

CHƯƠNG V.

NHỮNG ĐẶC TRƯNG CỦA ĐỐI THOẠI HÓA HỌC VÀ MIỄN DỊCH GIỮA PHÔI VÀ NỘI MẠC TỬ CUNG TRONG QUÁ TRÌNH LÀM TỔ

Bài 1.

KHÁI NIỆM VỀ “CỬA SỔ LÀM TỔ”

Bùi Võ Minh Hoàng¹, Âu Nhựt Luân², Đỗ Thị Ngọc Mỹ³

© Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

¹ Bộ môn Mô Phôi - Di truyền, e-mail: bvminhhoang@ump.edu.vn.

² Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: aunhutluan@ump.edu.vn.

³ Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: dtnmy2003@yahoo.com.

Mục tiêu bài giảng

- Trình bày những thay đổi chính ở nội mạc tử cung trong giai đoạn tiền làm tổ.
- Trình bày những vai trò của pinopode trong giai đoạn tiền làm tổ.
- Trình bày được khái niệm về cửa sổ làm tổ và vai trò của progesterone trong việc mở cửa sổ làm tổ.

1. MÔ HỌC CỦA NỘI MẠC TỬ CUNG GIAI ĐOẠN TIỀN LÀM TỔ

Cửa sổ làm tổ được xác định là khoảng thời gian tử cung dễ dàng tiếp nhận sự làm tổ của phôi nang.

Khoảng thời gian này ngắn và là kết quả của chuỗi phản ứng có lập trình của estrogen và progesterone trên nội mạc tử cung. Khoảng thời gian này xảy ra trong **kỳ chế tiết** (hay kỳ hoàng thể) trong chu kỳ kinh nguyệt ở người phụ nữ trong độ tuổi sinh sản bình thường (khoảng ngày 20 đến ngày 22 trong chu kỳ 28 ngày).

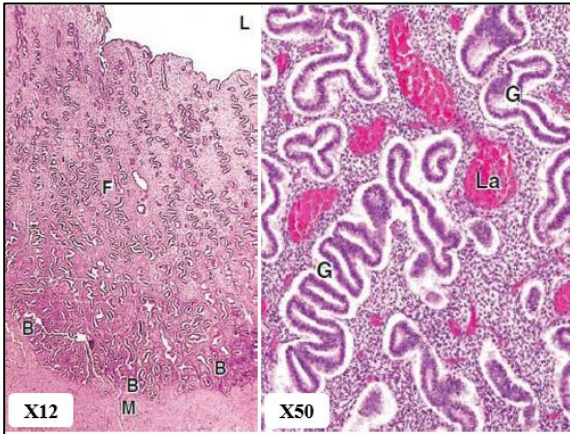
Sau kỳ tăng sinh với tác động của estrogen kích thích tăng trưởng tế bào ở biểu mô và lớp đệm làm tăng chiều dày nội mạc tử cung, **kỳ chế tiết bắt đầu với sự tác động của progesterone do hoàng thể tiết ra.**

Tiếp tục tác động lên các tuyến nội mạc tử cung đã phát triển do tác động của estrogen, progesterone kích thích thêm nữa vào các tế bào biểu mô của các tuyến ở tử cung. Các tế bào này bắt đầu chế tiết và tích trữ glycogen, **làm giãn lòng ống tuyến và làm các tuyến xoắn lại.** Bên cạnh đó, mạng lưới vi mạch nông sẽ tạo những hồ máu với thành mỏng và chứa đầy máu. Bề dày nội mạc tử cung lúc này đạt đến cực đại, là kết quả của tích lũy các chất tiết và phù nề ở lớp đệm.

Về mặt siêu cấu trúc, nội mạc tử cung có hai loại tế bào: tế bào có lông chuyển và tế bào có vi nhung mao.

