

CHƯƠNG I.

ĐƯỜNG SINH DỤC TRÊN Ở NGƯỜI NỮ VÀ BUỒNG TRÚNG

BÀI 1. GIẢI PHẪU, MÔ HỌC VÀ VAI TRÒ SINH LÝ CỦA ĐƯỜNG SINH DỤC TRÊN Ở NGƯỜI NỮ

Nguyễn Phước Vĩnh¹, Trần Thị Thanh Loan², Huỳnh Phương Hải³, Lê Quốc Tuấn⁴, Lê Kim Ngọc Giao⁵, Đỗ Thị Ngọc Mỹ⁶, Âu Nhựt Luân⁷, Ngô Thị Bình Lụa⁸

¹ Bộ môn Giải phẫu, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: bsphuocvinh@gmail.com.

² Bộ môn Mô học – Phôi thai học, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: nntd2001@gmail.com.

³ Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: phuonghaihuynh@gmail.com.

⁴ Bộ môn Sinh lý, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: tuan_lqc@yahoo.com.

⁵ Bộ môn Vi sinh, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: legiao2011@gmail.com.

⁶ Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: dttnmy2003@yahoo.com.

⁷ Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: aunhutluan@ump.edu.vn.

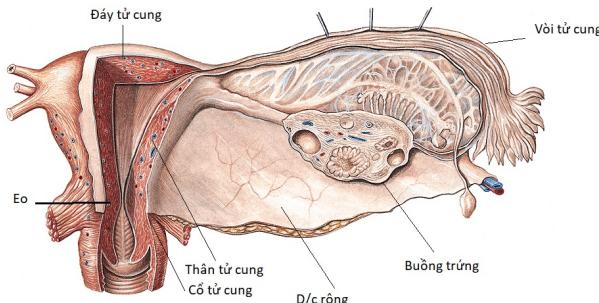
⁸ Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: drntblua@gmail.com

Mục tiêu bài giảng

1. Mô tả được cấu trúc giải phẫu và mô học của vòi tử cung,
2. Nắm cách sử dụng các kỹ thuật hình ảnh khi cần khảo sát vòi trứng.
3. Mô tả cấu trúc giải phẫu và mô học của tử cung
4. Trình bày được các phương tiện dùng để khảo sát tử cung.
5. Mô tả và nhận biết được hình ảnh bình thường của tử cung trên các kỹ thuật hình ảnh.
6. Trình bày được vai trò của các tế bào gốc nội mạc tử cung trong thai kỳ.
7. Trình bày được tác động của hormone sinh dục trong thai kỳ.
8. Mô tả cấu trúc mô học của âm đạo
9. Mô tả được cấu trúc giải phẫu, mô học và phôi thai học của buồng trứng
10. Trình bày chức năng sinh lý của buồng trứng

1. VÒI TRÚNG (ÓNG DẪN TRÚNG)

1.1. GIẢI PHẪU VÒI TRÚNG



Hình: Vòi tử cung

Vòi tử cung

Vòi tử cung (vòi trứng, vòi Fallope, óng dẫn trứng) là 2 ống dài khoảng hơn 10cm chạy ngang từ buồng trứng tới góc bên tử cung, giữa 2 lá của bờ tự do của dây chằng rộng.

1.1.1. Hình thể ngoài

Gồm 4 đoạn: phễu vòi, bóng vòi, eo vòi, phần tử cung.

a. Phễu vòi: lọc hình phễu có lỗ bụng vòi tử cung. Qua lỗ này, vòi thông với ổ phúc mạc để nhận trứng ở buồng trứng rụng vào vòi. Xung quanh lỗ, có khoảng hơn 10 tua vòi, tua dài nhất là tua buồng trứng dính vào đầu vòi của buồng trứng. Thời kì rụng trứng, nhờ nội tiết tố, tua này cương lên chuẩn bị hứng trứng vào vòi.

b. Bóng vòi: phần phình to nhất, dài nhất của vòi. Dưới bóng vòi, giữa 2 lá dây chằng rộng là vật trên buồng trứng.

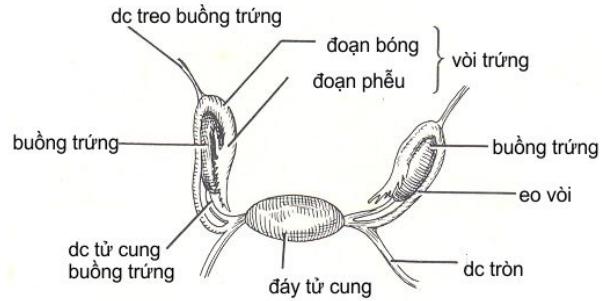
c. Eo vòi: đoạn hẹp nhất, tiếp theo bóng vòi tới dính vào góc bên tử cung.

d. Phần tử cung – Đoạn kẽ: nằm trong thành tử cung, dài khoảng 1cm, thông vào buồng tử cung bởi lỗ tử cung của vòi.

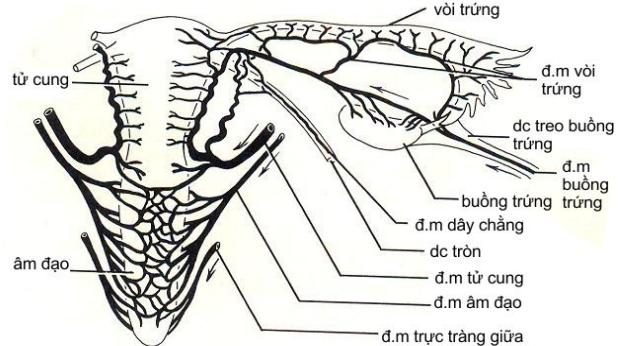
1.1.2. Mạch và thần kinh

Động mạch và tĩnh mạch là các nhánh vòi của mạch tử cung và mạch buồng trứng *nối nhau dọc bờ dưới vòi*.

Bạch mạch và thần kinh giống như của buồng trứng.



Hình I.1.1. Vòi trứng nhìn từ trên xuống.

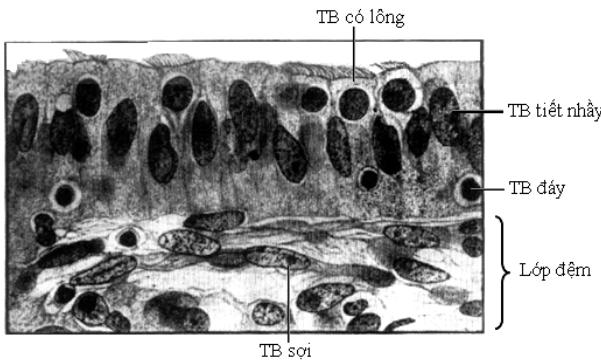
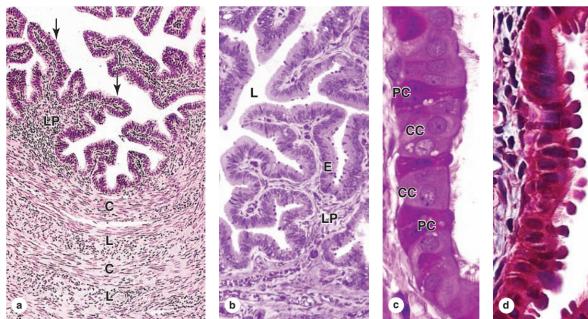


Hình I.1.2. Động mạch tử cung và buồng trứng.

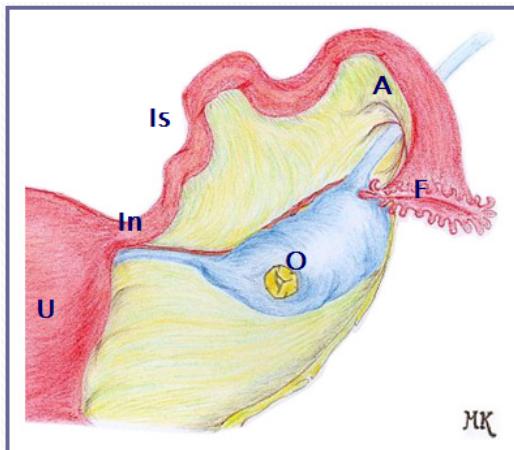
1.2. MÔ HỌC CỦA ÓNG DẪN TRÚNG

Thành của vòi trứng có cấu tạo bởi ba lớp, từ trong ra ngoài gồm lớp niêm mạc, lớp cơ và lớp thanh mạc.

- Lớp niêm mạc: Niêm mạc vòi trứng có các nếp gấp dọc, nhiều ở đoạn bóng. Niêm mạc được bao phủ bởi biểu mô trụ đơn gồm các tế bào trụ có lông chuyển và tế bào ché tiết. Các lông chuyển di động kiểu l่าน sóng về phía tử cung, cùng với sự tiết dịch của tế bào tạo nên sự di chuyển của màng dịch nhầy bao phủ niêm mạc vòi trứng. Sự di chuyển này góp phần vào làm cản trở sự di chuyển của vi trùng từ tử cung xâm nhập vào khoang phúc mạc. Ngoài chức năng nuôi dưỡng và bảo vệ noãn, chất tiết vòi trứng còn có khả năng kích thích hoạt động của tinh trùng.
- Lớp cơ: Cơ trơn dày, gồm lớp cơ vòng hay xoắn ở trong và lớp dọc bên ngoài, có chức năng vận chuyển noãn hay hợp tử về phía tử cung.
- Lớp thanh mạc: Là phúc mạc tạng.

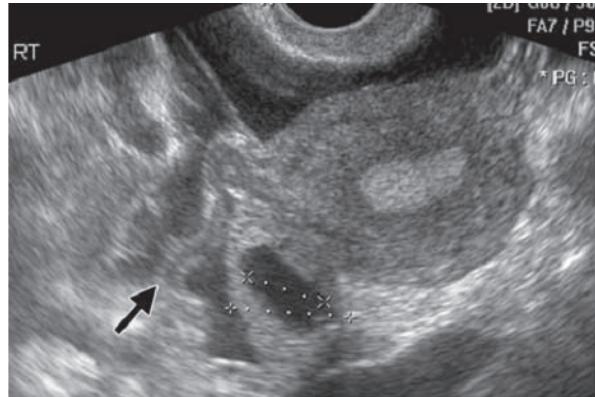
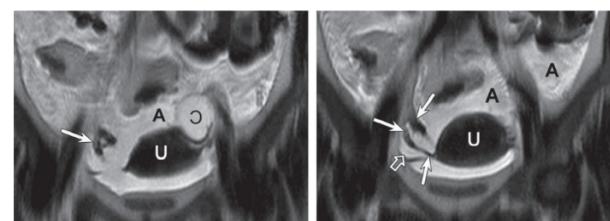
**Hình I.1.3.** Cấu tạo biểu mô vòi tử cung.**Hình I.1.4.** Cấu tạo mô học của vòi tử cung.

1.3. HÌNH ẢNH HỌC CỦA ỐNG DẪN TRÚNG: CHỤP BUÔNG TỬ CUNG-VÒI TRÚNG CÓ CẨN QUẢNG

**Hình I.1.5.** Các đoạn của vòi trứng

Các kỹ thuật hình ảnh có thể không thấy được vòi trứng bình thường.

Khi vòi trứng xẹp, không có dịch ổ bụng, sẽ không thấy được vòi trứng trên siêu âm, thậm chí trên cộng hưởng từ

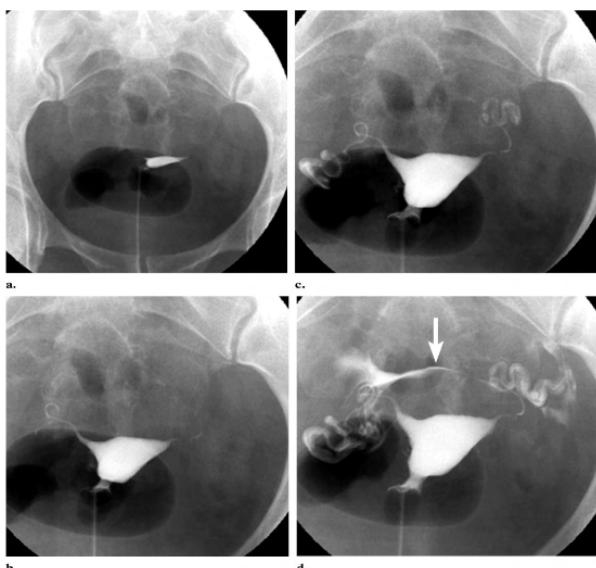
**Hình I.1.6.** Hình ảnh siêu âm: vòi trứng (mũi tên), thấy được nhờ có dịch ổ bụng.**Hình I.1.7.** Hình XQCLĐT: vòi trứng (mũi tên), dây chằng tròn (đầu mũi tên), máu trong vùng chậu có đậm độ cao.**Hình I.1.8.** Hình cộng hưởng từ: vòi trứng (mũi tên đặc), dây chằng tròn (mũi tên mở), A: dịch ổ bụng.

Chụp XQ lòng tử cung vòi trứng-Hysterosalpingography (HSG)

HSG là kỹ thuật tốt nhất để đánh giá được sự thông thường của vòi trứng.

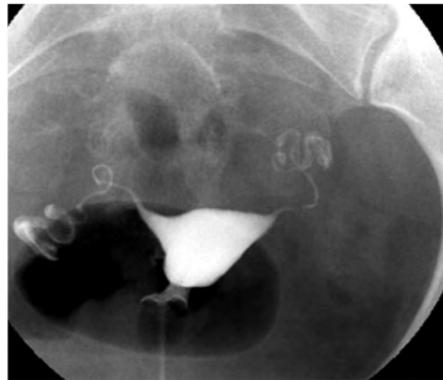
- Được chỉ định ở những bệnh nhân hiếm muộn, nhằm khảo sát tình trạng lòng tử cung và vòi trứng. Bệnh nhân sẽ được bơm một lượng thuốc cản quang ngược dòng qua cổ tử cung vào buồng tử cung, đi lên hai vòi trứng và vào khoang phúc mạc chậu

- Thường không cần phải chuẩn bị đặc biệt gì trước khi chụp, nhưng BN thường được khuyên cho dùng thuốc kháng viêm nonsteroid trước khi chụp 1 giờ
- Hai chống chỉ định của HSG: BN có thai, đang có tình trạng viêm nhiễm vùng chậu
- Hiện nay, thuốc cản quang được dùng cho kỹ thuật này là thuốc cản quang tan trong nước (water – based iodinated contrasts)
- Một loạt phim (ít nhất 4 phim) được chụp sau khi bơm từng lượng thuốc nhất định. Các phim ở thời điểm thuốc giúp khảo sát sự lắp đầy thuốc của buồng tử cung, diễn tiến và tốc độ trám thuốc của vòi trứng và có sự thông thương của thuốc từ vòi trứng vào ổ bụng. Phim Cotte (phim chụp cuối cùng) khảo sát khả năng tổng thuốc qua vòi trứng và phân bố thuốc trong khoang phúc mạc



Hình I.1.9.

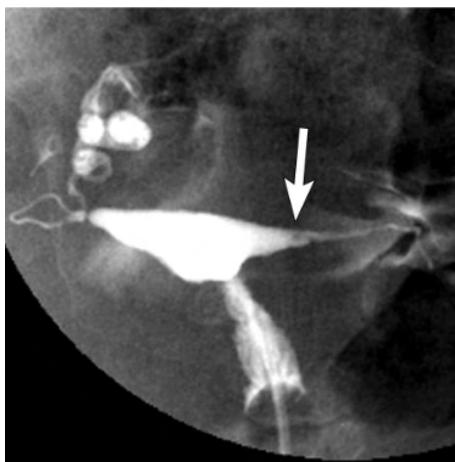
A. một ít thuốc trong lòng tử cung, b: thuốc trám đầy lòng tử cung và một phần hai vòi trứng, c: thấy rõ các phần của vòi trứng, d: thuốc cản quang đồ vào khoang phúc mạc



Hình I.1.10. Hình ảnh vòi trứng bình thường trên HSG.

Vòi trứng xuất hiện trên phim là đường mỏng, trơn láng, phình ra ở đoạn bóng; phần eo có hình dạng giống như “piece of spaghetti”

Trong các phim tiếp theo, sẽ thấy thuốc cản quang lắp đầy đến đoạn xa vòi trứng, có thể thấy các nếp niêm mạc ở đoạn bóng



Hình I.1.11. Hình polyp vòi trứng (mũi tên).

Khi thuốc tương phản thoát vào khoang phúc mạc chậu, nhờ tương phản giữa thuốc trong lòng vòi trứng và trong khoang phúc mạc, đôi khi chúng ta sẽ quan sát được cả thành trong và thành ngoài của vòi trứng.

1.4. CHỨC NĂNG CỦA ỐNG DẪN TRỨNG

Hệ sinh sản nữ gồm 2 thành phần chính:

- (1) Buồng trứng là nơi phóng thích ra các noãn bào trưởng thành và bài tiết các hormon steroid sinh dục.
- (2) Hệ thống đường sinh dục trên (gồm ống dẫn trứng, tử cung, và âm đạo) là cơ quan đích của các hormon sinh dục, có vai trò vận chuyển noãn bào và hợp tử, đồng thời bảo đảm cho sự phát triển của bào thai trong thai kỳ.

Chức năng của ống dẫn trứng

Chức năng chính của ống dẫn trứng là hỗ trợ vận chuyển noãn từ buồng trứng đến lòng tử cung, và cũng là nơi xảy ra hiện tượng thụ tinh giữa trứng và tinh trùng.

Mặt trong của ống dẫn trứng được lót bởi các tế bào biểu mô trù có lông chuyền nằm xen kẽ với các tế bào tiết nhầy, giúp cung cấp chất dinh dưỡng và đẩy noãn về phía tử cung. Lớp cơ trơn xung quanh niêm mạc giúp vận chuyển trứng và tinh trùng hướng về gần nhau để thực hiện quá trình thụ tinh. Lớp cơ này nhạy cảm với các hormon steroid sinh dục, trong đó nhu động lớn nhất được tạo ra khi nồng độ estrogen ở mức cao trong chu kỳ kinh nguyệt. Các bệnh lý xảy ra tại ống dẫn trứng như tình trạng tắc nghẽn, viêm nhiễm, rối loạn chức năng... đều là những nguyên nhân phổ biến dẫn đến vô sinh ở người nữ.

1.5. VÍ DỤ BỆNH LÝ CÓ THỂ ÁNH HƯỞNG ĐẾN CHỨC NĂNG CỦA ỐNG DẪN TRÚNG: NHIỄM CHLAMYDIA

Viêm đường sinh dục do Chlamydia trachomatis được coi là bệnh lây truyền qua đường tình dục hàng đầu thế giới.

C. trachomatis thường gây viêm niệu đạo, viêm mào tinh ở đàn ông và viêm cổ tử cung, viêm phần phụ, viêm vùng chậu ở phụ nữ

Biểu hiện trầm trọng của nhiễm Chlamydia là vô sinh và thai ngoài tử cung.

Vô sinh và thai ngoài tử cung là hậu quả của một quá trình phức tạp gồm tổn thương mô do nhiễm cấp và đáp ứng miễn dịch của ký chủ đưa đến hóa sẹo ống dẫn trứng.

Tỉ lệ vô sinh do viêm vùng chậu do nhiễm chlamydia lần 1 là 8%, tăng lên 18 và 38% vào lần 2 và lần 3. Gần 10% thai kỳ ở phụ nữ bị viêm vùng chậu do nhiễm chlamydia là thai ngoài tử cung.

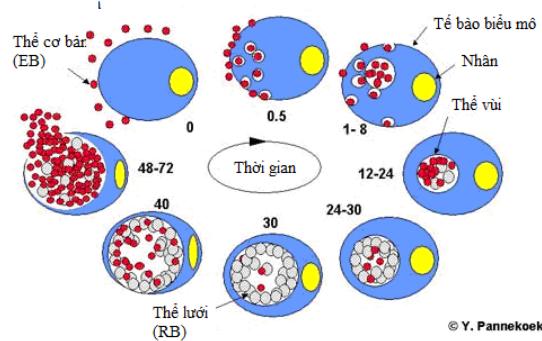
Vi khuẩn Chlamydia trachomatis

Chlamydia là những vi sinh vật nhỏ, tròn, thường thay đổi hình dạng trong chu kỳ sao chép. Vỏ vi khuẩn gồm màng trong và màng ngoài, nhưng khác với các vi khuẩn Gram âm điển hình ở chỗ không có lớp peptidoglycan giữa các màng.

Chlamydia là những vi khuẩn nội bào bắt buộc.

Chúng phụ thuộc vào tế bào ký chủ để sinh năng lượng vì không thể tổng hợp ATP hoặc tái oxid hóa NADPH.

Chu kỳ sống của vi khuẩn gồm 2 dạng: thể sơ khởi (elementary body) 0,3μm là dạng gây nhiễm, thể lười (reticulate body) 1μm là dạng sinh sản nội bào.



Hình 1.1.12. Chu kỳ vòng đời của vi khuẩn *C. trachomatis* (theo Yvonne Pannekoek).

Xét nghiệm chẩn đoán *C. trachomatis*

Bệnh phẩm: dịch niệu đạo ở nam hoặc dịch tiết cổ tử cung, âm đạo ở nữ

Nuôi cấy vi khuẩn

C. trachomatis sống nội bào nên không thể nuôi cấy theo phương pháp thông thường dùng

C. trachomatis phải nuôi cấy trên các tế bào như McCoy hoặc Hela 229, tế bào nhau thai. Sau khi ủ, tế bào được nhuộm tim thể vùi bằng iod hoặc Giemsa. Xét nghiệm này có độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy khá kém (70 – 85%).

Tìm kháng nguyên của vi khuẩn: dùng kháng thể đơn dòng hay đa dòng gắn men hoặc đánh dấu huỳnh quang để phát hiện kháng nguyên lipopolysaccharide của Chlamydia. Kỹ thuật này không thích hợp cho số lượng mẫu lớn và đối tượng có nguy cơ thấp, độ nhạy thấp hơn kỹ thuật sinh học phân tử và độ đặc hiệu thấp hơn nuôi cấy tế bào.

Chẩn đoán huyết thanh học

Tìm kháng thể IgG kháng Chlamydia trong máu bệnh nhân, dùng để đánh giá tiền căn bệnh nhân đã từng nhiễm Chlamydia hay chưa.

Kỹ thuật sinh học phân tử: đã được ứng dụng rộng rãi trong y học để phát hiện sự tồn tại của các vi sinh vật

trong các mẫu bệnh phẩm, độ nhạy trên 90%, độ đặc hiệu tương đương với nuôi cấy tế bào.

Kỹ thuật sinh học phân tử có ưu điểm là có thể áp dụng ở những nơi không có khả năng nuôi cấy, xét nghiệm không đòi hỏi vi khuẩn còn sống, thời gian xét nghiệm ngắn (trong 1 ngày).

Phản ứng chuỗi trùng hợp (*Polymerase Chain Reaction* – PCR) là xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao thích hợp cho sự phát hiện *C. trachomatis*.

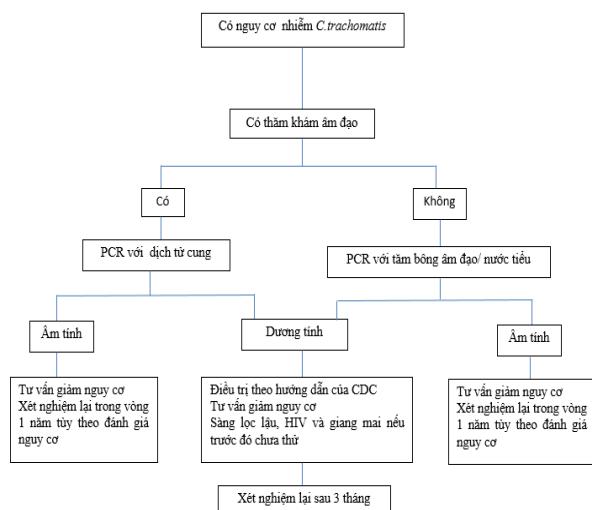
Nhiều nghiên cứu đã xem PCR là một tiêu chuẩn vàng để khảo sát giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán khác.

Đối với bệnh nhiễm *C. trachomatis*, xét nghiệm này cho phép xác định sự tồn tại của vi khuẩn trong dịch quét cổ tử cung hoặc trong mẫu nước tiểu của bệnh nhân.

Bảng I.1.

| Bệnh phẩm | Độ nhạy (%) | Giá trị tiên lượng dương (%) |
|-----------------------|-------------|------------------------------|
| Dịch tiết cổ tử cung | 86,4-95,8 | 88,5-100 |
| Tăm bông âm đạo | | |
| - Do bác sĩ lấy | 93,3 | 92,1-100 |
| - Do bệnh nhân tự lấy | 90,7-98,0 | 87,3-99,4 |
| Nước tiểu | 84,0-96,1 | 92,7-99,0 |

Sơ đồ I.1. Sơ đồ sàng lọc *Chlamydia* bằng phản ứng PCR (theo CDC).



2. TỬ CUNG

2.2. GIẢI PHẪU HỌC CỦA TỬ CUNG

TỬ CUNG được tạo thành từ ống Muller.

- Là cơ quan chứa thai và đẩy thai ra ngoài lúc

sinh.

- Nằm trong chậu hông ngay trên đường giữa: sau bàng quang, trước trực tràng, dưới các quai ruột non và kết tràng xích ma, trên âm đạo.
- Kích thước trung bình: 2cm bì dày (*trước sau*), 4cm chỗ rộng nhất, 6cm bì cao.
- Hình nón cụt hơi dẹt trước sau, đỉnh quay xuống dưới.
- Có 1 thân, 1 cổ, phần thắt lại giữa thân và cổ là eo (isthmus uteri)

2.2.1. Hướng và tư thế

- Tư thế sinh lí bình thường: **gấp ra trước và ngả ra trước.**

- Gấp ra trước (anteflexio): trục của thân tử cung hợp với trục của cổ tử cung 1 góc khoảng 120° quay ra trước.
- Ngả ra trước: trục của thân tử cung hợp với trục của chậu hông (hoặc trục của âm đạo) 1 góc 90° quay ra trước.

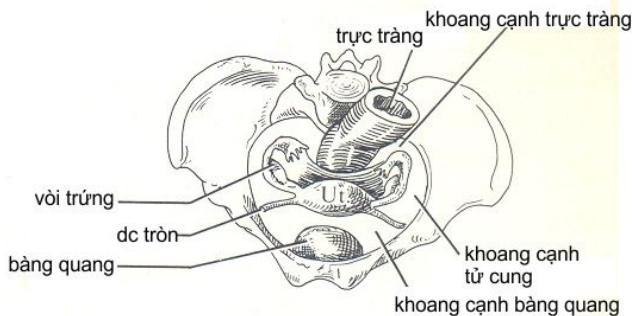
Đây là tư thế bình thường nhằm làm trọng tâm tử cung rời ra phía trước trục âm đạo để tử cung không bị sa xuống âm đạo.

2.2.2. Hình thể ngoài và liên quan

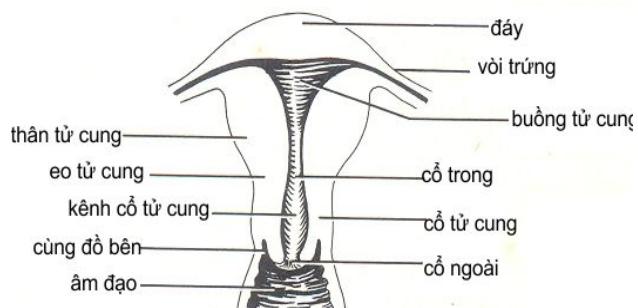
a. Thân:

- 2 mặt: mặt bàng quang và mặt ruột
 - Mặt bàng quang: lồi, hướng về trước dưới, có phúc mạc phủ tới tận eo và lật lên mặt bàng quang tạo thành *túi cùng bàng quang - tử cung*. Qua túi cùng này, tử cung liên quan với mặt trên bàng quang.
 - Mặt ruột: lồi, hướng lên và ra sau, cũng được phúc mạc phủ. Phúc mạc lách xuống tận phần trên âm đạo rồi quặt lên phủ mặt trước trực tràng tạo *túi cùng trực tràng - tử cung* (túi cùng Douglas). Qua túi cùng, tử cung liên quan ruột non và kết tràng xích ma. *Túi cùng này là nơi thấp nhất ổ phúc mạc nên dịch trong ổ phúc mạc thường đọng lại ở đây.*
- Hai bờ: phải - trái. Dày và tròn có dây chằng rộng bám. Dọc bờ bên giữa 2 lá dây chằng rộng, có mạch tử cung và ống cạnh buồng trứng di tích ống trung thận.

- Đáy tử cung là bờ trên của thân, có phúc mạc phủ liên tiếp từ mặt bàng quang sang mặt ruột. Đáy cũng liên quan với các quai ruột non và kết tràng xích ma.
- Hai góc bên của thân tử cung liên tiếp với eo vòi tử cung là nơi bám của *dây chằng tròn* và *dây chằng riêng buồng trứng*.



Hình I.12. Liên quan của tử cung và các phần chung quanh.



Hình I.1.13. Tử cung nhìn từ phía trước.

b. Cổ tử cung:

Có âm đạo bám vào chia thành 2 phần: trên âm đạo và âm đạo.

Âm đạo bám vòng quanh cổ tử cung theo 1 đường chéch xuống dưới và ra trước: ở sau bám vào khoảng giữa cổ tử cung, ở trước bám thấp hơn, vào khoảng 1/3 dưới cổ

Phần trên âm đạo:

- Mặt trước: cổ tử cung dính vào mặt sau dưới bàng quang bởi một tổ chức tế bào lỏng lẻo dễ bóc tách
- Mặt sau: có phúc mạc phủ, qua túi cùng trực tràng – tử cung, cổ tử cung liên quan với trực tràng.

Phần âm đạo: như 1 mõm cá mè thò vào trong buồng âm đạo. Ở đỉnh mõm có lỗ tử cung. *Lỗ hình tròn* ở người chưa đẻ, *bè ngang* ở người đã đẻ. Lỗ được giới hạn bởi 2 mép: mép trước và mép sau. Lỗ thông vào ống cổ tử cung. Ống này thông ở trong với buồng tử

cung. Thành trước và sau óng, niêm mạc có 1 nếp dọc và các nếp ngang gọi là nếp lá cọ.

Các thành âm đạo quay xung quanh mõm cá mè tạo thành vòm âm đạo.

Vòm âm đạo là 1 túi bịt vòm gồm 4 đoạn: cùng đùi trước, cùng đùi sau, 2 cùng đùi bên.

Cùng đùi sau sâu hơn cả và liên quan với *túi cùng trực tràng – tử cung*. Do đó có thể thò ngón tay vào âm đạo tới cùng đùi sau để thăm khám tình trạng *túi cùng trực tràng – tử cung* (*chẳng hạn trong trường hợp có mủ hoặc máu động ở túi cùng thì bệnh nhân sẽ rất đau*)

2.2.3. Các dây chằng: Tử cung được giữ tại chỗ nhờ một số dây chằng nối tử cung với các thành của chậu hông.

a. Dây chằng rộng

- Là một nếp gồm 2 lá phúc mạc liên tiếp với phúc mạc ở mặt bàng quang và mặt ruột của tử cung, bám từ bờ bên tử cung và vòi tử cung tới thành bên chậu hông.
- Có 2 mặt và 4 bờ:
 - Mặt trước dưới: liên quan bàng quang và có 1 nếp phúc mạc đi từ góc bên tử cung tới thành chậu hông do dây chằng tròn đội lên.
 - Mặt sau trên: liên quan ruột non và kết tràng xích ma, có dây chằng riêng buồng trứng đội lên và có mạc treo buồng trứng dính vào.
 - Bờ trong dính vào bờ bên tử cung.
 - Bờ ngoài dính vào thành bên chậu hông do 2 lá phúc mạc của dây chằng rộng liên tiếp ra trước và sau với phúc mạc thành.
 - Bờ trên tự do, bọc vòi tử cung
 - Bờ dưới là đáy dây chằng rộng, nơi 2 lá phúc mạc tách xa ra để liên tiếp với phía trước và sau phúc mạc thành.

- *Ở đáy dây chằng rộng có động mạch tử cung bắt chéo trước niệu quản. Chỗ bắt chéo cách cổ tử cung khoảng 1.5 cm.*

- Phần dây chằng rộng ở trên đáy gọi là phần cánh gồm 3 mạc treo: mạc treo tử cung ở trong dưới, mạc treo vòi tử cung ở trên, mạc treo buồng trứng ở sau. Giữa 2 lá mạc treo vòi tử cung có vật trên buồng trứng là di tích của óng trung thận.

b. Dây chằng tròn là một sợi dây chằng mô liên kết dưới phúc mạc dài khoảng 15cm bám từ góc bên của

đáy tử cung chạy ra trước đội lá trước dây chằng rộng lên rồi chui vào lỗ bẹn sâu đi trong ống bẹn ra lỗ bẹn nồng rồi tỏa ra thành nhiều sợi nhỏ tận hết ở mô liên kết của gò mu và môi lớn âm hộ.

c. Dây chằng tử cung – cùng là một dải mô liên kết và cơ trơn bám từ mặt sau cổ tử cung ở gần bờ bên rồi tỏa ra sau và lên trên đi 2 bên trực tràng đội phúc mạc lên thành nếp trực tràng – tử cung. Nếp này là giới hạn bên của túi cùng trực tràng – tử cung. Sau cùng, dây chằng tử cung – cùng bám vào mặt trước xương cùng.

Dây chằng ngang cổ tử cung hay dây chằng Mackenrodt: là dải mô xo liên kết bám từ bờ bên cổ tử cung ngay trên phần bên vòm âm đạo rồi đi sang ngang thành bên chậu hông dưới đáy dây chằng rộng và trên hoành chậu hông.

2.2.4. Hình thể trong của tử cung

a. Buồng tử cung

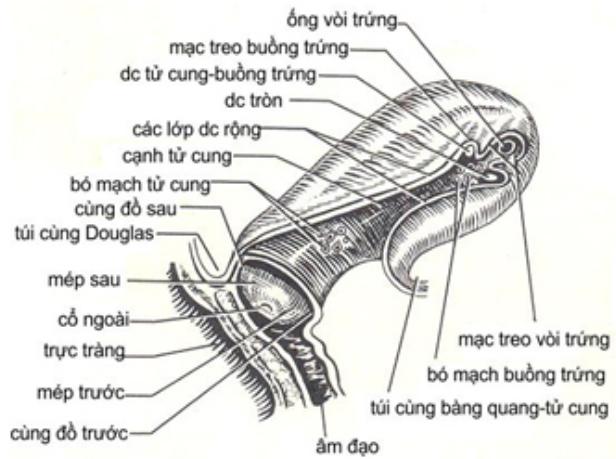
Tử cung là khoang dẹt theo chiều trước sau, thắt lại ở eo tử cung chia thành 2 buồng:

- Buồng nhỏ ở dưới nằm trong cổ tử cung gọi là ống cổ tử cung.
- Buồng to ở trong tử cung gọi là buồng tử cung có hình tam giác mà 3 cạnh lồi về phía lòng tam giác. 2 góc bên thông với vòi tử cung, góc dưới thông với ống cổ tử cung. 2 thành trước sau của buồng tử cung áp sát vào nhau. Chiều sâu trung bình từ lỗ tử cung tới đáy buồng tử cung khoảng 3cm.

b. Cấu tạo. Từ ngoài vào trong gồm:

- Lớp thanh mạc hay lớp ngoài tử cung: là phúc mạc bọc tử cung. Dưới lớp thanh mạc là tâm dưới thanh mạc.
- Lớp cơ hay hơi khác nhau ở phần thân và cổ.
 - Thân có 3 tầng:
 - Tầng ngoài: cơ dọc và ít cơ vòng
 - Tầng giữa: dày, gọi là lớp cơ rói gồm các thớ cơ đan chéo nhau chằng chít quấn lấy các mạch máu. Còn gọi là tầng mạch vì có nhiều mạch máu. Nhờ tầng cơ giữa này mà máu được cầm lại sau khi sinh.
 - Tầng trong: cơ vòng
 - Cổ: cơ mỏng, không có tầng cơ rói, chỉ có 1 tầng cơ vòng kẹp giữa 2 tầng cơ dọc
- Lớp niêm mạc hay lớp trong tử cung mỏng và dính chặt vào lớp cơ. Niêm mạc dày mỏng theo

chu kỳ kinh nguyệt hàng tháng và khi bong ra thì gây hiện tượng kinh nguyệt.



Hình I.1.14. Tử cung nhìn từ bên.

c. Mạch và thần kinh

- **Động mạch.** Tử cung nhận máu từ động mạch tử cung, là nhánh của động mạch chậu trong đi theo 3 đoạn:
 - Đoạn thành bên chậu hông: ĐM áp sát mạc cơ bịt trong giới hạn nên phía dưới hố buồng trứng.
 - Đoạn đáy dây chằng rộng: ĐM chạy ngang từ thành bên chậu hông đi trong đáy dây chằng rộng tới bờ bên tử cung.
 - ĐM bắt chéo phía trước niệu quản cách cổ tử cung khoảng 1.5cm. Cần chú ý để không kẹp vào niệu quản khi thắt ĐM tử cung.
 - Đoạn bờ bên tử cung: ĐM từ đáy dây chằng rộng tới sát cổ tử cung rồi quặt lên chạy sát bờ bên thân tử cung. *Ở đoạn này, ĐM chạy xoắn ốc để có thể giãn ra khi tử cung to lên lúc chửa thai.*

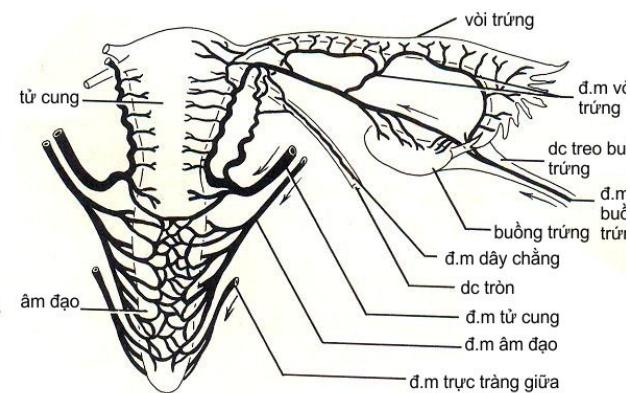
Trên đường đi, ĐM cho các nhánh bên cho niệu quản, bàng quang, âm đạo, cổ, thân tử cung. ĐM tận hết ở góc bên thân tử cung giữa chỗ bám của dây chằng tròn và dây chằng riêng buồng trứng bàng cách chia 2 nhánh cùng: nhánh buồng trứng và nhánh vòi trứng. 2 nhánh này nối với 2 nhánh tương ứng của ĐM buồng trứng.

- **Tĩnh mạch.** TM tử cung đổ vào đàm rời TM dày đặc ở bờ bên tử cung. Các đàm rời này sẽ nối với các đàm rời buồng trứng rồi cùng đổ về các TM tử cung và sau cùng về TM chậu trong.

- **Bạch mạch.** Bạch mạch ở cổ và thân tử cung thông nối nhau và đổ vào thân chung chạy dọc bên ngoài ĐM

tử cung, cuối cùng đổ vào các hạch bạch huyết của các ĐM chậu hoặc ĐM chủ bụng.

e. **Thần kinh.** Đám rối TK tử cung âm đạo tách từ đám rối TK hạ vị dưới đi trong dây chằng tử cung – cùng tới tử cung ở eo tử cung.



Hình I.1.15. ĐM tử cung và buồng trứng.

2.2. MÔ HỌC CỦA TỬ CUNG

Trong độ tuổi sinh sản và khi không có thai, tử cung kích thước khoảng 7-7,5cm chiều dài, 4-4,5cm chiều rộng và dày khoảng 2,5cm. Ở thời kỳ mãn kinh, tử cung teo nhỏ và trở lại kích thước như trước đây thì. Tử ngoài vào trong, thành tử cung được cấu tạo bởi ba lớp cấu trúc: Lớp vỏ ngoài, lớp cơ và lớp niêm mạc.

2.2.1. Lớp vỏ ngoài:

Bao gồm mô liên kết, trung biểu mô, có chứa mạch máu và thần kinh. Ở phần trên tử cung được bao bởi lá phúc mạc, ở phần dưới tử cung mô liên kết xơ lẩn với mô liên kết của hố chậu.

2.2.2. Lớp cơ:

Lớp cơ dày nhất ở thân tử cung, khi không có thai dày tới 1,25cm, cấu tạo bởi các bó cơ trơn xen lẩn với mô liên kết. Các bó cơ trơn xếp thành ba lớp rất sát nhau, gồm có:

- Lớp ngoài gồm có các bó sợi sắp xếp dọc, mỏng.
- Lớp giữa gồm có các bó sợi chéo nhau, rất dày, có nhiều mạch máu lớn.
- Lớp trong mỏng, bao gồm các bó sợi sắp xếp dọc ở ngoài và xếp vòng ở trong.

Trong thai kỳ, cơ tử cung tăng trưởng mạnh cả về kích thước và số lượng tế bào cơ trơn. Tử cung tăng kích thước cũng do tăng lượng collagen được tổng hợp bởi các nguyên bào sợi và nhiều tế bào cơ trơn có cấu trúc siêu vi của tế bào ché tiết protein. Sau thai kỳ, tử cung

trở lại kích thước bình thường do sự thoái triển của một số các tế bào cơ trơn và do sự phân hủy collagen.

Lớp cơ ở cổ tử cung gồm một ít các bó sợi cơ trơn chủ yếu xếp theo hướng vòng và phân tán lẩn vào trong mô liên kết xơ-chun.

2.2.3. Nội mạc thân tử cung (endometrium):

Trước tuổi dậy thì: nội mạc thân tử cung có cấu trúc đơn giản gồm biểu mô và lớp đệm. Lớp đệm được cấu tạo bởi những tế bào liên kết hình thoi hay hình sao, chứa ít sợi liên kết, không có sợi chun, có các tuyến ngắn (tuyến giả) không hoạt động do biểu mô lõm xuống tạo nên.

Trong tuổi hoạt động sinh dục: Nội mạc dày, phát triển và biến đổi theo chu kỳ. Biểu mô được cấu tạo bởi những tế bào trụ có và không có lông chuyền cũng như tế bào trung gian. Lớp đệm có cấu tạo là mô liên kết giàu tế bào sợi, nhiều chất nền, ít sợi tạo keo, giàu mạch máu, chứa những tuyến do biểu mô lõm xuống tạo thành. Lớp đệm còn chứa các đám lympho có vai trò quan trọng trong phản ứng miễn dịch, có thể liên quan đến sinh sản.

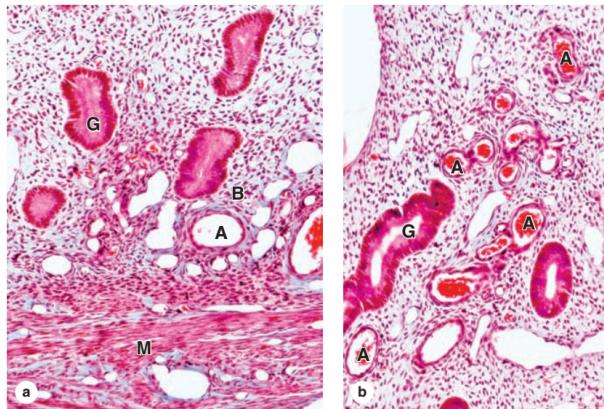
Nội mạc được chia làm 2 lớp:

- **Lớp chức năng (functional layer):** Gồm biểu mô phủ và phần nồng của các tuyến tử cung. Được hình thành trong giai đoạn rụng trứng (giai đoạn đầu của một chu kỳ kinh), phát triển nhờ sự kích thích của estrogen (giai đoạn nang trứng) và sau đó dày lên và biến đổi do tác động của progesterone được tiết ra bởi hoàng thể (giai đoạn hoàng thể) nhằm cung cấp môi trường thích hợp cho sự làm tổ của trứng đã thụ tinh và nuôi thai. Lớp này bong ra khi có kinh.
- **Lớp nền (lớp đáy, basal layer):** Nằm bên dưới lớp chức năng, sát cơ tử cung, bao gồm lớp đệm và đoạn dưới của các tuyến tử cung. Lớp này ít thay đổi trong chu kỳ kinh, không bong ra khi có kinh và là nơi tạo ra lớp chức năng mới.

Khi có thai, nội mạc tử cung có sự thay đổi rất đáng kể. Các nguyên bào sợi ở lớp đệm trở thành tế bào rụng, chúng có đặc điểm là to, đa diện và tổng hợp protein. Lúc này nội mạc được chia thành màng rụng đáy (decidua basalis) nằm giữa phôi và cơ tử cung, màng rụng bao (decidua capsularis) nằm giữa phôi và khoang tử cung, và màng rụng thành (decidua parietalis) ở các vị trí còn lại.

Sau khi mãn kinh: nội mạc tử cung teo đi, số lượng các tuyến trong lớp đệm cũng giảm.

Cung cấp máu cho nội mạc tử cung xuất phát từ các động mạch cung (arcuate artery) của lớp cơ thân tử cung gồm các động mạch xoắn (spiral artery) cho lớp chức năng và các nhánh của các động mạch thẳng cho lớp nền.



Hình I.1.16. Cấu trúc mô học của tử cung. A, lớp dày và lớp chức năng X100. B, lớp chức năng X100.

2.3. HÌNH ẢNH SIÊU ÂM VÀ CỘNG HƯỞNG TỪ BÌNH THƯỜNG CỦA TỬ CUNG

2.3.1. Các phương tiện kỹ thuật hình ảnh

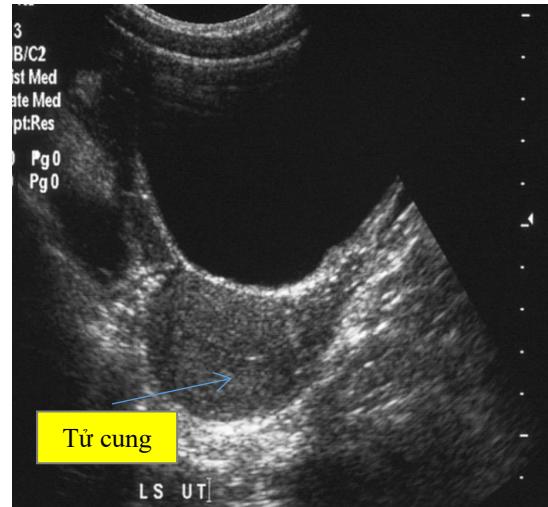
Các kỹ thuật hình ảnh hiện nay gồm có: x quang, siêu âm, chụp x quang cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ. Tuy nhiên khi cần khảo sát tại vùng chậu ở phụ nữ, siêu âm sẽ được chọn lựa đầu tiên.

a. Siêu âm

Các thế hệ máy siêu âm hiện đại cung cấp hình ảnh giải phẫu và bệnh lý tử cung với độ phân giải cao không cần phải mất thời gian chuẩn bị trước khi tiến hành hay dùng những kỹ thuật có tia xạ.

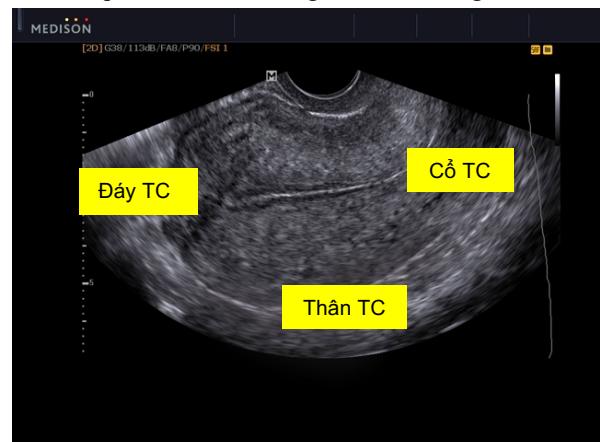
Hai kỹ thuật thường được sử dụng là siêu âm qua ngả bụng (transabdominal sonography- TAS) và siêu âm qua ngả âm đạo (transvaginal sonography- TVS).

TAS cung cấp cái nhìn tổng thể về vùng chậu, bao gồm giải phẫu hay các thay đổi sinh lý và bệnh lý. Bệnh nhân cần phải nhịn tiêu, để băng quang căng, chứa đầy nước tiểu, làm “cửa sổ âm” để quan sát tử cung và hai phần phụ ở phía sau. Giới hạn của TAS là hình ảnh thu được có độ phân giải thấp (do đầu dò có tần số thấp), bệnh nhân không thoải mái vì phải mất thời gian nhịn tiêu và cảm giác khó chịu do băng quang căng trong suốt thời gian khảo sát.



Hình I.1.17. Siêu âm ngả bụng

Ngược lại, để thực hiện TVS, bệnh nhân phải đi tiểu sạch, nhằm đưa tử cung vào trường quan sát. Kỹ thuật này cung cấp những hình ảnh có độ phân giải cao (do đầu dò có tần số cao), cho phép quan sát rõ cấu trúc của các lớp cơ tử cung, cấu trúc của nội mạc tử cung. Khuyết điểm của TVS là trường quan sát bị giới hạn, đầu dò có tần số cao, dẫn đến có độ xuyên thấu thấp nên chỉ quan sát được những cấu trúc nằm gần đầu dò.



Hình I.1.18. Siêu âm ngả âm đạo

Do vậy, các kỹ thuật này có thể bổ sung cho nhau và có thể thực hiện được trên cùng một bệnh nhân

Giới hạn của siêu âm: Kỹ thuật có tính chủ quan:

- Phụ thuộc vào kinh nghiệm của người thực hiện
- Trường quan sát bị giới hạn
- Phụ thuộc vào bệnh nhân: các trường hợp khó khảo sát: bệnh nhân có thai, ruột có nhiều hơi
- Kém chính xác trong đánh giá giai đoạn ung thư

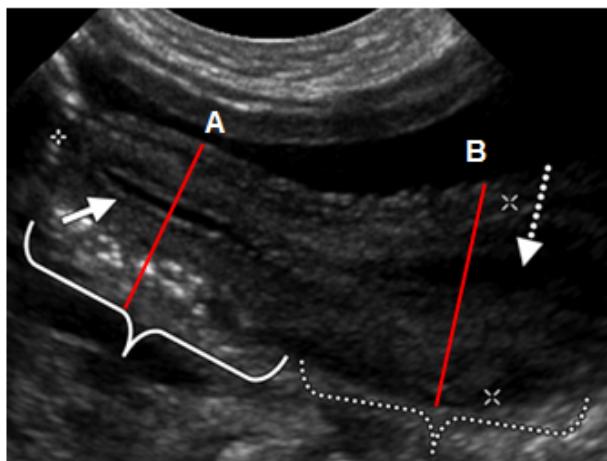
b. Cộng hưởng từ

Với độ tương phản mô mềm cao, CHT là kỹ thuật được chọn lựa để khảo sát vùng chậu nữ sau siêu âm. Kỹ

thuật cho phép đánh giá tốt tử cung cũng như các cơ quan khác trong vùng chậu như bang quang, trực tràng, ..., các cơ và xương trong vùng này. Đáng giá tốt sự xâm lấn tại vùng của tổn thương, nhờ đó đánh giá tốt giai đoạn ung thư như ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung,... Ngày nay, với sự tiến bộ của các chuỗi xung, BN không cần phải chuẩn bị trước khi chụp: thụt thảo, dùng thuốc giảm nhu động ruột,... Các chuỗi xung T2W hiển thị rất rõ ràng các lớp giải phẫu của tử cung.

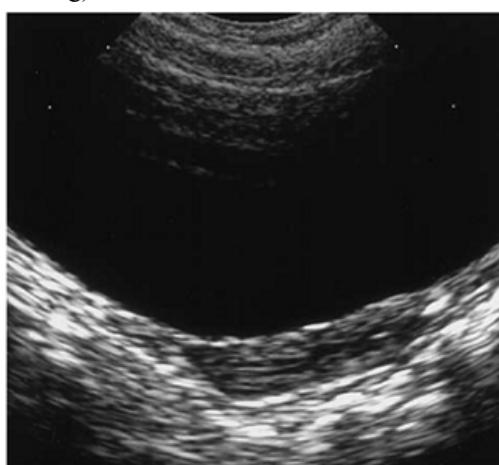
2.3.2. Hình ảnh siêu âm tử cung bình thường

a. **Hình dạng: thay đổi theo tuổi, biểu hiện ở mặt cắt dọc giữa.**



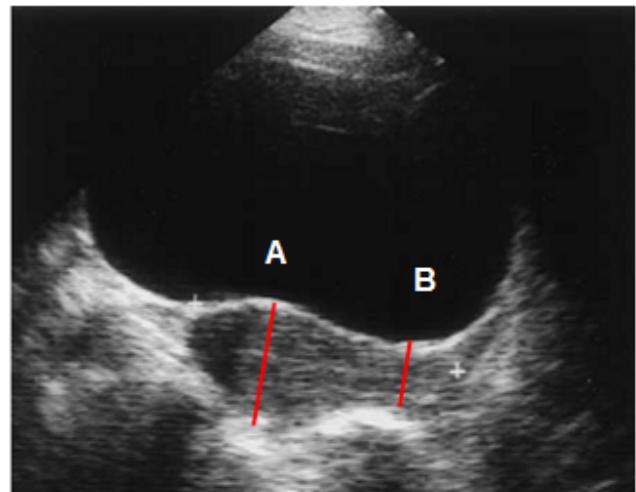
Hình I.1.19.

Giai đoạn sơ sinh: thân tử cung có kích thước nhỏ hơn cổ tử cung: tỷ lệ A/B# $\frac{1}{2}$ hay 1/3 (A: đường kính trước sau của thân tử cung và B: đường kính trước sau của cổ tử cung)



Hình I.1.20.

Ở tuổi thiếu nhi, tử cung có hình ống với tỷ lệ A/B# 1/1



Hình I.1.21.

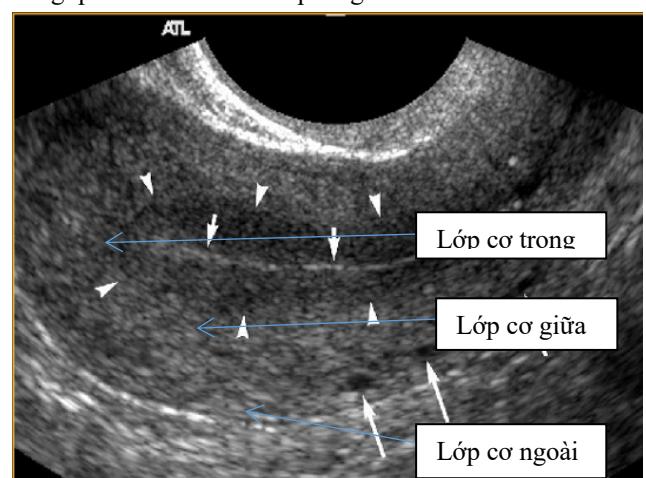
Vào khoảng 8 tuổi, tử cung bắt đầu tăng kích thước, ưu tiên ở vùng đáy tử cung, cho đến khi đạt được kích thước của người trưởng thành. Tử cung ở người trưởng thành có tỷ lệ A/B# 2/1 hoặc 3/1.

b. **Giải phẫu siêu âm các lớp cơ: có 3 lớp.**

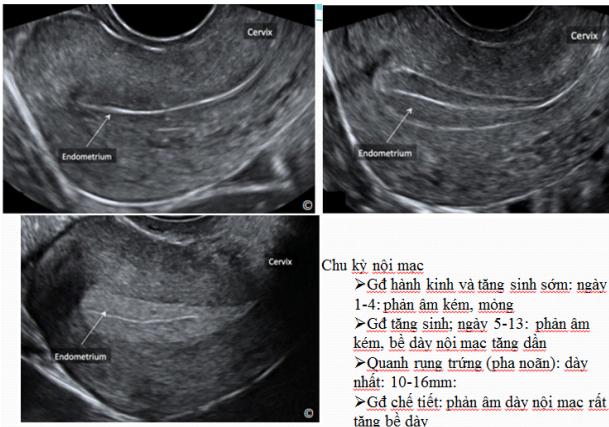
Lớp trong: bao quanh lớp nội mạc: phản âm kém.

Lớp giữa: dày nhất: phản âm dày hơn lớp cơ trong.

Lớp ngoài: mỏng, tách khỏi lớp giữa bởi các mạch máu cung: phản âm kém hơn lớp cơ giữa.

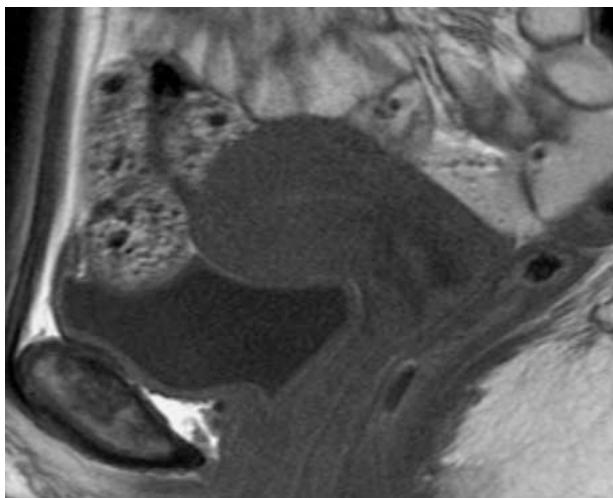


Hình I.1.22.



Hình I.1.23. Hình ảnh cộng hưởng từ tử cung bình thường.

* T1W: toàn bộ cơ tử cung tín hiệu đồng nhất, tương tự tín hiệu cơ vân



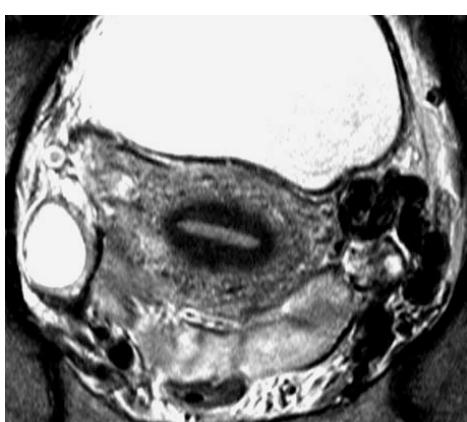
Hình I.1.24. Hình T2W: biểu hiện rõ nhất các lớp giải phẫu của tử cung.

Nội mạc tử cung: tín hiệu cao trong suốt chu kỳ kinh, chỉ thay đổi bè dày nội mạc

Lớp cơ trong: cũng thay đổi bè dày theo chu kỳ

Lớp cơ giữa: dày nhất, tín hiệu cao hơn lớp cơ trong

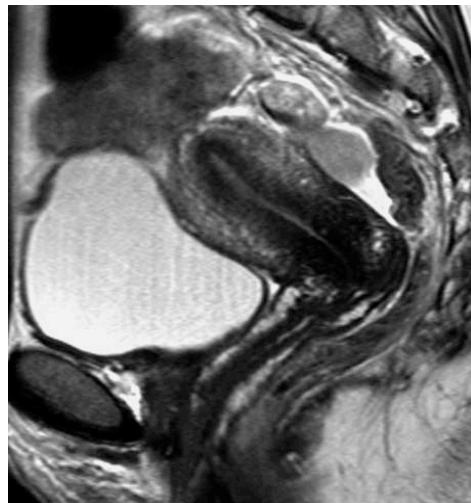
Lớp cơ ngoài: mỏng, tín hiệu thấp hơn lớp cơ giữa



Chu kỳ nội mạc

- > Gd hành kinh và tăng sinh sớm: ngày 1-4: phần âm kẽm, mỏng
- > Gd tăng sinh: ngày 5-13: phần âm kẽm, bè dày nội mạc tăng dần
- > Quanh rung trứng (pha noãn): dày nhất: 10-16mm;
- > Gd ché tiết: phần âm dày nội mạc rất tăng bè dày

Hình I.1.25.



Hình I.1.26.

2.4. CHỨC NĂNG SINH LÝ CỦA TỬ CUNG: MANG THAI VÀ SINH ĐẺ

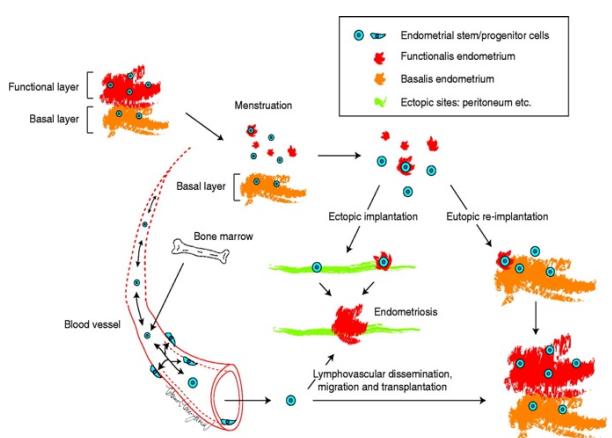
Chức năng chính của tử cung là chấp nhận cho phôi làm tổ và nuôi dưỡng thai đến khi được sinh ra.

Về mặt đại thể, trong thai kỳ, cơ tử cung tăng sinh và phì đại khiến tử cung lớn dần, trọng lượng tử cung gia tăng từ 30-60gr lên 750-1000gr, kích thước sợi cơ tử cung tăng từ 50 lên 500 mm. Khi chưa chuyển dạ, cổ tử cung ở trạng thái đóng kín, không giãn nở để giữ thai ở trong tử cung và sẽ chuyển sang trạng thái mềm, có thể giãn nở, bị xoá hoán toàn để thai có thể được tống xuất ra ngoài khi vào chuyển dạ. Không giống thân tử cung, mô cổ tử cung gồm nhiều sợi cơ trơn, thành phần chủ đạo là mô liên kết – chứa collagen, elastin, proteoglycans và thành phần tế bào. Sự thay đổi trong cấu trúc collagen và proteoglycan dưới ảnh hưởng của nội tiết, góp phần vào sự chín muồi (mềm, có thể mở) của cổ tử cung. Sau khi sinh, mô này có khả năng tự phục hồi để mang thai lần sau. Trong suốt thai kỳ, cổ tử cung cũng tiết nhiều dịch đặc và có tính acid hơn do ảnh hưởng của progesterone để bảo vệ thai nhi khỏi nhiễm trùng ngược dòng.

Để thực hiện được chức năng lưu giữ và nuôi dưỡng bào thai, về mặt vi thể, tử cung cần phải có sự thay đổi của các tế bào gốc dưới sự tác động của các yếu tố nội tiết.

Nội mạc tử cung ở động vật có vú là mô hoạt động mạnh nhất trong cơ thể. Nó bao gồm biểu mô tuyến và mô đệm – sẽ được thay mới hàng tháng trong chu kỳ kinh. Các tế bào gốc của nội mạc trú đóng ở

lớp nền và cung cấp nguồn tế bào để tái lập nội mạc tử cung theo chu kỳ nhằm chuẩn bị cho thai kỳ. Các tế bào gốc này có thể có nguồn gốc từ tuỷ xương hoặc tế bào trung mô. Dưới tác động của sự thay đổi nội tiết như sự gia tăng estradiol trong chu kỳ kinh, các tế bào gốc sẽ di cư và tạo ra một nhóm tế bào khởi thủy - có thể biệt hoá thành những tế bào chuyên biệt như tế bào biểu mô, mô đệm, mạch máu... trong những môi trường nhất định. Những tế bào gốc nội sinh này cũng cho phép nội mạc tử cung phát triển nhanh trong thai kỳ để hỗ trợ, nuôi dưỡng bào thai.



Hình I.1.27.

Nguồn: <http://www.reproduction-online.org/content/140/1/11.full.pdf+html>

Khiêm khuyết tế bào gốc và lão hóa sớm các tế bào gốc ở mô đệm nội mạc tử cung có thể làm hạn chế khả năng phát triển bình thường của thai, thậm chí gây ra sảy thai liên tiếp. Giả thuyết này có thể dùng để giải thích cho những trường hợp sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân. Các nghiên cứu tìm ra rằng nội mạc tử cung ở những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp có sự thiếu linh hoạt và khiêm khuyết tế bào gốc, tăng sự lão hóa tế bào và hạn chế phân bào. Nếu những khiêm khuyết này không thể tự sửa chữa và tồn tại nhiều chu kỳ, người phụ nữ có thể bị sảy thai liên tiếp.

Tuy nhiên, tế bào gốc nội mạc tử cung có hoạt động mạnh, những khiêm khuyết của nội mạc tử cung có thể tự sửa chữa, thay đổi từ môi trường không thuận lợi thành thuận lợi để nuôi dưỡng thai. Do đó, nhiều phụ nữ sẽ mang thai thành công sau nhiều lần sảy thai liên tiếp.

Hormones:

Trong giai đoạn sớm của thai kỳ, sự tác động của các hormone sẽ giúp vận chuyển phôi từ vị trí thụ tinh đi đến buồng tử cung đúng thời điểm để làm tổ.

Có nhiều loại hormone hoạt động trong thai kỳ như steroid hormone, protein hormone. Trong đó, quan trọng nhất phải kể đến là progesterone.

Được gọi là hormone của thai kỳ, progesterone là hormone thiết yếu của quá trình làm tổ của phôi đã thoát màng và đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì thai kỳ bằng nhiều cơ chế như: điều hòa đáp ứng miễn dịch của mẹ, ức chế đáp ứng viêm, giảm co bóp của tử cung, cải thiện tuần hoàn tử cung-nhau và hỗ trợ giai đoạn hoàng thể.

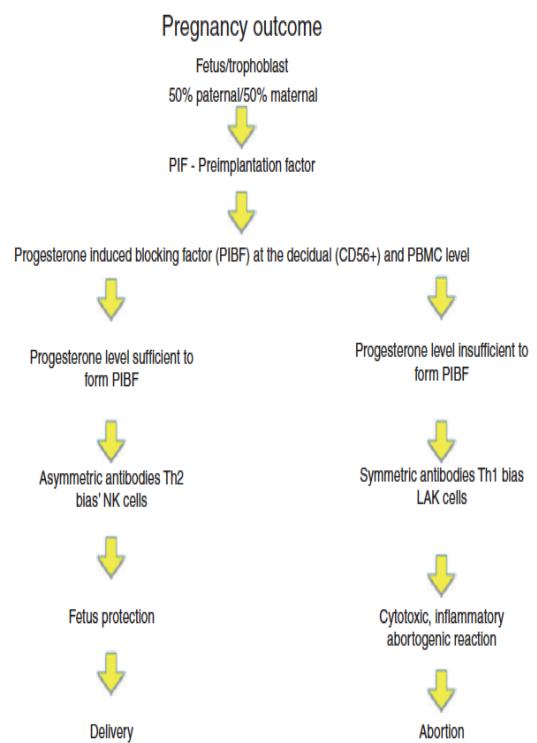
Tại nội mạc tử cung, sự hài hòa cao độ trong tác động hiệp đồng giữa estrogen và progesterone là điều kiện thiết yếu để tạo ra những thay đổi cần thiết trước làm tổ. Trước tiên, nội mạc tử cung phải được chuẩn bị đúng mức bởi estrogen. Ké đến, progesterone phải xuất hiện đúng lúc, vào thời điểm nội mạc 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 gen của nội mạc tử cung sẽ được điều hòa lên (up-regulated) hay xuống (down-regulated). Mỗi tương quan giữa estrogen và progesterone sẽ quyết định chiều hướng điều hòa các gen là lên hay xuống, từ đó quyết định khả năng tiếp nhận phôi của nội mạc tử cung.

