

VAI TRÒ CỦA VÒI TỬ CUNG TRONG CHỨC NĂNG SINH SẢN

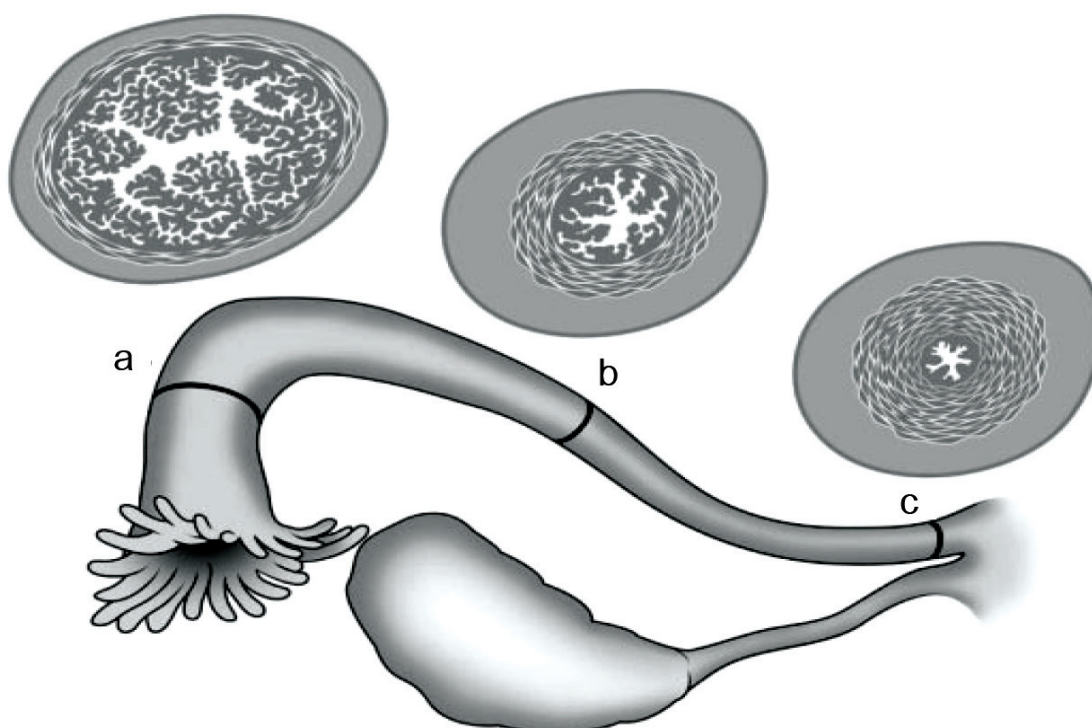
Cao Ngọc Thành
Trường Đại học Y Dược Huế

1. ĐẠI CƯƠNG

Sự di chuyển thành công của trứng, tinh trùng và phôi qua vòi tử cung là điều kiện quan trọng để có thai tự nhiên. Vòi tử cung có vai trò quan trọng trong vận chuyển giao tử, sự thụ tinh và sự phát triển phôi giai đoạn sớm. Mặc dù chưa hiểu hoàn toàn các cơ chế liên quan đến sự di chuyển này, nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy sự vận chuyển qua vòi tử cung là một quá trình rất phức tạp. Trong đó, có sự tương tác giữa co bóp cơ, hoạt động của tế bào nhung mao, dòng chảy của dịch tiết vòi tử cung và chuyển động của tế bào nhung mao có vai trò nổi trội trong quá trình này.

2. CẤU TRÚC CỦA BIỂU MÔ VÒI TỬ CUNG NGƯỜI

Niêm mạc vòi tử cung được xếp thành các nếp dọc và ngày càng trở nên ngoằn ngoèo khi đi về phía đoạn xa (hình 1). Dưới kính hiển vi điển tử, vòi tử cung có một lớp biểu mô hình trụ với các tế bào có chiều cao khác nhau. Hai loại tế bào chủ yếu là tế bào nhung mao và tế bào chế tiết. Các tế bào nhung mao tập trung nhiều ở đầu của nếp niêm mạc. Ở đáy của nhung mao là thể cơ bản. Nhung mao có chiều dài khoảng 10µm và đường kính khoảng 0,25µm. Tỷ lệ tế bào nhung mao giảm từ trên 50% ở tua vòi còn dưới 35% ở đoạn eo^[1]



Hình 1: Các nếp dọc của niêm mạc vòi tử ở: a. Phễu vòi; b. Đoạn bóng và c. Đoạn eo.

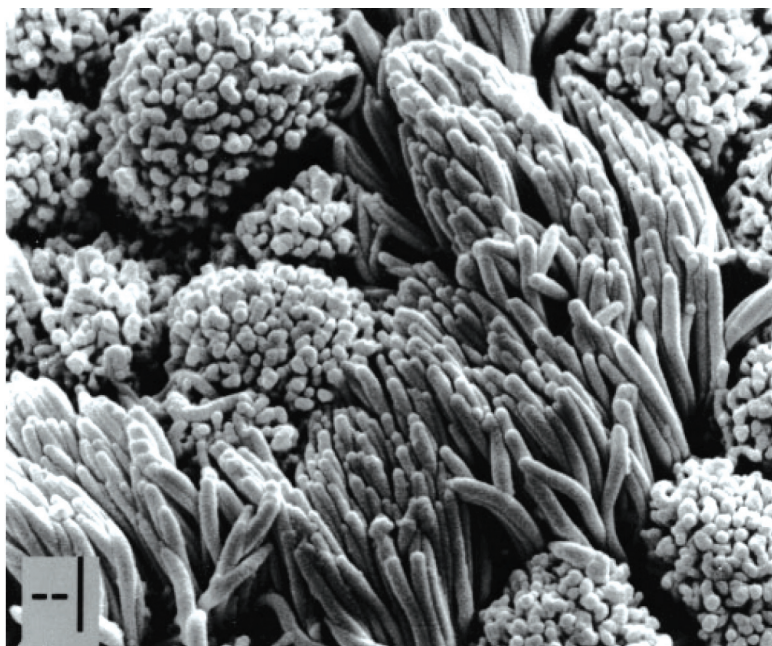
3. SỰ THAY ĐỔI THEO CHU KỲ CỦA VÒI TỬ CUNG

