenatálního programování událostí vedoucích k porodu (Abedal-Majed a Cupp, 2019).

Opice se často využívají k výzkumu lidských onemocnění, jelikož sdílí vysokou genetickou podobnost s lidmi, dosahující 90 až 93 %. Tyto zvířata mají podobné biologické procesy a jsou vynikajícími modely pro lepší pochopení reprodukčních poruch a nemocí. Navíc mají opice podobnou délku těhotenství a procházejí skutečným menstruačním cyklem, nikoli pouze estrálním, přičemž folikulogeneze u opic je podobná té u lidí (Abedal-Majed a Cupp, 2019).

Hovězí model se osvědčuje při zkoumání reprodukčních poruch u žen. Sekrece hormonů během reprodukčního (estrálního) cyklu u skotu je výrazně podobná menstruačnímu cyklu u žen. Oba druhy procházejí více folikulárními vlnami, které vedou k ovulaci jediného folikulu vaječnicků. Délka ovariální luteální fáze a délka těhotenství jsou také podobné u skotu a lidí. Využití krav jako modelu je cenné především díky dostupnosti dostatečného množství tkání a čistých buněčných populací pro výzkum, což je často problematické získat u lidí. Skot se tak stává cenným nástrojem pro studium endokrinních a lokálních mechanismů ovlivňujících fáze folikulárního vývoje vaječnicků u monoovulačních druhů. Výsledky experimentů provedených na kravách mohou přinést důležité poznatky přímo aplikovatelné na poruchy vaječnicků u žen (Abedal-Majed a Cupp, 2019).

5.1 Modely pro pochopení PCOS

Studie na zvířecích modelech, které reprodukuje podobné charakteristiky jako PCOS u lidí, mohou přispět k lepšímu pochopení mechanismů, které stojí za vznikem a vývojem PCOS u žen (Abedal-Majed a Cupp, 2019). Několik zvířecích modelů bylo vytvořeno s důrazem na hyperandrogenismus a je využíváno k vyvolání PCOS buď během prenatálního nebo postnatálního vývoje (Corrie, Gulati, Singh et al., 2021). Zvýšené hladiny cirkulujících androgenů, jako je testosteron, androstendion nebo dehydroepiandrosteron, označované jako hyperandrogenismus, mohou vyvolat řadu klinických příznaků, jako je nadměrný růst ochlupení v mužském vzoru a vznik akné (Oakley et al., 2011).

5.1.1 Modely vyvolané androgeny

Několik výzkumných laboratoří naznačuje, že nadbytek androgenů hraje klíčovou roli u žen s diagnózou PCOS a je způsoben abnormální funkcí buněk theca¹, což vede k odchylkám ve vývoji folikulů vaječníků (Abedal-Majed a Cupp, 2019). Mezi často využívané androgeny ve zvířecích modelech PCOS patří testosteron, dehydroepiandrosteron (DHEA) a dihydrotestosteron (DHT). Je obecně přijímáno, že expozice nadměrného množství androgenů v raných fázích života může být spojena s PCOS v dospělosti. Přítomnost hyperandrogenního prostředí může narušit normální reprodukční fyziologii jak v děloze, tak během postnatálního vývoje (Corrie, Gulati, Singh et al., 2021).

Vzhledem k podobnosti fyziologie a regulace hormonů u ovcí a opic s lidským organismem, několik studií využívá tato zvířata k modelování lidského PCOS a k prozkoumání jeho možné patogeneze v nedávné době (Cui et al., 2023). Studie zaměřené na prenatální vystavení androgenům u ovcí a opic odhalují různé metabolické a reprodukční anomálie. Pro vyvolání syndromu u opic je nutná denní subkutánní injekce 15 mg testosteron-propionátu po dobu 40 až 80 dnů březosti. U ovcí pak vedla injekce 100 mg testosteron-propionátu dvakrát týdně po dobu 60 dnů mezi 30. a 90. dnem 147 denní březosti k abnormalitám vaječníků. V obou modelech lze reflektovat příznaky pozorované u žen s PCOS (Oakley, Lin, Bridges a Ko, 2011). Studie zaměřené na prenatální expozici nehumánních primátů androgenům vedly k identifikaci nejvhodnějšího zvířecího modelu pro PCOS, který reprodukuje jak metabolické, tak reprodukční charakteristiky tohoto syndromu (Paixao et al., 2017).

5.1.2 Modely vyvolané estrogeny

K indukci PCOS u zvířat byly využity estrogeny a léky s estrogenními účinky, neboť mají schopnost vyvolat kontinuální estrus² a vytvoření cystických folikulů s morfologickými charakteristikami podobnými těm, které byly pozorovány u žen (Paixao et al., 2017). Estrogen, ženský pohlavní hormon, je syntetizován v buňkách vaječníků. U žen s PCOS se setkáváme s typicky vyššími hladinami estrogenu v séru. Estradiol valerát (EV) a estradiol benzoát (EB) jsou používány k indukci PCOS ve zvířecích modelech (Corrie, Gulati, Singh et al., 2021).

V publikaci Oakley et al. (2011) popisují model, který využívá novorozence ve věku 5-7 dní, kde podávání estradiolu (20 µg /den) narušuje zrání thymu. Tímto způsobem se zvyšuje vaskulární permeabilita v brzlíku, což umožňuje autoreaktivním T-buňkám uniknout do oběhu. Následným účinkem těchto T-buněk je poškození tkání po celém těle, včetně vaječníků. Hlavní

¹ Buňky theca = buňky stromatu tvořící ochranný obal zralého folikulu vaječniku vně bazální membrány

² Estrus = říje

nedostatky tohoto modelu spočívají v absenci hyperandrogenismu a v tom, že ztráta funkce regulačních T-buněk by ovlivnila nejen vaječník, ale i mnoho dalších tkání, což by vedlo k patologickým stavům nepřímo spojeným s PCOS.