Đáp ứng miễn dịch của mẹ đóng vai trò then chốt trong thai kỳ, đặc biệt là trong giai đoạn làm tổ. Quá trình dung nạp miễn dịch được thiết lập trong màng rụng – tại một vùng đặc biệt gọi là “giao diện mẹ - thai” (“feto-maternal interface”), qua đó cho phép thai phát triển. Nếu có sự thay đổi trong hệ thống miễn dịch tại chỗ và những tế bào miễn dịch của mẹ nhận ra được phôi là một mảnh bản dị ghép, sự làm tổ sẽ thất bại và dẫn đến sảy thai. Khi phôi tiếp cận với nội mạc tử cung, nó sẽ sớm bị nhận diện. Hệ thống miễn dịch tế bào (Cell Mediated Immunity) (CMI) được kích hoạt. Như vậy, song hành xảy ra 2 chiều hướng miễn dịch, một theo chiều hướng thai trừ thông qua Th1 (T helper 1) và một còn lại theo chiều hướng tiếp nhận thông qua Th2 (T helper 2). Th1-type cytokines (IFN- γ , IL-2, TNF- α) thúc đẩy loại bỏ mảnh ghép và gây hại cho thai kỳ. Trong khi đó, Th2-type cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, TGF- β 2) sẽ ức chế đáp ứng tiền viêm của Th1 từ đó thúc đẩy sự dung nạp mảnh ghép và cải thiện sự sống

còn, phát triển của thai. Dựa trên nền tảng của cơ chế này, để ngăn ngừa sảy thai liên tiếp cần tìm cách để điều hoà xuống các cytokines tiền viêm và/hoặc điều hoà lên các cytokines kháng viêm. Nhiều cơ chế tác động miễn dịch của progesterone được thực hiện bởi các phân tử điều hoà miễn dịch tiết ra bởi tế bào lympho thai kỳ - gọi là yếu tố ức chế tạo bởi progesterone (progesterone-induced blocking factor (PIBF). PIBF là một protein có tác dụng ức chế tác động lên miễn dịch qua trung gian tế bào. Sự hiện diện của progesterone và tương tác của nó với thụ thể của progesterone tại màng rụng đóng vai trò then chốt trong cơ chế đề kháng của mẹ. Ngoài ra, progesterone còn tạo ra sự kiềm hãm quan trọng trong đáp ứng của tế bào T, ức chế tế bào giết tự nhiên (NK) và điều phối hoạt động với prostaglandin E2.

Progesterone còn thúc đẩy sự xâm nhập của các tế bào nuôi ngoài lông nhau bằng cách ức chế sự chết tế bào của các tế bào nuôi này. Trong các chu kỳ sinh sản hỗ trợ, có khuyến cáo bổ sung progesterone sau chọc hút noãn nếu hoàng thể không sản xuất đủ trong giai đoạn sớm của sự làm tổ.

Ngoài tác động lên nội mạc tử cung, progesterone còn có tác dụng chống co thắt cơ tử cung trong thai kỳ kể cả in vitro và in vivo. Ở nồng độ progesterone vừa phải, progesterone có khả năng trung hoà tác động của prostaglandin và oxytocin. Progesterone làm giảm nồng độ của thụ thể oxytocin trong cơ tử cung do trung hoà tác động của estrogen. Điều tương tự cũng xảy ra liên quan đến số lượng và chức năng của vùng nối (gap junctions). Hơn nữa, progesterone và các chất chuyển hoá của nó giúp cơ tử cung nghỉ ngơi thông qua sự tương tác giữa các thụ thể progesterone ở nhân và màng tế bào. In vivo, progesterone cho thấy tác động của nó phụ thuộc vào nồng độ. Chỉ khi ở liều cao, progesterone mới tạo ra hiệu quả ngăn ngừa co cơ trong thai kỳ giai đoạn sớm.



2.5. VÍ DỤ VỀ BỆNH LÝ CÓ THỂ ẢNH HƯỞNG ĐẾN CHỨC NĂNG CỦA TỬ CUNG: U XƠ TỬ CUNG

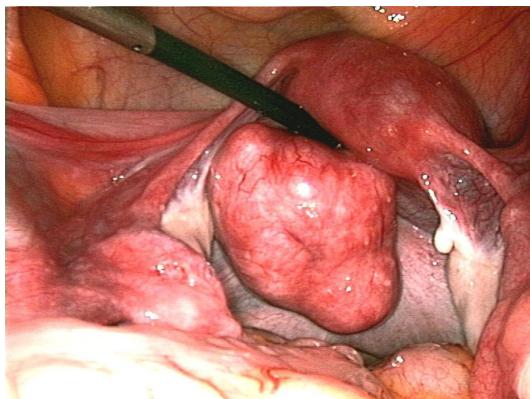
U xơ-cơ tử cung là khối u sinh dục thường gặp nhất.

Xuất độ của u xơ-cơ tử cung tăng theo tuổi, với đỉnh xuất độ ở khoảng độ tuổi 40.

70-80% phụ nữ ở độ tuổi 50 có mang trong mình ít nhất một nhân xơ tử cung.

Khoảng gần 80% số bệnh phẩm cắt tử cung vì mọi lý do có chứa ít nhất một nhân xơ tử cung.

Trên đại thể, u xơ-cơ tử cung là một là một khối u đặc, mật độ chắc, có vỏ bọc giả, di động theo tử cung khi khám.



Hình I.1.28. U xơ-cơ tử cung mặt sau thân tử cung.

Khối mặt độ chắc, di động theo tử cung khi khám âm đạo bằng hai tay.

Nguồn: virachgyne.blogspot.com.



Hình I.1.29. Nhiều nhân xơ trên bệnh phẩm cắt tử cung. Nguồn: pinterest.com

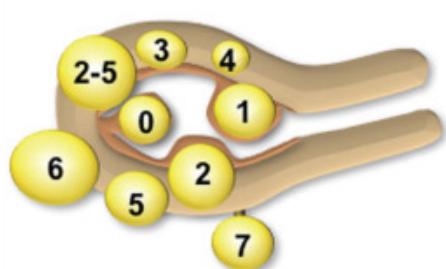
Các nhân xơ là các khối u có vỏ bọc giả, gồm mô cơ-sợi, mật độ mô chắc, mặt cắt màu trắng ngà, phồng. Với các nhân xơ lớn, có thể quan sát thấy thoái hóa bên trong nhân xơ.

U xơ-cơ tử cung xuất hiện ở rất nhiều vị trí khác nhau. Tùy vị trí hiện diện của u xơ-cơ tử cung mà u xơ-cơ tử cung có thể có biểu hiện bằng triệu chứng lâm sàng hay hoàn toàn không có triệu chứng lâm sàng.

Có thể thấy u xơ-cơ tử cung ở 3 nhóm vị trí chính

1. Dưới niêm mạc
2. Trong cơ
3. Dưới thanh mạc

Hiệp hội Quốc tế các nhà Sản khoa và Phụ khoa đề nghị một cách mô tả phân bố các u xơ-cơ tử cung theo vị trí.



| | |
|--|--|
| S (Submucosal) Dưới niêm mạc | 0 Có cuống, hoàn toàn trong lòng tử cung 1 < 50 % trong cơ 2 ≥ 50% trong cơ |
| | 3 Tiếp xúc nội mạc. 100% trong cơ 4 Trong cơ |
| O (Other) Khác | 5 Dưới thanh mạc, ≥ 50% trong cơ 6 Dưới thanh mạc, < 50 % trong cơ 7 Dưới thanh mạc, có cuống 8 Khác: Ghi rõ: cổ tử cung... |

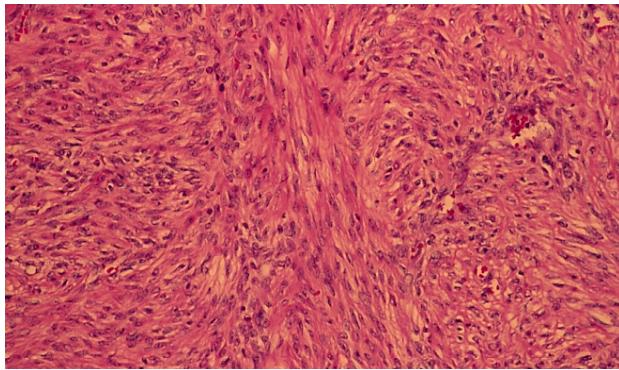
| | |
|--|---|
| H (Hybrid leiomyomas) (Tiếp xúc đồng thời thanh và niêm mạc) | Thể hiện bằng 2 con số. Theo qui ước, con số thứ nhất thể hiện liên quan đến niêm mạc, và con số thứ nhì thể hiện liên quan đến thanh mạc. Ví dụ dưới cho thấy rõ cách ghi 2-5 Dưới thanh mạc và dưới niêm mạc. Cả hai phía đều có ≥ 50% trong cơ |
|--|---|

Hình I.1.30. và bảng I.1.2. Cách ghi mô tả vị trí u xơ-cơ tử cung theo FIGO.

Nguồn: International journal of Gynecology and Obstetrics 113(2011)3-13.

U xơ-cơ tử cung là các khối u đơn dòng, phát triển từ các sợi cơ tử cung. U là một tân sinh lành tính, gồm các “nguyên bào cơ sợi” (myofibroblasts) sắp xếp vô trật tự.

Trên vị thể, u được cấu tạo bởi các nguyên bào cơ sợi. Các tế bào của u xơ-cơ tử cung xếp thành từng bó, với hướng đi rất khác nhau. Trong các tế bào này, có thể thấy hoạt động phân bào với các mức độ khác nhau.



Hình I.1.31. Các bó tế bào cơ trơn trong u xo-cơ tử cung. Nguồn: www2.tulane.edu

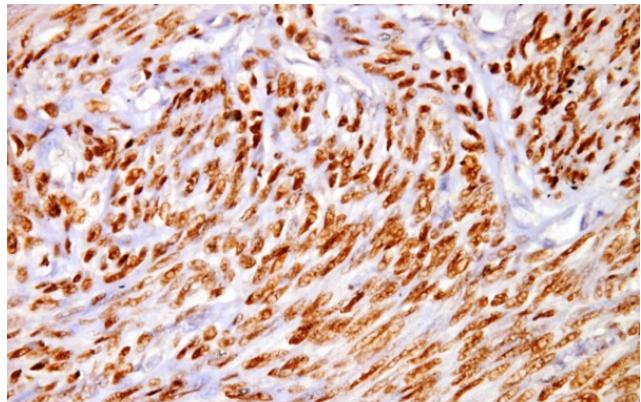
Ghi nhận chúng sắp xếp theo các hướng khác nhau, rất hỗn độn

Nguyên nhân gây ra u xo-cơ tử cung vẫn chưa được biết rõ. Giả thuyết được chấp nhận rộng rãi nhất hiện nay là các tế bào cơ trơn của khối u xo-cơ tử cung có nguồn gốc từ các tế bào gốc (progenitor cell), và có thể có một mối liên quan với đột biến hay tái cấu trúc gene¹.

Các tế bào của u xo-cơ là các tế bào chịu ảnh hưởng của các steroids sinh dục.

U xo-cơ tử cung sở hữu những đặc tính sinh học quan trọng. Các thụ thể của estrogen (ER) và của progesterone (PR) được tìm thấy trên các tế bào của u xo-cơ tử cung. Vì thế, các tế bào của u xo-cơ là các tế bào chịu ảnh hưởng của các steroids sinh dục. Dưới ảnh hưởng của steroid sinh dục, chúng phát triển với một tốc độ chậm. Khi bị cắt nguồn cung cấp steroid, hầu hết các u xo-cơ tử cung sẽ có chiều hướng thoái triển.

Estrogen tác động thông qua thụ thể ER- α để tạo ra PR. PR đóng vai trò cốt lõi trong phát triển của u xo-cơ tử cung. Progesterone là yếu tố thiết yếu cho phát triển của u xo-cơ tử cung. Progesterone thúc đẩy phân bào nguyên nhiễm tại khối u, đồng thời đảm bảo thiết lập và duy trì thể khôi của cấu trúc matrix ngoại bào. Khi vắng mặt thụ thể PR, một mình ER- α không đủ khả năng để gây ra sự phát triển của u xo-cơ tử cung.



Hình I.1.32. Hóa mô miễn nhiễm nhuộm thụ thể progesterone

U xo-cơ tử cung rất giàu thụ thể progesterone, vì thế u xo-cơ tử cung sẽ phát triển trong giai đoạn phân tiết khi có mặt của progesterone.

Nguồn: diagnosticpathology.biomedcentral.com

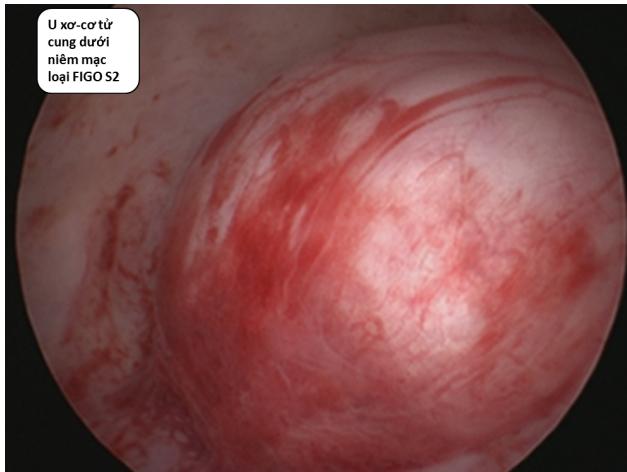
Các yếu tố tăng trưởng (growth factor) với hoạt tính thúc đẩy phân bào nguyên nhiễm như epidermal growth factor (EGF), và insulin-like growth factor-I (ILGF-1)... đều tăng trong u xo-cơ tử cung.

Ảnh hưởng của u xo-cơ tử cung trên kết cục thai sản không phải là hằng định.

U xo-cơ tử cung dưới niêm mạc làm giảm khả năng có thai, tăng nguy cơ sảy thai.

Vị trí khối u xo-cơ ảnh hưởng rất lớn đến kết cục thai sản. Ngoài ra, kích thước và số lượng u xo-cơ tử cung cũng có thể liên quan. Ảnh hưởng này có thể là rất rõ ràng như trong trường hợp của các u xo-cơ tử cung dưới niêm mạc. **U xo-cơ tử cung dưới niêm mạc** làm giảm khả năng có thai, tăng nguy cơ sảy thai. Nguyên nhân có thể là do u xo-cơ gây tắc nghẽn vòi trứng và gây thất bại trong việc vận chuyển hợp tử vào buồng tử cung, do khối u xo-cơ chèn ép hoặc làm biến dạng buồng tử cung từ đó làm thay đổi khả năng tiếp nhận phôi của nội mạc tử cung, thay đổi môi trường nội tiết và thay đổi sự phát triển của nội mạc tử cung, từ đó gây giảm khả năng sinh sản. Vì vậy, u xo-cơ tử cung dưới niêm mạc cần phải được xử lý bằng phẫu thuật.

¹ Các gene được cho là có liên quan với hình thành và liên quan với đặc tính của u xo-cơ tử cung là các gene mã hóa *MED12* hay gene *HMG42*.



Hình I.1.33. U xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc FIGO S2 qua soi buồng tử cung.

Kiểu nhân xơ này là kiểu thường có liên quan đến xuất huyết và kết cục thai sản xấu.

Nguồn: cmdrc.com

Ảnh hưởng có thể không rõ ràng như các trường hợp u xơ-cơ tử cung trong cơ và gần như không ảnh hưởng trong trường hợp u xơ-cơ tử cung dưới thanh mạc. Tuy nhiên, các u xơ-cơ tử cung trong cơ gây biến dạng lông tử cung sẽ làm giảm khả năng thụ thai cũng như tăng nguy cơ sảy thai.

Chưa có đồng thuận về mức độ ảnh hưởng của thai kỳ trên u xơ-cơ tử cung.

U xơ-cơ tử cung có thể tăng kích thước khi mang thai.

Ảnh hưởng của thai kỳ trên u xơ-cơ tử cung không được các tác giả đồng thuận. Các nghiên cứu khá mâu thuẫn nhau trong nhận định sự thay đổi kích thước của u xơ-cơ tử cung trong thai kỳ. Một số tác giả cho rằng các u xơ-cơ không thay đổi về kích thước trong khi mang thai. Một số khác ghi nhận có sự gia tăng kích thước của u xơ-cơ tử cung khi mang thai.

U xơ-cơ tử cung có thể ảnh hưởng bất lợi trên kết cục sản khoa của thai kỳ.

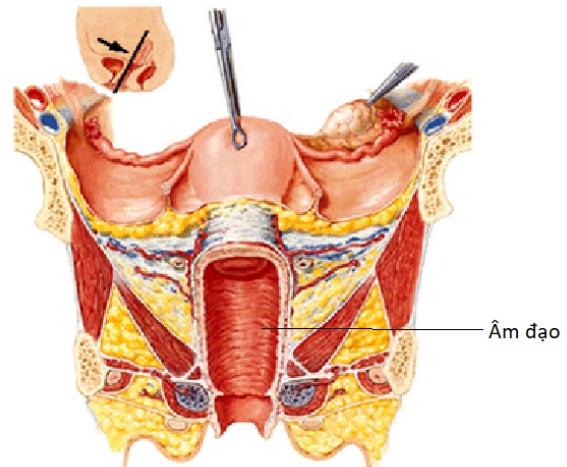
Tuy nhiên, theo hướng ngược lại, các tác giả đều đồng thuận rằng u xơ-cơ tử cung có ảnh hưởng trên kết cục của thai kỳ. Có sự gia tăng của tần suất sanh non, ngôi bất thường và tăng tần suất của mổ sanh trong chuyển dạ. Một số kết cục khác cũng được đề cập như nhau tiền đạo, nhau bong non, thai với giới hạn tăng trưởng trong tử cung, đau vùng chậu do u xơ-cơ tử cung thoái hoá, tăng lượng máu mất sau sinh và băng huyết sau sinh...

3. ÂM ĐẠO

3.1. GIẢI PHẪU HỌC ÂM ĐẠO

Là một ống cơ mạc rất dày dài trung bình 8cm bám từ cổ tử cung tới tiền đình âm hộ, sau bàng quang, trước trực tràng, chéch ra trước và xuống dưới theo trực chậu hông nên trực âm đạo hợp với đường ngang 1 góc 70° quay ra sau.

Thành trước và sau âm đạo áp sát vào nhau và thành sau dài hơn thành trước 1 hoặc 2cm



LIÊN QUAN

Âm đạo có 2 thành: trước và sau, 2 bờ bên, 2 đầu trên và dưới

3.1.1. Thành trước

Liên quan ở trên với bàng quang và niệu quản và ở dưới với niệu đạo. giữa âm đạo và các cơ quan này ngăn cách bởi 1 vách mỏm liên kết.

Có thể bị dò bàng quang âm đạo trong các trường hợp sinh khó bị rách thành trước âm đạo

3.1.2. Thành sau

Liên quan từ trên xuống dưới với túi cùng trực tràng tử cung, mặt trước trực tràng, tới tận các lớp mạc đáy chậu. phía trên lớp mạc cơ đáy chậu, khi âm đạo tiếp tục đi chéch ra trước thì ống hậu môn bẻ gấp ra sau tạo khoảng tam giác âm đạo trực tràng, nơi có trung tâm gân đáy chậu. âm đạo ngăn cách trực tràng bởi 1 vách mỏm liên kết xo.

a. Bờ bên

- 2/3 trên: trong chậu hông, liên quan niệu quản và các nhánh của mạch và TK âm đạo và lớp mỏm liên kết trong khoang chậu hông dưới phúc mạc

- 1/3 dưới: liên quan lớp cân cơ đáy chậu, cụ thể là *bờ trong cơ nang hậu môn* và *lớp mạc cơ đáy chậu giữa*.

b. Đầu trên

Dính xung quanh cổ tử cung thành vòm âm đạo.

c. Đầu dưới

Mở vào tiền đình âm hộ. Ở trinh nữ, lỗ dưới âm đạo này được đây bởi 1 nếp niêm mạc thủng ở giữa gọi là màng trinh. Khi đẻ, màng trinh bị rách thành các mảnh rách màng trinh. Lỗ dưới âm đạo có các thớ cơ hành hang bao quanh như 1 cơ thắt âm đạo.

3.1.3. Hình thể trong

- **Mặt trong có những nếp ngang do niêm mạc dày lên gọi là các gờ âm đạo.** Mặt trước và sau lại có một lồi dọc gọi là cột âm đạo. Cột trước thường phát triển hơn cột sau.
- **Về cấu tạo, gồm 2 lớp: lớp cơ có 2 tầng: tầng dọc ở ngoài, tầng vòng ở trong và lớp niêm mạc thường không có tuyến.**
- Các chất nhầy ở âm đạo là do các tuyến của cổ tử cung tiết ra.
- Tâm dưới niêm có nhiều mạch máu như 1 tạng xương.

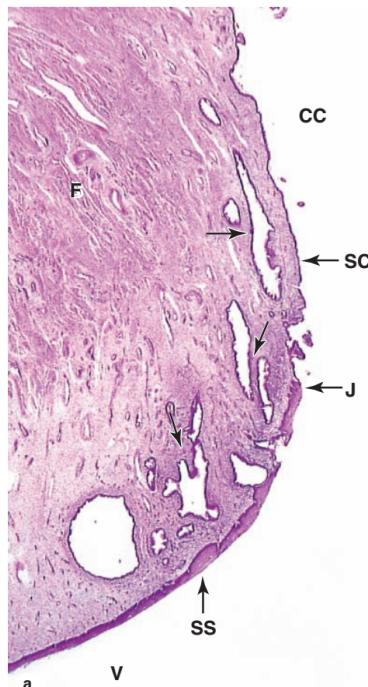
3.1.4. Mạch và thần kinh

- Động mạch cho âm đạo, tách từ động mạch tử cung hoặc từ động mạch trực tràng giữa hoặc trực tiếp từ động mạch chậu trong.
- Tĩnh mạch tạo 1 đám rối nối với đám rối tĩnh mạch tử cung ở trên, đám rối tĩnh mạch bàng quang ở dưới, sau cùng đổ vào tĩnh mạch chậu trong.
- Bạch huyết đổ vào chuỗi động mạch tử cung hoặc động mạch âm đạo rồi vào các hạch chậu
- Thần kinh từ đám rối hạ vị.

3.2. MÔ HỌC CỦA ÂM ĐẠO

Từ ngoài vào gồm ba tầng: vỏ xơ, cơ và niêm mạc. Lớp vỏ xơ có nhiều sợi chun dày, có tính đàn hồi cao, có hệ tĩnh mạch phong phú. Lớp cơ trơn chủ yếu xếp dọc, có một ít bó hướng vòng ở phía gần niêm mạc. Niêm mạc là biểu mô lát tăng không sừng. Trong tuổi hoạt động sinh dục tế bào biểu mô sản xuất nhiều glycogen (do đáp ứng với estrogen), và là nguồn cung cấp glycogen cho vi khuẩn thường trú âm đạo chuyển hóa thành acid lactic, hạ thấp pH âm đạo có tác dụng ức chế vi khuẩn

xâm nhập. Dưới niêm mạc là mô liên kết thưa, có nhiều sợi chun, nhiều lympho bào, bạch cầu đa nhân.



Hình I.1.34. Mô học của âm đạo.

3.3. HỆ KHUẨN ÂM ĐẠO BÌNH THƯỜNG VÀ CHỨC NĂNG BẢO VỆ CỦA NÓ

3.3.1. Khái niệm về Microbiome âm đạo và các trạng thái khuẩn hệ âm đạo

Khuẩn hệ âm đạo ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản bao gồm các loại vi khuẩn ký khí và hiếu khí thường trú.

Khuẩn hệ âm đạo (vaginal microbiome hay vaginal microbiota) ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản bao gồm các loại vi khuẩn ký khí và hiếu khí thường trú trong âm đạo. Các vi khuẩn này tồn tại trong một môi trường cộng sinh giữa vật chủ là môi trường âm đạo và bản thân chúng là các ký sinh vật.

Mỗi quan hệ cộng sinh mật thiết giữa âm đạo và cộng đồng vi khuẩn tạo nên một hệ thống quan cân bằng. Âm đạo cung cấp dưỡng chất cho vi sinh vật, đảm bảo sự phát triển của cộng đồng vi sinh vật. Một số dưỡng chất được cung cấp từ các tế bào lát tăng. Một số dưỡng chất khác từ các tuyến. Ngược lại, cộng đồng vi sinh vật đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bảo vệ vật chủ bằng cách ngăn ngừa sự trú đóng (colonization) của các vi khuẩn gây bệnh. Rối loạn của khuẩn hệ âm đạo ảnh hưởng mạnh đến tình trạng sức khỏe và bệnh tật của vật chủ.

Lactobacillus sp là vi khuẩn ưu thế tuyệt đối trong các trạng thái khuẩn hệ phổ biến.

Mật độ vi khuẩn của âm đạo rất cao, khoảng 10^8 - 10^9 vi khuẩn trong mỗi mL dịch âm đạo. Ở người phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, bình thường và khỏe mạnh, *Lactobacillus* sp là vi khuẩn chiếm ưu thế trong khuẩn hệ. *Lactobacillus* sp hay còn gọi là khuẩn Döderlein, là vi khuẩn hình que, Gram dương, ký khí không bắt buộc. *Lactobacillus* thuộc nhóm vi khuẩn lactic acid, chúng có khả năng chuyển đổi lactose và các loại đường khác thành acid lactic để thu nhận năng lượng.

Hiểu biết hiện nay về thành phần và chức năng của khuẩn hệ âm đạo được phát triển dựa trên tiếp cận vi sinh có cơ sở là giải trình tự gene. Các phương pháp tiếp cận vi sinh không dựa trên nuôi cấy đã cho phép nhận diện được sự đa dạng trong khuẩn hệ âm đạo, đặc biệt là các thành phần không thể nhận diện từ cách tiếp cận dựa vào nuôi cấy². Các tiếp cận không căn cứ vào nuôi cấy này dựa vào việc phân tích giải trình tự gene 16S ribosome vi khuẩn.



Hình I.1.35. *Lactobacillus* sp.

Lactobacillus sp hay còn gọi là khuẩn Döderlein, là vi khuẩn hình que, Gram dương, ký khí không bắt buộc.

Nguồn: embryology.med.unsw.edu.au.

Ở các cá thể bình thường này tồn tại nhiều dạng khác nhau của khuẩn hệ âm đạo.

Trong gần $\frac{3}{4}$ trường hợp, đặc điểm của khuẩn hệ ở các cá thể này là ưu thế của 4 chủng *Lactobacillus* phổ biến là *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* và *L. jensenii*. Trong các chủng này, *L. crispatus*, *L. iners* là 2 chủng phổ biến nhất.

Trong hơn $\frac{1}{4}$ phụ nữ bình thường, và khỏe mạnh còn lại, tức không có triệu chứng, có một khuẩn hệ mà trong đó lượng *Lactobacillus* bị giảm một cách có ý nghĩa, hay rất phân tán, hay với ưu thế nghiêm ngặt hay ngẫu nhiên của các khuẩn kỵ khí.

Dựa vào phân bố vi khuẩn và pH, có thể chia khuẩn hệ ra thành các kiểu trạng thái khuẩn hệ âm đạo (community state type) (CST) khác nhau.

3.3.2. Vai trò của *Lactobacillus* trong khuẩn hệ âm đạo

Trực khuẩn *Lactobacillus* sp. có vai trò chính yếu trong sự duy trì pH âm đạo.

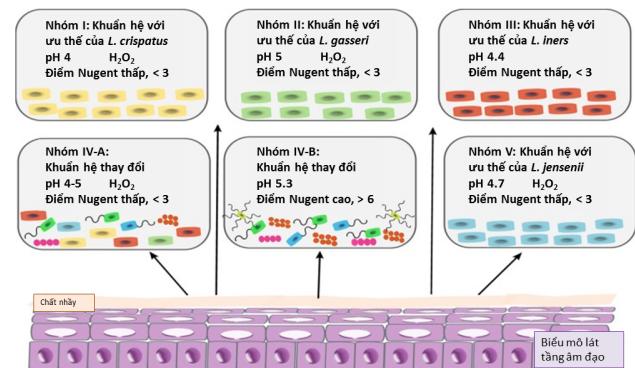
Lactobacillus bảo vệ vật chủ thông qua việc cung cấp lactic acid và qua đó duy trì một pH thấp của âm đạo, trong khoảng từ 3.5 đến 4.5. Lactic acid là một sản phẩm của quá trình lên men, lấy nguyên liệu là glycogen hiện diện trong biểu mô âm đạo bình thường.

Hoạt động chức năng và vai trò của các thành phần còn lại của khuẩn hệ vẫn còn chưa được xác định.

pH âm đạo thấp là kết quả của sự hiện diện của lactic acid, tuy nhiên, có sự khác biệt về pH giữa các kiểu trạng thái khuẩn hệ. Khuẩn hệ với ưu thế *L. crispatus* có khả năng giữ pH ở mức thấp (4.0), trong khi đó các trạng thái khuẩn hệ khác có pH cao hơn, từ 4.4 đến 5.0. Trong các kiểu trạng thái khuẩn hệ với ưu thế *Lactobacilli*, các thành phần khác của khuẩn hệ cũng tham gia vào việc sản xuất hay tiêu thụ lactic acid.

Kiểu trạng thái khuẩn hệ không *Lactobacillus* vẫn có thể có khả năng duy trì một môi trường âm đạo chức năng.

Các khuẩn hệ không *Lactobacillus* tham gia bảo vệ bằng cách bao sún xuất lactic acid hay các chất tương tự (lên men homolactic hay lên men heterolactic acid).



² Các kiến thức trước nay về khuẩn hệ căn cứ vào tiếp cận bằng nuôi cấy. Hầu hết các tiếp cận dựa trên nuôi cấy đều bị ảnh hưởng bởi thực tế là hầu hết các khuẩn đều không phát triển trên môi trường nuôi cấy, do nhiều lý do như thành phần môi trường nuôi cấy, nhiệt độ, oxygen, hay một số vi khuẩn cần phải được cấy chung với các khuẩn đồng hành...

Hình I.1.36. Các kiểu trạng thái khuẩn hệ âm đạo (Community State Type).

Phân kiểu trạng thái khuẩn hệ được dựa trên chủng vi khuẩn ưu thế và điểm Nugent³. Sự khác biệt về hoạt động của các chủng ưu thế dẫn đến sự khác biệt về pH và H₂O₂.

Nguồn: femsre.oxfordjournals.org.

Chức năng của khuẩn hệ âm đạo là bảo vệ vật chủ khỏi sự xâm nhập của các khuẩn ngoại lai hay gây bệnh.

Khuẩn hệ âm đạo tham gia vào cơ chế bảo vệ sơ cấp chống lại nhiễm khuẩn thông qua loại bỏ các tác nhân xâm nhập.

Ở các cá thể khác nhau, các trạng thái khuẩn hệ khác nhau về thành phần lẫn chức năng, có những cơ chế tham gia tiến trình bảo vệ vật chủ không như nhau.

Lactic acid là thành phần bảo vệ chính của khuẩn hệ.

Vai trò bảo vệ của *Lactobacillus* sp. có được là thông qua các thành phần kháng khuẩn.

Chính lactic acid chứ không phải pH đảm trách nhiệm vụ bảo vệ vật chủ. Trên khảo sát in-vitro, HIV hay *Neisseria gonorrhoea* bị ức chế bởi Lactic acid chứ không phải bởi pH acid (tạo ra bằng một cách khác).

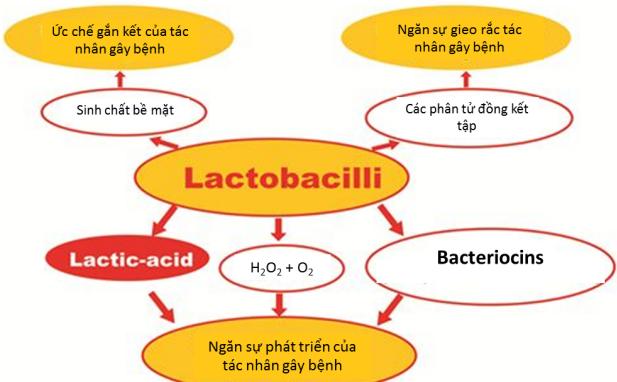
Lactic acid còn kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) chống lại các vi khuẩn Gram âm.

Ngoài lactic acid, *Lactobacillus* còn sản xuất ra các bacteriocins chuyên biệt trên mục tiêu (target-specific bacteriocins) và H₂O₂ với phô hoạt động rộng.

Bacteriocins là một dạng protein (proteinaceous) có hoạt tính diệt khuẩn. Bacteriocins được tổng hợp bởi vi khuẩn và có phô hoạt động hẹp. Hoạt tính chủ yếu của nó là đánh vào tính thấm của màng tế bào. Vai trò chủ yếu của bacteriocins là đánh vào các vi khuẩn lạ (ngoại lai) hay gây bệnh xuất hiện trong âm đạo.

Nhiều chủng *Lactobacillus* sản xuất H₂O₂ trong điều kiện yếm khí. H₂O₂ là một chất có khả năng ức chế sự trú đóng (colonization) của vi khuẩn có xu hướng gây bệnh. Tuy nhiên, chúng cùi về khả năng bảo vệ trực tiếp

H₂O₂ là không rõ ràng⁴. Dường như là H₂O₂ có vai trò trung gian trong một chuỗi bảo vệ khác.



Hình I.1.37. *Lactobacillus* sp sản xuất Lactic acid và H₂O₂, ức chế các vi sinh vật có hại.

Nguồn: mcwhealthcare.com

Âm đạo còn có cơ chế miễn dịch tại chỗ.

Các con đường miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) thông qua các tế bào hình răng cưa (dendritic cells) (DC), tế bào giết tự nhiên (natural killer cells) (NK) và đại thực bào dẫn đến hiện tượng thực bào và phóng thích IFN-γ. Các con đường miễn dịch thích ứng cũng tham gia vào cơ chế bảo vệ này, khi các tác nhân gây bệnh xâm nhập thành công qua khỏi hệ thống bảo vệ biểu mô.

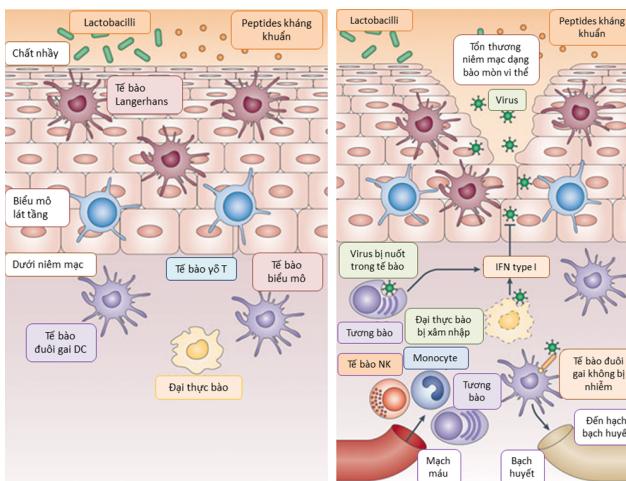
Ngoài ra, quá trình đáp ứng miễn dịch còn chế tiết các chất ức chế phân hủy protein từ bạch cầu giúp bảo vệ vùng mô tại chỗ khỏi các sản phẩm độc chất của quá trình viêm và nhiễm trùng.

³ Điểm Nugent (Nugent, 1991) là hệ thống chấm điểm dựa trên nhuộm Gram dịch âm đạo. Điểm Nugent được tính căn cứ trên:

1. Sự hiện diện của các vi khuẩn hình que lớn (*Lactobacillus*): hiện diện càng nhiều thì điểm càng nhô, từ 0-4
2. Sự hiện diện của các vi khuẩn hình que nhỏ (*Gardnerella vaginalis*), từ 0-4
3. Sự hiện diện của vi khuẩn hình que cong (*Mobiluncus* spp), từ 0-2

Tổng (1)+(2)+(3) gọi là điểm Nugent, có thể là từ 0 đến 10.

⁴ In-vitro, H₂O₂ có thể có tác động diệt khuẩn ở nồng độ độc. Tuy nhiên, dường như là sự tích lũy H₂O₂ trong môi trường âm đạo khó có thể đạt đến nồng độ độc để thực thi tác dụng diệt khuẩn của H₂O₂. Thêm vào đó, H₂O₂ có độc tính đối với cả chính *Lactobacilli* hơn là đối với các vi khuẩn gây viêm âm đạo do vi khuẩn. *L. iners* lại không có khả năng sản xuất H₂O₂.

**Hình I.1.38. Miễn dịch tại âm đạo.**

Được thực hiện thông qua cơ chế miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) với các đại thực bào, tế bào hình răng (DC), tế bào giết tự nhiên (NK) và các cơ chế của miễn dịch thích nghi (adaptive immunity)

4. BUỒNG TRỨNG

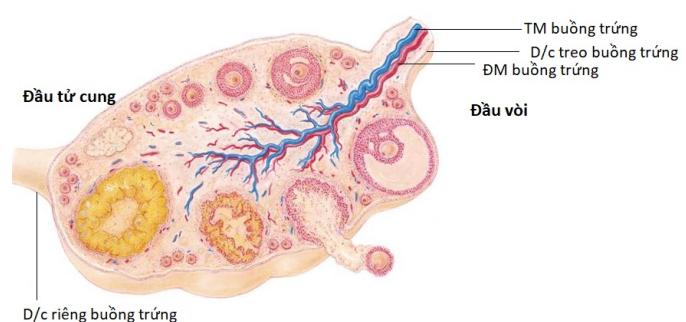
4.1. GIẢI PHẪU HỌC BUỒNG TRỨNG

Ông nguyên thủy và ụ sinh dục phát triển từ trung bì vào tuần thứ 5 lúc mang thai. Những tế bào mầm nguyên thủy từ túi yolk sac ở nội bì, di chuyển đến ụ sinh dục để tạo thành những tuyến sinh dục. Trong khoảng tuần thứ 7, giới tính được xác định bởi nhiễm sắc thể XX hoặc XY. Đến tuần thứ 10, buồng trứng đã có hình dạng đại thể. Cần phải có hai nhiễm sắc thể X thì hai buồng trứng mới phát triển hoàn toàn, sự biệt hóa thành giới nữ không phụ thuộc và hormone. Khoảng tuần thứ 12, buồng trứng sẽ nằm ở thành sau của thành chậu. Dây nối của buồng trứng tạo ra dây chằng buồng trứng và dây chằng tròn của tử cung.

Buồng trứng (ovarium) là tuyến vừa ngoại tiết (rung trứng) vừa nội tiết (tiết ra nội tiết tố nữ estrogen và progesteron quyết định giới tính sinh dục phụ).

Có 2 buồng trứng: 1 bên phải và 1 bên trái, nằm áp vào thành bên chậu hông, sau dây chằng rộng, màu hồng nhạt trên người sống và màu xám nhạt trên xác.

Bề mặt buồng trứng thường nhẵn nhụi cho tới lúc dậy thì, sau đó ngày càng sần sùi vì hằng tháng một trứng tiết ra từ một nang trứng vào tử cung làm rách vỏ buồng trứng.

**Hình I.1.42. Buồng trứng.**

4.1.1. Hình thể ngoài và liên quan

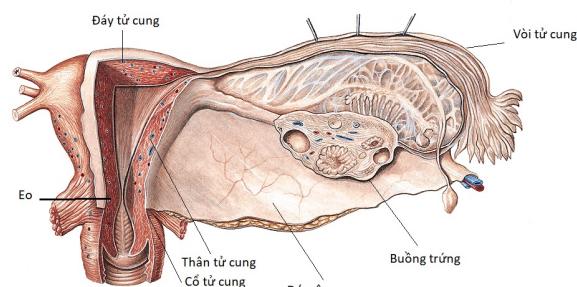
Buồng trứng có hình hạt đậu dẹt, 1cm bì dày, 2cm bì rộng, 3cm bì cao, có 2 mặt: trong và ngoài.

Mặt trong lồi, tiếp xúc các tua của phễu vòi tử cung và các quai ruột.

Mặt ngoài áp vào phúc mạc thành bên chậu hông trong hố lõm gọi là hố buồng trứng.

Hố buồng trứng được giới hạn do các thành phần ngoài phúc mạc đội lên.

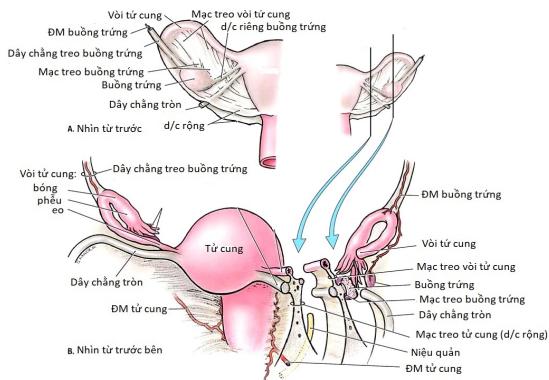
- Phía trước dưới: dây chằng rộng.
 - Phía trên: động mạch chậu ngoài.
 - Phía sau: động mạch chậu trong và niệu quản.
 - Đáy hố: động mạch rốn, mạch và thần kinh bịt.
- Ở người sinh nhiều lần, buồng trứng có thể sa xuống thấp hơn, trong hố Cladus.
- Có 2 bờ: bờ tự do và bờ mạc treo buồng trứng.
 - Bờ tự do quay ra sau và liên quan các quai ruột.
 - Bờ mạc treo có mạc treo, treo buồng trứng vào mặt sau dây chằng rộng.
 - Có 2 đầu: đầu vòi & đầu tử cung
 - Đầu vòi tròn, hướng lên trên và là nơi bám của dây chằng treo buồng trứng.
 - Đầu tử cung nhỏ hơn, quay xuống, hướng về tử cung và là nơi bám của dây chằng riêng buồng trứng.

**Hình I.1.43. Buồng trứng – vòi trứng**

4.1.2. Phương tiện giữ buồng trứng và các dây chằng

Buồng trứng treo lơ lửng trong ổ phúc mạc nhờ một hệ thống dây chằng:

- Mạc treo buồng trứng.
- Dây chằng treo buồng trứng: bám từ đầu vòi buồng trứng đi giữa 2 lá dây chằng rộng tới thành chậu hông, được tạo chủ yếu bởi mạch và thần kinh ra vào buồng trứng.
- Dây chằng riêng buồng trứng: dải mô liên kết nằm giữa 2 lá dây chằng rộng, bám từ đầu tử cung của buồng trứng tới góc bên tử cung.
- Có thể có 1 dây chằng rất ngắn là dây chằng vòi buồng trứng bám từ đầu vòi buồng trứng tới mặt ngoài phễu vòi tử cung.

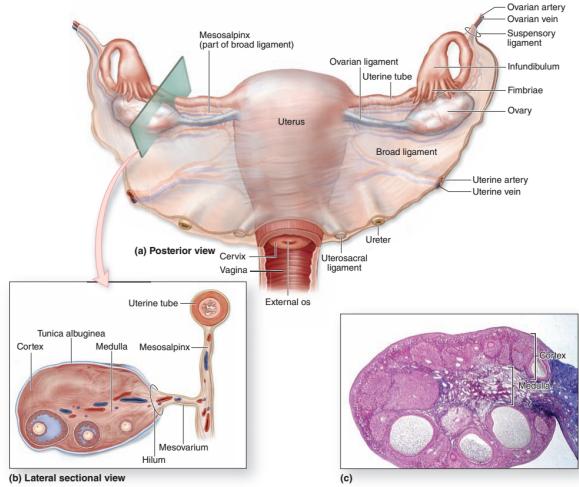


Hình I.1.44. Các dây chằng cố định tử cung và buồng trứng.

4.1.3. Mạch và thần kinh

- Động mạch buồng trứng tách từ động mạch chủ bụng vùng thắt lưng đi trong dây chằng treo buồng trứng vào buồng trứng ở đầu vòi, ngoài ra còn có nhánh buồng trứng của động mạch tử cung.
- Tĩnh mạch theo động mạch và tạo đầm rối tĩnh mạch hình dây leo giàn rôn buồng trứng.
- Bạch huyết đổ vào hạch vùng thắt lưng
- Thần kinh tách từ đầm rối buồng trứng theo động mạch buồng trứng.

4.2. MÔ HỌC VÀ PHÔI THAI HỌC CỦA BUỒNG TRÚNG Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH



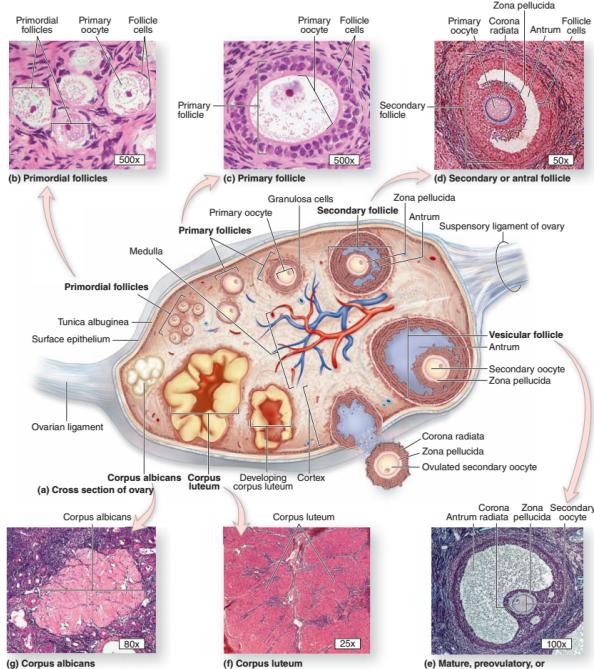
Hình I.1.44. Hệ sinh dục nữ và cấu trúc về buồng trứng

Buồng trứng gồm 2 phần cấu tạo: phần vỏ và phần túy mà ranh giới giữa chúng không thể phân biệt.

- Phần vỏ buồng trứng là 1 mô liên kết đặc biệt có nhiều nang trứng. Bề mặt buồng trứng được bao bọc bởi biểu mô lát hay biểu mô vuông đơn. Dưới biểu mô buồng trứng có dãy mô liên kết mỏng, khá đặc, được gọi là **màng trắng**. Do đó, nhìn từ ngoài, buồng trứng có màu hơi trắng đục
- Phần túy: Nơi không còn nang trứng, cấu tạo bởi mô liên kết thưa, có các sợi chung, sợi cơ trơn, động và tĩnh mạch.

4.2.1. Sự phát triển của buồng trứng

Khoảng tháng thứ nhất của thai kỳ, các nguyên bào được hình thành trong các tuyến sinh dục nguyên thủy. Các nguyên bào này phân chia mạnh và tạo hơn bảy triệu nguyên bào noãn vào tháng thứ năm của thai kỳ. Đến tháng thứ 7, hầu hết các nguyên bào này ngừng ở kỳ đầu của giảm phân I và tạo noãn bào I. Chỉ một phần nhỏ các noãn sẽ phát triển và trưởng thành còn phần lớn cá noãn này sẽ thoái triển và mất đi, sự thoái triển này gọi là **sự tịt**. Cho đến tuổi dậy thì, buồng trứng còn khoảng 30000 noãn bào. Sự tịt vẫn tiếp tục diễn ra trong suốt độ tuổi hoạt động sinh dục của người phụ nữ và cho đến khi đạt 40-50 tuổi chỉ còn khoảng 8000 noãn. Hầu hết số nang trứng này bị thoái hóa, chỉ có 1 số ít khoảng 400 - 450 nang trứng tiến triển và đạt đến chín. Trong một chu kỳ kinh đới khi cũng không có phóng noãn và cũng khi có hơn một noãn trưởng thành và được phóng thích



Hình I.1.45. Sự phát triển của nang và sự thay đổi của buồng trứng.

4.2.2. Tế bào noãn

Các tế bào noãn gồm có noãn nguyên bào, noãn bào 1, noãn bào 2 và noãn chính

- Noãn nguyên bào: Chỉ quan sát được trong giai đoạn phôi thai. Khi trẻ sinh ra đời, hoàn toàn không quan sát được ở buồng trứng
- Noãn bào 1: Được tạo thành bởi sự ngưng lại tại kỳ đầu giảm phân 1
- Noãn bào 2: Sau khi được tạo ra, noãn bào 2 tiến hành ngay lần phân chia thứ 2 của quá trình giảm phân nhưng ngừng ở kỳ giữa. Nếu thụ tinh xảy ra thì GP2 mới hoàn tất tạo noãn chính.
- Noãn chính: Tế bào lớn nhất rong cơ thể người đường kính tới 2mm.

4.2.3. Sự phát triển của nang trứng

- Nang trứng nguyên thủy

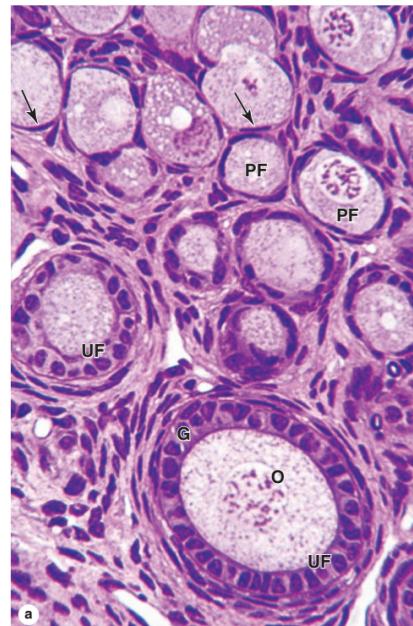
Là những nang trứng nhỏ nhất nằm ở vùng ngoại vi buồng trứng. Nang trứng này có 1 noãn bào I và xung quanh noãn bào có 1 hàng tế bào nang dẹt, tựa trên màng đáy phân cách với các tế bào liên kết xung quanh. Noãn bào của nang trứng nguyên thủy là tế bào lớn hình cầu với đường kính khoảng 25 micron. Nhân ít nhuộm màu có một hạt nhân lớn. Các bào quan trong bào tương (ti thể, lưới nội bào không hạt, bộ Golgi...) thường tập trung quanh nhân.



Hình I.1.46. Nang trứng nguyên thủy.

- Nang trứng sơ cấp

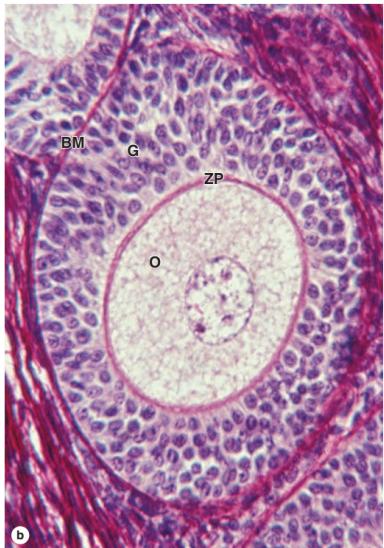
Là giai đoạn phát triển tiếp theo của nang trứng nguyên thủy. Lúc đầu nang trứng sơ cấp gồm 1 noãn bào I và 1 hàng tế bào nang vuông. Các tế bào nang phát triển nhở gián phân, tạo thành 1 lớp gọi là lớp hạt. Giữa lớp hạt và tế bào trứng bắt đầu hình thành màng trong suốt (zona pellucida).



Hình I.1.47. Nang sơ cấp.

- Nang trứng đặc

Là nang trứng sơ cấp phát triển dần làm nang trứng có nhiều hàng tế bào nang. Màng trong suốt có lỗ được tổng hợp bởi tế bào nang và cả noãn bào. Các nhánh bào tương của tế bào nang và vi nhung mao của noãn bào đâm xuyên vào màng trong suốt, tiếp xúc với nhau bởi những liên kết khe. Các tế bào nang liên kết với nhau một cách chặt chẽ nhờ có thể liên kết, liên kết khe.



Hình I.1.48. Nang trứng thứ cấp đặc.

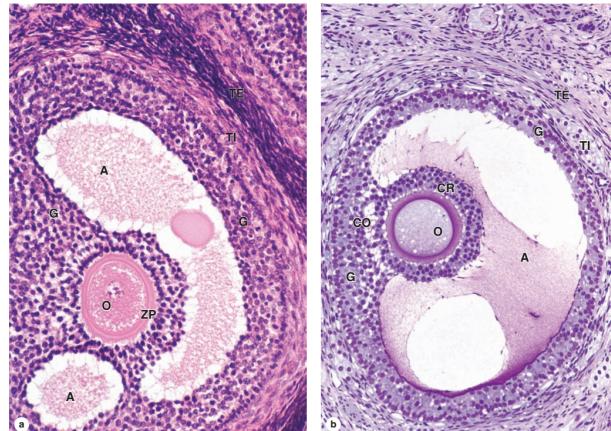
- Nang trứng có hốc

Nang trứng có hốc (nang trứng thứ phát, secondary follicle): Khi nang đạt kích thước 200 μm và có 6-10 hàng tế bào hạt thì dịch nang bắt đầu hình thành. Dịch khởi đầu tích tụ giữa các tế bào nang rồi tích tụ lại với nhau tạo thành một hốc. Dịch có bản chất là dịch thẩm từ huyết tương, có nhiều hyaluronate, các yếu tố tăng trưởng (growth factors), steroid (estrogen, androgen, progesterone), các chất tiết từ tế bào nang. Noãn vẫn đang lớn lên. Nang cũng có các lớp như nang trứng đặc nhưng vỏ liên kết đã rõ rệt hơn.

Nang trứng có hốc điển hình: Một hốc lớn, các **tế bào nang** sắp xếp lại và có một số tế bào tạo thành một vùng bao quanh noãn như một cái ụ nhô vào hốc nang, gọi là gò noãn hay gò trứng (cumulus oophorus). Nhóm **tế bào hạt** bao quanh noãn tạo thành vòng tia (corona radiata) và các tế bào này sẽ theo noãn khi noãn rời khỏi buồng trứng. Trứng đạt tới kích thước 100-120 μm và không phát triển thêm. Lúc này **vỏ liên kết** phân thành hai lớp rõ rệt:

- Lớp vỏ ngoài: Gồm nguyên bào sợi, sợi liên kết và một ít sợi cơ trơn sắp xếp thành các lớp bao quanh nang trứng.
- Lớp vỏ trong: Gồm các **tế bào vỏ** có cấu trúc đa diện và biệt hóa thành các tế bào có tác dụng chế tiết steroid. Tế bào vỏ có nhiều lumen nội bào không hạt, ti thể có nhiều vách ngăn, tế bào chất có các hạt mỡ. Lớp vỏ trong có mạng lưới mao mạch phong phú bao quanh các tế bào chế tiết như kiểu thường thấy ở các cơ quan nội tiết, và có ranh giới khá rõ ràng với lớp hạt do khác biệt về hình dáng tế bào và

được ngăn cách bởi màng đáy đôi. Chất tiết của tế bào vỏ là androstenedione, chất này khi được vận chuyển đến lớp hạt và dưới tác động của FSH sẽ được một men gọi là aromatase của lớp tế bào hạt chuyển thành estrogen. Khi quay trở lại lớp đệm, estrogen sẽ được hấp thu vào lumen mạch máu phát triển bao quanh nang rồi vận chuyển khắp cơ thể theo hệ tuần hoàn.



Hình 6. Nang trứng có hốc.

- Nang trứng chín

Có kích thước lớn, khoảng 2,5 cm đường kính, đồi bè mặt buồng trứng nhô lên. Do chứa nhiều nước nang trứng, hốc nang trứng trương to, làm cho lớp hạt mỏng dần và đẩy khói tế bào nang bọc noãn bào về 1 phía. Khối tế bào đó được gọi là gò noãn. Ở gò noãn lớp tế bào nang nằm sát màng trong suốt trở nên cao hơn, làm cho lớp tế bào đó có hình ảnh giống tia mặt trời được gọi là vòng tia. Sau khi trứng thoát nang, vòng tia vẫn tồn tại khi trôi về phía dưới. Nước nang trứng chứa đầy trong hốc nang trứng duy nhất là một loại dịch lỏng chứa nhiều glycosaminoglycan, protein gắn steroid, rất nhiều hormon steroids (progesteron, androgen, estrogen) và các thành phần ion vô cơ khác. Dịch nang trứng này gồm dịch tràn từ huyết tương và sản phẩm chế tiết của tế bào nang.

4.4. CHỨC NĂNG BUỒNG TRỨNG

Chức năng của buồng trứng

Buồng trứng có 2 chức năng chính là chức năng ngoại tiết (phóng thích các noãn bào trưởng thành) và chức năng nội tiết (bài tiết các hormon steroid sinh dục).

Chức năng ngoại tiết

Buồng trứng bắt đầu hoạt động chức năng ở sau tuổi dậy thì, biểu hiện qua chu kỳ kinh kinh nguyệt hàng tháng. Lúc này, các nang trứng nguyên thủy bắt đầu trai

qua hàng loạt các thay đổi quan trọng về cấu tạo và hoạt động, được gọi là quá trình trưởng thành của nang trứng (folliculogenesis). Đây là thời gian phát triển từ một nang nguyên thủy (primordial follicle) lần lượt trải qua các giai đoạn: nang sơ cấp, nang thứ cấp, nang có hốc, và cuối cùng trở thành một nang tiền rụng trứng (preovulatory follicle). Quá trình này kéo dài khoảng hơn 120 ngày, diễn ra gói đầu liên tục, nghĩa là bất kỳ lúc nào trong buồng trứng cũng tồn tại những nang đang ở các giai đoạn khác nhau của quá trình phát triển. Các nang trứng ở người nữ có 2 số phận khác nhau: (1) đa số các nang sẽ bị thoái hóa (atresia) trong quá trình chiêu mộ và phát triển; và (2) một số ít các nang sẽ trưởng thành, trải qua hiện tượng rụng trứng, và đi vào chu kỳ kinh nguyệt.

Chức năng nội tiết

Trong mỗi chu kỳ, một tế bào noãn (giao tử cái) sẽ rụng đi từ buồng trứng, đồng thời cấu trúc và chức năng của đường sinh dục cũng biến đổi tương ứng để chuẩn bị đón nhận hợp tử nếu quá trình thụ tinh diễn ra. Những hiện tượng này được quy định bởi sự thay đổi theo chu kỳ của các hormon hướng sinh dục từ tuyến yên trước (FSH, LH), và các hormon sinh dục từ buồng trứng (estrogen, progesterone). Tại những thời điểm khác nhau trong chu kỳ kinh nguyệt, cấp hormon estrogen và progesterone từ buồng trứng có những phản hồi ngược âm tính hoặc dương tính trở lại lên tuyến yên cũng như vùng hạ đồi, đưa đến mô hình phóng thích FSH và LH thay đổi nhịp nhàng hằng tháng. Tình trạng căng thẳng (stress), các yếu tố về môi trường, tâm lý, và xã hội đều có thể gây ảnh hưởng đến hoạt động bình thường của chu kỳ kinh nguyệt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Văn Cường và cộng sự (2015) Giải Phẫu Học hệ thống, Nhà xuất bản Y Học
2. Nguyễn Quang Quyền, Bài giảng Giải phẫu học tập 2, Nh xuất bản Y học, tái bản lần thứ 15, 2016.
3. Bộ môn Sinh Lý học, Đại học Y Dược Tp.HCM (2016). Sinh lý học y khoa, Nhà xuất bản Y học Tp. HCM.
4. “Mô học” NXB Hồng Đức 2013, PGS.TS Phan Chiến Thắng và Trần Công Toại
5. Johannes Sobotta (2015) Atlas Human Anatomy, Urban & Fischer – Elselvier.
6. William L et al, (2006), Hysterosalpingography: A Reemerging Study, RadioGraphics; 26:419 – 431.
7. Callen's (2017). Ultrasonography in obstetrics and gynecology, 6rd Edition.
8. B. Hamn, (2007), MRI and CT of the female pelvis.
9. Martin DH. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease. Am J Med Sci. 2012 Jan.
10. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

CHƯƠNG I.

ĐƯỜNG SINH DỤC TRÊN Ở NGƯỜI NỮ VÀ BUỒNG TRÚNG

Bài 2.**ĐƯỜNG SINH DỤC TRÊN Ở NGƯỜI NỮ LÀ CƠ QUAN ĐÍCH CỦA HORMONE STEROID SINH DỤC**Nguyễn Băng Sương¹, Lê Quốc Tuấn², Đỗ Thị Ngọc Mỹ³, Âu Nhựt Luân⁴

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

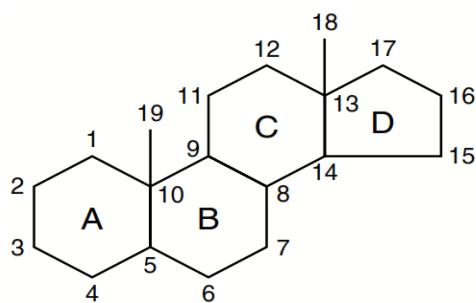
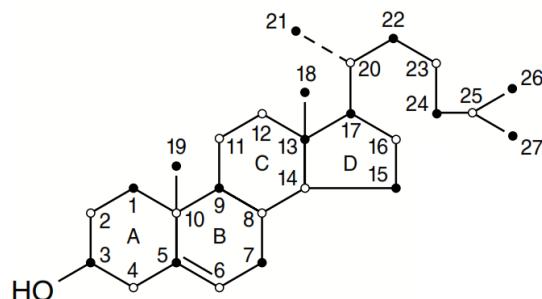
¹ Bộ môn Hóa Sinh, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: bsuong@yahoo.com.² Bộ môn Sinh lý, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: tuan_lqc@yahoo.com.³ Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: dtnmy2003@yahoo.com.⁴ Giảng viên Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: aunhutluan@ump.edu.vn.**Mục tiêu bài giảng**

- Trình bày được quá trình tổng hợp của hormone sinh dục nữ
- Trình bày cơ chế tác động của hormone sinh dục nữ qua gen và không qua gen
- Trình bày các loại thụ thể của hormone sinh dục nữ
- Trình bày tác động sinh lý của hormone sinh dục nữ trên cơ quan đích là đường sinh dục trên và tuyến vú ở người nữ

SINH TỔNG HỢP STEROID HORMONE**VÒNG GỐC ABCD**

Cholesterol là phân tử nguồn của các hormone steroid sinh dục.

Tất cả các hormone sinh dục đều được tổng hợp từ cholesterol. Lõi của cholesterol gồm 19 nguyên tử carbon hình thành nên 4 vòng ABCD gọi là nhân steroid hay nhân phenanthrene. Vòng D của cholesterol chứa chuỗi bên gồm 8 nguyên tử carbon. Cholesterol dùng để tổng hợp các hormone sinh dục có từ nhiều nguồn khác nhau, có thể từ lipoprotein LDL, hoặc các tế bào tuyến nội tiết sinh dục tự tổng hợp cholesterol từ nguyên liệu là acetyl CoA. Cholesterol dù thừa được dự trữ dưới dạng ester hóa trong các giọt lipid và quá trình thủy phân cho phép huy động nhanh cholesterol từ nguồn dự trữ này khi cần.

**Hình I.2.1.a. Nhân steroid****Hình I.2.1.b. Cholesterol**

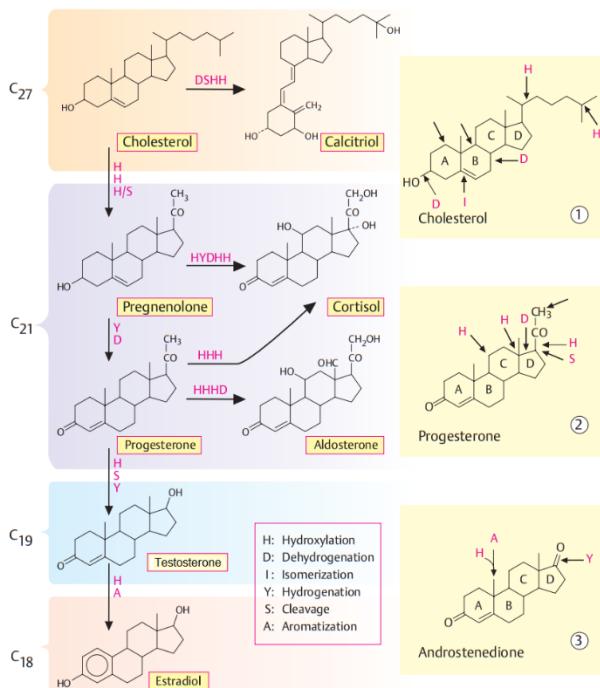
Các tuyến sinh dục tiết ra hormone steroid, chúng đều là dẫn xuất của nhân steroid. Ở các vị trí carbon: C3, C10, C13 và C17 có những nhóm thế khác nhau. Căn cứ vào tổng số carbon có trong hormone steroid người ta chia chúng làm ba nhóm: 18C gọi là nhóm estrane, 19C gọi là nhóm androstane và 20C gọi là nhóm pregnane.

Quá trình tổng hợp ra các steroid sinh dục từ phân tử cholesterol trải qua nhiều phản ứng, trong đó phổ biến nhất là phản ứng hydroxyl hóa (hydroxylation: H), chúng được xúc tác bởi các enzyme monooxygenase của hệ thống cytochrome P450. Ngoài ra, còn có phản ứng hydro hóa (hydrogenation: Y) và khử hydro (dehydrogenation: D) nhờ vào enzym NADPH và NADP⁺, cũng như các phản ứng phân tách (cleavage: S) và đồng phân hóa (isomerisation: I).

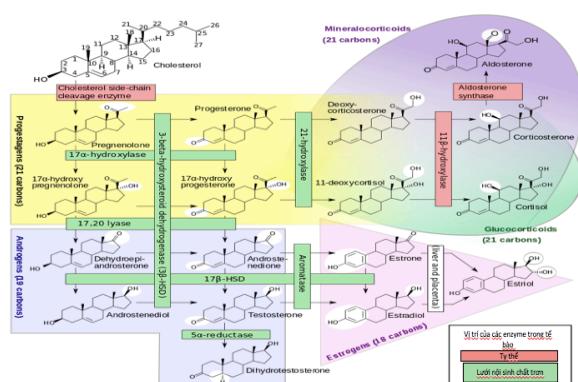
Pregnenolone là chất trung gian quan trọng trong tổng hợp hầu hết các hormone steroid. Nó giống hệt cholesterol, ngoại trừ một chuỗi bên bị cắt ngắn và bị oxy hóa. Pregnenolone được tạo ra bởi ba bước hydroxyl hóa và phân cắt chuỗi bên. Sự khử hydro sau đó của nhóm hydroxyl ở C3 và chuyển đổi liên kết đôi từ C5 đến C4 dẫn đến hình thành progesterone. Từ progesterone sẽ tổng hợp nên các hormone sinh dục khác.

Trong quá trình tổng hợp androgen, testosterone từ progesterone, chuỗi bên bị loại bỏ hoàn toàn.

Sự vòng thơm hóa của vòng A giúp hình thành nên estradiol. Sự hiện diện của vòng thơm A là điểm khác biệt của estrogen so với các hormone sinh dục khác, chúng là chất duy nhất chứa một vòng thơm A, được hình thành nhờ quá trình vòng thơm hóa (aromatization: A), lúc đó nhóm methyl ở C19 bị mất đi.



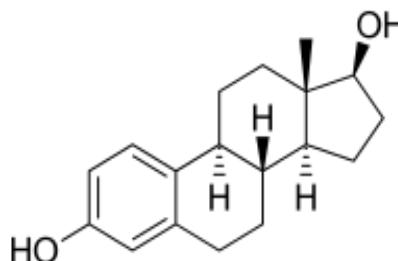
Hình I.2.2.a.



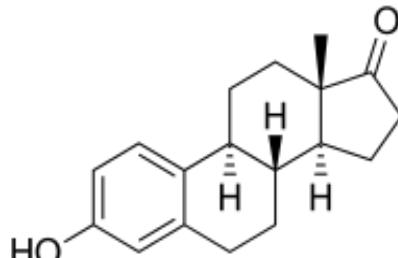
Hình I.2.2.b.

Các steroid sinh dục do các tuyến sinh dục (tinh hoàn và buồng trứng) tiết ra, có tác dụng lên sự phát triển của các cơ quan sinh dục nam và nữ, kiểm soát các tính chất sinh dục phụ, chu kỳ kinh nguyệt. Chúng chịu sự kiểm soát của hormone tuyến yên. **Hormon sinh dục nam:** chủ yếu là testosterone, do tế bào Leydig của tinh hoàn tiết ra, ngoài ra còn có androsterone (sản phẩm thoái hóa của testosterone tại gan) nhưng tác dụng nam yếu hơn testosterone. Buồng trứng và nhau thai cũng tổng hợp ra testosterone nhưng nó là tiền chất của estrogen. **Hormone sinh dục nữ:** gồm estrogen và progesterone, trong giai đoạn noãn nang, buồng trứng tiết ra estrogen, giai đoạn hoàng thể tiết ra estrogen và progesterone.

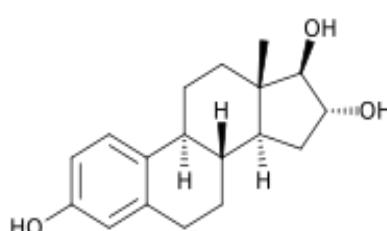
Estrogen là hormone chính của đường sinh dục nữ. Trong đó estradiol là estrogen quan trọng và có tác dụng sinh học mạnh nhất.



Hình I.2.3.a. Estradiol



Hình I.2.3.b. Estrone



Hình I.2.3.c. Estriol

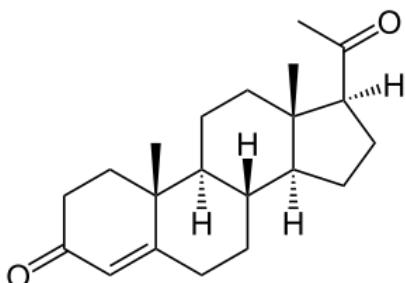
Estrogen gồm estradiol, estron và estriol. Trong đó estradiol là estrogen quan trọng và có tác dụng sinh học mạnh nhất. Còn estriol là estrogen yếu nhất, nó là dạng chuyển hóa của estradiol và estrone.