Sự thay đổi theo chu kỳ của vòi tử cung được miêu tả lần đầu tiên vào năm 1928 (Novak và Everett). Tương tự như các phần khác của đường sinh dục nữ, vòi tử cung thay đổi theo chu kỳ dưới tác động của estrogene và progesterone. Tế bào thấp trong giai đoạn hành kinh, cao hơn trong giai đoạn tăng sinh và đạt chiều cao cực đại ở giai đoạn quanh phóng noãn. Ở giai đoạn này, tế bào chế tiết và nhung mao có cùng kích thước, trong đó tế bào chế tiết tạo nên phần vòm giữa các chùm tế bào nhung mao (hình 2). Quanh thời điểm phóng noãn, hoạt động của các tế bào chế tiết đạt mức cao nhất và tiết các chất vào lòng vòi tử cung, vì vậy, chiều cao của chúng giảm so với tế bào nhung mao. Điều này làm cho tế bào nhung mao trở nên vượt trội và vận chuyển các chất liệu đặc biệt hay chất tiết nhầy một cách hiệu quả. Sau đó, trong giai đoạn hoàng thể, chiều cao của cả hai tế bào đều giảm và mất một phần nhung mao^{[1],[2]}.

Các hormon của buồng trứng tác động đến cấu trúc của biểu mô vòi tử cung và sự biểu lộ của nhung mao. Vòi tử cung có các thụ thể của estradiol (E_2) và progesterone và những thụ thể này thay đổi theo các giai đoạn của chu kỳ buồng trứng. Thụ thể của estradiol (E_2) đạt mức cao nhất ở giữa chu kỳ, trong khi đó, thụ thể của progesterone hiện diện khắp chu kỳ, ngay cả ở trong giai đoạn hoàng thể. Estrogene kích thích sự tăng sinh, chế tiết và sinh nhung mao của tế bào biểu mô. Ngược lại, sự teo và mất nhung mao của tế bào liên quan đến nồng độ cao của progesterone^[1].

4. SỰ DI ĐỘNG CỦA VÒI TỬ CUNG

Tinh trùng và trứng gặp nhau nhờ nhu động co bóp của các sợi cơ trơn trong thành vòi tử cung. Kết quả là sự thụ tinh xảy ra. Tiếp theo, trứng đã thụ tinh được vận chuyển từ vị trí thụ tinh ở đoạn bóng) đến vị trí làm tổ trong buồng tử cung. Sự vận chuyển này được điều khiển chủ yếu bởi 3 hệ thống nội



Hình 2: Tế bào chế tiết tạo nên phần vòm giữa các chùm tế bào nhung mao^[2]

tại gồm: môi trường hormon estrogene–progesterone, hệ thống adrenergic–nonadrenergic và protaglandins.

Estrogene tác động lên receptor trên nhân của tế bào kích thích sự di chuyển của vòi, ngược lại progesterone kiểm chế sự di chuyển của vòi. Trước phóng noãn, vòi tử cung co bóp rất nhẹ nhàng với tốc độ và cách thức khác nhau tùy theo mỗi cá nhân. Vào thời điểm phóng noãn, vòi tử cung co bóp mạnh hơn, đồng thời mạc treo vòi tử cung cũng co bóp để đưa vòi tiếp xúc gần hơn với buồng trứng, trong khi đó tua vòi co bóp nhẹ nhàng để lướt trên bề mặt buồng trứng. 4–6 ngày sau phóng noãn, do nồng độ progesterone

tăng nên vòi di chuyển chậm lại. Điều này làm giãn hệ thống cơ cho phép trứng di chuyển vào buồng tử cung nhờ hoạt động của nhung mao. Tác động của estrogene và progesterone đến sự di chuyển và hình thái của vòi tử cung vào thời điểm 4–6 ngày sau phóng noãn được điều khiển thông qua các thụ thể steroid. Sự thay đổi nồng độ thụ thể là điều quan trọng để đánh giá chức năng của vòi tử cung.

Sự phân bố các dây thần kinh hệ adrenergic liên quan đến điều hoà chuyển động của vòi tử cung, đặc biệt là những thay đổi chuyển động của đoạn eo. Trong giai đoạn hành kinh và tăng sinh (trước phóng noãn), vòi tử cung rất nhạy cảm với các hợp chất α -adrenergic như norepinephrine. Sau khi phóng noãn và trong pha hoàng thể, vòi tử cung giảm đáp ứng với norepinephrine và tác động ức chế của các hợp chất β -adrenergic trở nên rõ ràng hơn. Trong pha hoàng thể, nồng độ progesterone tăng làm tăng hoạt hoá các thụ thể, dẫn đến giãn cơ vòng. Do đó, đường kính trong đoạn eo tăng lên, tạo điều kiện thuận lợi cho sự vận chuyển trứng đã thụ tinh qua đoạn eo vào buồng tử cung.