V následující studii bylo pozorováno, že po injekci 2-4 mg estradiolu valerátu (EV) na konci 20. dnu byly všechny krysy v konstantním esteru, a vaječníky vykazovaly velké cysty podobné folikulům s těžkou atrézií. Po podání EV se snížila hladina LH a naopak hladina testosteronu a estradiolu se zvýšila. Tělesná hmotnost zůstala srovnatelná s kontrolní skupinou a došlo k poklesu hladin FSH, progesteronu a hormonu žlutého tělíska. Nicméně tento model se neprokázal jako vhodný pro simulaci PCOS, neboť hladiny sexuálních steroidních hormonů a gonadotropinů se lišily v závislosti na dávce podávaného EV (Corrie et al., 2021).

5.1.3 Modely indukované inhibítorem aromatázy

Nesteroidním inhibítorem aromatázy je letrozol (Oakley, Lin, Bridges a Ko, 2011), který lze podávat perorálně či subkutánně (Corrie, Gulati, Singh et al., 2021). Inhibice aromatázy brání přeměně androgenů na estrogény, což dává tomuto modelu podobné vlastnosti jako prepubertální terapie androgeny. Mladé krysy (přibližně 21 dní staré) jsou léčeny 400 µg/den letrozolu po dobu 7-35 dní. Stejně jako při prepubertální androgenní terapii i tento model závisí na umělé hyperandrogenémii a nepřispívá k identifikaci abnormalit před vznikem hyperandrogenémie (Oakley, Lin, Bridges a Ko, 2011).

Krysy léčené letrozolem projevily nestandardní estrální cykly, zvětšené vaječníky, zvýšené hladiny testosteronu, přibývání na váze a zvětšené tukové buňky. Model pravděpodobně reprodukuje klíčové rysy PCOS spíše zhoršením účinku estrogenu než hyperandrogenismem. Nicméně je zapotřebí dalších studií k vyhodnocení metabolických charakteristik tohoto modelu (Corrie, Gulati, Singh et al., 2021).

5.2 Modely pro pochopení endometriózy

Patogenetické mechanismy vedoucí k rozvoji a udržování endometriózy zůstávají stále nedostatečně prozkoumané (Grümmer, 2006). Náš nedostatečný vhled do patofyziologie endometriózy je částečně způsoben tím, že u žen je onemocnění zřídka diagnostikováno v raných fázích (Tirado-González, Barrientos et al., 2010).

V roce 1927 představil Sampson nejrozšířenější teorii, podle které endometrióza vzniká v důsledku retrográdní menstruace, což zahrnuje tok menstruačních nečistot z dělohy do pánve podél vejcovodů. Tato teorie ale stále zanechává mnoho otázek bez odpovědí, jako je například otázka vzniku endometriózy mimo peritoneální dutinu, mechanismus vzniku onemocnění u žen

bez dělohy a důvody, proč se endometrióza objevuje i u mužů, byť v extrémně vzácných případech (Story a Kenedy, 2004).

S ohledem na to, že endometrióza spontánně postihuje pouze lidi a některé primáty, byly vyvinuty zvířecí modely, které umožňují indukci endometriózy. Tyto experimentální modely, jako je autotransplantace děložních fragmentů do peritoneální dutiny hlodavců a nehumánních primátů nebo heterotransplantace lidské endometriální nebo endometriotické tkáně imunodeficientním myším, jsou cenné pro studium patologických mechanismů, které stojí za vývojem této choroby (Grümmer, 2006).

5.2.1 Myší modely

Estrální zvířata, na rozdíl od lidí a subhumánních primátů, se nezbavují endometriální tkáně, což brání spontánnímu rozvoji endometriózy u těchto druhů (Grümmer, 2006), a proto musí být endometriotické léze v myších modelech indukovány chirurgicky nebo peritoneální injekcí endometriální tkáně (Tirado-González, Barrientos et al., 2010). Modely tak dělíme na homologní a heterologní. Homologní modely zahrnují chirurgickou transplantaci endometria od identických nebo geneticky podobných zvířat do imunokompetentních jedinců, zatímco heterologní modely zahrnují přenos fragmentů lidského endometria buď intraperitoneálně nebo subkutánně na imunodeficientní myši (Grümmer, 2006).

Autotransplantace děložní tkáně do ektopických míst byla aplikována nejen u myší a potkanů, ale také u králíků a křečků. Nicméně, dále se vyvíjely a zdokonalovaly především modely potkanů a myší. Dárcovským zvířatům jsou odebrány dělohy, které jsou následně rozřezány na menší kousky a opětovně zavedeny do peritoneální dutiny, obvykle pomocí sešití (Story a Kenedy, 2004). U potkanů dochází k vyvinutí děložní tkáně do tekutinou naplněných, vejcovitých cystických struktur, které se skládají z myometriální a endometriální tkáně. Tyto cysty rostou, ale jejich velikost se stabilizuje přibližně po 2 měsících a zůstávají životaschopné po dobu alespoň 10 měsíců. Myší ektopické děložní fragmenty vykazují histologické charakteristiky lidské endometriózy, zahrnující tvorbu mnohočetných, silně prokrvených lézí obsahujících endometriální žlázy, stroma a cysty. Tyto charakteristiky jsou pozorovatelné nezávisle na peritoneální lokalizaci fragmentů v břiše (Grümmer, 2006). V homologních modelech jsou jak dárci, tak příjemci podrobeni ovariektomii a jsou léčeni exogenním estrogenem, aby se minimalizovaly variace v estrálním cyklu. Exogenní estrogenová terapie podporuje další růst a množení endometriálních buněk u dárcovských myší, což usnadňuje získání vhodné endometriální tkáně pro následnou indukci endometriózy (Tirado-González, Barrientos et al., 2010).

