

## Chu kỳ nội mạc tử cung và kinh nguyệt

Đỗ Thi Ngọc Mỹ, Âu Nhứt Luân

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

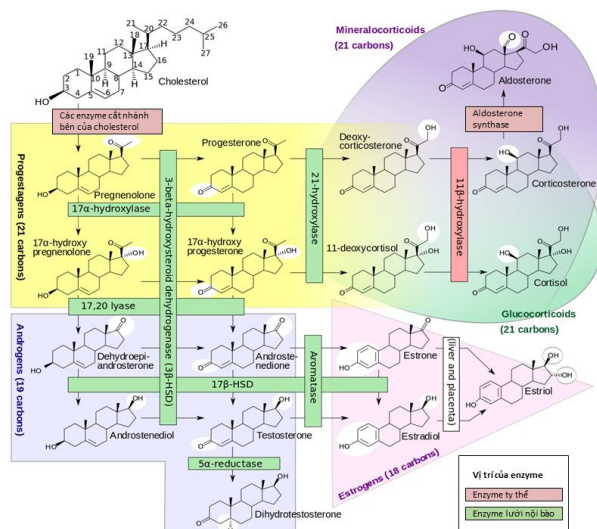
1. Phân biệt được hai cơ chế tác động khác nhau của steroid sinh dục: qua gien và không qua gien
2. Trình bày được các tác động của các steroid sinh dục trên nội mạc tử cung
3. Trình bày được các tác động của các steroid sinh dục trên chất nhầy cổ tử cung
4. Trình bày được các tác động của các steroid sinh dục trên cơ trơn tử cung và ống dẫn trứng
5. Giải thích được cơ chế của một số rối loạn kinh nguyệt thường gặp

Có 3 nhóm steroid sinh dục: progesterone (21 carbon), androgen (19 carbon), và estrogen (18 carbon).

Steroid sinh dục là thuật ngữ chung để chỉ các steroid có nguồn gốc từ các tuyến sinh dục nam và nữ.

Đặc trưng chung của các steroid sinh dục là cấu tạo khung steroid. Chúng cùng có chung nguồn gốc là cholesterol. Các nhánh bên của cholesterol được cắt bỏ, tạo pregnenolone.

Quá trình sinh tổng hợp các steroid sinh dục chính là quá trình cắt ngắn dần phân tử pregnenolone có 21 carbon để tạo ra các steroid sinh dục có số nguyên tử carbon ít dần. Các phân tử steroid nhóm progesterone có 21 carbon, các phân tử steroid nhóm androgen có 19 carbon, và các phân tử steroid nhóm estrogen có 18 carbon.



Thuật ngữ các hormones steroid bao gồm cả các steroids sinh dục, các mineralocorticoids và các glucocorticoids. Chúng có nguồn gốc chung là phân tử cholesterol. Cholesterol sẽ được cắt bỏ các chuỗi bên, để trở thành pregnenolone. Pregnenolone có 21 C, là phân tử gốc của tất cả các steroids. Pregnenolone được hydroxy hóa, giữ nguyên 21 C để trở thành progesterone, mineralocorticoids hay glucocorticoids. Pregnenolone được cắt bỏ 2 carbons để trở thành androgen có 19 C. Đến lượt androgen được cắt bỏ 1 carbon nữa để thành estrogen có 18 C.

Nguồn: wikipedia

Androgen có nguồn gốc từ các nang noãn chưa lệ thuộc gonadotropin, giữ vai trò quan trọng trong giai đoạn này.

Sau khi được chiếu mộ, các nang noãn tiền hóc và nang hóc nhỏ là các nang noãn chưa lệ thuộc gonadotropin. DHEA và androstenedione là các sản phẩm chính của các nang noãn này.

Tại các nang noãn chưa lệ thuộc gonadotropin, androgen có vai trò chuẩn bị cho nang noãn có đủ khả năng đi vào các giai đoạn phát triển sau đó<sup>1</sup>.

Estradiol là estrogen quan trọng nhất, có nguồn gốc từ tế bào hạt của noãn nang và từ hoàng thể.

Estrogen có nguồn gốc chủ yếu từ tế bào hạt của các nang noãn đã được chiêu mộ và đang phát triển, và từ tế bào hoàng thể.

Estrogen được lưu hành dưới ba dạng chính: estrone ( $E_1$ ), estradiol ( $E_2$ ) và estriol ( $E_3$ ).

Các nang noãn dùng androgen để tổng hợp estrogen. Hiện tượng này xảy ra nhờ men aromatase  $P_{450}$ .

Tế bào vỏ của nang noãn sử dụng pregnenolone làm nguyên liệu để tổng hợp androstenedione qua phân tử trung gian là dehydroepiandrosterone (DHEA).

Tại các nang hóc lớn, tế bào hạt của chúng sử dụng hầu hết lượng androstenedione từ tế bào vỏ cho hoạt động thơm hóa steroid, để tổng hợp estrone và estradiol. Vì thế, chúng phóng thích rất ít androgen vào máu ngoại vi.