Estradiol sản xuất bởi tế bào hạt của nang noãn, hoàng thể

và nhau thai. Estradiol kiểm soát chu kỳ kinh nguyệt. Nó thúc đẩy sự phát triển của nội mạc tử cung và cũng có nhiệm vụ phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát ở người nữ (vú, phân bô mõ,...).

Estrogen trong máu lưu hành dưới 3 dạng: dạng tự do (là dạng hoạt động), dạng gắn với một protein (để lưu hành trong máu), và cuối cùng là dạng liên hợp (để thải ra ngoài). Estrogen tự do khi đến tế bào đích sẽ kết hợp với thụ thể của nó tạo thành một phức hợp, từ đó tạo ra được các tác động sinh lý của estrogen trên mô đích. Sau đó estrogen rời khỏi thụ thể và ra khỏi tế bào. Thời gian lưu lại trong nhân tế bào tùy thuộc vào loại estrogen - đó là hoạt tính mạnh hay yếu của mỗi loại estrogen. Sản phẩm đào thải chủ yếu của estrogen là estriol liên hợp với acid glucuronic, một phần dưới dạng tự do.

Progesterone (pregn-4-ene-3,20-dione) thuộc về một nhóm các hormone steroid gọi là progestogen, và là progestogen chủ chốt trong cơ thể. Progesterone được tổng hợp từ cholesterol và là chất chuyển hóa trung gian quan trọng trong quá trình sản xuất steroid nội sinh khác, bao gồm các hormone steroid sinh dục (estrogen và androgen). Ở động vật, progesterone được tổng hợp nhiều ở buồng trứng, tinh hoàn, vỏ thượng thận. Tuy nhiên, nguồn sản xuất chính của progesterone trong cơ thể là **hoàng thể** và nhau thai. Progesterone cùng estrogen giúp chuẩn bị nội mạc tử cung để phôi tới làm tổ. Sự phát triển của tuyến vú cũng được kích thích bởi progesterone. Progesterone bị khử cuối cùng chuyển thành pregnandiol sau đó được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronate.



Hình I.2.4.

TÁC ĐỘNG QUA GENE (GENOMIC) VÀ KHÔNG QUA GENE (NON-GENOMIC) CỦA STEROID SINH DỤC THÔNG QUA CÁC THU THỂ

Cơ quan đích của steroid sinh dục là **cơ quan có nguồn gốc óng Muller**.

Vài cơ quan không có nguồn gốc óng Muller cũng chịu tác động của steroid sinh dục.

Steroid sinh dục lưu hành trong máu ngoại vi và đến các cơ quan đích của chúng. Cơ quan đích chủ yếu của các hormone này là tất cả các cơ quan có **nguồn gốc óng Muller**, 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 óng dẫn trứng. Các cơ quan có nguồn gốc óng Muller chịu ảnh hưởng của cả hai loại steroid sinh dục là estrogen và progesterone.

Tuyến vú là cơ quan không có nguồn gốc óng Muller, nhưng cũng chịu ảnh hưởng của cả hai steroid sinh dục.

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

Các steroid sinh dục tác động trên cơ quan đích của chúng thông qua các thụ thể.

Các tế bào tại cơ quan đích tiếp nhận hormone thông qua các thụ thể. 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 hiện diện trên bề mặt màng tế bào và một loại khác ở trong nhân tế bào. Tùy theo vị trí gắn kết với thụ thể, các steroid sinh dục có hai kiểu tác động khác nhau trên cơ quan đích.

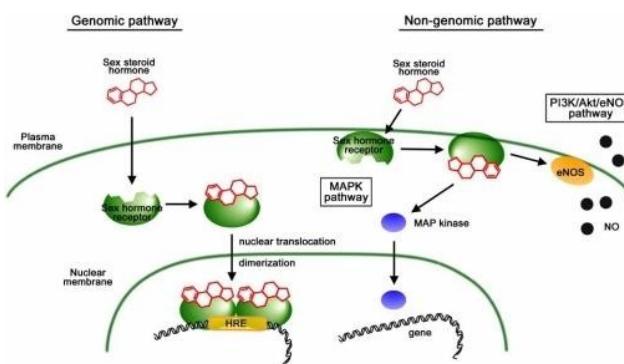
Trong cơ chế tác động qua gene, hormone gắn với thụ thể trong nhân tế bào, kích hoạt gene và dẫn đến kết quả là quá trình tổng hợp protein.

Trong kiểu tác động qua gene (genomic), thoát tiêu hormone được gắn với thụ thể của nó trong nhân tế bào. Tuy nhiên, để thực thi tác động của nó, phức bộ hormone-thu thể còn phải gắn với một yếu tố đồng kích hoạt (co-activator). Yếu tố đồng kích hoạt này có vai trò quan trọng trong gắn kết phức bộ hormone thụ thể vào gene. Một khi đã gắn kết với gene, phức bộ **hormone-thu thể-coactivator** sẽ khởi động quá trình sinh tổng hợp protein.

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

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

Hầu hết các tác động trên cơ quan có nguồn gốc Muller đều là tác động qua gene.



Hình I.2.5. Tác động qua gene và tác động không qua gene.

Con đường bên trái trình bày tác động genomic của steroid sinh dục. Trong tác động genomic, hormone được vận chuyển vào bên trong nhân tế bào, gắn với thụ thể và co-activator để tạo ra phức bộ hormone-thụ thể-coactivator. Phức bộ này gắn với gien, kích hoạt gene và thực hiện tổng hợp protein.

Con đường bên phải trình bày tác động không qua gene của steroid sinh dục. Trong kiểu tác động này, hormone gắn với thụ thể trên màng bào tương và kích hoạt gần như tức thời một dòng thác các phản ứng, tạo ra các phản ứng tương ứng của tế bào.

Trong tác động không qua gene, hormone gắn với thụ thể tại màng tế bào, gây một dòng thác phản ứng dây chuyền.

Trong kiểu tác động không qua gene (non-genomic), hormone gắn vào thụ thể trên màng bào tương và **ngay tức khắc sau đó**, kích hoạt hàng loạt phản ứng dây chuyền tạo ra tác động của hormone như **co cơ** hay **phóng thích** các chất dẫn truyền đã được tích lũy trước đó trong tế bào.

Phản ứng này đòi hỏi một nguồn cung cấp dồi dào các hormone, vì thế tác động không qua gene thường lệ thuộc vào **nồng độ huyết thanh** của steroid sinh dục.

Tác động không qua gene có thể thấy trên các cơ quan đích có nguồn gốc Muller lẫn cơ quan đích không có nguồn gốc Muller.

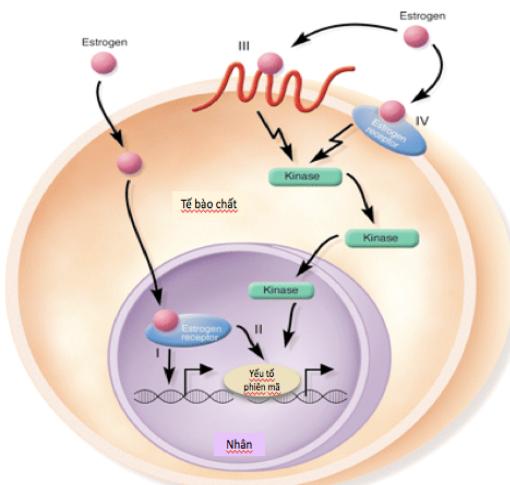
CÁC LOẠI THỤ THỂ CỦA HORMONE STEROID SINH DỤC

Estrogen có nhiều loại thụ thể bao gồm thụ thể chuyên biệt (nhân hoặc màng) hoặc thụ thể không chuyên biệt cho estrogen (màng).

Thụ thể nhân ER (nuclear estrogen receptor)

Lộ trình tín hiệu của estrogen tại tế bào đích được thực hiện chủ yếu thông qua các thụ thể ER (estrogen receptors) nằm bên trong tế bào.

Các thụ thể ER cổ điển bao gồm ER α và ER β , có vai trò điều phối hoạt động phiên mã của một số gen tại tế bào đích. Thụ thể ER α biểu hiện chủ yếu trên các cơ quan sinh dục (như buồng trứng, tử cung, cổ tử cung, vú) và vùng hạ đồi; tuy nhiên cũng được tìm thấy với mật độ ít hơn tại các mô ngoài đường sinh dục (như xương, gan, thận, não, mô mỡ). Ngược lại, thụ thể ER β biểu hiện chủ yếu trên các mô ngoài đường sinh dục, gồm: ruột, tủy xương, nội mô mạch máu, phổi, bàng quang và não. Điều này cho thấy các thụ thể ER α đóng một vai trò quan trọng trong hoạt động của hệ sinh sản và trong cơ chế điều hòa ngược lên trực hạ đồi - tuyến yên. Trong khi đó, các thụ thể ER β lại chủ yếu tham gia vào hoạt động chuyển hóa, điều hòa tâm lý và sự nhận thức. Sự phân bố của 2 nhóm thụ thể nhân tại các mô trong cơ thể rất quan trọng để hiểu được vai trò của estrogen đối với các hoạt động sinh lý bình thường, cũng như các rối loạn xảy ra trong quá trình lão hóa.



Hình I.2.6. Các loại thụ thể của estrogen tại mô đích: thụ thể nhân ER, thụ thể màng chuyên biệt mER, thụ thể màng không chuyên biệt.

Thụ thể màng mER (membrane estrogen receptor)

Mặc dù thụ thể nhân liên quan đến hầu hết các tác động sinh lý của estrogen trên cơ thể, nhưng hoạt động của chúng thường khởi đầu chậm trong nhiều giờ, thậm chí nhiều ngày. Trong khi đó, estrogen có thể tạo nên nhiều đáp ứng nội bào nhanh chóng, chỉ trong vòng vài giây, nhờ vào các thụ thể ER nằm trên màng tế bào đích. Các thụ thể màng chuyên biệt này của estrogen thường tác động lên tế

bào bằng cách kích hoạt sự hình thành chất truyền tin thứ hai.

Thụ thể màng không chuyên biệt

Ngoài ra, estrogen còn có thể tác động lên một số tế bào đích thông qua các thụ thể màng không chuyên biệt như GPR30 và ER-X. Thụ thể GPR30 thuộc nhóm liên kết với protein G, và là một “thụ thể mò côi” trong cơ thể (orphan receptor). “Thụ thể mò côi” là loại thụ thể có cấu trúc đã được xác định, tuy nhiên phôi tử nội sinh (endogenous ligand) của nó vẫn chưa được tìm ra rõ ràng. Trong trường hợp này, GPR30 không chỉ gắn kết với estrogen, mà còn với nhiều chemokine khác, do đó đây có thật sự là thụ thể của estrogen hay không vẫn còn đang được tranh cãi.

Thụ thể ER-X được phát hiện trong quá trình phát triển của vỏ não, tử cung, và phổi. Thời điểm biểu hiện ER-X nhiều nhất là từ 7-10 ngày sau sinh, và giảm đi nhanh chóng sau tháng tuổi đầu tiên. Ở người trưởng thành, thụ thể này gần như không được tìm thấy, nhưng lại xuất hiện trở lại sau các tổn thương thiếu máu cục bộ ở các cơ quan (ischemic injury).

Cơ chế hoạt động của hormon estrogen tại mô đích

Lộ trình tín hiệu của estrogen tại các tế bào đích có thể được phân thành 2 nhóm: (1) *lộ trình phụ thuộc thụ thể ER (ER-dependent signaling pathway)* xảy ra trong đa số các trường hợp; và (2) *lộ trình độc lập với thụ thể ER (ER-independent signaling pathway)* xảy ra không thông qua sự gắn kết với các thụ thể ER.

Tương tự như các hormon steroid khác trong cơ thể, estrogen cũng có 2 kiểu tác động là: *tác động trên gen (genomic action)* và *tác động ngoài gen (nongenomic action)*, tùy vào vị trí của thụ thể đón nhận là thụ thể nhân hay thụ thể màng. Cho đến nay, có 4 lộ trình tín hiệu nội bào khác nhau trong hoạt động của estrogen và thụ thể ER đã được tìm ra.

Lộ trình tín hiệu thông qua thụ thể nhân ER (nuclear-initiated signaling pathway)

Lộ trình tín hiệu nội bào thứ nhất của estrogen là con đường tác động kinh điển qua thụ thể nhân ER α và ER β . Hormon estradiol thuộc nhóm steroid, tan trong lipid, nên có thể dễ dàng đi qua lớp phospholipid kép trên màng tế bào đích, gắn lên và gây phản ứng dimer hóa các thụ thể nhân. Sau đó, phức hợp estradiol-thụ thể sẽ kết nối với DNA tại các vị trí ERE (estrogen responsive element), huy động thêm các đồng yếu tố khác (cofactors), dẫn đến tháo xoắn các gen có liên quan, thúc đẩy quá trình phiên mã và tổng hợp các protein mới, làm thay đổi chức năng của tế

bào đích, như làm phát triển nang trứng hay tăng sinh lớp nội mạc tử cung trong nửa đầu chu kỳ kinh nguyệt.

Bên cạnh sự tác động trực tiếp lên các vùng ERE trên DNA (ER-DNA direct association), phức hợp estradiol-thụ thể còn có thể gián tiếp điều chỉnh quá trình biểu hiện gen (ER-DNA indirect association) thông qua sự tương tác với các yếu tố phiên mã khác như: SP-1 (stimulating protein-1), AP-1 (activator protein 1), NF- κ B (nuclear factor κ B), hoặc c-jun. Sự tương tác gián tiếp này chiếm khoảng 35% các trường hợp tác động trên gen của phức hợp estradiol-thụ thể, đóng vai trò quan trọng trong nhiều hoạt động sinh học khác nhau. Trong đó, con đường tương tác với yếu tố SP-1 là thường gặp nhất, liên quan đến sự biểu hiện các thụ thể cho lipoprotein LDL và enzyme eNOS (endothelial nitric oxide synthase).

Lộ trình tín hiệu thông qua thụ thể màng (membrane initiated signaling pathway)

Lộ trình tín hiệu nội bào thứ hai của estrogen là con đường tác động thông qua các thụ thể màng chuyên biệt ER. Con đường này cũng có một phần tác động lên sự phiên mã gen trong nhân, nhưng chủ yếu là chịu trách nhiệm cho các hoạt động nhanh tức thời của estrogen trên tế bào đích, đóng vai trò quan trọng trên hệ thần kinh, xương, gan, và các mô ngoài đường sinh dục khác. Sau khi gắn lên thụ thể màng, estradiol sẽ tác động lên tế bào thông qua 2 cơ chế chính: (1) hoạt hóa các kênh ion hoặc các thụ thể khác trên màng (như thụ thể tyrosin kinase, thụ thể của glutamate); hoặc (2) hình thành các chất truyền tin thứ hai (second messenger), gây kích hoạt nhiều dòng thác tín hiệu nội bào khác nhau như: MAPK/ERK, PI3K/AKT, cAMP, PKA, PKC ...

Estradiol cũng có thể tác động nhanh chóng lên thần kinh trung ương thông qua các thụ thể màng không chuyên biệt, bao gồm GPR30 và ER-X. Thụ thể ER-X được tìm thấy có vai trò kích thích dòng thác tín hiệu MAPK/ERK, làm tăng trưởng và phát triển tế bào. Thụ thể GPR30 thuộc nhóm liên kết protein G, có chức năng hoạt hóa các tín hiệu qua trung gian enzyme PI3K và calci.

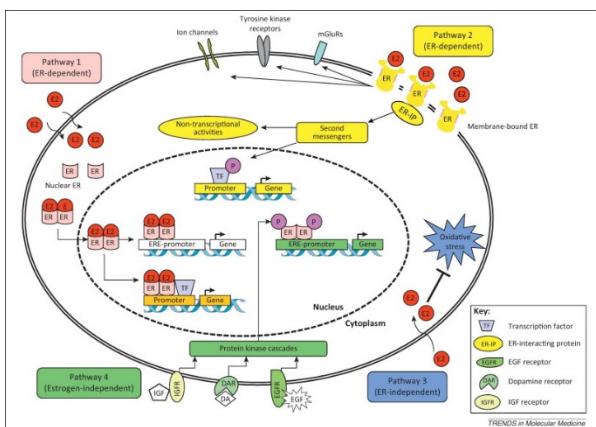
Lộ trình chống oxy hóa độc lập với thụ thể ER (antioxidant effect)

Hormone estradiol có thể ngăn chặn tác hại của các gốc oxy hóa (oxidative stress) bằng cách điều hòa hoạt động của các enzyme theo một con đường độc lập với thụ thể ER. Chức năng chống oxy hóa được cho là có liên quan đến cấu trúc của vòng phenol A trong phân tử estrogen, cung cấp một chất đệm nội sinh cho các phản ứng oxy hóa khử, làm bất hoạt các gốc hydrogen peroxide hoặc

superoxide, giúp bảo vệ các tế bào trong cơ thể, nhất là tế bào thần kinh.

Tác động trên gen độc lập với estrogen (ligand-independent genomic action)

Ngoài ra, các thụ thể ER tại tế bào đích cũng có thể được kích hoạt mà không cần có sự hiện diện của hormon estrogen. Điều này xảy ra khi tế bào chịu tác động của một số yếu tố như: dopamine, EGF (epidermal growth factor), IGF-1 (insulin-like growth factor-1) ... Các yếu tố này kích hoạt các enzyme protein kinase nội bào như PKC và PKA, dẫn đến phosphoryl hóa trực tiếp lên các thụ thể ER, và thúc đẩy hoạt động phiên mã trên đoạn gen tương ứng.



Hình 1.2.7. Bốn lô trình tín hiệu nội bào (signaling pathway) tại mô đích của estrogen. (Theo Jie Cui, Yong Shen, and Rena Li. Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from periphery to brain. Trends Mol Med. 2013; 19(3): 197–209).

Các thụ thể của hormon progesterone

Thụ thể nhân hPR (human progesterone receptor)

Lô trình tín hiệu của progesterone tại tế bào đích được thực hiện chủ yếu thông qua các thụ thể nhân hPR nằm bên trong tế bào.

Các thụ thể hPR có vai trò điều phối sự phiên mã của một số gen tại tế bào đích, được chia thành 2 nhóm là hPRA và hPRB, khác nhau về trọng lượng phân tử. Tương tự như các thụ thể nhân khác, cả 2 nhóm thụ thể hPR dành cho progesterone đều có các vùng chính sau đây: (1) vùng điều hòa ở đầu tận N (N-terminal regulatory domain); (2) vùng chức năng kích hoạt phiên mã AF-1 (activation function 1); (3) vùng DBD gắn với DNA (DNA binding domain); (4) vùng chức năng kích hoạt phiên mã AF-2 (activation function 2); và (5) vùng LBD gắn với ligand ở đầu tận C (C-terminal ligand binding domain). Cấu trúc phân tử của 2 nhóm thụ thể hPRA và hPRB chỉ khác nhau ở một điểm duy nhất là vùng chức năng kích hoạt phiên mã AF-3

(activation function 3). Vùng này bao gồm 164 acid amin, có mặt trong các thụ thể hPRA tại vị trí đầu tận N, trong khi lại vắng mặt trong các thụ thể hPRA. Chính đặc điểm trên đã dẫn đến vai trò của thụ thể hPRA là kích hoạt sự phiên mã của một số gen tương ứng tại tế bào đích, còn vai trò của thụ thể hPRA là ức chế hoạt động phiên mã qua trung gian hPRB và một số steroid khác (estrogen, androgen, glucocorticoid, mineralocorticoid).



Hình 1.2.8. Cấu trúc phân tử của 2 nhóm thụ thể hPRA và hPRB. Chú thích: AF-1: activation function; AF-2: activation function 2; DBD: DNA binding domain; LBD: ligand binding domain; AF-3: activation function 3.

Như vậy, các tác động sinh lý của progesterone phụ thuộc hoàn toàn vào sự có mặt của các nhóm thụ thể progesterone hPRA và hPRB. Trên tử cung, đồng phân hPRA là cần thiết để chống lại sự tăng sinh nội mạc do estrogen và progesterone gây ra (thông qua hPRB). Sự cân bằng của 2 nhóm thụ thể này rất quan trọng cho hoạt động của progesterone cũng như ức chế sự co cơ trơn tử cung trong thai kỳ. Sự thay đổi theo hướng tăng biểu hiện hPRA và giảm biểu hiện hPRB đóng một vai trò then chốt để kích hoạt màng rụng (decidua) và bắt đầu tiến chuyển dạ (labor).

Thụ thể màng mPR (membrane progesterone receptor)

Thụ thể màng của progesterone tại các tế bào đích được phân loại thành 3 nhóm lần lượt là: mPR-alpha, mPR-beta, và mPR-gamma. Hiện nay, chức năng sinh lý của các thụ thể này trong cơ thể người vẫn đang được tiếp tục làm sáng tỏ.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy nhóm thụ thể mPR-alpha có vai trò quan trọng trong nhiều cơ quan trên đường sinh dục nữ như góp phần kích thích sự trưởng thành của tế bào trứng, và điều hòa ngược lên sự bài tiết GnRH tại vùng hạ đồi. Trong khi đó, nhóm thụ thể mPR-beta lại có liên quan đến sự phát triển của các tế bào hạt trong phức hợp gó noãn (cumulus expansion). Cuối cùng, nhóm thụ thể mPR-gamma được nhận có chức năng trong việc điều tiết hoạt động của các nhung mao trong vòi trứng, giúp cho sự vận chuyển noãn bào về phía tử cung.

Cơ chế tác động của hormon progesterone tại mô đích

Tương tự như các hormon steroid khác trong cơ thể, progesterone cũng có 2 kiểu tác động là: *tác động trên gene (genomic action)* và *tác động ngoài gene*

(nongenomic action), tùy vào vị trí của thụ thể đón nhận là thụ thể nhân hay thụ thể màng.

Các tác động trên gene cần thời gian dài để có hiệu quả, trong khi các tác động ngoài gene chỉ diễn ra nhanh chóng sau vài phút.

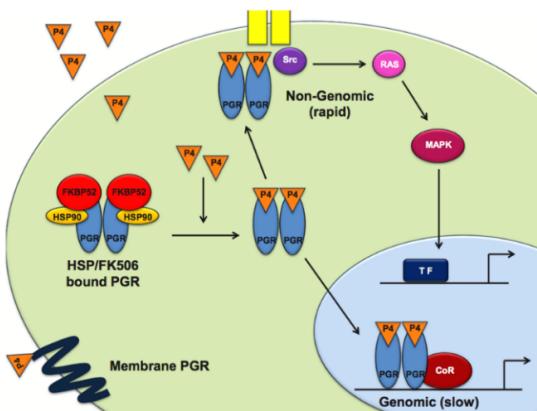
Các tác động trên gen (genomic action)

Lộ trình tín hiệu tác động trên gen của progesterone là con đường tác động kinh điển qua thụ thể nhân hPRA và hPRB. Hormon progesterone thuộc nhóm steroid, tan trong lipid, nên có thể dễ dàng đi qua lớp phospholipid kép trên màng tế bào đích, gắn lên và dimer hóa các **thụ thể nhân hPRB**. Sau đó, phức hợp progesterone-thụ thể sẽ kết nối với DNA tại các vị trí PRE (progesterone responsive element), dẫn đến tháo xoắn các gen có liên quan, thúc đẩy quá trình phiên mã và tổng hợp các protein mới, làm thay đổi chức năng của tế bào đích, điển hình nhất là **làm phát triển các mạch xoắn và kích thích sự bài tiết dịch giàu glycogen của các tuyến tử cung trong nửa sau chu kỳ kinh nguyệt, chuẩn bị cho sự nuôi dưỡng hợp tử**. Ngược lại, các **thụ thể nhân hPRA** có vai trò **ức chế sự phiên mã các gen do hPRB** chi phối, giúp cân bằng hoạt động của progesterone tại tử cung.

Các tác động ngoài gen (non-genomic action)

Các thụ thể nhân PR cũng có thể tạo ra tác động ngoài gen bằng cách gắn lên các protein có chứa vùng **SH3**, như enzyme Src kinase, dẫn đến kích hoạt lộ trình tín hiệu **RAS/RAF/MAPK** bên trong tế bào. Kết quả của con đường này cũng làm **tăng phiên mã một số gen tương ứng trong nhân**, nhưng xảy ra nhanh hơn so với tác động kiểu cổ điển.

Ngoài ra, các phân tử progesterone nội sinh còn có thể tác động lên **thụ thể màng mPR** (membrane progesterone receptor), một nhóm các thụ thể liên kết với **protein G**. Không giống như các thụ thể nhân, đây là các thụ thể nằm trên bề mặt tế bào, có thể tạo nên nhiều đáp ứng nội bào nhanh chóng thông qua các chất truyền tin thứ hai (secondary messenger). Các tác động ngoài gen chịu trách nhiệm cho một số chức năng sinh lý trên đường sinh dục, hoạt động của hệ miễn dịch, bảo vệ thần kinh, cũng như làm trung gian cho cơ chế điều hòa ngược của progesterone lên trực hạ đồi - tuyến yên.



Hình I.2.8. Cơ chế tác động trên gen và cơ chế tác động ngoài gen của progesterone tại mô đích. Chú thích: P4: progesterone; PGR: progesterone receptor; CoR: coregulator; TF: transcription factor; MAPK: mitogen activated protein kinase; HSP90: heat shock protein 90.

Đường sinh dục trên của người nữ là cơ quan đích của các hormone steroid sinh dục

NỘI MẠC TỬ CUNG

Trên nội mạc tử cung, steroid sinh dục tác động chủ yếu bằng cơ chế **qua gene**, là hoạt động phân bào và ché tiết tại các tuyến.

Nội mạc tử cung là **cơ quan đích quan trọng nhất** của các steroid sinh dục, lệ thuộc chặt chẽ vào các hormone này và **phản ánh trung thực** các hoạt động nội tiết của buồng trứng. Tác động trên nội mạc tử cung là hoạt động **phân bào** và **ché tiết** tại các tuyến nội mạc tử cung. Đó là các tác động qua gene.

Estrogen làm tuyến nội mạc tử cung phát triển từ các tế bào nền. Tuyến phát triển có thụ thể với estrogen và progesterone.

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

Nồng độ của **estrogen tăng dần** trong quá trình phát triển noãn nang, làm tế bào tuyến nội mạc phân chia từ các tế bào ở nền của các tuyến. Lúc này, các tế bào nền không chứa thụ thể với progesterone và do đó không chịu tác động của progesterone. Cũng dưới tác dụng của estrogen, các mạch máu của nội mạc tử cung cũng phát triển dần, dài ra và thăng. Tuyến nội mạc tử cung phát triển sẽ tự tổng hợp các thụ thể với estrogen, đồng thời cũng tổng hợp các thụ thể với progesterone.

Quá trình chọn lọc noãn nang không ảnh hưởng đến sự phát triển của tuyến, do nồng độ estrogen vẫn tăng nhanh đều trong 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 tuyếん thằng, dài được trang bị các thụ thể với estrogen và với progesterone, với một hệ thống các mạch máu tùy hành phong phú.

Progesterone phân tiết tuyếん nội mạc tử cung đã phát triển, sẵn sàng tiếp nhận noãn đã thụ tinh đến để làm tổ. Estrogen và progesterone có tác dụng hiệp đồng.

Khi hiện tượng phóng noãn xảy ra dẫn đến thành lập hoàng thể và chế tiết progesterone, progesterone sẽ tác động trên các tuyếん nội mạc, lúc này đã sẵn sàng để tiếp nhận progesterone do trước đó nó đã được trang bị đủ các thụ thể với progesterone.

Như vậy 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 tác dụng hiệp đồng.

Dưới tác động của **progesterone**, các tuyếん 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.

Ta nói rằng progesterone là hormone có vai trò đón chờ thai kỳ.

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.

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.

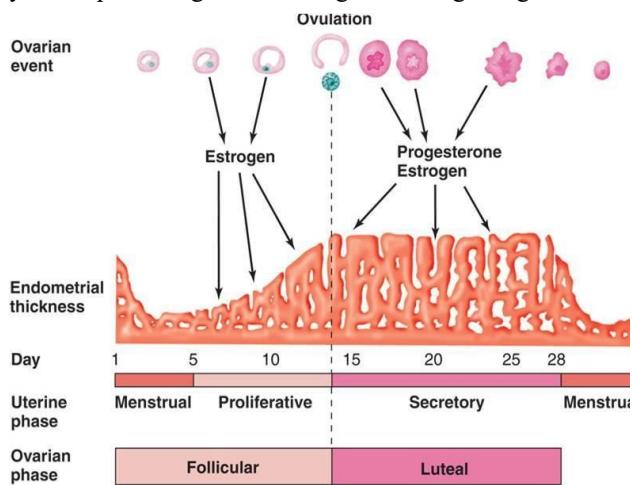
Như vậy, hành kinh bình thường đòi hỏi đồng thời hai điều kiện về nội tiết quan trọng là:

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 I.2.9. Nội mạc tử cung phản ánh biến động của steroid sinh dục Phản trên của hình cho thấy các giai đoạn của phát triển noãn nang. Phần dưới của hình cho thấy hai giai đoạn của nội mạc tử cung.

Trong pha nang noãn, dưới tác động của E2 từ các nang thứ cấp và nang de Graaf, tuyếん nội mạc phát triển theo chiều dài làm nội mạc dày lên. Trong pha hoàng thể, dưới tác động đồng thời của E2 và P4 từ hoàng thể, tuyếん 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 E2 và P4 bị giảm sút đột ngột, gây ra sự bong tróc hoàn toàn của nội mạc tử cung.

CHẤT NHÂY CỎ TỬ CUNG

Trên tuyếん 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 óng Muller khác, biểu mô tuyếnn của kênh cổ tử cung chịu ảnh hưởng của cả hai loại steroid sinh dục.

Trong giai đoạn phát triển nang noãn, dưới tác dụng của estrogen, tuyếnn cổ tử cung chế tiết ra chất nhầy cổ tử cung. Hoạt động chế tiết này là tác động qua gien. 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 cấu trúc lỏng lẻo, tạo điều kiện thuận lợi nhất cho sự xâm nhập lén trên của tinh trùng.

Trên tuyến cổ tử cung, progesterone có tác dụng đối kháng với estrogen, làm **đông đặc** chất nhầy cổ tử cung. Tinh trùng và vi sinh vật không thể xâm nhập lén trên sau **phóng noãn**.

Sau khi phóng noãn, progesterone từ hoàng thể sẽ tạo ra một tác động đối nghịch 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 lén đường sinh dục trên qua ngả cổ tử cung. Đường sinh dục trên đã được bảo vệ cẩn mật sau khi đã có sự xâm nhập của tinh trùng.



Hình I.2.10. Thay đổi của chất nhầy cổ tử cung dưới steroid sinh dục.

Hình trái: Dưới tác dụng của E2, chất nhầy cổ tử cung trở nên nhiều, trong, loãng, và dai, tạo điều kiện cho sự xâm nhập của tinh trùng.

Hình phải: Khi có mặt của P4, chất nhầy cổ tử cung giảm hẳn về số lượng, trở nên đặc đục và bở, ngăn chặn sự xâm nhập lén trên của tinh trùng cũng như đa số các vi sinh vật.

CƠ TRON TỬ CUNG VÀ CƠ TRON VÒI FALLOPE

Tác động của steroid sinh dục trên cơ tron của các cơ quan có nguồn gốc Muller là tác động không qua gene. Chúng có tác động tức thì.

Estrogen và progesterone đều có thể có tác động trên cơ tron 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 để dẫn đến hiện tượng co thắt cơ tron hay thư giãn cơ tron xảy ra tức thời ngay sau đó.

Trên cơ tron ống dẫn trứng, **estrogen** làm **tăng** co thắt các cơ tron, 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 tron 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 cắm 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 tron, 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 tron của tử cung và của ống dẫn trứng, estrogen và progesterone có tác dụng đối kháng với nhau.

CÁC CƠ QUAN ĐÍCH KHÔNG CÓ NGUỒN GỐC ỐNG MULLER, NGOẠI TRỪ TUYẾN VÚ

Nói chung, trên các cơ quan này, steroid sinh dục có cơ chế tác động không qua gien.

Tuyến vú chịu tác động của cả hai loại steroid sinh dục, bằng cơ chế qua gien.

Đối với các cơ quan không có nguồn gốc ống Muller khác, thường chỉ có một trong hai steroid sinh dục là có tác động.

Các tác động không qua gien trên các cơ quan này xảy ra một cách tức thì.

Có thể lấy ví dụ như trong trường hợp của các phản hồi của steroid sinh dục trên tuyến yên hay trên hạ đồi.

Tác động không qua gien cũng có thể thể hiện qua các hoạt động khác như trong trường hợp của chuyển hóa lipid.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Lê, Trần Văn Ngọc. Sinh Lý Học Y Khoa. NXB Y Học TP.Hồ Chí Minh 2016.
2. Guyton Arthur C., Hall John E. Textbook of Medical Physiology, 11th ed., Elsevier Inc., China, 2006.
3. Jie Cui, Yong Shen, and Rena Li. Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from periphery to brain. Trends Mol Med. 2013; 19(3): 197–209

CHƯƠNG I.

ĐƯỜNG SINH DỤC TRÊN Ở NGƯỜI NỮ VÀ BUỒNG TRÚNG

BÀI 3. TÚ ỐNG MULLER ĐẾN ĐƯỜNG SINH DỤC TRÊN Ở NGƯỜI NỮ

Bùi Võ Minh Hoàng¹, Huỳnh Phượng Hải², Âu Nhựt Luân³

© 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 Chẩn đoán hình ảnh, e-mail: phuonghaihuynh@gmail.com.

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

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

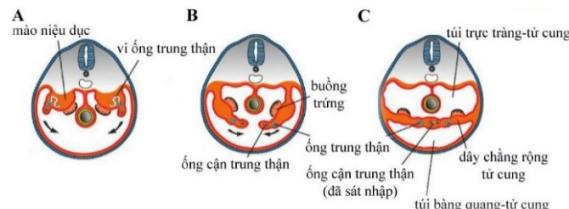
- Trình bày nguồn gốc hình thành tử cung và âm đạo
- Trình bày được ưu điểm và khuyết điểm của HSG và MRI trong khảo sát dị tật của tử cung.
- Mô tả và nhận biết được các dấu hiệu hình ảnh để phân biệt tử cung có vách ngăn và tử cung hai sừng.

PHÔI THAI HỌC CỦA ĐƯỜNG SINH DỤC TRÊN Ở NGƯỜI NỮ

GIAI ĐOẠN CHUA BIỆT HÓA

Nguồn gốc đường sinh dục trên chưa biệt hóa ở cả phôi nam và nữ (tuần thứ 5 - 6) có xuất nguồn từ: (1) cặp ống trung thận (Wolffian) và (2) cặp ống cận trung thận (Müllerian). Cặp ống trung thận đóng vai trò quan trọng trong sự biệt hóa đường sinh dục nam. Trong khi đó, cặp ống cận trung thận có vai trò quan trọng trong sự biệt hóa đường sinh dục nữ.

Cặp ống cận trung thận được hình thành do biểu mô khoang cơ thể lõm sâu vào mào niệu dục theo hướng trước – ngoài của ống trung thận. Đoạn đầu của cặp ống cận trung thận mở vào khoang bụng với cấu trúc dạng phiến. Đoạn dưới kéo dài về phía đuôi phôi, bắt chéo và vào phía trong ống trung thận. Khi đến vị trí của vùng chậu tương lai, đoạn dưới của ống trung thận sẽ tiến ra phía trước và dính vào đoạn dưới của ống trung thận bên đối diện. Khi đến thành sau của xoang niệu dục, phần dưới của cặp ống cận trung thận sẽ gắn vào, chỗ gắn này dày lên hình thành nên **củ xoang**.



Hình I.3.6. Mặt cắt ngang thể hiện sự di chuyển của cặp ống trung thận.

Ống cận trung thận ở phía trước – ngoài so với ống trung thận.

Ống cận trung thận di chuyển vào giữa.

Hai ống cận trung thận sáp nhập ở giữa.

(Nguồn: Langman's Medical Embryology 13th edition)

GIAI ĐOẠN BIỆT HÓA

Do thiếu testosterone, ống trung thận sẽ nhanh chóng thoái triển, chỉ còn lại vài vết tích không chức năng ở mạc treo buồng trứng và gần âm đạo.

Với sự hiện diện của estrogen và sự vắng mặt của testosterone cũng như những hormone kháng ống Muller, **ống cận trung thận bịet hóa thành đường sinh dục chính ở phôi nữ**.

Đoạn đầu mở vào khoang bụng của cặp ống cận trung thận sẽ bịet hóa thành vòi tử cung. Ngay sau sự hình thành củ xoang, phần dính của đoạn dưới cặp ống cận trung thận sẽ thông nhau theo hướng từ dưới lên trên để hình thành **mầm tử cung – âm đạo** có hình chữ Y. Sự sáp nhập các ống cận trung thận cũng đồng thời kéo hai nếp phúc mạc sát vào nhau tạo nên các **dây chằng rộng** hai bên, dẫn đến hình thành hai khoang trống trong khoang chậu, gọi là **túi trực tràng – tử cung** và **túi bàng quang – tử cung**. Dọc theo tử

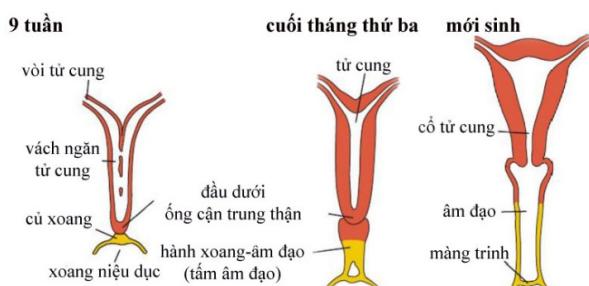
cung, trung mô giữa hai lớp của dây chằng rộng tăng sinh và biệt hóa thành mô liên kết thưa và cơ trơn.

Mầm tử cung – âm đạo sẽ biệt hóa thành thân và cổ tử cung và phần trên của âm đạo.

Ở thân tử cung, mầm tử cung – âm đạo xuất nguồn từ cặp ống cận trung thận sẽ biệt hóa thành phản nội mạc tử cung (bao gồm biểu mô và lớp đệm) và lớp trong cùng của phần cơ tử cung (lớp cơ vòng) trong 3 tháng đầu phát triển của phôi. Do đó phần này còn được gọi là **đơn vị nội mạc – dưới nội mạc tử cung (archimetra, archimyometrium)**, là đơn vị cấu tạo cơ bản và đầu tiên của sự hình thành tử cung trong giai đoạn phôi thai. Sau đó đơn vị nội mạc – dưới nội mạc tử cung sẽ được bao bởi lớp trung mô xuất nguồn từ mào niệu dục hình thành nên hai lớp áo ngoài của cơ tử cung (neometra) trong 3 tháng giữa phát triển của phôi. Trong khi lớp áo cơ ngoài cùng chứa các sợi cơ sắp xếp theo hướng đọc, lớp áo cơ giữa chứa những bó cơ ngắn sắp xếp theo hướng chéo trong không gian ba chiều. **Do có sự pha trộn ở nơi tiếp giáp giữa lớp áo cơ giữa và lớp áo cơ vòng phía trong dẫn đến hình thành một cấu trúc gọi là vùng chuyển tiếp.** Vùng này sẽ thay đổi theo từng thời kỳ sinh sản của bé gái sau sinh.

Như vậy, tử cung có hai nguồn gốc, với archimetra được hình thành đầu tiên ở phía trong và sau đó là sự hình thành của neometra ở phía ngoài.

Tương tự như tử cung, **âm đạo cũng có 2 nguồn gốc hình thành**. **Biểu mô của 1/3 trên âm đạo** có xuất nguồn từ cặp ống cận trung thận. Trong khi đó, **biểu mô của 2/3 dưới âm đạo** có nguồn gốc **nội bì xoang niệu – dục**. Khi mầm tử cung – âm đạo phát triển về phía đuôi phôi, chạm vào xoang niệu dục thì nội bì xoang niệu – dục bị kích thích tạo nên cặp cầu trúc hành xoang – âm đạo. Sau đó cặp cầu trúc này sát nhập lại tạo thành **tám âm đạo**. Tám âm đạo sau đó dài thêm và tạo lòng, ngăn với xoang niệu – dục bởi màng niệu – dục hay còn gọi là **màng trinh**. Phần xoang niệu – dục phía ngoài gọi là **tiền đình âm đạo**.



Hình I.3.7. Sự hình thành tử cung và âm đạo

(Nguồn: Langman's Medical Embryology 13th edition)

VÍ DỤ VỀ NHỮNG DỊ DẠNG THƯỜNG GẶP CỦA TỬ CUNG

TỬ CUNG CÓ VÁCH NGĂN VÀ TỬ CUNG HAI SÙNG

Dị dạng bẩm sinh của tử cung xảy ra khi có bất thường trong quá trình tạo thành tử cung và có thể ảnh hưởng bất lợi đến thai kỳ.

Phân biệt tử cung hai sừng và tử cung có vách ngăn có ý nghĩa quan trọng.

Dị dạng bẩm sinh của tử cung xảy ra khi có bất kỳ bất thường nào trong quá trình hai ống cận trung thận hợp nhất, tiêu vách ngăn giữa để tạo thành tử cung. Có thể gặp ở 5.5% dân số chung và 8% ở những phụ nữ vô sinh và 13.3% ở những người có tiền sử sảy thai.

Tử cung có vách ngăn và tử cung hai sừng đều có liên quan đến những biến chứng sản khoa như sảy thai hay kết cục thai kỳ xấu. Thường gặp ở tử cung có vách ngăn hơn tử cung hai sừng, với tỷ lệ khoảng 4-7/1

Tử cung có vách ngăn liên quan đến tần suất sảy thai cao và có thể thực hiện phẫu thuật cắt bỏ vách ngăn. Trong khi đó, phẫu thuật này không được chỉ định cho tử cung hai sừng. Do vậy, sự phân biệt giữa hai dạng dị tật này là rất cần thiết.

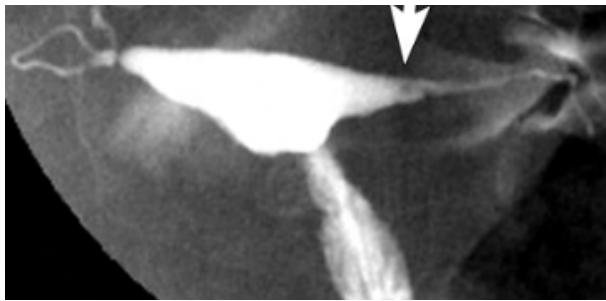
Hình cộng hưởng từ khảo sát đúng theo trực tử cung hiện là kỹ thuật tốt nhất để chẩn đoán dị tật tử cung.

Chụp buồng tử cung – vòi trứng có cảm quang (Hysterosalpingogram – HSG) từng là kỹ thuật được từng dùng để tầm soát dị dạng tử cung, tuy nhiên độ chính xác của nó trong phân biệt giữa tử cung có vách ngăn và tử cung hai sừng không rõ rệt vì không cho thấy hình ảnh bờ ngoài (bờ thanh mạc) của tử cung.

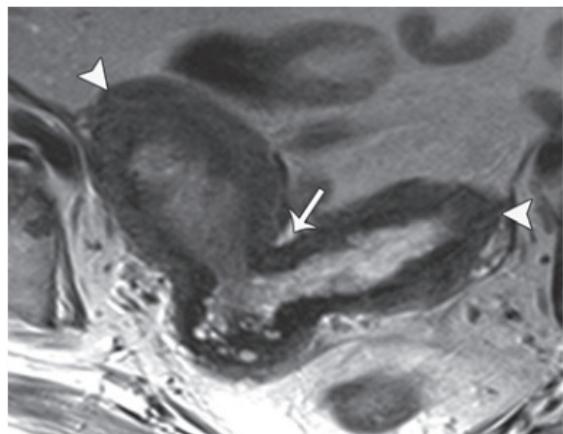
Cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging - MRI) hiện nay đã được chứng minh có vai trò cao trong chẩn đoán những dị tật của ống cận trung thận. Ngoài ra, MRI còn có các lợi ích khác như có thể chẩn đoán chính xác những tổn thương khác của tử cung hay của vùng chậu nhờ khảo sát trên nhiều mặt phẳng và có độ tương phản mô mềm cao.

Đánh giá bờ thanh mạc của tử cung ở mặt phẳng vành (coronal) rất quan trọng để phân biệt tử cung có vách ngăn và tử cung hai sừng.

Ở mặt phẳng vành (coronal) qua tử cung, buồng nội mạc bình thường có hình tam giác với đỉnh là lỗ trong cổ tử cung và đáy là đáy tử cung



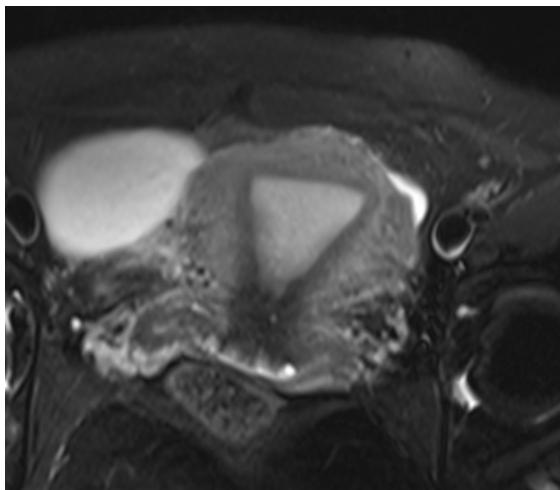
Hình I.3.8. Hình HSG: chỉ thấy được bờ trong của tử cung (bờ nội mạc của tử cung).



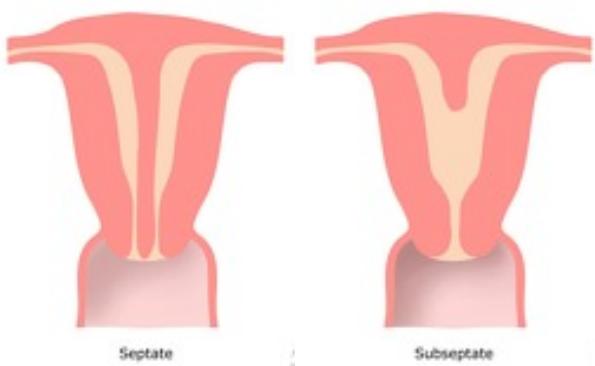
Hình I.3.11.

Ưu thế của MRI trong khảo sát tử cung 2 sừng: quan sát rõ mức độ lõm của bờ ngoài tử cung, góc và khoảng cách các buồng nội mạc; đánh giá tốt cấu trúc của tử cung và cơ quan sát xung quanh.

Hình ảnh tử cung có vách ngăn

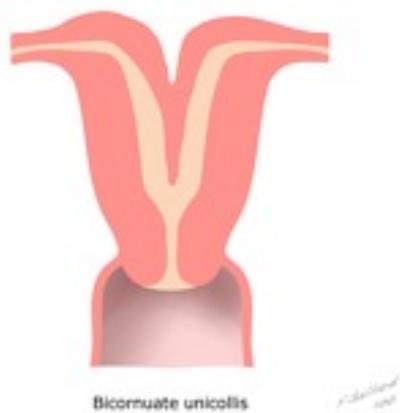


Hình I.3.9. Hình MRI: quan sát được cả bờ trong và bờ ngoài của tử cung.



Hình I.3.12.

- Bờ ngoài của tử cung phẳng, lồi nhẹ hoặc lõm <1cm
- Góc giữa hai buồng nội mạc <75°
- Buồng nội mạc được phân chia bởi vách ngăn đi từ cơ vùng đáy tử cung, có thể kéo dài đến lỗ ngoài cổ tử cung.



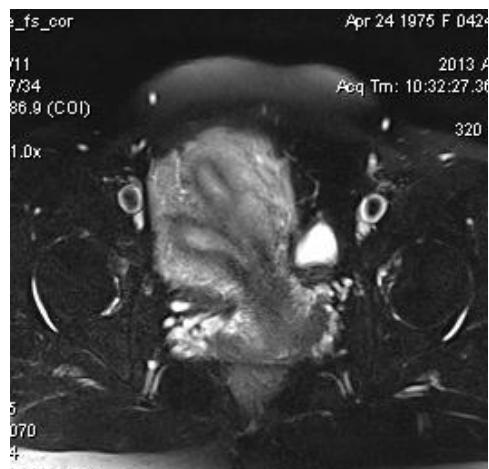
Hình I.3.10. Hình ảnh tử cung hai sừng.

Bờ ngoài tử cung lõm, điển hình >1cm với hai sừng tử cung tách ra.

Buồng nội mạc hai bên thông nối với nhau, thường ở đoạn eo.

Góc giữa hai buồng nội mạc >105°.

Khoảng cách giữa hai buồng nội mạc >4cm.



Hình I.3.13.

Ưu thế của MRI trong khảo sát tử cung có vách ngăn: ngoài việc xác định dạng tử cung có vách ngăn, còn cho biết thành phần của vách ngăn chứa sỏi hay chứa cơ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Spencer C. Behr, et al, (2012), “Imaging of Müllerian Duct Anomalies”, Radiographic, vol. 32, pp 232–250.
2. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.
3. The human Y chromosome: the biological role of a “functional wasteland”. Journal of Biomedicine and Biotechnology.
4. Langman’s Medical Embryology 13th edition. Tác giả T.W. Sadler. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2015.
5. Larsen’s Human Embryology 5th edition. Các tác giả: Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer, Philippa H. Francis-West. Nhà xuất bản Elsevier Saunders 2015.

CHƯƠNG II.

HỆ SINH DỤC NAM

Bài 1.

GIẢI PHẪU, MÔ HỌC VÀ VAI TRÒ SINH LÝ CỦA HỆ SINH DỤC NAM

Nguyễn Phước Vĩnh¹, Đặng Trần Quân², Đỗ Anh Toàn³, Nguyễn Ngọc Thái⁴.

¹ Bộ môn Giải phẫu, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: bsphuocvinh@gmail.com.

² Bộ môn Mô học-Phôi thai học, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: dtquan1987@yahoo.com.

³ Bộ môn Tiết Niệu học, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: doanhtoan2004@yahoo.com.

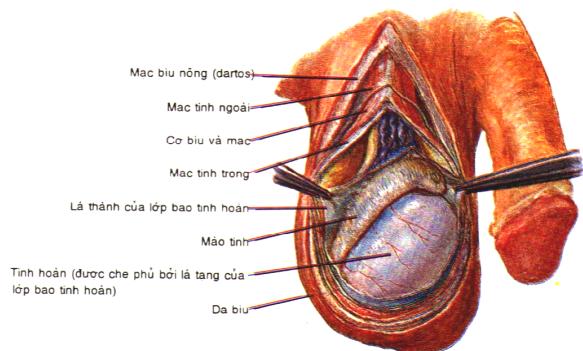
⁴ Bộ môn Tiết Niệu học, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: dr.nguyengocthai@gmail.com.

Mục tiêu bài giảng

- Mô tả được cấu trúc giải phẫu bìu, tinh hoàn, thừng tinh, tuyến tiền liệt, túi tinh, ống dẫn tinh và niệu đạo tuyến tiền liệt
- Mô tả được cấu trúc mô học của tinh hoàn: ống sinh tinh và tế bào Leydig.
- Mô tả được cấu trúc mô học của mào tinh và ống dẫn tinh.
- Hiểu được khái niệm giảm phân.
- Trình bày được sinh tổng hợp testosterone.
- Trình bày được quá trình xuất tinh.

1. BÌU: TINH HOÀN, MÀO TINH VÀ ỐNG DẪN TINH

1.1. GIẢI PHẪU HỌC



Hình II.1.1.

1.1.1. BÌU

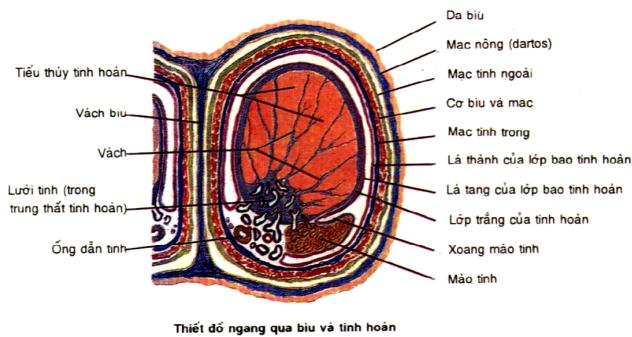
1.1.1.1. Cấu tạo:

Bìu là 1 cấu trúc nâng đỡ của tinh hoàn, là một túi cấu trúc lỏng lẻo chứa tinh hoàn bên trong và treo vào gốc của dương vật. Nhìn bên ngoài, bìu như một túi da nhăn nheo, có một gờ ở giữa, bên trong có một vách chia thành hai túi, mỗi túi chứa một tinh hoàn.

Bìu có tất cả 7 lớp:

- Da: mỏng, màu hồng tím, dễ chun dãn, có nhiều nếp nhăn

- Cơ bám da (dartos): là một lớp được tạo nên bởi sợi cơ trơn, sợi đàn hồi và sợi liên kết, liên tiếp với cơ trơn của dương vật.
- Tế bào dưới da: thông với lớp tế bào dưới da của đáy chậu, của dương vật và của thành bụng trước.
- Mạc nồng: liên tiếp với cân cơ chéo to và cân nồng của dương vật.
- Cơ bìu: gồm các cơ bìu trong và cơ bìu ngoài do các sợi cơ chéo bé, cơ ngang bụng bị kéo xuống bìu, trong quá trình di chuyển của tinh hoàn.
- Mạc sâu: là một phần của mạc ngang chui qua lỗ sâu của ống bẹn, để tạo nên một cái túi bọc thừng tinh, mào tinh và tinh hoàn.
- Bao tinh hoàn (tinh mạc): 1 phần phúc mạc thọc xuống bìu thành ống phúc tinh mạc, phần trên tít lại tạo thành dây chằng cloquet; phần dưới bọc tinh hoàn và tạo thành bao tinh mạc của tinh hoàn

**Hình II.1.2.**

Khi co bám da bìu co thắt, da bìu sẽ co lại tạo nên những lớp nhăn. Ngoài ra bìu cũng có lớp cơ vân là cơ bìu. Cơ bìu là một dải cơ vân nằm ở thừng tinh, nguồn gốc từ cơ chéo bụng trong có chức năng nâng bìu lên khi trời lạnh, áp sát vào cơ thể, vào hố chậu để hấp thu nhiệt. Cơ chéo ngược lại xảy ra khi trời nóng.

1.1.1.2. Mạch máu và thần kinh:

a. Động mạch:

Động mạch nồng: là động mạch thận ngoài (một nhánh của động mạch đùi) và động mạch đáy chậu nồng (một nhánh của thận trong).

Động mạch cơ bìu: tách từ động mạch thượng vị dưới, đi trong thừng tinh cấp máu cho cơ bìu và thông nối với động mạch tinh hoàn.

b. Tĩnh mạch chảy kèm theo động mạch.

c. Bạch huyết đổ vào các hạch bẹn nong.

d. Thần kinh gồm các sợi dây đáy chậu nồng (dây thận trong) và các sợi bụng sinh dục lớn bé và sinh dục đùi.

1.1.2. TINH HOÀN

1.1.2.1. Cấu tạo

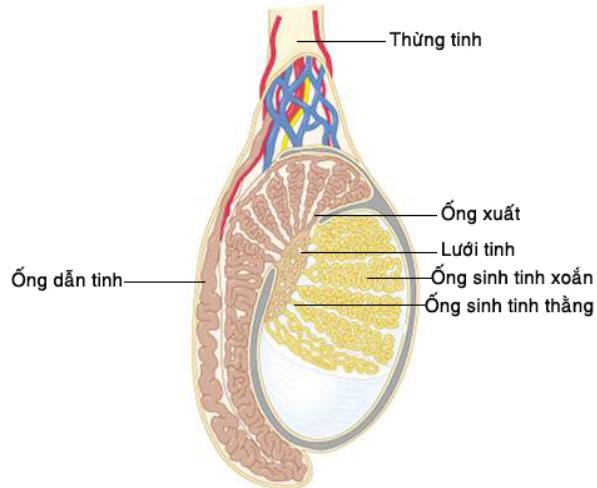
Tinh hoàn là hai cấu trúc hình trứng, chiều dài khoảng 5cm và đường kính ngang khoảng 2,5cm. Mỗi tinh hoàn cân nặng từ 10 đến 15 gam.

Tinh hoàn phát triển ở vùng thắt lưng, phía sau phúc mạc, đến tháng thứ bảy của thai kỳ, tinh hoàn đi xuống bìu xuyên qua ống bẹn.

Một màng gọi là màng tinh, xuất phát từ phúc mạc, tạo nên khi tinh hoàn đi xuống, bao chung quanh tinh hoàn và chia thành hai lớp: lá tang và lá thành. Bên trong của màng tinh là bao xơ chắc, màu trắng gọi là bao trắng. Bao trắng bao chung quanh tinh hoàn và phát triển thành nhiều vách đi sâu vào bên trong chia tinh hoàn thành nhiều phần là tiểu thùy tinh hoàn.

Khoảng 200 đến 300 tiểu thùy mà mỗi tiểu thùy có từ 1 đến 3 ống xoắn gọi là ống sinh tinh, trong đó tinh trùng

được tạo ra. Trong tinh hoàn ở khoảng giữa các ống sinh tinh, có từng đám tế bào gọi là **tế bào kẽ (Leydig)** tiết ra hormon **testosterone nam giới**.

**Hình II.1.3. Cấu tạo tinh hoàn.**

1.1.2.2. Mạch máu và thần kinh

a. Có 2 động mạch chính:

- **Động mạch tinh**

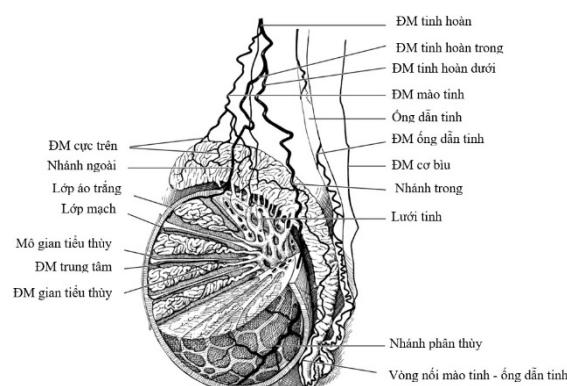
Tách từ động mạch chủ bụng, ngang mức đốt sống LII-III. Chạy ở thành bụng bên, dưới phúc mạc. Khi tới lỗ bẹn sâu, chui vào thừng tinh và cùng với thừng tinh qua ống bẹn tới bìu, tới đầu trên tinh hoàn chia làm 2 nhánh: nhánh mào tinh và nhánh tinh hoàn.

- **Động mạch túi tinh, ống tinh**

Là 1 nhánh của động mạch sinh dục - bàng quang (thuộc hệ chậu trong) động mạch này từ phía trên niệu quản ra phía sau niệu quản rồi chia thành 2 nhánh là động mạch túi tinh và động mạch ống tinh.

b. Tĩnh mạch:

- Đám rối tĩnh mạch tinh trước đổ vào tĩnh mạch tinh.
- Đám rối tĩnh mạch tinh sau đổ vào tĩnh mạch thượng vị

**Hình II.1.4. Mạch máu tinh hoàn.**

c. Thần kinh:

Gồm các sợi tách từ đám rối thận, đám rối liên mạc treo và đám rối hạ vị đến chi phối cho tinh hoàn và đường tinh.

1.1.3. HỆ THỐNG ỐNG

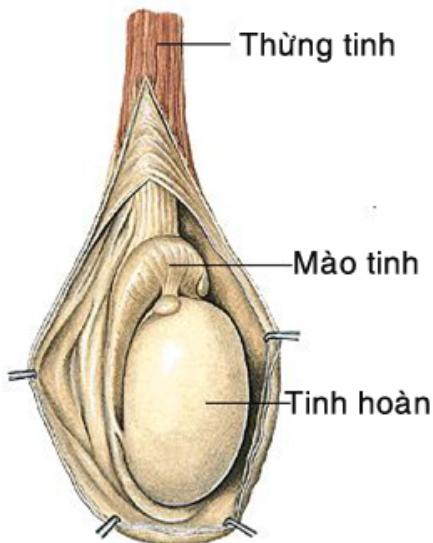
1.1.3.1. Các ống của tinh hoàn

Từ các ống sinh tinh xoắn, qua ống sinh tinh thẳng, tinh trùng được đưa vào một mạng lưới các ống của tinh hoàn gọi là lưới tinh, sau đó, tinh trùng đi vào các ống **xuất** của mào tinh, rồi đến một ống duy nhất là ống mào tinh.

1.1.3.2. Mào tinh

Mào tinh là một cơ quan hình chữ C, dài khoảng 4cm, nằm dọc theo bờ sau của tinh hoàn. Phần trên to gọi là đầu, nơi nhận các ống của tinh hoàn, thân là phần giữa và đuôi là phần nhỏ nhất ở dưới cùng, tiếp nối với ống dẫn tinh.

Mào tinh chứa ống mào tinh. Ống mào tinh là ống xoắn, nơi chứa tinh trùng trong thời gian khoảng 1 tháng, để tinh trùng trưởng thành và có thể di động được.



Hình II.1.5. Tinh hoàn và mào tinh.

1.1.3.3. Ống dẫn tinh

Ống dẫn tinh tiếp ống mào tinh, ống dẫn tinh, dài khoảng 45cm, đi lên theo cạnh sau của mào tinh, qua ống bẹn và đi vào hố chậu, ở đó ống dẫn tinh bắt chéo với niệu quản và đi ra mặt sau bàng quang. Đường đi của ống có thể chia làm 6 đoạn: mào tinh, thừng tinh, ống bẹn, chậu hông, sau bàng quang và trong tuyến tiền liệt. Lúc đầu ống hơi xoắn, càng đi xa càng thẳng dần ra.

Đoạn mào tinh: ống dẫn tinh nối với đuôi mào tinh và chạy kèm dọc phía trong mào tinh, ngoài bao mào tinh nhưng trong mạc tinh trong.

Đoạn thừng tinh: ống dẫn tinh nằm trong các lớp bao của thừng tinh và đi cùng động mạch của ống dẫn tinh, động

mạch tinh hoàn, đám rối tinh mạch hình dây keo và dây chằng phúc tinh mạc. Người ta thường làm thủ thuật triệt sản nam (thắt ống dẫn tinh) tại đoạn này.

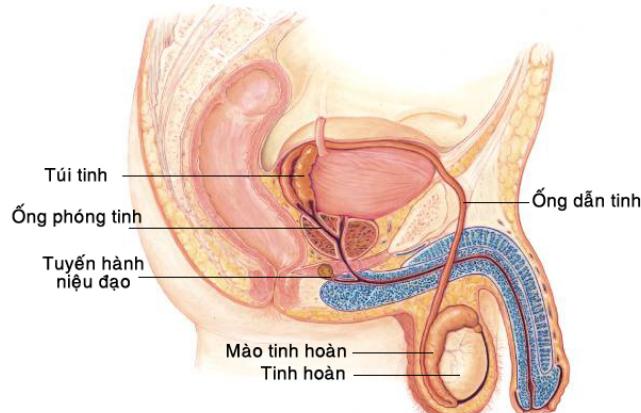
Đoạn ống bẹn: chạy cùng thừng tinh trong ống bẹn.

Đoạn chậu hông: ống dẫn tinh rời ống bẹn qua lỗ bẹn sâu, vòng ra phía ngoài của động mạch thượng vị dưới và đi lên khoảng 2,5cm thì bắt chéo các mạch máu chậu ngoài rồi áp sát thành bên chậu, dưới phúc mạc đi vào chậu hông bé. Sau đó ống dẫn tinh tiếp tục đi ra phía sau, nằm phía trong so với động mạch rốn đã tắc, thần kinh bịt và các tĩnh mạch bàng quang.

Đoạn sau bàng quang: ống dẫn tinh chạy ở mặt sau bàng quang, bắt chéo niệu quản, khi ống đến cạnh túi tinh thì sẽ phình to ra tạo thành bóng ống dẫn tinh (*ampulla ductus deferentis*) mà trong lòng có rất nhiều túi (*diverticular ampullae*). Ống nằm giữa đáy bàng quang và trực tràng, được ngăn cách bởi mạc Denonvillier.

Đoạn trong tiền liệt tuyến: ống kết hợp với ống tiết (*ductus excretorius*) của túi tinh để tạo thành ống phóng tinh (*ductus ejaculatorius*). Ống này dài khoảng 1,5-2cm. Tại chỗ bắt đầu của ống, ở mặt sau gần đáy tuyến tiền liệt, ống có đường kính chừng 1,5-2mm nhưng sau đó nhô dần, ống đi trong tuyến tiền liệt theo chiều hướng xuống dưới và ra trước để đổ vào trong niệu đạo bởi hai lỗ nhỏ của ống phóng tinh nằm trên lồi tinh (*colliculus seminalis*).

Ống dẫn tinh cát chứa tinh trùng và tinh trùng có thể sống ở đó trong nhiều tháng. Ống dẫn tinh có thể đẩy tinh trùng vào niệu đạo nhờ nhu động của các lớp cơ, các tinh trùng không tham gia phóng tinh được hấp thu trở lại.



Hình II.1.6. Ống dẫn tinh.

Động mạch ống dẫn tinh: là nhánh động mạch rốn, cấp máu cho ống dẫn tinh, túi tinh và ống phóng tinh.

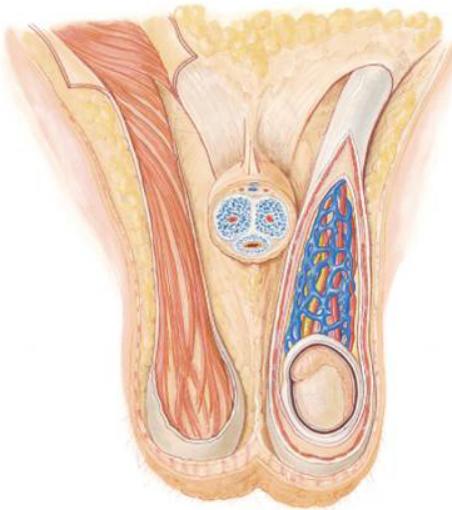
1.1.3.4. Thừng tinh

Là một ống chứa các thành phần từ bìu qua ống bẹn vào trong ổ bụng, bao gồm các thành phần sau:

- Mạc tinh ngoài: có nguồn gốc từ cơ chéo bụng ngoài.
- Cơ bìu và mạc cơ bìu: có nguồn gốc từ cơ chéo bụng.
- Mạc tinh trong: có nguồn gốc từ mạc ngang, là bao xơ trong cùng của thùy tinh.

Các thành phần chứa trong thùy tinh gồm:

- Ống dẫn tinh, động mạch, tĩnh mạch và đám rối thần kinh của ống dẫn tinh, động mạch cơ bìu.
- Động mạch tinh hoàn ở giữa thùy tinh, chung quanh có tĩnh mạch làm thành đám rối tĩnh mạch hình dây leo (*plexus pampiniformis*).
- Di tích mỏm bọc tinh hoàn (*vestigium processus vaginalis*) còn gọi là dây chằng phúc tinh mạc.



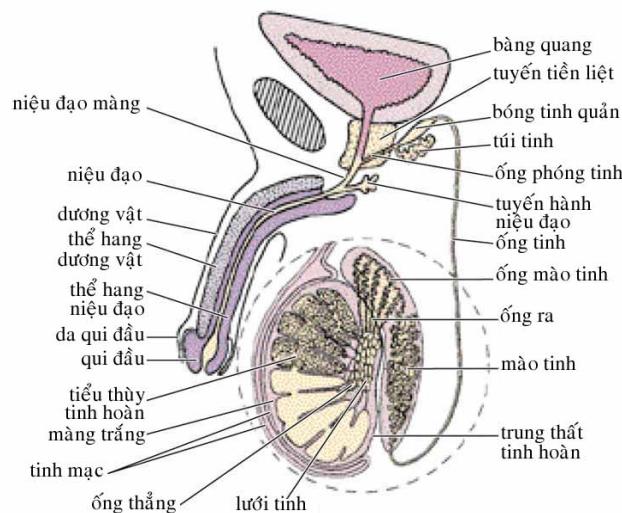
Hình II.1.7. Tinh hoàn và thùy tinh.

