

CHƯƠNG IV.

VAI TRÒ CỐT LÕI CỦA HỆ TRỤC HẠ ĐỒI-TUYẾN YÊN-BUỒNG TRÚNG TRONG SỰ SINH SẢN Ở LOÀI NGƯỜI

Bài 2.

TUYẾN SINH DỤC NỘI TIẾT

Lê Quốc Tuấn¹, Đỗ Thị Ngọc Mỹ², Âu Nhựt Luân³, Nguyễn Thành Tuân⁴

¹ Bộ môn Sinh lý, khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: tuan_lqc@yahoo.com.

² Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: dtnmy2003@yahoo.com.

³ Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: aunhutluan@ump.edu.vn.

⁴ Bộ môn Tiết Niệu học, khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, thanhtuan0131@gmail.com.

Mục tiêu bài giảng

- Trình bày sinh tổng hợp hormone sinh dục nữ
- Trình bày hệ trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng trong điều hòa hoạt động sản xuất hormone sinh dục nữ và sinh noãn ở buồng trứng
- Trình bày được chức năng của tế bào Sertoli và Leydig trong sản xuất hormone sinh dục nam
- Trình bày hệ trục hạ đồi – tuyến yên – tinh hoàn trong điều hòa hoạt động sản xuất hormone sinh dục nam và sinh tinh trùng

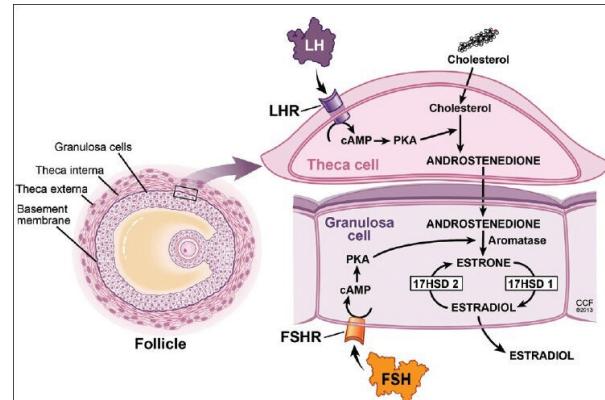
1. ESTROGEN

1.1. Giả thuyết 2 hormon – 2 tế bào

Sự tổng hợp estradiol được thực hiện tại các nang trứng theo giả thuyết “2 hormon - 2 tế bào”, nghĩa là chịu tác động từ cả 2 hormon FSH và LH của tuyến yên trước.

Đầu tiên, hormon LH kích thích các tế bào vỏ (theca cell) sử dụng cholesterol để tổng hợp nên androstenedione. Sau đó, tiền chất androstenedione được vận chuyển qua màng đáy (basal membrane) đến các tế bào hạt. Trong giai đoạn tiếp theo, hormon FSH kích thích enzyme aromatase tại các tế bào hạt (granulosa cell) chuyển androstenedione thành estrone, cung cấp nguyên liệu để tạo ra 17β -estradiol. Quá trình tương tự cũng diễn ra tại các tế bào vỏ và các tế bào hạt của hoàng thể sau khi rụng trứng.

Như vậy, 2 nhóm tế bào vỏ và hạt tại nang trứng có mối quan hệ mật thiết và hỗ trợ cho nhau trong quá trình tổng hợp estrogen. Các tế bào vỏ không thể trực tiếp tạo ra được estrogen, nhưng lại có khả năng sản sinh tiền chất là androstenedione. Trong khi đó, các tế bào hạt không thể sản sinh tiền chất androstenedione, nhưng lại có khả năng chuyển đổi androgen thành estrogen. Enzyme aromatase, một thành viên trong siêu họ cytochrome P450, là chất đóng vai trò then chốt, chịu trách nhiệm cho sự tương tác kết hợp này.



Hình IV.2.1. Giả thuyết 2 hormon - 2 tế bào trong sinh tổng hợp estrogen tại các nang trứng. (LHR: LH receptor; FSHR: FSH receptor; 17 β -HSD: 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase).

Mức độ tổng hợp estrogen thay đổi theo từng giai đoạn trong cuộc đời, cao nhất vào độ tuổi sinh sản, và giảm dần từ thời kỳ tiền mãn kinh trở đi. Trong một chu kỳ kinh nguyệt bình thường, estradiol có 2 đỉnh điểm: một ở thời điểm trước rụng trứng (lúc kích thước nang trứng đạt mức cực đại), và một ở giữa pha hoàng thể (lúc hoàng thể hoạt động mạnh nhất).

1.2. Hai phản hồi của estrogen lên tuyến yên trước

Các hormon của buồng trứng có 2 chức năng chủ yếu là: (1) tác động lên các cơ quan đích trên đường sinh dục nữ, dẫn đến những biến đổi tương ứng xảy ra trong chu kỳ kinh nguyệt; và (2) phản hồi ngược lên vùng hạ đồi - tuyến yên, góp phần điều hòa hoạt động của trục nội tiết sinh sản trong

cơ thể. Phản hồi của estrogen lên vùng tuyến yên bao gồm 2 kiểu: (1) phản hồi ngược âm tính diễn ra trong **pha nang trứng** và **pha hoàng thể**, và phản hồi ngược dương tính diễn ra tại thời điểm **trước rụng trứng**.

1.3. Phản hồi ngược âm tính lên tuyến yên trước

Trong **pha nang trứng**, estradiol tạo ra phản hồi ngược thứ nhất, có chức năng ức chế lên tuyến yên trước (negative-feedback effect), đóng vai trò quan trọng trong sự sụt giảm nồng độ FSH và LH trong huyết tương

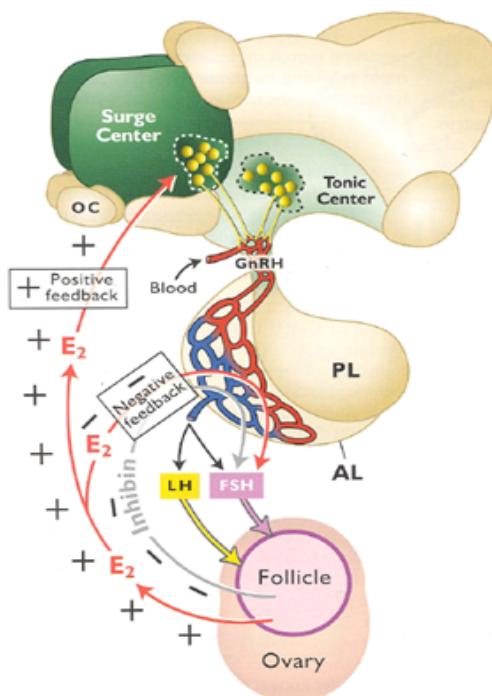
Bên cạnh đó, các tế bào **hạt** tại buồng trứng cũng ché tiết hormon **inhibin B**, góp phần cùng với estradiol tạo ra hoạt động điều hòa ngược âm tính lên sự phóng thích FSH. Điều này tạo động lực cho sự **tranh giành FSH** một cách khốc liệt giữa các nang trứng tham gia chiêu mộ trong mỗi chu kỳ kinh nguyệt, quyết định sự tồn tại và trưởng thành đến giai đoạn cuối cùng chỉ xảy ra trên một nang trứng duy nhất.