Estrone là sản phẩm trực tiếp của tiền trình thom hóa tiền chất của nó là androstenedione. Tiền trình thom hóa diễn ra tại tế bào hạt, với sự tham gia của aromatase P<sub>450</sub>. Hoạt động thom hóa androstenedione để tạo ra estrone chịu ảnh hưởng gián tiếp của FSH. Estrone có là một estrogen yếu. Estrone sẽ được chuyển đổi thuận nghịch thành estradiol.

Là một estrogen rất mạnh, estradiol là estrogen quan trọng nhất trong các estrogen. Estradiol đảm nhận các chức năng trong yếu của các cơ quan có nguồn gốc ống Müller.

1 Ở giai đoạn này, androgen là một thành phần trong hệ thống androgen-AMH-FSH-estrogen. Hoạt động của hệ thống rất phức tạp. Mục tiêu là tạo ra các thụ thể gonadotropin trên tế bào tùy hành, đồng thời giữ cho nang noãn không trở nên lệ thuộc gonadotropin quá sớm.

Estriol là sản phẩm chuyển hóa (tại gan, nhau thai) của cả estrone và estradiol.

Progesterone có nguồn gốc từ tế bào hoàng thể.

Sau phóng noãn, các tế bào tùy hành của noãn nang được hoàng thể hóa, hình thành hoàng thể.

Các tế bào hoàng thể tiếp tục sản xuất estradiol, đồng thời cũng sản xuất progesterone từ pregnenolone. Progesterone cùng với estradiol đảm nhận các chức năng trọng yếu của các cơ quan có nguồn gốc ống Müller.

17 $\alpha$ -hydroxy progesterone là sản phẩm chuyển hóa từ 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolone. 17 $\alpha$ -hydroxy progesterone có thể có nguồn gốc hoàng thể, nhưng nó được biết đến như là một progesterone có nguồn gốc thượng thận. Phân tử này là phân tử gốc của các glucocorticoids.

Các cơ quan có nguồn gốc ống Müller là cơ quan đích của các steroid sinh dục.

Được sản xuất từ tuyến sinh dục, các steroid sinh dục sẽ lưu hành trong máu ngoại vi và đi đến các cơ quan đích của chúng.

Cơ quan đích chủ yếu của các steroid sinh dục là tất cả các cơ quan có nguồn gốc ống Müller, không có ngoại trừ, bao gồm: phần trên của âm đạo, tuyến cổ tử cung, nội mạc tử cung, cơ trơn của tử cung và của ống dẫn trứng.

Các cơ quan có nguồn gốc ống Müller chịu ảnh hưởng của cả hai loại steroid sinh dục là estrogen và progesterone.

Nhiều cơ quan không có nguồn gốc ống Müller cũng chịu tác động của steroid sinh dục.

Tuyến vú là cơ quan không có nguồn gốc ống Müller, nhưng cũng chịu ảnh hưởng của cả hai steroid sinh dục là estrogen và progesterone.

Một số cơ quan không có nguồn gốc Müller cũng chịu ảnh hưởng của chỉ một trong hai steroid sinh dục, như một số quá trình chuyển hóa lipid hay carbohydrate, các nhân xám hạ đồi, xương...

## TÁC ĐỘNG KHÔNG QUA GENE

Các steroid sinh dục tác động trên cơ quan đích của chúng thông qua các thụ thể nằm trong nhân hay ở màng tế bào.

Các tế bào tại cơ quan đích tiếp nhận hormone thông qua các thụ thể. Một cách tổng quát, các thụ thể này có tính chuyên biệt cao cho mỗi loại steroid sinh dục.

Có hai loại thụ thể với steroid sinh dục: một loại thụ thể hiện diện trên bề mặt màng tế bào<sup>2</sup> và một loại thụ thể khác hoạt động trong nhân tế bào<sup>3</sup>.

Steroid sinh dục có hai kiểu tác động:

1. Tác động không qua gene (non-genomic)
2. Tác động qua gene (genomic)

Các steroid sinh dục có thể có hai kiểu tác động khác nhau trên cơ quan đích, tùy theo việc ligand đến gắn với thụ thể thụ thể màng hay thụ thể nhân.

<sup>2</sup> Thụ thể màng, kiểu G Coupled Protein Receptor (GPCR).

<sup>3</sup> Thụ thể nhân, hoạt động bằng cách gắn lên DNA.

1. Nếu steroid sinh dục đến gắn với thụ thể GPCR ở màng tế bào, chúng sẽ có các tác động qua không qua gene.
2. Nếu steroid sinh dục đến gắn với thụ thể nhân, chúng sẽ có các tác động qua gene.

Kết quả của tác động không qua gene là một dòng thác phản ứng dây chuyền của nhiều phân tử trọng yếu.

Tác động không qua gene của steroid sinh dục có thể thấy trên các cơ quan đích có nguồn gốc Müller lẫn các cơ quan đích không có nguồn gốc Müller.