1.2. MÔ HỌC CỦA TINH HOÀN

Mỗi tinh hoàn (testis) có bao mô liên kết đặc gọi là **màng trắng** (tunica albuginea). Màng trắng này dày lên ở mặt sau của tinh hoàn tạo nên **trung thất tinh hoàn** (mediastinum testis), từ đó cho ra các vách xơ tiến vào bên trong nhu mô tinh hoàn, chia tinh hoàn ra làm các **tiểu thùy tinh hoàn** (testicular lobule) (hình 1). Các vách xơ này không hoàn chỉnh, và như thế để lại các chỗ thông giữa các tiểu thùy tinh hoàn. Mỗi tiểu thùy có khoảng 1-4 **ống sinh tinh** (seminiferous tubule) nằm xen nhau bên trong mạng lưới mô liên kết thưa giàu mạch máu, mạch bạch huyết, dây thần kinh và các **tế bào kẽ** (interstitial cell) hay **tế bào Leydig** (Leydig cell). Các ống sinh tinh sản xuất ra các tế bào sinh dục nam (tinh trùng), còn các tế bào kẽ ché tiết ra các androgen tinh hoàn.

Ngay từ khi hình thành, các tinh hoàn phát triển tiên ra phía ngoài phúc mạc, nằm trong thành sau phúc mạc. Tinh hoàn di chuyển trong thời kỳ trước sinh và cuối cùng treo lơ lửng bên trong bìu ở đầu cuối thùy tinh. Khi di chuyển về bìu,

mỗi tinh hoàn mang theo một túi thanh mạc gọi là **tinh mạc** (tunica vaginalis) (hình 1) có xuất nguồn từ phúc mạc với lớp ngoài cùng là lá thành phúc mạc, lớp trong là lá tạng, bao phủ tinh mạc ở mặt trước và mặt bên của tinh hoàn. Bìu có chức năng quan trọng là giữ cho tinh hoàn ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ ổ bụng.



Hình II.1.8. Hệ sinh dục nam. Tinh hoàn và mào tinh (được vẽ theo tỉ lệ khác với các cấu trúc khác). Chú ý sự liên thông giữa các tiểu thùy tinh hoàn.

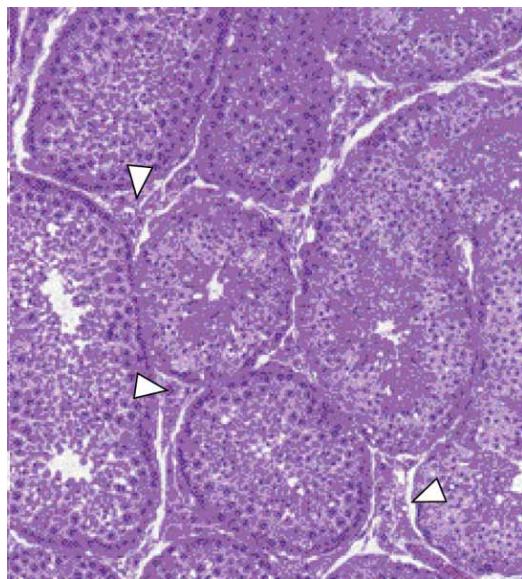
1.2.1. Các ống sinh tinh

Tinh trùng (spermatozoid) được tạo ra từ các ống sinh tinh. Mỗi tinh hoàn có 250-1.000 ống sinh tinh. Mỗi ống sinh tinh có biểu mô tầng hỗn hợp, đường kính khoảng 150-250 μm, chiều dài khoảng 30-70cm. Tổng chiều dài của các ống sinh tinh của 1 tinh hoàn là khoảng 250m. Các ống sinh tinh uốn lượn và có đầu nguồn kín. Ở đầu ra, lòng ống sinh tinh hẹp lại và tiếp nối với 1 đoạn ngắn gọi là **ống thẳng** (straight tubule, tubuli recti) nối ống sinh tinh với một mạng lưới các ống phức tạp gọi là **lưới tinh** (rete testis). Trung bình mỗi tinh hoàn có khoảng 10-20 **ống ra** (ductuli efferente) nối lưới tinh với đoạn đầu của **mào tinh** (epididymis) (hình 1).

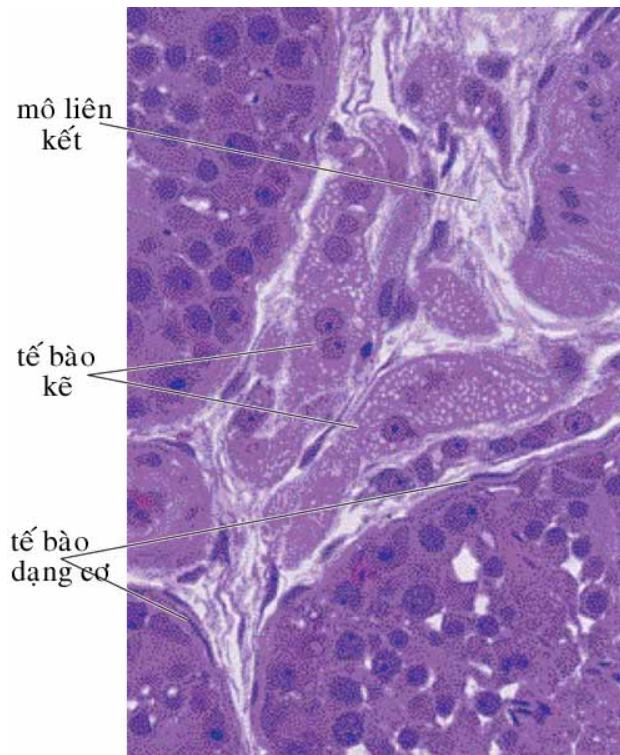
Các ống sinh tinh bao gồm bao mô liên kết, màng đáy đơn và **biểu mô mầm** (germinal epithelium) hay **biểu mô tinh** (seminiferous epithelium) (hình 2). **Lớp dệm** (tunica propria) quanh ống sinh tinh được cấu tạo bởi một vài hàng nguyên bào sợi, phía trong cùng dính sát màng đáy đơn là các **tế bào dạng cơ** (myoid cell) (hình 3) có các đặc điểm cấu trúc của tế bào cơ trơn. Các **tế bào kẽ** nằm ở hầu hết các khoảng mô liên kết giữa các ống sinh tinh (hình 2 và 3).

Biểu mô tinh có 2 loại tế bào: **tế bào Sertoli** (Sertoli cell) hay **tế bào nâng đỡ** (supporting cell) và các **tế bào dòng tinh** (spermatogenic lineage) (hình 4). Các tế bào dòng tinh

sắp xếp thành 4-8 hàng, có nhiệm vụ sản xuất tinh trùng. Quá trình sản xuất tinh trùng được gọi là **quá trình tạo tinh trùng** (spermatogenesis) bao gồm các lân nguyên phân và giảm phân, và khâu cuối cùng là biệt hóa tạo tinh trùng, còn được gọi là **quá trình phát triển tinh trùng** (spermiation). Ở người đàn ông trưởng thành, tế bào dòng tinh gồm có: tinh nguyên bào, tinh bào I, tinh bào II, tinh tử (tiền tinh trùng) và tinh trùng.

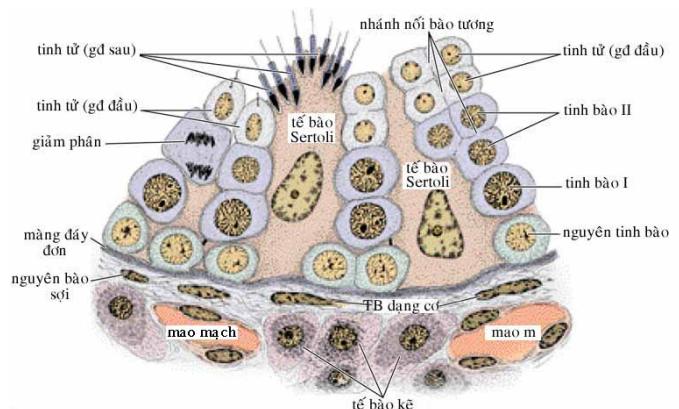


Hình II.1.9. Các ống sinh tinh, xen giữa có các đám tế bào kẽ (tế bào Leydig) bắt màu nhuộm nhạt (đầu mũi tên).
Nhuộm xanh pararosaniline toluidine (PT) (đầu mũi tên), độ phóng đại trung bình.

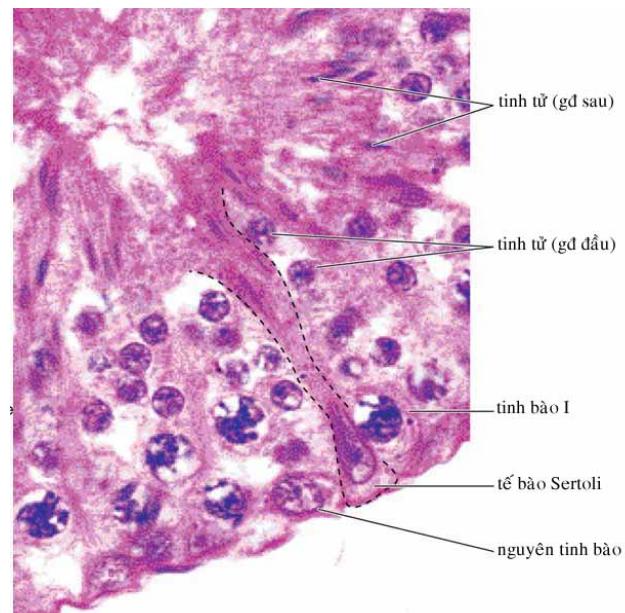


Hình II.1.10. Biểu mô tinh có các tế bào dạng cơ bao quanh, xen giữa các ống sinh tinh là mô liên kết, mạch

máu, mạch bạch huyết và các tế bào kẽ. Nhuộm PT. Độ phóng đại trung bình.



Hình II.1.11. Biểu mô tinh với mô liên kết bao quanh. Biểu mô tinh được tạo nên bởi 2 loại tế bào: các tế bào dòng tinh và tế bào nâng đỡ Sertoli.



Hình II.1.12. Thành ống sinh tinh. Một số tế bào dòng tinh có trong tiêu bản là nguyên tinh bào, tinh bào I, tinh tử ở giai đoạn đầu và tinh tử ở giai đoạn sau. Ranh giới tế bào Sertoli bao lấy một số tinh tử được vẽ rõ. Nhuộm H&E, độ phóng đại lớn.

1.2.1.1. Tế bào dòng tinh

a. Quá trình tạo tinh trùng:

Bắt đầu từ các **tế bào mầm nguyên thủy** gọi là **tinh nguyên bào** (spermatogonium)

Tinh nguyên bào là những tế bào sinh dục nguyên thủy, nằm sát màng đáy của ống sinh tinh, kích thước nhỏ khoảng $12\mu\text{m}$, nhân ít nhuộm màu, bào tương có bộ Golgi nhỏ, ti thể và nhiều ribosom tự do. Tinh nguyên bào có hai loại: tinh nguyên bào A và tinh nguyên bào B.

Tinh nguyên bào A là những tinh nguyên bào đã phân chia nhiều lần và vẫn giữ khả năng là nguồn liên tục của tinh nguyên bào (tinh nguyên bào A có thể gọi là tinh nguyên bào gốc). Tinh nguyên bào B phát triển và tăng trưởng để trở thành tinh bào I có kích thước lớn hơn tinh nguyên bào, nhân trở nên nhuộm màu đậm hơn, do các nhiễm sắc thể co ngắn và dày hơn.

Tinh bào I ($44A + XY$) thực hiện phân chia giảm nhiễm lần thứ 1 để cho 2 tinh bào II [$2(22A + X)$ hoặc $2(22A + Y)$]. Tinh bào II nhanh chóng phân chia giảm nhiễm lần thứ 2 để tạo thành 2 tinh tử, và được đẩy dần vào lòng óng.

Tinh tử [$(22A + X)$ hoặc $(22A + Y)$] không phân chia nữa mà tiến hành hàng loạt các quá trình biến đổi để tạo thành tinh trùng.

b. Quá trình phát triển tinh trùng

Các tinh tử có đặc điểm là kích thước nhỏ (đường kính $7-8\mu m$) và nhân có nhiễm sắc chất cô đặc. Vị trí của tinh tử bên trong biểu mô tinh là ở sát lòng óng sinh tinh. Quá trình phát triển tinh trùng là một quá trình phức tạp bao gồm các biến cố tạo cực đầu, cô đặc và kéo dài nhân, sắp xếp lại bào quan, hình thành roi và loại bỏ bào tương. Kết quả cuối cùng là tinh trùng trưởng thành, sau đó đi vào bên trong lòng óng sinh tinh. Quá trình phát triển tinh trùng bao gồm 4 giai đoạn là pha Golgi, pha mũ, pha cực đầu và pha trưởng thành.

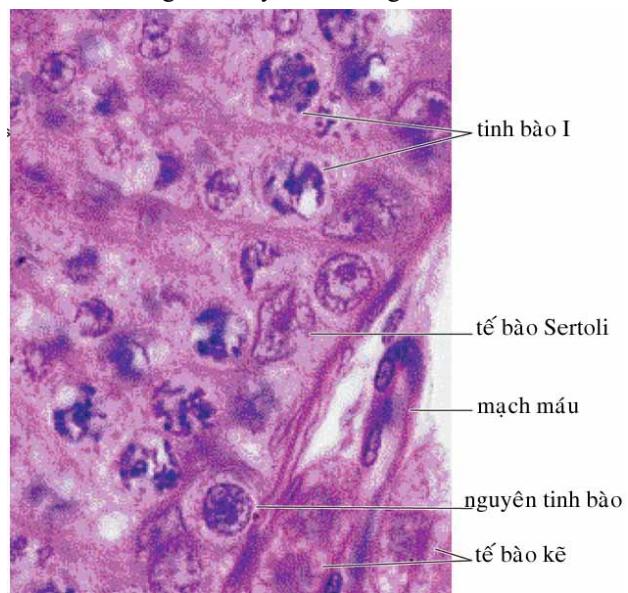
Tinh trùng mới hình thành chưa có khả năng di động và thụ tinh.

* **Cấu tạo tinh trùng:** có 2 loại tinh trùng mang nhiễm sắc thể X và tinh trùng mang nhiễm sắc thể Y. Từ một tinh bào I qua 2 lần phân chia của giảm phân tạo ra 4 tinh trùng. Tinh trùng bình thường dài khoảng $60-65\mu m$ gồm 2 phần:

- Đầu: hình bầu dục, hơi dẹt. Đầu chứa nhân lớn và thê cực đầu
- Đuôi: dài khoảng $55-60\mu m$, chia làm 4 đoạn là: cõi là trung tử gốc, phần giữa có nhiều ty thể, phần chính chứa màng bao sợi và phức hợp sợi trực, phần cuối chỉ có phức hợp sợi trực.

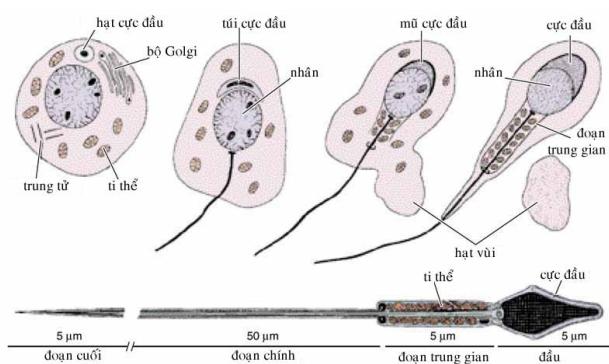
Sự chuyển động của tinh trùng là kết quả của quá trình tương tác giữa các siêu ống của đuôi tinh trùng, ATP và dynein. Trong những trường hợp dynein thiếu hụt (hội chứng Kartagener) tinh trùng mất khả năng chuyển động, gây ra tình trạng bất thụ. Hội chứng này thường kèm với viêm hô hấp mãn, do các lông chuyển của tế bào trụ có lông chuyển biểu mô hô hấp cũng bất động. Năng lượng bảo đảm cho sự chuyển động tinh trùng là những chất

carbohydrate do các tuyền phụ thuộc đường sinh dục nam ché tiết ra trong đó chủ yếu là đường fructose.



Hình II.1.13. Tế bào kẽ và các tế bào biểu mô tinh.

Nhuộm H&E, độ phóng đại lớn.



Hình II.1.14. Trên: Sự biệt hóa tinh tử. Đầu tinh trùng có chứa nhiễm sắc chất nhân cô đặc. Thể tích nhân giảm giúp tinh trùng di chuyển tốt hơn và bảo vệ bộ gen không bị tổn thương trong khi tinh trùng di vào noãn; các thành phần còn lại của tinh trùng có thay đổi cấu trúc để hỗ trợ tinh trùng chuyển động. Dưới: Tinh trùng trưởng thành.

1.2.2. Tế bào Sertoli

Các **tế bào Sertoli** (Sertoli cell) có vai trò quan trọng đối với hoạt động của tinh hoàn, có hình tháp cao và bao lấy một phần của các tế bào dòng tinh. Đầu tế bào Sertoli dính vào màng đáy đơn, đỉnh tế bào thường lồi vào lòng óng sinh tinh. Dưới KHV quang học, ranh giới các tế bào Sertoli khó xác định do chúng có quá nhiều các nhánh bào tương bao quanh các tế bào dòng tinh (hình 4, 5 và 10). Các nghiên cứu dưới KHV điện tử xuyên cho thấy rằng các tế bào Sertoli có nhiều lưới nội bào không hạt, ít lưới nội bào hạt, bộ Golgi phát triển, nhiều ti thể và lysosom. Nhân

dài, thường có dạng hình tam giác, nhiều nếp gấp và có hạt nhân rõ; nhân cho thấy có ít nhiễm sắc chất dị màu.

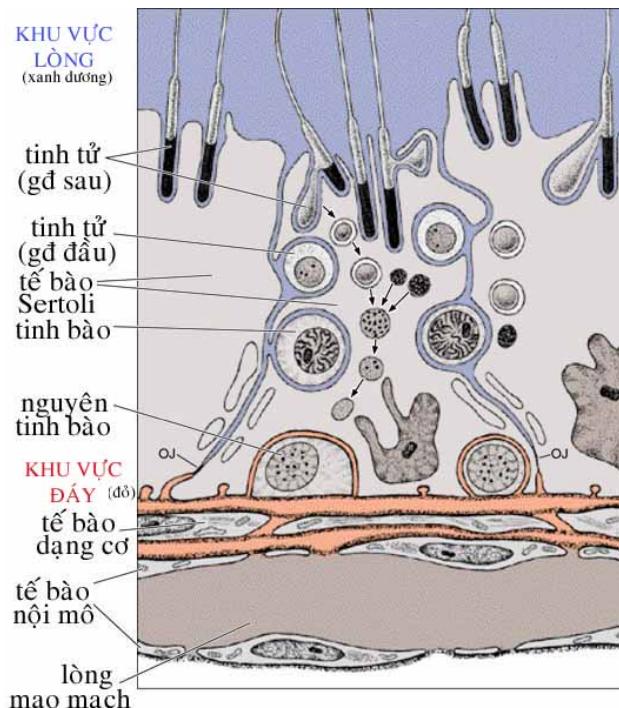
Các tế bào Sertoli cạnh nhau gắn kết vào nhau bởi các hình thức liên kết vòng bịt ở mặt bên gần đáy tế bào, tạo nên **hàng rào máu-tinh hoàn** (blood-testis barrier) (hàng rào tế bào Sertoli). Các nguyên tinh bào ở trong **khu vực đáy** (basal compartment) ở bên dưới hàng rào máu-tinh hoàn. Trong quá trình tạo tinh trùng, một số tế bào con sinh ra từ sự nguyên phân đi lọt qua các hình thức liên kết và đến nằm ở trong **khu vực lồng** (adluminal compartment) ở phía trên hàng rào máu-tinh hoàn. Các tinh bào và tinh tử nằm sâu vào mặt bên và mặt đỉnh của các tế bào Sertoli, ở phía trên hàng rào máu-tinh hoàn. Khi đuôi tinh trùng hình thành, các đuôi này hợp thành các búi lộ ra từ mặt đỉnh các tế bào Sertoli. Các tế bào Sertoli còn có các liên kết khe cho phép trao đổi các ion và chất hóa học giữa các tế bào; điều này có vai trò quan trọng trong việc phối hợp chu kỳ biểu mô tinh được mô tả ở phần trên.

Tế bào Sertoli có các chức năng sau:

- **Nâng đỡ, bảo vệ và điều hòa dinh dưỡng cho các tinh trùng đang hình thành.** Như đã trình bày ở trên, các tế bào dòng tinh có kết nối với nhau nhờ các nhánh nối bào tương. Lưới các tế bào này còn được nâng đỡ bởi các nhánh bào tương phong phú của các tế bào Sertoli. Do các tinh bào, tinh tử và tinh trùng bị ngăn cách với nguồn máu bởi hàng rào máu-tinh hoàn, các tế bào dòng tinh này phụ thuộc vào các tế bào Sertoli giữ vai trò trung gian trao đổi các chất chuyển hóa. Hàng rào tế bào Sertoli còn có ý nghĩa bảo vệ các tế bào dòng tinh khỏi các tác nhân miễn dịch gây hại.
- **Thực bào.** Trong quá trình biệt hóa tinh tử, bào tương thừa của tinh tử bị loại ra dưới dạng hạt bào tương cặn. Các hạt bào tương cặn này được thực bào và tiêu hóa bởi lysosom của các tế bào Sertoli.
- **Ché tiết.** Các tế bào Sertoli liên tục ché tiết dịch vào lòng óng sinh tinh, đổ vào các óng dẫn tinh, giúp di chuyển tinh trùng. Sự ché tiết **protein kết gắn androgen - ABP** (Androgen Binding Protein) của các tế bào Sertoli (dưới sự kiểm soát của FSH và testosterone) có vai trò cản đặc testosterone bên trong các óng sinh tinh (nơi cần cho quá trình tạo tinh trùng). Các tế bào Sertoli chuyển đổi testosterone thành estradiol, ché tiết peptid **inhibin** có vai trò ức chế sự tổng hợp và giải phóng FSH ở thùy trước tuyến yên.
- **Sản xuất hormon kháng Muller** (anti mullerian hormone, mullerian inhibiting hormone). Hormon kháng muller là một glycoprotein có tác động đến quá

trình phát triển trước sinh, ức chế sự phát triển óng Muller (óng cận trung thận) ở thai nam; testosterone hỗ trợ sự phát triển của các cấu trúc có nguồn gốc từ óng Wolff (óng trung thận). Các tế bào Sertoli ở người và một số động vật không có phân bào trong thời gian có đời sống sinh dục. Các tế bào này có tính kháng cực mạnh đối với các tinh huống nhiễm trùng, suy dinh dưỡng và nhiễm tia phóng xạ, và có khả năng sống sót sau khi bị tổn thương (mạnh hơn so với các loại tế bào dòng tinh). Ở loài có vú, tinh trùng được giải phóng nhờ sự chuyển động của tế bào Sertoli với sự hỗ trợ của các siêu óng và siêu sợi có ở vùng đỉnh tế bào Sertoli.

Tạo hàng rào máu-tinh hoàn. Sự hiện diện của hàng rào tế bào Sertoli và hình thức liên kết ở trong các óng sinh tinh cho thấy ít chất từ máu có trong dịch tinh hoàn. Các mao mạch máu tinh hoàn thuộc loại mao mạch có lỗ thủng, cho phép các đại phân tử đi qua, song các tế bào dòng tinh không chịu sự tác động bởi các chất có trong máu do các liên kết vòng bịt ở các tế bào Sertoli tạo nên hàng rào ngăn cản sự xâm nhập của các đại phân tử qua khoảng gian bào ở giữa chúng. Và các tế bào dòng tinh càng ở vào giai đoạn cuối của quá trình tạo tinh trùng thì càng được bảo vệ tốt hơn đối với các tác nhân từ máu (các tế bào giao tử nam được bảo vệ khỏi sự tác động của các chất gây độc có trong máu).



Hình II.1.14. Các tế bào Sertoli tạo nên hàng rào máu-tinh hoàn (hàng rào tế bào Sertoli). Các tế bào Sertoli kế nhau có các liên kết vòng bịt ngăn óng sinh tinh ra làm 2 khu vực và ngăn cản sự xâm nhập các chất giữa 2 khu vực này.

Khu vực dày (đỏ) bao gồm khoáng gian bào và các nguyên tinh bào. **Khu vực lỏng (xanh)** bao gồm lòng ống sinh tinh và các khoáng gian bào ở phía trên vùng có các liên kết vòng bit (OJ); trong khu vực này có các tinh bào, tinh tử và tinh trùng. Các hạt cặn bào tương của tinh tử được các tế bào Sertoli thực bào và sau đó được tiêu hóa bởi các men lysosom. Các tế bào dạng cơ bao quanh biểu mô tinh.

1.2.3. Mô kẽ

Mô kẽ (interstitial tissue) tinh hoàn là nơi quan trọng sản xuất ra các androgen. Trong khoáng giữa các ống sinh tinh có mô liên kết, dây thần kinh, các mạch máu và mạch bạch huyết. Các mao mạch tinh hoàn có lỗ thủng, cho phép các đại phân tử đi qua tự do (như các protein máu). Hệ mạch bạch huyết phong phú nằm trong mô kẽ giải thích sự giống nhau giữa dịch kẽ và bạch huyết của tinh hoàn. Mô liên kết có nhiều loại tế bào như các nguyên bào sợi, các tế bào mô liên kết chưa biệt hóa, masto bào và các đại thực bào. Trong thời kỳ dậy thì, có thêm một số loại tế bào có dạng hình cầu hay đa diện, nhân ở giữa, bào tương ưa màu eosin và có nhiều giọt mỡ nhỏ (hình 3); đây là các **tế bào kẽ** (interstitial cell), hay **tế bào Leydig** (Leydig cell), là tế bào của tinh hoàn có các đặc điểm hình thái của tế bào ché tiết steroid. Các tế bào kẽ ché tiết hormon testosterone có vai trò trong sự phát triển các biểu hiện hình thái giới tính nam thứ phát. Testosterone được tổng hợp bởi các men có trong ti thể và lối nội bào không hạt, một thí dụ điển hình về sự phối hợp hoạt động của các bào quan.

Mức độ hoạt động và số lượng tế bào kẽ phụ thuộc vào sự kích thích của hormon. Trong thời kỳ mang thai ở người, hormon hướng sinh dục của bánh nhau từ máu mẹ đi qua nhau vào máu con, kích thích nhiều tế bào kẽ của thai sản xuất ra các hormon androgen. Sự hiện diện của các hormon này cần thiết cho quá trình biệt hóa của bộ phận sinh dục ngoài nam. Các tế bào kẽ ở thai duy trì tình trạng biệt hóa đầy đủ cho đến tháng thứ tư của thai kỳ; sau đó chúng thoái triển cùng với việc giảm tổng hợp testosterone. Các tế bào này ở trong tình trạng nghỉ (không hoạt động) trong suốt thời gian còn lại của thai kỳ và cho tới thời kỳ dậy thì, sau đó có sự tái tổng hợp testosterone do có đáp ứng với kích thích của LH của tuyến yên.

1.3. TESTOSTERON

Testosterone được tổng hợp từ cholesterol, là steroid chính tạo ra bởi tinh hoàn. Nhiều steroid C18, C19 và C21 cũng được sản xuất. Cholesterol phải được vận chuyển vào ty thể tế bào Leydig, sau đó cholesterol được men cắt chuỗi phụ chuyển thành pregnenolone. Ba nguồn chính của cholesterol trong tế bào Leydig: (1) bên ngoài,

từ máu mang lipoprotein và chuyển hóa nội bộ thành phức hợp thụ thể cholesterol-lipoprotein, (2) tổng hợp từ axetat, và (3) cholesterol este được lưu trữ trong các giọt lipid. Duy trì dự trữ cholesterol là một phần chức năng bình thường của tế bào Leydig; LH Kích thích huy động cholesterol thông qua hoạt động esterase cholesterol. Pregnenolone được vận chuyển ra khỏi màng ty thể, vận chuyển vào lối nội chất. Tại đây Pregnenolone được chuyển đổi thành testosterone. Testosterone khuếch tán qua màng tế bào và nằm trong dịch quang tế bào và huyết tương bằng protein liên kết steroid.

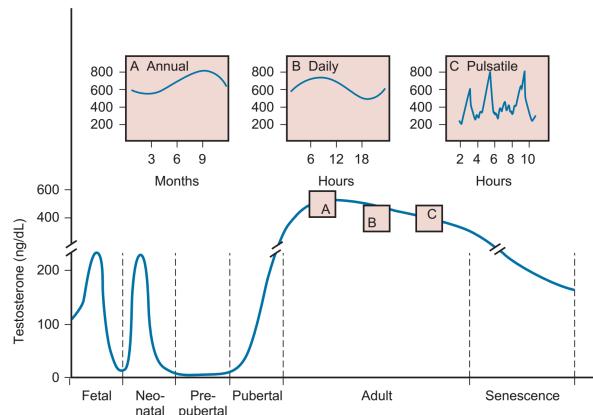


Figure 22-9. Peripheral blood testosterone levels in the human male during the life cycle. The fetal testosterone peak occurs at 12 to 18 weeks of gestation (lower left corner; gestational age not shown). The neonatal peak occurs at approximately 2 months of age. Testosterone declines to low levels during the prepubertal period. The pubertal increase in testosterone occurs at 12 to 17 years of age. Testosterone concentration in the adult reaches its maximum during the second or third decade of life and then declines slowly. Testosterone declines dramatically during senescence. Inset A shows the annual rhythm in testosterone concentration. Inset B shows the daily rhythm in testosterone concentration. The peak and nadir occur in the morning and evening, respectively. Inset C shows the frequent and irregular fluctuations in testosterone concentration. (From Ewing LL, Davis JC, Zirkin BR. Regulation of testicular function: a spatial and temporal view. In: Greep RO, editor. International review of physiology. Baltimore: University Park Press; 1980. p. 41.)

Hình II.1.15.

Cholesterol được vận chuyển qua màng của ty thể được điều khiển bởi hai protein vận chuyển: protein điều hòa steroid cấp (PDHTC) và thụ thể benzodiazepine ngoại biên (TTBNB). LH Liên kết kích thích tổng hợp PDHTC trong tế bào Leydig, mà sau đó đi xuyên qua lớp màng ngoài ti thể để tạo điều kiện vận chuyển cholesterol. TTBNB hình thành một kênh cho cholesterol trong màng ti thể, nhưng sự tương tác giữa PDHTC và TTBNB chưa rõ ràng.

Bốn enzyme chính tham gia vào quá trình sinh tổng hợp testosterone từ pregnenolone là men cắt chuỗi cholesterol, 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, cytochrome P450 17 α -hydroxylase/C17-20-lyase và 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase. Các hình thái học của men, vị trí nhiễm sắc thể và phân tử di truyền của các men này cũng được mô tả.

Các đột biến trong gen mã hoá các men này đã được mô tả và kết quả là làm rối loạn tổng hợp androgen. Đây là

nguyên nhân hiếm gặp về thay đổi tình dục trên nam có nhiễm sắc thể bình thường.

Kiểm soát tổng hợp testosterone.

Sự kiểm soát sinh tổng hợp steroid tế bào Leydig là phức tạp. Quá trình này bao gồm tuyến yên và yếu tố không liên quan tuyến yên.

Yếu tố quan trọng nhất điều tiết sản xuất testosterone là LH. Sau khi gắn kết LH, thông qua cAMP truyền tin thứ cấp, các tế bào Leydig bắt đầu vận chuyển cholesterol vào ty thể

Các yếu tố khác, không liên quan tuyến yên có khả năng sửa đổi sản xuất steroid của các tế bào Leydig bao gồm GnRH; inhibin và activin; yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF), IGF-1, và TGF- β ; prostaglandins; và kích thích adrenergic. Hơn nữa, sự ức chế trực tiếp sinh tổng hợp steroid của tế bào Leydig cũng có thể bị ảnh hưởng bởi estrogen và androgens.

Chu kỳ Testosterone

Mức testosterone trong máu thay đổi đáng kể trong đời thai của thai nhi, sơ sinh và người trưởng thành (Hình II.1.15).

Nồng độ đỉnh testosterone xảy ra ở bào thai người từ 12 đến 18 tuần thai kỳ. Một đỉnh testosterone thứ 2 xảy ra vào khoảng 2 tháng tuổi. Một đỉnh testosterone thứ ba xảy ra trong hai phần ba hoặc ba phần hai của cuộc đời. Sau đó giữ nguyên 1 thời gian và sự suy giảm chậm theo độ tuổi. Những thay đổi thời gian trong sản xuất testosterone trong cuộc sống con người lại phản ánh một tương tác phức tạp giữa tuyến yên và tinh hoàn.

Các đỉnh testosterone tương ứng với thời gian đến bốn các sự kiện phát triển: (1) sự khác biệt và phát triển của tuyến sinh dục thai nhi, (2) tổ chức sơ sinh hoặc "nhấn mạnh" các mô mục đích phụ thuộc vào androgen, (3) nam tính của nam giới ở tuổi dậy thì và (4) việc duy trì sự tăng trưởng và chức năng của các cơ quan phụ thuộc androgen ở người lớn.

1.4. GIẢM PHÂN

Các tế bào Somatic tái tạo bằng cách phân bào, trong đó giống hệt nhau về mặt di truyền khi các tế bào con được hình thành. **Tế bào sinh dục sao chép bằng phân bào giảm phân, kho đó vật liệu di truyền được giảm đi một nửa để cho phép sinh sản.**

Phân bào giảm phân tạo ra sự đa dạng di truyền, cung cấp một nguồn phong phú vật liệu di truyền cho quá trình sinh sản tự nhiên. Tế bào nhân rộng bởi sự phân chia là một chuỗi các sự kiện liên sao chép các vật liệu di truyền

(nhiễm sắc thể), phân chia đều các nhiễm sắc thể, tách rời khỏi vào tế bào con

Sự khác biệt cơ bản giữa phân bào nguyên phân và giảm phân là một trùng lặp DNA duy nhất. trong nguyên phân một tế bào mẹ hình thành 2 tế bào con có cùng cặp DNA(BNST 2n). Trong giảm phân, sau khi hình thành 2 tế bào con sẽ tiếp tục phân chia thành 4 tế bào con có BNST n

Nghiên cứu đã chỉ ra rằng các phân tử RNA nhỏ (nhỏ RNA), bao gồm RNA can thiệp nhỏ (siRNAs), microRNAs (miRNAs), và RNA tương tác piwi (piRNAs), rất quan trọng điều chỉnh sự biểu hiện của gen tế bào mầm tại thời điểm sau phiến mã

Spermatogenesis (quá trình hình thành tinh trùng) bắt đầu với sự phân chia spermatogonia loại B theo hình thức nguyên phân để hình thành spermatocytes chính để giảm phân thành tinh trùng)

Spermatocytes trưởng thành là tế bào mầm để bước vào giảm phân.

Trong quá trình này, kết quả là các tế bào con có bộ nhiễm sắc thể đơn bội. Ngoài ra, như kết quả của tái tổ hợp nhiễm sắc thể, mỗi tế bào con có thông tin di truyền khác nhau.

TABLE 22-2 Essential Differences: Mitosis and Meiosis

| MITOSIS | MEIOSIS |
|---------------------------------------|--|
| Occurs in somatic cells | Occurs in sexual cells |
| One cell division, two daughter cells | Two cell divisions, four daughter cells |
| Chromosome number maintained | Chromosome number halved |
| No pairing, chromosome homologs | Synapse of homologs, prophase I |
| No crossovers | More than one crossover per homolog pair |
| Centromeres divide, anaphase | Centromeres divide, anaphase II |
| Identical daughter genotype | Genetic variation in daughter cells |

Sự tái tổ hợp các nhiễm sắc thể, tính năng bảo vệ của phân bào tử động vật có vú, đảm bảo rằng các giao tử haploid khác nhau về di truyền từ tiền thân của người trưởng thành và là động cơ thực sự của di truyền sự đa dạng và tiến hóa

Trong giai đoạn giảm phân, sự hình thành phức hợp synaptonemal với sự ghép đôi của nhiễm sắc thể đơn bội (mẹ và bố), cùng với sự tương tác về thể chất và trao đổi DNA thông qua các vị trí đối ứng (chiasmata) giữa các nhiễm sắc thể đơn bội (homologs). Nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng các khuyết điểm trong việc xác định tái tổ hợp trong tế bào mầm của con người có thể gây vô sinh và vô sinh nam

Trong một nghiên cứu, 10% nam giới vô tinh không bê tắc có khiếm khuyết trong tái tổ hợp bộ nhiễm sắc thể so với nam giới có sự hình thành tinh trùng bình thường.

Ngoài ra, trong số nam giới trưởng thành được sinh thiết tinh hoàn, sự tái tổ hợp bị lỗi quan sát thấy khoảng một nửa số trường hợp, và cho thấy rằng sản xuất tinh trùng kém liên quan đến tái tổ hợp lỗi. Các biến thể của tái tổ hợp cũng có ý nghĩa đối với rối loạn nhiễm sắc thể tinh trùng.

1.5. MÔ HỌC CỦA MÀO TINH VÀ ỐNG DẪN TINH

CÁC ỐNG DẪN TINH BÊN NGOÀI TINH HOÀN

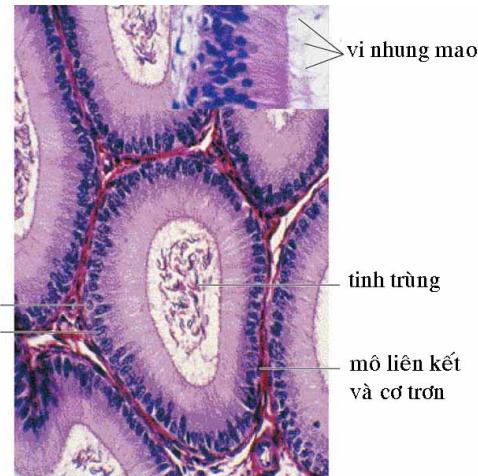
Hệ thống này dẫn tinh trùng từ mào tinh đến dương vật. Các ống này bao gồm **ống mào tinh** (ductus epididymidis), **ống dẫn tinh** (ductus deferens, vas deferens) và **niệu đạo** (urethra).

Ống mào tinh (ductus epididymidis) là một ống đơn, uốn cong nhiều lần (hình 1), dài khoảng 4-5m. Cùng với mô liên kết ở xung quanh và các mạch máu, ống mào tinh chia làm 3 phần: đầu nối với ống ra, thân và đuôi mở vào ống dẫn tinh. Ống mào tinh có biểu mô trụ giả tầng có lông giả với các tế bào đáy có hình cầu và các tế bào hình trụ (hình 11). Các tế bào này nằm trên màng đáy đơn, phía ngoài có các tế bào cơ tròn (khi co thắt tạo nên nhu động giúp di chuyển tinh trùng dọc theo ống), và ngoài cùng có mô liên kết thưa giàu các mao mạch máu. Bên mặt biểu mô ống mào tinh có các vi nhung mao dài, chia nhánh và không đều, được gọi là các **lông giả** (stereocilia). Biểu mô ống mào tinh tham gia vào quá trình hấp thu và tiêu hóa các thể cặn bào tương được thả ra trong quá trình tạo tinh trùng.

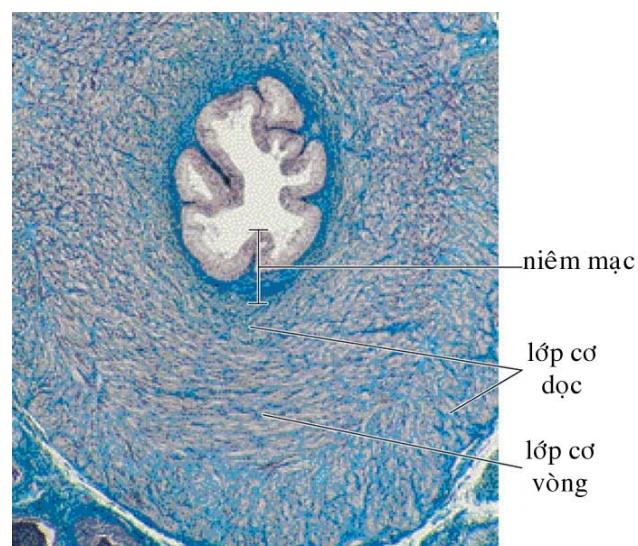
Ống dẫn tinh (ductus deferens, vas deferens), là ống thẳng có thành dày là mô cơ, từ mào tinh tiến về phía niệu đạo tiền liệt rồi đổ vào cấu trúc này (hình 1). Ống dẫn tinh có đặc điểm lồng hẹp, thành dày với nhiều cơ tròn (hình 12), niêm mạc tạo nên các nếp gấp dọc và biểu mô là trụ giả tầng có lông giả ở hầu hết chiều dài ống. Lớp đệm bên dưới biểu mô là mô liên kết giàu sợi chun, tăng cơ bao gồm lớp cơ xép dọc ở bên trong và lớp cơ xép vòng ở bên ngoài. Các sợi cơ dồi dào, tạo nên sự co thắt nhu động khá mạnh góp phần vào việc tống xuất các tinh trùng khi phóng tinh.

Ống dẫn tinh tạo nên một phần của thừng tinh (có chứa động mạch tinh hoàn, đám rối cuộn tinh mạch và các dây thần kinh). Trước khi đến tuyến tiền liệt, ống dẫn tinh phình ra tạo nên một vùng giãn rộng gọi là **bóng ống tinh**, hay **bóng tinh quản** (ampulla) (hình 1). Ở bóng ống tinh, biểu mô dày hơn và có nhiều nếp gấp. Ở đoạn cuối của bóng có các túi tinh đổ vào ống tinh. Từ vị trí này trở ra,

ống tinh đổ vào tuyến tiền liệt, mở vào **niệu đạo** (urethra) tiền liệt. Đoạn đổ vào tuyến tiền liệt được gọi là **ống phóng tinh** (ejaculatory duct). Niêm mạc ống dẫn tinh liên tục từ bóng ống tinh đến ống phóng tinh, còn tầng cơ thì chấm dứt sau đoạn bóng ống tinh.



Hình II.1.16. Ống mào tinh, thành có biểu mô trụ giả tầng, bao quanh là mô liên kết và cơ tròn. Nhuộm PSH, độ phóng đại trung bình. Ô nhỏ: độ phóng đại lớn các tế bào biểu mô có các lông giả.



Hình II.1.17. Ống tinh có niêm mạc bao gồm biểu mô trụ giả tầng có lông giả và lớp đệm, thành cơ dày được tạo bởi các tế bào cơ tròn (nâu) và các sợi collagen (xanh dương). Nhuộm trichrome, độ phóng đại nhở.

2. TUYẾN TIỀN LIỆT, TÚI TINH VÀ NIỆU ĐẠO TIỀN LIỆT

2.1. GIẢI PHẪU HỌC CỦA TUYẾN TIỀN LIỆT, TÚI TINH VÀ NIỆU ĐẠO TIỀN LIỆT

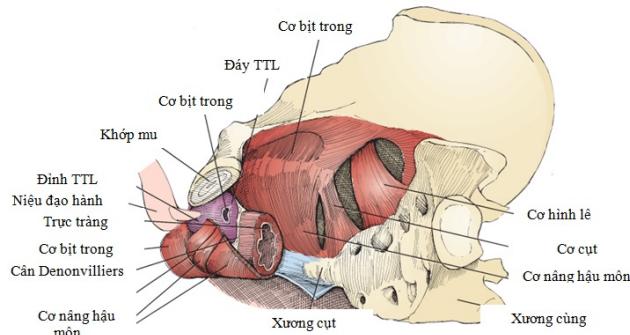
2.1.1. Giải phẫu học tuyến tiền liệt (TTL)

TTL là một tuyến phụ trong hệ thống sinh sản của người đàn ông, TTL nằm ở đáy bàng quang và bao xung quanh

niệu đạo, cân nặng trung bình khoảng 18 gam, dài 3cm, rộng 4cm, sâu 2cm và được xuyên qua bởi niệu đạo TTL, niệu đạo chia TTL ra hai phần là phần bụng (ventral section) và phần lưng (dorsal section).

Dù là hình trứng nhưng TTL có vẻ có 4 mặt là trước, sau và hai bên, mõm nhỏ hép phía dưới, đáy rộng phía trên tiếp giáp với cổ bàng quang.

TTL được bao bọc bởi một vỏ bọc bằng collagen, elastin và nhiều cơ trơn ở phía sau và hai bên. Vỏ này dày khoảng 0,5mm, có những nhóm dái cơ trơn nhỏ đi từ mặt sau vỏ đến nối với cân Denonvillier và trực tràng. Ở mặt trước và mặt trước bên của TTL, bao xơ liên tiếp với mạc nội chậu (endopelvic fascia). Vẽ phía đỉnh có các dây chằng mu TTL.

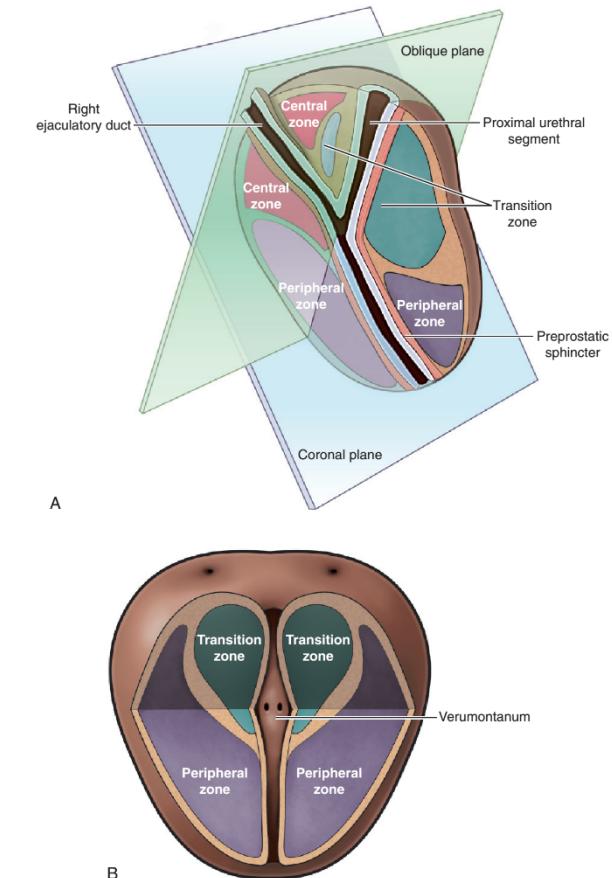


Hình II.1.18. Các thành phần cân cơ và tổ chức xung quanh TTL.

“Nguồn: Mac Lennan G.T, 2012”

Thần kinh cương chạy từ phía sau bên đến TTL trong cân phia bên TTL, vì thế muốn bảo tồn thần kinh cương, cần phải cắt xé cân này từ phía bên đến TTL và từ phía trước đến bó thần kinh mạch máu.

Đỉnh TTL tiếp nối với cơ vòng niệu đạo. Tại đáy TTL, các thớ cơ dọc của cơ detrusor tiếp nối và trộn lẫn với mô sợi cơ của vỏ TTL. Các thớ cơ vòng giữa và chéo trong của cơ detrusor kéo dài xuống dưới niệu đạo TTL như một cơ vòng trước TTL. Không có một vỏ thật sự chia cách TTL và bàng quang tại đỉnh TTL vì thế các phẫu thuật viên sẽ gặp khó khăn khi tìm bờ bệnh lý (margin) khi thực hiện cắt TTL tận gốc trong điều trị ung thư TTL, điều này cũng gây cho một số nhà giải phẫu bệnh kết luận rằng TTL không có vỏ thật sự.



Hình II.1.19. Phân chia vùng giải phẫu của TTL được Mc Neal miêu tả lần đầu tiên (1978).

“Nguồn: Roehrborn CG., 2008”

Niệu đạo TTL chạy dọc suốt TTL và thường là phần gần nhất với mặt trước TTL. Niệu đạo nối với biểu mô chuyển tiếp là thành phần nối với hệ thống ống dẫn TTL. Ngay điểm giữa ụ núi, niệu đạo bị chuyển hướng về phía trước một góc khoảng 45 độ. Góc này chia niệu đạo TTL ra làm hai phần là phần gần và phần xa. Ở phần niệu đạo gần, cơ vòng vân dày lên tạo thành cơ vòng trong. Ở phần niệu đạo xa, tất cả các thành phần chủ yếu của tuyến đều đổ vào niệu đạo TTL. Mào niệu đạo mở rộng và lồi lên từ mặt sau và trở thành ụ núi.

Mc Neal (1972) giải phẫu TTL thành 3 vùng khác nhau. Phần tuyến lại được chia làm 3 vùng: trung tâm, chuyển tiếp, ngoại biên.

Vùng trung tâm: trung bình khoảng 25% toàn bộ thể tích tuyến và tập trung ở đáy TTL cũng như xung quanh ống dẫn tinh và túi tinh cho đến ụ núi. Có khoảng 10% ung thư TTL nằm ở vùng này (Hình II.1.19).

Vùng ngoại biên tập trung ở phía sau, bên và phần đỉnh TTL bao bọc xung quanh niệu đạo xa đến ụ núi. Bình thường ở người đàn ông trẻ, vùng này chiếm khoảng 75% thể tích mô tuyến. Có khoảng 70% ung thư TTL xuất phát từ vùng này (Hình II.1.19).

Hai vùng này có đặc điểm hình thể giống nhau. Vùng trung tâm với hệ thống ống dẫn liên quan trực tiếp với hệ thống ống phóng tinh và các lỗ của hệ thống ống thì nằm gần ụ núi ở phần niệu đạo xa nơi được tính từ đỉnh TTL đến ụ núi.

Hệ thống ống của vùng ngoại biên được nối với niệu đạo một cách riêng biệt từ vùng trung tâm và chủ yếu vào niệu đạo xa.

Hình thể học của các nhân của hai vùng trung tâm và ngoại vi cũng là một. Vùng trung tâm gồm hệ thống ống rộng, với các nhân viền không đều, trong khi đó, ở vùng ngoại vi thì hệ thống ống hẹp nhỏ, tròn, với các nhân viền đều đặn.

Vùng chuyển tiếp:

Chiếm khoảng 5-10% thể tích TTL bình thường và quan hệ mật thiết với đoạn niệu đạo gần. Vùng chuyển tiếp bao bọc xung quanh niệu đạo gần và cơ vòng TTL. Khối cơ vân bao xung quanh đoạn niệu đạo gần được cho là cơ vòng trước TTL. Chức năng của cấu trúc này là ngăn ngừa sự phóng tinh ngược dòng trong quá trình xuất tinh. Cạnh bên của cơ vòng này là hai thùy nhỏ có mô học tương tự như vùng ngoại vi. Mô đậm ở vùng chuyển tiếp thì có mật độ đậm đặc. Vùng chuyển tiếp bao bọc chặt chẽ xung quanh cơ vòng trước TTL và các tuyến của nó thì xâm nhập vào cơ vòng. Tuy thể tích vùng này là nhỏ nhất so với hai vùng kia, tuy nhiên vùng chuyển tiếp là nơi khởi phát TSLT-TTL, nơi mà thể tích TTL có thể tăng lên đến 90%. Có khoảng 20% ung thư TTL ở vùng này (Hình 1.3).

Ngoài ra còn có vùng xung quanh niệu đạo của TTL. Vùng này có cấu trúc nhỏ hơn 1% thể tích toàn bộ tuyến và chứa các ống siêu nhỏ xuất phát từ đoạn niệu đạo gần và đoạn này ôm lấy mô đậm xung quanh niệu đạo. Sự phì đại các tuyến xung quanh niệu đạo này do tăng sinh TTL sẽ hình thành phì đại thùy giữa TTL.

2.1.2. Giải phẫu học túi tinh và ống dẫn tinh

Túi tinh

Túi tinh là cơ quan cặp (paired visceral organs), đây là cơ quan nhót nằm phía sau bàng quang và tuyến tiền liệt. Túi tinh nằm bên ngoài so với ống dẫn tinh. Thể tích của túi tinh là 3-4 mL, dài 5-7 cm, rộng 1.5 cm. túi tinh là 1 ống có nhiều cuộn. hệ thống ống cuộn tạo thành một số lớp ngoài và có thể kéo dài 15 cm nếu kéo thẳng. Cơ trơn bao bọc bên ngoài của túi tinh và ống dẫn tinh sẽ hòa lẫn với vò tuyến tiền liệt ở phần đáy tuyến tiền liệt. **Túi tinh và ống dẫn tinh sẽ hợp thành ống phóng tinh đi vào tuyến tiền liệt và tận cùng ở lỗ ống phóng tinh ở niệu đạo tuyến tiền liệt.**

Ống dẫn tinh

Ống dẫn tinh là cơ quan cặp (paired visceral organs)

Ống dẫn tinh được chia làm 3 đoạn theo giải phẫu: đoạn ngoài tuyến tiền liệt (đoạn gần), đoạn trong tuyến tiền liệt (đoạn giữa), đoạn xa, sau đó kết thúc bên ngoài ụ núi và phóng thích tinh dịch vào niệu đạo tuyến tiền liệt. Khác với 2 đoạn đầu, đoạn xa ống phóng tinh không được bao phủ bởi 1 lớp cơ ở ngoài và cũng không có cơ thắt vòng ở lỗ ống phóng tinh tại vị trí ụ núi.

Niệu đạo tuyến tiền liệt

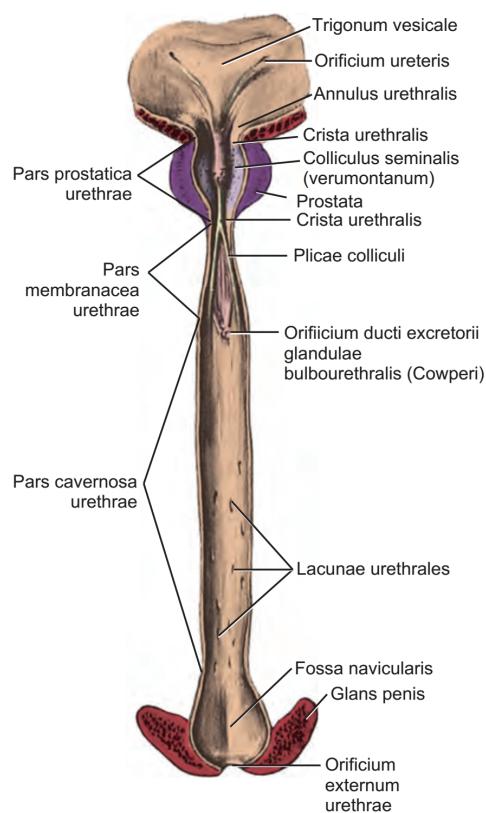


Figure 21-23. Posterior wall of the male urethra. (From Anson BJ, McVay CB. Surgical anatomy. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1984. p. 833.)

Hình II.1.20.

Niệu đạo tuyến tiền liệt nằm ở mặt trước TTL dọc theo TTL. Mào niệu đạo (urethral crest) trải dài phía trong từ đường giữa phía sau của niệu đạo TTL và chạy dọc theo niệu đạo tuyến tiền liệt. Mào niệu đạo kéo dài đến trước cơ thắt tất cả các tuyến của TTL được dẫn vào trong xoang TTL, nằm dọc 2 bên mào niệu đạo. **Lớp niêm của niêm mạc niệu đạo được tạo thành từ tế bào chuyển tiếp. lớp tế bào chuyển tiếp này được mở rộng đến ống tuyến TTL.** Góc điểm giữa của niệu đạo tuyến tiền liệt 35 độ về phía trước và tách niệu đạo tuyến tiền liệt thành đoạn giải phẫu và chức năng. Đây được gọi là niệu đạo TTL đoạn gần và đoạn xa. Góc này có thể dao động từ 0 đến 90 độ tùy thuộc vào giải phẫu thay đổi. Tất cả các thành phần

tuyến của tuyến tiền liệt đổ vào niệu đạo qua góc này. **Ú núi được hình thành bởi sự mở rộng và nhô ra của mào niệu đạo từ thành sau.** Nang nhỏ (trigonal orifice) của TTL là di chứng của ống mullerian. Hai lỗ nhỏ của hệ thống ống xuất tinh được đặt ở hai bên của lỗ trigonal. Sau khi hình thành từ ống dẫn tinh và tinh hoàn, các ống xuất tinh di chuyển khoảng 2 cm qua tuyến tiền liệt bao quanh bởi cơ trơn, cho đến khi chúng mở ra ở đoạn xa niệu đạo tuyến tiền liệt.



Figure 21-24. Cystoscopic appearance of the verumontanum. (Courtesy David Leavitt, MD.)

Hình II.1.21.



Figure 21-26. Cystoscopic appearance of the striated sphincter. (Courtesy David Leavitt, MD.)

Hình II.1.22.

2.3. QUÁ TRÌNH XUẤT TINH

Phản xạ xuất tinh bao gồm thụ thể cảm giác và các khu vực, đường hướng tâm, vùng cảm giác não, xương sống, các trung tâm vận động, và các đường đi dẫn (Hình 29-1). Về mặt thần kinh, sự phản xạ này liên quan đến sự tương tác phức tạp giữa các nơ-ron serotonergic và dopaminergic, với sự liên quan thứ cấp Cholinergic, adrenergic, oxytocinergic, và acid γ -aminobutyric (GABA). Dựa trên chức năng, trung tâm và ngoại biên, quá trình xuất tinh thường được chia thành ba giai đoạn: phát thải, phóng tinh, và cực khoái (**emission, ejection (or penile expulsion), and orgasm**).

Phát thải (emission) bao gồm các cơ co thắt của túi tinh và tuyến tiền liệt, với xuất tinh trùng và tinh dịch chảy vào niệu đạo sau. Và được điều phối bởi thần kinh giao cảm (T10 đến L2).

Phóng tinh ejection (or penile expulsion) được điều phối dây thần kinh bản thể (S2 đến S4), và liên quan đến sự co bóp nhịp nhàng của cơ hành hang và cơ vùng chậu cùng với sự giãn của cơ thắt ngoài.

Sự xuất tinh cũng có sự tham gia của phản xạ giao cảm của tuy sống. Cổ bàng quang đóng lại để ngăn chặn dòng chảy ngược; các cơ hành – hang, hành – xôp và các cơ khung chậu phối hợp nhịp nhàng, cơ thắt ngoài giãn. Sự co lại liên tục của cơ vòng niệu đạo ngăn cản luồng hồi lưu vào niệu đạo gần.

Cực khoái (Orgasm) (orgasm) là kết quả của việc xử lý não của dây thần kinh thận. Kết quả từ tăng áp lực ở niệu đạo sau, cảm giác kích thích phát sinh từ ú núi, và co lại của niệu đạo và các cơ quan sinh dục phụ. Nhiều chất dẫn truyền thần kinh liên quan đến việc kiểm soát xuất tinh, bao gồm dopamine, norepinephrine, serotonin, acetylcholine, oxytocin, GABA và nitric oxide. Nhiều nghiên cứu được tiến hành để nghiên cứu vai trò của bộ não trong phát triển và điều hòa hoạt động tình dục. Dopamine và Serotonin là yếu tố thần kinh thiết yếu. Trong khi Dopamine thúc đẩy sự phát tán tinh / xuất tinh qua thụ thể D2, serotonin ức chế. Các nơ-ron serotonergic được phân bố rộng rãi trong não và tuy sống (chủ yếu được tìm thấy trong não, hạt nhân hạch, và sự hình thành lớp lưới). Hiện tại, nhiều thụ thể serotonin (5-HT) được đặc trưng: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B... Kích thích thụ thể 5-HT2C với các chất chủ vận 5-HT2C dẫn đến sự chậm trễ của xuất tinh ở chuột công, trong khi kích thích các thụ thể 5-HT1A sau synap kết quả là rút ngắn thời gian trễ xuất tinh,

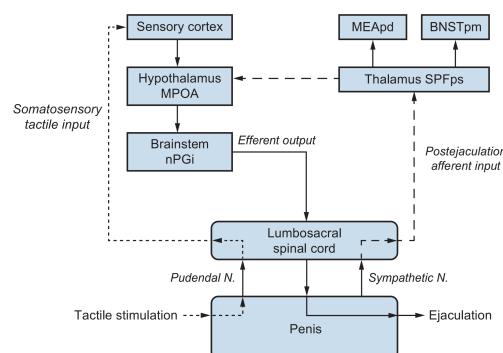


Figure 29-1. Central nervous system areas involved before, during, and after ejaculation. Somatosensory tactile input from the penis/genitals ascends to the cerebral cortex. Efferent pathways project from the hypothalamus to the sacral spinal cord and genitals. After ejaculation, information is returned from the genitals to several brain areas. BNSTpm, posteromedial bed nucleus of stria terminalis; MEApd, posterodorsal medial amygdala; MPOA, medial preoptic area; N, nerve; nPGi, nucleus paragigantocellularis; SPFps, medial parvcellular subparafascicular nucleus of thalamus. (From Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol 2002;168:2359-67.)

Hình II.1.23.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Văn Cường và cộng sự (2015) Giải Phẫu Học hệ thống, Nhà xuất bản Y Học
2. Nguyễn Quang Quyền, Bài giảng Giải phẫu học tập 2, Nh xuất bản Y học, tái bản lần thứ 15, 2016.
3. Mô học (2016), PGS. Trần Công Toại, NXB Đại học quốc gia TP. Hồ Chí Minh
4. Frank H. Netter, Interactive Atlas of Human Anatomy, CiBa Medical Education and Publications, 1995.
5. Marieb E. M. (1992), “Reproductive System”, Human Anatomy and Physiology, The Belljamin/Cummings Publishing Company, Inc
6. Campbell-Walsh Urology, 11th Edition. Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin và Craig A. Peters. Nhà xuất bản Elsevier 2016.
7. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 13th Edition

CHƯƠNG II.

HỆ SINH DỤC NAM

Bài 2.

NHIỄM SẮC THỂ Y

Âu Nhựt Luân

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

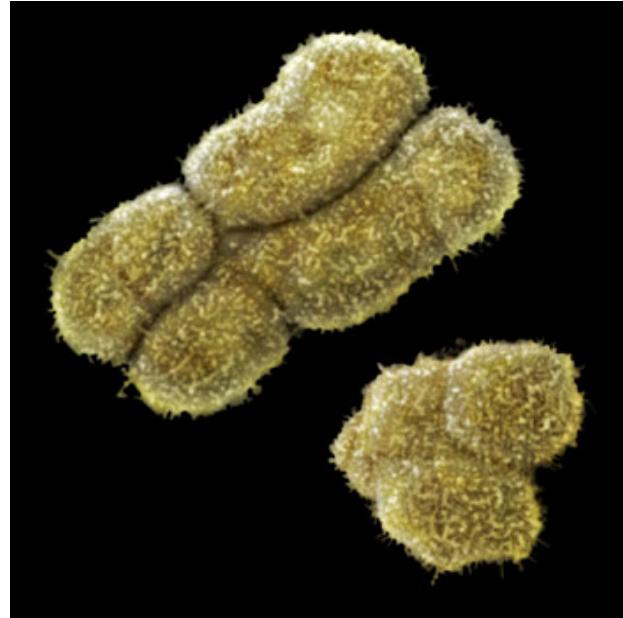
Mục tiêu bài giảng

- Trình bày được các đặc điểm cấu trúc của nhiễm sắc thể Y.
- Trình bày được các chức năng sinh lý của nhiễm sắc thể Y.

NHIỄM SẮC THỂ Y LÀ MỘT ALLOSOME

Bộ nhiễm sắc thể của người có 23 cặp nhiễm sắc thể, gồm 22 cặp nhiễm sắc thể thường (autosome) và 1 cặp nhiễm sắc thể giới tính (allosome).

Ở người nam, cặp nhiễm sắc thể giới tính được tạo từ hai nhiễm sắc thể không tương đồng: nhiễm sắc thể X và nhiễm sắc thể Y. Nhiễm sắc thể Y là nhiễm sắc thể nhỏ nhất của bộ nhiễm sắc thể người, với kích thước chỉ khoảng 60 Mb.



Hình II.2.1. Nhiễm sắc thể X (lớn, trái) và nhiễm sắc thể Y (nhỏ, phải) tạo ra cặp nhiễm sắc thể giới tính ở người nam 46,XY. Nhiễm sắc thể Y là một allosome với các vùng có tính năng giả autosome (PAR).

Nguồn: sciencenewsforstudents.org.

Nhiễm sắc thể Y có vùng giả autosome (PAR).

Trên allosome Y, người ta đã xác định được có sự tồn tại của 2 vùng giả autosome (pseudoautosomal) (PAR), nằm ở 2 đầu cùng của nhiễm sắc thể này. Các PAR này có kích thước rất nhỏ (PAR1 có kích thước 2600 kb và PAR2 có

kích thước 320 kb). Chức năng của các PAR là trao đổi vật chất di truyền với nhiễm sắc thể X đồng hành, trong tiến trình phân bào giảm nhiễm tạo tinh trùng. Như vậy, các gene thuộc PAR được di truyền theo kiểu của các gene thuộc nhiễm sắc thể thường.

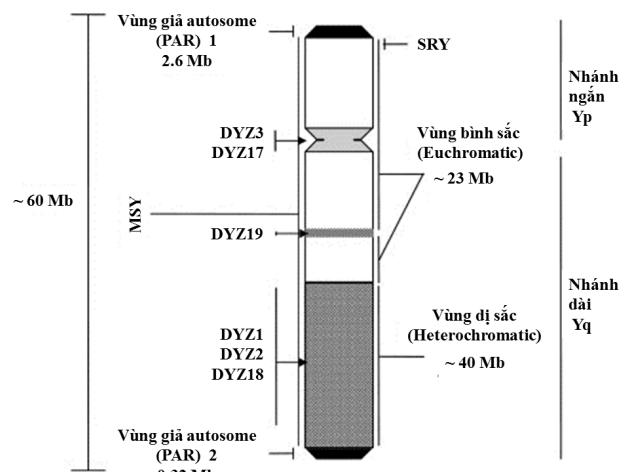
Vùng bình sắc (euchromatin) trên nhiễm sắc thể Y có tổng độ dài khoảng 23 Mb, trải từ khu vực cận trung thể của nhánh ngắn, cho đến khu vực cận trung thể của nhánh dài. Vùng này có chứa một số gene chức năng quan trọng.

Vùng dị sắc (heterochromatin) trên nhiễm sắc thể Y rất rộng, có tổng độ dài khoảng 40 Mb, tương ứng với Yq12, có tính đa hình và bất hoạt.

Nhiễm sắc thể Y chứa rất ít gene.

Nhiễm sắc thể Y chứa rất ít gene. Điều này cũng có giả thuyết cho rằng cả 2 nhiễm sắc thể X và Y đều có nguồn gốc xa xua là các nhiễm sắc thể thường, với các gene bị mất dần trong quá trình phát triển.

Trên nhiễm sắc thể X, vẫn còn lại các gene có chức năng của nhiễm sắc thể tiền thân. Ngược lại, trên nhiễm sắc thể Y, các gene tiền thân đã bị bất hoạt và thoái giáng trong một vùng có kích thước rộng lớn của nhiễm sắc thể Y.



Hình II.2.2. Cấu tạo của nhiễm sắc thể Y.

Nhận diện các vùng PAR có tương tác với nhiễm sắc thể X.
Vùng bình sắc chiếm $\frac{1}{3}$ dung lượng của nhiễm sắc thể Y, có chứa các gene quan trọng trong đó có gene SRY và các gene AZF.

Vùng dị sắc rất rộng, chiếm gần $\frac{2}{3}$ dung lượng của nhiễm sắc thể Y.

Nguồn: [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com)

GENE SRY

SRY là một gene chủ, mã hóa một protein ngắn mang cùng tên (SRY).

SRY có chức năng điều hòa sự biểu hiện gene của các gene khác.

Gene được đề cập nhiều nhất của nhiễm sắc thể Y là *vùng xác định giới tính trên nhiễm sắc thể Y* (Sex-determining Region on the Y chromosome) (SRY).

SRY là một gene có kích thước nhỏ, nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể Y, giáp giới với vùng PAR1. SRY chỉ có một exon, mã hóa một protein ngắn (204 amino acids), được gọi là protein SRY.

SRY được xếp vào nhóm các HMG-box (high mobility group), có nhiệm vụ kiểm soát chuyển mã DNA của các gene khác. Như vậy SRY là gene chủ, thông qua SRY, có nhiệm vụ điều hòa biểu hiện gene của các gene khác.

Bằng cơ chế kiểm soát phức tạp, SRY khởi động và kiểm soát dòng thác các tiến trình xác định và phát triển tinh hoàn từ tuyến sinh dục sơ khai chưa định hướng.