1.4. Phản hồi ngược dương tính lên tuyến yên trước

Tại thời điểm **trước rụng trứng**, khi nồng độ estradiol đạt đến **ngưỡng cao nhất** trong chu kỳ kinh, nó sẽ tạo ra phản hồi ngược thứ hai, có chức năng kích thích lên trung tâm “surge” tại vùng hạ đồi.

Hiện tượng này gọi là sự “điều hòa ngược dương tính” (positive-feedback effect), làm tăng tiết độ ngọt một lượng lớn GnRH vào tuần hoàn cửa quanh cuống yên, kéo theo định tiết tương ứng của LH và FSH tại tuyến yên trước. Chính định LH vào giữa chu kỳ sẽ kích hoạt tiến trình vỡ của một nang trưởng thành tại buồng trứng, dẫn đến sự rụng trứng và thành lập hoàng thể.

- + pha nang trứng -> (-) -> tranh giành FSH
- + trước rụng trứng -> (+) -> phóng noãn
- + pha hoàng thể -> (-)



Hình IV.2.2. Sự tương tác giữa vùng hạ đồi, tuyến yên trước, và buồng trứng tại thời điểm trước khi rụng trứng trong chu kỳ kinh nguyệt (Theo Senger, 2003). Phản hồi ngược âm tính của estradiol và inhibin B xảy ra cùng lúc trong **pha nang trứng**, trong khi phản hồi ngược dương tính của estradiol lên trung tâm “surge” xảy ra chủ yếu vào đầu **pha rụng trứng**. Chú thích: AL: anterior lobe; PL: posterior lobe; OC: optic chiasma.

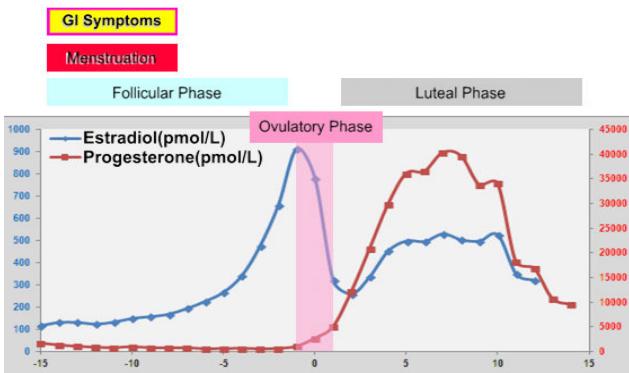
2. PROGESTERONE

2.1. Sự sản xuất progesterone

Progesterone thuộc nhóm hormon steroid (tan trong lipid), được tổng hợp chủ yếu tại hoàng thể và nhau thai. Nồng độ progesterone trong huyết tương luôn ở mức thấp đối với trẻ em và phụ nữ sau mãn kinh. Trong một chu kỳ kinh nguyệt bình thường, nồng độ progesterone tương đối thấp ở giai đoạn trước rụng trứng, được bài tiết tăng dần bắt đầu từ lúc thành lập hoàng thể, và chỉ có một **định tiết cao nhất** vào giữa **pha hoàng thể**. Nếu **có thai**, hormon **hCG** (human chorionic gonadotropin) được giải phóng để **duy trì sự tồn tại** của hoàng thể, cũng như mức bài tiết của progesterone. Trong thời gian từ **tuần 7 đến tuần 9** của thai kỳ, nhau bắt đầu làm việc **thay thế cho hoàng thể** (luteal-placental shift), dẫn đến sự tăng cao nồng độ progesterone, có thể đạt từ 100-200 ng/ml. Vào **cuối thai kỳ**, hiện tượng **sụt giảm nồng độ progesterone** chính là điểm máu chót để khởi đầu cho quá trình **chuyển dạ**. Sau khi sô nhau và trong toàn bộ thời gian **cho con bú**, nồng độ progesterone huyết tương trở lại ở **mức rất thấp**.

Progesterone

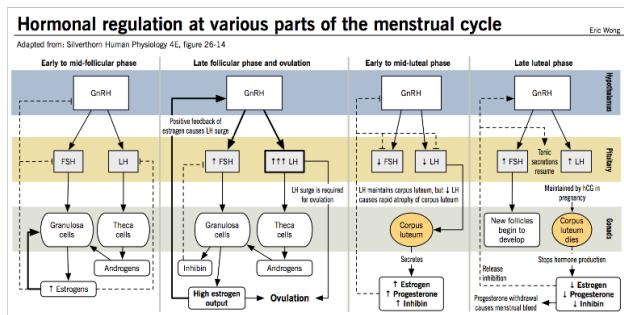
- + trước rụng trứng: thấp
- + giữa pha hoàng thể: định tiết
- + có thai -> hCG -> duy trì hoàng thể -> nồng độ cao
- + w7-w9 -> nhau thai # hoàng thể -> nồng độ cao
- + cuối thai kì -> giảm nồng độ -> chuyển dạ
- + sau sô nhau, cho con bú -> mức thấp



Hình IV.2.3. Sơ đồ bài tiết hormon estradiol và progesterone trong một chu kỳ kinh nguyệt.

2.2. Phản hồi của progesterone lên tuyến yên trước

Trong pha hoàng thể, buồng trứng bài tiết chủ yếu là hormon progesterone, kèm theo một lượng ít hơn của estradiol và inhibin A. Các hormon này đều có chức năng điều hòa ngược âm tính lên vùng hạ đồi - tuyến yên, gây ức chế lên hoạt động phóng thích LH và FSH.



Hình IV.2.4. Hoạt động điều hòa ngược của buồng trứng lên tuyến yên và vùng hạ đồi.

Trong điều kiện bình thường, mỗi chu kỳ kinh nguyệt kéo dài trung bình khoảng 28 ngày. Những thay đổi xảy ra trong chu kỳ là do sự tương tác giữa các hormon với các cơ quan trên đường sinh dục nữ.

3. AMH – INHIBIN B

Chiêu mộ là hiện tượng mà trong đó các nang noãn nguyên thủy ở trạng thái nghỉ được gọi trở lại vào chu kỳ buồng trứng để tham gia vào tiến trình tạo giao tử cái.

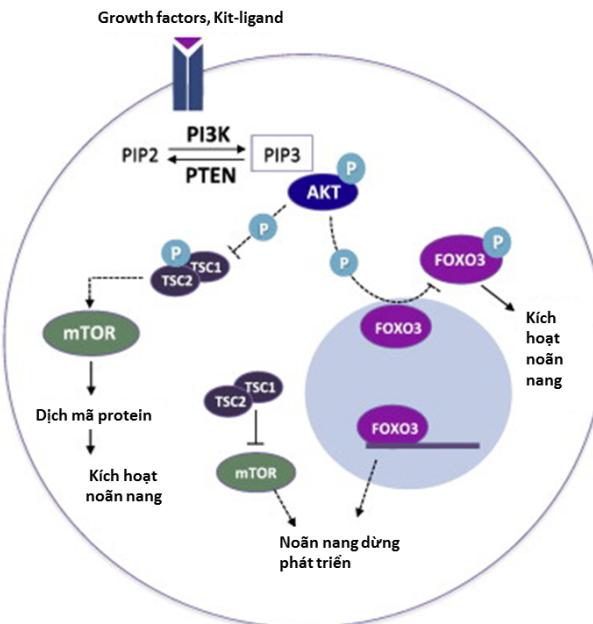
Khi bé gái dậy thì, định kỳ một lần mỗi khoảng 30 ngày, ước chừng có 4×10^2 nang noãn nguyên thủy sẽ được chiêu mộ vào chu kỳ buồng trứng.