Heterologní myší modely endometriózy využívají xenotransplantaci lidské endometriální tkáň do imunodeficientních myší pomocí injekce do peritoneální dutiny, minilaparotomie nebo subkutánního podání. Lidskou endometriální tkáň lze získat z menstruačního výtoku prostřednictvím biopsie odebrané v libovolném bodě menstruačního cyklu, a dokonce i z endometriomů vaječníků (Tirado-González et al., 2010). Tyto fragmenty jsou implantovány a vytvářejí léze, které mají podobné vlastnosti jako endometriotické léze nalezené u pacientek, ať už jde o jejich makroskopický nebo histologický vzhled. Zdá se, že fáze menstruačního cyklu v době odběru lidské tkáň nemá vliv na rozvoj těchto ektopických lézí. Vzhledem k tomu, že v heterologním modelu myší je používána lidská tkáň, musí být zachován a udržován v intaktním stavu a v dobré konzervaci. Většina studií prováděných s kultivací lidského endometria omezuje dobu na maximálně 4 týdny (Grümmer, 2006).

5.2.2 Opičí modely

Endometrióza u primátů se vyvíjí spontánně. Tkáň má morfologické vlastnosti podobné lidskému endometriu a často se nachází na podobných místech (Story a Kenedy, 2004). Většina studií se zaměřovala na makaky a paviány, i když spontánní endometrióza byla zaznamenána u 11 druhů nehumánních primátů (Grümmer, 2006).

Spontánní endometrióza u primátů, s výjimkou člověka, je možná nejpřirozenějším modelem pro studium patofyziologie této choroby. Avšak kvůli jejímu vzácnému výskytu a pomalému vývoji bylo nutné vyvinout několik metod, které by umožnily umělé vyvolání lézí u těchto zvířat (Tirado-González, Barrientos et al., 2010).

V prvních studiích, kdy se snažili vytvořit model retrográdní menstruace, bylo u makaků provedeno přemístění děložního čípku, což vedlo k odchýlení menstruačního toku do břicha (Grümmer, 2006). Po 10 měsících byla endometriální tkáň detekována u poloviny opic, avšak byly pozorovány i masivní adheze (Story a Kenedy, 2004). V dalším pokusu o zvýšení retrográdní menstruace u paviána bylo provedeno uzavření děložního čípku třemi různými metodami: zavedením silikonového implantátu do cervikálního kanálu, elektrokoagulací následovanou šitím děložního čípku a ligací supracervikálně. Během laparotomie prováděná supracervikální ligace byla jedinou metodou, která účinně potlačila normální antegrádní menstruaci, což vedlo k zvětšení objemu retrográdní menstruace. Endometrióza se vyvinula do 3 měsíců od provedení zákroku (Story a Kenedy, 2004).

Kromě experimentu s retrográdní menstruací byl proveden pokus na paviánech, kde byla endometrióza indukovaná intraperitoneální injekcí endometriální tkáň. Tento pokus prokázal, že endometrióza se vyvíjela obdobně jako endometrióza pozorovaná u spontánního

onemocnění. Zároveň bylo zjištěno, že ektopické léze byly indukovány účinněji inokulací³ menstruačního endometria ve srovnání s endometriem v luteální fázi (Grümmer, 2006). V tomto experimentu bylo endometrium získáno transcervikální biopsií a tkáň byla následně rozemleta a aplikována injekcí. Všechna zvířata prodělala laparoskopii, během které jim byly podány injekce luteálního či menstruačního endometria (Story a Kenedy, 2004).

5.3 Modely pro pochopení POF

Příčiny předčasného ovariálního selhání (POF) jsou složité a spojené s genetikou, autoimunitními onemocněními, léky, chirurgickými intervencemi a psychologickými vlivy. V současné době mohou být zvířecí modely POF široce rozděleny podle jejich etiologie. Mezi ně patří modely vyvolané autoimunitními mechanismy, duševním stresem či chemoterapií (Dai et al., 2023). Předčasné selhání vaječnicků zůstává klinicky ireverzibilní a je třeba co nejdříve hledat pokročilé léčebné strategie (Armeni et al., 2021).

5.3.1 Autoimunitní zvířecí modely

Poslední výzkumy naznačují, že ženy ve fertilním věku s autoimunitními onemocněními mají zvýšené riziko vzniku POF. Imunitní faktory představují až 30 % případů předčasného ovariálního selhání (Dai, Wang et al., 2023).

Klasickou metodou modelování POF ke studiu patogeneze a patologických změn je zavedení glykoproteinu ZP3 u myši (Dai, Wang et al., 2023). Ovaritida aktivací T buněk může být způsobena imunizací myši pomocí ZP3 a produkce IgG protilátek proti lidskému rekombinantnímu ZP3 tak může vést k destrukci folikulů. Histomorfologie vaječnicků myšičího modelu indukovaného polypeptidem je tedy podobná jako u autoimunitní ovaritidy lidského POF (Setiady, Samy a Tung, 2003).

5.3.2 Zvířecí model psychického stresu

Stresový model lze vytvořit pomocí střídavého podávání různých druhů stimulů, jako například zvuku, světla či elektřiny (Dai, Wang et al., 2023). Kombinací denního hladovění a dehydratace, nuceného plavání, rušení hlukem a elektrické stimulace tlapek po dobu 35 dnů byl vytvořen model chronického nepředvídatelného stresu (CUMS). Výsledky tohoto experimentu naznačují, že krysí model vykazuje chování podobné depresi. U samic potkanů byl vyvolán psychický stres a snížila se ovariální rezerva (Fu et al., 2018).

³ Inokulace = zavedení menšího množství mikroorganismů do lidského těla, obvykle prostřednictvím očkování, nebo v laboratoři, kde se pokusně zavádí do organismu zvířete

5.3.3 Model chemoterapeutických léků

Patofyziologický mechanismus POF spojený s chemoterapií spočívá v tom, že léky ničí DNA, což vede k indukci apoptózy normálních ovariálních folikulů a blokaci ovariální vaskularizace. Tím dochází k interferenci s funkčními a strukturními vlastnostmi oocytů (Mauri et al., 2020).