Qua SRY, SRY định hướng cho tuyến sinh dục là tinh hoàn.

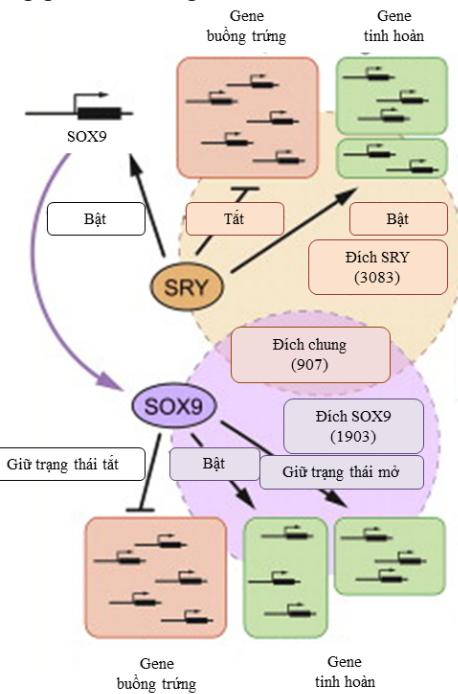
Một mặt, SRY **trực tiếp** tác động trên tiến trình bật các gene chi phối tinh hoàn và tiến trình tắt các gene chi phối buồng trứng.

Khi không có gene SRY, đồng nghĩa với không có protein SRY, các gene chi phối tinh hoàn không được bật, và các gene chi phối buồng trứng không bị tắt.

Mặt khác, SRY cũng **gián tiếp** tác động trên tiến trình bật các gene chi phối tinh hoàn và tiến trình tắt các gene chi phối buồng trứng, bằng cách **chi phối các gene SOX**.

Khi không có gene SRY, đồng nghĩa với không có protein SRY, SOX9 cũng không có biểu hiện gene. Do không có biểu hiện của SOX9, các gene chi phối tinh hoàn sẽ không được bật, hoặc sẽ không giữ được trạng thái mở. Cũng do

không có biểu hiện của SOX9 mà gene chi phối buồng trứng sẽ không giữ được trạng thái tắt.



Hình II.2.3. SRY gene là một gene chủ của tiến trình xác định giới tính tuyến sinh dục, tác động trực tiếp hay thông qua điều hòa hoạt động các gene SOX (trong đó có SOX9). Khi có SRY, SRY protein sẽ trực tiếp bật các gene tinh hoàn và đồng thời tắt các gene buồng trứng. Bên cạnh đó, SRY protein mở SOX9. Hoạt động của SOX9 protein là giữ cho các gene kiểm soát buồng trứng ở trạng thái tắt, đồng thời bật hay giữ cho các gene kiểm soát tinh hoàn ở trạng thái mở.

Nguồn: Khoa Y, Đại học UCSF

Như vậy, sự hiện diện của gene SRY sẽ định hướng cho tuyến sinh dục sơ khai phát triển thành tinh hoàn.

Ngược lại, sự vắng mặt của SRY sẽ làm cho tuyến sinh dục phát triển, **với các điều kiện xác định**, theo hướng buồng trứng.

SRY và SOX9 không phải là các yếu tố duy nhất can thiệp vào hình thành tuyến sinh dục. Tham gia vào tiến trình này còn có DAX1. DAX1 có tác dụng đối kháng với tác động chuyển mã của SOX9 trên các gene tùy thuộc.

WNT4 là một gene thuộc **nhiễm sắc thể 1**, biểu hiện bằng protein WNT4. WNT4 điều hòa gene **NR0B1** thuộc **nhiễm sắc thể X**. Biểu hiện của **NR0B1** chính là protein DAX1. Cần phải có **hai copies** của **NR0B1** để gene này có thể được biểu hiện qua **DAX1**.

¹ SOX gene (*SRY related HMG-box*). Như tên gọi, SOX là các gene chịu sự chi phối của protein SRY. SOX được phiên mã và dịch mã thành các

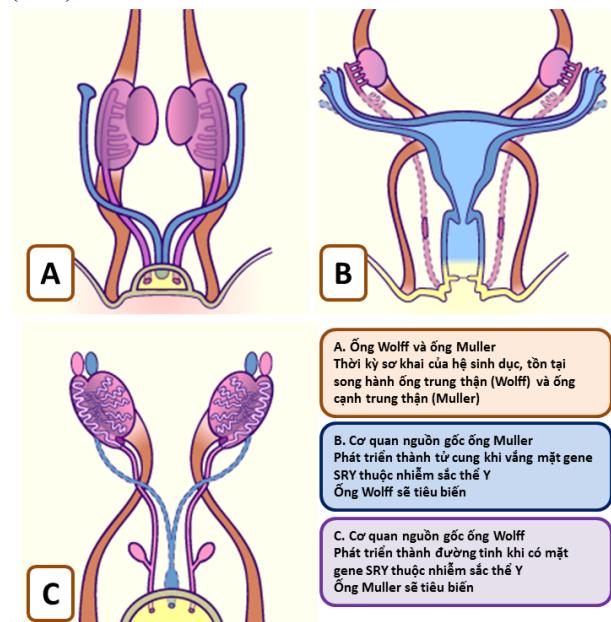
HMG-box trực tiếp điều hòa các tuyến sinh dục. Trong các SOX, thì SOX9 là gene được khảo sát nhiều nhất, thuộc nhiễm sắc thể 17.

Như vậy **buồng trứng** được hình thành khi thỏa hai điều kiện là **vắng mặt của SRY-SOX9** và đồng thời có sự **hiện diện của WNT4-DAX1**.

Tinh hoàn sơ khai ché tiết AMH. AMH là hormone định hình đường sinh dục phát triển theo hướng nam.

Tuyến sinh dục sẽ kiểm soát tiến trình biệt hóa đường sinh dục. Sự kiểm soát này được thực hiện thông qua Anti-Mullerian Hormone (AMH), là hormone chủ của tuyến sinh dục sơ khai.

Ở *phôi thai* nam, ngay từ thời điểm 8 tuần tuổi phôi, **AMH** đã được chế tiết từ các tế bào Sertoli của tinh hoàn. AMH gây ra hiện tượng thoái triển của hệ thống ống Müller, cho phép ống Wolff phát triển thành đường sinh dục nam dưới tác dụng của testosterone. Vì thế, AMH còn được gọi là chất ức chế Müller (Müllerian-inhibiting substance) (MIS).



Hình II.2.4. SRY can thiệp vào tiến trình biệt hóa đường sinh dục thông qua hoạt động của tinh hoàn sơ khai.

Tinh hoàn sơ khai được xác định bằng gene SRY, sẽ chế tiết AMH và testosterone. AMH sẽ tác động lên hệ thống ống Müller, làm thoái triển hệ thống này. Testosterone tác động trên hệ thống ống Wolff, làm hệ thống này phát triển thành đường tinh.

Khi **vắng mặt gene SRY**, tuyến sinh dục sẽ phát triển theo hướng “**mặc định**” là **buồng trứng**. **Buồng trứng** sơ khai không sản xuất AMH. **Vắng mặt AMH**, hệ thống Müller tiếp tục phát triển, tạo ra **đường sinh dục nữ**.

Nguồn: embryology.ch.

Khi **vắng mặt tinh hoàn**, tức không có AMH, đường sinh dục sẽ phát triển theo hướng nữ.

Ở *phôi thai* nữ, tại các thời điểm rất sớm, không có hoạt động chế tiết AMH. Vắng mặt của AMH cho phép duy trì sự tồn tại và phát triển của ống Müller trở thành phần trên của đường sinh dục nữ: vòi Fallope, tử cung và phần trên âm đạo.

LOCUS AZF

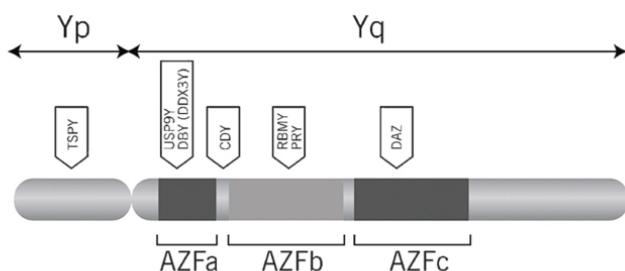
AZF là các loci nằm trên Yq11, có vai trò trong hoàn tất tiến trình sinh tinh.

Vùng *AZF* được xem như là một vùng chứa các gene tham gia vào tiến trình sinh tinh.

AZF gồm có 3 tiểu vùng *AZFa* (1-3 Mb), *AZFb* (1-3 Mb) và *AZFc* (500kb).

Các gene *AZF* tham gia vào các giai đoạn khác nhau của tiến trình sinh tinh, từ sản sinh giao tử đến biệt hóa và trưởng thành giao tử. Tuy nhiên, vai trò chính xác của các gene này trong tiến trình sinh tinh chưa được hiểu rõ.

Các đột biến vi mất đoạn mới phát sinh (*de novo microdeletions*) của vùng này sẽ ảnh hưởng đến chức năng sinh sản của người nam.



Hình II.2.5. Locus AZF.

Locus này là một vùng chứa rất nhiều gene tham gia vào tiến trình sinh tinh. Cho đến nay, trách vụ cụ thể của các gene này vẫn chưa được hiểu biết một cách thấu đáo.

Người ta biết rằng các đột biến *de novo* của các gene này ảnh hưởng đến sinh tinh và biệt hóa trưởng thành tinh trùng. Các đột biến này thường rất nhỏ, được gọi là các vi mất đoạn (*microdeletion*).

Nguồn: slideshare.net

CÁC GENE KHÁC CỦA NHIỄM SẮC THỂ Y

Nhiễm sắc thể Y có tương tác với nhiễm sắc thể X.

Khảo sát người nữ với hội chứng Turner 45,X0 cung cấp nhiều thông tin hữu ích về “vai trò ngoài giới tính” của nhiễm sắc thể Y.

Người nữ với hội chứng Turner (45,X0) thể hiện ra ngoài là kiểu hình nữ, với bất thường tăng trưởng, vô sinh, bất thường giải phẫu học và khiếm khuyết nhận thức chọn lọc.

Cấu tạo của nhiễm sắc thể X ở người nữ bình thường (46,XX), ở người nam (46,XY) bình thường và ở người nữ

Turner (45,X0) là hoàn toàn giống nhau. Vậy người nam 46,XY và người nữ 45,X0 có gì khác biệt? Vì sao cả người nam 46,XY lẫn người nữ 45,X0 cùng là các cá thể không có nhiễm sắc thể X thứ nhì, nhưng lại có các biểu hiện khác biệt? Vì sao người nữ 46,XX cũng như người nam 46,XY lại không có các biểu hiện bất thường thấy ở người nữ 45,X0?

Để giải thích, các gene tham gia vào tiến trình này phải thỏa cả 2 điều kiện: (1) chúng phải hiện diện trên cả 2 nhiễm sắc thể X và Y, và (2) chúng phải có tương tác lên nhau, như trong một cặp nhiễm sắc thể thường.

Các gene trên nhiễm sắc Y đóng vai trò là yếu tố kích hoạt các gene tương đồng thuộc nhiễm sắc thể X.

Ở người nữ bình thường 46,XX, các gene thuộc nhiễm sắc thể X thứ nhất được kích hoạt bởi các gene tương đồng với nó thuộc nhiễm sắc thể X thứ nhì. Tương tự, ở người nam bình thường, các gene thuộc nhiễm sắc thể X duy nhất được kích hoạt bởi các gene tương đồng tìm thấy trên nhiễm sắc thể Y. Các gene tương đồng thuộc nhiễm sắc thể Y tương tác và kích hoạt các gene tương đồng thuộc nhiễm sắc thể X.

Người nữ 45,X khác người nam 46,XY ở chỗ người nữ 45,X không có các gene kiểm soát và kích hoạt các gene chức năng trên nhiễm sắc thể X thứ nhất. Các gene này, hoặc nằm trên nhiễm sắc thể X thứ nhì, hoặc nằm trên nhiễm sắc thể Y. Các gene trên nhiễm sắc thể X không được kích hoạt, dẫn đến biểu hiện kiêu hùng của hội chứng Turner.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

- Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.
- The human Y chromosome: the biological role of a “functional wasteland”. Journal of Biomedicine and Biotechnology.

CHƯƠNG III.

**TẾ BÀO ĐƠN BỘI
LÀ NHỮNG TẾ BÀO DUY NHẤT
SẴN SÀNG ĐỂ THỰC HIỆN TIẾN TRÌNH SINH SẢN**

BÀI 1. GIAO TỬ Ở LOÀI NGƯỜI

SỰ SẢN SINH GIAO TỬ

Đỗ Thị Ngọc Mỹ¹, Âu Nhựt Luân²

¹Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, liên hệ e-mail: dtnmy2003@yahoo.com.

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

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

- Trình bày được quá trình sản sinh noãn bào.
- Trình bày được cấu trúc siêu hiển vi của noãn bào.
- Trình bày được quá trình sản sinh tinh trùng.
- Trình bày được cấu trúc siêu hiển vi của tinh trùng.

NOÃN BÀO

Quá trình sản sinh noãn bào bắt đầu ngay từ trong thời kỳ bào thai.

Trong thời kỳ sơ khai của buồng trứng, các noãn nguyên bào (oogonia) từ bên ngoài di chuyển đến buồng trứng và trú đóng ở đó. Lúc này, chúng vẫn chưa phải là các tế bào sinh dục (germ cells), mà còn giữ hoạt động như các tế bào sinh dưỡng (somatic cells).

Khi đã đến buồng trứng, noãn nguyên bào thực hiện phân bào nguyên nhiễm để tự gia tăng về số lượng. Đến khoảng tuần thứ 8 của thời kỳ phôi thai, số lượng các noãn nguyên bào đã đạt được đến 5×10^6 .

Đột nhiên, tiến trình phân chia nguyên nhiễm ở noãn nguyên bào bị ngưng lại. Các noãn nguyên bào từ bỏ vai trò của một tế bào sinh dưỡng, và trở thành các tế bào nguồn dòng sinh dục (germ line). Tất cả mọi noãn nguyên bào đồng thời đi vào phân bào I của phân chia giảm nhiễm. Tuy nhiên, tiến trình của tiền kỳ của phân bào I giảm nhiễm diễn ra rất chậm chạp, với hiện tượng methyl hóa các đảo CpG trên DNA ở chất nhiễm sắc.

Đến giữa thai kỳ, đến lượt phân bào giảm nhiễm cũng bị ngưng trệ một cách đột ngột và đồng loạt ở mọi noãn nguyên bào. Các noãn nguyên bào chỉ tiếp tục tiến trình phân chia giảm nhiễm trở lại khi người phụ nữ bắt đầu đi vào tuổi sinh sản.

Một lưu ý quan trọng là dù noãn bào được sử dụng để tạo giao tử ở bất cứ thời điểm nào thì tiến trình tạo giao tử vẫn đã bắt đầu từ thời kỳ phôi thai. Hệ quả là, nếu noãn bào rời khỏi buồng trứng khi người nữ đã lớn tuổi thì nguy cơ mà noãn bào “lớn tuổi” này có bắt thường rất cao.

Bất thường quan trọng nhất là sự “lão hóa” của ty thể, “nhà máy cung cấp năng lượng” cho phân bào giảm nhiễm. Bất thường về chức năng ty thể ảnh hưởng đến nguồn cung cấp năng lượng cho hoạt động phân bào giảm nhiễm, dẫn đến nguy cơ cao xảy ra bất thường trong phân ly nhiễm sắc thể, với hệ quả là nguy cơ cao xảy ra lệch bội ở bào thai.

Chỉ một số nhỏ noãn bào tham gia vào quá trình sinh giao tử cái.

Khi đứa bé gái ra đời, trên mỗi buồng trứng có chứa khoảng 1×10^6 noãn nguyên bào với tiến trình phân chia giảm nhiễm bị đình trệ.

Khi đến tuổi sinh sản, định kỳ một lần khoảng mỗi 30 ngày, ước chừng có vài trăm noãn nguyên bào nằm trong cấu trúc nang noãn nguyên thủy sẽ được chiêu mộ vào chu kỳ buồng trứng.

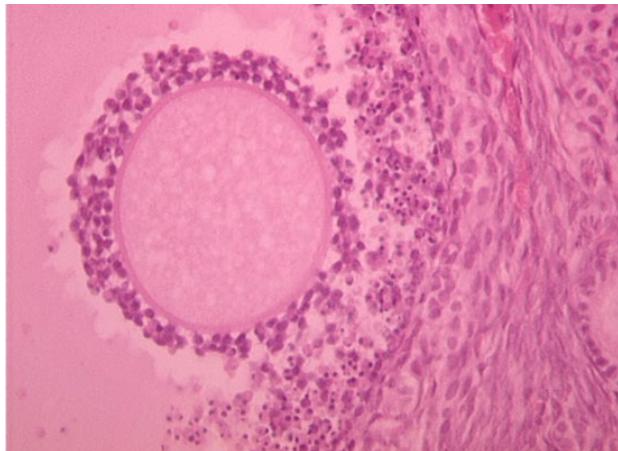
Tiếp đó, các noãn nguyên bào thuộc về các nang noãn được chiêu mộ sẽ tiếp tục tiến trình phân chia giảm nhiễm. Sự phát triển và trưởng thành của noãn bào có mối quan hệ mật thiết với sự phát triển của các tế bào tùy hành lân cận, nhất là các tế bào hạt. Khi nang noãn sơ cấp, rồi thứ cấp bị thoái triển trong tiến trình chọn lọc noãn nang, sự phát triển của noãn bào bên trong cũng dừng lại.

Cuối cùng, trong mỗi chu kỳ buồng trứng, chỉ có một noãn bào duy nhất đạt đến trưởng thành cuối cùng để trở thành giao tử cái.

Sau đình LH, noãn bào nhanh chóng hoàn thành các thi còn lại của bào phân giảm nhiễm. Hiện tượng methyl hóa các đảo CpG của DNA cũng được thúc đẩy và đạt cực đại. **18 giờ sau đình LH**, noãn bào hoàn thành phân bào I giảm nhiễm, sau đó bước ngay vào phân bào II.

Ở thời điểm rời khỏi buồng trứng, noãn bào trưởng thành đang ở metaphase của phân bào II giảm nhiễm, cực cầu II vẫn chưa được tổng xuất.

Noãn bào rời khỏi buồng trứng được bọc bởi một số tế bào hạt tùy hành tạo thành một phức bộ được gọi là “đám mây noãn” (cumulus oophora).



Hình III.1.1. Cumulus Oophora.

Sau đỉnh LH, noãn bào, lúc này đang ở metaphase II, và một số tế bào hạt tùy hành sẵn sàng rời khỏi buồng trứng.

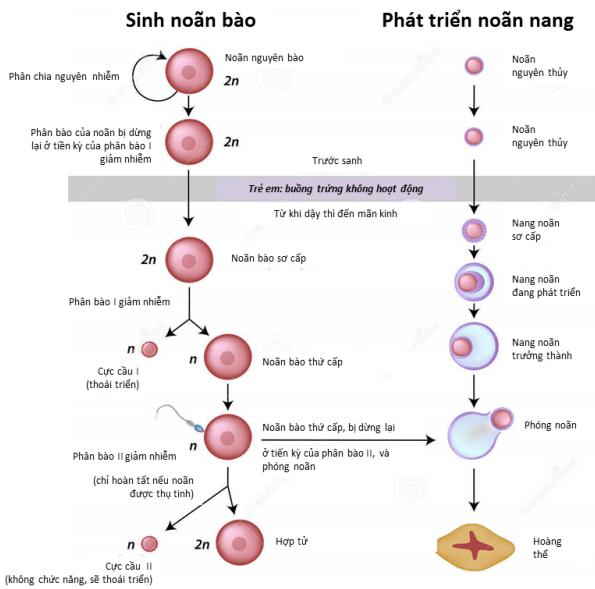
Nguồn: meded.ucsd.edu

Phần lớn các noãn bào sẽ chết theo chương trình.

Trong suốt cuộc đời hoạt động sinh sản, người phụ nữ chỉ sử dụng chưa đến 1/10 số noãn bào dự trữ để tạo giao tử.

Tuyệt đại đa số noãn bào có trên buồng trứng sẽ đi vào cái chết chương trình (apoptosis). Chết chương trình là nguồn tiêu hao quan trọng nhất của dự trữ noãn bào tại buồng trứng, và hoàn toàn độc lập với hiện tượng chiêu mộ, chọn lọc và phóng noãn.

Không có bất cứ can thiệp nào có thể làm thay đổi tiến độ chết chương trình được hoạch định sẵn cho noãn bào.



Hình III.1.2. Tiến trình sản sinh noãn bào.

Tiến trình sản sinh noãn bào từ các noãn nguyên bào bắt đầu ngay từ thời kỳ bào thai.

Thoạt tiên là phân chia nguyên nhiễm để đạt đến một số lượng noãn nguyên bào nhất định. Cũng trong thời kỳ bào thai, toàn bộ tiến trình này bị ngưng lại, và được tiếp nối ngay bằng tiền kỳ của phân bào I giảm nhiễm. Đến lượt phân bào I giảm nhiễm cũng bị ngưng lại cho đến khi nang noãn được chiêu mộ sau này.

Khi được chiêu mộ, noãn bào tiếp tục trở lại phân bào I giảm nhiễm, cho đến khi nang thứ cấp trở thành nang de Graaf và estradiol của nang này kích hoạt đỉnh LH.

Sau đỉnh LH tiền phóng noãn, noãn bào tiến hành nhanh chóng các phần còn lại của phân bào I và II giảm nhiễm. Tuy nhiên, khi rời khỏi buồng trứng, noãn bào vẫn chưa hoàn thành phân bào II giảm nhiễm, mà vẫn còn ở metaphase của phân bào II.

Chỉ khi nào noãn bào được xâm nhập bởi tinh trùng thì nó mới hoàn tất phân bào II giảm nhiễm, tổng xuất cực cầu II và chính thức trở thành giao tử cái đơn bội.

Nguồn: thumbs.dreamstime.com.

Cumulus oophora đóng vai trò bảo vệ cho noãn bào và giúp tế bào được bắt bởi các tua của ống dẫn trứng.

Bên ngoài cùng của phức bộ chứa noãn bào rời khỏi buồng trứng là các tế bào hạt. Những tế bào này được tách khỏi tế bào hạt khác của nang noãn de Graaf sau đỉnh LH.

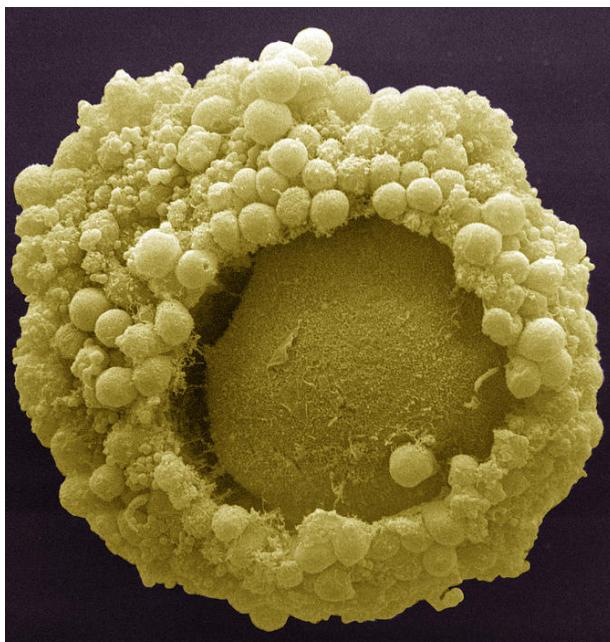
Các tế bào của cumulus oophora bảo vệ cho noãn bào ở bên trong, trước khi noãn bào được voi trứng bắt giữ và tiếp xúc với tinh trùng, đồng thời chế tiết các glycoprotein,

làm cho cumulus trở thành một khối nhầy rất dính, được bắt giữ một cách dễ dàng bởi tua của ống dẫn trứng.

Zona pellucida mang protein đặc trưng để nhận diện loài.

Vùng trong suốt (zona pellucida) (ZP) nằm ngay dưới các tế bào hạt và bao bọc quanh noãn bào. ZP được cấu tạo từ nhiều loại protein, trong đó có ZP3 là protein đặc trưng cho noãn của từng loài.

ZP là một cấu trúc quan trọng của noãn bào. Tinh trùng của loài nhận diện được trứng của loài nhờ vào ZP3, vì thế không có hiện tượng thụ tinh khác loài. Nếu tinh trùng không nhận diện được ZP hay cho thụ tinh một noãn đã bị lột bỏ ZP, hiện tượng thụ tinh khác loài có thể xảy ra.



Hình III.1.3. Cấu trúc của cumulus oophora.

Bên ngoài cùng của đám mây noãn là các tế bào hạt. Chúng có nhiệm vụ bảo vệ cấu trúc bên trong và gây dính, giúp cumulus oophora có thể được bắt giữ dễ dàng bởi các tua ống dẫn trứng sau khi nó rời khỏi buồng trứng để đi vào khoảng trống rộng lớn của phúc mạc.

Bên dưới của các tế bào hạt là ZP.

Nguồn: images.fineartamerica.com.

Zona pellucida có vai trò ngăn cản thụ tinh đa tinh trùng.

Trước khi có tinh trùng xâm nhập, ZP có cấu trúc dạng lưới xốp, dễ dàng cho tinh trùng xâm nhập.

Ngay sau khi bị tinh trùng xâm nhập, noãn bào phóng thích hoạt chất làm thay đổi cấu trúc của ZP, làm ZP bị đông cứng lại, ngăn không cho có thêm tinh trùng khác xâm nhập. Đây là cơ chế ngăn chặn thụ tinh đa tinh trùng.

Nếu vì một lý do nào đó, cơ chế đóng ZP sau khi tinh trùng xâm nhập bị trục trặc, thì noãn bào sẽ bị xâm nhập bởi nhiều tinh trùng một lúc và tạo ra các hợp tử đa bội.

Zona pellucida có vai trò bảo vệ phôi và vai trò điều hòa dinh dưỡng cho phôi ở giai đoạn trước làm tổ.

Trong những ngày đầu sau thụ tinh, khi đang được vận chuyển trong lòng ống dẫn trứng để vào đến buồng tử cung, phôi ở giai đoạn tiền làm tổ được bảo vệ bởi ZP.

Mọi trao đổi chất với dịch ống dẫn trứng được thực hiện bằng thẩm thấu qua ZP.

Sau khi noãn bị tinh trùng xâm nhập, sẽ có hàng loạt phản ứng xảy ra trên màng bào tương noãn.

Ngay bên dưới ZP là một khoảng trống, gọi là **khoảng dưới ZP**. Khoảng này không chứa bất cứ một cấu trúc nào khác ngoài cực cầu.

Noãn bào nằm bên trong ZP. Màng bào tương noãn bào tiếp xúc với ZP thông qua khoảng trống dưới ZP. Trên màng bào tương của noãn bào, có chứa rất nhiều tiểu thể dưới màng (cortical granules) có chứa men lysosome.

Khi noãn bào bị tinh trùng xâm nhập, màng bào tương sẽ được kích hoạt về phương diện hóa học. Các tiểu thể dưới màng này sẽ vỡ ra, phóng thích các men vào khoảng dưới ZP và làm đông đặc ZP.

Noãn bào đang ở metaphase của phân bào thứ nhì trong phân bào giảm nhiễm.

Sau đỉnh LH, phân bào giảm nhiễm ở noãn bào được tăng tốc. Tuy nhiên, quá trình này lại bị tạm dừng thêm một lần nữa ở tiến kỳ (metaphase) của phân bào II giảm nhiễm.

Lúc này, hiện tượng methyl hóa các đảo CpG đã đạt đỉnh điểm. Tiến trình khử acetyl histone của DNA cũng hoàn tất. Noãn bào có bộ nhiễm sắc thể n kép, với các nhiễm sắc thể đang tập trung ở thoi vô sắc và sẵn sàng để phân ly về hai cực của thoi vô sắc để tổng xuất cực cầu II.

Tuy nhiên tiến trình chỉ có thể hoàn tất khi và chỉ khi noãn bào được xâm nhập bởi tinh trùng. Sự xâm nhập của tinh trùng là điều kiện cần để noãn bào có thể hoàn thành quá trình phân chia giảm nhiễm.

TINH TRÙNG

Quá trình sản sinh tinh trùng bắt đầu xảy ra ở tuổi dậy thì và tiếp diễn trong suốt cuộc đời người đàn ông.

Tiến trình sinh tinh chịu sự kiểm soát của các gene thuộc nhánh dài của nhiễm sắc thể Y. AZF (Yq11)

Trong thời kỳ sơ khai của tinh hoàn, các tinh nguyên bào (spermatogonia) di chuyển đến tinh hoàn và trú đóng ở đó. Tại đó, chúng nằm cạnh các tế bào Sertoli, trên màng đáy của các ống sinh tinh và ở trạng thái không hoạt động.

Đến tuổi dậy thì, các tinh nguyên bào sẽ bắt đầu hoạt động sản sinh giao tử. Kể từ thời điểm này, tinh hoàn duy trì hoạt động sản sinh giao tử trong suốt cuộc đời người nam. Do tiến trình tạo mới của tinh trùng là liên tục nên khi tinh trùng được thành hình và rời khỏi tinh hoàn thì nó luôn trẻ. Nguy cơ lây bội ở bào thai không có mối liên hệ với tuổi của người cha.

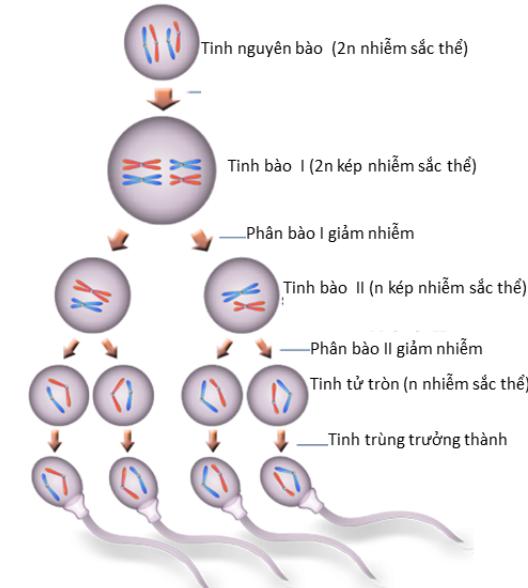
Phần lớn các tinh nguyên bào sẽ phân chia nguyên nhiễm.

Hoạt động phân bào nguyên nhiễm của tinh nguyên bào diễn ra mãnh liệt, một mặt để bảo tồn số lượng tế bào dòng tinh, mặt khác để cung cấp “tinh nguyên bào nguyên liệu” cho tiến trình phân bào giảm nhiễm. Hoạt động phân bào ở tinh nguyên bào đảm nhiệm cung cấp nhiều triệu tinh trùng mỗi ngày. Do quá trình phân bào của tinh nguyên bào xảy ra ở ạt nên tại tinh trùng dễ xảy ra các bất thường về cấu trúc hiển vi cũng như cấu trúc vật chất di truyền.

Chỉ một phần trong số các tinh nguyên bào sẽ đi vào phân bào giảm nhiễm để tạo tinh trùng.

Một phần các tinh nguyên bào sẽ đi vào phân bào giảm nhiễm tạo tinh trùng. Tiến trình này gồm hai giai đoạn là giai đoạn sinh tinh (spermatogenesis) tạo tế bào đơn bội từ tế bào lưỡng bội, và biệt hóa giao tử đơn bội (spermiogenesis).

Trong giai đoạn sinh tinh, các tinh nguyên bào sẽ lần lượt trải qua các giai đoạn tinh bào I (primary spermatocyte) với $2n$ kép nhiễm sắc thể, tinh bào II (secondary spermatocyte) với n kép nhiễm sắc thể, tinh tử (spermatid) với n nhiễm sắc thể.



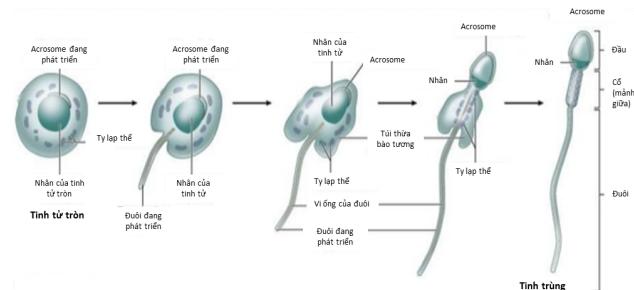
Hình III.1.4. Tiến trình sản sinh tinh trùng (spermatogenesis).

Đa số tinh nguyên bào chịu phân chia nguyên nhiễm để bảo tồn số lượng tế bào nguồn dòng sinh dục.

Một số tế bào khác chịu phân chia giảm nhiễm để trở thành tinh bào I (2n kép nhiễm sắc thể), tinh bào II (n kép) và tinh tử tròn (n).

Nguồn: mind42.com.

Tinh tử tròn (round spermatid) là kết quả của phân bào giảm nhiễm, chưa có năng lực thụ tinh cho noãn. Chúng sẽ chịu các thay đổi về hình thái để trở thành tinh trùng có đủ chức năng. Tiến trình này gọi là tiến trình biệt hóa tinh trùng. Cần lưu ý rằng, về mặt di truyền, tinh tử tròn, do có cấu trúc nhiễm sắc thể đơn bội, đã đủ khả năng để thụ tinh cho noãn nếu nó xâm nhập được vào noãn.



Hình III.1.5. Sự biệt hóa của tinh tử tròn.

Tinh tử tròn sẽ biệt hóa để trở thành tinh trùng. Đây là tiến trình biến đổi về hình thái. Biệt hóa hình thái nhằm đảm bảo tinh trùng có thể hoàn thành chức năng vận chuyển chất liệu di truyền.

Biệt hóa của tinh tử tròn gồm biến đổi bộ Golgi thành chỏp đầu, di chuyển ty lạp thể về phần cổ và tiêu biến các phần thừa của bào tương.

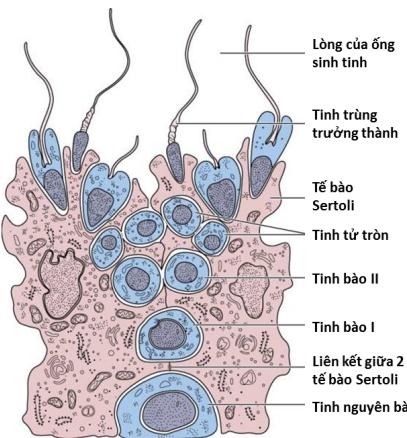
Nguồn: histonano.com

Tại các tế bào dòng tinh, hiện tượng khử acetyl xảy ra trên các tinh nguyên bào “dự trữ”.

Tiến trình methyl hóa ở tinh nguyên bào bắt đầu kể từ khi chúng đi vào phân chia giảm nhiễm.

Tế bào Sertoli là các tế bào có nhiệm vụ “điều dưỡng”.

Tế bào Sertoli là thành phần quan trọng của óng sinh tinh. Các tế bào này tạo ra một “khung nâng đỡ” có vai trò hỗ trợ cho sự phát triển của tế bào dòng tinh, giữ nhiệm vụ “thực bào” các phế phẩm phát sinh từ tế bào dòng tinh trong tiến trình biệt hóa từ tinh tử tròn thành tinh trùng trưởng thành, chép tiết AMH và một vài thành tố khác.



Hình III.1.6. Tế bào Sertoli.

Tế bào Sertoli được ví như một “điều dưỡng” chăm sóc các tế bào dòng tinh. Tế bào này tạo ra bộ khung nâng đỡ cho các tế bào dòng tinh trong các giai đoạn phân bào và biệt hóa đồng thời có chức năng thực bào, dọn dẹp các phế phẩm của tiến trình biệt hóa tinh trùng.

Nguồn: worldpress.com.

Mỗi chu kỳ sinh tinh dài khoảng 90 ngày. Tại mỗi thời điểm nhất định, chỉ một phần tinh hoàn tham gia sinh tinh.

Hiện tượng sinh tinh không xảy ra một cách đồng loạt trên tất cả mọi óng sinh tinh. Các óng sinh tinh có hoạt động lệch pha, đảm bảo cung cấp một cách liên tục tinh trùng trưởng thành.

Tại một thời điểm cho trước, tiến trình sinh tinh chỉ bắt đầu tại một số óng sinh tinh. Tại một số óng sinh tinh, tiến trình sinh tinh đang diễn ra. Tại các óng sinh tinh còn lại, tiến trình ở trạng thái tạm nghỉ cho đến khi đến lượt tham gia vào chu trình luân phiên.

Do hoạt động lệch pha, nên đặc điểm tế bào dòng tinh trong tinh dịch luôn biến đổi, tùy thuộc vào hoạt động của các óng sinh tinh.

Tinh trùng trưởng thành về hình thái được vận chuyển từ mào tinh đến túi tinh, và sẽ trưởng thành về chức năng.

Tinh trùng trưởng thành về hình thái nằm trong lòng óng sinh tinh, sẽ được vận chuyển đến hệ thống góp, rồi đến mào tinh và theo óng dẫn tinh (vas deferences) để đến dự trữ tại túi tinh.

Tại tinh hoàn và mào tinh, tinh trùng chỉ mới trưởng thành về hình thái nhưng chưa đạt được sự trưởng thành về chức năng.

Tinh trùng chỉ đạt được sự trưởng thành về chức năng trong quá trình được vận chuyển trong óng dẫn tinh.

Tinh trùng có cấu tạo thích nghi cao độ với chức năng duy nhất là vận chuyển chất liệu di truyền vào trong noãn.

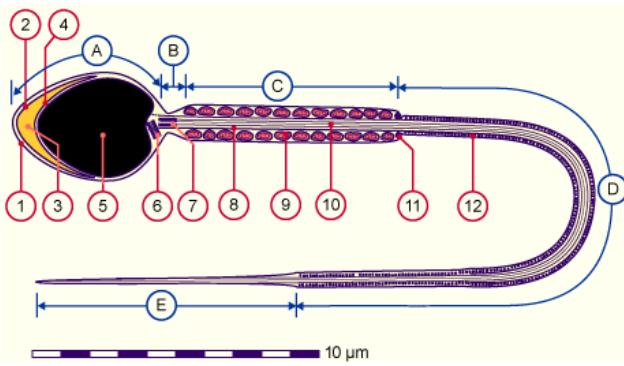
Tế bào tinh trùng hầu như không có bào tương. Vật chất di truyền được tập trung một cách đậm đặc ở nhân, chiếm gần như toàn thể phần đầu của tinh trùng.

Đầu tinh trùng có cấu tạo dạng khí động học thuôn dài, giúp tinh trùng di chuyển dễ dàng.

Đầu tinh trùng được trang bị một chóp (acrosome), bên trong chứa các men hyaluronidase. Màng bao chóp là một cấu trúc không bền vững, sẽ bị phá hủy từng phần trong quá trình di chuyển và va chạm của tinh trùng với cấu trúc dạng lưới (matrix) của chất nhầy cổ tử cung hay bởi các hoạt chất trong đường sinh dục nữ. Sự phá vỡ này sẽ phóng thích hyaluronidase để giúp tinh trùng phá vỡ và xuyên thấu qua các màng bao noãn.

Cổ tinh trùng là một vùng được tạo bởi các ty thể (mitochondria) chứa đầy năng lượng, được nạp sẵn trước đó trong quá trình sinh tinh. Tại vùng cổ tinh trùng còn có trung thể (centrosome), đóng vai trò quan trọng trong việc khôi phục lại bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội sau thụ tinh.

Đuôi tinh trùng được tạo bởi các bó sợi trực (axoneme), co rút được để tạo ra các chuyển động dạng sóng, giúp tinh trùng di chuyển được trong môi trường chất lỏng.



Hình III.1.7. Sơ đồ cấu tạo của tinh trùng.

Đầu tinh trùng (A) có hình dạng khí động học, bọc bởi một màng bao mỏng (1). Đầu tinh trùng chứa đậm đặc chất liệu di truyền (5) và không có bào tương (4).

Acrosome (2) có cấu trúc không bền vững, chứa đầy hyaluronidase (3) giúp tinh trùng phá vỡ và xuyên hàng rào bao noãn.

Cổ tinh trùng (C) được nối với đầu bằng mảnh giữa (7), chứa trung thể (6). Phần còn lại được trang bị bởi rất nhiều ty thể (9), chứa ATP phục vụ nhu cầu năng lượng của tinh trùng mà nó sẽ cần đến trong quá trình di chuyển và xuyên thấu.

Đuôi tinh trùng (D) là bó sợi trực (8), bọc bởi màng bao (12) tạo chuyển động dạng sóng, giúp tinh trùng di chuyển.

Nguồn: embryology.ch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.
2. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.

CHƯƠNG III.

**TẾ BÀO ĐƠN BỘI
LÀ NHỮNG TẾ BÀO DUY NHẤT
SẴN SÀNG ĐỂ THỰC HIỆN TIẾN TRÌNH SINH SẢN**

NGUYÊN PHÂN VÀ GIÁM PHÂN

Trần Thị Thanh Loan

Bộ môn Mô học-Phôi thai học, liên hệ e-mail: nntd2001@gmail.com.

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Kể được ba giai đoạn hình thành giao tử
2. Mô tả chi tiết sự hình thành giao tử ở người nữ qua các giai đoạn
3. Mô tả chi tiết quá trình hình thành tinh trùng qua các giai đoạn

SỰ TẠO GIAO TỬ

Nguồn gốc của các giao tử

Là những tế bào sinh dục nguyên thủy (hay tế bào mầm).

Ở người, các tế bào này được tìm thấy ở nội bì thành túi noãn hoàng vào tuần thứ 4 và sau đó trong khoảng tuần thứ 4 - 6 các tế bào mầm vừa tăng sinh vừa di chuyển đến nơi sẽ trở thành mầm tuyền sinh dục nằm ở trung bì trung gian đoạn tương ứng với đốt sống ngực 10. Trong mầm tuyền sinh dục, các tế bào sinh dục nguyên thủy sẽ biệt hóa để tạo ra những tế bào đầu dòng của dòng tế bào sinh dục nam (hay dòng tinh), hoặc của dòng tế bào sinh dục nữ (hay dòng noãn).

Tiến trình tạo giao tử

Tiến trình tạo giao tử đặc và giao tử cái diễn ra rất khác nhau theo thời gian:

Tiến trình tạo tinh trùng

Ở dòng tinh, các tinh nguyên bào được tạo thành do sự biệt hóa của các tế bào sinh dục nguyên thủy và vẫn nằm im trong ống sinh tinh ở giai đoạn phôi cho đến khi dậy thì. Đến tuổi dậy thì, các tế bào này tăng sinh theo kiểu giàn phân để tạo ra 2 tinh nguyên bào con, trong đó 1 tinh nguyên bào làm nguồn dự trữ và 1 tinh nguyên bào sẽ biệt hóa tiếp thành tinh bào I.

Quá trình tạo tinh trùng được diễn ra một cách liên tục từ lúc dậy thì cho đến khi chết.

- Mỗi tinh bào I trải qua một quá trình giảm phân gồm 2 lần phân chia: lần phân chia thứ 1 sẽ tạo ra tinh bào II có n NST kép và ngay sau đó, mỗi tinh bào II sẽ lại thực hiện lần phân chia thứ 2 để tạo ra 2 tinh trùng có bộ nhiễm sắc thể là n.

- Các tiền tinh trùng sau đó được biệt hóa thành tinh trùng. Như vậy mỗi tinh trùng có số NST là 23 và tinh trùng có hai loại : loại mang NST giới tính X và loại mang NST giới tính Y.

- Tinh trùng người có chiều dài khoảng 60 - 65 micromét gồm 3 phần: đầu, cỗ và đuôi. Đầu tinh trùng to có chứa nhân; ở 2/3 trước, nhân được bao bọc bởi 1 túi gọi là **túi cực đầu** (hay **thể cực đầu**) có chứa các enzymes (còn gọi là acrosin) có dạng trypsin như hyaluronidase, protease, ... Đây là những enzymes có vai trò quan trọng trong việc giúp tinh trùng chui được vào bào tương của noãn. Phần cỗ có kích thước ngắn. Còn phần đuôi gồm 3 đoạn: đoạn giữa có nhiều ty thể, đoạn chính và đoạn cuối có chứa nhiều cấu trúc siêu ống nhòe đó mà tinh trùng có khả năng tự chuyển động.

Tinh trùng được chứa trong tinh tương do **ống mào tinh**, **túi tinh**, **tuyền tiền liệt** chế tiết ra. Tinh tương có chứa một số chất có chức năng ức chế sự hoạt hóa tinh trùng như glycerophosphocholin.

Tiến trình tạo noãn

- Ở dòng noãn, tất cả tế bào sinh dục nguyên thủy ban đầu đều biệt hóa thành noãn nguyên bào nằm ở trong buồng trứng của thai. Khoảng tháng thứ 4, các noãn nguyên bào có bộ NST là 2n (được bao bọc xung quanh bởi các tế bào biểu mô về sau được biệt hóa thành các tế bào nang) tiếp tục phân chia nhiều lần theo kiểu giàn phân.
- Đến khoảng tháng thứ 7 thì hầu như toàn bộ noãn nguyên bào đã biệt hóa thành noãn bào I. Như vậy, kể từ thời điểm này các tế bào nguồn của sự tạo noãn không còn nữa. Noãn bào I tiếp tục quá trình giảm phân để tạo ra noãn bào II. Tuy nhiên tiến trình giảm

phân này tự dừng lại ở cuối kỳ đầu của lần gián phân 1. I.

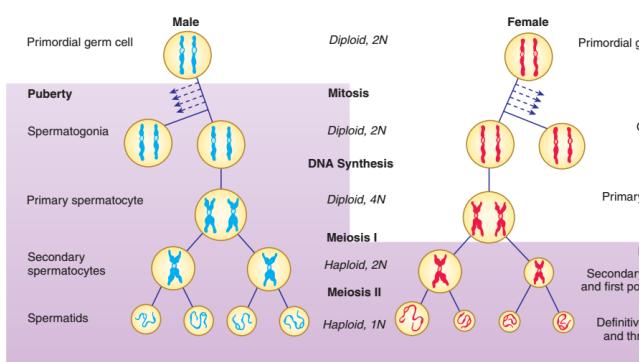
- Lúc sinh ra, bé gái có số lượng noãn bào I thay đổi từ 700.000 đến 2.000.000. Phần lớn trong số này sẽ bị thoái hóa dần cho đến lúc dậy thì buồng trứng chỉ còn lại khoảng 40.000 noãn bào I. Tuy vậy trong số noãn bào I còn lại, chỉ có khoảng 500 noãn bào I sẽ tiếp tục phát triển thành noãn trưởng thành. Tất cả noãn bào I đều ở cuối kỳ đầu của lần phân chia thứ 1.
- Từ lúc dậy thì cho đến mãn kinh, hàng tháng một số noãn bào I (primary follicle) trong buồng trứng tiếp tục lần phân chia thứ 1 của quá trình giảm phân đã bị ngưng ở cuối kỳ đầu. Kết quả là tạo ra hai tế bào con có kích thước khác nhau với bộ NST là n kép. Chỉ có 1 tế bào có kích thước lớn do có dày đủ chất dinh dưỡng trở thành noãn bào II còn tế bào nhỏ còn lại được gọi là **thể cực cầu 1**.

Trong buồng trứng, các nang trứng nguyên thủy chứa các noãn bào I tiến triển thành nang trứng nguyên phát rồi sau đó là nang trứng thứ phát.

Đến giai đoạn nang trứng chín, noãn bào được chứa bên trong nang trứng chín là noãn bào II.

Hàng tháng, khoảng giữa 2 chu kỳ kinh có 1 hoặc đôi khi 2-3 nang trứng chín (mature follicle) lồi lên bề mặt buồng trứng rồi vỡ ra để phóng thích noãn bào II (ovulation) ra khỏi nang trứng và buồng trứng. Noãn bào II lúc này vẫn còn được bao bọc ngay bên ngoài màng noãn bào bởi lớp glycoprotein gọi là **màng trong suốt** (zona pellucida), và bên ngoài màng trong suốt là nhiều lớp **tế bào nang** (follicular cells).

Sau khi trứng rụng hay phóng noãn, noãn bào II đã bắt đầu lần phân chia thứ 2 để tạo ra hai noãn bào có bộ NST là n. Tuy nhiên cũng chỉ có một tế bào có kích thước lớn mới thật sự là noãn chín, là tế bào noãn có khả năng thụ tinh. Còn một tế bào nhỏ còn lại gọi là **cực cầu 2**



Hình III.2.1. Sự phát triển của các tế bào mầm trong phân bào ở nam và nữ.

Sự hoàn thiện về tinh trùng và trứng trước khi thụ tinh

Noãn và tinh trùng trước khi thụ tinh

- **Đặc điểm của noãn:** Sự thụ tinh thường xảy ra ở 1/3 ngoài của vòi tử cung do sau khi được phóng thích ra khỏi nang trứng, noãn được các tua vòi "tóm" lấy để đưa vào vòi tử cung dưới tác động của:
 - Luồng dịch lỏng và mỏng di chuyển từ buồng trứng vào buồng tử cung.
 - Sự lay chuyển của lông chuyên biểu mô lợp mặt trong vòi tử cung (hay vòi trứng).
 - Sự co bóp của lớp cơ trơn thành vòi trứng. Nếu noãn không gặp tinh trùng, sự thụ tinh sẽ không xảy ra, noãn bị thoái hóa và bị thực bào phá hủy.
- **Đặc điểm của tinh trùng:** Đối với tinh trùng, bình thường khi vào âm đạo có số lượng khoảng 200 - 300 triệu con/3ml. Trong đó số tinh trùng bị chết, dị dạng, không chuyển động hoặc chuyển động không đúng hướng, v.v.. chiếm khoảng 20%; có khoảng 30% bị chết do môi trường của âm đạo có pH acid, bị kháng thể kháng tinh trùng kết tủa ở âm đạo và tử cung; 50% còn lại có một số bị lọt vào các tuyến tử cung, các ngách, khe trong buồng tử cung, một nửa số còn lại chia theo hai hướng của hai buồng trứng. Người ta thấy rằng phần lớn tinh trùng di chuyển sang phía có xảy ra phóng noãn, điều này được giả thuyết là do cơ chế hóa hướng động (+). Nhờ có đuôi, tinh trùng tiếp tục di chuyển từ buồng tử cung vào vòi tử cung và hướng ra 1/3 ngoài. Khi đến được phần bóng của vòi trứng, số lượng tinh trùng còn lại khoảng 200-1.000 con. Số tinh trùng còn lại chỉ có thể gắn kết, xâm nhập vào noãn khi được "tạo khả năng". Tạo khả năng là quá trình: (1) làm mất đi lớp glycoprotein bao phủ bên ngoài đầu tinh trùng, đặc biệt là lớp glycerophosphocholin có tác dụng ức chế sự hoạt hóa tinh trùng; (2) làm cho màng tế bào ở đầu tinh trùng mỏng đi do một số phân tử protein gắn trên màng bị loại bỏ; và (3) làm cho màng tế bào ở đầu tinh trùng tăng tính thấm đối với ion Ca++. Quá trình tạo khả năng cho tinh trùng nhờ vào các chất nhầy do các tuyến ở buồng tử cung và vòi trứng chế tiết. Chỉ có những tinh trùng đã được tạo khả năng mới có thể vượt qua được nhiều lớp tế bào nang và màng trong suốt bao quanh noãn.

Quá trình thụ tinh

Gồm có 4 giai đoạn

Giai đoạn phản ứng thể cực đầu: Sự tiếp xúc của tinh trùng đã được tạo khả năng với các tế bào nang gây ra sự phóng thích một lượng hyaluronidase, là enzym có tác dụng phân hủy các thể liên kết giữa các tế bào nang, mở đường cho tinh trùng tiếp tục xâm nhập đến màng trong suốt.

Sau khi vượt qua lớp tế bào nang, tinh trùng gắn trên bề mặt màng trong suốt nhờ vào sự gắn kết giữa các phân tử glycoprotein ở màng tế bào đầu tinh trùng và màng trong suốt của noãn. Các phân tử glycoprotein ở màng trong suốt có chức năng như là **thụ thể tinh trùng** (sperm receptor) còn các phân tử glycoprotein ở màng tinh trùng có vai trò như là **protein gắn vào noãn** (egg binding protein). Sự gắn kết giữa thụ thể tinh trùng và protein gắn vào noãn có tính đặc hiệu cao và đặc trưng cho từng loài.

Qua nghiên cứu ở loài chuột, các thụ thể tinh trùng ở màng trong suốt là những phân tử glycoprotein gọi là ZP3. Phân tử ZP3 cùng với 2 loại glycoprotein khác gọi là ZP1 và ZP2 liên kết với nhau để tạo nên cấu hình thuận lợi cho sự gắn kết chuyên biệt giữa ZP3 và egg binding protein. Ở người mặc dù chưa được nghiên cứu đầy đủ nhưng cũng có những đặc điểm tương tự như chuột.

Sự gắn kết tinh trùng với màng trong suốt khởi động sự gia tăng tính thấm đối với ion Ca++ dẫn đến sự hòa nhập màng ngoài của thể cực đầu và màng bào tương của tinh trùng. Sau khi hòa nhập, màng bị vỡ ra và do đó phóng thích toàn bộ các enzyme (acrosin) chứa trong thể cực đầu (acrosome) làm tiêu hủy màng trong suốt. Nói mảng trong suốt bị acrosin phá hủy tạo thành một đường hầm nhỏ cho tinh trùng tiếp tục tiến đến màng tế bào của noãn nhờ vào sự chuyển động của đuôi.

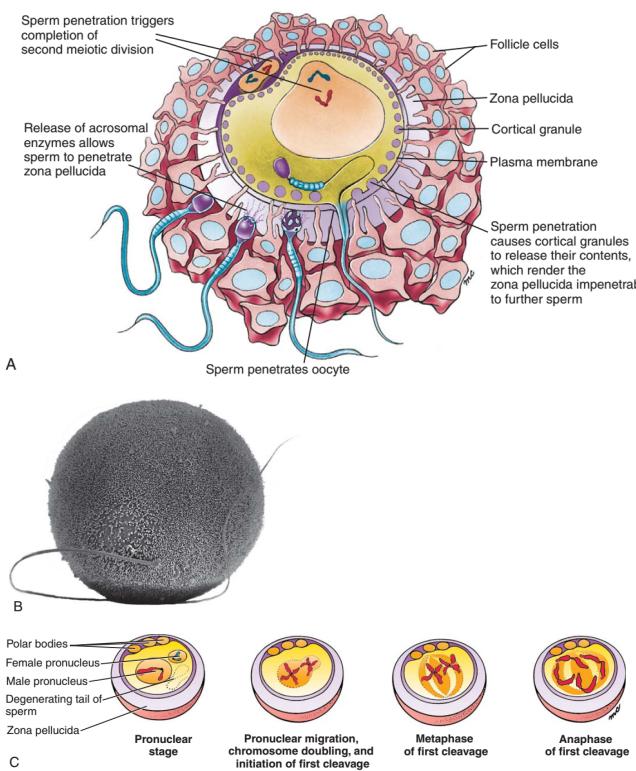
Giai đoạn phản ứng vỏ: Ngay mặt trong của màng tế bào (hay mặt bào tương) của noãn có rất nhiều hạt nhỏ gọi là **hạt vỏ**. Các hạt này chứa nhiều enzym thủy phân. Khi tinh trùng vừa xuyên qua mảng trong suốt và chạm vào màng tế bào noãn thì các hạt vỏ trương to lên, tăng tính thấm và phóng thích các enzym ra phía màng trong suốt làm cho mảng trong suốt trở nên tro, bền vững để các tinh trùng khác không thể xâm nhập được vào noãn, do đó ngăn chặn hiện tượng thụ tinh bỗng hay còn gọi là **thụ tinh da tinh trùng**. Sự tro của mảng trong suốt là do các liên kết của các phân tử ZP1, ZP2 và ZP3 bị enzym của hạt vỏ phá hủy. Điều này làm cho cấu hình của thụ thể tinh trùng (sperm receptor)

không còn thuận lợi cho sự gắn kết của egg binding protein của các tinh trùng khác.

Phản ứng vỏ là phản ứng của noãn khi tiếp xúc với tinh trùng.

Giai đoạn xâm nhập: Màng tế bào tinh trùng và màng tế bào noãn hòa vào nhau sau đó nơi hai màng hòa nhau bị tiêu biến, nhân và bào tương của tinh trùng lọt hoàn toàn vào bào tương của noãn, còn phần màng tế bào tinh trùng nằm lại ngoài noãn.

Giai đoạn chuyển động hòa nhập: Khi tinh trùng lọt vào bào tương của noãn, lúc này noãn bào II cũng vừa kết thúc lần phân chia thứ 2 của quá trình giảm phân để tạo ra một noãn chín và một thể cực cầu thứ 2. Nhân của noãn chín được gọi là **tiền nhân cái** còn nhân của tinh trùng gọi là **tiền nhân đực**. Tiền nhân đực tiến về tiền nhân cái và cả hai cùng bắt đầu tự nhân đôi DNA của chúng. Khi sự tự nhân đôi của DNA hoàn tất, màng của hai tiền nhân tiêu biến, **các nhiễm sắc thể đã nhân đôi** từ hai tiền nhân lắn trong bào tương và hòa vào nhau. Thoi phân bào xuất hiện, các NST sắp xếp trên thoi phân bào để bắt đầu cho lần phân bào đầu tiên của hợp tử đầu tiên.



Hình III.2.2. Sự thụ tinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- “PHỐI THAI HỌC” NXB Hồng Đức 2013, PGS.TS Phan Chiến Thắng và Trần Công Toại
- “Larsen’s Human Embryology”, 12th edition, Gary C. Schoenwolf et al

CHƯƠNG III.

**TẾ BÀO ĐƠN BỘI
LÀ NHỮNG TẾ BÀO DUY NHẤT
SẴN SÀNG ĐỂ THỰC HIỆN TIẾN TRÌNH SINH SẢN**

NHIỄM SẮC THỂ VÀ SỰ LỆCH LẠC VỀ DI TRUYỀN

Bùi Võ Minh Hoàng

Bộ môn Mô học-Phôi thai học, e-mail: bvmminhhoang@ump.edu.vn.

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

- Phân biệt sự khác nhau giữa hai hình thức phân bào: nguyên phân và giảm phân
- Liệt kê các dạng bất thường số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể
- Trình bày cơ chế gây lệch lạc bởi nhiễm sắc thể
- Trình bày cơ chế gây bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể: chuyên đoạn, đảo đoạn, nhiễm sắc thể vòng và nhiễm sắc thể đều.

Bộ gen đơn bội ở người có khoảng 3×10^9 cặp base (bp) DNA và đóng gói vào 23 nhiễm sắc thể. Phần lớn các tế bào trong cơ thể người là lưỡng bội (trừ các tế bào giao tử như tinh trùng và trứng), chứa 23 cặp nhiễm sắc thể. Vì 3000 bp DNA dài khoảng 1μm, nên tổng chiều dài của bộ gen lưỡng bội ở người sẽ vào khoảng 2 mét. Do nhân tế bào chỉ có đường kính khoảng 10 μm, nên các DNA phải được gấp và đóng gói theo các cấp độ tăng dần để có thể chứa trong các nhiễm sắc thể. Do vậy, các nhiễm sắc thể là những phương tiện di truyền vì chúng chứa gần như toàn bộ DNA tế bào.

Bộ nhiễm sắc thể người gồm có **46 nhiễm sắc thể**, trong đó có **22 cặp nhiễm sắc thể thường** và **1 cặp nhiễm sắc thể giới tính (XX ở nữ và XY ở nam)**.

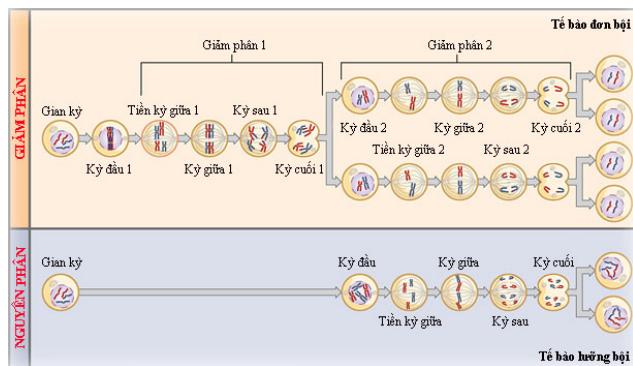
NHIỄM SẮC THỂ VÀ PHÂN CHIA TẾ BÀO

Tế bào phân chia và tăng sinh là thiết yếu cho sự tăng trưởng và phát triển của cơ thể. Những sự kiện chính trong chu kỳ tế bào là nhân bản và phân chia nhiễm sắc thể. Sự phân chia của tế bào nhằm đảm bảo phân chia tương đối đồng đều chất liệu di truyền cho những tế bào con. Hai hình thức phân chia trong tế bào là nguyên phân và giảm phân.

Nguyên phân là hình thức phân bào xảy ra ở các tế bào sinh dưỡng cũng như tế bào mầm. Quá trình **nguyên phân** chỉ chiếm khoảng 1 giờ trong chu kỳ tế bào 24 giờ, và được chia thành 5 giai đoạn chính: kỳ đầu, tiền kỳ giữa, kỳ giữa, kỳ sau và kỳ cuối. Ở kỳ giữa, nhiễm sắc thể co ngắn cực đại.

Giảm phân là hình thức phân bào đặc biệt ở các tế bào mầm, giúp tạo những giao tử đực hay giao tử cái chứa bộ đơn của 23 nhiễm sắc thể. Giảm phân giúp giải thích những quy luật chính của di truyền Mendel, gồm quy

luật giao tử thuần khiết, quy luật phân ly độc lập và tái tổ hợp tự do. Quá trình giảm phân bao gồm giảm phân 1 và giảm phân 2. Ở **giảm phân 1** hình thành nên 2 tế bào mang bộ nhiễm sắc thể đơn bội kép khác nhau về nguồn gốc (do sự phân ly độc lập) và có thể khác nhau về cấu trúc (khi có trao đổi chéo). **Giảm phân 2** cũng tương tự như nguyên phân, mỗi tế bào sẽ hình thành nên 2 tế bào con với bộ nhiễm sắc thể đơn bội ở trạng thái nhiễm sắc thể đơn. Kết thúc quá trình giảm phân, từ 1 tế bào mẹ ban đầu mang bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội tạo thành 4 tế bào con mang bộ nhiễm sắc thể đơn bội khác nhau về nguồn gốc và có thể khác nhau về cấu trúc.



Hình III.3.1. Sự khác nhau giữa nguyên phân và giảm phân.

Nguồn: <http://cnx.org/contents/1Q8z96mT@4/Meiosis>.

SỰ LỆCH LẠC VỀ DI TRUYỀN

Bất thường nhiễm sắc thể

Bất thường nhiễm sắc thể là nguyên nhân hàng đầu của bệnh lý di truyền, là nguyên nhân của 60 bệnh lý di truyền được xác định và thường gấp hơn so với toàn bộ các rối loạn đơn gen theo định luật Mendel cộng lại.

Những bất thường nhiễm sắc thể quan trọng chiếm khoảng 1/150 trường hợp trẻ sinh sống.

Khoảng 50% những trường hợp sẩy thai ở 3 tháng đầu thai kỳ có nguyên nhân do bất thường nhiễm sắc thể, phần lớn là bất thường về số lượng.

Vì vậy, bất thường nhiễm sắc thể có ảnh hưởng quan trọng do là nguyên nhân của sẩy thai, dị tật bẩm sinh, chậm phát triển trí tuệ, và bất thường trong biệt hóa giới tính.

Bất thường nhiễm sắc thể được chia thành bất thường về **số lượng** và bất thường về **cấu trúc**.

Bất thường số lượng nhiễm sắc thể

Bất thường số lượng nhiễm sắc thể là thay đổi số lượng của bộ 46 nhiễm sắc thể. Bất thường số lượng nhiễm sắc thể có thể được chia thành:

- **Đa bội**

- Do tăng chẵn hoặc lẻ cả bộ ($2n = 46$) nhiễm sắc thể, ví dụ như tam bội ($3n = 69$) hay tứ bội ($4n = 92$).
- Cơ chế thường nhất là do 1 trứng được thụ tinh với 2 tinh trùng; ngoài ra cũng có thể do bất thường trong quá trình nguyên phân ở tinh trùng hoặc trứng, dẫn đến hình thành trứng hay tinh trùng lưỡng bội ($2n = 46$).
- Thể tam bội và tứ bội có thể gặp ở trường hợp sẩy thai, riêng thể tam bội còn có thể gặp ở trẻ sau sinh, nhưng thường trẻ không sống được.

- **Lêch bội**

- Do tăng hay giảm một hoặc vài nhiễm sắc thể của bộ nhiễm sắc thể $2n = 46$.
- Hai dạng thường gặp là: **thể đơn** (monosomy) và **thể ba** (trisomy).

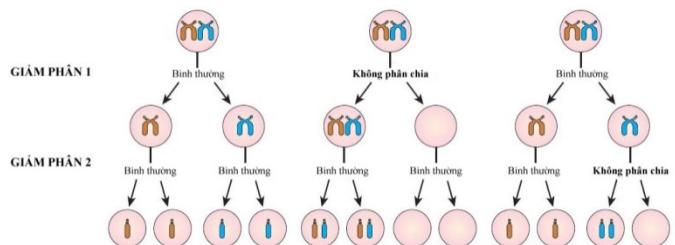
Thể đơn nhiễm sắc thể thường đa số gây chết ở thời kỳ phôi thai, chỉ có thể gặp thể đơn nhiễm sắc thể giới tính X ($45,X$) sau sinh. Thể ba nhiễm sắc thể sau sinh thường gặp nhất ở các nhiễm sắc thể 21, 18 và 13.

- Cơ chế thường nhất là do bất thường phân chia trong quá trình giảm phân, thường ở giảm phân 1, dẫn đến hình thành giao tử có 24 nhiễm sắc thể chứa vật chất di truyền từ cả bố và mẹ. Nếu bất thường phân chia ở giảm phân 2 sẽ dẫn đến hình thành giao tử có nhiễm sắc thể dư thừa vật chất di truyền từ bố hoặc từ mẹ. Ngoài ra, bất thường

phân chia còn có thể xảy ra ở quá trình nguyên phân sau khi đã hình thành hợp tử, dẫn đến hình thành nhiều dòng tế bào có số lượng nhiễm sắc thể khác nhau (hay còn gọi là thể khâm).

Minh họa cơ chế lêch bội qua trường hợp hội chứng Down

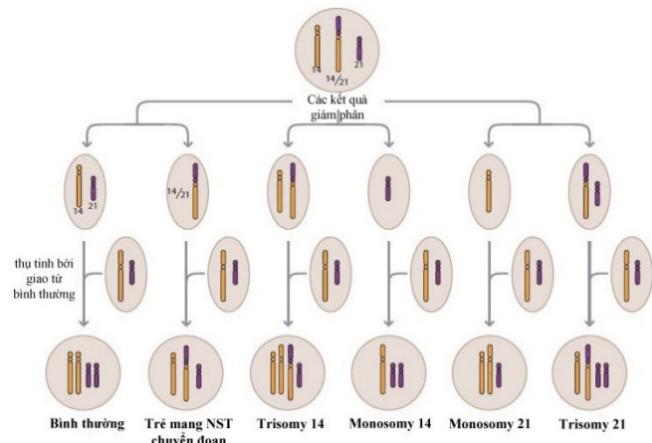
- Trẻ mắc hội chứng Down có 47 nhiễm sắc thể với 1 nhiễm sắc thể 21 dư ra.
- Nguy cơ mang thai trẻ mắc hội chứng Down tăng theo tuổi của mẹ.
- Khoảng 90% trường hợp do **bất thường giảm phân** ở người mẹ, đa số là ở giảm phân 1. Chỉ khoảng 10% trường hợp do bất thường giảm phân ở người bố, thường ở giảm phân 2.



Hình III.3.2. Những kết quả khác nhau của sự không phân chia ở giảm phân 1 (hình giữa) và giảm phân 2 (hình bên phải) so với sự phân chia bình thường (hình bên trái).

Nguồn: Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition.

- Khoảng 4% trường hợp trẻ mắc hội chứng Down có 46 nhiễm sắc thể với sự hiện diện của **chuyển đoạn Robertson** giữa nhiễm sắc thể 21 với một nhiễm sắc thể tâm đầu khác (nhiễm sắc thể 13, 14, 15 hay 22). Trong trường hợp này, hội chứng Down thể chuyển đoạn không cho thấy mối liên quan với tuổi của mẹ, nhưng cho thấy mối liên quan với nguy cơ gia đình, đặc biệt khi người mẹ là người mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể 21 và 1 nhiễm sắc thể tâm đầu khác



Hình III.3.3. Những kết quả giảm phân ở người mang chuyển đoạn Robertson giữa nhiễm sắc thể 14 và nhiễm sắc thể 21.