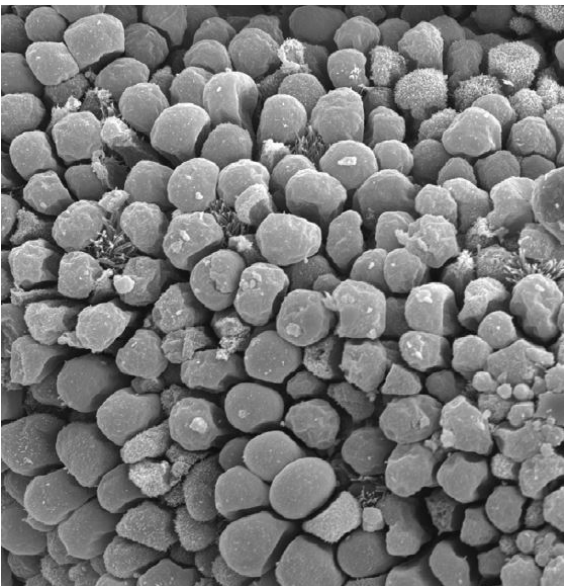
Tế bào có lông chuyển không thay đổi về hình dạng, chỉ có tăng về kích thước trong kỳ chế tiết. **Tế bào vi nhung mao** tăng trưởng về kích thước, dài ra, dày lên và dựng

đứng trong kỳ tăng sinh đến đầu kỳ chế tiết. Khi đến thời **khoảng cửa sổ làm tổ**, các tế bào vi nhung mao giảm về số lượng và kích thước, một số tế bào nhập lại với nhau hay tự tiêu đi. Vào khoảng ngày 19, từ cực đỉnh của những tế bào vi nhung mao xảy ra sự thoát màng, hình thành nên những **pinopode**. Các pinopode khi phát triển sẽ trông như những cây nấm. Các pinopode chỉ xuất hiện ở khoảng thời gian cửa sổ làm tổ và phụ thuộc vào progesterone, nên pinopode được xem như dấu hiệu hình thái siêu cấu trúc đặc trưng của cửa sổ làm tổ. Dưới kính hiển vi điện tử, người ta quan sát bên trong pinopode có nhiều bào quan như ti thể, phức hợp Golgi, các túi chế tiết, lưới nội bào, nhân và những không bào lớn. Kích thước các pinopode ở người vào khoảng 6 μ m. Các nghiên cứu cho rằng các pinopode có thể đóng vai trò **thay đổi môi trường lòng tử cung** bằng cách hấp thu các chất ở bề mặt nội mạc tử cung, bên cạnh đó các pinopode còn giúp làm **thay đổi bề mặt nội mạc tử cung, chuẩn bị cho sự làm tổ của phôi nang.** Đặc biệt các pinopode có thể đã **ngăn ngừa việc đẩy phôi nang** bởi các tế bào có lông chuyển bằng cách gắn kết vào mặt lá nuôi hợp bào của phôi nang, điều này giúp tăng cơ hội tiếp xúc giữa phôi nang và nội mạc tử cung. Một chức năng khác của pinopode là **giải phóng những túi chế tiết chứa chất ức chế bạch cầu** lên trên bề mặt nội mạc tử cung. Những nghiên cứu gần đây đã cho thấy các pinopode cũng có những **tương tác với các tế bào lân cận** qua các hình thức như nhập bào, chuyển bào hay xuất bào.



Hình V.1.1. Sự thay đổi của nội mạc tử cung trong kỳ chế tiết. L: lòng tử cung, F: lớp chức năng, B: lớp đáy, M: cơ tử cung, La: hồ máu, G: tuyến.

(Nguồn: Junqueira's Basic Histology, text and atlas 14th edition)



Hình V.1.2. Hình ảnh kính hiển vi điện tử cho thấy các Pinopode trên nội mạc tử cung.

(Nguồn: Stavreus-Evers, A.C. (2005). Characteristics and possible function of pinopodes seen on the surface of the receptive human endometrium. Middle East Fertility Society Journal, 10 (1): 22 - 28).

2. BỐI CẢNH NỀN CỦA HIỆN TƯỢNG LÀM TỔ

Progesterone là hormone thiết yếu của quá trình làm tổ của phôi đã thoát màng.

Tại nội mạc tử cung, sự hài hòa cao độ trong tác động hiệp đồng giữa estrogen và progesterone là điều kiện thiết yếu để tạo ra những thay đổi cần thiết trước làm tổ.

Trước tiên, nội mạc tử cung phải được chuẩn bị đúng mức bởi estrogen.