Mặc dù vẫn còn một số tranh luận về vai trò của prostaglandins trong sự chuyển động của vòi tử cung, nhưng nhìn chung các tác giả chấp nhận rằng prostaglandins F_{2a} (PGF_{2a}) kích thích co bóp vòi tử cung, trong khi đó PGE_1 và PGE_2 ức chế co bóp của vòi tử cung. Ngược lại, với các tác động khác nhau của các loại prostaglandins lên sự chuyển động của vòi tử cung, cả 3 loại prostaglandins tự nhiên ($PGF_2 a$, PGE_1 , PGE_2) đều kích thích hoạt động tế bào lông chuyển trên thực nghiệm^{[3],[4]}.

Tóm lại, sự gia tăng ban đầu nồng độ progesterone sau phóng noãn gây co thắt 2 lớp cơ bên trong của vùng nối tử cung–vòi tử cung. Do đó, trứng được giữ ở trong vòi tử cung. Sau một vài ngày, sự nhạy cảm của

cơ vòi tử cung với kích thích của adrenergic giảm, trong khi một số yếu tố khác như prostaglandins có tác dụng đối nghịch lại, dẫn đến giãn vùng nối tử cung – vòi tử cung giúp đưa trứng đã thụ tinh vào làm tổ trong buồng tử cung^{[1],[2]}.

5. SỰ CO THẮT CỦA CƠ VÒI TỬ CUNG

Cơ vòi tử cung có hai loại cơ cơ: cơ co trương lực kéo dài và cơ co ngắn theo tần suất. Cơ co kéo dài xuất hiện ở vùng nối đoạn bóng–eo vòi tử cung và ở vùng nối vòi tử cung–tử cung. Chức năng của cơ co này là làm giãn đoạn tạm thời sự vận chuyển giao tử và phôi trong vòi tử cung. Trong giai đoạn này, cơ co ngắn theo tần suất sẽ hoà trộn giao tử, phôi với dịch của vòi tử cung. Các cơ co ngắn này được tạo ra từ các trung tâm điều nhịp (pacemakers) nằm rải rác khắp vòi tử cung và một số vị trí cố định. Các sóng nhu động này lan truyền theo nhiều hướng với khoảng cách ngắn 1–2mm/giây. Các tế bào cơ trơn vòi tử cung có chứa các thụ thể của hormone buồng trứng (estradiol và progesterone). Trong cơ thể, nồng độ các hormone này không có khả năng gây co hay giãn cơ, nhưng chúng có thể điều chỉnh tác động của các chất trung gian khác như noradrenaline, neuropeptide Y, vasoactive intestinal peptide (VIP), prostaglandins và nitric oxide. Ngoài ra, người ta cũng xác định được một số yếu tố phát triển như activin ở vòi tử cung của người lặn động vật và chúng có liên quan đến sự tạo phôi giai đoạn sớm. Chúng ta vẫn chưa biết được tác động của các tác nhân này trong cơ thể hay trong ống nghiệm, vì vậy cần phải hết sức thận trọng khi sử dụng bất cứ loại thuốc nào để tối ưu hoá sự vận chuyển của vòi tử cung^{[2],[4],[5],[6]}.

6. VAI TRÒ CỦA TẾ BÀO NHUNG MAO TRONG SỰ VẬN CHUYỂN CỦA VÒI TỬ CUNG

Sự vận chuyển của vòi tử cung là một quá

trình rất chính xác về mặt thời gian, cho phép tinh trùng di chuyển theo hướng ngược lại với trứng và phôi, hỗ trợ cho sự thụ tinh và phát triển phôi giai đoạn sớm bên trong lòng vòi tử cung. Sự vận chuyển này chịu sự tác động của hoạt động lớp cơ vòi tử cung, hoạt động của nhung mao và dòng chảy của dịch tiết. Mặc dù chưa hiểu hoàn toàn các cơ chế liên quan đến các yếu tố này, nhưng có bằng chứng cho thấy rằng hoạt động của nhung mao vòi tử cung đóng một vai trò nổi trội trong sự vận chuyển giao tử và phôi.

Trong các nghiên cứu ở động vật, không có sự khác nhau về tổng thời gian vận chuyển qua phần bóng của vòi tử cung khi ức chế hoạt động của cơ vòi tử cung bằng isoproterenol (một chất đồng vận β -adrenergic). Điều này cho thấy bản thân các nhung mao có khả năng vận chuyển trứng đến vị trí thụ tinh trong một khoảng thời gian bình thường. Các báo cáo trường hợp về "Hội chứng nhung mao bất động" hay "Hội chứng "Kartagener" hoặc rối loạn vận động nhung mao nguyên phát (primary ciliary dyskinesia-PCD) ở các phụ nữ vô sinh không có nguyên nhân khác cho thấy vai trò quan trọng của nhung mao trong vận chuyển của vòi tử cung^{[8],[9]}.

Rối loạn vận động của nhung mao có thể do nhiều bệnh lý khác nhau và có tác động bất lợi đến sự vận chuyển của vòi tử cung. Điều này có thể làm giảm khả năng sinh sản. Rối loạn vận động nhung mao nguyên phát (PCD) là một trong những bệnh lý mà sự chuyển động của nhung mao bị suy yếu. Về mặt lý thuyết, sinh bệnh học của hội chứng này có thể do sự đột biến của gen cần thiết cho cấu trúc hay chức năng của nhung mao.