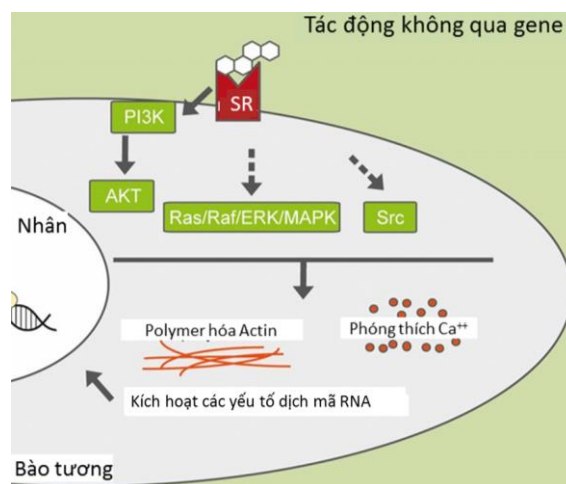
Trong kiểu tác động không qua gene, hormone gắn vào thụ thể kiểu GPCR trên màng bào tương.

Hàng loạt các phản ứng dây chuyền, là các dòng thác tín hiệu thứ cấp của các phân tử trọng yếu như Ca<sup>++</sup>, PI3K/Akt, MAPK, Protein Kinase C, AMP vòng... được kích hoạt tức khắc sau khi hormone tiếp xúc với thụ thể. Các dòng thác tín hiệu thứ cấp này sẽ tạo ra biểu hiện của tác động không qua gene của hormone: co cơ, phóng thích kisspeptin từ các KNDy neuron thuộc nhân cung...

Đặc điểm của kiểu tác động không qua gene là nhanh chóng, lệ thuộc liều, chuyên biệt thấp, có thể đảo ngược.

Tác động không qua gene lệ thuộc mạnh vào nồng độ của hormone<sup>4</sup>, và thường đòi hỏi các nồng độ tương đối cao (ở mức micromol) của hormone hay chất tương tự.

Cần lưu ý rằng dù phức bộ ligand-thụ thể không trực tiếp gắn lên các đoạn gene chuyên biệt, nhưng các dòng thác tín hiệu thứ cấp vẫn có thể tạo ảnh hưởng đến tiến trình điều hòa biểu hiện gene<sup>5</sup>.



**Hình 2:** Tác động không qua gene của steroid sinh dục

Các tác động không qua gene được thực thi qua kênh ion hay qua thụ thể (SR) kiểu GPCRs.

Bằng cách gắn lên thụ thể kiểu GPCRs, hormone tác động bằng nhiều con đường khác nhau. Con đường PI3K/Akt tác động trên sinh trưởng tế bào, con đường MAPK và Src tác động lên Ca<sup>++</sup> nội bào, kích hoạt các yếu tố ảnh hưởng trên điều hòa biểu hiện gene.

Nguồn: Thibault Lorin. Genes, Genomes, Genetics. November 1, 2015 vol. 5 no. 11 2275-2283

<sup>4</sup> Trong tác động không qua gene, phải cần đến các nồng độ cao tính bằng micromol thay vì chỉ cần đến các nồng độ thấp tính bằng picomol như trong tác động qua gene.

<sup>5</sup> Thay đổi nồng độ Ion Ca<sup>++</sup> nội bào kích hoạt tín hiệu PKA, PKC, MAPK, có thể tác động lên tiến trình sau chuyển mã của gene.

## TÁC ĐỘNG QUA GENE

Kết quả của tác động qua gene là sự kích hoạt gene và dẫn đến kết quả là quá trình sinh tổng hợp protein.

Tác động qua gene của steroid buồng trứng được thấy chủ yếu trên các cơ quan đích có nguồn gốc ống Müller.

Trong nhân tế bào, các thụ thể chuyên biệt của steroid sinh dục tế bào tồn tại ở trạng thái bất hoạt mặc định. Trạng thái bất hoạt này được duy trì bằng các Heat-Shock Protein (HSP) gắn vào thụ thể.

Trong kiểu tác động qua gene, thoát tiên các steroid sinh dục được gắn với các thụ thể chuyên biệt của chúng trong nhân. Sự gắn kết này loại bỏ HSP, giải phóng thụ thể khỏi ức chế mặc định.

Phức bộ hormone-thụ thể sau đó sẽ được gắn vào DNA ở các vị trí cần chuyển mã RNA.

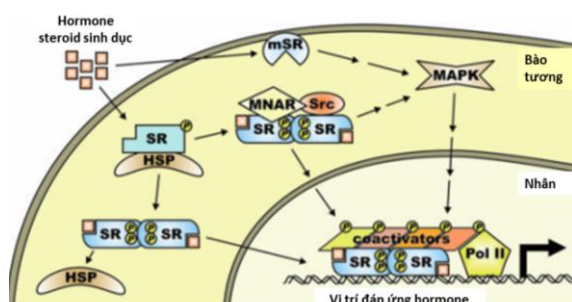
Phức bộ hormone-thụ thể không đơn độc gắn vào DNA. Một yếu tố đồng kích hoạt (coactivator) hoặc đồng ức chế (corepressor) cũng đến gắn vào phức bộ hormone-thụ thể.

Phức bộ "hormone-coactivator" sẽ mở các gene tương ứng cho chuyển mã RNA.

Phức bộ "hormone-thụ thể-corepressor" sẽ không mở được các gene tương ứng cho chuyển mã RNA.

Tác động qua gene chỉ đòi hỏi sự hiện diện với nồng độ sinh lý, ở mức picomol, của hormone trong huyết tương.