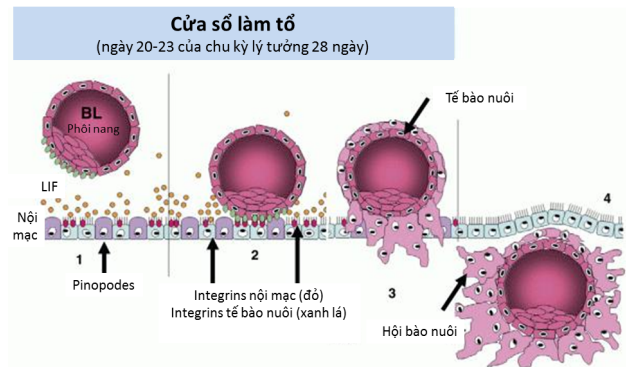
Kế đến, progesterone phải xuất hiện đúng lúc, vào thời điểm nội mạc đã sẵn sàng để chuyển sang phân tiết.

Sự có mặt và tác động đúng lúc của progesterone trên nội mạc tử cung đã được chuẩn bị đúng mức trước đó bởi estrogen, các gene của tế bào nội mạc tử cung sẽ được điều hòa lên (up-regulated) hay xuống (down-regulated).

Mối tương quan giữa estrogen và progesterone quyết định chiều hướng điều hòa các gene là lên hay xuống, từ đó quyết định khả năng tiếp nhận phôi của nội mạc tử cung.

Cửa sổ làm tổ được mở bởi progesterone.

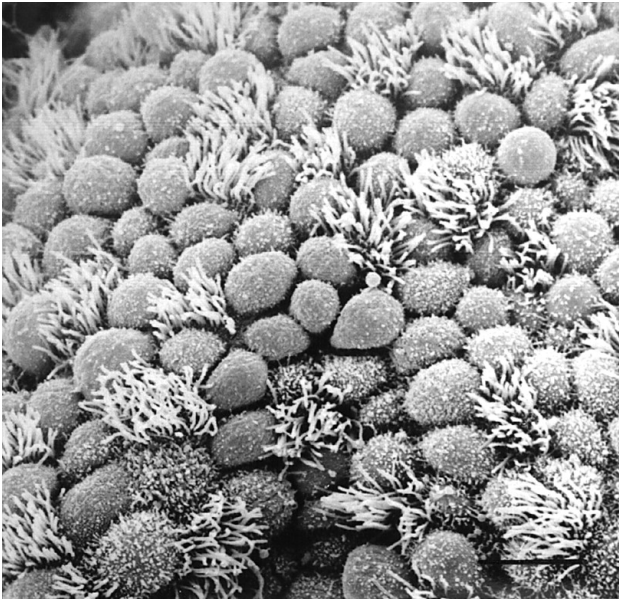
Sau khi được chuẩn bị thích hợp với progesterone, nội mạc tử cung đạt đến trạng thái sẵn sàng để tiếp nhận phôi đến làm tổ. Cửa sổ làm tổ đã được mở ra.



Hình V.1.3. Cửa sổ làm tổ là giai đoạn duy nhất mà phôi có thể làm tổ.

(Nguồn: kup.at)

Tại nội mạc tử cung ở thời điểm của cửa sổ làm tổ, có sự hiện diện của các tế bào chân hình kim (pinopode). Thời gian xuất hiện và tồn tại của các pinopode rất ngắn, chỉ khoảng 5 ngày. Pinopode có vai trò quan trọng trong đối thoại giữa phôi và nội mạc tử cung trước làm tổ.



Hình V.1.4. Pinopodes

Dưới ảnh hưởng đúng lúc của progesterone trên nội mạc đã được chuẩn bị đúng mức trước đó bởi estradiol, các gene của các tế bào nội mạc được điều hòa lên hoặc xuống.

Sự hiện diện trong một khoảng thời gian rất ngắn, khoảng 5 ngày, của các tế bào chân hình kim biểu hiện nội mạc tử cung đã sẵn sàng cho hiện tượng làm tổ. Thời gian này gọi là cửa sổ làm tổ.

Nguồn: humrep.oxfordjournals.org.

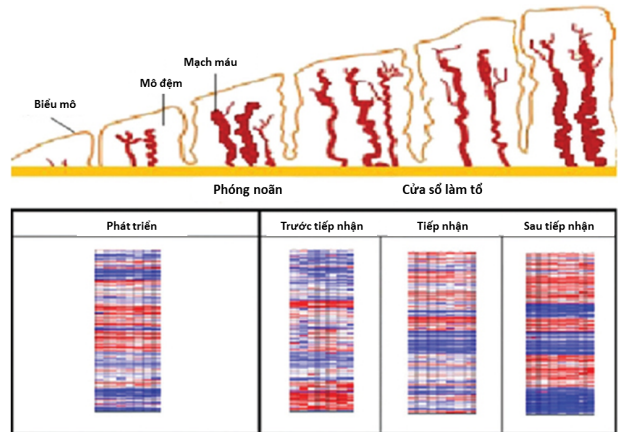
Nội mạc tử cung chỉ tiếp nhận phôi làm tổ khi và chỉ khi cửa sổ làm tổ đã mở.