Ở mức độ di truyền và phân tử, việc xem xét các đột biến khác nhau và các rối loạn cấu trúc hay chức năng có thể giúp hiểu rõ hơn sinh bệnh học của bệnh. Và người ta cho rằng rối loạn vận động nhung mao nguyên

phát là một rối loạn không đồng nhất. Các nghiên cứu di truyền phân tử đã xác định được đột biến nhiều gene. Tuy nhiên, vẫn chưa xác định được rối loạn di truyền và phân tử đặc hiệu trong phần lớn các trường hợp. DNAI 1, DNAH 5, DNAH 11 là ba gene được xác định có liên quan đến hội chứng này^{[2],[9],[10]}.

7. ĐIỀU HOÀ TẦN SUẤT NHỊP ĐẬP CỦA NHUNG MAO

Có nhiều yếu tố nội tiết và thần kinh ảnh hưởng đến hoạt động của nhung mao vòi tử cung. Cả canxi và adenosine triphosphate (ATP) đều cần thiết cho sự chuyển động của nhung mao. Các nghiên cứu ở ống nghiệm cho thấy không có canxi trong môi trường nuôi cấy sẽ làm ngừng chuyển động của nhung mao và thêm ATP sẽ làm tăng tần suất nhịp đập của nhung mao. Sự gia tăng này phụ thuộc vào liều lượng ATP thêm vào. Trong ống nghiệm, các tế bào chế tiết phóng thích ATP và sau đó ATP tác động đến các tế bào nhung mao lân cận (tác động cận tiết). Các kích thích hệ β adrenergic làm tăng hoạt động của nhung mao.

Các nghiên cứu trong ống nghiệm cho thấy angiotensin II kích thích tần suất nhịp đập nhung mao. Tác động này bị ức chế bởi chất đối vận thụ thể angiotensin II type 1 (losartan). Sự hiện diện của hệ thống renin-angiotensin đã được mô tả ở vòi tử cung người và các thụ thể của angiotensin II nằm ở niêm mạc vòi tử cung. Vẫn chưa xác định được vai trò của angiotensin II trong chức năng của vòi tử cung.

Người ta giả thuyết rằng tăng tần suất nhịp đập của nhung mao sau phóng noãn có thể do tăng nồng độ progesterone trong môi trường giàu estrogene. Điều này có thể làm tăng phóng thích ATP từ ty lạp thể bên trong các tế bào nhung mao và vì vậy làm tăng tần suất nhịp đập của chúng. Tuy nhiên, các thí

nghiệm cho thấy nồng độ cao progesterone có thể làm ức chế tần suất nhịp đập nhưng mao lên đến 63%. Sử dụng chất đối vận thụ thể progesterone và mifepristone có thể đảo ngược tình trạng ức chế này. Nồng độ các hormon của buồng trứng ở niêm mạc vòi tử cung cao hơn trong máu, vì cơ chế trao đổi qua lại giữa dòng mạch buồng trứng và đám rối tĩnh mạch dọc theo mạc treo vòi tử cung. Ngoài ra, nhung mao vòi tử cung tiếp xúc trực tiếp với nồng độ cao các steroid của buồng trứng ở giữa chu kỳ do có dòng chảy của dịch nang noãn. Trong giai đoạn chế tiết, nồng độ cao estrogene và progesterone trong dịch phúc mạc vẫn còn cao. Do lòng vòi tử cung tiếp xúc trực tiếp với dịch phúc mạc nên sẽ kéo dài thời gian tiếp xúc của nhung mao vòi tử cung với nồng độ cao các hormon buồng trứng. Bởi vì nồng độ cao progesterone làm giảm tần suất nhịp đập nhưng mao nên sự gia tăng tần suất nhịp đập nhưng mao sau phóng noãn có thể do nhiều yếu tố khác^[2].

Trong số đó, PGE_2 (prostaglandins E_2 và F_2) và $\text{F}_{2\alpha}$ kích thích tần suất nhịp đập nhưng mao ở loa vòi tử cung. Điều này đã được xác định qua các nghiên cứu trong ống nghiệm ở động vật. Các tác giả tin rằng tác động này xảy ra do prostaglandins gây phóng thích ion canxi. Niêm mạc vòi tử cung hay phức hợp noãn-tế bào hạt có thể tiết prostaglandins gây kích thích hoạt động nhưng mao thông qua việc phóng thích ion canxi từ các vị trí dự trữ bên trong tế bào hay khoang ngoài tế bào. Các nghiên cứu trong ống nghiệm cho thấy dịch nang noãn có tác động kích thích đáng kể đến tần suất nhịp đập nhưng mao của vòi tử cung người. Dịch nang của các nang trước phóng noãn chứa estradiol, progesterone và prostaglandins với nồng độ cao. Để đón bắt trứng, các tua vòi tử cung tiến đến gần nang vượt trội xung quanh thời điểm phóng noãn. Các nhà nghiên cứu cho rằng dòng chảy của dịch nang vào vòi

tử cung trợ giúp cho việc vận chuyển trứng vào bên trong vòi. Vì vậy, dịch nang noãn là thành phần chính của dịch vòi tử cung ở giai đoạn ngay sau phóng noãn. Prostaglandins hay các yếu tố khác trong dịch nang noãn cung cấp các kích thích làm tăng tần suất nhịp đập nhưng mao trong giai đoạn chế tiết và điều này hỗ trợ cho việc đón bắt và vận chuyển trứng^[1].