Trong tiến trình chiêu mộ, các phức bộ nang noãn nguyên thủy chỉ bị tác động bởi các yếu tố cận tiết (paracrine) hay tự thân (autocrine). Trong tiến trình này, các phức bộ nang noãn nguyên thủy không bị tác động bởi các hormone lưu hành trong máu ngoại vi.

Con đường PTEN/PI3K/Akt và Anti-Mullerian Hormone (AMH) là các yếu tố điều hòa quan trọng nhất của tiến trình chiêu mộ các nang noãn nguyên thủy.

Con đường PTEN/PI3K/Akt là con đường điều hòa các tín hiệu của rất nhiều tiến trình sinh học cơ bản như chết chương trình, chuyển hóa, tăng trưởng tế bào và chết tế bào. PI3K thúc đẩy tiến trình chiêu mộ, trong khi đó PTEN ngăn cản tiến trình này.

PI3K gây kích hoạt noãn nang bằng cách giải phóng chúng khỏi ức chế, đồng thời thúc đẩy dịch mã.



Hình IV.2.5. Con đường PTEN/PI3K/AKT.

PTEN và PI3K có tác dụng trái ngược. PI3K chuyển đổi PIP2 thành PIP3, trong khi đó PTEN gây ra chuyển đổi ngược lại.

PIP3 phosphoryl hóa AKT, dẫn đến phosphoryl hóa FOXO3. FOXO3 được phosphoryl hóa sẽ không còn phong tỏa DNA. Tế bào được kích hoạt.

Akt được phosphoryl hóa cũng phosphoryl hóa TSC1 và TSC2, kích hoạt mTOR và thúc đẩy dịch mã RNA.

Nguồn: Sanchez. Molecular control of oogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*. Volume 1822, Issue 12, December 2012.

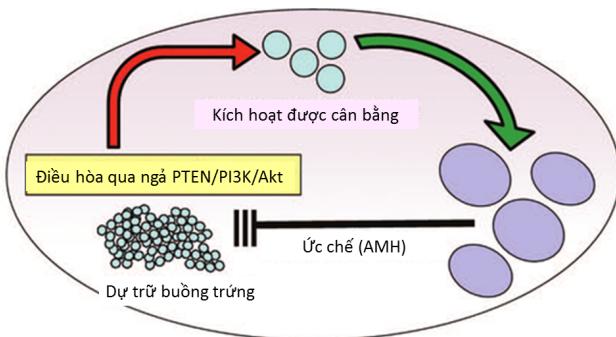
Các nang noãn được chiêu mộ sẽ phát triển. Tế bào hạt của chúng bắt đầu chế biến AMH.

AMH sẽ tác động trở lại trên những nang noãn nguyên thủy khác chưa được chiêu mộ.

AMH là hormone cận tiết, có nhiệm vụ điều hòa tiến trình chiêu mộ bằng cách không chế số lượng nang noãn nguyên thủy được chiêu mộ.

AMH có nguồn gốc từ các tế bào tuy hành của các phức bộ nang noãn lân cận. Ở người nữ trưởng thành, AMH hoạt

động như một yếu tố cận tiết¹. AMH can thiệp vào tiến trình chiêu mộ thông qua kiểm soát cân bằng PTEN/PI3K, nhờ vậy hạn chế được số nang noãn được chiêu mộ. AMH có vai trò như “người gác cổng”, chỉ cho phép một số lượng hạn chế nhất định các phύt bộ noãn nguyên thủy đi vào chu kỳ buồng trứng.



Hình IV.2.6. Điều hòa chiêu mộ noãn nang qua con đường PTEN/PI3K/Akt và Anti-Mullerian Hormone

PI3K/Akt thúc đẩy tiến trình chiêu mộ noãn nang. AMH kiểm soát cân bằng PI3K-PTEN, theo chiều hướng ức chế, qua đó không để được số nang noãn được chiêu mộ.

AMH có vai trò như “người gác cổng”, chỉ cho phép một số nhất định các phύt bộ noãn nguyên thủy đi vào chu kỳ buồng trứng.

Nguồn: Roness H. Cell Cycle. 2013 Oct 15;12(20):3245-6.

AMH được sản xuất từ tế bào hạt của các phύt bộ nang noãn đã được chiêu mộ, từ giai đoạn nang tiền hốc đến nang hốc nhỏ.

Tế bào hạt của các phύt bộ noãn nang đã được chiêu mộ chiêu mộ chiết AMH. AMH tác động trở lại trên những nang noãn nguyên thủy khác chưa được chiêu mộ và ngăn cản chúng được chiêu mộ. Trên những nang noãn đã được chiêu mộ, AMH đóng vai trò yếu tố bảo vệ cho nang noãn thoát khỏi hiện tượng thoái triển, đồng thời kìm hãm nang noãn không bước quá sớm vào giai đoạn phát triển lệ thuộc gonadotropin.

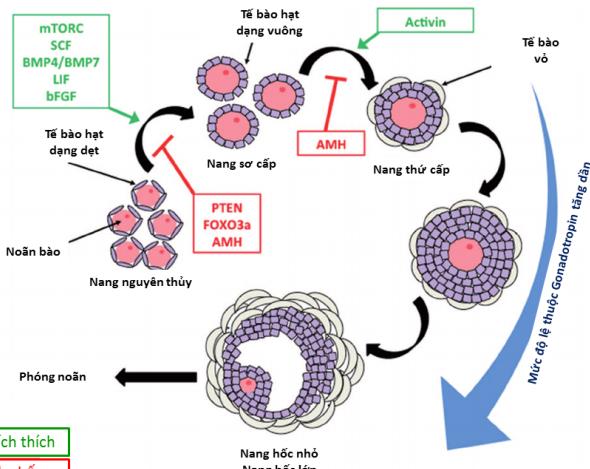
Sau chiêu mộ, các nang noãn vẫn tiếp tục phát triển không lệ thuộc gonadotropin, đến giai đoạn nang thứ cấp muộn.

Sau chiêu mộ, các phύt bộ noãn nguyên thủy được chiêu mộ tái tục tiến trình phân bào giảm nhiễm đã bị đình trệ trước đó, để chuẩn bị cho việc tạo thành giao tử (gamete) cái. Chúng lần lượt qua các giai đoạn noãn sơ cấp (primary

follicle), rồi thứ cấp sớm (early secondary follicle) và thứ cấp muộn (late secondary follicle).

AMH giữ một vai trò quan trọng trong kiểm soát sự phát triển của các nang noãn đã được chiêu mộ². Tiến trình này không lệ thuộc gonadotropin.

Trong quá trình này, phần lớn các phύt bộ đã được chiêu mộ sẽ thoái triển. Sau 60 ngày, chỉ còn lại khoảng 10 trong số chúng là đến được giai đoạn kế tiếp. Trên các tế bào hành của nang thứ cấp muộn đã có các thụ thể với gonadotropin.



Hình IV.2.7. Tổng quan về các autocrine và paracrine trong giai đoạn chiêu mộ noãn nang, chưa lệ thuộc gonadotropin

Các yếu tố thúc đẩy chiêu mộ và thúc đẩy phát triển noãn nang (màu xanh lá) trong giai đoạn sớm gồm PI3K, mTOR trong giai đoạn rất sớm, và activin trong giai đoạn muộn hơn.