Cửa sổ làm tổ được mở ra ở ngày thứ 18 và bị đóng lại ở ngày thứ 23 của chu kỳ.

Cửa sổ làm tổ là khoảng thời gian duy nhất mà nội mạc có thể tiếp nhận phôi làm tổ.

Sự lệch pha giữa thời điểm mở cửa sổ làm tổ và thời điểm phôi thoát màng sẽ dẫn đến việc phôi tiếp cận với nội mạc tử cung ngoài cửa sổ làm tổ, và hệ quả là phôi sẽ không được tiếp nhận.

Cửa sổ làm tổ có thể bị di dời do các tác động nội sinh như hoàng thể hóa sớm gây tăng sớm progesterone nội sinh, hay tác động ngoại sinh do dùng hormone nguồn gốc ngoại lai... Cửa sổ làm tổ bị di dời sẽ làm thay đổi vị trí tương đối của nó so với thời điểm phôi thoát màng.



Hình V.1.5. Điều hòa gene nội mạc tử cung qua các giai đoạn.

Dưới tác dụng của estradiol và progesterone, các gene của các tế bào nội mạc được điều hòa lên hoặc xuống.

Điều hòa gene thay đổi đặc trưng cho từng giai đoạn.

Ghi nhận sự khác biệt rõ rệt trong thành phần các gene được điều hòa trong cửa sổ làm tổ so với ngoài cửa sổ làm tổ.

Nguồn: Garcia Gomez. Fert Steril 2013

Phôi là một mảnh bán dị ghép, nên luôn phải đối mặt với hiện tượng thải ghép.

Phôi có vốn gene không giống với vốn gene của mẹ. Nó chỉ tiếp nhận ½ vốn di truyền của mẹ. Vì thế, phôi là một mảnh bán dị ghép (hemi-allograft).

Hệ quả là, về mặt miễn dịch, phôi là một mảnh ghép không tương đồng với hệ miễn dịch mẹ. Do bất tương đồng về mặt miễn dịch, phôi phải đối mặt với hiện tượng thải ghép.

Nói một cách khác, để phôi làm tổ thành công, điều kiện cần và đủ là nó phải khởi phát được một tiến trình ức chế miễn nhiễm, nhằm ngăn cản việc cơ thể người mẹ loại bỏ mảnh bán dị ghép.

Phản hồi âm trên LH của đỉnh cao progesterone gây ly giải hoàng thể chu kỳ.

Vào ngày thứ 7 sau phóng noãn, dưới tác dụng của LH, hoạt động chế tiết progesterone của hoàng thể chu kỳ đạt đến đỉnh cao nhất, hoàn thành sứ mạng mở cửa sổ làm tổ để đón nhận phôi thai.

Tuy nhiên, nồng độ cao progesterone sẽ gây phản hồi âm trên hạ đồi-yên, làm giảm nhịp điệu các xung GnRH hạ đồi, cũng như ức chế tuyến yên làm tuyến này giảm hay ngưng phóng thích LH. LH tuyến yên bị sút giảm, hoàng thể sẽ bị ly giải (luteolysis).

Sự ly giải hoàng thể dẫn đến hệ quả là sự sụt giảm sản xuất các steroid sinh dục, trong đó có progesterone, hormone có

nguồn gốc chủ yếu từ hoàng thể. Mất nguồn cung cấp chủ yếu của steroid sinh dục, nội mạc tử cung sẽ sụp đổ.

Lúc này, cần có một cơ chế khác để giúp hoàng thể khỏi bị ly giải, nếu không thì sẽ không thể có sự thụ thai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Junqueira's Basic Histology, text and atlas 14th edition.
Tác giả Anthony L. Mescher. Nhà xuất bản McGraw-Hill education 2015.
2. Pinopodes. Tác giả Lamiaa I. Abd ELFattah, tạp chí The Egyptian Journal of Histology, số 35 năm 2012, trang 633 - 639.
3. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition.
Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri.
Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.
4. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.