8. VẬN CHUYỂN TRỨNG

Sự tương tác sinh lý giữa đầu tận cùng của tua vòi tử cung và nang phóng noãn theo chuyển động tới lui liên tiếp (back-and-forth) có thể là nguyên nhân gây phá vỡ và phóng thích phức hợp noãn-tế bào hạt mỗi khi trứng rụng. Mặc dù chưa hiểu hoàn toàn các cơ chế liên quan đến quá trình phóng noãn, nhưng cơ mạc treo vòi tử cung dường như đóng một vai trò quan trọng bằng cách xoắn vận vòi tử cung và đưa tua vòi đến sát buồng trứng. Trong số các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình này, prostaglandins trong dịch nang noãn có thể điều hoà hoạt động này bằng cách làm tăng co bóp tua vòi và dây chằng vòi-buồng trứng^[10]. Gordts và cộng sự đã quan sát quá trình bắt trứng qua nội soi bơm nước đường âm đạo. Các tua bên buồng trứng phóng noãn xung huyết, phồng lên và có các chuyển động theo dạng xung đồng bộ với nhịp đập của tim. Phức hợp noãn-tế bào hạt tiến sát đến tua vòi tử cung và được phóng thích tại vị trí vỡ do chuyển động quét của nhung mao cho đến khi nó hoà lẫn vào các nếp gấp của tua vòi. Sau phóng noãn, một lượng lớn 17β -estradiol từ dịch nang noãn thoát ra ngoài và 17β -estradiol gây giãn mạch bằng cách kích thích nitric oxide của nội mô mạch máu, kích thích hoạt động của prostacyclin và giảm hoạt động của protein kinase C. Điều này có thể giải thích cho những thay đổi về mạch máu ở tua vòi bên phóng noãn^[11].

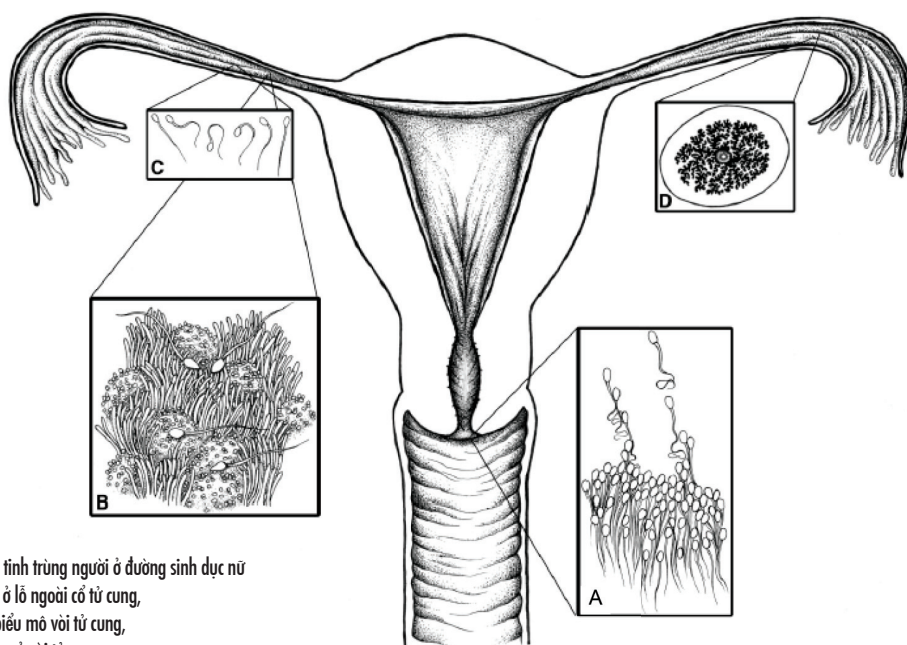
Mặc dù có nhiều dữ liệu nghiên cứu ở các bệnh nhân triệt sản nhưng các rào cản về mặt đạo đức cũng như khó khăn trong kỹ thuật đã làm hạn chế khả năng nghiên cứu sự di chuyển của trứng trong vòi tử cung. Tiến hành triệt sản ở nhiều thời điểm khác nhau quanh lúc phóng noãn (được xác định bằng đỉnh LH), các tác giả nhận thấy rằng thời gian trứng vận chuyển trong vòi tử cung khoảng 80 giờ. Sau khi được phóng ra, trứng mất khoảng 8 giờ để đi đến vùng nối đoạn bóng-đoạn eo vòi tử cung. Sự thụ tinh xảy ra ở vùng nối đoạn bóng-eo vòi tử cung. Phôi phát triển và ở tại vùng này trong vòng 72 giờ trước khi đến vùng nối tử cung-vòi tử cung. Một số tác giả cho rằng sự tăng trương lực đoạn eo vào thời điểm phóng noãn cũng như sự hiện diện của chất nhầy dày đặc ở đoạn eo làm gián đoạn tạm thời sự di chuyển của trứng/phôi. Sau đó, dưới tác động của progesterone, chất nhầy ở đoạn eo loãng ra và biến mất. Ngoài ra, sự trở hoá của các thụ thể α -adrenergic làm giãn trương lực cơ. Cuối cùng, lòng đoạn eo mở ra, cho phép

phôi giai đoạn sớm đi vào buồng tử cung^{[1],[2]}.