AMH có vai trò như “người gác cổng”, thông qua kiểm soát cân bằng PTEN-PI3K, và qua FOXO3, chỉ cho phép một số nhất định các phύt bộ noãn nguyên thủy đi vào chu kỳ buồng trứng. Sau đó, AMH còn ngăn cản các nang noãn đã được chiêu mộ không bước sang giai đoạn lệ thuộc gonadotropin một cách quá sớm.

Nguồn: Cheryl Dunlop. The regulation and assessment of follicular growth. Scand J Clin Lab Invest 14; 74(Suppl 244): 13-17.

Hạ đồi phóng thích các xung GnRH vào hệ thống mạch cửa hạ đồi-yên, làm tuyển yên sản xuất các gonadotropin.

¹ Gần đây, người ta tìm thấy các thụ thể của AMH trên hạ đồi. Phát hiện này gợi ý rằng AMH không chỉ đơn thuần là yếu tố cận tiết, mà là một nội tiết có thể can thiệp trên hoạt động của trực hạ đồi-yên.

² Kiểm soát được thực hiện thông qua 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 hành, đồng thời giữ cho nang noãn không trở nên lệ thuộc gonadotropin quá sớm.

Hạ đồi là cơ quan cao nhất của trục hạ đồi-yên-buồng trứng. Nhân cung (Arcuate), một nhân xám hạ đồi, định kỳ phóng thích các xung Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) vào hệ thống mạch cửa nối hạ đồi và tuyến yên.

Dưới ảnh hưởng của các xung GnRH, tuyến yên đáp ứng bằng cách chẽ tiết 2 hormone hướng sinh dục (gonadotropin) là Follicle Stimulating Hormone (FSH) và Luteinizing Hormone (LH).

Tùy tần số của xung GnRH mà tuyến yên đáp ứng khác nhau, với đáp ứng bằng FSH chiếm ưu thế (nếu các xung thưa) hay đáp ứng bằng LH chiếm ưu thế (nếu các xung dày dặn).

Các tế bào tùy hành của các nang noãn thứ cấp đã có thụ thể với gonadotropin.

Các gonadotropin tác động trên các nang noãn thứ cấp, và là động lực thúc đẩy sự phát triển các noãn nang thứ cấp.

Lúc này, các noãn bào được bao bọc bởi, lần lượt từ ngoài vào trong, là các tế bào vỏ (theca cell) và các tế bào hạt (granulosa cell). Các nang noãn ở giai đoạn này được gọi là các nang thứ cấp (secondary follicle).

Trên bề mặt của tế bào vỏ có thụ thể với LH, và trên bề mặt của tế bào hạt có thụ thể với FSH. Các tế bào này bắt giữ các gonadotropin để phát triển, tăng về số lượng để tạo nên sự phát triển của các nang thứ cấp.

Tại các nang thứ cấp đang phát triển, dưới tác động của gonadotropin, các tế bào hạt tùy hành phân chia nguyên nhiễm, đồng thời tổng hợp thụ thể với gonadotropin, làm cho chúng ngày càng nhạy với gonadotropin hơn.

Trong khi đó, tại noãn bào, tiến trình phân bào giảm nhiễm vẫn diễn ra một cách chậm rãi. Trên DNA của noãn bào, xảy ra tiến trình methyl hóa cytosine của đảo CpG. Tiến trình methyl hóa cytosine của đảo CpG sẽ đạt cực đại khi noãn bào đạt đến metaphase II của phân bào giảm nhiễm.

Dưới tác dụng của LH, tế bào vỏ sản xuất androgen.

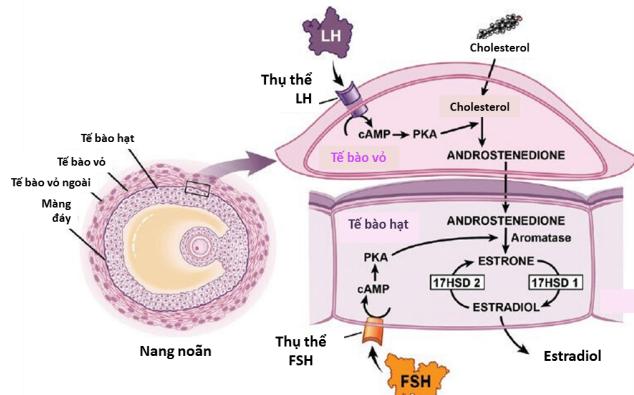
Dưới tác dụng của FSH, tế bào hạt sản xuất estrogen.

Tế bào vỏ tổng hợp androstenedione từ cholesterol, dưới tác dụng của LH. Androstenedione từ tế bào vỏ được chuyển đến các tế bào hạt ở phía trong của noãn nang.

Tại tế bào hạt, dưới tác động của FSH, androstenedione được thơm hóa thành estrone (E_1) nhờ men aromatase P_{450} . Estrone sẽ chuyển đổi thành estradiol (E_2).

Estradiol từ tế bào hạt sẽ lưu hành trong máu ngoại vi và tác động lên cơ quan đích. Nang noãn càng phát triển thì

tổng khối tế bào hạt càng tăng nhanh, làm nồng độ estradiol huyết thanh tăng dần.



Hình IV.2.8. Thuyết hai tế bào, hai hormone

Dưới tác dụng của LH, tế bào vỏ sản xuất androstenedione từ cholesterol.

Androstenedione được chuyển cho tế bào hạt. Tại đó, nó chịu sự thơm hóa bởi aromatase tạo ra estrone dưới tác động của FSH.

Nguồn: researchgate.net

Tuy nhiên, do mỗi nang thứ cấp có số lượng thụ thể với LH và FSH khác nhau, nên khả năng bắt giữ gonadotropin và phát triển của các nang thứ cấp là không giống nhau.

Hiện tượng này tạo ra một sự không đồng bộ trong phát triển của các nang thứ cấp.

Do các nang thứ cấp khác nhau không sở hữu lượng thụ thể gonadotropin như nhau, nên khả năng bắt gonadotropin của chúng khác nhau, dẫn đến sự phát triển khác nhau.

Một số ít nang thứ cấp nào sở hữu nhiều thụ thể với gonadotropin hơn sẽ bắt giữ gonadotropin dễ dàng hơn, phát triển tổng khối tế bào tùy hành tốt hơn và tự tổng hợp ra nhiều thụ thể với gonadotropin hơn, làm cho chúng càng có khả năng bắt giữ gonadotropin tốt hơn nữa.

Trong khi đó, đa số các nang thứ cấp còn lại sở hữu ít thụ thể với gonadotropin hơn, do đó ít có cơ hội bắt giữ gonadotropin, gây hệ quả là chúng không phát triển được khối tế bào tùy hành, và không tổng hợp thêm được thụ thể mới với gonadotropin, làm cho chúng càng khó có cơ hội bắt thêm gonadotropin để tiếp tục phát triển.



Hình IV.2.9. Sự phát triển không thuần nhất của đoàn hệ

Ghi nhận các nang noãn khác nhau về số tế bào tùy hành.

Nguồn: academic.pgcc.edu

Nồng độ tăng dần của estradiol lưu hành trong máu ngoại vi phát khởi phản hồi âm, ức chế tuyến yên sản xuất FSH.

Phát triển của các nang thứ cấp tạo nên sự tăng của nồng độ estradiol trong máu ngoại vi.