Do kết quả của tác động là sự sinh tổng hợp protein, nên đặc điểm của kiểu tác động này là chậm.



**Hình 3:** Tác động qua gene

Trong điều kiện không có hormone, các thụ thể với steroid sinh dục (SR) tồn tại ở dạng đơn nguyên gồm một thụ thể gắn với Heat-Shock Protein (HSP). HSP giữ đơn nguyên ở trạng thái bất hoạt. Đơn nguyên này có mức phosphoryl hóa tối thiểu.

Khi có mặt của hormone (hình vuông nhỏ), các đơn nguyên này gắn với hormone, loại bỏ HSP, được phosphoryl hóa và kết đôi với nhau để tạo thành nhị nguyên hormone-thụ thể, có khả năng gắn vào DNA.

Coactivator hoặc corepressor sẽ đến gắn vào nhị nguyên trên DNA. Phức bộ hormone-receptor-coactivator sẽ tạo các thay đổi acetyl hóa histone trên chất nhiễm sắc, cho phép mở gene. Polymerase II (Pol II) sẽ thực hiện tiến trình chuyển mã RNA (→).

Nguồn: Weigel NL. Nuclear Receptor Signaling (2007)

### Thụ thể nhân của estrogen

Estrogen có 2 thụ thể nhân chuyên biệt là ER- $\alpha$  và ER- $\beta$ .

Cả hai thụ thể nhân của estrogen là các protein. ER- $\alpha$  được mã hóa bởi gene *ESR1* thuộc nhiễm sắc thể 6. ER- $\beta$  được mã hóa bởi gene *ESR2* thuộc nhiễm sắc thể 14. Chúng được điều hòa độc lập với nhau.

Sau khi đã tách rời khỏi HSP, các ER sẽ gắn với estrogen tạo các đơn nguyên ER-estrogen. Hai đơn nguyên ER-estrogen sẽ gắn với nhau tạo thành nhị nguyên. Nhị nguyên ER-estrogen có thể là đồng dạng hay không đồng dạng<sup>6</sup>.

Các ER- $\alpha$  và ER- $\beta$  điều hòa các gene khác nhau.

Các ER- $\alpha$  và ER- $\beta$  có vị trí gắn vào gene khác nhau, với các đoạn DNA downstream khác nhau, và do đó có chức năng rất khác nhau.

### Thụ thể nhân của progesterone

Progesterone có 2 thụ thể nhân chuyên biệt là PR-A và PR-B.

Cả hai thụ thể nhân của progesterone là các protein. Cả PR-A và PR-B được mã hóa bởi cùng một gene *PGR* chung thuộc nhiễm sắc thể 11. Trên *PGR*, có 2 promoter khác nhau. Tùy theo tiến trình chuyển mã RNA bằng đầu bằng promoter nào mà ta sẽ có kết quả dịch mã là PR-A hay PR-B.

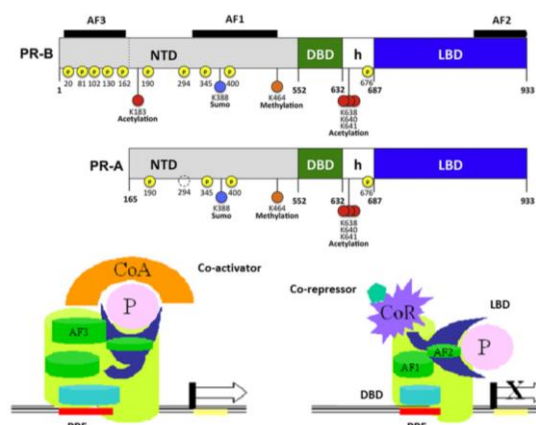
Khi progesterone gắn vào PR-B, gene sẽ được mở ra cho tiến trình chuyển mã.

Phức bộ giữa progesterone và PR-A không gắn được với coactivator, và do đó không mở được gene để chuyển mã.

PR-A ngắn hơn PR-B, do điểm khởi đầu chuyển mã là promoter gần. So với PR-B thì PR-A thiếu một vùng được gọi là AF3.

Thiếu AF3 làm cho PR-A không gắn được với co-activator khi chuyển mã, mà chỉ gắn được với co-repressor. Gắn với co-repressor làm cho gene bị khóa.

Nói một cách khác, PR-A đảm nhận nhiệm vụ đối kháng với progesterone.



**Hình 4:** Các thụ thể PR-A và PR-B

So với PR-B thì PR-A thiếu một vùng được gọi là AF3.

Có AF3 làm cho PR-B gắn được với co-activator khi chuyển mã. PR-B gắn với co-activator làm gene được mở (→).

Thiếu AF3 làm cho PR-A không gắn được với co-activator khi chuyển mã, mà chỉ gắn được với co-repressor. PR-A gắn với co-repressor làm cho gene bị khóa.

Nguồn: Shlomit Goldman. Frontiers in Bioscience 12, 634-648, January 1, 2007

<sup>6</sup> Đồng dạng: ER $\alpha$ -ER $\alpha$ , ER $\beta$ -ER $\beta$ . Khác dạng ER $\alpha$ -ER $\beta$ .