Các quan sát trên lâm sàng cho thấy rằng tồn tại cơ chế thứ hai trong việc đón bắt noãn từ túi cùng sau hoặc từ các khoảng giữa các cơ quan. Theo cơ chế này, trứng được bắt muộn hơn và di chuyển qua ổ phúc mạc đến vòi tử cung đối diện với bên phóng noãn. Điều này giải thích cho những trường hợp có thai ở các phụ nữ chỉ có một buồng trứng và vòi tử cung bên đối diện. Tần suất của hiện tượng này là khoảng 5% trong nhóm phụ nữ có khả năng sinh sản bình thường. Tuy nhiên, tần suất này có thể cao hơn trong trường hợp thai ở vòi tử cung. Một số nghiên cứu thực nghiệm cho thấy các tua vòi tử cung có khả năng đón bắt trứng từ túi cùng sau vì các chúng có thể đón bắt các trung thể (microsphere) được tiêm vào khoang phúc mạc qua túi cùng sau^[1].

9. SỰ VẬN CHUYỂN CỦA TINH TRÙNG

Do sự thụ thai tự nhiên có thể xảy ra sau giao hợp 5 ngày nên có thể tinh trùng được dự trữ ở một số vị trí trong đường sinh dục



Hình 3: Các giai đoạn di chuyển của tinh trùng người ở đường sinh dục nữ
A. Tinh trùng đến chất nhầy ở lỗ ngoài cổ tử cung,
B. Tinh trùng tương tác với biểu mô vòi tử cung,
C. Sự tăng hoạt của tinh trùng ở vòi tử cung,
D. Phức hợp noãn-tế bào hạt ở đoạn bóng^[12]

nữ (hình 3). Mặc dù có thể tìm thấy tinh trùng ở cổ tử cung sau làm thụ tinh nhân tạo 5 ngày nhưng vẫn không biết được các tinh trùng này có thể đi đến vòi tử cung sau khi cư trú ở cổ tử cung hay chúng từ tử cung đi xuống cổ tử cung. Các bằng chứng hiện nay cho thấy vòi tử cung ở người có khả năng dự trữ tinh trùng bởi vì biểu mô vòi tử cung cung cấp một môi trường thuận lợi cho tinh trùng. Các kho dự trữ tinh trùng ở đoạn eo vòi tử cung đã được phát hiện ở nhiều loại động vật có vú như chuột, thỏ, lợn, cừu. Vẫn chưa xác định được các kho chứa tinh trùng ở vòi tử cung người^[12].

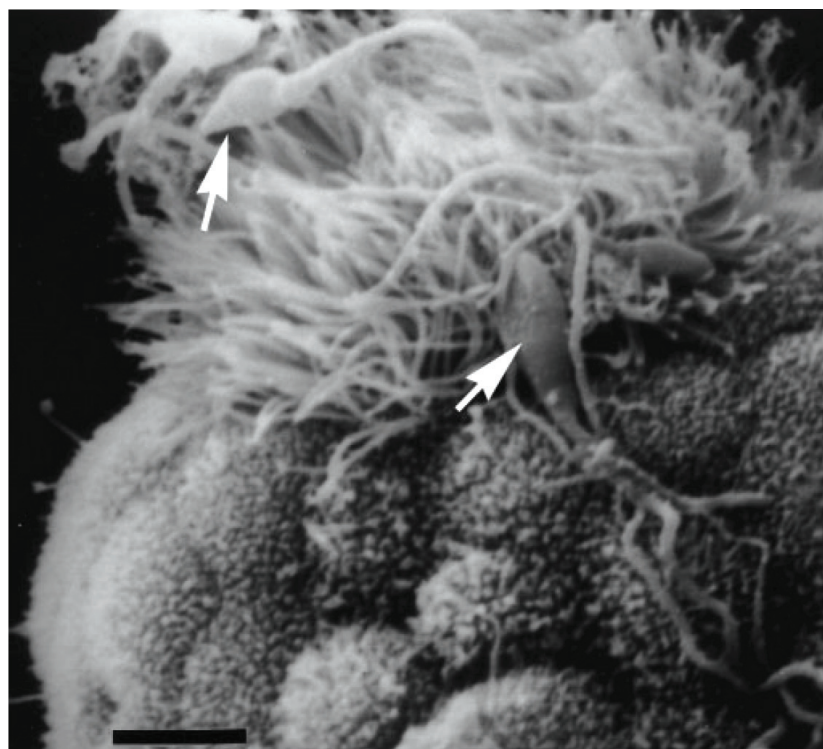
Tuy nhiên, trong ống nghiệm, có sự gắn kết của đầu tinh trùng người với các tế bào nhung mao của biểu mô vòi tử cung và mật độ tinh trùng ở đoạn eo nhiều hơn đoạn bóng. Gần đây, người ta nhận thấy rằng sự kết gắn tinh trùng–đoạn eo là do chuỗi amino acid

Arg–Gly–Asp của một loại protein chưa xác định được ở tinh trùng gắn với các integrins (các phân tử kết dính) ở biểu mô vòi tử cung (Reeve và cộng sự, 2003)^[13]. Cấu trúc ngoằn ngoèo và chất nhầy dày đặc ở đoạn eo vòi tử cung người đã làm cho nó trở thành nơi dự trữ tinh trùng và làm chậm sự di chuyển của tinh trùng qua vòi tử cung.