Sự tăng nồng độ estradiol sẽ tác động ức chế hoạt động sản xuất FSH của tuyến yên. Đây chính là phản hồi âm (negative feedback) của estradiol trên tuyến yên (còn gọi là phản hồi thứ nhất của estradiol).

Nồng độ estradiol càng cao thì phản hồi càng mạnh, FSH càng xuống thấp. Nồng độ FSH giảm dần, biến thiên theo chiều nghịch với sự tăng của estradiol.

Tế bào hạt của nang noãn thứ cấp sản xuất ra Inhibin B. Inhibin B cũng ức chế tuyến yên sản xuất FSH.

Ngoài estradiol, các tế bào hạt của các nang noãn thứ cấp còn sản xuất một hormone quan trọng nữa là Inhibin B.

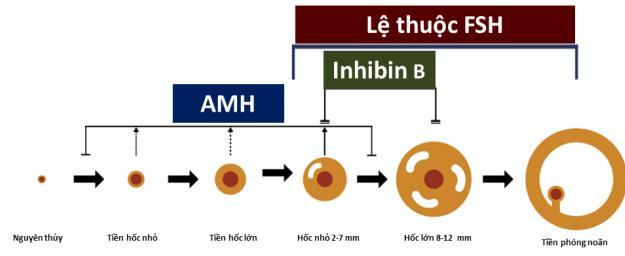
Inhibin B là một hormone protein, thuộc nhóm các transforming growth factor.

Các nang noãn thứ cấp sớm không sản xuất Inhibin B. Inhibin B chỉ được sản xuất kể từ khi các nang noãn đạt đến giai đoạn nang thứ cấp muộn. Nồng độ Inhibin B biến thiên thuận với tổng khối tế bào hạt.

Inhibin B phóng thích từ nang noãn, đi vào máu ngoại vi, để tác động trên tuyến yên. Ở đó, Inhibin B ức chế sự chế tiết gonadotropin của tuyến này.

Như vậy, trong giai đoạn phát triển noãn nang, tuyến yên chịu sự “kiểm soát kép” bởi hai hormone từ buồng trứng là estradiol và Inhibin B. Kiểm soát này gây nên tình trạng thiếu hụt FSH từ tuyến yên.

Hệ quả của tình trạng giảm sản xuất FSH này là tất cả các nang noãn thứ cấp đang phát triển phải đối mặt với sự thiếu hụt FSH.



Hình IV.2.10. Sản xuất AMH và Inhibin B từ tế bào hạt

Cả AMH lẫn Inhibin B đều có nguồn gốc từ tế bào hạt của nang noãn.

AMH được sản xuất từ các nang tiền hốc và nang hốc nhỏ.

Inhibin B được sản xuất từ các nang hốc nhỏ và nang hốc lớn.

AMH có vai trò chuẩn bị cho nang noãn đi vào giai đoạn lệ thuộc gonadotropin. Trong khi đó, Inhibin B (cùng phối hợp với estradiol) có nhiệm vụ kiểm soát tình trạng chế tiết gonadotropin của tuyến yên.

Nguồn: researchgate.net.

Thiếu hụt FSH là động lực của chọn lọc noãn nang.

Chỉ có một nang noãn tốt nhất phát triển đến cùng.

Trong bối cảnh của sự thiếu hụt toàn thể về FSH, các nang noãn thứ cấp nào có sự phát triển tốt hơn, có nhiều tế bào hạt hơn, đồng nghĩa với có nhiều thụ thể và khả năng bắt giữ FSH tốt hơn sẽ thu gom dễ dàng các phân tử FSH hiếm hoi còn lưu hành để tiếp tục phát triển.

Trong khi đó, với các nang thứ cấp còn lại, do chúng sở hữu rất ít tế bào hạt và rất ít thụ thể với FSH, nên chúng sẽ không thể cạnh tranh được về khả năng bắt giữ các phân tử FSH hiếm hoi còn lại.

Như vậy tình trạng thiếu hụt FSH, kết quả của phản hồi âm của tăng estradiol và tăng Inhibin B, là động lực của sự chọn lọc noãn nang. Các nang thứ cấp nào đã phát triển tốt sẽ phát triển ngày càng tốt hơn. Các nang thứ cấp nào đã phát triển kém thì ngày càng kém hơn và đi vào thoái triển.

Sự cạnh tranh trở nên ngày càng khốc liệt, khi các nang thứ cấp lớn sản sinh càng nhiều estradiol, làm cho lượng FSH trở về mức cực thấp. Cuối cùng, chỉ có một nang noãn tốt nhất, sở hữu nhiều tế bào tùy hành nhất, có nhiều thụ thể với gonadotropin nhất, sản xuất được nhiều estradiol nhất mới có cơ hội phát triển đến tận cùng, gọi là nang trưởng thành (nang de Graaf).

Nang de Graaf là nang noãn đã ở trạng thái sẵn sàng cho hiện tượng phóng noãn.

Nang de Graaf gồm noãn bào và các tế bào hạt và các tế bào vỏ tùy hành.

Lúc này, noãn bào trong nang de Graaf vẫn còn đang chậm chạp trong tiền kỳ của phân bào thứ nhất của phân bào giảm nhiễm. Trong nhân của noãn bào, tiến trình methyl hóa cytosine các đảo CpG của DNA vẫn đang tiếp diễn.

Trong khi đó, các tế bào hạt của nang de Graaf vẫn đang phân chia mãnh liệt theo cấp số nhân dưới ảnh hưởng của lượng FSH dồi dào mà nang de Graaf đã tước đoạt được từ máu ngoại vi. Các tế bào vỏ phát triển mạnh và chứa đầy các thụ thể với LH, cung cấp androgen cho tế bào hạt. Tổng khối tế bào hạt dồi dào đảm bảo cho nang de Graaf tiếp tục sản xuất ra một lượng lớn estradiol, đẩy nồng độ estradiol lên cao, vượt cao hơn một ngưỡng, trong một thời gian đủ dài.

Ở thời điểm này, Inhibin B giữ nhiệm vụ kiểm soát, tinh chỉnh đáp ứng của tuyến yên với nồng độ estradiol cao.



Hình IV.2.11. Nang de Graaf

Là nang noãn sở hữu nhiều thụ thể với gonadotropin nhất, vì thế bắt giữ gonadotropin tốt nhất. Nang de Graaf đáp ứng các điều kiện cho quá trình phóng noãn, thụ tinh, làm tổ và mang thai.

Nguồn: c1.staticflickr.com

Nồng độ estradiol vượt ngưỡng và duy trì trên ngưỡng trong thời gian đủ dài sẽ kích hoạt phản hồi dương của estradiol, tạo đỉnh LH, gây hiện tượng trưởng thành cuối cùng của noãn bào.

Nồng độ estradiol tiếp tục tăng cao và vượt một nồng độ ngưỡng xác định. Ngưỡng này là **ngưỡng nhạy của tuyến yên**. Khi nồng độ estradiol cao hơn ngưỡng này, tuyến yên sẽ ở trạng thái sẵn sàng cho phản hồi dương với estradiol.

Nồng độ estradiol cao vượt ngưỡng là điều kiện cần để E₂ tạo phản hồi dương.

Đáp ứng của tuyến yên với nồng độ cao của estradiol được tinh chỉnh bằng Inhibin B. Inhibin B chỉ cho phép tuyến yên trả lời với nồng độ cao estradiol khi nồng độ này được duy trì trên ngưỡng trong thời gian đủ dài. Nồng độ estradiol được **duy trì trên ngưỡng trong thời gian đủ dài** là điều kiện đủ để tuyến yên cho phản hồi dương với nồng độ cao estradiol.