## NỘI MẠC TỬ CUNG

Tại nội mạc tử cung, steroid sinh dục tác động chủ yếu bằng cơ chế qua gene, thúc đẩy các hoạt động phân bào hay phân tiết tại các tuyến.

Nội mạc tử cung là cơ quan đích quan trọng nhất của các steroid sinh dục. Cấu trúc mô học của nội mạc tử cung thay đổi có tính chu kỳ, lệ thuộc chặt chẽ vào các biến đổi có tính chu kỳ của các steroid sinh dục, và do đó **phản ánh trung thực hoạt động chế tiết các steroid của buồng trứng**.

Tác động trên nội mạc tử cung của các steroid sinh dục là các hoạt động phân bào và chế tiết tại các tuyến nội mạc tử cung. Đó là các **tác động qua gene**.

Tuyến nội mạc tử cung phát triển từ các tế bào nền dự trữ. Các tế bào nền chỉ có thụ thể với estrogen.

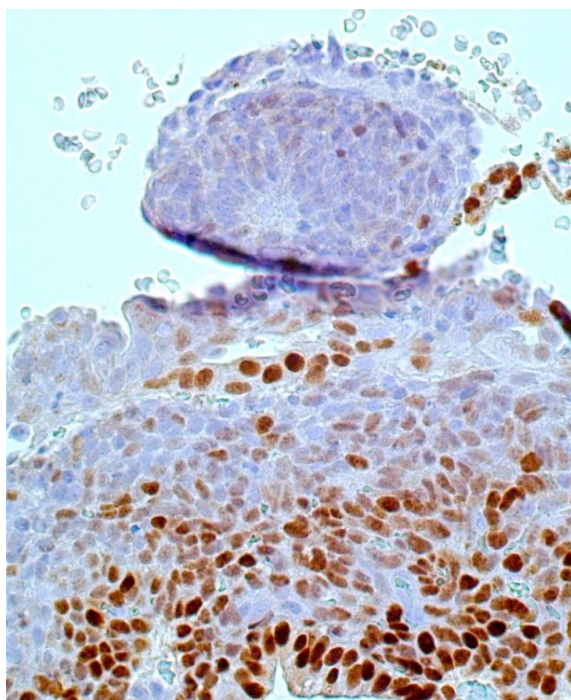
Nội mạc tử cung là mô luôn được tạo mới sau mỗi lần bị phá hủy, nhờ có các tế bào nền dự trữ trong lớp căn bản.

Các tế bào nền dự trữ của nội mạc tử cung được trang bị các thụ thể với estrogen (ER).

Ở thời điểm người phụ nữ đang hành kinh, chỉ còn có khoảng 10 nang noãn thứ cấp, hiện diện trên buồng trứng. Chúng chế tiết một lượng ít ỏi estrogen.

Lượng estrogen ít ỏi này đủ để gây tác động qua gene, thúc đẩy phát triển các tế bào nền dự trữ của nội mạc tử cung, làm chúng trở thành tế bào nội mạc tử cung hoạt động.

Các tế bào nền dự trữ của nội mạc tử cung có **rất ít thụ thể với progesterone (PR)**. Không có PR, tại tế bào nền, **progesterone không thể gây ra tác động** qua gene trên các tế bào dự trữ này của nội mạc tử cung.



**Hình 5:** ER trong nội mạc tử cung ở giai đoạn phục hồi sau hành kinh  
Hình chụp qua nhuộm thụ thể ER bằng hóa mô miễn dịch. Tế bào có ER thể hiện bằng màu nâu. Trong giai đoạn đầu sau hành kinh, nội mạc tử cung được tái tạo từ các tế bào thuộc 1/3 sâu của nội mạc. ER được tìm thấy tại lớp sâu, trên các tế bào nền.

Nguồn: Ferenczy A. glowm.com. 2008

### Tuyến phát triển có ER và PR.

Nồng độ của estrogen tăng dần trong quá trình phát triển noãn nang, làm tế bào tuyến nội mạc phân chia. Cũng dưới tác dụng qua gene của estrogen, các mạch máu của nội mạc tử cung cũng phát triển dần, dài ra và thẳng.

Tuyến nội mạc tử cung phát triển sẽ tự tổng hợp các ER, giúp tuyến phát triển hơn nữa dưới estrogen.

Đồng thời với việc tổng hợp các ER, tế bào nội mạc tử cung tổng hợp các thụ thể PR<sup>7</sup>.

Số lượng noãn nang phát triển giảm dần trong quá trình chọn lọc noãn nang. Tuy nhiên, sự kiện này không ảnh hưởng đến sự phát triển của tuyến nội mạc tử cung lệ thuộc estrogen, do nang noãn được chọn lọc có một khối lượng lớn tế bào hạt, đảm bảo chế tiết một lượng lớn estrogen. Estrogen vẫn tăng nhanh đều trong giai đoạn chọn lọc noãn nang của chu kỳ buồng trứng.

Đến giữa chu kỳ kinh nguyệt, khi trên buồng trứng đã chọn lọc được một **nang de Graaf**, nồng độ estrogen đã **lên cao đến cực điểm**. Lúc này, các tuyến nội mạc tử cung đã phát triển đến **mức tối đa**, nội mạc dày lên rõ rệt, chứa đầy các ống tuyến thẳng, **dài được trang bị các ER và các PR<sup>8</sup>**, với một hệ thống các mạch máu tùy hành phong phú.