Nguồn: Human and Molecular Genetics, 4th edition.

- Thể chuyển đoạn giữa hai nhiễm sắc thể 21 cũng có thể gặp ở trẻ mắc hội chứng Down. Trong trường hợp này, bố hoặc mẹ sẽ là người mang thể chuyển đoạn 21/21, khi đó tất cả tinh trùng hoặc trứng sẽ chứa cả hai nhiễm sắc thể 21 hoặc không chứa nhiễm sắc thể 21 nào. Ở tình huống này, nguy cơ sinh trẻ mắc hội chứng Down rất cao.

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể do hậu quả của **đứt gãy nhiễm sắc thể**. Các đoạn đứt gãy sau đó được nối lại với nhau không đúng như cũ.

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể xảy ra ở 1/375 trẻ mới sinh.

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể cũng có thể hiện diện ở tất cả tế bào của cơ thể hay ở dạng khám.

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể được phân thành hai loại: cân bằng và không cân bằng.

- **Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể loại cân bằng**
 - Xảy ra khi không có đoạn nào của nhiễm sắc thể bị mất đi hay thêm vào.
 - Thường **không có thay đổi về kiểu hình** do chất liệu di truyền vẫn còn đầy đủ, mặc dù vị trí của các đoạn nhiễm sắc thể có thay đổi.
 - Người mang bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể loại cân bằng **có nguy cơ sinh con mang bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể loại không cân bằng**.

Chuyển đoạn

- Là hiện tượng có hai nhiễm sắc thể bị đứt đoạn và các đoạn đứt này đổi vị trí cho nhau. Có hai loại chuyển đoạn là chuyển đoạn tương hổ và chuyển đoạn hòa nhập tâm (hay chuyển đoạn Robertson).

- **Chuyển đoạn tương hổ** là hiện tượng trao đổi đoạn đứt giữa hai nhiễm sắc thể không tương đồng với nhau. Chuyển đoạn tương hổ thường gặp trên lâm sàng và được ghi nhận với tỉ lệ 1/600 trẻ mới sinh. Mối nguy cơ của chuyển đoạn này là nguy cơ tao giao tử bất thường và là một trong những nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp.

Chuyển đoạn hòa nhập tâm (Robertson) là hiện tượng trao đổi đoạn đứt giữa 2 nhiễm sắc thể **tương đồng** với nhau. Loại này chỉ xảy ra ở các **nhiễm sắc thể tâm đầu**.

- Trong chuyển đoạn này, hai nhiễm sắc thể tâm đầu bị đứt ở phần gần tâm, sau đó các phần nhánh dài nối với nhau hình thành một nhiễm sắc thể lớn, các phần nhánh ngắn nối với nhau hình thành một nhiễm sắc thể nhỏ và thường bị tiêu biến đi. Kết quả của chuyển đoạn này là bộ nhiễm sắc thể chỉ còn 45 nhiễm sắc thể và có nguy cơ hình thành giao tử bất thường dẫn đến sinh con bị dị tật như hội chứng Down, hội chứng Patau, hoặc là một trong những nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp.

Đảo đoạn

- Là hiện tượng một nhiễm sắc thể bị đứt ở hai vị trí, đoạn đứt quay đi 180° và nối lại như cũ dẫn đến hình thành một nhiễm sắc thể mới.
- Có hai loại đảo đoạn là đảo đoạn quanh tâm và đảo đoạn cạnh tâm.
- **Đảo đoạn quanh tâm** xảy ra khi đoạn đứt bao gồm cả phần tâm nhiễm sắc thể. Loại đảo đoạn này thường làm thay đổi tỷ lệ nhánh ngắn / nhánh dài của nhiễm sắc thể.
- **Đảo đoạn cạnh tâm** xảy ra khi đoạn đứt chỉ xảy ra trên nhánh ngắn hoặc trên nhánh dài. Loại này không làm thay đổi tỷ lệ nhánh ngắn / nhánh dài của nhiễm sắc thể.
- Người mang nhiễm sắc thể đảo đoạn có nguy cơ hình thành giao tử bất thường. Trường hợp người mang nhiễm sắc thể đảo đoạn quanh tâm sẽ có nguy cơ tao giao tử bất thường với thêm hay thiếu một phần của nhánh ngắn hay nhánh dài nhiễm sắc thể, hậu quả là sẽ có nguy cơ sinh con mang bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể loại không cân bằng.

Ngược lại, ở người mang nhiễm sắc thể đảo đoạn cạnh tâm, những nhiễm sắc thể không cân bằng sau tái tổ hợp trong phân bào thường là không có hoặc có hai tâm động. Các trường hợp này thường được đào thải tự nhiên. Do đó, người mang nhiễm sắc thể đảo đoạn cạnh tâm có

nguy cơ thấp sinh con mang bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể.

- **Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể loại không cân bằng**

- Xảy ra khi có thêm hay mất một đoạn của nhiễm sắc thể.
- Kiểu hình có thể bất thường do mất hay thêm nhiều gen trong một đoạn của nhiễm sắc thể

Mất đoạn

- Là hiện tượng nhiễm sắc thể bị đứt rời ra một hay nhiều đoạn. Đoạn bị đứt không có tâm sẽ mất đi, phần còn lại sẽ trở nên ngắn hơn bình thường.
- Biểu hiện lâm sàng của người mang mất đoạn thay đổi tùy vào kích thước của đoạn nhiễm sắc thể bị mất và chức năng của những gen trong đoạn bị mất đó.

Nhân đoạn

- Là hiện tượng một đoạn trên một nhánh của nhiễm sắc thể được nhân đôi. Đây là hậu quả của sự bất chéo không cân bằng giữa hai nhiễm sắc thể tương đồng.
- Nhân đoạn cũng có thể gây ra kiểu hình bất thường do tăng thêm số gen trong đoạn nhiễm sắc thể được nhân lên.

Nhiễm sắc thể vòng

- Là hiện tượng một nhiễm sắc thể bị đứt ở hai vị trí, và hai đầu của đoạn đứt nối lại với nhau hình thành cấu trúc vòng.
- Kiểu hình của người mang nhiễm sắc thể vòng thay đổi nhiều. Ngoài việc mất chất liệu di truyền lúc ban đầu khi hình thành nhiễm sắc thể vòng còn có thêm hay mất chất liệu di truyền thứ phát do đặc tính bất ổn định của nhiễm sắc thể vòng. Ở người mang nhiễm sắc thể vòng, sự trao đổi giữa hai nhiễm sắc tử đi theo cặp trong cùng một nhiễm sắc thể có thể gây ra bất thường nhiễm sắc thể thứ phát trong nguyên phân, ví dụ như vòng hai tâm, các vòng cài vào nhau, hay những dạng bất thường cấu trúc khác.

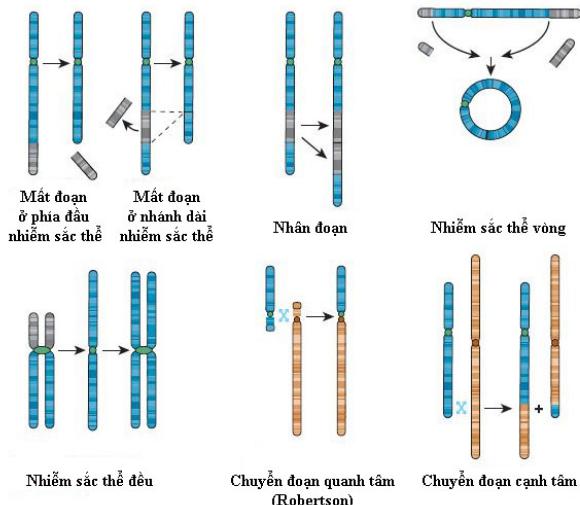
Nhiễm sắc thể đều

- Là hiện tượng một nhiễm sắc thể bị mất một nhánh, phần nhánh còn lại sẽ tự nhân bản một nửa mới đối xứng qua tâm.
- Người mang nhiễm sắc thể đều vẫn có số lượng bộ nhiễm sắc thể là 46, nhưng mang một phiên bản chất liệu di truyền của một nhánh và ba phiên bản chất liệu di truyền của nhánh còn lại.

- Nhiễm sắc thể đều thường gặp ở nhánh dài của nhiễm sắc thể X, được định danh i(X)(q10). Người mang i(Xq) có một phiên bản nhánh ngắn nhiễm sắc thể Xp, nhưng lại mang 3 phiên bản nhánh dài Xq.

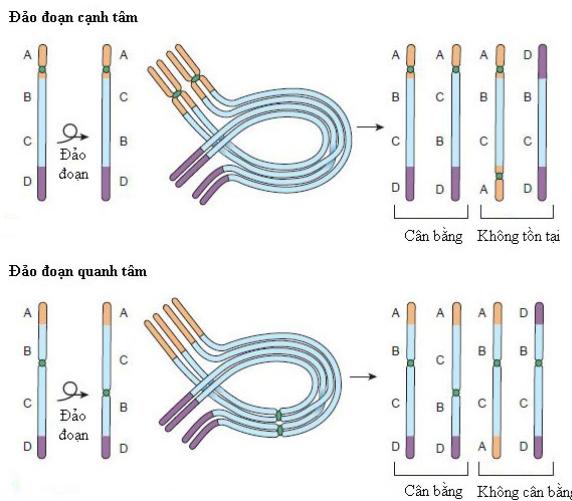
Nhiễm sắc thể hai tâm

- Là hiện tượng hai nhiễm sắc thể bị đứt đoạn, phần không tâm tiêu đi, hai phần có tâm nối lại với nhau.
- Loại bất thường cấu trúc này hiếm gặp.



Hình III.3.4. Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể.

Nguồn: Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition.



Hình III.3.5. Sơ hình thành giao tử trong đảo đoạn nhiễm sắc thể.

Nguồn: Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition

Đột biến gen

Đột biến gen (hay đoạn DNA) là những thay đổi về trình tự nucleotide của gen. Sự thay đổi đó có thể là thay thế, mất đi hay thêm vào một hay nhiều nucleotide của DNA.

Cơ chế gây đột biến gen

Đột biến gen xảy ra do một trong hai cơ chế sau:

- **Do quá trình nhân bản DNA bị lỗi**

Lỗi trong quá trình nhân bản DNA xảy ra do chèn thêm 1 base khác với base bổ sung để tạo cặp base ở một vị trí của chuỗi xoắn kép DNA, và lỗi này không được sửa bởi các enzyme sửa chữa DNA.

- **Do quá trình sửa chữa DNA bị lỗi**

Người ta ước tính rằng khoảng 10,000 đến 1 triệu nucleotide trong mỗi tế bào của người bị tổn thương do ảnh hưởng của những phản ứng hóa học tự nhiên như sự khử purin, sự khử methyl, hay sự khử amin, hoặc do tương tác với các hóa chất gây đột biến trong môi trường, hoặc do ánh sáng của tia cực tím hay tia xạ. Chỉ một vài tổn thương được sửa chữa, nhưng khi đó lỗi có thể xảy ra ở bộ máy sửa chữa và hậu quả là tạo thêm những đột biến do đưa vào những base bị lỗi. Phần nhiều tổn thương không được bộ máy sửa chữa nhận diện và sẽ được tổng hợp vào bộ gen của người qua quá trình nhân bản DNA. Khi các lỗi được tích đủ lớn sẽ tạo nên những đột biến gen.

Phân loại

- **Phân loại theo cấu trúc**

- Thay thế nucleotide

Là sự thay thế 1 nucleotide này bởi 1 nucleotide khác, hay còn gọi là đột biến điểm. Đây là loại đột biến thường gặp nhất.

■ Nếu thay thế 1 nucleotide ở vị trí thứ ba của một đơn vị mã do sự thoái hóa của mã di truyền, thì sẽ dẫn đến biến đổi 1 bộ ba này thành 1 bộ ba khác cùng mã hóa một amino acid. Loại đột biến này không làm thay đổi sản phẩm protein của gen, do đó còn được gọi là **đột biến đồng nghĩa hay đột biến im lặng**.

■ Nếu thay thế 1 nucleotide làm thay đổi mã di truyền của một bộ ba, dẫn đến sự thay thế không đồng nghĩa của một amino acid này bởi một amino acid khác, thì hậu quả gây ra tổng hợp một protein bị biến đổi. Đây là dạng **đột biến nhầm nghĩa** (missense mutation).

■ Nếu thay thế 1 nucleotide làm thay đổi đơn vị mã bình thường của một amino acid bằng một trong ba bộ ba kết thúc, thì hậu quả là kết thúc sớm quá trình tổng hợp protein. Đây là dạng **đột biến vô nghĩa** (nonsense mutation).

- Thêm, mất hay tái sắp xếp nucleotide

Khi một đột biến do thêm, mất hay tái sắp xếp nucleotide xảy ra trên một trình tự mã di truyền và số base liên quan không phải là bội số của 3, thì khung đọc (của trình tự RNA) sẽ được thay đổi với điểm bắt đầu từ điểm thêm, mất hay tái sắp xếp nucleotide đó. Đây là dạng **đột biến lệch khung đọc**.

- **Phân loại theo chức năng**

- Đột biến mất chức năng

Dạng đột biến này sẽ gây giảm chức năng hay mất hoàn toàn gen.

Đột biến mất chức năng di truyền theo phương thức di truyền lặn nhiễm sắc thể thường hay liên kết nhiễm sắc thể giới tính X.

- Đột biến thêm chức năng

Dạng đột biến này gây tăng mức độ biểu hiện gen hay phát triển chức năng mới của gen.

Đột biến thêm chức năng di truyền theo phương thức di truyền trội. Trong một số trường hợp đặc biệt, đột biến thêm chức năng xảy ra ở dạng đồng hợp tử thường liên quan đến kiểu hình nặng hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Emery's Elements of Medical Genetics 15th edition.
Các tác giả: Peter Turnpenny và Sian Ellard. Nhà xuất bản Elsevier 2017.
2. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Các tác giả: Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, và Huntington F. Willard. Nhà xuất bản Elsevier 2016.

CHƯƠNG III.

**TẾ BÀO ĐƠN BỘI
LÀ NHỮNG TẾ BÀO DUY NHẤT
SẴN SÀNG ĐỂ THỰC HIỆN TIẾN TRÌNH SINH SẢN**

SINH LÝ HIỆN TƯỢNG THỤ TINH

HỢP TỬ TRONG GIAI ĐOẠN TỪ SAU THỤ TINH ĐẾN TRƯỚC KHI LÀM TỔ

Đỗ Thị Ngọc Mỹ¹, Âu Nhựt Luân²

¹Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, liên hệ e-mail: dtnmy2003@yahoo.com

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

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Mô tả được các giai đoạn của quá trình thụ tinh ở loài người.
2. Trình bày được sự phát triển của hợp tử từ sau thụ tinh đến trước khi làm tổ.
3. Trình bày được cơ chế vận chuyển của trứng thụ tinh vào bên trong buồng tử cung.
4. Trình bày được các thay đổi xảy ra ở nội mạc tử cung trước khi trứng thụ tinh đến làm tổ.
5. Giải thích được cơ chế của một số ứng dụng phổ biến hay một số hiện tượng thường gặp liên quan đến hiện tượng thụ tinh.

TÙ ÂM ĐẠO ĐẾN VÒI FALLOPE

Tinh trùng được tồn trữ ở dạng bất hoạt trong túi tinh.

Sau khi rời khỏi óng sinh tinh, tinh trùng được đưa đến mào tinh hoàn, rồi được vận chuyển đến túi tinh. Trong hành trình này, tinh trùng được “ngâm” vào dịch mào tinh, và hoàn thành tiến trình trưởng thành về chức năng.

Dịch mào tinh có pH kiềm, chứa các chất ức chế hoạt động của tinh trùng, có nhiệm vụ giữ tinh trùng ở trạng thái bất hoạt cho đến khi phóng tinh.

Tinh dịch là hỗn hợp của tinh trùng và tinh tương.

Các kích thích tinh dục dẫn đến sự cương của dương vật.

Các cơ vòng ở phía trước và sau niệu đạo tiền liệt tuyến co thắt, đóng chật niệu đạo và tạo nên một buồng kín. Tiền liệt tuyến đón dịch vào buồng này, đồng thời túi tinh co bóp để hòa dịch túi tinh có chứa tinh trùng vào buồng kín. Buồng kín trở thành một buồng áp suất.

Khi đạt cực khoái, cơ vòng trước đột ngột mở ra, trong khi cơ vòng sau của niệu đạo tiền liệt tuyến vẫn đóng kín. Niệu đạo co thắt, phóng tinh vào cùng đòn sau của âm đạo.

Tinh dịch lúc này là hỗn hợp gồm tinh trùng, dịch mào tinh có tính kiềm và dịch tiền liệt tuyến có tính acid. Về mặt lý tính, tinh dịch là chất dịch đặc, mùi tanh nồng, có tính kiềm nhẹ.

Tổng tinh trùng được phóng ra trong mỗi lần xuất tinh rất thay đổi, khoảng 40×10^6 tinh trùng.

Tinh trùng chỉ hoạt động trở lại sau khi tinh dịch bị ly giải.

Khi tiếp xúc với không khí hoặc với môi trường âm đạo, tinh dịch sẽ ly giải. Sau khi ly giải, tinh trùng được giải phóng khỏi chất ức chế, và chúng trở lại dạng hoạt động.

Quá trình đi lên ngược dòng trong kênh cổ tử cung có chức năng chọn lọc, hoạt hóa và tích trữ tinh trùng.

Tại cùng đòn sau của âm đạo, tinh dịch đã ly giải tiếp xúc trực tiếp với chất nhầy cổ tử cung. Ở giai đoạn tiền phóng noãn, chất nhầy rất nhiều, trong, loãng và dai.

Khi tiếp xúc với chất nhầy thuận lợi, các tinh trùng sẽ bắt đầu hành trình hướng về đường sinh dục trên. Chỉ có các tinh trùng hoạt động mới có thể bơi ngược lên trên. Phần lớn tinh trùng sẽ ở lại trong âm đạo. Hiện tượng này giúp chọn lọc tinh trùng hoạt động nhất.

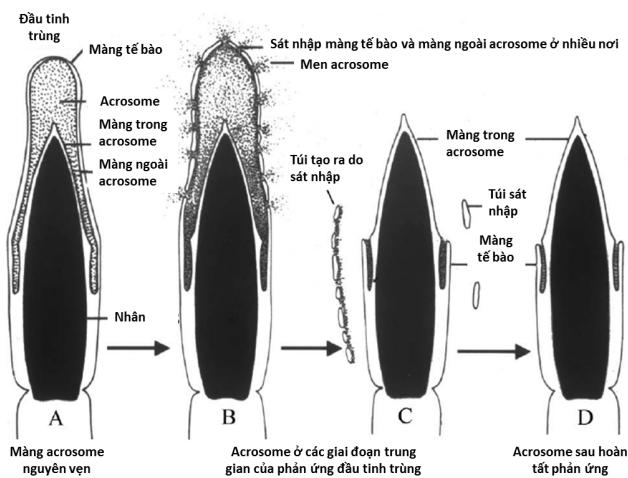
Tại thời điểm này, do tinh trùng vẫn còn được bọc bởi các chất ngăn cản khả năng thụ tinh, nên chúng vẫn chưa có khả năng thụ tinh cho noãn.

Trong quá trình bơi lên, tinh trùng va chạm với vào các cấu trúc mạng lưới (matrix) của chất nhầy cổ tử cung, đồng thời cũng tiếp xúc với các hoạt chất trong đường sinh dục nữ. Các sự kiện này làm tinh trùng được khả năng hóa (capacitation), gây xuất hiện những lỗ nhỏ trên chóp đầu tinh trùng, là một cấu trúc vốn không bền vững. Chỉ có các tinh trùng đã được khả năng hóa mới

có khả năng xuyên thấu và phá vỡ các màng bao noãn để xâm nhập noãn bào.

Do tinh trùng di chuyển không định hướng, trong khi tuyến cổ tử cung lại có rất nhiều ngóc ngách nên nhiều tinh trùng sẽ bị lạc vào các tuyến cùt, sau đó lại quay ra. Hiện tượng đi lạc và tồn trữ trong các tuyến đầm bảo duy trì một dòng tinh trùng đi lên liên tục, trong nhiều ngày, chỉ sau một lần giao hợp duy nhất. Lượng tinh trùng có mặt và tồn trữ ở cổ tử cung xấp xỉ 1×10^6 .

Sau khi vượt qua chất nhầy cổ tử cung, tinh trùng đã được chọn lọc và khả năng hóa. Có khoảng 1×10^4 tinh trùng vào đến buồng tử cung.



Hình III.4.1. Khả năng hóa đầu tinh trùng.

Tinh trùng được bọc bởi các chất ngăn khả năng thụ tinh.

Trong quá trình di chuyển, tinh trùng va chạm với cấu trúc lưới của chất nhầy cổ tử cung và các hoạt chất khác, dẫn đến dỡ bỏ các chất ức chế và hình thành các điểm yếu trên chỏp, giúp phóng thích hyaluronidase.

Nguồn: researchgate.net

Khoảng vài trăm tinh trùng đã được hoạt hóa và tăng động đến được đoạn xa của vòi Fallope.

Sau khi vào đến buồng tử cung, các tinh trùng sẽ tiếp tục hành trình đến óng dẫn trứng.

Khi tiếp tục di chuyển, chúng sẽ có những cử động lắc lư sang hai bên với biên độ lắc lư của đầu lớn dần. Các tinh trùng ở trong tình trạng tăng động khi đến được đoạn xa của óng dẫn trứng.

Có khoảng 10^2 tinh trùng có mặt tại mỗi óng dẫn trứng. Tuy nhiên, chỉ có vài chục tinh trùng có mặt chung quanh noãn bào khi noãn bào được bắt vào lòng óng dẫn trứng.

XUYÊN QUA CÁC MÀNG BAO NOÃN

Tinh trùng dùng hoạt động của roi đuôi và hyaluronidase của acrosome để làm tan rã khỏi tế bào hạt quanh noãn.

Những tinh trùng đầu tiên tiếp xúc với cumulus oophora sẽ dùng men hyaluronidase của acrosome, cử động lắc lư và sức đẩy của roi đuôi để công phá và làm tan rã các tế bào hạt của cumulus oophora. Sau khi làm tan rã khỏi tế bào hạt, tinh trùng không còn năng lượng và cũng không còn men acrosome để xuyên thấu. Các tinh trùng “đi tiên phong” sẽ dùng bước ở giai đoạn này.

Các tinh trùng kết dính với ZP nhờ vào ZP3, và xuyên qua ZP nhờ hoạt động roi đuôi và hyaluronidase của acrosome.

Noãn “bị bóc trần” khỏi các tế bào hạt sau đợt công phá đầu tiên của tinh trùng. Liền ngay sau đó, noãn đón tiếp một đợt tấn công mới của tinh trùng.

Các tinh trùng mới đến giờ đây đối diện với một ZP tràn trui. Tinh trùng sẽ nhận diện protein ZP3 đặc trưng cho loài, kết dính với protein này và bắt đầu xuyên qua ZP.

Tinh trùng sẽ xuyên qua ZP xôp theo phương tiếp tuyến, bằng cách dùng men của acrosome, cử động lắc lư và sức đẩy của roi đuôi. Có nhiều tinh trùng gắn trên ZP, cùng chạy đua để được là tinh trùng sớm nhất vượt qua ZP.

Sau khi vượt qua ZP, tinh trùng được noãn bào đón tiếp bằng cơ chế thực bào.

Cuối cùng thì cũng có một tinh trùng đầu tiên vượt qua được ZP. Tinh trùng này không còn gì khác ngoài phần đầu, không chóp, không roi đuôi.

Dù không còn phương tiện gì khác, phần còn lại của tinh trùng vẫn xâm nhập được vào bào tương noãn, do noãn sẽ tiếp nhận nó bằng cơ chế thực bào. Noãn bào dùng các chân già để nuốt nó vào bào tương.

HỆ TƯỢNG THU TINH CHÍNH DANH

Sự xâm nhập tinh trùng vào bào tương noãn gây ra một dòng thác phản ứng của noãn bào, hoàn thành phân bào II giảm nhiễm.

Sự hiện diện của đầu tinh trùng bên trong bào tương noãn kích hoạt ngay sau đó các phản ứng mãnh liệt ở noãn bào.

Một dòng thác điện-ion lan truyền khắp bề mặt màng bào tương noãn, và kích hoạt noãn bào. Noãn bào nhanh chóng hoàn thành giai đoạn cuối cùng của phân bào II giảm nhiễm, tổng xuất cực cầu II, và thành lập tiền nhân cái (pronuclei) (PN) đơn bội.

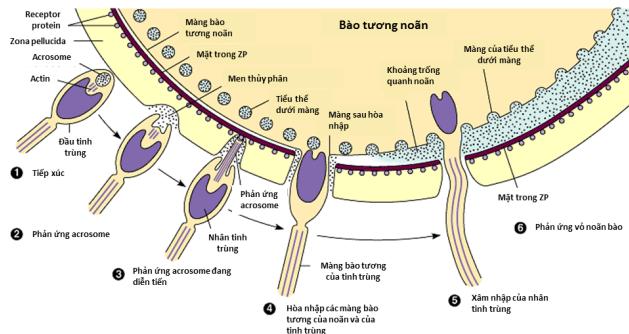
Cùng lúc đó, trong bào tương noãn, đầu tinh trùng nở lớn, giảm đậm độ (decondensation) chuẩn bị để thành lập tiền nhân đực đơn bội.

Cơ chế đóng ZP đảm bảo cho trứng chỉ bị xâm nhập bởi một tinh trùng duy nhất.

Trên bề mặt tế bào, dòng thác điện-ion làm vỡ các tiểu thể dưới màng và phóng thích các chất bên trong vào khoang trống dưới ZP.

Dưới ảnh hưởng của các chất phóng thích từ các tiểu thể dưới màng vào khoang dưới ZP, ZP sẽ bị đông đặc, trở thành bát khả xâm phạm với các tinh trùng mới đến, cầm tù những tinh trùng đang xâm nhập dang dở.

Cơ chế đóng ZP đảm bảo cho trứng chỉ bị xâm nhập bởi một tinh trùng duy nhất, tránh hiện tượng thụ tinh đa tinh trùng, nhờ đó tránh tạo nên các hợp tử đa bội.



Hình III.4.2. Gắn với Zona Pellucida và xuyên qua Zona Pellucida

Tinh trùng nhận diện được ZP của loài nhờ vào ZP3.

Sau khi gắn vào ZP, tinh trùng đã được khả năng hóa và đã được hoạt hóa để xuyên qua ZP bằng hyaluronidase và cử động của roi đuôi.

Khi vào đến khoang dưới ZP, tinh trùng hầu như chỉ còn có phần đầu không chớp.

Noãn bào tiếp nhận đầu tinh trùng bằng cơ chế thực bào.

Nguồn: vcharkarn.com

18 giờ sau thụ tinh, noãn đã thụ tinh ở giai đoạn hai tiền nhân (2PN).

2 tiền nhân và cực cầu II là dấu hiệu của thụ tinh.

Giờ thứ 18 sau thụ tinh, trên noãn bào ta quan sát được sự hiện diện của 2 tiền nhân đực và cái, với tiền nhân đực có kích thước hơi nhỉnh hơn một chút¹.

Quan sát khoang dưới ZP, ta ghi nhận có 2 cực cầu, sản phẩm của 2 lần phân bào giảm nhiễm của noãn. Hiện

diện của 2 tiền nhân và 2 cực cầu xác nhận rằng noãn đã được thụ tinh.

Nếu thấy có hơn 2 tiền nhân thì, trong phần lớn các trường hợp, đó là kết quả của thụ tinh đa tinh trùng. Hiện tượng này cũng có thể là hậu quả tổng xuất bất thường cực cầu II trong vài trường hợp hiếm hoi.

Ngay sau đó, xảy ra sự kết hợp hai tiền nhân, kết quả là hình thành hợp tử.

Vài giờ sau khi được thành lập, hai tiền nhân tiến gần lại với nhau, hòa màng và hợp nhân. Các tiền nhân biến mất.

Nhân tế bào mới thành lập chứa bộ nhiễm sắc thể lưỡng bộ vừa được khôi phục từ hai tiền nhân đơn bội. Hiện tượng thụ tinh đã hoàn tất. Tế bào mới được gọi là hợp tử.



Hình III.4.3. 18 giờ sau thụ tinh, noãn bào đang ở giai đoạn 2 tiền nhân.

2 tiền nhân được thành lập khoảng 18 giờ sau khi được tinh trùng xâm nhập vào bào tương noãn. Noãn bào hoàn thành tổng xuất cực cầu II.

Trên hình, có thể quan sát thấy 2 tiền nhân đang tiến lại gần nhau, chuẩn bị cho hợp nhân.

Trong khoang dưới ZP, tìm thấy được cả 2 cực cầu I và II. Hiện diện của 2 tiền nhân và 2 cực cầu là các tiêu chuẩn để xác nhận có hiện tượng thụ tinh đã xảy ra.

Nguồn: hlwe.com

Hợp tử bước ngay vào phân chia nguyên nhiễm.

Ngay sau khi hình thành, hợp tử bước ngay vào lần phân chia nguyên nhiễm đầu tiên.

¹ Do DNA bắt đầu nhân bản sớm hơn tại tiền nhân đực, xem phần biến đổi thường di truyền tại noãn bào đã thụ tinh.

Khi hợp tử đi vào lần phân chia đầu tiên, các gene sẽ được kích hoạt. Sự kích hoạt các gene tùy thuộc vào tiến trình khử methyl của các đảo CpG của DNA.

Về mặt thượng di truyền, ở giai đoạn này sẽ có hiện tượng khử methyl của các đảo CpG trên DNA.

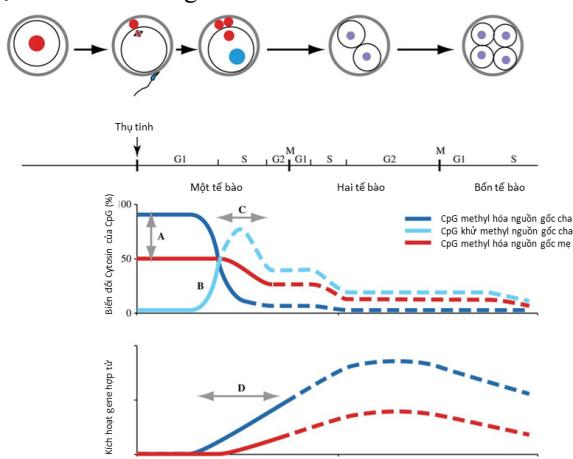
Khử methyl các đảo CpG xảy ra với mức độ khác nhau ở DNA nguồn gốc từ cha và DNA nguồn gốc từ mẹ.

Hiện tượng khử methyl của các đảo CpG trên DNA là một hiện tượng quan trọng cho mở các gene, chuẩn bị cho lần phân bào đầu tiên của tế bào sẽ được gọi là hợp tử.

Hiện tượng khử methyl không xảy ra như nhau trên các đảo CpG của DNA nguồn gốc từ cha và các đảo CpG của DNA nguồn gốc từ mẹ. Các đảo CpG của DNA nguồn gốc từ cha được khử methyl sớm và với tốc độ nhanh hơn. Các đảo CpG có nguồn gốc từ mẹ được khử methyl muộn hơn và với tốc độ chậm hơn.

Về phương diện thượng di truyền, do hệ quả của tiến trình khử methyl không đồng đều tại các đảo CpG của DNA có nguồn gốc từ cha và có nguồn gốc từ mẹ, nên các gene của hợp tử cũng được kích hoạt không đều.

Nếu tiến trình khử methyl tại phôi xảy ra một cách bất thường, thì việc mở các gene của phôi cũng sẽ xảy ra một cách bất thường.



Hình III.4.4. Khử methyl tại các tiền nhân và kích hoạt gene ở hợp tử

Ghi nhận sự khác nhau về mức độ và tốc độ khử methyl ở 2 tiền nhân.

Nguồn: *Takashi Kohda. The Royal Society Publishing. 2012*

CUỘC LŨ HÀNH TRONG VÒI FALLOPE CỦA PHÔI GIAI ĐOẠN PHÂN CHIA

Dưới tác động của estrogen, hợp tử được vận chuyển đến tử cung nhờ nhu động của cơ vòi Fallope và nhung mao.

Hiện tượng thụ tinh xảy ra ở đoạn bóng vòi Fallope. Lúc này, dưới tác dụng của estrogen, vòi Fallope co thắt và đẩy hợp tử đi dần về phía trong.

Cùng tham gia vào việc vận chuyển hợp tử còn có các nhung mao của niêm mạc vòi Fallope và luồng dịch đi từ ổ bụng về phía buồng tử cung.

Tiến trình vận chuyển hợp tử được duy trì cho đến khi co thắt của vòi Fallope bị úc chế bởi sự hiện diện của một độ đủ cao progesterone.

Như vậy, để vận chuyển hợp tử đúng nhịp độ, cần phải có tác động hài hòa và đồng bộ của cả hai steroid sinh dục, sự toàn vẹn của hệ thống nhung mao niêm mạc và sự toàn vẹn của lớp cơ trơn vòi Fallope.

Hai lần phân bào đầu tiên của phôi ở giai đoạn phân chia tạo ra các tế bào giống hệt nhau về mặt chức năng.



Hình III.4.5. Phôi ngày 2.

Phôi là kết quả của 2 lần phân bào đầu tiên.

Các tế bào giống hệt nhau về cấu trúc và chức năng.

Nguồn: dallasfertility.com

2 ngày sau thụ tinh, phôi đã hoàn tất 2 lần phân bào đầu tiên. Lúc này, phôi được gọi là phôi ở giai đoạn phân chia (cleavage stage).

Các tế bào ở ngày 2 giống hệt nhau về hình thái và chức năng, hoàn toàn có thể thay cho nhau.

Ngày thứ 3 sau thụ tinh, tại các tế bào của phôi đang phân chia, xảy ra các khác biệt về kích hoạt gen quan trọng.

Lần phân chia thứ 3 là một mốc rất quan trọng của phát triển phôi. Các tế bào không còn hoàn toàn độc lập.

Ở ngày 3, các tế bào không còn phân chia theo phương kinh tuyến và vĩ tuyến nữa, mà theo đường chéo.

Kèm theo đó, tại các tế bào, tiến trình khử methyl các đảo CpG và acetyl hóa histone của DNA quyết định chiều hướng điều hòa gene. Tiến trình này xảy ra không như nhau ở các tế bào khác nhau, làm cho các gen được điều hòa lên (up-regulated) hay điều hòa xuống (down-regulated) khác nhau, gây phân hóa về chức năng và khả năng phát triển của phôi.

Nhiều phôi ở giai đoạn phân chia bị dừng lại ở thời kỳ này do tiến trình điều hòa gen không thích hợp. Nếu vượt qua được ngày thứ ba, phôi có nhiều khả năng phát triển đến các giai đoạn kế tiếp.

Cho đến ngày thứ ba, do vẫn nằm trong ZP nên phôi đang phân chia không tăng về kích thước.

Trong thời gian được vận chuyển trong vòi Fallope, phôi được bảo vệ và dinh dưỡng thông qua ZP.

Trong sáu ngày đầu sau thụ tinh, khi đang được vận chuyển trong lòng vòi Fallope để vào đến buồng tử cung, phôi ở giai đoạn phân chia được bảo vệ bởi ZP.

Mọi trao đổi chất với dịch vòi Fallope được thực hiện bằng thẩm thấu qua ZP. Môi trường nghèo oxy của vòi Fallope có vai trò quyết định trong phát triển của phôi.

Phôi đang phân chia đến cửa ngõ tử cung khi đang ở giai đoạn phôi dâu.

Ngày thứ tư sau thụ tinh, phôi đã đạt đến tình trạng phôi dâu (morula), tạo bởi các phôi bào ken dày, chặt (phôi compacting).

Khi phôi dâu đến đoạn kẽ của vòi Fallope, nồng độ progesterone vẫn còn chưa đủ cao, do đó đoạn kẽ vẫn co thắt, cửa vào tử cung vẫn còn đóng chặt. Phôi dâu dừng lại và chờ đến khi cửa vào tử cung mở ra dưới tác dụng của progesterone.

Nồng độ thích hợp của progesterone đảm trách việc chuẩn bị cửa sổ làm tổ và mở cửa vào tử cung cho phôi dâu.

Vào ngày thứ năm sau phóng noãn, hoàng thể đã có thể chế tiết một lượng lớn progesterone.

Progesterone tăng cao tác động trên nội mạc tử cung làm cho nội mạc tử cung chứa đầy glycogen, dồi dào mạch máu và lỏng lẻo để sẵn sàng đón trứng thụ tinh làm tổ.

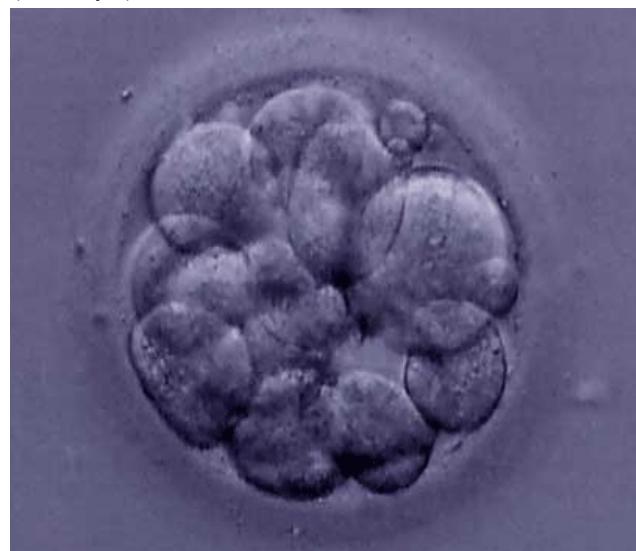
Giai đoạn sẵn sàng đón nhận trứng thụ tinh đến làm tổ này được gọi là cửa sổ làm tổ (implantation window).

Cửa sổ làm tổ có độ dài rất ngắn, chỉ khoảng 72 giờ. Nếu phôi đến nội mạc tử cung trước khi cửa sổ làm tổ được mở ra (nội mạc tử cung chưa có progesterone) hay sau khi cửa sổ làm tổ đã đóng lại (nội mạc tử cung tiếp xúc quá lâu với progesterone) thì sẽ không có hiện tượng làm tổ.

Trong giai đoạn cửa sổ làm tổ, tại nội mạc tử cung, xảy ra các điều hòa gene quan trọng chi phối nội mạc, làm cho nội mạc có thể tiếp nhận phôi. Lệch lạc trong điều hòa gene có thể dẫn đến việc phôi không thể làm tổ được.

Khi cửa sổ làm tổ đã mở, thì cũng chính nồng độ cao progesterone đối kháng lại tác dụng co thắt của estrogen trên vòi Fallope và cửa vào tử cung. Lối vào buồng tử cung được mở ra và phôi lọt vào buồng tử cung.

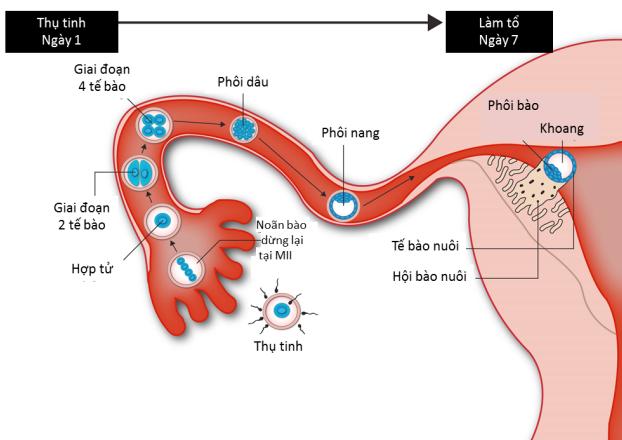
Lúc này phôi đã đạt đến giai đoạn phôi nang (blastocyst).



Hình III.4.6. Phôi ngày 4: Morula (phôi dâu)

Các tế bào giống nhau về cấu trúc nhưng đã phân biệt về chức năng.

Nguồn: blogs.discovermagazine.com



Hình III.4.7. Cuộc lữ hành của của hợp tử từ vòi Fallope vào buồng tử cung

Hiện tượng thụ tinh xảy ra tại đoạn xa của vòi Fallope.

Trong suốt 5 ngày đầu sau thụ tinh, phôi ở giai đoạn trước làm tổ, với kích thước không đổi, được bảo vệ bởi ZP và dinh dưỡng thông qua ZP, được vận chuyển vào phía trong nhờ co thắt của vòi Fallope và hoạt động của nhung mao.

Estrogen đảm nhận một vai trò quan trọng trong vận chuyển. Lúc này, chưa có sự tác động của progesterone.

Phôi dâu, khi đến cửa ngõ vào tử cung sẽ dừng lại, chờ tác động mở cửa buồng tử cung của progesterone. Cửa vào tử cung chỉ được mở khi nồng độ progesterone đủ cao, chuẩn bị nội mạc tử cung cho làm tổ. Cửa sổ làm tổ được mở để đón phôi.

Nguồn: liberalvaluesblog.com.

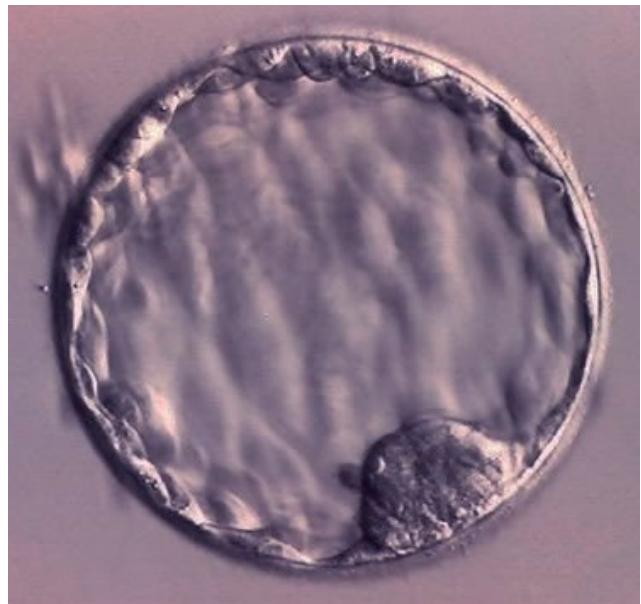
THOÁT KHỎI ZONA PELLUCIDA

Khi đến buồng tử cung, phôi đã ở giai đoạn phôi nang gồm 2 khối tế bào: khối tế bào trong và ngoại bì lá nuôi.

Phôi nang gồm 2 khối tế bào:

1. Một khối tế bào trung tâm, đậm đặc (inner cell mass) (ICM) sau này sẽ trở thành phôi thai.
2. Một lớp tế bào tráng bên trong lòng ZP gọi là ngoại bì lá nuôi (trophectoderm) là tiền thân của nhau thai và các cấu trúc ngoài phôi.

Các khối tế bào này có hoạt động rất khác nhau.



Hình III.4.8. Phôi nang. (ngày 5)

Phôi gồm 2 khối tế bào ICM và trophectoderm

ICM sẽ trở thành phôi thai sau này.

Trophectoderm sẽ trở thành các phần phụ của thai.

Nguồn: 4.bp.blogspot.com

Ngày thứ sáu sau thụ tinh, phôi nang thoát khỏi zona pellucida và chuẩn bị làm tổ.

Sáu ngày sau thụ tinh. Lúc này phôi đã ở hẳn trong buồng tử cung, cửa sổ làm tổ đã mở, tử cung đã ở trong trạng thái thư giãn, ZP trở nên quá chật chội so với phôi và cung cấp dinh dưỡng thông qua ZP trở nên không còn thích hợp nữa. Phôi cần phải làm tổ.

Màng ZP bị mỏng đi tại một vị trí, và qua đó, phôi nang thoát ra ngoài, trở nên tự do trong buồng tử cung, sẵn sàng cho tiến trình làm tổ. Hiện tượng này được gọi là hiện tượng phôi thoát màng (hatching)

Các tế bào trích xuất từ lớp ngoại bì lá nuôi của phôi nang có thể được dùng để khảo sát di truyền của phôi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.
2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

CHƯƠNG IV.

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

Bài 1.

HẠ ĐỒI VÀ TUYẾN YÊN

Lê Quốc Tuấn¹, Đỗ Lệnh Hùng², Nguyễn Thành Tuân³

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

² Bộ môn Tiết Niệu học, khoa Y, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: bsdolenhhung@yahoo.com.

³ Bộ môn Tiết Niệu học, khoa Y, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: thanhtuan0131@gmail.com.

Mục tiêu bài giảng

- Trình bày cấu trúc giải phẫu học và sinh lý của vùng hạ đồi và tuyến yên
- Trình bày tác động của các hormone của tuyến yên lên tinh hoàn.
- Trình bày vai trò của các gonadotropin trong sự tạo giao tử.
- Trình bày được cơ chế hoạt động của trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến sinh dục.
- Trình bày vai trò của các gonadotropin trong sự tổng hợp testosterone.
- Trình bày tác động của các hormone tinh hoàn lên tuyến yên.

1. VÙNG HẠ ĐỒI

1.1. Giải phẫu học vùng hạ đồi

Vùng hạ đồi (hypothalamus) là một cấu trúc thuộc não giữa, nằm quanh não thát III và ở vị trí giữa của hệ viền, có liên quan mật thiết với tuyến yên qua đường mạch máu và thần kinh, tạo nên trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến nội tiết đích.

Vùng hạ đồi là một tập hợp gồm nhiều **nhân xám** (khoảng 40 nhân). Các nơron của vùng hạ đồi được chia làm hai loại: (1) các nơron có chức năng **dẫn truyền** xung động thần kinh, (2) các nơron có chức năng **tổng hợp và bài tiết** các hormone. Các nhân xám của vùng hạ đồi có thể chia làm **3 nhóm**, mỗi nhóm có một số nhân chính sau đây:

- Nhóm trước gồm: nhân cạnh não thát, nhân trên thị, nhân trước thị.

Nhân trước thị có chứa vùng SDN (sexually dimorphic nucleus), là nơi bài tiết hormon GnRH.

- Nhóm giữa: nhân bụng giữa, nhân lưng giữa, nhân cung. Nhân cung được cho là nơi bài tiết hormon GHRH.
- Nhóm sau: nhân trước vú, nhân sau vú, nhân cù vú.

1.2. Hormon vùng hạ đồi GnRH

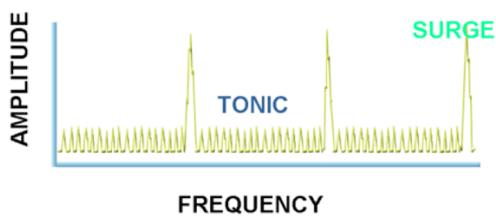
Vùng hạ đồi có vai trò tổng hợp và bài tiết hormon GnRH (gonadotropin-releasing hormon), còn có tên khác là LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone), chịu

trách nhiệm kiểm soát sự giải phóng cặp hormon hướng sinh dục FSH và LH từ tuyến yên trước.

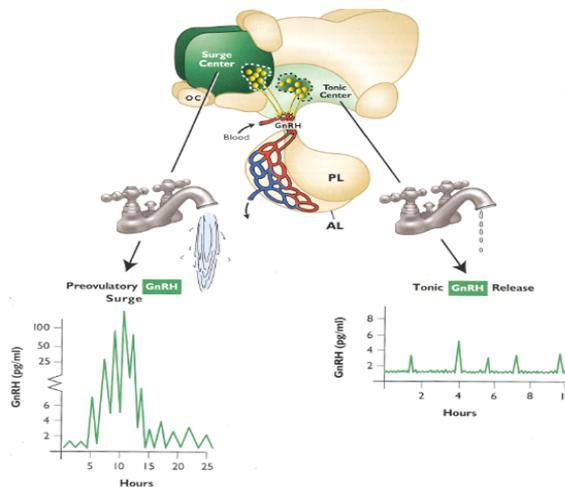
Có 2 kiểu bài tiết hormon GnRH được ghi nhận: (1) kiểu **từng nhịp ngắn quãng** (episodic profile), xảy ra thường xuyên trong ngày; và (2) kiểu **định tiết** (surge profile), xảy ra ngay trước khi rụng trứng.

Tương ứng với 2 kiểu bài tiết như trên là 2 trung tâm khác nhau của vùng hạ đồi: trung tâm hoạt động theo chu kỳ (cycle center) hay “**tonic center**”, và trung tâm tiền rụng trứng (preovulatory center) hay “**surge center**”.

Như vậy, trong một chu kỳ kinh nguyệt bình thường, trung tâm “**tonic**” tại vùng hạ đồi sẽ hoạt động **thường xuyên** để bài tiết hormon GnRH theo kiểu ngắn quãng, kéo theo sự giải phóng LH thành từng nhịp tại tuyến yên trước. Riêng trong pha rụng trứng, khi nồng độ **estrogen** huyết tương đạt đến **ngưỡng cao nhất**, kèm theo sự hiện diện ở mức **thấp của progesterone**, trung tâm “**surge**” sẽ bị kích thích và tạo ra **định tiết GnRH**, chòng lênh hoạt động bài tiết cơ bản của trung tâm “tonic”. Điều này dẫn đến **định tiết tương ứng của LH**, gây nên hiện tượng **rung trứng**. Ngoài ra, hormon GnRH cũng có vai trò kích hoạt sự bài tiết FSH tại tuyến yên trước, nhưng không tạo nên mô hình tương quan chặt chẽ với chính GnRH như trường hợp của LH.



Hình IV.1.1. Mô hình phóng thích hormon GnRH trong chu kỳ kinh nguyệt.

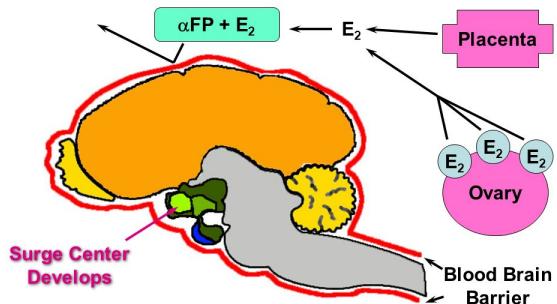


Hình IV.1.2. Hai kiểu bài tiết hormon GnRH tại vùng hạ đồi. Sự bài tiết GnRH tại vùng hạ đồi có thể được so sánh với hoạt động của hai vòi nước (Theo Senger, 2003). Trung tâm "tonic" hoạt động ở mức cẩn bản, tương tự như một vòi nước bị rò rỉ kéo dài (leaky faucet). Trung tâm "surge" hoạt động ngay trước khi rụng trứng, tương tự như một vòi nước mở ồ ạt trong khoảng thời gian ngắn. Chú thích: AL: anterior lobe; PL: posterior lobe; OC: optic chiasma.

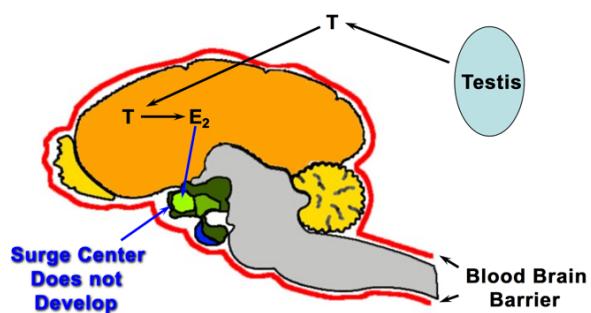
Ở nam giới, trung tâm "surge" bị tiêu biến và hầu như không hoạt động, do đó sự bài tiết GnRH tại vùng hạ đồi chỉ do trung tâm "tonic" đảm nhiệm. Điều này là do hoạt động của AFP (alpha feto-protein) trong quá trình hình thành phôi thai. Phân tử AFP là protein được tìm thấy nhiều nhất trong huyết tương của bào thai, do túi noãn hoàng và gan sản sinh ra, có hoạt động tương tự như albumin ở người trưởng thành. Vai trò chính của AFP là **gắn kết với estradiol, ngăn chặn sự vận chuyển hormon này qua hàng rào máu não** của thai nhi. Vì vậy, ở các bào thai nữ, estradiol (tạo ra từ buồng trứng của mẹ) không hiện diện trong mô não, nên **không thể ức chế sự phát triển của trung tâm "surge"** tại vùng hạ đồi. Ngược lại, ở các bào thai nam, hormon sinh dục testosterone (tạo ra từ chính tinh hoàn của thai) sẽ không bị kết dính với AFP, và có thể di chuyển tự do qua hàng rào máu não của thai nhi. Sau đó, enzyme **aromatase** sẽ xúc tác phản ứng chuyển đổi **testosterone thành estradiol**, dẫn đến ức chế sự phát triển của trung tâm

"surge", gây hiện tượng nam hóa mô não của bé trai (brain masculinization).

Female Brain Development



Male Brain Development



Hình IV.1.3. Sự phát triển của vùng hạ đồi trong bào thai ở bé gái (trái) và bé trai (phải).

1.3. Sự truyền tín hiệu từ hạ đồi đến tuyến yên

Vùng hạ đồi - tuyến yên được cung cấp máu từ hai động mạch: động mạch yên trên (superior hypophyseal artery) và động mạch yên dưới (inferior hypophyseal artery).

Động mạch yên trên tạo thành **mạng lưới mao mạch thứ nhất**, sau đó hội tụ lại thành **mạch cửa dài** (long hypophyseal portal vessel) chạy xuống cuống yên, đổ vào **xoang máu tại thùy trước**, thay vì mang máu về tim như ở các mạch máu khác. **Động mạch yên dưới** cung cấp máu cho thùy sau tuyến yên, tạo thành **mạng lưới mao mạch thứ hai**, sau đó hội tụ lại thành **mạch cửa ngắn** (short hypophyseal portal vessel), cũng đổ vào **xoang máu tại thùy trước**. Hệ thống cung cấp máu đặc biệt này được gọi là **tuần hoàn cửa tuyến yên** (hypophyseal portal circulation).

Các nơron vùng hạ đồi khi bị kích thích sẽ bài tiết các hormon vào hệ tuần hoàn cửa.

Như vậy, các hormon chỉ cần vượt qua một khoảng ngắn để đến được vị trí các tế bào đích trong thùy trước.

2. TUYẾN YÊN

2.1. Giải phẫu học của tuyến yên

Tuyến yên gồm hai thùy: yên trước hay còn gọi là **tuyến yên tuyến** (adenohypophysis) và yên sau hay còn gọi là **tuyến yên thần kinh** (neurohypophysis).

Tuyến yên tuyến gồm hai thành phần: **phân củ** (pars tuberalis) bao ngoài cuống yên và **phân xa** (pars distalis) chính là thùy trước. Tuyến yên thần kinh gồm ba thành phần: **phân cuống phễu** (infundibular stem) nằm bên trong cuống yên, **phân lồi phễu** (infundicular process) chính là thùy sau và **phân gò giữa** (median eminence). Một số tác giả xem phân gò giữa không thuộc về tuyến yên.

Tuyến yên tuyến và tuyến yên thần kinh có nguồn gốc phôi học hoàn toàn khác nhau. Tuyến yên tuyến được hình thành từ **túi Rathke thuộc ngoại phôi bì**. Tuyến yên sau là **một phần của vùng hạ đồi**, hợp nhất với túi Rathke trong quá trình phát triển phôi thai.

Thùy trước bao gồm **nhiều dòng tế bào tuyến** khác biệt về mô học, có khả năng tự tổng hợp và bài tiết hormon vào các xoang máu, từ đó vào hệ thống tĩnh mạch cơ thể. Hiện nay, người ta đã xác định được **năm loại tế bào** chính sản sinh ra **sáu loại hormon** tương ứng của tuyến yên trước, bao gồm: **tế bào "corticotroph"** tiết ACTH, **tế bào "thyrotroph"** tiết TSH, **tế bào "somatotroph"** tiết GH, **tế bào "lactotroph"** tiết PRL, **tế bào "gonadotroph"** tiết FSH và LH. Các tế bào này không có thần kinh phân bố, do vậy không chịu sự kiểm soát trực tiếp từ hệ thần kinh. Thay vào đó, các neuron vùng hạ đồi sẽ điều hòa hoạt động bài tiết tại tuyến yên trước bằng hình thức liên lạc thể dịch thông qua nhóm **hormon điều hòa "hypophysiotropic"**. Các túi chứa nhóm hormon điều hòa từ vùng hạ đồi được dự trữ lại tại các **đầu tạn sợi trực thần kinh**, gần mạng lưới mạch cửa (portal vessel) trong vùng cuống yên.

2.2. Hormon của tuyến yên: FSH và LH

Cả hai hormon FSH và LH đều có chức năng điều hòa hoạt động sinh sản và phát triển giới tính.

Hormon FSH điều hòa các quá trình: **phát triển, tăng trưởng và dậy thì** của cơ thể con người. Sau tuổi trưởng thành, ở cả nam và nữ, FSH có vai trò kích thích **sự trưởng thành của các tế bào mầm sinh dục** (germ cells) và phối hợp đồng bộ với LH để điều hòa hoạt động của hệ sinh sản. Trên buồng trứng, trong các chu kỳ kinh nguyệt hàng tháng, hormon FSH có vai trò kích thích **sự chọn lọc và trưởng thành của nang trứng**, đặc biệt ảnh hưởng đến chức năng của các **tế bào hạt** bao quanh noãn bào (granulosa cells); còn hormon LH có vai trò hỗ trợ các **tế bào vỏ** nằm

ở phía ngoài cùng của nang trứng (theca cells). Các tế bào vỏ cung cấp tiền chất **androstenedione (androgen)** cho sự **tổng hợp hormon estradiol** (estrogen) diễn ra tại các tế bào hạt. Ngoài ra, **định tiết của hormon LH** vào giữa chu kỳ kinh (ngày thứ 14) chính là tác nhân dẫn đến hiện tượng **rụng trứng (ovulation)**, cũng như sự hình thành và phát triển **hoàng thể (corpus luteum)** từ phần còn lại của nang trứng.

2.3. Vai trò của GnRH trong việc kiểm soát hoạt động tuyến yên

GnRH là một hormon decapeptide thuộc vùng hạ đới, có 10 acid amin (Glu - His - Tryp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Arg - Pro - Gly). GnRH được bài tiết ngắn quãng thành nhịp từ 4-8 lần trong 24 giờ, mỗi lần kéo dài khoảng ít phút. Cường độ kích thích của hormon này phụ thuộc vào hai yếu tố: **tần số của chu kỳ bài tiết** và **số lượng GnRH được tiết ra trong mỗi chu kỳ**. Do đó, sự bài tiết LH từ tuyến yên trước cũng có chu kỳ theo GnRH. Chính vì sự liên quan chặt chẽ này nên GnRH còn được gọi là **hormon giải phóng LH**, viết tắt là LHRH. Trong khi đó, sự bài tiết FSH chỉ thay đổi nhẹ theo nhịp phóng thích hằng ngày của GnRH, nghĩa là **FSH chủ yếu đáp ứng với sự thay đổi dài hạn của GnRH**.

2.4. Sự vận chuyển FSH và LH từ tuyến yên đến tuyến sinh dục

Cả hai hormon FSH và LH đều có bản chất hóa học là **glycoprotein**, được vận chuyển theo đường máu đến buồng trứng. Chúng tác dụng trên các tuyến sinh dục (buồng trứng) thông qua nhóm **thụ thể liên kết protein G**, hoạt hóa enzyme adenyl cyclase tạo ra chất truyền tin thứ hai là cAMP. Sau đó, cAMP hoạt hóa enzyme protein kinase A, gây phosphoryl hóa các enzyme khác trong tế bào, kết quả là kích thích quá trình sản sinh giao tử và làm tăng bài tiết các hormon sinh dục.

3. BUỒNG TRỨNG LÀ CƠ QUAN ĐÍCH CỦA CÁC GONADOTROPIN TỪ TUYẾN YÊN

3.1. Buồng trứng là cơ quan đích của FSH và LH

Cặp hormon FSH và LH từ tuyến yên trước có vai trò kiểm soát các hoạt động của buồng trứng theo chu kỳ hàng tháng, đồng thời kích thích sự tổng hợp các hormon sinh dục nữ là estrogen và progesterone.

3.2. FSH là hormon kích thích sự chọn lọc và phát triển nang trứng

Tế bào hạt và tế bào vỏ tại các nang có hốc được chiêu mộ vào đầu mỗi chu kỳ kinh nguyệt sẽ phát triển các thụ thể tương ứng dành cho FSH và LH. Từ thời điểm này, sự phối hợp giữa FSH và LH là trỏ nên cần thiết cho hoạt động của

buồng trứng, tuy nhiên FSH chiếm vai trò ưu thế hơn trong sự chọn lọc và phát triển các nang trứng.

Dưới tác động của LH, các tế bào vỏ sẽ tăng sinh và **tạo ra tiền chất androstenedione** cung cấp cho các tế bào hạt.

Dưới tác động của FSH, các tế bào hạt cũng tăng sinh và tiến hành **chuyển đổi androstenedione thành hormon estradiol**. Để tồn tại, các nang được chiêu mộ sê cạnh tranh nhau nguồn FSH từ tuyển yên. Cuối cùng, **nang noãn** nào có **nhiều thụ thể với FSH nhất** sẽ phát triển thành **nang tiền rụng trứng**, các nang còn lại đều đi vào tiến trình thoái hóa.

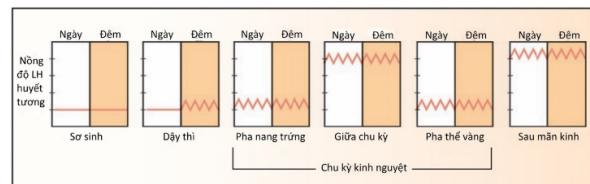
Chính vì điều này, FSH còn được xem là hormon giải cứu nang trứng.

3.3. LH là hormon kích thích sự rụng trứng và duy trì hoàng thể

Mức độ phóng thích hormon LH từ tuyển yên trước biến đổi theo từng giai đoạn trong cuộc đời người phụ nữ, và luôn có sự tương quan chặt chẽ với mô hình bài tiết GnRH tại vùng hạ đới. Vào thời kỳ sơ sinh, LH được sản sinh với mức thấp và không có hiện tượng “phóng thích thành nhịp”, do đó tại buồng trứng, sự phát triển nang noãn không diễn ra và sự bài tiết estradiol cũng không đáng kể. Đến **tuổi dậy thi**, LH bắt đầu phóng thích thành từng nhịp ngắn quãng trong **lúc ngủ**, kèm theo sự gia tăng một cách không đồng bộ quá trình phát triển nang trứng và sự bài tiết estradiol. Sau đó, trong độ **tuổi sinh sản**, các **nhip phóng thích LH diễn ra liên tục** trong suốt 24 giờ, đồng thời có sự biến thiên nồng độ LH đều đặn **theo chu kỳ kinh nguyệt hàng tháng**, đạt đỉnh cao nhất vào thời điểm ngay trước rụng trứng (giữa kỳ kinh). Sau **tuổi mãn kinh**, buồng trứng tiết ra rất ít estradiol và inhibin B, làm **mất đi sự ức chế ngược** lên trục hạ đới - tuyển yên, do đó sự phóng thích LH luôn **được duy trì ở mức cao**.

Trong mỗi chu kỳ kinh nguyệt, khi nang tiền rụng trứng xuất hiện, tuyển yên sẽ tạo ra đỉnh tiết LH có vai trò làm vỡ nang, giải phóng tế bào trứng vào vòi trứng. Sau đó, hormon LH tiếp tục kích thích sự tăng sinh và biệt hóa các tế bào nằm trong phần còn lại của nang trứng, tạo nên cấu trúc hoàng thể. Các hormon sinh ra từ hoàng thể, chủ yếu là progesterone, sẽ gây điều hòa ngược âm tính lên hoạt động của vùng hạ đới - tuyển yên. Do đó, nếu không có thụ tinh, nồng độ hormon LH giảm đi nhanh chóng theo thời gian, dẫn đến sự thoái hóa của hoàng thể vào cuối chu kỳ kinh. Chính vì điều này, LH còn được xem là hormon giải cứu hoàng thể.

nang tiền rụng trứng -> đỉnh LH -> hoàng thể -> progesteron -> feedback (-) -> giảm LH -> thoái hoá hoàng thể



Hình IV.1.4. Mức độ phóng thích hormon LH biến đổi theo từng giai đoạn trong cuộc đời người phụ nữ. Lưu ý sự phóng thích LH thành nhịp bắt đầu xảy ra ở tuổi dậy thi.

3.4. Sự điều hòa ngược của buồng trứng lên tuyển yên trước và vùng hạ đới

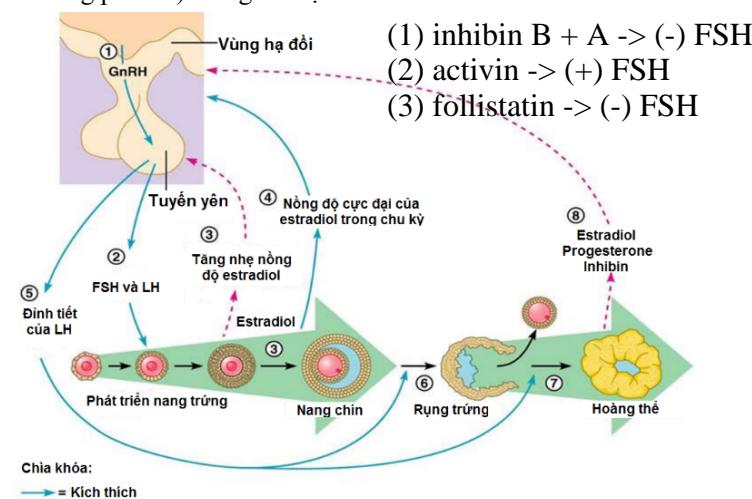
Các hormon steroid của buồng trứng có vai trò điều hòa ngược lên sự bài tiết GnRH từ vùng hạ đới, cũng như FSH và LH từ tuyển yên.

Tuy nhiên, hoạt động này không đồng nhất, mà có sự khác nhau tùy theo từng thời điểm trong chu kỳ kinh nguyệt:

(1) Phản hồi **ngược dương tính** xảy ra vào **giữa chu kỳ**, trước khi trứng rụng, lúc **estradiol đạt nồng độ cực đại**, tạo ra **đỉnh tiết LH**.

(2) Phản hồi **ngược âm tính** xảy ra vào các **thời điểm còn lại** trong chu kỳ kinh.

Bên cạnh các hormon steroid, buồng trứng còn sản sinh ra 3 nhóm hormon điều hòa ngược có bản chất polypeptide là: (1) inhibin B và inhibin A có vai trò ức chế sự tiết FSH (đã được đề cập phía trên); (2) activin (inhibin-binding protein) làm tăng sự tiết FSH; và (3) follistatin (activin-binding protein) làm giảm sự tiết FSH.



Hình IV.1.5. Điều hòa hoạt động của buồng trứng thông qua trục hạ đới - tuyển yên trước.

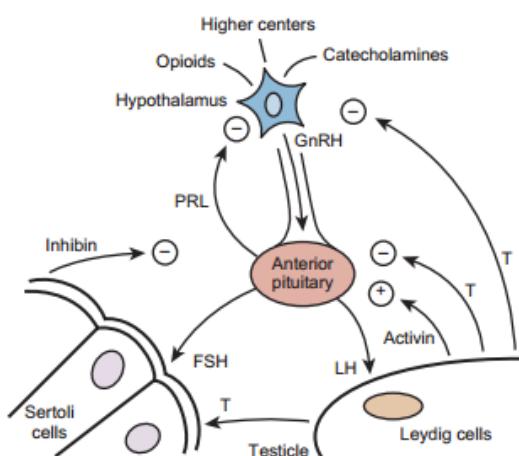
4. TINH HOÀN LÀ CƠ QUAN ĐÍCH CỦA CÁC GONADOTROPIN TỪ TUYẾN YÊN

4.1. Trục hạch đới-tuyến yên-tuyến sinh dục

Trục hạch đới-tuyến yên-tuyến sinh dục (HPG) đóng một vai trò quan trọng trong điều hòa chức năng nội tiết (sản xuất testosterone) và ngoại tiết (sự trưởng thành của tinh trùng) của tinh hoàn.

Chức năng nội tiết và ngoại tiết bình thường của tinh hoàn phụ thuộc vào tác động của nhiều hormone. Phản hồi dương và âm là cơ chế chính để điều hòa sự bài tiết hormone. Theo cơ chế này, một hormone có thể điều chỉnh sự tổng hợp và khả năng tác động của chính nó hoặc của một hormone khác. Ở trục HPG, phản hồi âm (negative feedback) có trách nhiệm giảm thiểu các rối loạn và duy trì sự cân bằng của các hormone.