Nejlepším modelem pro zkoumání této problematiky je model POF indukovaný cisplatinou (CIS), jelikož má nízkou cenu, krátký cyklus, nízkou mortalitu a vykazuje histologické a endokrinní změny podobné klinickým selháním vaječníků (Dai et al., 2023). V experimentu, kde se zkoumal účinek cisplatiny, bylo náhodně vybráno 30 samic krys ve věku pět až šest týdnů, které byly rozděleny do tří skupin po 10 jedincích. Chemoterapeutická činidla byla podávána ve vysokých dávkách. K posouzení účinků těchto látek na primordiální folikuly byly krysám odebrány vaječníky 7 dní po aplikaci chemoterapeutických činidel. Oba vaječníky byly fixovány v 10% formalinu a vloženy do parafínu. K určení počtu primordiálních folikulů byly připraveny sériové řezy obou vaječníků barvených hematoxylinem. Závěrem experimentu bylo zjištěno, že podávání vysokých dávek CIS vede k depleci⁴ primordiálních folikulů (Yucebilgin et al., 2004).

⁴ Deplece primordiálních folikulů = proces, při němž dochází k poklesu jejich počtu v ovariálním folikulárním rezervóaru

6 LÉČBA NEPLODNOSTI

Léčba neplodnosti u lidí se často zaměřuje na obnovení reprodukční schopnosti jedince s cílem založit rodinu a splnit tak společenské a osobní očekávání. Naopak, v případě zvířat je léčba neplodnosti často zaměřena na zvýšení chovatelských úspěchů, zajištění kvalitních potomků nebo zachování genetické variability populace.

6.1 U žen

Léčba neplodnosti má široké spektrum možností zahrnující farmakoterapii i alternativní přístupy (Repromeda.cz). Nicméně rozhodující je vybrat léčebnou metodu podle příčiny. V případě mechanických překážek vedoucích k neplodnosti je vhodné zvážit chirurgický zákrok (Řežábek, 2008).

6.1.1 Metody asistované reprodukce

Metody asistované reprodukce jsou techniky pro léčbu neplodnosti manipulující s reprodukčními buňkami, což jsou vajíčka a spermie. Cílem těchto metod je nahrazení přirozeného procesu oplodnění a vývoje embrya (Lázničková, 2018).

IUI neboli intrauterinní inseminace je založena na zavedení spermií přímo do dělohy. Po odběru jsou spermie odděleny od semenné tekutiny a poté pomocí tenkého katetru zavedeny do dělohy. Tato metoda může být doprovázena hormonální stimulací vaječnicků a samotná inseminace se provádí v den předpokládané ovulace. Úspěšnost této techniky je průměrně 10 – 15 % na každý cyklus, ale s opakovanými pokusy může úspěšnost mírně stoupnout (Ženská-neplodnost.cz).

Při metodě IVF (*in vitro* fertilizace) je nejprve u ženy prováděna stimulace vaječnicků s cílem dosáhnout většího počtu zralých vajíček. Po dosažení zralosti jsou vajíčka odebrána z vaječnicků a poté laboratorně oplodněna spermii. Zygota, která vznikne úspěšným oplodněním se následně vyvíjí v embryo, které je pak pomocí tenké kanyly přeneseno do dělohy. Běžně jsou přenášena dvě či tři embrya, což zvyšuje šanci na úspěšné otěhotnění. Zbylá životaschopná embrya mohou být zamrzena a využita v dalších IVF cyklech v případě předchozího neúspěchu (NZIP.cz).

Technika ICSI je založena na aplikaci jedné spermie do zralého vajíčka. Po úspěšném oplození následuje kultivace embryí a jejich přenesení do dělohy, což je shodný postup jako u IVF. Výhodou této metody je možnost úspěšného oplození pouze jednou spermii a díky tomu mají možnost ji využít páry, kde muž trpí nedostatečně kvalitními spermii (Ženská-neplodnost.cz).

6.1.2 Alternativní léčba

Akupunktura je komponentou tradiční čínské medicíny, která pracuje s jehlami umístěnými na specifických bodech těla s cílem obnovit a udržovat zdraví. V souvislosti s reprodukcí pomáhá při transferu tím, že uvolňuje děložní hrdlo, což zvyšuje průtok krve do dělohy. Kromě toho má také významný účinek na snížení stresu, což je důležité, protože stres a emoce mohou hrát při snaze počít velkou roli (NatureCare.cz).

Ludmila Mojžíšová vyvinula vlastní metodu postupů a cvičení, které se zaměřují na řešení funkčních poruch pohybového systému. Během své práce zjistila, že tato metoda je účinná při léčbě neplodnosti, a proto se rozhodla rozšířit svůj záběr na léčbu sterility (Levitas.cz). Sestavení cviků není složité a snadno si jej ženy mohou zacvičit v pohodlí domova, na začátek je ale vhodné naučit se cviky pod dohledem fyzioterapeuta. Pro efektivitu je důležité dodržovat přesné pořadí cviků a pravidelně je opakovat (Intimfitness.cz).

6.2 U zvířat

U zvířat je léčba neplodnosti často prováděna prostřednictvím umělého oplodnění. Asistovaná reprodukce se využívá jak u hospodářských zvířat, tak u laboratorních zvířat a ohrožených druhů. Tato technologie umožňuje manipulaci s reprodukčními procesy, což má z následek zvýšení úspěšnosti chovu, zachování genetické variability a podporu udržitelného chovu ohrožených druhů (Lamb a Dilorenzo, 2014; Mochida, 2020; Comizolli, 2021).

6.2.1 Laboratorní zvířata

U laboratorních zvířat, jako jsou například myši, se často využívá technika vyvolání superovulace s cílem zvýšit počet dostupných oocytů. Tato metoda umožňuje nezávisle na přirozeném reprodukčním cyklu aplikovat hormony, které překonají endogenní vlivy a stimulují větší produkci vajíček. V důsledku toho mohou být vajíčka získaná od zvířat superovulovaných v různých fázích cyklu charakteristicky odlišná (Inyawilert et al., 2016).