Progesterone phân tiết tuyến nội mạc tử cung đã phát triển, sẵn sàng tiếp nhận noãn đã thụ tinh đến để làm tổ.

**Hiện tượng phóng noãn dẫn đến thành lập hoàng thể**. Hoàng thể chế tiết progesterone. Progesterone sẽ tác động trên các **tuyến nội mạc**, lúc này đã **sẵn sàng để tiếp nhận progesterone**.

Dưới tác động của progesterone, các tuyến nội mạc đã phát triển trước đó sẽ **ngưng phân chia và phát triển**. Chúng bắt đầu **chuyển sang hoạt động chế tiết**, tích lũy glycogen, với các **mạch máu trở thành xoắn ốc**, **cung cấp máu tối đa** cho nội mạc. Mô đệm nội mạc trở nên **phù nề và sẵn sàng tiếp nhận noãn đã thụ tinh đến làm tổ**.

Như vậy, **progesterone là hormone của “sự hoài thai”**.

Trên nội mạc tử cung, estrogen và progesterone có tác dụng hiệp đồng.

Do **PR chỉ được tổng hợp bởi estrogen**, nên **progesterone chỉ tác động được lên một nội mạc đã được chuẩn bị trước với estrogen**.

Progesterone **không thể tác động lên một nội mạc không được chuẩn bị trước** với estrogen.

Trên nội mạc tử cung, estrogen và progesterone có vai trò nối tiếp và có tác dụng hiệp đồng.

Hành kinh là kết quả của sự sụt giảm đột ngột của nồng độ của cả hai steroid sinh dục lưu hành, gây sụp đổ hoàn toàn nội mạc tử cung.

<sup>7</sup> Trong giai đoạn noãn nang, chủ yếu là chuyển mã RNA của PR-A chiếm ưu thế. Điều này rất có ý nghĩa, vì nó ngăn cản progesterone ảnh hưởng quá sớm trên nội mạc tử cung đang phân chia.

<sup>8</sup> Kể từ thời điểm này về sau, việc chuyển mã RNA của PR mới thiên về phía PR-B, làm thay đổi tỉ lệ PR-A:PR-B. Tỉ lệ PR-B ưu thế này được duy trì trong suốt pha hoàng thể và trong thai kỳ (nếu có) giúp progesterone phát huy tối đa tác dụng của nó.

Vào cuối chu kỳ buồng trứng, hoàng thể bị thoái triển do không còn LH. Sự thoái triển này dẫn đến việc sụt giảm đột ngột nồng độ của cả hai steroid sinh dục lưu hành.

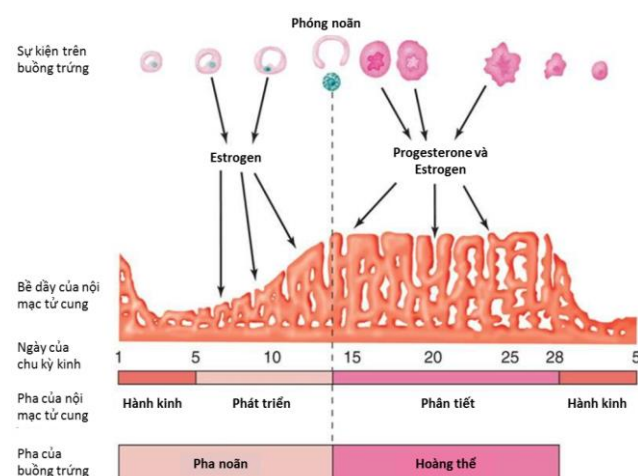
Nội mạc tử cung không còn nhận được hormone, sẽ bị hoại tử, bong tróc và sụp đổ hoàn toàn, một cách nhanh chóng, gây ra hiện tượng hành kinh.

Như vậy, hành kinh bình thường đòi hỏi đồng thời hai điều kiện về nội tiết quan trọng là:

1. Nội mạc tử cung phải tiếp nhận tuần tự cả hai loại steroid sinh dục
2. Cả hai steroid sinh dục này phải chấm dứt hoạt động cùng lúc

Sự biến đổi về mô học của nội mạc tử cung có tính chu kỳ, lệ thuộc vào sự biến động có tính chu kỳ của các steroid sinh dục và phản ánh trung thực sự biến động của nồng độ steroid sinh dục lưu hành.

Như vậy, sự biến đổi về mô học của nội mạc thể hiện một cách trung thực các thay đổi về sản xuất steroid sinh dục trong chu kỳ buồng trứng. Khảo sát đặc tính của chu kỳ kinh có thể cung cấp các ý niệm quan trọng về hoạt động của buồng trứng.