Sự gắn kết tinh trùng–niêm mạc vòi tử cung giúp tinh trùng tồn tại (hình 4). Nuôi cấy tinh trùng với biểu mô vòi tử cung giúp tinh trùng sống lâu hơn so với nuôi cấy đơn thuần trong môi trường. Điều này cho thấy biểu mô làm tăng thời gian sống của tinh trùng là nhờ gắn kết trực tiếp hơn là tiết ra chất nuôi dưỡng. Vì thế, sự lưu lại của tinh trùng ở đoạn eo làm kéo dài thời gian sống của tinh trùng và làm tăng cơ hội thụ tinh thành công.

Các nghiên cứu ở động vật cho thấy tỷ lệ thụ tinh đa tinh trùng tăng nếu tinh trùng hiện diện tự do ở đoạn bóng của vòi tử cung. Nếu tiêm trực tiếp tinh trùng lợn vào đoạn bóng hay cắt bỏ đoạn eo hay ức chế cơ trơn vòi tử cung bằng cách tiêm trực tiếp progesterone thì sẽ làm tăng tỷ lệ thụ tinh đa tinh trùng. Vì thế, nơi dự trữ tinh trùng ở đoạn eo có chức năng ngăn ngừa hiện tượng thụ tinh đa tinh trùng bằng cách làm giảm lệ phóng thích tinh trùng vào đoạn bóng^[1].

Mỗi khi tinh trùng trải qua quá trình khả năng hoá (capacitation) và tăng hoạt (hyperactivation) để chuẩn bị cho sự thụ tinh thì chúng dường như mất



Hình 4: Quan sát dưới kính hiển vi điện tử thấy tinh trùng người gắn kết với tế bào nhung mao của biểu mô vòi tử cung.
Đầu mũi tên cho thấy đầu tinh trùng gắn với nhung mao

đi ái lực kết dính. Quá trình khả năng hoá làm thay đổi các protein trên bề mặt màng tế bào tinh trùng. Điều này có thể làm thay đổi hay giảm các vị trí kết dính. Tinh trùng lợn và bò chưa trải qua quá trình khả năng hoá gắn kết với biểu mô vòi tử cung nhiều hơn sau khi trải qua quá trình này. Sự tăng hoạt có thể cung cấp lực cần thiết để phá vỡ sự kết dính sinh lý giữa tinh trùng– vòi tử cung và trợ giúp cho tinh trùng người thoát khỏi sự kết nối này. Vì thế, chính những thay đổi bên trong tinh trùng điều hoà sự kết dính và phóng thích khỏi biểu mô vòi tử cung. Mỗi khi được phóng thích, sự chuyển động của nhung mao trợ giúp tinh trùng di chuyển đến vị trí thụ tinh ở đoạn bóng bởi vì nuôi cấy có tổ chức (co-culture) tinh trùng với các tế bào biểu mô vòi tử cung làm tăng nhịp đập của nhung mao^{[1],[14],[15],[16]}.

10. SINH LÝ BỆNH CỦA SỰ VẬN CHUYỂN VÒI TỬ CUNG

Sự vận chuyển của vòi tử cung có thể bị rối loạn do một số bệnh lý như nhiễm trùng, lạc nội mạc tử cung và hút thuốc^{[1],[2]}.

10.1. LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG

Vi môi trường của khoang phúc mạc ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung khác với các phụ nữ có khả năng sinh sản bình thường. Các nghiên cứu trước đây cho thấy rằng có sự gia tăng của nồng độ đại thực bào đã được hoạt hoá ở các phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung. Có thể có sự liên quan nghịch giữa mức độ lạc nội mạc tử cung với nồng độ các chất điều hoà quá trình viêm. Các trường hợp lạc nội mạc tử cung mức độ nhẹ–trung bình có nồng độ đại thực bào trong phúc mạc cao hơn. Ngoài ra, ở các bệnh nhân lạc nội mạc tử cung, nồng độ các cytokin và đại thực bào được tiết ra nhiều hơn và chúng có tác động xấu đến khả năng sinh sản. Trong ống nghiệm, dịch phúc mạc của những bệnh

nhân lạc nội mạc tử cung giai đoạn nhẹ–trung bình có tác động ức chế tần suất nhịp đập của nhung mao. Ngoài ra, các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy có sự hiện diện của yếu tố ức chế sự bắt noãn trong dịch phúc mạc của bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung. Các yếu tố này hoạt động bằng cách tạo nên màng bao phủ nhung mao của tua vòi, gây mất hoàn toàn khả năng đón bắt noãn. Ngoài ra, một hoặc nhiều thành phần của dịch phúc mạc ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung có thể tác động trực tiếp đến nhịp đập của nhung mao. Người ta vẫn chưa biết rõ các yếu tố trong dịch phúc mạc bệnh nhân lạc nội mạc tử cung làm giảm tần suất nhịp đập nhung mao. Các yếu tố trung gian có thể gồm đại thực bào và các sản phẩm tiết của chúng. Có một điều đáng chú ý là sự tương tác giữa tinh trùng với biểu mô vòi tử cung đã bị thay đổi khi nuôi cấy biểu mô vòi tử cung của bệnh nhân lạc nội mạc tử cung. Các tác giả cho rằng giảm số lượng tinh trùng di động trong vòi tử cung có thể làm giảm tỷ lệ thụ tinh và vì vậy góp phần gây vô sinh ở các bệnh nhân này. Mặc dù sự hiểu biết về tương tác tinh trùng–niêm mạc vòi tử cung còn rất hạn chế, nhưng các tác giả cho rằng các thành phần integrins ở vòi tử cung liên quan đến quá trình này. Người ta nhận thấy rằng sự biểu lộ integrins ở nội mạc tử cung và các tổn thương lạc nội mạc bị rối loạn ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung. Vì vậy, rối loạn vận chuyển của vòi tử cung là một trong những cơ chế góp phần trong mối liên quan giữa lạc nội mạc tử cung và vô sinh^{[1],[17],[18]}.