4.2. Tác động của các hormone từ tuyến yên lên tinh hoàn



Hình IV.1.6: Các thành phần của trục hạch đới-tuyến yên-tuyến sinh dục và các con đường phản hồi của các hormone (Nguồn: Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition).

LH và FSH là những hormones tuyến yên nguyên phát, điều hoà chức năng tinh hoàn. Cả 2 đều là glycoprotein được tổng hợp bởi 2 chuỗi polypeptides con, gọi là alpha và beta.

Những tác dụng duy nhất được biết của FSH và LH là ở tuyến sinh dục. Chúng kích hoạt adenylate cyclase, dẫn đến tăng cAMP.

Ở tinh hoàn, LH kích thích sự tổng hợp steroid bên trong những tế bào Leydig bằng cách gây ra sự chuyển đổi ty lạp thể của cholesterol sang pregnenolone và testosterone.

FSH gắn vào những tế bào Sertoli và những màng tinh

nguyên bào trong tinh hoàn và là tác nhân kích thích chính sự phát triển ống sinh tinh trong quá trình phát triển. FSH là thiết yếu cho sự khởi đầu quá trình tổng hợp tinh trùng ở tuổi dậy thì. Ở người lớn, vai trò sinh lý chính của FSH là kích thích sự tổng hợp tinh trùng bình thường về số lượng.

Prolactin, hormone thứ 3 của tuyến yên trước, cũng có thể ảnh hưởng lên trục HPG. Vai trò của prolactin trên nam giới ít rõ ràng, nhưng nó có thể tăng sự tập trung của các thụ thể LH trên tế bào Leydig và giúp duy trì mức độ testosterone bên trong tinh hoàn bình thường, cao.

5. VAI TRÒ CỦA CÁC GONADOTROPIN TRONG SỰ TẠO GIAO TỬ

5.1. Sự tạo giao tử

Là 1 tiến trình phức tạp mà ở đó những tế bào gốc nguyên thủy phân chia để tự làm mới hoặc sản xuất những tế bào con mà trở thành tinh trùng. Những tiến trình này xảy ra bên trong ống sinh tinh của tinh hoàn. Thực tế, 90% thể tích tinh hoàn được xác định bởi những ống sinh tinh và những tế bào mầm ở những giai đoạn phát triển khác nhau.

5.2. Tế bào Sertoli

Vùng nguyên phát của hoạt động FSH là trên tế bào Sertoli nằm trong ống sinh tinh. Đáp ứng lại sự gắn kết FSH, những tế bào Sertoli làm chủ những sản phẩm chế tiết quan trọng cho sự phát triển tế bào mầm, bao gồm những protein gắn kết androgen, transferrin, lactate, clusterin, và nhiều tác nhân phát triển khác. Qua những hoạt động này, sự trưởng thành ống sinh tinh được kích thích trong suốt sự phát triển và sự sản xuất tinh trùng được khởi động trong quá trình dậy thì. Ở người lớn, FSH cần thiết cho sự tổng hợp tinh trùng bình thường.

Những ống sinh tinh được lót bởi những tế bào Sertoli nằm trên màng đáy ống và trải rộng trong lòng ống với một bào tương phức tạp. Những tế bào Sertoli được kết nối chặt bởi các khớp, những hàng rào gian bào mạnh nhất trong cơ thể.

Những phức hợp kết nối này chia không gian ống sinh tinh thành khoang màng đáy và khoang ống. Sự sắp đặt này hình thành nền tảng của hàng rào máu - tinh hoàn, cho phép sự tổng hợp tinh trùng xảy ra trong một vùng đặc quyền về miễn dịch học. Sự quan trọng của tác dụng đặc quyền này rõ ràng khi nên nhớ rằng tinh trùng được sản xuất ở tuổi dậy thì và được coi là tác nhân lạ đối với hệ miễn dịch mà hình thành sự tự nhận dạng trong suốt năm đầu đời.

Những tế bào Sertoli đóng vai trò là những tế bào “điều dưỡng” sự tổng hợp tinh trùng, nuôi dưỡng những tế bào

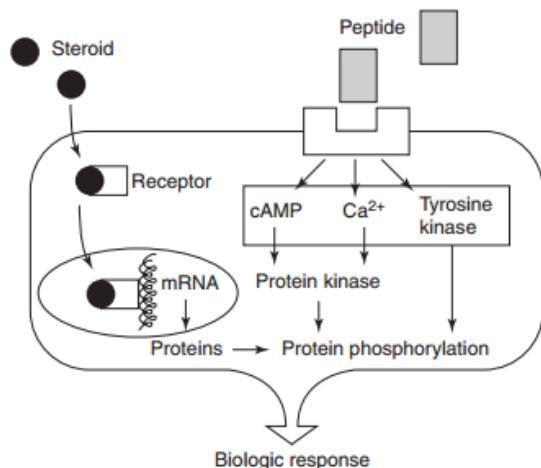
mầm khi chúng phát triển. Chúng cũng tham gia vào quá trình thực bào tế bào mầm. Những thụ thể FSH thu hút cao tồn tại trên tế bào Sertoli và sự gắn kết FSH tạo ra sự sản xuất protein gắn kết androgen, được tiết vào dịch lòng ống. Bằng gắn kết testosterone, protein gắn kết androgen đảm bảo rằng mức độ cao androgen (20-50 lần so với huyết tương) tồn tại trong những ống sinh tinh.

6. VAI TRÒ CỦA CÁC GONADOTROPIN TRONG SỰ TÔNG HỢP STEROID

6.1. Trục hạ đới-tuyến yên-tuyến sinh dục

Trục hạ đới-tuyến yên-tuyến sinh dục (HPG) đóng một vai trò quan trọng trong điều hòa chức năng nội tiết (sản xuất testosterone) và ngoại tiết (sự trưởng thành của tinh trùng) của tinh hoàn. Một số khái niệm nội tiết cần được xem xét sau đây.

Phân loại hormone (Hình IV.1.7)



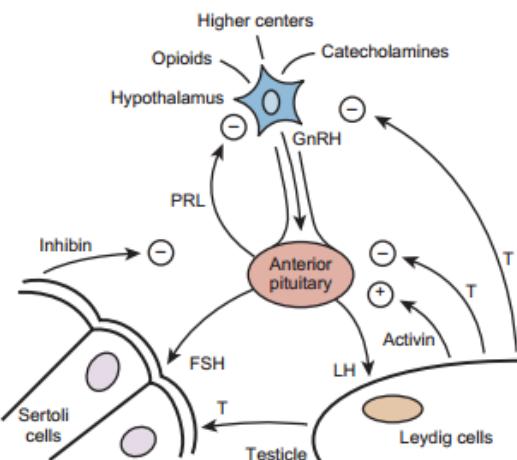
Hình IV.1.7. Hai loại hormone sinh sản bao gồm peptide và steroid và tác động của các hormone này lên hoạt động nội bào (Nguồn: Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition)

Cả hai loại hormone peptide và steroid đều được cần thiết để vận hành quá trình sinh sản. Hormone peptide là các protein nhỏ gắn kết với thụ thể trên màng mặt tế bào và dẫn đến một loạt các hoạt động nội bào. Các tác động của hormone được truyền đi bằng các con đường truyền tin thứ hai, từ đó thúc đẩy tối đa sự phosphoryl hóa các protein khác nhau dẫn đến thay đổi chức năng của tế bào. Các hormone peptide chính của trục hạ đới – tuyến yên – tuyến sinh dục là Luteinizing hormone (LH) và Follicle-stimulating hormone (FSH).

Hormone steroid có nguồn gốc từ cholesterol và không giống như hormone peptide, không được lưu trữ trong các hạt tiết. Do vậy sự bài tiết của steroid bị hạn chế bởi tốc độ sản xuất chúng. Vì thành phần chính là chất béo, các

hormone steroid có khả năng thẩm qua màng tế bào. Trong huyết tương, các hormone steroid chủ yếu liên kết với các protein huyết thanh, chỉ có một số ít thành phần nhỏ tự do được khuếch tán vào khoang nội bào và gắn kết với thụ thể. Sau khi được gắn kết với thụ thể nội bào, steroid được chuyển đổi thành các vị trí nhận biết acid deoxyribonucleic (DNA) trong hạt nhân, nơi chúng hoạt động bằng cách điều chỉnh sao chép các gen mục tiêu. Các hormone steroid chủ yếu của trục HPG là testosterone (T) và estradiol (E2).

6.2. Các thành phần của trục hạ đới – tuyến yên – tuyến sinh dục (HPG) (Hình IV.1.8)



Hình IV.1.8. Các thành phần của trục hạ đới-tuyến yên-tuyến sinh dục và các con đường phản hồi của các hormone (Nguồn: Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition)

6.2.1. Vùng hạ đới

Sự tiết ra theo nhịp của hormone phóng thích gonadotropin (GnRH) từ vùng hạ đới gây ra sự phóng thích có tính chu kỳ của hormone tuyến yên và tuyến sinh dục. GnRH là một peptide được giải phóng từ các neuron trong nhân tiền thị và nhân cung của vùng dưới đồi. Khi được tiết ra vào hệ thống mạch máu cửa của tuyến yên, GnRH có chu kỳ bán hủy vào khoảng 5-7 phút và gần như hoàn toàn được loại bỏ sau một lần đi qua tuyến yên, đây là nơi hormone này kích thích sự bài tiết của FSH và LH.

6.2.2. Thùy trước tuyến yên

Thùy trước tuyến yên tiết ra một loạt các hormone dạng peptide, bao gồm cả gonadotropin. GnRH kích thích cả hai quá trình sản xuất và phóng thích FSH và LH bởi cơ chế phụ thuộc kênh canxi. Sự nhạy cảm của gonadotropin tuyến yên đối với GnRH thay đổi tùy theo tuổi và tình trạng hormone của bệnh nhân.

Cả hai LH và FSH đều là glycoprotein bao gồm các tiểu đơn vị alpha và beta, trong đó mỗi đơn vị được mã hoá bởi một gen riêng biệt. Các tiểu đơn vị alpha của mỗi hormone

tuyển yên đều giống hệt nhau. Do đó, các **hoạt tính sinh học đặc hiệu của hormone** được quyết định bởi các **tiêu đơn vị beta**. Sự bài tiết theo nhịp của LH dao động từ 8-16 xung/ngày với cường độ thay đổi từ 1 đến 3 lần. Sự thay đổi bài tiết GnRH được điều hòa thông qua phản hồi âm (negative feedback) của androgens và estrogen. Sự tiết theo nhịp của FSH diễn ra mỗi 1,5 giờ và cũng có sự thay đổi về cường độ. Bởi vì lượng FSH bài tiết ít hơn và có thời gian bán hủy trong huyết thanh dài hơn nên tác động của nó đối với GnRH rất khó đo lường.

LH -> Leydig -> testosterone

FSH -> Sertoli -> sinh tinh
Trong tinh hoàn, LH kích thích tạo ra steroid bên trong của các tế bào Leydig bằng cách thúc đẩy ty thể chuyển đổi cholesterol thành pregnenolone và testosterone. FSH thì gắn kết với các tế bào Sertoli và màng tế bào sinh tinh trong tinh hoàn và kích thích sự tăng trưởng ống sinh tinh trong sự hình thành và phát triển của quá trình sinh tinh kể từ lúc dậy thì. Cả hai FSH và LH đều gắn kết với thụ thể màng tế bào và hoạt hóa men adenylate cyclase, từ đó làm tăng chu trình cyclic adenosine-mono-phosphate (cAMP). Prolactin cũng được sản xuất và phóng thích từ thùy trước tuyến yên và có thể ảnh hưởng lên trực hạ đới-tuyển yên-tuyển sinh dục và sự sinh sản. **Prolactin kích thích quá trình tạo sữa ở phụ nữ khi mang thai**. Vai trò của prolactin đối với đàn ông vẫn chưa được hiểu rõ, tuy nhiên prolactin có thể làm tăng nồng độ của thụ thể LH trên tế bào Leydig và giúp duy trì nồng độ cao của testosterone trong tinh hoàn. Nó còn có tác động như androgen lên sự phát triển và bài tiết của các tuyến sinh dục ở nam giới. Duy trì nồng độ prolactin có thể quan trọng trong việc duy trì ham muốn tình dục (libido). Sự gia tăng prolactin làm mất sự phóng thích theo nhịp của gonadotropin thông qua sự tác động lên chu trình phóng thích GnRH. Quan trọng hơn là sự gia tăng prolactin có thể là bằng chứng của một adenoma tiết prolactin (prolactinoma) và đòi hỏi cần làm thêm các xét nghiệm bổ sung.

6.2.3. Tinh hoàn

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). Cả hai chức năng này đều chịu sự kiểm soát của trực hạ đới - tuyển yên - tuyển sinh dục. Quá trình sản xuất steroid xảy ra ở khoảng mô đậm, nơi tập trung các tế bào Leydig. Quá trình sinh tinh xảy ra ở các ống sinh tinh được hỗ trợ bởi tế bào Sertoli.

6.2.3.1. Chức năng nội tiết của tinh hoàn

Người đàn ông sản xuất mỗi ngày khoảng 5 gram testosterone. Có khoảng 2% testosterone lưu hành tự do

trong huyết tương và được xem là thành phần có hoạt tính sinh học. Phần còn lại của testosterone gắn với sex hormone-binding globulin (SHBG) và một số ít gắn với albumin trong máu. Trong một vài trường hợp, sự thay đổi SHBG trong máu dẫn đến thay đổi lượng testosterone tự do hay testosterone có hoạt tính sinh học. Tăng estrogen và hormone tuyển giáp làm giảm lượng SHBG trong huyết tương và làm tăng thành phần testosterone tự do. Ngược lại, androgen, hormone tăng trưởng và béo phì làm tăng SHBG và làm giảm lượng androgen có hoạt tính. Ngoài ra, cùng với tuổi tác, nồng độ SHBG tăng dần ở nam giới. Testosterone là nhân tố điều hòa chính của sự sản xuất ra chính nó thông qua phản hồi âm lên trực hạ đới - tuyển yên - tuyển sinh dục. Testosterone được chuyển hóa thành hai sản phẩm khác ở mô đích: (1) dihydrotestosterone (DHT) nhờ vào men 5-alpha-reductase và (2) estradiol nhờ vào men aromatase. DHT có hoạt tính androgen cao hơn testosterone và ở nhiều mô, sự chuyển hóa từ testosterone thành DHT là cần thiết để thực hiện được vai trò androgen. Mặc dù aromatase hiện diện ở nhiều loại mô trong cơ thể, tế bào mỡ vẫn đóng vai trò quan trọng trong việc chuyển đổi testosterone thành estradiol. Mặc dù một số cơ chế vẫn chưa thực sự sáng tỏ, estradiol đóng vai trò then chốt trong điều hòa trực hạ đới-tuyển yên-tuyển sinh dục.

6.2.3.2. Chức năng ngoại tiết của tinh hoàn

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. 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.

7. TUYẾN YÊN LÀ CƠ QUAN ĐÍCH CỦA CÁC HORMONE TỪ TINH HOÀN

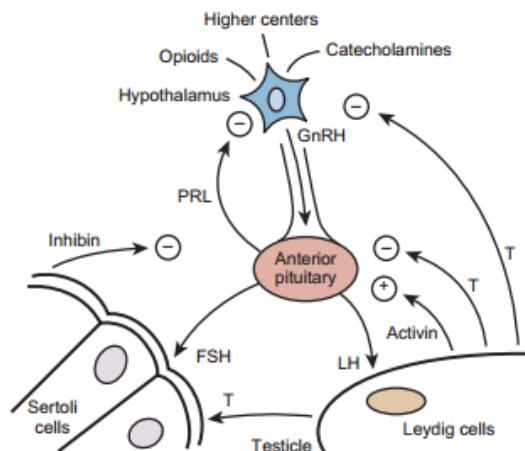
7.1. Trục hạ đới-tuyển yên-tuyển sinh dục

Trục hạ đới-tuyển yên-tuyển sinh dục (HPG) đóng một vai trò quan trọng trong điều hòa chức năng nội tiết (sản xuất testosterone) và ngoại tiết (sự trưởng thành của tinh trùng) của tinh hoàn.

Chức năng nội tiết và ngoại tiết bình thường của tinh hoàn phụ thuộc vào tác động của nhiều hormone. Phản hồi dương và âm là cơ chế chính để điều hòa sự bài tiết hormone. Theo cơ chế này, một hormone có thể điều chỉnh sự tổng hợp và khả năng tác động của chính nó hoặc của một hormone khác. Ở trục HPG, phản hồi âm (negative

feedback) có trách nhiệm giảm thiểu các rối loạn và duy trì sự cân bằng của các hormone.

7.2. Tác động của các hormone tinh hoàn lên tuyến yên



Hình IV.1.8. Các thành phần của trục hạ đới-tuyến yên-tuyến sinh dục và các con đường phản hồi của các hormone (Nguồn: Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition).

Sự tiết ra GnRH phụ thuộc vào nhiều loại hormone, thuốc và cũng có thể bị ảnh hưởng bởi stress, chế độ tập luyện và ăn uống, từ đó ảnh hưởng lên sự phóng thích hormone ở tuyến yên. Sự nhạy cảm của gonadotropin tuyến yên đối với GnRH thay đổi tùy theo tuổi và tình trạng hormone của bệnh nhân.

| GnRH MODULATOR | TYPE OF FEEDBACK | EXAMPLES |
|------------------|------------------|----------------------|
| Opioids | Negative | β -Endorphin |
| Catecholamines | Variable | Dopamine |
| Peptide hormones | Negative | FSH, LH |
| Sex steroids | Negative | Testosterone |
| Prostaglandins | Positive | PGE ₂ |
| Insulin | Positive | Insulin |
| Kisspeptins | Positive | Kisspeptin (puberty) |
| Leptins | Positive | Leptin |

FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; PGE₂, prostaglandin E₂.

Bảng IV.1.1. Các chất ảnh hưởng lên sự phóng thích GnRH (Nguồn: Campbell-Walsh Urology, 11th Edition)

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). Cả hai chức năng này đều chịu sự kiểm soát của trục hạ đới - tuyến yên - tuyến 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 ống sinh tinh được hỗ trợ bởi tế bào Sertoli.

Inhibin là protein với khối lượng 32-kDa được sản xuất từ tế bào Sertoli và có vai trò ức chế sự tiết FSH của thùy trước tuyến yên. Sự sản xuất Inhibin được kích hoạt bởi FSH và tạo ra phản hồi âm lên tuyến yên và vùng hạ đới.

Activin là protein peptid với cấu trúc tương đồng với yếu tố tăng trưởng beta và có vai trò thúc đẩy sự phóng thích FSH thông qua tác động lên vùng hạ đới và tuyến yên. Thụ thể của activin có trên các mô khác ngoài mô sinh dục, điều này gợi ý rằng hormone này có các chức năng giúp cho sự tăng trưởng và điều hòa cơ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

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. Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition. Tác giả Jack McAninch và Tom F. Lue. Nhà xuất bản McGraw-Hill Medical 2012.

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

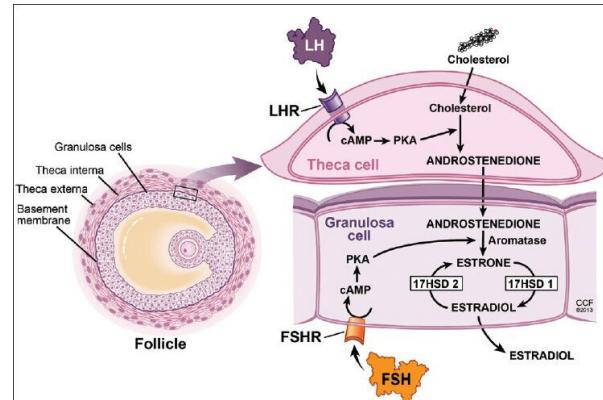
1. ESTROGEN

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

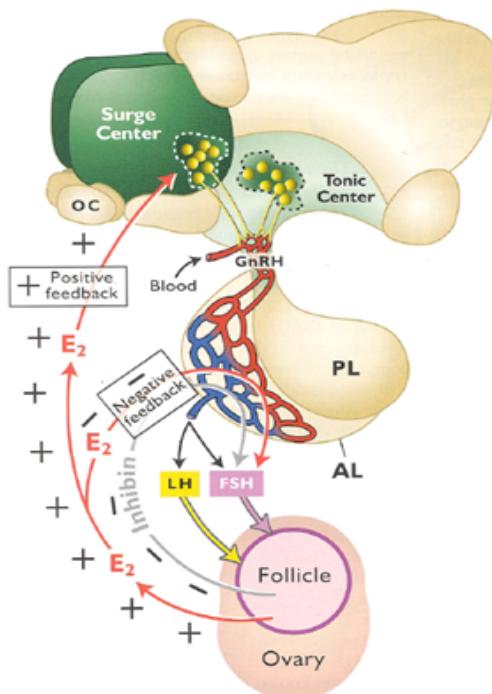
Bên cạnh đó, các tế bào **hạt** tại buồng trứng cũng ché tiết hormon **inhibin B**, góp phần cùng với estradiol tạo ra hoạt động điều hòa ngược âm tính lên sự phóng thích FSH. Điều này tạo động lực cho sự **tranh giành FSH** một cách khốc liệt giữa các nang trứng tham gia chiêu mộ trong mỗi chu kỳ kinh 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.

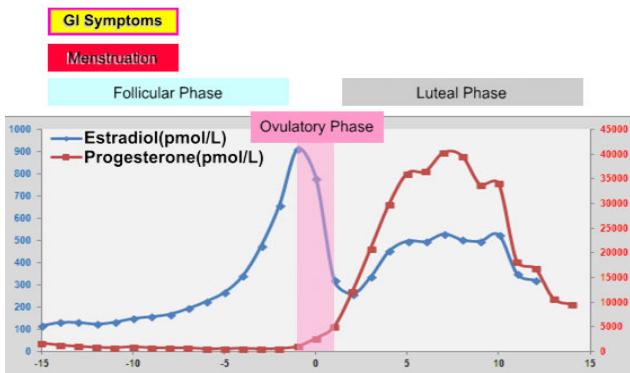
2. PROGESTERONE

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 **đỉnh 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 mấu chốt để khởi đầu cho quá trình **chuyển dạ**. Sau khi sẩy nhau và trong toàn bộ thời gian **cho con bú**, nồng độ progesterone huyết tương trở lại ở **mức rất thấp**.

Progesterone

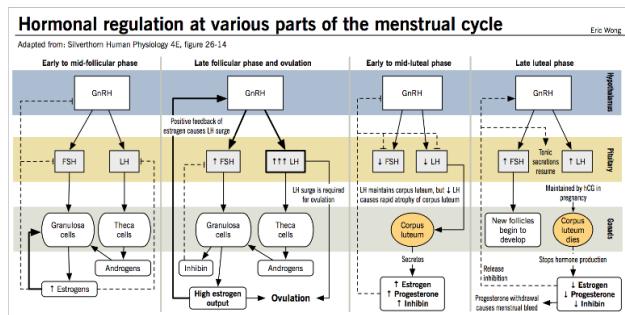
- + trước rụng trứng: thấp
- + giữa pha hoàng thể: đỉnh tiết
- + có thai -> hCG -> duy trì hoàng thể -> nồng độ cao
- + w7-w9 -> nhau thai # hoàng thể -> nồng độ cao
- + cuối thai kì -> giảm nồng độ -> chuyển dạ
- + sau sẩy nhau, cho con bú -> mức thấp



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.

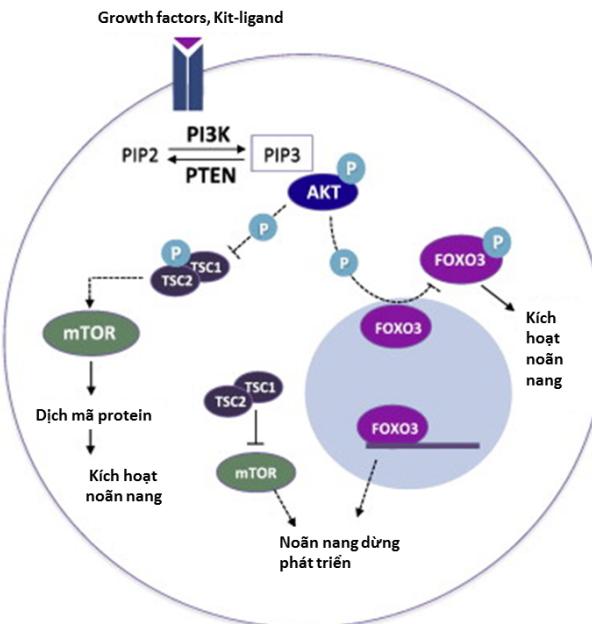
Khi bé gái dậy thì, định kỳ một lần mỗi khoảng 30 ngày, ước chừng có 4×10^2 nang noãn nguyên thủy sẽ được chiêu mộ vào chu kỳ buồng trứng.

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.

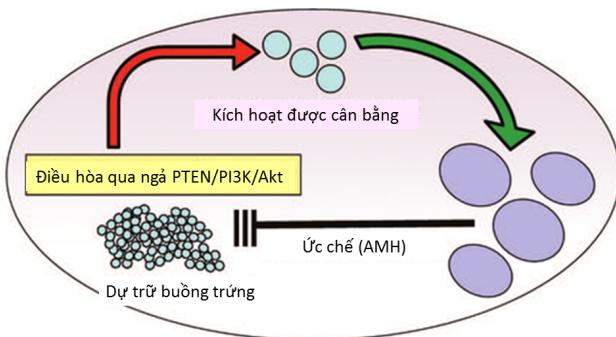
Các nang noãn được chiêu mộ sẽ phát triển. Tế bào hạt của chúng bắt đầu chế biến AMH.

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-Müllerian 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 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.

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.

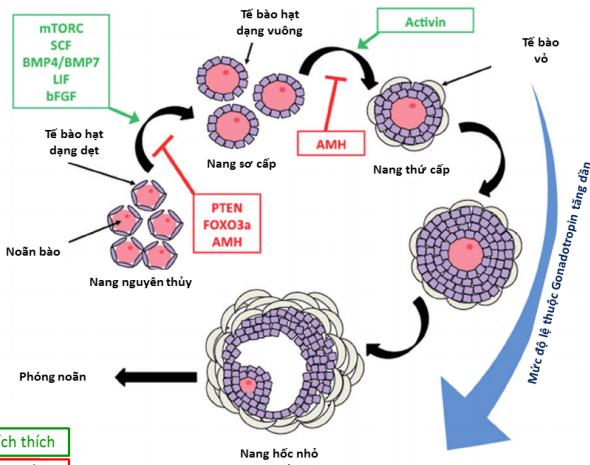
Sau chiêu mộ, các nang noãn vẫn tiếp tục phát triển không lệ thuộc gonadotropin, đến giai đoạn nang thứ cấp muộn.

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 lượng hạn chế 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.

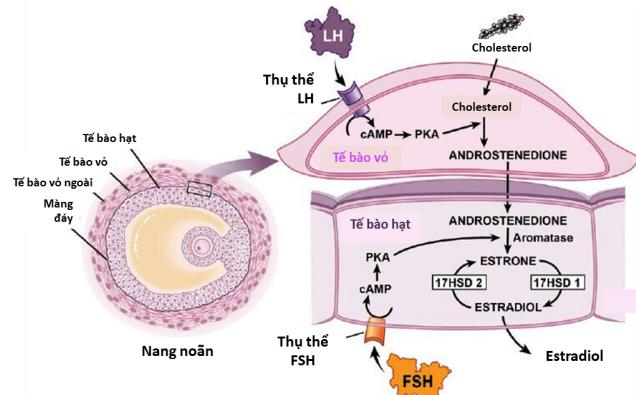
Dưới tác dụng của FSH, tế bào hạt sản xuất estrogen.

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.

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.

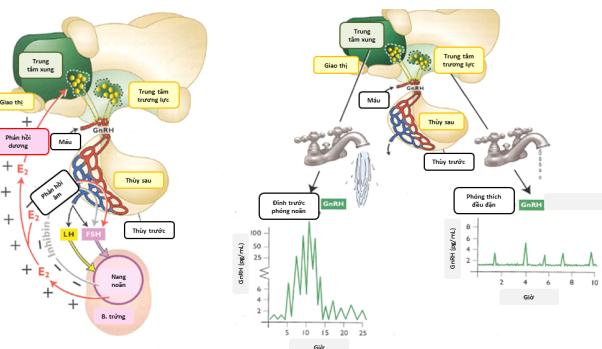
Tại noãn bào, dưới ảnh hưởng của đỉnh LH, noãn bào nhanh chóng hoàn thành phân bào thứ nhất của phân bào giảm nhiễm, ngay sau đó đi vào phân bào thứ nhì của phân bào giảm nhiễm.

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 **đám 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**.

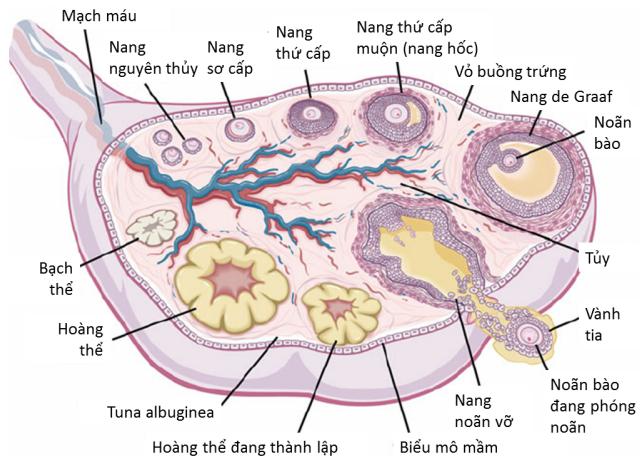
Nồng độ progesterone tăng cao trong máu ngoại vi sẽ tạo phản hồi lên tầng trên của trục, ức chế tầng trên. Trên hạ đồi, progesterone làm **giảm nhịp điệu** của các xung GnRH.

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.

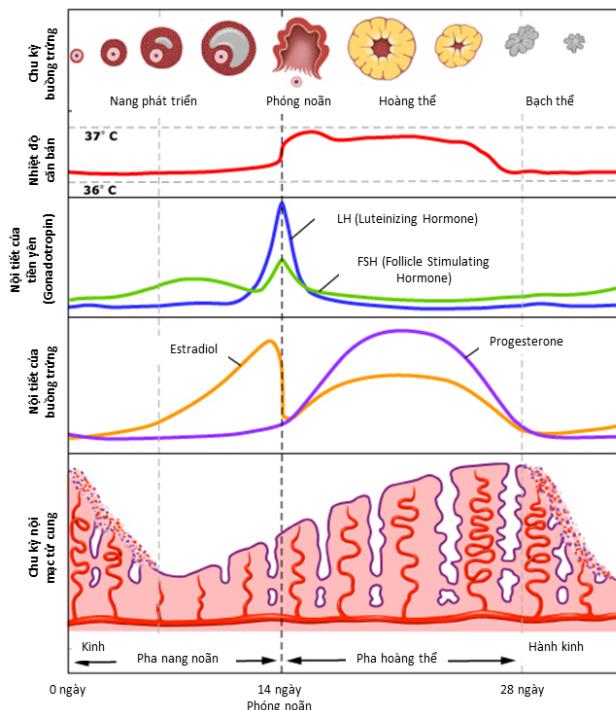


Hình IV.2.13. Tiến trình phát triển noãn nang trong chu kỳ buồng trứng, từ noãn nguyên thủy đến bạch thể, được trình bày theo chiều kim đồng hồ.

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.

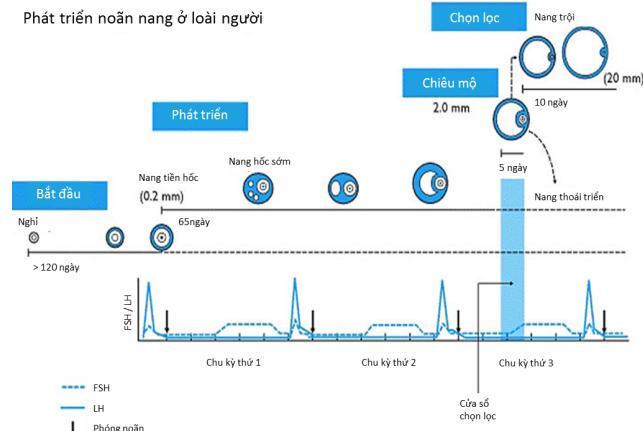
Như vậy, tại mỗi thời điểm nhất định, song song xảy ra 3-4 chu kỳ buồng trứng khác nhau.

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.

Phát triển noãn nang ở loài người



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

Nguồn: embryology.med.unsw.edu.au

4. TESTOSTERONE

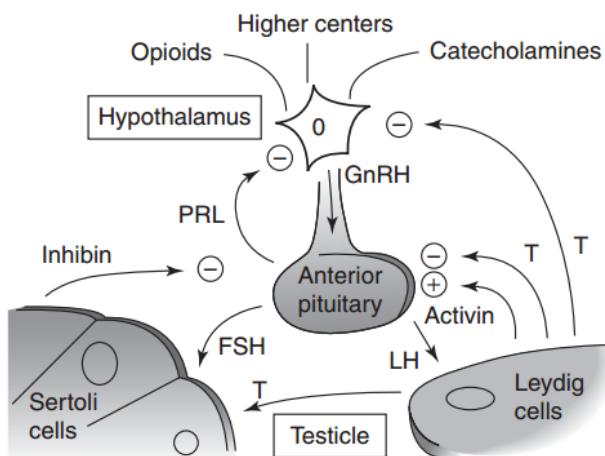
4.1. Testosterone và chức năng sinh dục nam: Xem thêm chương 2

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

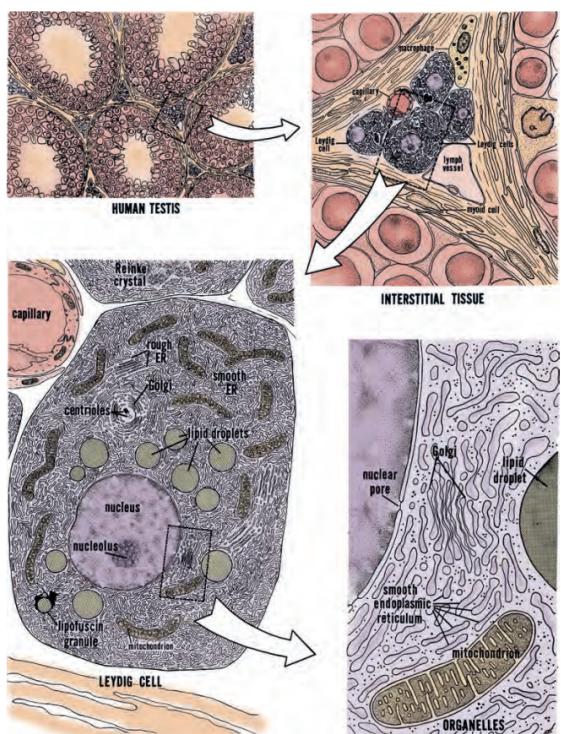
Chức năng của tế bào Sertoli và Leydig

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.

CHƯƠNG V.

NHỮNG ĐẶC TRƯNG CỦA ĐỒI THOẠI HÓA HỌC VÀ MIỄN DỊCH GIỮA PHÔI VÀ NỘI MẠC TỦ CUNG TRONG QUÁ TRÌNH LÀM TỐ

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: bvmminhhoang@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).

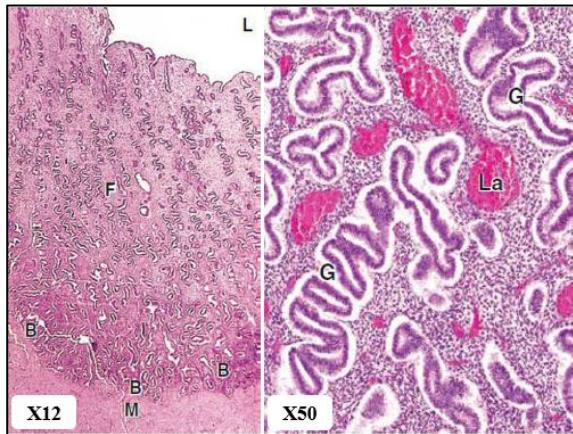
Sau kỳ tăng sinh với tác động của estrogen kích thích tăng trưởng tế bào ở biểu mô và lớp đệm làm tăng chiều dày nội mạc tử cung, **kỳ chế tiết bắt đầu với sự tác động của progesterone do hoàng thể tiết ra**.

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 lồng ống tuyến và làm các tuyến xoắn lại**. Bên cạnh đó, mạng lưới vi mạch nông sẽ tạo những hòm 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 chuyên và tế bào có vi nhung mao.

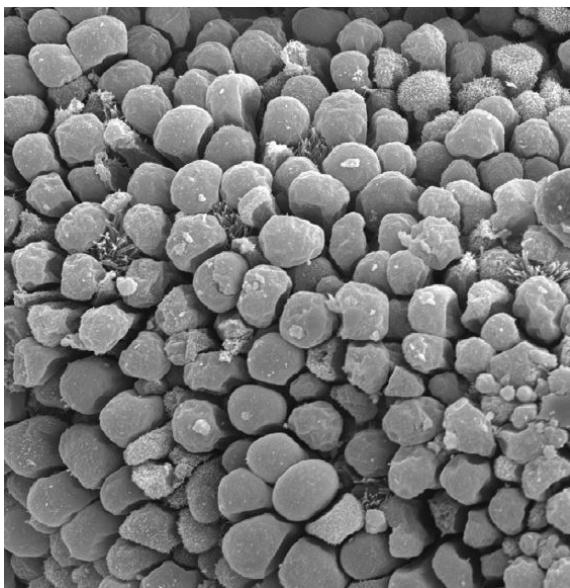
Tế bào có lông chuyên không thay đổi về hình dạng, chỉ có tăng về kích thước trong kỳ chế tiết. **Tế bào vi nhung mao** tăng trưởng về kích thước, dài ra, dày lên và dựng

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 di. 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 khống bào lớn. Kích thước các pinopode ở người vào khoảng 6 µm. 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.

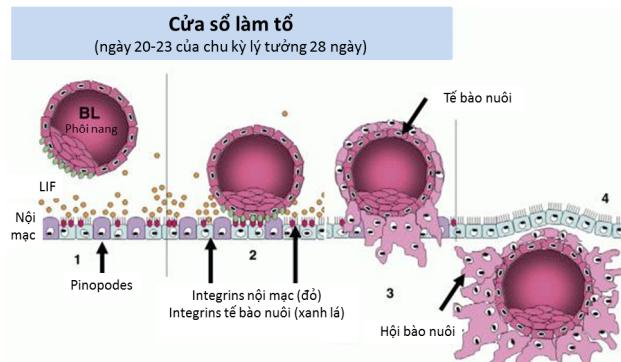
Kế đến, progesterone phải xuất hiện đúng lúc, vào thời điểm nội mạc đã sẵn sàng để chuyển sang phân tiết.

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).

Mỗi 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.

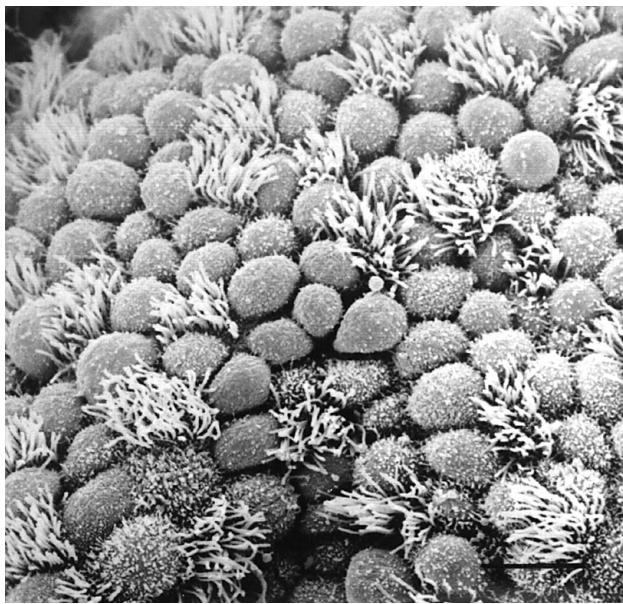
Sau khi được chuẩn bị thích hợp với progesterone, nội mạc tử cung đạt đến trạng thái sẵn sàng để tiếp nhận phôi đến làm tổ. Cửa sổ làm tổ đã được mở ra.



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 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.

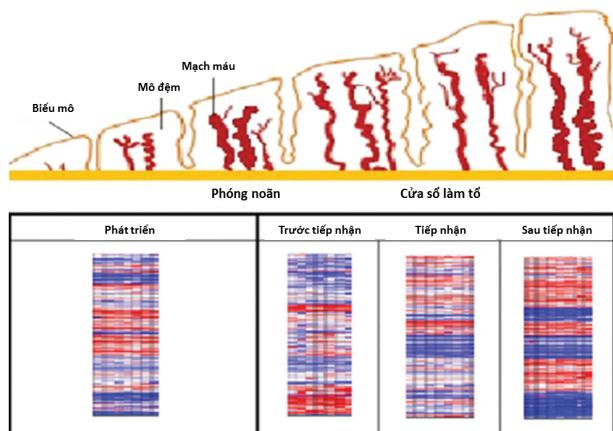
Nội mạc tử cung chỉ tiếp nhận phôi làm tổ khi và chỉ khi cửa sổ làm tổ đã mở.

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 đổi mặt với hiện tượng thai ghép.

Phôi có vón gene không giống với vón gene của mẹ. Nó chỉ tiếp nhận $\frac{1}{2}$ vón 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 đổi mặt với hiện tượng thai 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 ché 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 hA đồi-yên, làm giảm nhịp điệu các xung GnRH hA 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.

CHƯƠNG V.

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

Bài 2.

NHỮNG ĐẶC TRƯNG CỦA ĐỔI THOẠI HÓA HỌC VÀ MIỄN DỊCH GIỮA PHÔI GIAI ĐOẠN PHÂN CHIA VÀ NỘI MẠC TỬ CUNG TRONG QUÁ TRÌNH LÀM TỔ

Âu Nhứt Luân¹, Đỗ Thị Ngọc Mỹ²

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

¹ Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: aunhutluan@ump.edu.vn.

² 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 được bản chất hóa học-miễn nhiễm của hiện tượng làm tổ.
- Trình bày được vai trò của human Chorionic Gonadotrophin (hCG) trong giai đoạn sớm của thai kỳ.
- Trình bày được sự phát triển của thai cho đến thời điểm xác nhận thai lâm sàng.
- Giải thích được một số hiện tượng hoặc ứng dụng thường gặp dựa trên cơ sở các hiểu biết về làm tổ của phôi.

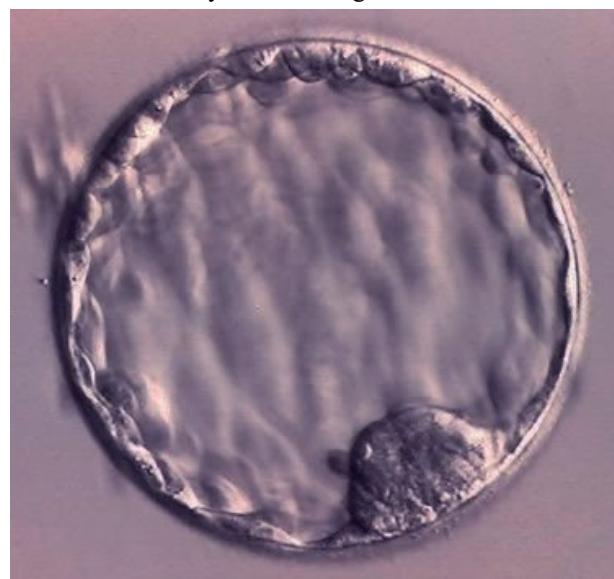
1. NHỮNG THAY ĐỔI HÌNH THÁI CỦA PHÔI THOÁT MÀNG

Khi đến buồng tử cung, phôi đã ở giai đoạn phôi nang gồm 2 khối tế bào: khối tế bào trong và ngoại bì lá nuôi.

Phôi nang gồm 2 khối tế bào:

- Một khối tế bào trung tâm, đậm đặc (inner cells mass) (ICM) sau này sẽ trở thành phôi thai.
- Một lớp tế bào tráng bên trong lòng ZP gọi là ngoại bì lá nuôi (trophectoderm) là tiền thân của nhau thai và các cấu trúc ngoài phôi.

Các khối tế bào này có hoạt động rất khác nhau.



Hình V.2.1. Phôi nang.

Phôi gồm 2 khối tế bào ICM và trophectoderm. ICM sẽ trở thành phôi thai sau này. Trophectoderm sẽ trở thành các phần phụ của thai.

Nguồn: 4.bp.blogspot.com.

Ngày thứ sáu sau thụ tinh, phôi nang thoát khỏi zona pellucida và chuẩn bị làm tổ.

Sáu ngày sau thụ tinh. Lúc này phôi đã ở hàn trong buồng tử cung, cửa sổ làm tổ đã mở, tử cung đã ở trong trạng thái thư giãn, ZP trở nên quá chật chội so với phôi và cung cấp dinh dưỡng thông qua ZP trở nên không còn thích hợp nữa. Phôi cần phải làm tổ.

Màng ZP bị mỏng đi tại một vị trí, và qua đó, phôi nang thoát ra ngoài, trở nên tự do trong buồng tử cung, sẵn sàng cho tiến trình làm tổ. Hiện tượng này được gọi là hiện tượng phôi thoát màng (hatching).

Các tế bào trích xuất từ lớp ngoại bì lá nuôi của phôi nang có thể được dùng để khảo sát di truyền của phôi.

Tế bào (blastomere) của lớp ngoại bì lá nuôi của phôi nang có thể được dùng để khảo sát các bệnh lý di truyền của phôi. Khảo sát này được gọi là khảo sát di truyền tiền làm tổ.

Do sinh thiết được tiến hành trên các blastomere từ khối ngoại bì lá nuôi nên khảo sát này không ảnh hưởng đến phát triển sau này của bào thai.

Sinh thiết phôi có thể được thực hiện phục vụ cho mục tiêu tầm soát (Preimplantation Genetic Screening) (PGS) hay

phục vụ cho mục tiêu chẩn đoán (Preimplantation Genetic Diagnosis) (PGD).

Tùy theo mục tiêu khảo sát là tầm soát hay là chẩn đoán mà các blastomere sinh thiết được sẽ được khảo sát bằng các phương tiện khác nhau, từ đơn giản (GWAS) cho đến phức tạp (như giải trình tự gene).

Từ khảo sát các blastomere sinh thiết được, người ta có thể có được kết luận đáng tin cậy về các bất thường di truyền học của phôi, bao gồm lệch bội và các bệnh lý di truyền như thalassemia, di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X...

Cũng do sinh thiết được thực hiện trên các blastomere thuộc khói ngoại bì lá nuôi, nên có thể xảy ra sự khác biệt giữa kết quả có được và thực trạng của khói ICM (thường do dạng khâm, rất thường thấy trên các tế bào thuộc ngoại bì lá nuôi).

2. THOÁT KHỎI ZP, XÂM NHẬP NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ TIẾN VỀ CÁC MẠCH MÁU

Ngày thứ 6 sau thụ tinh, phôi thoát khỏi ZP, chu du trong môi trường buồng tử cung và tiếp cận với nội mạc tử cung.

Vào ngày thứ 6 sau thụ tinh, trao đổi khí và dinh dưỡng giữa phôi nang và mẹ thông qua ZP đã không còn thích hợp. Phôi phải thoát khỏi ZP để tìm đến nguồn cung cấp oxygen phù hợp hơn với nhu cầu ngày càng cao của nó, đồng thời có thể tiếp cận trực tiếp với nguồn dưỡng chất từ mẹ.

Màng ZP bị mỏng dần ở một vị trí, để rồi cuối cùng bị phá vỡ. Phôi nang sẽ thoát qua lỗ hổng này để đi vào buồng tử cung và chuẩn bị cho tiến trình làm tổ.

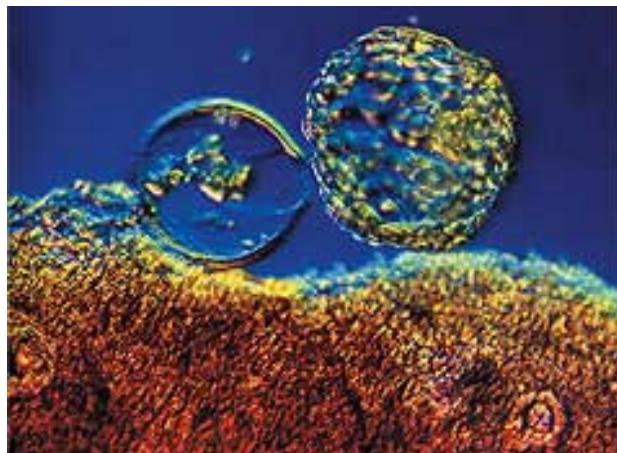
Hiện tượng này được gọi là hiện tượng thoát màng (hatching).

Đối thoại hóa học kích hoạt các biến đổi trên bề mặt nội mạc và của giao diện phôi-nội mạc.

Phôi đã thoát màng thực hiện trao đổi tín hiệu hóa học với nội mạc tử cung.

GF (Growth Factor) và các cytokins từ phôi thúc đẩy những biến đổi ở nội mạc tử cung.

Tại giao diện giữa vi nhung mao của nguyên bào nuôi và tế bào chân hình kim, các tín hiệu tế bào (signal) gồm LIF (Leukemia Inhibitory Factor) và EGF (Epidermal Growth Factor) thúc đẩy tương tác giữa 2 loại tế bào này.



Hình V.2.2. Phôi ngày thứ 6 hoàn tất tiến trình thoát khỏi Zona Pellucida.

Vào ngày thứ sáu sau thụ tinh, ZP bị mỏng dần ở một vị trí, và bị phá vỡ. Hiện tượng phôi thoát màng xảy ra. Phôi nang sẽ thoát qua lỗ hổng này để đi vào buồng tử cung và chuẩn bị cho tiến trình làm tổ.

Trên hình chụp, ta thấy màng ZP bị phá thủng ở vị trí 3 giờ, qua đó phôi nang thoát ra và tiếp cận với nội mạc tử cung.

Nguồn: Science.

Hệ thống miễn dịch tế bào đóng vai trò quan trọng trong tiếp nhận hay thai trừ mảnh bán dị ghép.

Khi phôi tiếp cận với nội mạc tử cung, nó sẽ sớm bị nhận diện. Hệ thống miễn dịch tế bào (Cell Mediated Immunity) (CMI) được kích hoạt.

Như vậy, song hành xảy ra 2 chiều hướng đáp ứng miễn dịch, một theo chiều hướng thai trừ thông qua T helper 1 (Th1) và một còn lại theo chiều hướng tiếp nhận thông qua T helper 2 (Th2).

Progesterone làm cơ chế miễn dịch tế bào đi theo hướng ưu thế Th2, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp nhận mảnh bán dị ghép.

1. Lệch bội ở phôi.
2. Đáp ứng miễn dịch thiên lệch Th1.
3. Bất thường kiểm soát thượng di truyền.

Lệch bội ở phôi là hiện tượng thường gặp.

Lý do thứ nhất khiến tỉ lệ làm tổ thành công thấp là các bất thường kiểu lệch bội ở bào thai.

Khảo sát tiền làm tổ thực hiện trên các phôi có được từ thụ tinh trong ống nghiệm xác nhận tính phổ biến của lệch bội ở phôi tiền làm tổ.

Bất thường di truyền ở các mức độ khác nhau có thể ảnh hưởng lên tiến trình điều hòa các gene quan trọng của phôi, làm ngưng tiến trình phát triển phôi.

Miễn dịch tế bào có ảnh hưởng quan trọng lên giai đoạn trước thai lâm sàng.

Về mặt miễn nhiễm, sau làm tổ, tương quan Th1:Th2 có ý nghĩa quan trọng trong thành công hay thất bại của thai kỳ.

Ưu thế Th1 (pro-inflammatory) thường dẫn đến một thai kỳ thất bại, hay các thai kỳ với kết cục sản khoa xấu (phát triển bào thai bất thường, tăng huyết áp thai kỳ...).

Ưu thế Th2 (anti-inflammatory) liên quan đến một thai kỳ thành công. Ưu thế Th2 sẽ được duy trì trong suốt thai kỳ bình thường.

Bất thường thượng di truyền của nội mạc tử cung hay của phôi ảnh hưởng đến khả năng phát triển của phôi.

Các bất thường của các yếu tố nội tại hay ngoại lai có thể ảnh hưởng đến các cơ chế kiểm soát thượng di truyền của cả nội mạc tử cung lẫn phôi thai.

Bất thường kiểm soát thượng di truyền trên nội mạc tử cung có thể có nguyên nhân nội sinh (như rối loạn phóng noãn) hay ngoại sinh (dùng thuốc ngoại lai) làm thay đổi tiến trình điều hòa gene của nội mạc tử cung, di dời vị trí của cửa sổ làm tổ, qua đó ảnh hưởng đến khả năng làm tổ của phôi.

Bất thường thượng di truyền của phôi, đặc biệt là các có được từ thụ tinh trong ống nghiệm, có thể ảnh hưởng đến chương trình hóa điều hòa gene, làm phôi thất bại trong phát triển.

Phân ly chức năng giữa lá nuôi và khối tế bào trong của phôi ngày càng rõ.

Điển biến hCG phản ánh hoạt động lá nuôi.

Phôi càng phát triển, sự phân ly giữa phôi và lá nuôi càng trở nên rõ hơn.

Hoạt động xâm thực và chẽ tiết hCG của lá nuôi không liên quan và không phản ánh những gì xảy ra tại đĩa phôi. Hoạt động của lá nuôi là sản xuất hCG để duy trì thai kỳ. Biến thiên của hCG thể hiện tình trạng lành mạnh của hoạt động lá nuôi.

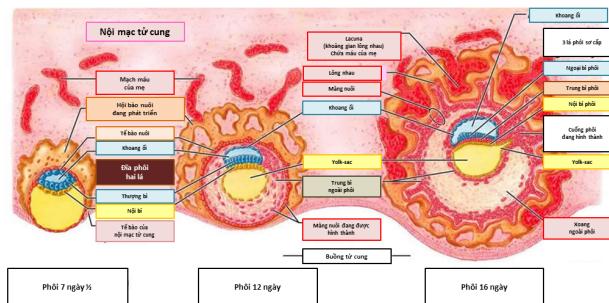
Trong khi đó, tại đĩa phôi, quá trình điều hòa gien, phân chia, biệt hóa thành tạo cơ quan là các sự kiện chính. Hoạt động của phôi không song hành, cũng không được thể hiện qua hoạt động của lá nuôi.

Ở thời điểm 3 tuần sau thụ tinh, thai kỳ được xác nhận trên lâm sàng bằng siêu âm.

Phôi hoàn tất tiến trình làm tổ vào ngày thứ 14.

Lông nhau và các cấu trúc màng đệm đã hình thành, tiếp cận với các hố máu sơ khai.

Ở phôi, đã hình thành đĩa phôi 2 lá, túi ối (amnion) và túi noãn hoàng (yolk-sac).



Hình V.2.7. Từ ngày thứ 10 đến ngày thứ 14.

N₁₀, hội bào nuôi bắt đầu phá vỡ thành công mạch máu của nội mạc. Máu từ các mạch máu bị vỡ lấp đầy khoảng trống tạo bởi các hội bào nuôi, cho phép diễn ra trao đổi chất trực tiếp giữa mẹ và phôi. Kể từ thời điểm này, phôi trực tiếp nhận dưỡng chất và thực hiện trao đổi khí với máu mẹ qua các hố máu sơ khai. Mặt khác, hCG từ hội bào nuôi sẽ thông qua hố máu để đi vào máu mẹ.

N₁₄, phôi hoàn tất tiến trình làm tổ. Lông nhau nguyên thủy và cấu trúc màng đệm đã hình thành, tiếp cận với hố máu sơ khai. Trên phôi, hình thành đĩa phôi 2 lá, túi ối và yolk-sac.

Nguồn: apsubiology.org.

Khoảng một tuần sau thời điểm này, tức 3 tuần sau thụ tinh, thai kỳ có thể nhìn thấy được qua siêu âm.

Kể từ khi nhìn thấy được trên siêu âm, ta gọi là người phụ nữ có thai lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition.
Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri.
Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.

2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

CHƯƠNG VI.

**SỰ PHÁT TRIỂN CỦA PHÔI GIAI ĐOẠN SÓM:
NHỮNG VẤN ĐỀ VỀ DI TRUYỀN VÀ THUỢNG DI TRUYỀN**

Bài 1.**SỰ PHÁT TRIỂN PHÔI GIAI ĐOẠN SÓM: VẤN ĐỀ THƯỢNG DI TRUYỀN**

Bùi Võ Minh Hoàng

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

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

Mục tiêu bài giảng

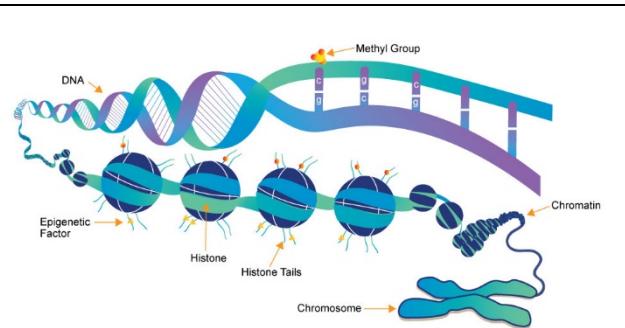
- Trình bày các cơ chế tác động của thượng di truyền.
- Trình bày sự tác động của thượng di truyền lên sự phát triển phôi ở giai đoạn phôi tiền làm tổ.

1. CÁC CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA THƯỢNG DI TRUYỀN

Thượng di truyền (epigenetics) là khoa học nghiên cứu những thay đổi trong biểu hiện gene và những chức năng khác của gene, những thay đổi này có thể di truyền được nhưng không liên quan đến trình tự của DNA.

Hầu hết các tế bào trong cơ thể đều cùng chia sẻ vật liệu di truyền được mã hóa từ trình tự DNA, nhưng lại khác biệt về hình thái và chức năng. Quá trình tạo ra những khác biệt này được gọi là thượng di truyền. Các biến đổi thượng di truyền phân bố ở các vùng chuyên biệt của DNA nhằm thu hút hoặc né tránh các protein kích hoạt gene. Nhờ vậy những biến đổi này dần dần hình thành nên những khuôn mẫu điển hình cho vùng DNA hoạt động và vùng DNA bất hoạt ở mỗi loại tế bào. Ngoài ra, trái ngược với trình tự cố định của chuỗi DNA, những ghi dấu thượng di truyền có thể thay đổi trong suốt cuộc đời để đáp ứng với môi trường hoặc lối sống của mỗi cá thể. Những biến đổi thượng di truyền trong một số trường hợp có thể truyền lại cho thế hệ sau.

Thượng di truyền có nhiều cơ chế phân tử khác nhau có thể làm thay đổi hình thái hoặc chức năng của một tế bào hay của một sinh vật mà không làm thay đổi trình tự DNA của tế bào hay sinh vật đó. Các cơ chế phân tử này bao gồm methyl hóa DNA, các biến đổi histone và những phân tử RNA không mã hóa.

**Hình 6.1.1. Cấu trúc chromatin chứa DNA và histone.**(Nguồn: <https://www.whatisepigenetics.com>)**1.1. Methyl hóa DNA**

Sự methyl hóa DNA xảy ra khi những nhóm methyl được gắn thêm vào phân tử DNA. Quá trình này có thể làm thay đổi hoạt động của một phần DNA mà không làm thay đổi trình tự. Khi sự methyl hóa DNA xảy ra ở vùng khởi động gene (gene promoter) sẽ gây ức chế quá trình phiên mã. Sự methyl hóa DNA là cần thiết cho sự phát triển bình thường ở các loài động vật có vú và thường gắn liền với một số tiến trình quan trọng như in dấu hệt gene (genomic imprinting), bất hoạt nhiễm sắc thể X, sự lão hóa và sự sinh ung.

Sự methyl hóa xảy ra chủ yếu trên cytosine trong dinucleotide CG, hay còn gọi là CpG (5'-C-phosphate-G-3'), với ba pha: thiết lập (de novo), duy trì và khử methyl hóa.

1.1.1. De novo methyl hóa DNA

Methyl hóa cytosine xảy ra do tương tác giữa các DNA methyltransferases (DNMT3A, DNMT3B và DNMT3L) chuyển nhóm methyl của S-adenosyl-L-methionine sang vị trí carbon số 5 trên vòng pyrimidine của cytosine trong dinucleotide CpG để hình thành 5-methylcytosine (5mC).

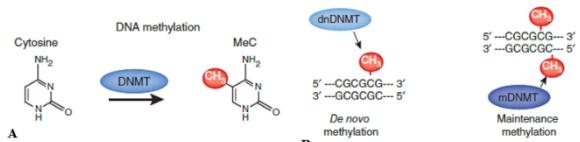
Trong chuỗi DNA người, chỉ khoảng 1,5% DNA có sự hiện diện của 5mC. Ở các tế bào sinh dưỡng, 5mC hầu như ở các dinucleotide CpG, ngoại trừ ở các tế bào mầm sinh dục có thể ghi nhận 5mC hiện diện ở các dinucleotide không phải CpG.

Sự methyl hóa có thể ảnh hưởng đến quá trình phiên mã của gene do ức chế sự gắn thêm các protein phiên mã vào gene, hoặc do gắn thêm nhóm protein methyl-CpG-binding domain (MBD), các MBD thu hút các protein khác như các enzyme khử acetyl của histone hay những protein tái cấu trúc chất nhiễm sắc (chromatin remodeling) gây ra biến đổi histone, hậu quả hình thành nên chất nhiễm sắc bất hoạt.

Hầu hết các vị trí CpG của chuỗi DNA đều bị methyl hóa, ngoại trừ các đảo CpG (vùng DNA dài hơn 200 bp và có dinucleotide CpG chiếm hơn 50%) trong các mô dòng mầm và các đảo CpG gần vùng khởi động gene ở các tế bào sinh dưỡng vẫn chưa bị methyl hóa. Điều này giúp cho biểu hiện gene vẫn bình thường. Chỉ khi đảo CpG gần vùng khởi động gene bị methyl hóa sẽ làm gián đoạn biểu hiện gene.

1.1.2. Duy trì methyl hóa DNA

Khác với DNMT3A và DNMT3B có vai trò trong de novo methyl hóa DNA, DNMT1 chỉ thực hiện methyl hóa trên DNA có 1 mạch đơn đã được methyl hóa. DNMT1 định vị ở chế ba sao chép DNA (replication fork) để gắn vào DNA mới tổng hợp và tiến hành methyl hóa y như kiểu methyl hóa trên bản DNA gốc trước khi hoàn tất nhân bản DNA. Ngoài ra DNMT1 cũng có khả năng sửa chữa lỗi trong quá trình methyl hóa DNA. Như vậy DNMT1 giúp duy trì kiểu methyl hóa DNA trong một dòng tế bào.



Hình 6.1.2. Sự methyl hóa DNA.
A. Methyl hóa DNA xảy ra ở base cytosine. **B.** Hai loại DNMTs trong methyl hóa DNA (Nguồn: Day JJ và cộng sự, 2010)

1.1.3. Khử methyl hóa DNA

Tiến trình loại bỏ nhóm methyl khỏi DNA là cần thiết cho quá trình khởi tạo thương di truyền của gene và cũng trực

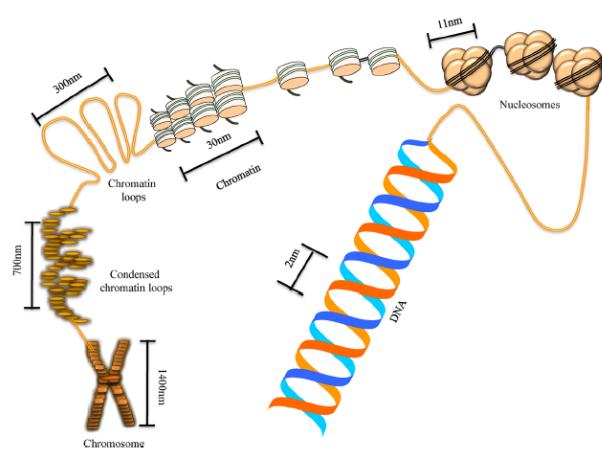
tiếp liên quan đến nhiều cơ chế bệnh sinh quan trọng như trong tiến triển của khối u.

Khử methyl hóa có thể chủ động hay thụ động, hoặc kết hợp cả hai. Khử methyl hóa DNA thụ động diễn ra ở những tế bào đang phân chia. Ở những tế bào này, DNMT1 đóng vai trò duy trì methyl hóa DNA trong quá trình nhân bản DNA. Khi DNMT1 bị ức chế hoặc bị mất chức năng sẽ dẫn đến các cytosine mới chưa được methyl hóa tích hợp vào chuỗi DNA mới tổng hợp. Kết quả sẽ dẫn đến giảm lượng CpG được methyl hóa ở những lần phân bào sau.

Khử methyl hóa DNA chủ động có thể ở cả tế bào đang phân chia cũng như tế bào không phân chia, và để khử methyl cần những phản ứng enzyme của các protein TET để chuyển 5mC trở lại dạng cytosine nguyên bản.

1.2. Các biến đổi histone

Ở các tế bào có nhân, chuỗi DNA được đóng gói vào chất nhiễm sắc trong nhân. Nucleosome (đơn vị cấu tạo cơ bản của chất nhiễm sắc) bao gồm một đoạn DNA (147 bp) quấn hai lần quanh một bộ tám protein histone (hai phiên bản của mỗi loại H2A, H2B, H3 và H4). Các đầu N tận cùng của các protein histone vẫn còn ở ngoài nucleosome, và đây sẽ là những phần được biến đổi sau dịch mã. Hai nucleosome sẽ được nối với nhau bởi một đoạn DNA 20 bp qua tương tác với protein histone H1.



Hình 6.1.3. Nghiên cứu thể cấu tạo từ DNA quấn quanh các histone (Nguồn: Gene Regulation, Epigenetics and Hormone Signaling, 2017)

Các biến đổi histone bao gồm acetyl hóa, methyl hóa, phosphoryl hóa, ubiquitination, SUMOylation và ADP-ribosylation. Các biến đổi histone không hoạt động đơn lẻ mà tương tác với nhau và với những cơ chế khác như methyl hóa DNA và những phân tử RNA không mã hóa.

Trong các loại biến đổi histone đã được mô tả, acetyl hóa và methyl hóa là những biến đổi đã được nghiên cứu nhiều và có liên quan về chức năng với điều hòa biểu hiện gene và cấu trúc chất nhiễm sắc.

1.2.1. Acetyl hóa histone

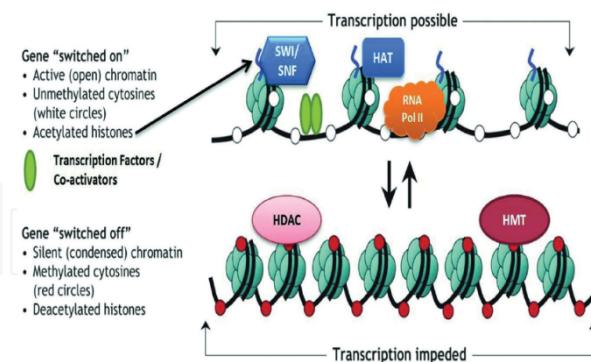
Acetyl hóa histone xảy ra ở vị trí của lysine trên phần đuôi N của histone. Việc thêm nhóm acetyl vào lysine làm mất đặc tính tích điện dương của lysine, qua đó làm lỏng liên kết giữa histone và DNA. Kết quả là DNA dễ được các yếu tố phiên mã tiếp cận và tăng hoạt động phiên mã. Ngược lại, loại nhóm acetyl khỏi lysine sẽ tăng cường liên kết giữa histone và DNA, dẫn đến ức chế hoạt động phiên mã.

Acetyl hóa và khử acetyl hóa histone được duy trì cân bằng bởi các nhóm enzyme histone acetyl transferases (HATs) và histone deacetylases (HDACs).

1.2.2. Methyl hóa histone

Methyl hóa histone xảy ra ở vị trí của lysine và arginine.