**Hình 6:** Nội mạc tử cung phản ánh biến động của steroid sinh dục. Phần trên của hình cho thấy các giai đoạn của phát triển nang. Phần dưới của hình cho thấy hai giai đoạn của nội mạc tử cung. Trong pha nang nang, dưới tác động của  $E_2$  từ các nang thứ cấp và nang de Graaf, tuyến nội mạc phát triển theo chiều dài làm nội mạc dày lên. Trong pha hoàng thể, dưới tác động đồng thời của  $E_2$  và  $P_4$  từ hoàng thể, tuyến nội mạc tử cung trở nên ngoằn ngoèo, xoắn ốc và chứa đầy glycogen. Nội mạc ở giai đoạn phân tiết. Vào cuối chu kỳ, tương ứng với giai đoạn của bạch thể, nồng độ  $E_2$  và  $P_4$  bị giảm sút đột ngột, gây ra sự bong tróc hoàn toàn của nội mạc tử cung.

Nguồn: classconnection.s3.amazonaws.com

Các biến động bất thường của steroid sinh dục ảnh hưởng đến điều hòa gene của nội mạc tử cung.

Trên nội mạc tử cung, estrogen và progesterone có tác dụng hiệp đồng.

Sự hiện diện ở các nồng độ sinh lý và đúng lúc của từng hormone là điều kiện quan trọng để có được một biểu hiện gene bình thường, thiết lập một nội mạc tử cung sinh lý, sẵn sàng cho sự làm tổ của phôi.

Lệch lạc trong hiệp đồng giữa estrogen và progesterone sẽ ảnh hưởng đến chức năng “hoài thai” của nội mạc tử cung.

Những điều kiện “phôi bày với steroid” bất thường sẽ làm thay đổi biểu hiện gene trên nội mạc tử cung.

Các bất thường trong phơi bày nội mạc tử cung với các steroids có thể dẫn đến các tác động qua gene hay không qua gene không mong muốn.

Sự xuất hiện không đúng thời điểm của progesterone ảnh hưởng bất lợi trên khả năng mang thai là một ví dụ về bất thường do tác động qua gene của lệch lạc trong hiệp đồng. Sự có mặt quá sớm của progesterone, ngay trong giai đoạn phát triển nang nang<sup>9</sup> gây phân tiết hóa sớm nội mạc tử cung, làm đặc điểm mô học của nội mạc bị lệch pha so với thời điểm làm tổ của trứng thụ tinh, dẫn đến hệ quả là trứng thụ tinh không thể làm tổ được trên nội mạc tử cung đã bị lệch pha này<sup>10</sup>.

Nồng độ estrogen “siêu sinh lý” hệ quả của điều trị “kích thích buồng trứng” ảnh hưởng đến khả năng có thai là một ví dụ về bất thường do tác động không qua gene của steroids sinh dục. Kích thích buồng trứng dẫn đến sự hiện diện của rất nhiều nang de Graaf, tạo một nồng độ “siêu sinh lý” của estrogen. Nồng độ quá cao của estrogen dẫn đến các thay đổi trong điều hòa các gene chi phối nội mạc (bằng con đường MAPK), làm cho nhiều gene bị điều hòa lên hay điều hòa xuống bất thường. Tình trạng này ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng tiếp nhận progesterone của nội mạc và sự làm tổ của trứng đã thụ tinh.

Cường estrogen cũng có thể gây điều hòa bất thường PR, làm cho tương quan PR-A:PR-B trở nên bất thường, làm cho nội mạc tử cung không còn khả năng tiếp nhận progesterone<sup>11</sup>.

## CHẤT NHẢY CỔ TỬ CUNG

Trên tuyến cổ tử cung, estrogen tạo ra một chất nhầy thuận lợi cho sự xâm nhập của tinh trùng.

Tương tự như các cơ quan nguồn gốc ống Müller khác, biểu mô tuyến của kênh cổ tử cung chịu tác động qua gene của cả hai loại steroid sinh dục.

Trong giai đoạn phát triển nang nang, dưới tác dụng của estrogen, tuyến cổ tử cung chế tiết ra chất nhầy cổ tử cung.

Nồng độ estrogen càng cao thì sự chế tiết chất nhầy càng nhiều. Vào giữa chu kỳ, nồng độ estrogen huyết tương rất cao do hoạt động của nang de Graaf làm cho chất nhầy cổ tử cung đạt mức tối đa. Chất nhầy trở nên trong, loãng, nhiều và dai, với matrix rất thưa, tạo điều kiện thuận lợi nhất cho sự xâm nhập lên trên của tinh trùng.

Trên tuyến cổ tử cung, progesterone làm đông đặc chất nhầy cổ tử cung, ngăn tinh trùng và vi khuẩn xâm nhập.

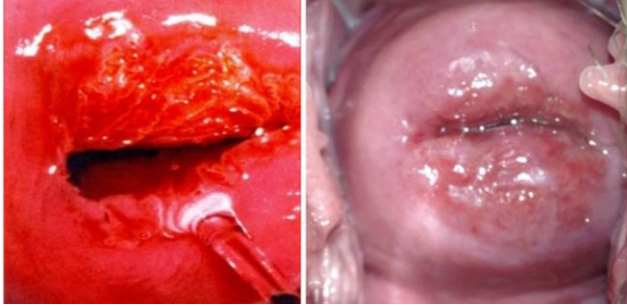
<sup>9</sup> Có thể là ngoại sinh như dùng thuốc ngoại lai có tác dụng trên PR, hoặc progesterone nội sinh như phóng nang sớm, hay phóng nang, phóng nang bất toàn, hoàng thể hóa nang nang không vỡ (LUF)...