6.2.2 Hospodářská zvířata

Umělá inseminace je často využívanou metodou reprodukčního řízení u hospodářských zvířat. Pro dosažení optimálních výsledků je nezbytné aplikovat sperma přímo do dělohy samice. U některých druhů, jako je skot nebo kůň, je tento postup relativně snadný díky jejich velikosti, která umožňuje snadný přístup k reprodukčnímu traktu skrze rektální papilaci. Tím je usnadněn pohyb inseminační pipety až k děložnímu čípku. Nicméně u menších zvířat není použití rektální papilace možné, což snižuje potřebu umělé inseminace (Lamb a Dilorenzo, 2014).

7 PREVALENCE NEPLODNOSTI

Po celém světě se lidé potýkají s neplodností, což představuje univerzální překážku. Příčiny a závažnost této situace se mohou lišit v závislosti na geografické poloze a sociálně-ekonomických podmínkách. Zvýšené povědomí o neplodnosti je prvním krokem k zachování plodnosti při úpravě životního stylu (Deyhoul et al., 2017).

I přes to, že odhad prevalence neplodnosti je náročný kvůli rozdílným definicím používaným v dostupných studiích a nedostatku populačních analýz (Scaravelli, 2019), mají přesné odhady výskytu a prevalence neplodnosti zásadní význam pro lékaře reprodukční medicíny, pracovníky veřejného zdraví a politiky (Stanford, 2019).

7.1 Ve světě

Neplodnost se v průběhu života týká velkého počtu lidí. Přibližně 17,5 % dospělé populace, což představuje zhruba jednoho z šesti lidí na celém světě, trpí neplodností. Podle nových odhadů se ukazují minimální rozdíly v prevalenci neplodnosti mezi regiony. Míry jsou podobné jak ve vysokopříjmových zemích (17,8 %), tak v zemích s nižšími a středními příjmy (16,5 %) (WHO, 2023).

Ve střední a jižní Africe se vyskytuje tzv. „pás neplodnosti“ (Inhorn a Birenbaum-Carmeli, 2008). Většina chudých a venkovských zemí nemá dostupnost asistované reprodukční technologie, což vede k nízké efektivitě léčby neplodnosti a neřešitelnému problému (van Balen & Gerrits, 2001). Každým rokem potřebuje seriózní lékařskou pomoc cca 10-15 % všech párů snažících se otěhotnět. V Ugandě trpí neplodností odhadem až 5 milionů lidí, což je významný problém. Průměrný počet dětí narozených v Ugandě je 51,4, což představuje pokles o 1 z 5 dětí oproti úrovni z let 2000-2001, kdy byla průměrná plodnost 6,9 dítěte na ženu. Bydliště a poloha mají různý vliv na plodnost. Ženy na venkově v průměru rodí 5,9 dětí, zatímco ženy v městských oblastech mají v průměru 4 děti (Obeagu et al., 2023).

Prevalenci neplodnosti v Evropě lze odhadovat na rozmezí 6,6 % a 16,7 %. Fertility Europe a ESHRE v roce 2013 provedli odhad, podle nějž trpělo neplodností až 25 milionů evropských občanů. Hodnocení míry neplodnosti v jednotlivých zemích je obtížné, protože ne všechny postižené páry vyhledají pomoc, což často způsobuje podhodnocení čísel. Nicméně nárůst neplodnosti, který byl v Evropě pozorován od roku 1980, je částečně důsledkem klinické neplodnosti a částečně výsledkem důležitých sociálních změn, která výrazně ovlivnily postoje žen a mužů k založení rodiny (Scaravelli, 2019).

7.2 V ČR

Každý pátý pár v Česku se potýká s problémem neplodnosti, zatímco klesá celková porodnost. Analytická zpráva Českého statistického úřadu z konce roku 2022 ukázala, že se Česko stalo jednou z předních evropských zemí v nárůstu intenzity plodnosti. Podle této analýzy plodnost vzrostla a v roce 2021 dosáhla svého vrcholu od roku 1992, a to 1,83 dítěte na matku. Naopak v minulosti Česko patřilo k zemím s nejnižší plodností, kdy ženy v roce 1999 přivedly na svět jen kolem 1,13 dítěte (Echo24.cz, 2023).

V letech 2011 až 2021 se intenzita plodnosti zvýšila u všech věkových skupin s výjimkou nejmladších (15–20 let) žen. Toto zvýšení intenzity plodnosti se projevilo ve všech krajích, avšak s různou mírou, což vedlo k částečné změně regionálního rozložení. Mezi kraje s nejnižší úrovní plodností dlouhodobě patří hlavní město Praha a v roce 2021 se k němu přidaly i Karlovarský a Liberecký kraj, u nichž došlo za posledních 11 let k nejnižšímu nárůstu plodnosti (Český statistický úřad, 2022).

8 DISKUSE

V této bakalářské práci jsme se zaměřili na komplexní pohled na příčiny neplodnosti žen prostřednictvím zvířecích modelů a zdůraznili jsme význam anatomického popisu ženské pohlavní soustavy a jejích onemocnění vedoucích k infertilitě. Práce měla za cíl poskytnout komplexní pohled na tuto problematiku a přispět k lepšímu porozumění faktorů ovlivňujících reprodukční zdraví žen.

Diskutujeme o významu anatomického popisu ženské pohlavní soustavy a jejích onemocnění v souvislosti s neplodností. Identifikace strukturálních anomálií nebo patologických stavů v reprodukčním systému žen může poskytnout důležité informace o možných příčinách neplodnosti a umožnit cílenější diagnostiku a léčbu. Pomocí zvířecích modelů jsme podrobně zkoumali tyto faktory a jejich vliv na reprodukční funkce. Je důležité zdůraznit, že zvířecí modely mají svá omezení jejich výsledky by měly být interpretovány s opatrností při aplikaci na lidskou populaci.