Methyl hóa histone có thể làm hoạt hóa gene hoặc ức chế gene tùy vào vị trí và mức độ methyl hóa trên nhóm amino của lysine (đơn, đôi hay tam), arginine (đơn hay đôi). Khác với acetyl hóa histone, methyl hóa không thay đổi tính tích điện của histone mà đóng vai trò thu hút các yếu tố hoạt hóa gene, ức chế gene hay điều hòa chất nhiễm sắc gắn vào bề mặt chất nhiễm sắc.



Hình 6.1.4. Hoạt động của gene được điều khiển qua trạng thái “đóng-mở” của chất nhiễm sắc (Nguồn: DNA repair, 2019)

1.3. Những phân tử RNA không mã hóa

Đây là những phân tử RNA chức năng được phiên mã từ DNA nhưng không dịch mã thành protein. Do vậy, các phân tử RNA không mã hóa chỉ đóng vai trò điều hòa biểu hiện gene ở mức độ phiên mã và hậu phiên mã.

Những phân tử RNA không mã hóa được xem như những yếu tố thương di truyền có thể được chia thành hai nhóm chính: nhóm phân tử RNA không mã hóa có kích thước ngắn (< 30 nucleotides) và nhóm có kích thước dài (lncRNAs, > 200 nts). Cả hai nhóm đều có vai trò trong hình thành vùng dị nhiễm sắc chất, biến đổi histone, methyl hóa DNA và ức chế gene.

Những phân tử RNA không mã hóa có kích thước ngắn gồm có 3 nhóm chính: microRNAs (miRNAs), RNA can thiệp kích thước ngắn (siRNAs), RNA kích thước ngắn tương tác protein piwi (piRNAs).

1.3.1. miRNAs

miRNAs là những phân tử RNA không mã hóa có kích thước khoảng 22 nucleotides, được hình thành từ các tiền miRNA đã được phiên mã từ DNA bởi RNA polymerase II. Các miRNAs kiểm soát biểu hiện của những gene mã hóa protein bằng cách làm mất chức năng của RNA thông tin (mRNA) hoặc cản trở dịch mã. Mỗi miRNAs có thể chi phối nhiều mRNA, qua đó có thể điều hòa lên đến 30% gene mã hóa protein và định dạng sự tạo protein từ hàng trăm đến hàng nghìn gene.

1.3.2. siRNAs

siRNAs cũng có chức năng tương tự miRNAs gây ngăn cản sau phiên mã bằng việc làm mất chức năng mRNA. Ngoài ra, siRNAs tham gia hình thành vùng dị nhiễm sắc chất bằng gắn với phức hợp RITS thúc đẩy methyl hóa histone H3 ở vị trí lysine K9 (H3K9) và cô đặc chất nhiễm sắc.

1.3.3. piRNAs

piRNAs là những phân tử RNA tương tác với các protein piwi. piRNAs chủ yếu liên quan đến điều hòa chất nhiễm sắc và ức chế các hoạt động chuyển vị trong các tế bào sinh dưỡng và tế bào mầm.

2. lncRNAs

Tương tự như các gene mã hóa protein, hầu hết lncRNAs cũng được phiên mã bởi RNA polymerase II, gắn mũ ở đầu 5' và bổ sung chuỗi poly A vào đầu 3'. Các lncRNAs đóng vai trò quan trọng nhiều chức năng tế bào khác nhau như đóng gói chất nhiễm sắc, biểu hiện gene, điều hòa gene, tăng trưởng, chuyển hóa, biệt hóa và phát triển. Với những tiến bộ công nghệ về microarray và phân tích trình tự RNA, càng nhiều lncRNAs tiếp tục được phát hiện, tuy nhiên chức năng chuyên biệt cho mỗi lncRNAs vẫn cần được nghiên cứu thêm.

3. VAI TRÒ CỦA THUỘNG DI TRUYỀN TRONG SỰ PHÁT TRIỂN PHÔI Ở GIAI ĐOẠN TIỀN LÀM TỔ

Tinh trùng và noãn trưởng thành cần những yếu tố thương di truyền chuyên biệt và khác nhau trong sự hình thành giao tử. Bên cạnh việc in dấu hé gene, ở tinh trùng còn có sự thay thế các histone bởi protamine (những protein cần thiết cho quá trình cô đặc chất liệu di truyền ở đầu tinh trùng và ổn định DNA), trái lại ở noãn mức độ methyl hóa histone H3 ở vị trí lysine K4 với 3 nhóm amino (H3K4me3) có thể cao hơn vì noãn đã tiến hành giảm phân. Những in dấu hé gene từ bố mẹ trong quá trình sinh giao tử vẫn được giữ lại trong giao tử cũng như những dấu ấn khác. Tuy nhiên, một số dấu ấn sẽ được lập trình lại để đáp ứng nhu cầu hình thành các tế bào tổng năng. Để đáp ứng nhu cầu phát triển, các dấu ấn thương di truyền cũng được lập trình lại để giúp phôi thực hiện những biệt hóa.

3.1. Methyl hóa DNA

Sau thụ tinh, trong phôi bào có sự hình thành tiền nhân đực và tiền nhân cái. Sự khử methyl hóa DNA chủ động sẽ diễn ra ở tiền nhân đực, và sau đó sẽ diễn ra sự khử methyl hóa DNA thụ động ở những giai đoạn phân cắt phôi tiếp theo. Phôi sẽ thực hiện quá trình biệt hóa đầu tiên với de novo methyl hóa DNA, nhằm đảm bảo ức chế các gene liên quan đến việc duy trì tính vạn năng. Mức độ methyl hóa DNA ở khói tế bào bên trong (ICM) của phôi nang cao hơn những tế bào ngoại bì lá nuôi. Điều này dẫn đến những biệt hóa khác nhau: các ICM sẽ biệt hóa thành những dòng tế bào sinh dưởng, còn các tế bào ngoại bì lá nuôi sẽ hình thành bánh nhau.

Methyl hóa DNA là một sự kiện quan trọng và không thể thay thế trong giai đoạn tiền làm tổ. Quá trình methyl hóa DNA thực hiện những thay đổi tổng thể và cả những thay đổi đặc hiệu cho từng vùng. Đặc biệt, những tế bào biệt hóa trong cùng 1 phôi không cùng một phương thức biểu hiện của những gene liên quan đến quá trình methyl hóa. Điều này cho thấy tầm quan trọng của cấu trúc dữ liệu đặc hiệu từng tế bào đơn lẻ so với cấu trúc dữ liệu của toàn thể phôi.

3.2. Biến đổi histone

Sau khi thụ tinh, tiền nhân cái hình thành và có những biến đổi histone gồm acetyl hóa lysine ở đuôi histone H4 (H4ac), methyl hóa lysine ở các đuôi histone H3 và H4 như H3K4me, H3K9me2/3, H3K27me1, H4K20me3.

Những biến đổi histone này được ghi nhận có liên hệ với tình trạng chất nhiễm sắc hoạt động hay bị ức chế.

Trong khi đó, ở tiền nhân đực, các protamine dần bị thay bằng các histone được acetyl hóa. Tuy nhiên, các histone được acetyl hóa này sẽ lại được thay bằng các histone monomethyl hóa như H3K4me1, H3K9me1 và H3K27me1. Tiếp sau đó các dạng di- hay tri-methyl hóa sẽ xuất hiện.

Như vậy, các biến đổi histone thay đổi theo từng giai đoạn và đặc hiệu cho từng loại tế bào. Các biến đổi histone có vai trò như công tắc “bật/tắt” điều khiển biểu hiện gene khi cần. Ở phôi nang, các ICM và ngoại bì lá nuôi có những biến đổi histone khác nhau. Chẳng hạn như acetyl hóa H3K9 và methyl hóa histone ở vùng di nhiễm sắc chất gấp ở ICM, trong khi đó H3K27me1/2/3 có thể gấp ở cả hai nhóm tế bào nhưng ưu thế ở ICM, còn H3K27me2/3 chỉ gấp ở ngoại bì lá nuôi. Như vậy, mỗi nhóm tế bào ở ICM và ngoại bì lá nuôi có những nhóm yếu tố thương di truyền khác nhau điều khiển biểu hiện gene chuyên biệt.

Các biến đổi histone như acetyl hóa và khử acetyl hóa cũng liên quan đến tiến trình tái cấu trúc chất nhiễm sắc, qua đó giúp các yếu tố khác tiếp cận DNA.

3.3. Các RNA không mã hóa

microRNAs (miRNAs) là những phân tử RNA không mã hóa có kích thước ngắn (20-24 nt) điều hòa biểu hiện gene bằng cách loại bỏ mRNA đích hay ngăn mRNA dịch mã. Từ khi miRNA đầu tiên, lin-4, được xác định có vai trò điều hòa tiến trình phát triển áu trùng theo thời gian của *Caenorhabditis elegans*, các miRNAs bắt đầu được ghi nhận có chức năng trong nhiều giai đoạn phát triển, bao gồm cả giai đoạn tiền làm tổ.

Trong sinh tổng hợp miRNAs, Dicer (ribonuclease type III) có chức năng phân cắt các tiền miRNAs (pre-miRNAs) thành các miRNA trưởng thành và tham gia hình thành phức hợp RISC (RNA-induced silencing complex). RISC là một phức hợp có nhiều protein với các vai trò khác nhau như helicase, exonuclease và Argonaut (Ago). RISC có vai trò làm thoái hóa mRNA hoặc ngăn mRNA dịch mã.

Khiếm khuyết Dicer gây chết phôi ở chuột do thiếu tế bào mầm và mất tiềm năng tăng trưởng. Ago2 là yếu tố cần thiết cho sự phát triển trong giai đoạn hoạt hóa gene ở noãn được thụ tinh (ZGA). Trong giai đoạn ZGA này, các sản phẩm phiên mã từ mẹ đều bị tiêu hủy. Điều này gợi ý

rằng các yếu tố liên quan đến RNA can thiệp (RNAi) có thể liên quan đến việc tiêu hủy này. Từ phân tích dữ liệu microarray trên 97 miRNAs đã cho thấy các miRNA có thể tham gia chính trong tiến trình xóa bỏ các thông tin từ mẹ ở giai đoạn ZGA. Trong giai đoạn hình thành phôi đâu, các miRNAs có thể liên quan đến sự kết dính tế bào. Ngoài ra, các miRNA cũng có thể đóng vai trò trong biệt hóa tế bào ở giai đoạn phôi nang, chẳng hạn như miR-290 và miR-295 đặc hiệu ở tế bào mầm phôi với vai trò duy trì tính vạn năng của tế bào.

Ngoài các phân tử RNA không mã hóa có kích thước ngắn, các phân tử RNA không mã hóa có kích thước dài (lnc-RNAs) cũng có những vai trò riêng biệt trong sự phát triển. Trong giai đoạn tiền làm tổ, các lnc-RNAs có thể liên quan đến úc chế phiên mã gene và in dấu gene.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Epigenetics and Assisted Reproduction – An introductory guide, 1st edition. Các tác giả: Cristina Camprubí và Joan Blanco. Nhà xuất bản Taylor & Francis Group 2019.
2. Gene Regulation, Epigenetics and Hormone Signaling 1st edition. Tác giả: Subhrangsu S. Mandal. Nhà xuất bản Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2017.



Module Y học Sinh sản

© Quyền sở hữu trí tuệ thuộc về Module YHSS, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

CHƯƠNG VII.

SỰ PHÁT TRIỂN CỦA PHÔI GIAI ĐOẠN SỚM: NHỮNG VẤN ĐỀ VỀ DI TRUYỀN VÀ THUỢNG DI TRUYỀN

Bài 1.

LÀM TỔ THẮT BẠI VÀ THAI NGHÉN THẮT BẠI SỚM

Âu Nhựt Luân¹, Đỗ Thị Ngọc Mỹ², Trần Thị Thanh Loan³

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

¹ Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: aunhutluan@ump.edu.vn.

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

³ Bộ môn Mô học – Phôi thai học, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: nntd2001@gmail.com.

Mục tiêu bài giảng

- Trình bày cơ chế của thắt bại làm tổ và thai nghén thắt bại sớm.
- Liệt kê được các cơ chế tác động của thương di truyền.
- Trình bày được sự ảnh hưởng của thương di truyền trong sự làm tổ.

1. TỈ LỆ LÀM TỔ THÀNH CÔNG THẤP PHẢN ẢNH SỰ THẮT BẠI TRONG VIỆC GIẢI MÃ ĐI TRUYỀN

Ở loài người, có sự chênh lệch rất lớn giữa tỉ lệ có thai sinh hóa và tỉ lệ có thai lâm sàng.

Ở loài người, tỉ lệ làm tổ thắt bại của trứng đã thụ tinh rất cao. Chỉ có khoảng chưa đến 30% số chu kỳ có phỏng noãn và thụ tinh là đi đến thai lâm sàng.

Có 3 nhóm lý do chủ yếu để giải thích hiện tượng này:

- Lệch bội ở phôi
- Đáp ứng miễn dịch thiên lệch Th1
- Bất thường kiểm soát thương di truyền

Lệch bội ở phôi là hiện tượng thường gặp.

Lý do thứ nhất khiến tỉ lệ làm tổ thành công thấp là các bất thường kiểu lệch bội ở bào thai.

Khảo sát tiền làm tổ thực hiện trên các phôi có được từ thụ tinh trong ống nghiệm xác nhận tính phổ biến của lệch bội ở phôi tiền làm tổ.

Bất thường di truyền ở các mức độ khác nhau có thể ảnh hưởng lên tiến trình điều hòa các gene quan trọng của phôi, làm ngưng tiến trình phát triển phôi.

Miễn dịch tế bào có ảnh hưởng quan trọng lên giai đoạn trước thai lâm sàng.

Về mặt miễn nhiễm, sau làm tổ, tương quan Th1:Th2 có ý nghĩa quan trọng trong thành công hay thắt bại của thai kỳ.

Ưu thế Th1 (pro-inflammatory) thường dẫn đến một thai kỳ thắt bại, hay các thai kỳ với kết cục sản khoa xấu (phát triển bào thai bất thường, tăng huyết áp thai kỳ...).

Ưu thế Th2 (anti-inflammatory) liên quan đến một thai kỳ thành công. Ưu thế Th2 sẽ được duy trì trong suốt thai kỳ bình thường.

Bất thường thương di truyền của nội mạc tử cung hay của phôi ảnh hưởng đến khả năng phát triển của phôi.

Các bất thường của các yếu tố nội tại hay ngoại lai có thể ảnh hưởng đến các cơ chế kiểm soát thương di truyền của cả nội mạc tử cung lẫn phôi thai.

Bất thường kiểm soát thương di truyền trên nội mạc tử cung có thể có nguyên nhân nội sinh (như rối loạn phóng noãn) hay ngoại sinh (dùng thuốc ngoại lai) làm thay đổi tiến trình điều hòa gene của nội mạc tử cung, di dời vị trí của cửa sổ làm tổ, qua đó ảnh hưởng đến khả năng làm tổ của phôi.

Bất thường thương di truyền của phôi, đặc biệt là các có được từ thụ tinh trong ống nghiệm, có thể ảnh hưởng đến chương trình hóa điều hòa gene, làm phôi thắt bại trong phát triển.

Phân ly chức năng giữa lá nuôi và khói tê bào trong của phôi ngày càng rõ.

Diễn biến hCG phản ánh hoạt động lá nuôi.

Phôi càng phát triển, sự phân ly giữa phôi và lá nuôi càng trở nên rõ hơn.

Hoạt động xâm thực và chẽ tiết hCG của lá nuôi không liên quan và không phản ánh những gì xảy ra tại đĩa phôi. Hoạt

động của lá nuôi là sản xuất hCG để duy trì thai kỳ. Biến thiên của hCG thể hiện tình trạng lành mạnh của hoạt động lá nuôi.

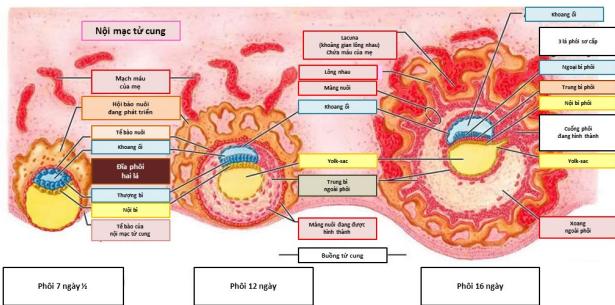
Trong khi đó, tại đĩa phôi, quá trình điều hòa gen, phân chia, biệt hóa thành tạo cơ quan là các sự kiện chính. Hoạt động của phôi không song hành, cũng không được thể hiện qua hoạt động của lá nuôi.

Ở thời điểm 3 tuần sau thụ tinh, thai kỳ được xác nhận trên lâm sàng bằng siêu âm.

Phôi hoàn tất tiến trình làm tổ vào ngày thứ 14.

Lông nhau và các cấu trúc màng đệm đã hình thành, tiếp cận với các hố máu sơ khai.

Ở phôi, đã hình thành đĩa phôi 2 lá, túi ối (amnion) và túi noãn hoàng (yolk-sac).



Hình 7.1.1. Từ ngày thứ 10 đến ngày thứ 14.

N₁₀, hội bào nuôi bắt đầu phá vỡ thành công mạch máu của nội mạc. Máu từ các mạch máu bị vỡ lấp đầy khoảng trống tạo bởi các hội bào nuôi, cho phép diễn ra trao đổi chất trực tiếp giữa mẹ và phôi. Kể từ thời điểm này, phôi trực tiếp nhận dưỡng chất và thực hiện trao đổi khí với máu mẹ qua các hố máu sơ khai. Mặt khác, hCG từ hội bào nuôi sẽ thông qua hố máu để đi vào máu mẹ.

N₁₄, phôi hoàn tất tiến trình làm tổ. Lông nhau nguyên thủy và cấu trúc màng đệm đã hình thành, tiếp cận với hố máu sơ khai. Trên phôi, hình thành đĩa phôi 2 lá, túi ối và yolk-sac.

Nguồn: apsubiology.org

Khoảng một tuần sau thời điểm này, tức 3 tuần sau thụ tinh, thai kỳ có thể nhìn thấy được qua siêu âm.

Kể từ khi nhìn thấy được trên siêu âm, ta gọi là người phụ nữ có thai lâm sàng.

2. YẾU TỐ THƯỢNG DI TRUYỀN ĐÓNG VAI TRÒ CỦT LÔI TRONG SỰ THÍCH NGHI VỚI MÔI TRƯỜNG MỚI

Sự điều chỉnh yếu tố thượng di truyền đề cập đến sự thay đổi kiểu hình (xuất hiện) hoặc sự biểu hiện gen do các cơ chế khác với sự thay đổi trình tự DNA cơ bản.

Các cơ chế thay đổi biểu sinh không hoàn toàn rõ ràng, nhưng việc sửa đổi các yếu tố phiên mã, methyl hóa DNA, và thay đổi histone có thể là chìa khóa trong việc thay đổi các sự kiện phát triển. Một số khuyết tật bẩm sinh, bao gồm các vấn đề phát triển thần kinh (ví dụ rối loạn phổi tự kỷ), có thể là kết quả của biểu hiện gen biến đổi do hóa chất môi trường, ma túy và stress của người mẹ hoặc thay đổi dinh dưỡng thay vì thay đổi chuỗi DNA.

Genomic imprinting là một quá trình thượng di truyền, trong đó allele được thừa hưởng từ mẹ hoặc cha được đánh dấu bằng cách methyl hóa (in dấu), vô hiệu hóa gen và cho phép biểu hiện gen không được in lại từ người kia. Chỉ có allele của người cha hoặc mẹ (bất kỳ một trong số một hoặc nhiều gen khác nhau) của một gen hoạt động trong con cái do đó biểu hiện hoặc không biểu hiện của một số gen nhất định.

Hiệu ứng vai trò của sự thay đổi thượng di truyền trong sự phát triển của phôi thai đã được mở rộng trong những năm gần đây. Thượng di truyền (epigenetics) khác biệt với di truyền học vì nó đại diện cho nghiên cứu về sự thay đổi di truyền trong chức năng của gen mà không thể giải thích bằng những thay đổi cơ bản trong chuỗi DNA. Định nghĩa kinh điển của thượng di truyền được mở rộng bao gồm nghiên cứu về sửa đổi như acetone hóa histone và phosphoryl hóa, trong đó mặc dù sự biểu hiện gen bị ảnh hưởng, sửa đổi không nhất thiết phải thừa kế.

Các cơ chế mạnh mẽ trong việc điều hòa thượng di truyền là biến đổi histone, methyl hóa DNA, và miRNAs.

Các dấu ấn thượng di truyền (mã thượng di truyền – epigenetics code) được điều hòa bởi các loại enzyme nhận biết các dấu hiệu thượng di truyền (reader), thêm các dấu hiệu thượng di truyền vào DNA hoặc histone (writers), hoặc loại bỏ dấu hiệu thượng di truyền (erasers).

Table 21-2 Proteins Essential for the Regulation and Interpretation of Epigenetic Marks

| EPIGENETIC MODIFICATION | READER PROTEIN | WRITER PROTEIN | ERASER PROTEIN |
|-------------------------|---|--|---|
| Histone acetylation | Chromatin remodeling enzymes: SMARCA4 (formerly BRG1) | Histone acetyltransferases (HATs): E1A binding protein, 300-KD (EP300) | Histone deacetylases (HDACs): HDAC1 |
| Histone methylation | Polycomb repressive complex: CBX2 | Histone methylases (HMTs): EZH2 | Histone demethylases: JARID1C |
| DNA methylation | MECP2 | DNA methylases: DNMT1 | Tet oncogene family members: methylcytosine dioxygenases (TET1) |

Hình 7.1.2.

Rối loạn tái tạo sắc tố bao gồm Rett, Rubinstein-Taybi, và α-thalassemia / hội chứng chậm phát triển trí tuệ liên quan đến X và các loại ung thư khác nhau. Trong phòng thí nghiệm, ChIPseq (chẩn đoán miễn dịch nhiễm sắc thể kết hợp với trình tự DNA) và RNAseq (RNA sequencing) là những phương tiện có hiệu suất cao để xác định các gene mục tiêu của các yếu tố phiên mã trong toàn bộ hệ gen và đánh giá các mô hình biểu hiện gen bị thay đổi trong các giai đoạn phát triển hoặc trong các bệnh chảng hạn như ung thư.

2.1. Biến đổi histone

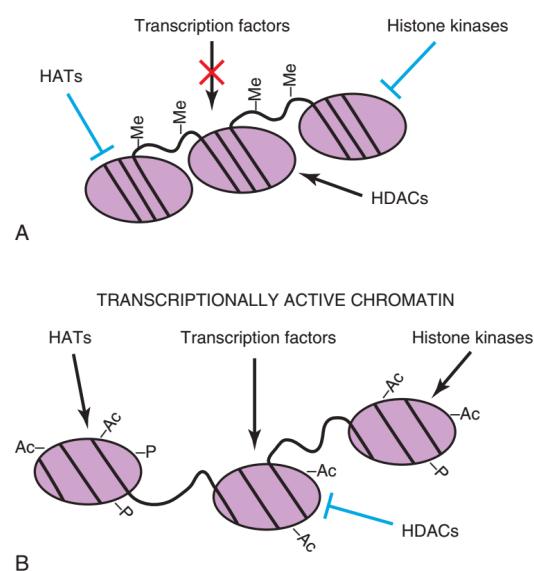
DNA di truyền (khoảng 140 cặp base) được cuộn chặt bởi các histone được gọi là nucleosome. Mỗi nucleosome gồm một đoạn ADN dài 146 bp quấn 2 vòng quanh lõi protein chứa 8 tiểu phần của 4 loại histone H2A, H2B, H3, H4. Sự biến đổi của các protein này là một con đường chung bằng cách yếu tố phiên mã điều hòa hoạt động của các promoter mục tiêu.

DNA của tế bào eukaryote thì được bọc bởi những protein đặc hiệu là các histone. Histones là các protein hạt nhân tích điện (+) xung quanh DNA của bộ gen nào được cuộn lại trong các đơn vị khoảng 140 cặp base để gói chặt nó trong các cấu trúc gọi là nucleosome trong hạt nhân. Octamers histone bao gồm histone 2A, 2B, 3, và 4 tiểu đơn vị. Sự biến đổi của các protein này là một con đường chung mà theo đó các yếu tố phiên mã điều chỉnh hoạt động của các promoter mục tiêu của chúng. Ví dụ về sửa đổi histone bao gồm phosphoryl hóa, ubiquitin hóa, sumo hóa, acetyl hóa và methyl hóa.

Thông thường acetyl hóa và khử acetyl ở histone liên quan đến hoạt hóa hay kìm hãm hoạt động của gen.

Mỗi loại histone có thể được gắn nhóm acetyl ở những vị trí đặc hiệu bởi các enzym riêng biệt. Điều đó gây ra những tác động khác nhau đến biểu hiện của gen. Ngoài ra, quá trình acetyl hóa còn làm thay đổi cấu trúc của phức điều biến chromatin (*remodeling chromatin complexes*). Phức này có chức năng phá vỡ tạm thời cấu trúc lõi histone hay dịch chuyển nucleosome trên sợi nhiễm sắc. Chúng thường tương tác với vùng N-terminal của histone. Khi vùng này có mang nhóm acetyl, phức điều biến chromatin có thể làm cho các histone H2A-H2B bị di chuyển ra khỏi cấu trúc lõi nucleosome. Nhờ đó, các promoter được bộc lộ, cho phép quá trình tổng hợp ARNm được bắt đầu. Động học của phản ứng acetyl hóa và khử acetyl rất linh động, phức tạp, phụ thuộc vào hoạt tính của các enzym liên quan. Biến đổi thuận nghịch giữa hai dạng acetyl hóa và khử acetyl của histone phụ thuộc vào hai loại enzyme

histone acetyl transferase (HAT) và histone deacetylase (HDAC) cùng với các protein đồng hoạt hóa (*coactivator*) với HAT hoặc đồng ức chế (*corepressor*) với HDAC. Rõ ràng, hai quá trình acetyl hóa và khử acetyl có tác dụng ngược nhau trong việc làm thay đổi cấu trúc sợi nhiễm sắc và hoạt động của các gen. Các enzym deacetylase HDAC làm giảm mức độ acetyl hóa histone, dẫn đến kìm hãm quá trình phiên mã. Ngược lại, enzym acetyl transferase HAT tăng cường acetyl hóa kích thích quá trình phiên mã. Mặt khác, cạnh tranh giữa hai phản ứng acetyl hóa và khử acetyl giúp sợi nhiễm sắc thay đổi cấu trúc linh hoạt, đáp ứng kịp thời với tăng cường hoặc kìm hãm hoạt động của gen.



Hình 7.1.3. Các thay đổi thường di truyền làm thay đổi tính chất phiên mã của chromatin

2.2. Sự methyl hóa DNA

Trái ngược với cơ chế năng động của sự thay đổi histone, **DNA methyl hóa được sử dụng để kìm hãm lâu dài các gene**.

Cytosine đơn phân được nhanh chóng methyl hóa ở dinucleotides GC sau khi cây phôi bằng DNA methyltransferases (enzyme writer). Trong quá trình phát triển phôi, các gene đa năng, được thể hiện trong tế bào gốc phôi thai, bị kiềm chế khi tế bào phân biệt. Phản ứng được duy trì bằng cách methyl hóa các loci trong các tế bào biệt hóa. Trạng thái methyl hóa này bị xóa bỏ trong các tế bào mầm nguyên thủy để cho phép tái biểu hiện các gene đa năng. DNA methyl hóa cũng được cơ thể sử dụng để đàn áp hiệu quả các bộ gene của virus được tích hợp vào

trong cơ thể chúng ta. Các dấu hiệu kiềm chế không được thiết lập lại trong các tế bào mầm nguyên thủy và thừa hưởng bởi con cháu.

Trong ung thư, các gen ức chế khôi u thường bị vô hiệu hóa bởi sự methyl hóa DNA cho phép tăng trưởng tế bào không kiểm soát được. Các đột biến trong ECP2, gắn với DNA được methyl hóa (enzyme reader), dẫn đến hội chứng Rett rối loạn phát triển. Một số chất phân tách ADN như 5-azacytidine và decitabine, đang được sử dụng lâm sàng để điều trị các rối loạn khác nhau, bao gồm ung thư. Những thuốc này, cùng với chất ức chế HDAC như axit valproic, là những ví dụ về liệu pháp thượng di truyền

2.3. MicroRNAs

miRNA (μ RNA) là một non-coding RNA (vì nó không dùng để dịch mã thành protein) và đóng vai trò điều chỉnh *gene expression*. miRNA có chiều dài rất ngắn (21-23 nucleotides) và trước đây chỉ được xem là một “junk” RNA (nghĩa là không có vai trò gì cả). miRNA đầu tiên được tìm ra có tên là **lin-4** do Victor Ambros và các đồng nghiệp Rosalind Lee và Rhonda Feinbaum tại Đại học Harvard trong khi đang nghiên cứu sự phát triển của giun (nematode) *Caenorhabditis elegans* có đột biến.

Sự ra đời của miRNA cho thấy RNA không chỉ làm duy nhất công việc tạo ra protein.

Mục đích chính của miRNA là giảm biểu hiện gen (down regulate gene expression).

Có nhiều loại miRNA đóng vai trò này. Người ta dự đoán có khoảng 1000 miRNA trong con người, và khoảng 500 trong chúng đã được nhận diện.

Các miRNAs nhắm đến hơn nửa các gen thể hiện trong quá trình phát triển, và mỗi miRNA đặc trưng cho hàng trăm gen. Mặc dù chúng không được coi là phương tiện biểu hiện cổ điển để thay đổi biểu hiện gen, chẳng hạn như methyl hóa DNA và biến đổi histone, miRNA cũng sửa đổi biểu hiện gen mà không thay đổi trình tự DNA. Các miRNA gấp lại để hình thành các kẹp tóc ngắn, có thể phân biệt với các phân tử RNA double-stranded.

MiRNA profiling đang được phát triển như là một loại dấu ấn sinh học tiên lượng cho kết quả bệnh. Công nghệ sinh học đã thông qua sức mạnh của can thiệp RNA để knock-out các biểu hiện RNA đặc hiệu, và những phương pháp này đang được giới thiệu đến lâm sàng như là một dạng của liệu pháp miRNA.

3. YẾU TỐ SINH HỌC PHÂN TỬ VÀ DI TRUYỀN ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ LÀM TỔ

Hầu hết các nghiên cứu về sinh học phân tử và di truyền học của sự phát triển của động vật có vú sớm đã được thực hiện trên chuột, sau đó được thực hiện trên phôi của loài linh trưởng và được so sánh với kết quả nghiên cứu trên chuột.

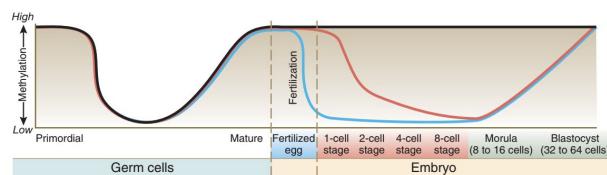
Hậu quả của việc thiếu lưu trữ ribosome và RNA lớn trong quá trình sinh sản của động vật có vú là hợp tử phải dựa vào các sản phẩm gene phôi rất sớm trong quá trình cấy, điển hình là ở giai đoạn hai tế bào hoặc bốn tế bào (4-8 tế bào ở người). Đường như không có sự chuyển đổi mạnh mẽ giữa sự chấm dứt sự phụ thuộc vào các sản phẩm gene thuần chủng và sự bắt đầu sao chép từ bộ gen phôi thai. Một số sản phẩm gen của người (ví dụ như đồng vị của β -glucuronidase và β 2-microglobulin) xuất hiện trong phôi rất sớm, trong khi actin mẹ và histone mRNAs vẫn đang được sử dụng để sản xuất các protein tương ứng. Như một dấu hiệu cho thấy phôi sớm dựa vào các sản phẩm gen của chính nó, sự phát triển qua giai đoạn hai tế bào không xảy ra ở chuột nếu quá trình mã hóa mRNA ức chế. Ngược lại, điều trị phôi ếch nhái tương tự không làm gián đoạn sự phát triển cho đến sự phân hủy muộn, tại thời điểm đó các phôi bắt đầu tổng hợp các mRNA cần thiết để kiểm soát các chuyển động hình thái và gastrulation.

Trứng trưởng thành và tinh trùng không hoạt động phiên mã. Một lý do chính cho điều này là DNA của chúng được methyl hóa cao.

Methylation, xảy ra trên dinucleotides CpG, thường làm mất hoạt gene liên quan. Sự ngưng hoạt động như vậy thường được gọi là quy luật biểu sinh bởi vì nó không làm thay đổi chuỗi DNA cơ bản. Methyl hóa có thể làm mất hoạt gen thông tin hoặc các nhà điều chỉnh của chúng (ví dụ, chất tăng cường hoặc chất kích thích). Các chu kỳ phát triển của methyl hóa và demethylation toàn cầu diễn ra trong suốt vòng đời của một cá thể (Hình 3-4). Trong vòng 4 giờ sau khi thụ tinh, bộ gen nguồn gốc cha để trải qua một quá trình khử methyl cực nhanh.

Demethylation của hệ genome sinh ra từ mẹ xuất hiện dần dần cho đến khi morula sớm, ở giai đoạn đó tất cả các DNA được demethylated tối đa. Sự tái methyl hóa xảy ra trong khói lượng tế bào bên trong, cho đến khi giai đoạn phôi nang muộn trở lại mức tối đa. Trong dòng tế bào mầm, các mức độ methyl hóa cao đặc trưng của phôi sớm giảm sau khi các tế bào mầm nguyên thủy đã vào xương sống bộ lạc. Trong quá trình phát triển giai đoạn sau, sự tái methyl hóa diễn ra. Sự phân loại này đặc điểm của người mẹ hoặc

người mẹ trên các giao tử và một số gen có ảnh hưởng sâu sắc đến phôi tạo ra từ các giao tử này.



Hình 7.1.4. Methylation của các lớp khác nhau của gen trong quá trình trưởng thành và phân chia.

Trong hai ngày đầu sau khi thụ tinh, hoạt tính phiên mã trong phôi phân chia rất thấp. Tương tự, trứng đã thụ tinh và phôi động vật có vú sớm có khả năng hạn chế để dịch mRNAs. Yếu tố hạn chế hiệu quả dịch có thể là số lượng nhỏ các ribosome được lưu trữ trong trứng. Khi thu được từ cá, các sản phẩm từ các nhiễm sắc thể có mẹ và cha đều đang hoạt động trong việc hướng dẫn phát triển. Phôi haploid thường chết trong quá trình cắt hoặc ngay sau khi cấy ghép. Có nhiều bằng chứng, tuy nhiên, kiểm soát sự phát triển sớm liên quan đến nhiều hơn chỉ đơn giản là có một tập hợp các nhiễm sắc thể đôi trong mỗi tế bào.

Một gen quan trọng trong sự phát triển sớm là oct-4, một yếu tố phiên mã cụ thể liên kết octamer ATTTGCAT với DNA.

Có một mối quan hệ chặt chẽ giữa sự biểu hiện của gen oct-4 và trạng thái của các tế bào không phân biệt. Ở chuột, protein đặc oct4 có nguồn gốc từ mẹ được tìm thấy trong quá trình phát triển noãn bào và hoạt động trong tử huy. Sau khi bị mất cảm giác thực nghiệm của protein oct-4, sự phát triển bị bắt ở giai đoạn một tế bào. Các nghiên cứu này chỉ ra rằng cần có protein đầy oct4 đến mẹ để cho phép phát triển tiến tới giai đoạn hai tế bào, khi bắt đầu chuyển gen các phôi thai.

Gen oct-4 được biểu hiện trong tất cả blastomeres lên đến giai đoạn morula. Vì các tế bào phân biệt khác nhau bắt đầu nỗi bật lên trong phôi, mức độ biểu hiện gen của oct-4 giảm xuống cho đến khi nó không còn phát hiện nữa. Sự sụt giảm như vậy được ghi nhận lần đầu tiên trong các tế bào hình thành các cấu trúc ngoài phôi và cuối cùng là trong các tế bào của các lớp mầm riêng biệt khi chúng xuất hiện từ rãnh nguyên thủy. Ngay cả sau khi hầu như tất cả các tế bào của phôi đã ngừng biểu hiện gen oct-4, nó vẫn có thể phát hiện được trong các tế bào mầm nguyên thủy khi chúng di chuyển từ vùng allantois đến các gò sinh dục. Vì mô hình phân bố của nó, nên protein oct4-4 được coi là đóng vai trò điều tiết trong việc duy trì trạng thái không phân biệt và thiết lập các tế bào mầm và duy trì tính đa năng của chúng.

Gen quan trọng khác trong sự phát triển sớm là Nanog. Nanog đầu tiên xuất hiện trong morula cuối cùng và cùng với Oct-4 chức năng để duy trì tính toàn vẹn của tế bào mầm phôi. Trong trường hợp không có chức năng Nanog, các tế bào mầm phôi phân biệt thành endoderm ban đầu (hypoblast), trong khi thiếu chức năng của oct-4 làm cho tế bào tách rời trong phân biệt thành trophoblast.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.
2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.
3. Bruce M. Carlson, MD, PhD, Human Embryology and Developmental Biology 4th.
4. Keith L. Moore et al., The Developing Human-Clinically Oriented Embryology, 10e.
5. Nguyễn Thị Hồng Nhung, Sinh học và Di truyền.



Module Y học Sinh sản

© Quyền sở hữu trí tuệ thuộc về Module YHSS, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Bài 2.

NHỮNG SẢN PHẨM CỦA LÁ NUÔI

Vương Thị Ngọc Lan

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

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

Mục tiêu bài giảng

- Hiểu được khái niệm DNA tự do của thai.
- Ứng dụng của DNA tự do thai vào kỹ thuật chẩn đoán trước sinh không xâm lấn.
- Hiểu được vai trò của các tác nhân sinh hóa bánh nhau như là chỉ báo của tình trạng thai kỳ và sức khỏe thai.
- Hiểu được khái niệm chẩn đoán phôi tiền làm tổ.
- Ứng dụng chẩn đoán phôi tiền làm tổ để tránh sinh con có bất thường di truyền từ ba mẹ.

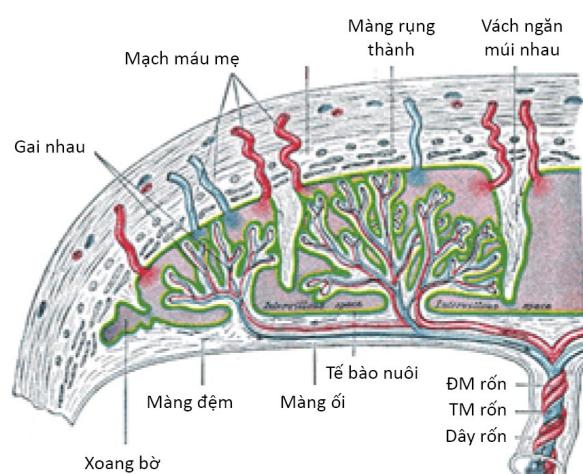
1. BÁNH NHAU VÀ LÁ NUÔI

Bánh nhau có vai trò là trạm trung gian giúp sự trao đổi chất từ mẹ sang con và ngược lại. Máu mẹ đổ từ các mạch máu ở thành tử cung vào các hố máu sau bánh nhau (gọi là hò máu). Mặt sau bánh nhau có các cấu trúc như các gai, nhúng vào các hò máu này. Máu con sẽ lưu thông trong các gai nhau.

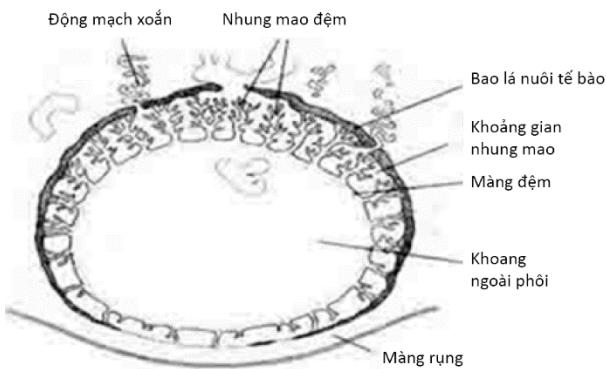
Nhau thai được tạo ra một phần bởi mô thai (màng đệm có nhung mao) và một phần bởi mô mẹ (màng rụng nhau). Khoảng 2 tuần sau khi thụ tinh, các tế bào nhau nguyên thủy đã hình thành và bắt đầu hoạt động chế tiết. Tiếp sau đó, các tế bào nhau tăng sinh và phát triển và hình thành bánh nhau.

Lá nuôi là lớp tế bào bao quanh các nhung mao đệm thuộc về mô thai. Sản phẩm của lá nuôi gồm các mảnh vỡ DNA ngoài tế bào là vật liệu được sử dụng trong kỹ thuật chẩn đoán trước sinh không xâm lấn để phát hiện các bất thường nhiễm sắc thể của thai. Ngoài ra, lớp ngoại bì của phôi nang cũng là vật liệu cho kỹ thuật chẩn

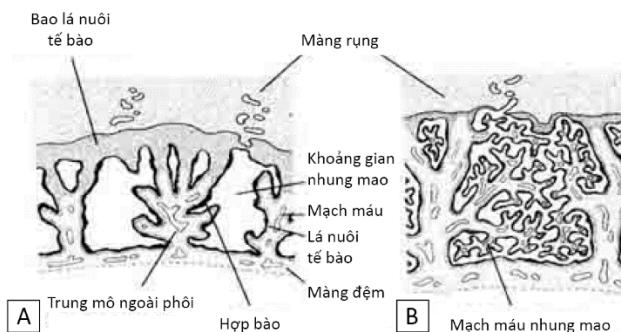
đoán di truyền tiền làm tổ để phát hiện các bất thường nhiễm sắc thể của phôi.



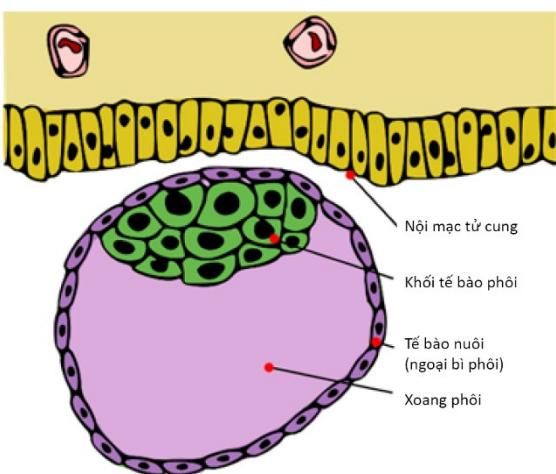
Hình VII.2.1. Cấu trúc bánh nhau.



Hình VII.2.2. Sơ đồ phôi người ở đầu tháng thứ hai.



Hình VII.2.3. Sơ đồ cấu trúc nhụng mao ở các giai đoạn phát triển khác nhau. A: trong tuần thứ 4; B: trong tháng thứ 4.



Hình VII.2.4. Phôi nang ở thời điểm làm tổ vào nội mạc tử cung.

2. DNA TỰ DO CỦA THAI VÀ KIẾN THỨC CƠ BẢN VỀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH KHÔNG XÂM LẤN

2.1. DNA tự do (cell-free DNA)

DNA ngoài tế bào hay DNA tự do là những mảnh vỡ phân tử của DNA (những đoạn ngắn DNA) được giải phóng vào huyết tương do quá trình chết tế bào theo chương trình của các hợp bào nuôi.

Huyết tương của một phụ nữ có thai chứa DNA ngoài tế bào có nguồn gốc từ mẹ và từ thai. Cả 2 thành phần này đều được phân tích trong kỹ thuật chẩn đoán trước sinh không xâm lấn.

Tỉ lệ DNA tự do có nguồn gốc từ thai trong huyết tương của mẹ được gọi là phân số DNA thai.

2.2. Thời điểm phát hiện DNA tự do thai trong máu mẹ

DNA tự do của thai nhi có thể được phân lập trong máu mẹ từ trong 5 tuần đầu vô kinh và gần như luôn luôn tìm thấy được vào tuần thứ 9 của thai kỳ.

Từ 10 tuần trở đi, DNA tự do thai nhi chiếm khoảng 3-13% tổng DNA tự do trong tuần hoàn của mẹ và tăng đến khoảng 10-15% tổng số DNA vào cuối tam cá nguyệt 1 và đầu tam cá nguyệt thứ 2.

Các yếu tố ảnh hưởng đến phân số DNA thai gồm tuổi thai, cân nặng của mẹ, kích thước bánh nhau, đơn thai hay song thai và có hiện diện của tam bội (trisomy). Mẹ càng béo phì thì phân số DNA thai càng giảm. Trisomy 21 có phân số DNA thai theo tuổi thai cao nhất, trisomy 13 và 18 có phân số DNA thai theo tuổi thai thấp hơn, thai có bộ nhiễm sắc thể bình thường có phân số DNA thai ở giữa của trisomy 21 và trisomy 13,18.

DNA tự do thai nhi thanh thải nhanh trong máu mẹ. Thời gian bán hủy của DNA tự do thai là vài phút ở một người phụ nữ mang thai bình thường khỏe mạnh.

2.3. Phân biệt DNA tự do của thai với DNA của mẹ

Phân biệt DNA của thai nhi từ mẹ là rất quan trọng để chẩn đoán chính xác các bất thường nhiễm sắc thể trước sinh, tuy nhiên, không phải lúc nào cũng có thể làm được. Phương pháp đáng tin cậy nhất là xác định các đoạn DNA duy nhất cho nhiễm sắc thể Y vì phụ nữ bình thường không có nhiễm sắc thể Y. Cách tiếp cận khác là xác định các đoạn DNA liên quan đến di truyền từ cha vì các đoạn DNA này không có trong tuần hoàn mẹ. Ngoài ra, một số cách khác như xác định một đoạn DNA được methyl hóa khác nhau giữa mô của nhau thai so với mô của mẹ. Sự khác biệt về chiều dài đoạn DNA cũng được nghiên cứu, đoạn DNA của thai thường ngắn hơn của mẹ, tuy nhiên, điều này không đủ để khẳng định nguồn gốc của đoạn DNA từ mẹ hay thai.

2.4. Chẩn đoán trước sinh không xâm lấn là gì?

Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh là các xét nghiệm về tình trạng thai trước khi bé được sinh ra đòi hỏi với mục đích phát hiện các dị tật bẩm sinh và các bất thường di truyền. Các

xét nghiệm có thể bao gồm các kỹ thuật không xâm lấn như sàng lọc huyết thanh và siêu âm, và các kỹ thuật xâm lấn như chọc ối hay sinh thiết gai nhau.

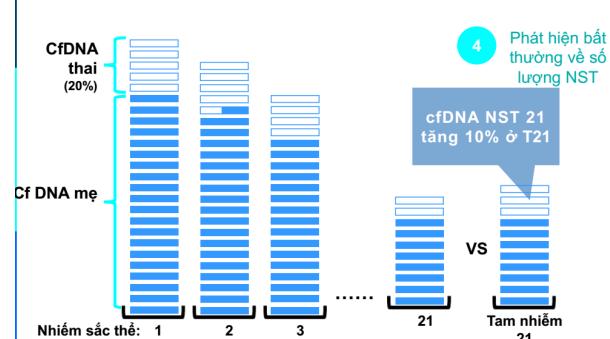
Xét nghiệm di truyền của thai nhi đòi hỏi các vật liệu di truyền từ thai. Để lấy các vật liệu di truyền từ thai, các kỹ thuật từ trước đến nay đều xâm lấn như chọc ối lấy các tế bào của thai nhi có nguồn gốc biểu mô hay sinh thiết gai nhau lấy các tế bào có nguồn gốc từ mô liên kết trung bì và các tế bào nuôi của nhau. Các kỹ thuật xâm lấn có nhiều nguy cơ, trong đó, khoảng 1% là sảy thai hoặc thai lưu.

Các kỹ thuật xét nghiệm trước sinh không xâm lấn (Non-invasive prenatal testing – NIPT) hay còn gọi là sàng lọc trước sinh không xâm lấn (Non-invasive prenatal screening – NIPS) là xét nghiệm di truyền khá mới, sử dụng các DNA tự do thai trong tuần hoàn mẹ để sàng lọc các lệch bội thường gặp của thai như trisomy 21 (hội chứng Down), trisomy 18 (hội chứng Edward), trisomy 13 (hội chứng Patau) và monosomy X (hội chứng Turner).

Năm 1997, Lo và cs. lần đầu tiên tìm thấy DNA tự do của NST Y trong máu thai phụ mang thai nam. Sau đó, các nhà nghiên cứu xác định được kiêng gen Rh (D) và xác định được nhiễm sắc thể giới tính đưa đến khả năng chẩn đoán giới tính và các bệnh di truyền liên quan đến giới tính như loạn dưỡng cơ Duchene hay Hemophillia. Năm 2011, NIPT chính thức được đưa vào áp dụng trong lâm sàng.

DNA nguồn gốc từ thai có thể tìm thấy trong tuần hoàn mẹ, có thể từ 2 nguồn: từ tế bào thai còn nguyên vẹn hay DNA tự do chủ yếu từ bánh nhau. Trong khi các tế bào thai nguyên vẹn có thể tồn tại nhiều năm sau sinh, DNA tự do thả ra khỏi máu mẹ rất nhanh, vài giờ sau sinh. Do đó, DNA tự do phát hiện trong máu mẹ trong thai kỳ là đại diện cho thai kỳ hiện tại.

Nguyên tắc sử dụng DNA tự do trong NIPT là DNA tự do thai được xác định và định lượng từ các nhiễm sắc thể khác nhau để phân biệt thai kỳ có nhiễm sắc thể lệch bội hay bình thường. Ví dụ thai có trisomy 21 sẽ có số DNA tự do của nhiễm sắc thể 21 tăng đáng kể so với thai kỳ bình thường.



Hình VII.2.5. NIPT chẩn đoán trisomy 21 do số lượng DNA tự do thai của nhiễm sắc thể 21 tăng 10%.

2.5. Ứng dụng của NIPT

Phát hiện các loại bất thường NST sau:

- Dị bội phổ biến: trisomy 21 (hội chứng Down), trisomy 18 (hội chứng Edwards), trisomy 13 (hội chứng Patau)
- Nhiễm sắc thể giới tính: xác định giới tính thai, các bất thường của nhiễm sắc thể giới tính như monosomy X (hội chứng Turner), dư nhiễm sắc thể X (hội chứng Klinefelter)
- Các dị bội khác như trisomy 9 và 16
- Mất đoạn các nhiễm sắc thể nhỏ thông thường gây ra các dị tật bẩm sinh như mất đoạn 22q11 (DiGeorge), mất đoạn 15q11 (Angelman/Prader-Willi), mất đoạn 1p36, 4p- (Wolf-Hirschhorn), mất đoạn 5p- (Cri-du-chat)

2.6. Giá trị của NIPT

– Phân biệt giữa xét nghiệm sàng lọc và chẩn đoán

| | Test sàng lọc | Test chẩn đoán |
|------------------------|--|--|
| Mục đích | Phát hiện nguy cơ mắc bệnh | Chẩn đoán sự hiện diện của bệnh |
| Độ nhạy và độ đặc hiệu | Thông thường nên chọn các xét nghiệm có độ nhạy cao để tránh bỏ sót bệnh, có thể có dương tính giả | Thông thường nên chọn các xét nghiệm có độ đặc hiệu cao |
| Bệnh nhân | Số lượng lớn, không triệu chứng, có nguy cơ cao mắc bệnh | Cá thể có chẩn đoán bệnh có thể có hay không có triệu chứng, dương tính với xét nghiệm sàng lọc |
| Phương pháp xét nghiệm | Đơn giản và dễ chấp nhận đối với bệnh nhân | Có thể xâm lấn và tốn kém. Sự chính xác của xét nghiệm quan trọng hơn sự chấp nhận của bệnh nhân |
| Chi phí | Thường rẻ tiền, thực hiện cho số lượng lớn dân số | Thường đắt tiền hơn để thiết lập chẩn đoán |

NIPT có đặc điểm của cả xét nghiệm sàng lọc và chẩn đoán, mặc dù hiện tại NIPT chủ yếu được xem như là xét nghiệm sàng lọc. Độ nhạy và độ đặc hiệu của NIPT được trình bày trong bảng:

| | | 25 tuổi | 40 tuổi | |
|---------------------|-------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Độ nhạy (%) | Độ đặc hiệu (%) | Giá trị tiên đoán dương (PPV, %) | Giá trị tiên đoán dương (PPV, %) |
| Trisomy 21 | 99,3 | 99,8 | 33 | 87 |
| Trisomy 18 | 97,4 | 99,8 | 13 | 68 |
| Trisomy 13 | 91,6 | 99,9 | 9 | 57 |
| Dị bộ NST giới tính | 91,0 | 99,6 | Tùy theo kiểu bất thường | -- |

Nguồn: ACOG, Committee Opinion number 640, 2016.

Dựa trên tần suất dị bộ ở thai 16 tuần. Giá trị tiên đoán âm (NPV) là 99% cho tất cả dân số bệnh nhân mà xét nghiệm có kết quả.

So sánh xét nghiệm NIPT với xét nghiệm sinh hóa và xét nghiệm di truyền xâm lấn.

| | NIPT | Sinh hóa máu trong tam cá nguyệt 1 | Sinh thiết gai nhau/ Chọc ối |
|--|--|---------------------------------------|--|
| Nguy cơ cho thai | Không | Không | Có, 0,5-1% |
| Phát hiện hội chứng Down | Cao (độ nhạy, hay dương tính thật là ≥99,5% hay cao hơn) | Trung bình cao | Test chẩn đoán (≥99,9%) |
| Tỉ lệ dương tính giả | Thấp (độ đặc hiệu, hay âm tính thật là ≥99,8%) | Trung bình | Test chẩn đoán (≥99,9%) |
| Khả năng phát hiện các bất thường nhiễm sắc thể khác | 13,18,21 (+/- X và Y) Những bất thường của các nhiễm sắc thể này chiếm khoảng 70% các bất thường lớn của nhiễm sắc thể | Mục tiêu để tầm soát trisomy 13,18,21 | Có <ul style="list-style-type: none"> - Kỹ thuật NST đồ: phát hiện bất thường NST và các đoạn bất thường có kích thước 5-10 triệu cặp base DNA - Chromosome microarray: bất thường NST và các đoạn bất |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | thường kích thước nhỏ hơn 250,000 cặp base DNA |
|--|--|--|--|

Nguồn: ACOG, Committee Opinion number 640, 2016.

- Các yếu tố tác động đến kết quả của NIPT

- Phân số DNA tự do thai: cần ít nhất là 4% để có kết quả tốt
- Đa thai: độ chính xác của NIPT bị hạn chế
- Thai có bộ NST thê khâm
- Khâm khu trú ở bánh nhau
- Mẹ bị ung thư
- Mẹ bất thường nhiễm sắc thê

- Khuyến cáo của ACOG về NIPT

- NIPT là xét nghiệm sàng lọc hiệu quả nhất để sàng lọc lichen bội ở thai phụ có nguy cơ cao của lichen bội
- NIPT có thể là một chọn lựa như là xét nghiệm sàng lọc đầu tay cho các thai phụ có nguy cơ cao lichen bội
- NIPT không nên khuyến cáo cho thai phụ có nguy cơ thấp lichen bội do chi phí – hiệu quả cao và không nên khuyến cáo cho thai phụ đa thai
- Thai bất thường cấu trúc trên siêu âm cần được thực hiện xét nghiệm chẩn đoán, không thực hiện NIPT nữa
- NIPT không có kết quả (no call test result) cần được tư vấn di truyền, siêu âm và làm xét nghiệm chẩn đoán
- Kết quả NIPT có bất thường thì cần được kiểm chứng bằng các xét nghiệm xâm lấn. Quyết định chấm dứt thai kỳ không nên chỉ dựa trên kết quả NIPT dương tính.
- Kết quả NIPT âm không có nghĩa là đảm bảo thai nhi hoàn toàn bình thường

3. CÁC TÁC NHÂN SINH HÓA TỪ BÁNH NHAU LÀ CÁC CHỈ BÁO SINH HỌC HOẠT ĐỘNG CỦA BÁNH NHAU VÀ SỨC KHỎE THAI

Bánh nhau là một cơ quan đa chức năng, điều hòa chính sự duy trì của thai kỳ và phát triển của bào thai. Vì bánh nhau tiếp xúc trực tiếp với máu mẹ nên các sản phẩm của tế bào (DNA, RNA, proteins) từ bánh nhau có thể đi vào tuần hoàn mẹ bằng nhiều con đường khác nhau.

Sử dụng các DNA tự do của nhau và protein có nguồn gốc từ bánh nhau để chẩn đoán lichen bội đã được thiết lập.

Ngoài ra, việc sử dụng các chỉ báo sinh hóa để dự báo các bệnh lý của thai kỳ hay sức khỏe thai cũng đang được nghiên cứu. Các nghiên cứu gần đây tìm hiểu vai trò của các tác nhân sinh hóa từ bánh nhau trong chẩn đoán và phát hiện sớm tiền sản giật, thai chậm tăng trưởng trong tử cung hay các tình trạng viêm liên quan đến sinh non.

3.1. Bánh nhau là nguồn của các chất chỉ báo sinh hóa

Bánh nhau trưởng thành có một cấu trúc như một cây có giàu mạch máu. Gai nhau là đơn vị chức năng chịu trách nhiệm trao đổi oxygen giữa mẹ và thai. Các gai nhau gồm 3 lớp: 1) Hợp bào nuôi hay đơn bào nuôi bao phủ toàn bộ gai nhau, 2) Lớp đệm gồm các tế bào sợi, đại thực bào (tế bào Hofbauer) và các hố máu, 3) Mạch máu của thai gồm tế bào cơ trơn mạch máu, tế bào ngoại vi mạch máu và nội mô mạch máu.

Lớp tế bào nuôi bên ngoài là nguồn của nhiều tác nhân sinh hóa từ nhau và nguồn của các chất nội tiết là các chỉ báo quan trọng của sự phát triển bánh nhau và sức khỏe thai. Các chất này bao gồm human chorionic gonadotropin (hCG), progesterone, human placental lactogen, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor (FLT1), placental growth factor (PIGF).

3.2. Các chỉ báo sinh hóa từ bánh nhau gồm:

- Các chỉ báo gốc protein gồm: hCG, INHA, PAPPA, PIGF và sFLT1 đã được khảo sát rộng rãi như là các dự báo của két cục xâu của thai kỳ.

Dự báo tiền sản giật: dựa trên chỉ báo PIGF và PAPPA trong một mô hình kết hợp với các yếu tố nguy cơ từ mẹ như tuổi mẹ, béo phì, tình trạng tăng huyết áp, tiền sử gia đình và siêu âm Doppler đo lưu lượng máu vào động mạch tử cung.

Dự báo sinh non: dựa trên C-reactive protein, CRH, tỷ lệ neutrophil trên lympho bào và kháng thể kháng HLA. Chỉ báo sinh hóa của viêm như IL-6 trong dịch ối giúp tăng độ nhạy của các xét

- Các chỉ báo gốc DNA

DNA tự do thai từ nguồn gốc lá nuôi đã được sử dụng để sàng lọc lách bội, nhiễm sắc thể giới tính và yếu tố Rhesus. Ngoài ra DNA tự do nguồn gốc bánh nhau còn được ghi nhận tăng trong các bệnh lý tiền sản giật, thai chậm tăng trưởng trong tử cung và sinh non.

- Các chỉ báo gốc RNA

Tương tự như DNA tự do, các RNA chuyển mã từ bánh nhau hoạt động như chất truyền tin và là sản phẩm của quá trình chết tế bào có khả năng dự báo tình trạng thai kỳ. Các chất này thanh thải ra khỏi tuần hoàn mẹ nhanh

và có thể biểu hiện khác nhau giữa thai kỳ bình thường và thai kỳ có tiền sản giật sớm hay thai chậm tăng trưởng sớm. Ví dụ, IL1RL1 chuyển mã tăng khi có bệnh lý tiền sản giật. Yếu tố tiền viêm cytokine interleukin 1b tăng trong các thai phụ sinh non do viêm màng ối.

4. XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN PHÔI TIỀN LÀM TỔ

Chẩn đoán phôi tiền làm tổ là kỹ thuật chẩn đoán di truyền của phôi trước khi chuyển phôi vào buồng tử cung người phụ nữ.

Một số tế bào ngoại bì của phôi thường được thu thập để thực hiện kỹ thuật chẩn đoán di truyền. Cần phân biệt 2 thuật ngữ:

- Chẩn đoán di truyền phôi tiền làm tổ (Pre-implantation genetic diagnosis – PGD): thực hiện khi ba hay mẹ đã có một loại bất thường di truyền biệt trước. PGD giúp các cặp vợ chồng có những bất thường di truyền trong gia đình tránh được nguy cơ con cái họ gặp phải các bất thường tương tự. Các chỉ định của PGD gồm: ba mẹ có bệnh di truyền, tiền căn có con bất thường, ba mẹ mang gen bất thường, tiền căn gia đình mang gen bất thường.
- Sàng lọc di truyền phôi tiền làm tổ (Pre-implantation genetic screening – PGS): thực hiện khi ba hay mẹ không có một loại bất thường di truyền nào biết trước. Sàng lọc thường chỉ định cho các trường hợp có nguy cơ cao bất thường di truyền như mẹ trên 35 tuổi, sẩy thai liên tiếp, thai lưu liên tiếp, thất bại làm tổ nhiều lần.

PGD/PGS tương tự như thụ tinh trong ống nghiệm (IVF), chỉ thêm một bước nữa là kiểm tra xem phôi có bị những bất thường nghiêm trọng về di truyền hay không.

4.1. Quy trình tiến hành PGD/PGS thường theo các bước sau:

Bước 1. Kích thích buồng trứng

Để tạo ra phôi để tiến hành phân tích di truyền, buồng trứng sẽ được kích thích bằng cách sử dụng các nội tiết ngoại sinh để khiến nhiều nang trứng cùng lớn lên một lúc. Bởi vì số lượng phôi của một cặp vợ chồng có ảnh hưởng bởi những bất thường di truyền hoặc nhiễm sắc thể, cần một lượng lớn phôi được tạo thành để có tỷ lệ thành công tốt nhất.

Bước 2. Chọc hút trứng

Khi đến thời điểm thích hợp, trứng sẽ được lấy ra khỏi buồng trứng bằng một thủ thuật gọi là chọc hút trứng. Sau khi được lấy ra bên ngoài, trứng sẽ được đánh giá để xác định trứng trưởng thành và có hình ảnh bình thường.

Bước 3. Thụ tinh/tiêm tinh trùng vào bào tương noãn

Quá trình thụ tinh có thể được tiến hành bằng hai phương pháp: IVF (tinh trùng và noãn được đặt cùng nhau trong một môi trường để quá trình thụ tinh xảy ra) hoặc ICSI (một tinh trùng duy nhất được tiêm vào bào tương noãn). Kỹ thuật này được sử dụng trong trường hợp bất thường đơn gen.

Bước 4. Thụ tinh

Buổi sáng sau khi thụ tinh/tiêm tinh trùng, chuyên viên phôi học sẽ cẩn thận kiểm tra xem có bao nhiêu trứng thụ tinh được.

Bước 5. Sinh thiết phôi

Những trứng thụ tinh thành công sẽ được nuôi đến ngày 5 hoặc 6 đến khi phôi phát triển đến giai đoạn phôi nang, có khoảng 100-150 tế bào. Tại thời điểm này, ngoại bì lá phôi (những tế bào sẽ hình thành nhau thai về sau) sẽ được lấy để làm sinh thiết. Kỹ thuật này sẽ được thực hiện bởi một chuyên gia có kinh nghiệm và phải được cấp phép bởi Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). Quá trình lấy đi những tế bào này sẽ không gây hại đến phôi (Hình VII.2.6)



Hình VII.2.6. Xét nghiệm di truyền phôi.

Bước 6. Xét nghiệm di truyền phôi

Những tế bào sinh thiết này sẽ được xét nghiệm để phát hiện các bất thường di truyền. Có nhiều kỹ thuật xét nghiệm di truyền có thể áp dụng tùy theo kiểu bất thường di truyền muốn tìm.

Bước 7. Chuyển phôi

Chỉ những phôi không có bất thường di truyền mới được phép chuyển vào buồng tử cung. Thường thì mỗi lần sẽ chỉ chuyển một phôi để tránh nguy cơ đa thai.

Những phôi bình thường khác sẽ được trữ đông để sử dụng cho những lần chuyển phôi sau.

Những phôi có bất thường di truyền sẽ bị huỷ hoặc sẽ được hiến tặng cho nghiên cứu nếu được phép từ cặp vợ chồng sở hữu.

Bước 8. Thủ thai

Mười hai ngày sau khi chuyển phôi, người vợ sẽ tiến hành thử thai. Kết quả thử thai dương tính có nghĩa là phôi đã làm tổ thành công.

4.2. Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ có thể đảm bảo trẻ sinh ra sẽ không bị bất thường di truyền hay không?

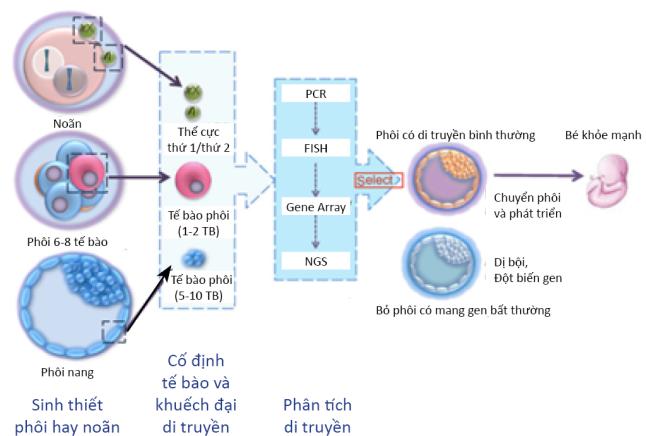
Độ chính xác của xét nghiệm

Độ chính xác của PGD sẽ dao động, có nghĩa là kết quả xét nghiệm không phải sẽ chính xác 100%. Tuy nhiên, độ chính xác của xét nghiệm dao động từ 98-99% ở hầu hết các cặp đôi. Nguy cơ sẽ phụ thuộc vào từng trường hợp bất thường cụ thể.

Tất cả bệnh nhân đều được đề xuất thực hiện xét nghiệm chẩn đoán tiền sản (chọc ối hoặc sinh thiết gai nhau) nếu có thai sau khi thực hiện PGD.

Tỷ lệ thụ thai

Rất khó để tính toán tỷ lệ thụ thai ở các trường hợp PGD vì còn ít số liệu.Thêm vào đó, những người tiến hành PDG hầu như đều nằm trong nhóm hiếm muộn, tỷ lệ thành công sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác, bao gồm tuổi và cân nặng của người phụ nữ.



Hình VII.2.7. Quy trình PGD/PGS.

| | FISH | BOBs | Microarray | NGS |
|------------------------------------|---|---|---|---|
| Công nghệ | DNA hybridization Công nghệ dựa vào tín hiệu hình ảnh Đoan dò được lai trực tiếp lên tế bào cố định trên lam kính | DNA hybridization Công nghệ dựa vào tín hiệu hình ảnh Đoan dò gắn trên hạt bead | DNA hybridization Công nghệ dựa vào tín hiệu hình ảnh Đoan dò gắn trên bản lam kính | Sequencing Công nghệ dựa vào số liệu về trình tự DNA |
| Độ phân giải | 1 probe/ 1 NST Tối đa 5-9 NST | 90 probes cho toàn bộ 24 NST | 3000 probes | 3000 bin được đọc đi đọc lại hàng nghìn lần |
| Lượng DNA đầu vào | 1 phôi bào nguyên vẹn | 50ng | >100ng | 1ng |
| Ảnh hưởng của hiệu suất lai | Cao | Có | Có | Không |
| Đột biến cấu trúc | Không | Rất hạn chế | Các đoạn đột biến có độ lớn >5Mb | Các đoạn đột biến có độ lớn >5Mb |
| Đột biến đơn gen | - | - | + | + |
| Sàng lọc lệc bội | + | + | + | + |
| Thể khám | +/- | +/- | + | ++ |
| Chi phí | \$ | \$ | \$\$\$ | \$\$ |

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The American College of Obstetricians and Gynaecologists. Committee Opinion Number 640, 2015. Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy.
2. Norton et al. Cell-free DNA analysis for Non-invasive Examination of Trisomy. The New England Journal of Medicine 2015; 372:1589-97
3. Manokhina et al. Review: placental biomarkers for assessing fetal health. Human Molecular Genetics 2017;26: R237–R245
4. Vermeesch JP et al. Prenatal and pre-implantation genetic diagnosis. Nature Reviews Genetics 2016; 17:643-656