Nồng độ estradiol vượt ngưỡng và được duy trì trên ngưỡng trong thời gian đủ dài chứng minh rằng nang de Graaf hiện hành này là một nang tốt nhất, đáp ứng một cách đầy đủ các điều kiện cho quá trình phóng noãn, thụ tinh, làm tổ và mang thai.

Khi **thỏa cả hai điều kiện** trên, estradiol sẽ kích hoạt phản hồi thứ nhì của nó trên hạ đồi- yên. Đây là **một phản hồi dương** (positive feedback). Trong phản hồi này, tuyến yên sẽ đáp ứng bằng cách phóng thích một lượng lớn LH, trong một thời gian rất ngắn, **tạo một đỉnh LH** trong máu ngoại vi.

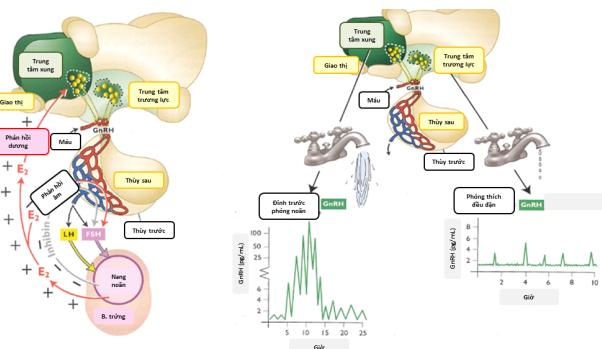
Tại noãn bào, dưới ảnh hưởng của đỉnh LH, noãn bào nhanh chóng hoàn thành phân bào thứ nhất của phân bào giảm nhiễm, ngay sau đó đi vào phân bào thứ nhì của phân bào giảm nhiễm.

36 giờ sau khi xuất hiện đỉnh LH, noãn bào đã đi đến tiền kỳ (metaphase) của phân bào thứ nhì của phân bào giảm nhiễm. Tiền trình trưởng thành cuối cùng của noãn bào đã hoàn tất.

Tại nhân của noãn bào, ở cấp độ DNA, tiến trình methyl hóa cytosine các đảo CpG của DNA đạt đến cực đại. Phân bào giảm nhiễm của noãn bào dừng lại ở metaphase của phân bào II, cho đến khi nó được một tinh trùng xâm nhập.

Tại khói tế bào tùy hành, sau đỉnh LH, tiền trình phân bào nguyên nhiễm tại các tế bào hạt sẽ dừng lại. Các **tế bào hạt ở quanh nang noãn** sẽ tách khỏi các tế bào hạt còn lại, và cùng với **noãn bào** tạo ra một cấu trúc sẵn sàng rời khỏi buồng trứng, được gọi là **đá mây noãn bào** (cumulus oophora).

Bề mặt buồng trứng nơi có nang noãn cũng mỏng dần do chịu tác dụng của prostaglandin tại chỗ. Cuối cùng, nang noãn bị vỡ và phóng thích cumulus oophora. Như vậy, kết quả của phản hồi thứ nhì của estradiol là đỉnh LH tiền phóng noãn.



Hình IV.2.12. Hai feed-back của E_2 . Cơ chế kiểm soát kép E_2 -Inhibin B

Feed-back thứ nhất của E_2 cùng với Inhibin B ức chế sự sản xuất FSH của tuyến yên. Chúng dẫn đến hiện tượng chọn lọc noãn nang.

Feed-back thứ nhì kích hoạt hạ đồi, qua đó gây xuất hiện đỉnh LH. Inhibin B đóng vai trò tinh chỉnh, chỉ cho phép tuyến yên cho phản hồi khi nồng độ E_2 vượt một ngưỡng đủ cao trong một thời gian đủ dài.

Nguồn: tankonyvtar.hu

Hoàng thể được thành lập từ khối tế bào hạt và tế bào vỏ còn lại trên buồng trứng, bắt đầu chẽ tiết progesterone.

Sau khi đã vỡ và phóng thích cumulus oophora, phần còn lại của noãn nang co cụm lại. Các **mạch máu xâm nhập** vào các tế bào bên trong của cấu trúc nang noãn trước đây, cung cấp cholesterol cho chúng và biến chúng thành một cấu trúc mới gọi là **hoàng thể** (corpus luteum). Hoàng thể được tạo lập và được **duy trì nhờ LH** của tuyến yên.

Về phương diện nội tiết, hoàng thể tiếp tục sản xuất estradiol, nhưng quan trọng nhất là một steroid sinh dục mới, đặc hữu của hoàng thể: **progesterone³**. Hormone này là steroid sinh dục có vai trò quan trọng trong việc **chuẩn bị tiếp nhận trứng đã được thụ tinh** và **duy trì thai kỳ**.

Nồng độ progesterone tăng cao dần, tạo ra một phản hồi âm trên hạ đồi và tuyến yên, ức chế sản xuất LH.

Dưới tác dụng của LH, các tế bào hoàng thể chẽ tiết estradiol và progesterone. Sản xuất steroid sinh dục của hoàng thể đạt đến **đỉnh cao nhất** vào khoảng 7 ngày sau **phóng noãn**.

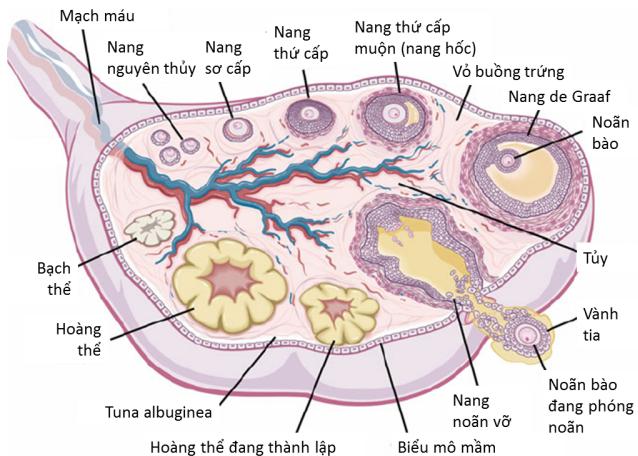
Nồng độ progesterone tăng cao trong máu ngoại vi sẽ tạo phản hồi lên tầng trên của trục, ức chế tầng trên. Trên hạ đồi, progesterone làm **giảm nhịp điệu** của các xung GnRH.

Do không còn được kích thích bởi GnRH, sản xuất LH của tuyến yên bị sút giảm. Đó chính là phản hồi âm của progesterone.

Sút giảm LH dẫn đến tiêu vong của hoàng thể, chấm dứt chẽ tiết steroid sinh dục và chấm dứt chu kỳ buồng trứng.

Do không còn được nuôi dưỡng bởi LH, **hoàng thể sẽ dần dần đi vào thoái triển**, để lại một sẹo trên buồng trứng, gọi là bạch thể (corpus albicans). Một chu kỳ phát triển của nang noãn tại buồng trứng đã chấm dứt.

Hoàng thể thoái triển không còn sản xuất steroid sinh dục nữa, tạo ra sự sút giảm của cả estradiol lẫn progesterone trong máu ngoại vi. Sự sút giảm của nồng độ các steroid sinh dục giải phóng trực hạ đồi-tuyến yên khỏi các ràng buộc của chu kỳ buồng trứng trước và sẵn sàng cho một chu kỳ buồng trứng mới.