Budoucí výzkum by měl směřovat k dalšímu prohloubení našeho porozumění příčin neplodnosti žen a využití moderních technik a metodiky pro studium tohoto komplexního problému. Je důležité sledovat a vyhodnocovat anatomické a fyziologické změny v reprodukčním systému zvířecích modelů a porovnávat je s lidskými pacienty, aby bylo možné lépe porozumět přechodu těchto výsledků na klinickou praxi.

9 ZÁVĚR

V bakalářské práci jsme prozkoumali širokou škálu příčin neplodnosti žen a zvířecí modely, které slouží k lepšímu porozumění těmto příčinám. Neplodnost je komplexním problémem, který ovlivňuje mnoho žen po celém světě a má hluboké důsledky nejen pro jednotlivce, ale i pro společnost jako celek.

Zjistili jsme, že zvířecí modely hrají klíčovou roli při studiu a zkoumání příčin neplodnosti. Tyto modely umožňují vědcům simulovat a analyzovat různé patofyziologické mechanismy, které vedou k neplodnosti, a poskytují platformu pro testování nových léčebných přístupů a terapií.

Důkladné pochopení příčin neplodnosti je klíčové pro vývoj efektivnějších diagnostických metod a léčebných strategií, které mohou ženám s tímto problémem pomoci dosáhnout těhotenství. Zvířecí modely nám poskytují cenné nástroje i k testování nových léků, které by mohly vést k pokroku v oblasti léčby neplodnosti.

Nicméně je důležité si uvědomit, že zvířecí modely mají své limity a jejich výsledky nelze vždy přenést přímo na lidskou populaci. Je nezbytné pokračovat v inovativním výzkumu a investovat do moderních technologií, které by mohly posílit naše porozumění neplodnosti a přispět k vývoji efektivnějších terapeutických přístupů.

Celkově lze tedy říci, že spolupráce mezi vědci zabývajícími se zvířecími modely a klinickými odborníky je klíčem k úspěchu v boji proti neplodnosti. Použití zvířecích modelů v kombinaci s klinickými studiemi a epidemiologickými daty může vést k objevům, které by mohly změnit životy milionů žen trpících touto nemocí.

10 SEZNAM ZKRATEK

CIS	cisplatina
CUMS	Chronic Unpredictable Mild Stress neboli chronický nepředvídatelný mírný stres používaný v neurobiologickém výzkumu na zvířatech
DES	diethylstilbestrol
DHEA	dehydroepiandrosteron
DHT	dihydrotestosteron
EB	estradiol benzoát
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology neboli Evropská společnost pro reprodukci a embryologii
EV	estradiol valerát
FSH	folikulostimulační hormon, podílí se na dozrávání vajíčka a je tvořen hypofýzou
GnRH	gonadotropin uvolňující hormon
HA	hormonální antikoncepce
ICSI	metoda asistované reprodukce, injekční zavedení jedné spermie přímo do vajíčka
IUI	intrauterinní inseminace, metoda vstříknutí spermatu do dělohy
IVF	in vitro fertilizace, metoda asistované reprodukce, zahrnuje odběr vajíčka, jeho oplození mimo ženské tělo a jeho přenesení do dělohy
LH	luteinizační hormon, podílí se na uvolnění zralého vajíčka z folikulu
PCOS	polycystický ovarální syndrom, endokrinní porucha ovlivňující funkci vaječnicků u žen reprodukčního věku
PID	zánět pánevních orgánů, infekční onemocnění postihující ženské pohlavní orgány
POF	předčasné selhání vaječnicků
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

11 SEZNAM OBRÁZKŮ

1. Zevní ženské pohlavní orgány, Zdroj: NETTER, F. H. Netterův anatomický atlas člověka. V Brně: CPress, 2020. ISBN 9788026432128.
2. Vnitřní ženské pohlavní orgány, Zdroj: NETTER, F. H. Netterův anatomický atlas člověka. V Brně: CPress, 2020. ISBN 9788026432128.
3. Endometrióza, Zdroj: <https://motherclub.cz/endometrioza-po-porodu-kdy-vznika-a-jak-s-ni-bojovat/?galerie&obrazek=4160>
4. Polycystický vaječník, Zdroj: <https://www.rehabilitace.info/zdravotni/syndrom-polycystickych-vajecniku-ovarii-neboli-pcos-priznaky-priciny-a-lecba/>

12 SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

Knižní zdroje

1. ADERITO, N. Jak na IVF. Vydání: I. [Praha]: Redbell, 2019. ISBN 978-80-270-5269-1
2. ČIHÁK, R. Anatomie. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-4788-0.
3. DOHERTY, C. M. a CLARK, M. M. Léčba neplodnosti: podrobný rádce pro neplodné páry. Brno: Computer Press, 2006. ISBN 80-251-0771-x.
4. FELLNEROVÁ, I. a BEZDÍČEK, J. Fyziologie živočichů názorně a v souvislostech. 2., doplněné a upravené vydání. Olomouc: Vydavatelství Univerzity Palackého, 2021. ISBN 978-80-244-6075-8.
5. GRIM, M. a DRUGA, R. Základy anatomie. Praha: Galén, c2005. ISBN 80-246-0989-4.
6. HÁJEK, Z.; ČECH, E. a MARŠÁL, K. Porodnictví. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4529-9.
7. KOLAŘÍK, D.; HALAŠKA, M. a FEYEREISL, J. Repetitorium gynekologie. 2., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, 2011. Jessenius. ISBN 978-80-734-5267-4.
8. LAMB, G. C. a DILORENZO, N. Current and future reproductive technologies and world food production. New York, NY: Springer. 2014. Advances in experimental medicine and biology, v. 752. ISBN 978-1-4614-8887-3
9. LÁZNIČKOVÁ, L. Průvodce symptotermální metodou: přirozené plánování rodičovství. 2. vydání. Brno: Centrum naděje a pomoci - CENAP, 2018. ISBN 978-80-906906-1-5
10. MÁŠLOVÁ, H. Plodnost: cesta k mateřství. 2. vydání. V Brně: CPress, 2022. ISBN 978-80-264-4240-0.
11. ROZTOČIL, A. a BARTOŠ, P. Moderní gynekologie. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2832-2.
12. ŘEŽÁBEK, K. Léčba neplodnosti. 4., aktualiz. vyd. Praha: Grada, 2008. Pro rodiče. ISBN 978-80-247-2103-3
13. ULČOVÁ-GALLOVÁ, Z. Neplodnost - útok imunity: metody vyšetření, příčiny neplodnosti, důvody potráčivosti, metody léčby, nejčastější otázky. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1493-0.