<sup>10</sup> Khái niệm về cửa sổ làm tổ, xem bài sinh lý thụ tinh và bài sinh lý làm tổ của trứng đã thụ tinh.

<sup>11</sup> Trường hợp của bệnh tuyến cơ tử cung với cường estrogen tại chỗ do tăng hoạt năng của  $P_{450}$  aromatase.

Sau khi phóng noãn, progesterone từ hoàng thể sẽ tạo ra một tác động đối kháng với estrogen trên chất nhầy cổ tử cung.

Dưới tác động của progesterone, chất nhầy cổ tử cung trở nên đặc, đục, bở và ít. Tinh trùng và phần lớn các vi sinh khác sẽ không thể xâm nhập lên đường sinh dục trên qua ngã cổ tử cung. Đường sinh dục trên đã được bảo vệ cẩn mật sau khi đã có sự xâm nhập của tinh trùng.



**Hình 7:** Thay đổi của chất nhầy cổ tử cung dưới steroid sinh dục (Trái): Estradiol làm chất nhầy cổ tử cung nhiều, trong, loãng, và dai, tạo điều kiện cho sự xâm nhập của tinh trùng. (Phải): Progesterone làm chất nhầy cổ tử cung trở nên ít, đặc, đục và bở, ngăn tinh trùng và đa số vi khuẩn xâm nhập.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

## CƠ TRƠN TỬ CUNG VÀ CƠ TRƠN VỚI FALLOPE

Tác động của steroid sinh dục trên cơ trơn của các cơ quan có nguồn gốc ống Muller là tác động không qua gene.

Estrogen và progesterone đều có thể có tác động trên cơ trơn của tử cung và của ống dẫn trứng.

Đây là một tác động không qua gene. Hormone gắn kết với thụ thể ở màng bào tương và khởi phát một dòng thác phản ứng liên quan đến  $Ca^{++}$ , dẫn đến hiện tượng co thắt cơ trơn hay thư giãn cơ trơn xảy ra tức thời ngay sau đó.

Trên cơ trơn ống dẫn trứng, estrogen làm tăng co thắt các cơ trơn, vận chuyển hợp tử đi về phía buồng tử cung.

Quanh và ngay sau phóng noãn, nồng độ estrogen rất cao. Nồng độ cao này làm các cơ trơn của ống dẫn trứng co thắt và tạo nên các nhu động vận chuyển trứng đã thụ tinh từ đoạn xa của ống dẫn trứng đi về phía tử cung. Cũng do tác động co thắt của các cơ vòng tại vị trí lỗ cấm của ống dẫn trứng vào buồng tử cung mà lối vào của tử cung từ phía

ống dẫn trứng bị đóng lại, ngăn cản trứng đã thụ tinh vào buồng tử cung sớm, khi nội mạc tử cung chưa được chuẩn bị đúng mức với progesterone.

Progesterone có tác dụng đối kháng với estrogen, mở rộng lối vào buồng tử cung và làm tử cung ngưng co thắt.

Vào ngày thứ năm sau phóng noãn, nồng độ progesterone đã đủ cao để chuẩn bị cho sự làm tổ của trứng thụ tinh. Nồng độ cao progesterone làm ngưng các hoạt động co thắt cơ trơn, kể cả cơ vòng án ngữ lối vào buồng tử cung. Hợp tử dễ dàng lọt vào buồng tử cung và tiến hành tiến trình làm tổ. Cơ tử cung lúc này cũng đang ở trạng thái thư giãn dưới tác dụng của progesterone.

Như vậy, trên cơ trơn của tử cung và của ống dẫn trứng, estrogen và progesterone có tác dụng đối kháng với nhau.

## HẠ ĐÒI VÀ TUYẾN YÊN

Các phản hồi âm và dương của steroid sinh dục trên bình diện hạ đồi-yên là ví dụ điển hình các tác động không qua gene của chúng.

Nồng độ cao progesterone trong pha hoàng thể không chế hoạt động kisspeptin của các KNDy neuron<sup>12</sup>, trong khi đó, nồng độ cao của estradiol giữa chu kỳ sẽ kích thích hoạt động này và tạo ra đỉnh LH tiền phóng noãn.

## CÁC CƠ QUAN ĐÍCH KHÁC

Tuyến vú là cơ quan không có nguồn gốc ống Muller nhưng chịu tác động của cả hai steroids sinh dục.

Hiện diện của ER và PR trên các thành phần ống và tuyến của tuyến vú cho thấy cả estrogen lẫn progesterone đều tác động lên tuyến vú bằng cơ chế không qua gene.

Trên các cơ quan không có nguồn gốc ống Muller khác, steroids sinh dục tác động bằng cơ chế không qua gene.

Nhiều cơ quan không có nguồn gốc ống Muller bị chi phối bởi steroids sinh dục như sự tạo xương, chuyển hóa lipid ... Chúng thường chỉ chịu ảnh hưởng của một trong hai steroids sinh dục.

Hầu hết các tác động này là tác động không qua gene, và thường xảy ra một cách tức thời.

<sup>12</sup> Thông qua các mPR trên KNDy neuron.

## TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8<sup>th</sup> edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8<sup>th</sup> edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.