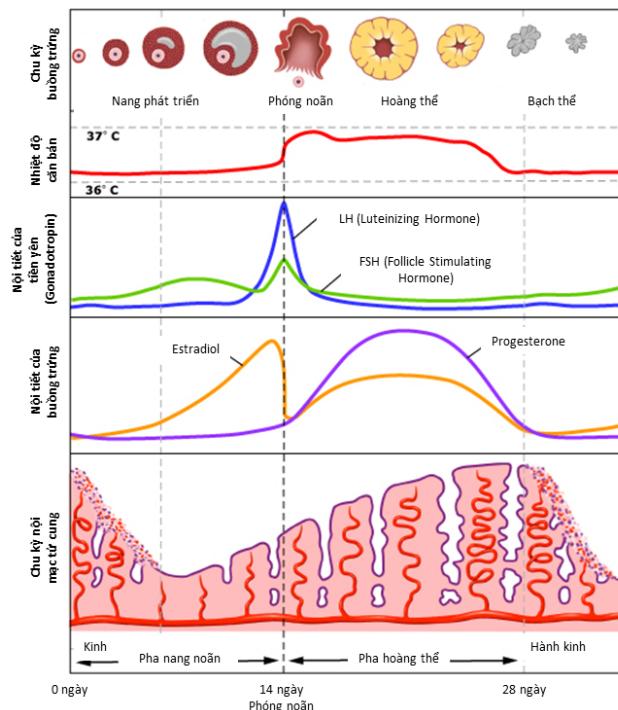


Hình IV.2.13. Tiến trình phát triển noãn nang trong chu kỳ buồng trứng, từ noãn nguyên thủy đến bạch thể, được trình bày theo chiều kim đồng hồ.

Nguồn: [researchgate.net](https://www.researchgate.net).

Chỉ một phần của chu kỳ buồng trứng được thể hiện bằng các biến đổi tại cơ quan đích, thấy được trong giai đoạn nang noãn lệ thuộc gonadotropin.

³ Thực ra thì hoàng thể không phải là nguồn progesterone duy nhất. Tuy nhiên, trong điều kiện sinh lý bình thường, progesterone từ các nguồn khác không tham gia một cách đáng kể vào sinh lý chu kỳ buồng trứng.



Hình IV.2.14. Biến động của các hormone tuyến yên và của các hormone steroid sinh dục trong chu kỳ buồng trứng.

Phần trên của hình cho thấy sự phát triển của noãn nang ở buồng trứng.

Phần thứ tư của hình cho thấy biến động steroid sinh dục song hành với tiến trình phát triển của noãn nang trong chu kỳ buồng trứng.

Phần thứ nhì của hình cho thấy biến động của các gonadotropin song hành với biến thiên của các steroid sinh dục và cho thấy rõ diễn biến của các phản hồi của steroid sinh dục trên trực hạ đồi-tuyến yên.

Nguồn: sbi4u3.weebly.com.

Mỗi chu kỳ buồng trứng có độ dài 90-120 ngày, kể từ khi một đoàn hệ nang noãn nguyên thủy được chiêu mộ cho đến thành viên còn lại cuối cùng của đoàn hệ này là hoàng thể bị thoái hóa thành bạch thể.

Trong hơn **60 ngày** đầu tiên kể từ khi được chiêu mộ, các nang noãn **phát triển hoàn toàn độc lập** với các hormone của trực hạ đồi-yên-buồng trứng.

Chỉ trong 4 tuần cuối cùng của chu kỳ buồng trứng thì các noãn nang mới chịu tác động của các hormone hạ đồi-yên, sản xuất các steroid sinh dục và Inhibin B, tác động ngược lại lên trực này qua các feed-back và cơ chế tinh chỉnh.

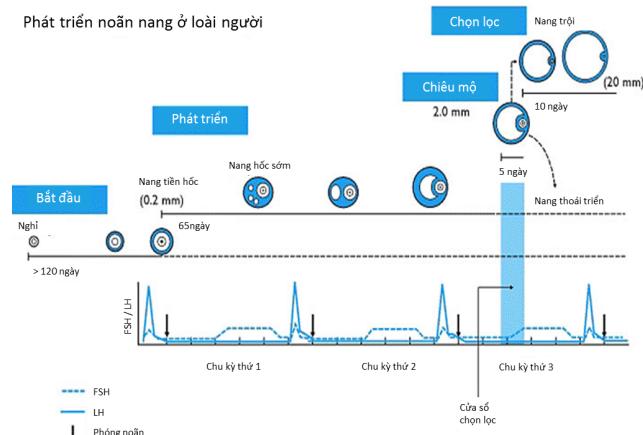
Tại một thời điểm cho trước, tồn tại cùng lúc nhiều đoàn hệ noãn nang được chiêu mộ ở các thời điểm khác nhau.

Như vậy, tại mỗi thời điểm nhất định, song song xảy ra 3-4 chu kỳ buồng trứng khác nhau.

Một chu kỳ gồm các noãn nang vừa được chiêu mộ, không có những thay đổi về hình thái và nội tiết nhìn thấy được.

Một hay hai chu kỳ còn đang ở trong khoảng giữa của tiến trình, và sẽ được nhìn thấy ngay sau khi chu kỳ đang được thấy bị kết thúc.

Chỉ có một chu kỳ là có thể quan sát được. Đó là chu kỳ đang ở trong 28 ngày cuối cùng, đang chịu tác động của các gonadotropin và đang sản xuất steroid sinh dục, với những thay đổi về hình thái và nội tiết. Chính các thay đổi về hình thái và nội tiết mà ta có thể quan sát được nó.



Hình IV.2.15. Các chu kỳ buồng trứng nối tiếp nhau

Nguồn: embryology.med.unsw.edu.au

4. TESTOSTERONE

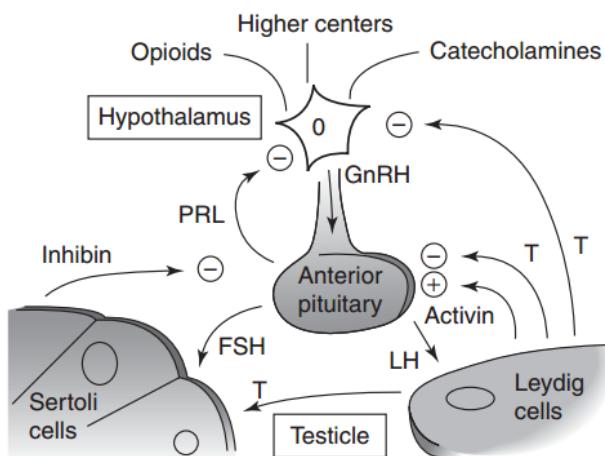
4.1. Testosterone và chức năng sinh dục nam: Xem thêm chương 2