Elektronické články

1. ABEDAL-MAJED, M. A. a CUPP, A. S. Livestock animals to study infertility in women. *Animal Frontiers*. 2019, 2019-07-25, 9(3), 28-33. ISSN: 2160-6056
2. ABRAO, M. S.; MUZIL, L. a MARANA, R. Anatomical causes of female infertility and their management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2013, 123: S18-S24. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.09.008
3. ANWAR, S. a ANWAR, A. Infertility: A review on causes, treatment and management. *Womens Health Gynecol*, 2016, 5: 2-5. ISSN: 2369-307X
4. ARMENI, E.; PASCHOU, S.A.; GOULIS, D. G. a LAMBRINOUDAKI, I. Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021, 35(6). ISSN: 1521-690X.
5. COMIZZOLI, P. Advances and Challenges in Understanding and Assisting Reproduction of Wild Animal Species. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*. 2021, 45(4), 318-322. ISSN: 18093000
6. CORRIE, L.; GULATI, M.; SINGH, S. K. et al. Recent updates on animal models for understanding the etiopathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Life Sciences*. 2021. ISSN: 00243205.
7. CUI, M.; LIU, Y.; MEN, X.; LI, T.; LIU, D. a DENG, Y. Large animal models in the study of gynecological diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023, 2023-1-23. ISSN: 2296-634X
8. DAI, F.; WANG, R.; DENG, Z.; YANG, D.; WANG, L.; WU, M.; HU, W. a CHENG, Y. Comparison of the different animal modeling and therapy methods of premature ovarian failure in animal model. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023, 14(1). ISSN: 1757-6512.
9. DEYHOUL, N.; MOHAMADDOOST, T. a HOSSEINI, M. Infertility-related risk factors: a systematic review. *Int J Womens Health Reprod Sci*, 2017, 5.1: 24-29. ISSN: 2330- 4456
10. FU, X. Y.; CHEN, H. H.; ZHANG, N. et al. Effects of chronic unpredictable mild stress on ovarian reserve in female rats: Feasibility analysis of a rat model of premature ovarian failure. *Molecular Medicine Reports*. 2018, 2018-05-08. ISSN: 1791-2997
11. GRÜMMER, R. Animal models in endometriosis research. *Human Reproduction Update*. 2006, roč. 12, č. 5, s. 641-649. ISSN: 1460-2369

12. INYAWILERT, W.; LIAO, Y. J. a TANG, P. T. Superovulation at a specific stage of the estrous cycle determines the reproductive performance in mice. *Reproductive Biology*. 2016, 16(4), 279-286. ISSN: 1642431X.
13. INHORN, M. C. a BIRENBAUM-CARMELLI, D. Assisted Reproductive Technologies and Culture Change. *Annual Review of Anthropology*. 2008, 2008-10-01, 37(1), 177-196. ISSN: 0084-6570
14. MAURI, D.; GAZOULI, I.; ZARKAVELIS, G. et al. Chemotherapy Associated Ovarian Failure. *Frontiers in Endocrinology*. 2020, 2020-12-8, 11. ISSN: 1664-2392.
15. MOCHIDA, K. Development of assisted reproductive technologies in small animal species for their efficient preservation and production. *Journal of Reproduction and Development*. 2020, 66(4), 299-306. ISSN: 0916-8818
16. MUSTAFA, M. et al. Male and female infertility: causes, and management. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 2019, 18.9: 27-32. ISSN: 2279-0853
17. NEUMANNOVÁ, H., MULLEROVÁ, M. (2018). Předčasné ovariální selhání. *Časopis lékařů českých*, 7/2018. ISSN: 1805–4420.
18. OAKLEY, O.; LIN, P. CH.; BRIDGES, P. a KO, CH. M. Animal Models for the Study of Polycystic Ovarian Syndrome. *Endocrinology and Metabolism*. 2011, 26(3). ISSN: 2093-596X
19. OBEAGU, E. I.; NJAR, V. E.; OBEAGU, G. U. Infertility: Prevalence and consequences. *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci*, 2023, 10.7: 43-50. ISSN: 2348-5221
20. PAIXÃO, L.; RAMOS, R. B.; LAVARDA, A.; MORSH, D. M. a SPRITZER, P. M. Animal models of hyperandrogenism and ovarian morphology changes as features of polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017, 15(1). ISSN: 1477-7827
21. SCARAVELLI G. Vue d'ensemble de la fréquence de l'infertilité en Europe : panorama d'un problème général. *Médecine de la Reproduction* 2019 ; 21 (3) : 204-208. DOI: 10.1684/mte.2019.0756
22. SETIADY, Y. Y.; SAMY E. T. a TUNG, K. S. K. Maternal Autoantibody Triggers De Novo T Cell-Mediated Neonatal Autoimmune Disease. *The Journal of Immunology*. 2003, 2003-05-01, 170(9), 4656-4664. ISSN: 0022-1767
23. SHARMA, S. et al. Female infertility: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2011, 2.1: 1. ISSN: 0975-8232

24. STANFORD, J. B. What is the true prevalence of infertility? *Fertility and Sterility*. 2013, 99(5), 1201-1202. ISSN: 00150282.
25. STORY, L. a KENNEDY, S. Animal Studies in Endometriosis: A Review. *ILAR Journal*. 2004, 2004-01-01, 45(2), 132-138. ISSN: 1084-2020
26. SUDHA, G.; REDDY, K. S. N. Causes of female infertility: a crosssectional study. *International journal of latest research in science and technology*, 2013, 2.6: 119-123. ISSN: 2278-5299.
27. TIRADO-GONZÁLEZ, I.; BARRIENTOS, G.; TARIVERDIAN, N.; ARCK, P. C.; GARCÍA, M. G.; KLAPP, B. F. a BLOIS, S. M. Endometriosis research: animal models for the study of a complex disease. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010, 86(2), 141-147. ISSN: 01650378
28. VAN BALEN, F. a GERRITS, T. Quality of infertility care in poor-resource areas and the introduction of new reproductive technologies. Online. *Human Reproduction*, 16(2), 215–219. DOI: 10.1093/humrep/16.2.215
29. WOODHAMS, E. J. a GILLIAM; M. Contraception. *Annals of Internal Medicine*. 2019, 2019-02-05, 170(3). DOI: 10.7326/aitc201902050
30. YUCEBILGIN, M. S.; TEREK, M. C.; OZSARAN, A.; AKERCAN, F.; ZEKIOGLU, O.; ISIK, E. a ERHAN, Y. Effect of chemotherapy on primordial follicular reserve of rat: An animal model of premature ovarian failure and infertility. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004, 44(1), 6-9. ISSN: 0004-8666

Webové stránky

1. CANADIAN MEDICAL. Syndrom polycystických vaječnicků: Příčina neplodnosti a chybějící menstruace. [online] 27.4.2020. Dostupné z: <https://www.canadian.cz/cs/clanky-a-novinky/syndrom-polycysticky-ch-vajecniku-pricina-neplodnosti-a-chybejici-menstruace>
2. ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. Úroveň plodnosti v Česku patřila loni k nejvyšším v EU. [online] 15.12.2022. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/uroven-plodnosti-v-cesku-patrila-loni-k-nejvyssim-v-eu>
3. eFIA, R. (2018). Nejčastější příčiny neplodnosti a jejich řešení. [online] eFIA, Etická Fitness Aliance. Dostupné z: <https://www.efia.cz/blog/nejcastejsi-priciny-neplodnosti-a-jejich-reseni>
4. ECHO24.CZ. Neplodnost trápí v Česku každý pátý pár. „Můžeme očekávat další pokles narozených“. [online] 16.2.2023. Dostupné z: <https://echo24.cz/a/HtsY8/zpravy-domov->

problemy-neplodnost-cesko-resi-kazdy-paty-par-muzeme-ocekavat-dalsi-pokles-narozene-deti

5. EUROFERTIL. Tubární faktor. [online]. Dostupné z: <https://www.eurofertil.cz/cs/tubarni-faktor>
6. GYN.CZ. [online] Dostupné z: <http://www.gyn.cz/tree.php?up=22>
7. GYNPRENATAL. Myom. [online]. Dostupné z: <https://www.gynprenatal.cz/myom>
8. GYNPRENATAL. Polyp. [online] Dostupné z: <https://www.gynprenatal.cz/polyp/>
9. HALUSKOVÁ, V. a VOTAVA J. Nízká hladina estrogenu u žen. [online] 26.9.2019. Brain Market. Dostupné z: <https://www.brainmarket.cz/nase-novinky/nizka-hladina-estrogenu-u-zen>
10. INTIMFITNESS. Cviky na pánevní dno dle L. Mojžíšové. [online] Dostupné z: <https://www.intimfitness.cz/vse-o-nakupu/cviky-na-panevni-dno-dle-l-mojzisove>
11. LEVITAS FYZIOTERAPIE. Rehabilitační léčba některých druhů funkční ženské sterility metodou Ludmily Mojžíšové. [online]. 10.2.2018. Dostupné z: <https://www.levitas.cz/2018/02/rehabilitacni-lecba-nekterych-druhu-funkcni-zenske-sterility-metodou-ludmily-mojzisove/>
12. MÁSLOVÁ, H. Užíváním hormonální antikoncepce jsme vytvořili společnost, kde je normální, že jsou ženy neplodné. [online] 19. června 2020. Dostupné z: <https://www.radiouniversum.cz/maslova-helena-2d-uzivanim-hormonalni-antikoncepce-jsme-vytvorili-spolecnost-kde-je-normalni-ze-jsou-zeny-neplodne>
13. NÁRODNÍ ZDRAVOTNICKÝ INFORMAČNÍ PORTÁL. Syndrom polycystických ovarií (PCOS). [online] 2024. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/406-syndrom-polycysticky-ovarii>
14. NÁRODNÍ ZDRAVOTNICKÝ INFORMAČNÍ PORTÁL. Umělé oplodnění. [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/3453>
15. NATURE CARE. Řešení neplodnosti. Naturecare.cz [online]. Dostupné z: http://www.naturecare.cz/cs/nase-sluzby/detail/reseni_neplodnosti
16. REPROMEDA. Repromeda.cz [online]. Dostupné z: <https://www.repromeda.cz/poskytovana-pece/alternativni-medicina/>
17. ŠVABÍKOVÁ, L. Co je to neplodnost. [online] 2023. Prague Fertility Centre. Dostupné z: <https://www.pragueivf.com/cs/blog/co-je-to-neplodnost>

18. ŠVABÍKOVÁ, L. Ženská neplodnost a její příčiny: 2. část. [online] 23.6.2023. Prague Fertility Centre. Dostupné z: <https://www.pragueivf.com/cs/blog/priciny-zenske-neplodnosti-druha-část>
19. WHO. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO. [online]. 4. dubna 2023. Dostupné z: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
20. ŽENSKÁ NEPLODNOST. Asistovaná reprodukce – metody léčby. [online]. Dostupné z: <https://www.zenska-neplodnost.cz/metody-lecby/asistovana-reprodukce>