4.2. Tế bào Sertoli, tế bào Leydig và chức năng sinh sản nam

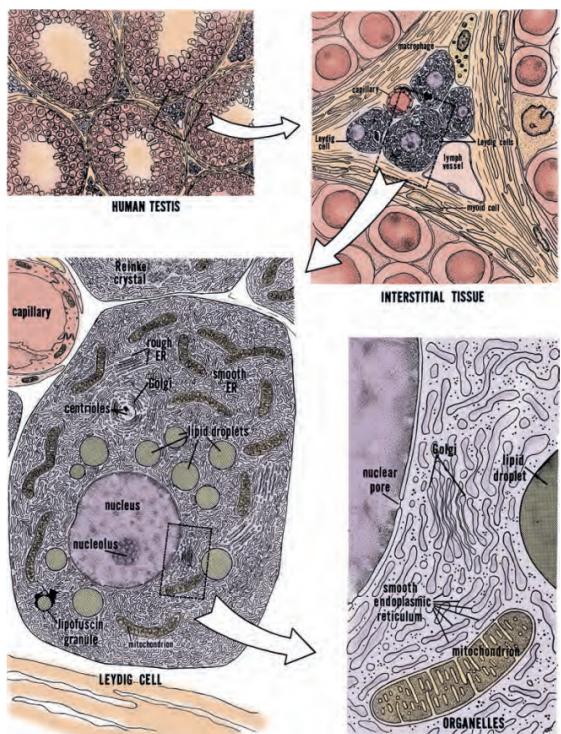
Chức năng của tế bào Sertoli và Leydig

Chức năng sinh sản bình thường ở nam giới đòi hỏi tinh hoàn phải đảm bảo cả hai chức năng nội tiết (sản xuất steroid) và ngoại tiết (sản xuất tinh trùng). Cá hai chức năng này đều chịu sự kiểm soát của trực hạ đồi - tuyến yên - sinh dục.

Quá trình sản xuất steroid xảy ra ở khoang mô đệm, nơi tập trung các tế bào Leydig. Quá trình sinh tinh xảy ra ở các óng sinh tinh được hỗ trợ bởi tế bào Sertoli.



Hình IV.2.17. Các thành phần của trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến sinh dục và các con đường phản hồi của các hormone (Nguồn: Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition)



Hình IV.2.8. Cấu trúc vi thể của tế bào Sertoli
(Nguồn: Campbell-Walsh Urology, 11th Edition)

4.2.1. Chức năng của tế bào Sertoli

Các ống sinh tinh được lót bởi tế bào Sertoli nằm trên lớp màng đáy cho đến bên trong lòng ống sinh tinh. Các tế bào Sertoli được kết nối chặt chẽ với nhau, đây là hàng rào liên kết mạnh nhất giữa các tế bào trong cơ thể. Các mối liên kết này cũng phân chia ống sinh tinh thành lớp màng đáy và bên trong lòng ống. Sự sắp xếp này tạo ra hàng rào tinh hoàn-máu, cho phép quá trình sinh tinh xảy ra trong khu vực miễn dịch riêng biệt.

Sự cách ly khu vực sinh tinh và phần còn lại của cơ thể rất quan trọng vì tinh trùng được sản sinh ở tuổi dậy thì

và được coi là vật lạ đối với một hệ miễn dịch được phát triển trong năm đầu tiên của cuộc đời.

Trong quá trình sinh sinh, tế bào Sertoli có nhiệm vụ hỗ trợ và nuôi dưỡng tế bào sinh tinh để sản xuất tinh trùng.

FSH tác động lên tế bào Sertoli giữa các ống sinh tinh nhằm sản xuất ra các protein cần thiết cho sự tạo tinh trùng, bao gồm: protein gắn kết với androgen, transferrin, lactate, cerulo-plasmin, clusterin, chất hoạt hóa plasminogen, prostaglandins, and một vài yếu tố tăng trưởng. Khi các thụ thể của FSH trên tế bào Sertoli gắn kết với FSH sẽ thúc đẩy tạo ra protein liên kết với androgen và protein này được bài tiết vào trong lòng ống. Bằng cách kết hợp testosterone, protein liên kết androgen đảm bảo lượng androgen cao (20-50 lần so với huyết thanh) tồn tại trong các ống sinh tinh. Thông qua quá trình này sẽ kích thích sự phát triển của ống sinh tinh và tinh trùng được sản sinh từ lúc dậy thì và duy trì trong suốt giai đoạn trưởng thành. Ngoài ra, tế bào Sertoli còn tham gia vào quá trình thực bào các tế bào mầm.

4.2.2. Chức năng sinh sản nam

a. Tế bào mầm và quá trình tạo tinh trùng tại tinh hoàn

Trong ống sinh tinh, các tế bào mầm được sắp xếp theo trình tự từ màng đáy đến trong lòng ống. Trong giai đoạn đầu tiên của quá trình hình thành tinh trùng, các tinh bào nguyên thủy nằm sát lớp màng đáy của biểu mô ống sinh tinh (các tinh bào nguyên thủy loại A (type A spermatogonia) phân chia tạo thành các tinh bào loại B (type B spermatogonia)). Sau một số lần phân chia, các tinh bào loại B có thể phát triển thành các tinh bào có kích thước lớn hay các tinh bào sơ cấp (primary spermatocytes). Trong khoảng vài tuần, các tinh trùng sơ cấp phát triển thành các tinh bào thứ cấp (secondary spermatocytes). Các tinh bào thứ cấp phân chia tạo thành bốn tiền tinh trùng (spermatid).

Mỗi spermatid thay đổi dần để sau vài tuần tạo thành tinh trùng (spermatozoon hay sperm). Quá trình biến đổi này bao gồm:

- (1) Mất một phần tế bào chất.
- (2) Tổ chức lại nhiễm sắc thể trong nhân hình thành đầu tinh trùng.
- (3) Phần tế bào chất còn lại cùng với màng tế bào hình thành đuôi tinh trùng.

Tất cả các giai đoạn trong quá trình hình thành tinh trùng có liên hệ với tế bào Sertoli, loại tế bào này có chức năng đặc biệt trong việc nuôi dưỡng và điều khiển quá trình hình thành tinh trùng.

Chu kỳ tạo tinh trùng trong tinh hoàn kéo dài khoảng 60 ngày.

b. Sự trưởng thành của tinh trùng tại mào tinh hoàn

Tinh trùng khi còn trong tinh hoàn thì chưa có khả năng kết hợp với trứng để bắt đầu quá trình thụ tinh. Các tinh trùng này chỉ có khả năng thụ tinh khi đi qua mào tinh hoàn, là nơi quá trình trưởng thành của tinh trùng tiếp tục xảy ra. Về mặt giải phẫu học, mào tinh hoàn được chia thành 3 vùng: đầu, thân, và đuôi. Việc di chuyển qua mào tinh hoàn gây ra nhiều thay đổi đối với tinh trùng mới hình thành, bao gồm sự thay đổi trong diện tích bề mặt, thành phần protein màng, phản ứng miễn dịch, hàm lượng phospholipid và axit béo, và hoạt tính adenylate cyclase. Những thay đổi này cải thiện tính toàn vẹn của cấu trúc màng và tăng khả năng thụ tinh. Thời gian tinh trùng di chuyển qua các ống của mào tinh hoàn là từ 10-15 ngày ở người.

TÀI LIỆU THAM KHÁO

1. Bộ môn Sinh Lý học, Đại học Y Dược Tp.HCM (2016). Sinh lý học y khoa, Nhà xuất bản Y học Tp. HCM.
2. Medical Physiology - Principles for Clinical Medicine, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2013.
3. Campbell-Walsh Urology, 11th Edition. Tác giả Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin và Craig A. Peters. Nhà xuất bản Elsevier 2016.
4. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.
5. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.