10.2. HÚT THUỐC LÁ

Mối liên quan giữa thai lạc chỗ với hút thuốc lá đã được biết rất rõ. Việc tiếp xúc với thuốc lá trong giai đoạn trước sinh làm tăng tỷ lệ thai vòi tử cung. Điều này cho thấy thuốc lá có thể có tác động gây hại vĩnh viễn lên sự phát triển của vòi tử cung. Các thí nghiệm ở

động vật cho thấy nicotin làm thay đổi sự di động của vòi tử cung và làm giảm dòng máu đến vòi tử cung. Khi chuột hamster tiếp xúc với thuốc lá ở mức độ tương đương người hút thuốc lá chủ động hay bị động, có sự gia tăng đáng kể tỷ số tế bào tiết/tế bào lông mao ở vùng phễu vòi. Sự tiếp xúc cấp tính của vùng phễu vòi chuột hamster với dịch thuốc lá làm giảm nhanh chóng tần suất nhịp đập của nhung mao. Có thể cải thiện tình trạng này bằng cách rửa sạch dịch thuốc lá. Tỷ lệ đón bắt phức hợp noãn-tế bào hạt của vòi tử cung chuột hamster bị ức chế bởi dịch thuốc lá và tác động ức chế này phụ thuộc liều sử dụng, không dễ dàng đảo ngược bằng cách rửa sạch dịch thuốc lá. Điều này cho thấy tác động của thuốc lá lên sự đón bắt noãn tách biệt với tác động lên tần suất nhịp đập của nhung mao. Các dữ liệu ở động vật cho thấy giảm hiệu quả đón bắt noãn và trì hoãn sự vận chuyển vòi tử cung do giảm tần suất nhịp đập nhung mao là những lý giải cho tỷ lệ vô sinh và thai lạc chỗ cao ở các phụ nữ hút thuốc lá. Kết quả nghiên cứu của Chung PH và cộng sự liên quan đến chuyển giao tử vào trong vòi tử cung, cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về số trứng chọc hút được giữa những người hút thuốc lá chủ động, bị động và không hút thuốc lá. Tuy nhiên, tỷ lệ sinh sống ở những người hút thuốc lá chủ động (10,5%) thấp hơn đáng kể so với phụ nữ hút thuốc lá bị động (23,1%) và không hút thuốc lá (33,3%)^{[1],[2],[19]}.

10.3. VI SINH VẬT VÀ NHUNG MAO VÒI TỬ CUNG

Trong ống nghiệm, sự tiếp xúc của biểu mô vòi tử cung với lậu cầu và các chất độc do lậu cầu tiết ra làm giảm và ngừng hoạt động của nhung mao. Tác động này xảy ra trước khi có bất kỳ thay đổi nào về mặt cấu trúc được phát hiện trên kính hiển vi điện tử. Vi khuẩn lậu xâm nhập vào các tế bào không phải tế bào nhung mao ở niêm mạc vòi tử

cung, nhưng chủ yếu phá huỷ các tế bào nhung mao. Nhiễm lậu cầu làm niêm mạc vòi tử cung sản xuất ra yếu tố gây hoại tử khối u (tumor necrosis factor-TNF α). Mức độ tổn thương tế bào nhung mao của biểu mô vòi tử cung tương quan với nồng độ TNF- α và ức chế sự sản xuất TNF- α sẽ hạn chế tổn thương biểu mô^[1].

Sự liên quan giữa nhiễm Chlamydia với vô sinh do vòi tử cung đã được ghi nhận. Tắc nghẽn vòi tử cung sẽ gây ra vô sinh. Tuy nhiên, khi không có nguyên nhân cơ học làm biến dạng giải phẫu vòi tử cung, người ta vẫn chưa hiểu hoàn toàn cơ chế Chlamydia tác động đến chức năng vòi tử cung. Viêm vòi tử cung liên quan đến việc gây mất nhung mao. Chức năng của các tế bào nhung mao còn lại có thể không bị ảnh hưởng. Ở các phụ nữ vô sinh do vòi tử cung, bằng chứng huyết thanh cho thấy nhiễm Chlamydia không liên quan với những thay đổi về tần suất nhịp đập nhung mao. Mặc dù mẫu nghiên cứu nhỏ và cần phải diễn giải kết quả một cách thận trọng, nhưng có bằng chứng cho thấy các típ huyết thanh đặc hiệu như C và E liên quan với không có hay giảm nhịp đập nhung mao. Tần suất nhịp đập nhung mao giảm đáng kể ở các nhung mao bị phù, xung huyết hay tắc nghẽn đoạn xa. Vì thế, Chlamydia gây mất tế bào nhung mao và tình trạng viêm nhiễm kéo dài làm giảm tần suất nhịp đập nhung mao^{[1],[2]}.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O (2006), "The reproductive significance of human Fallopian tube cilia", Human Reproduction Update, 12(4), pp.363-372.
2. Bahathiq AOS, Ledger WL (2010), Historical Background and Functional Anatomy, In: The fallopian tube in infertility and IVF practice, Cambridge University Press, NewYork, USA.

3. Punnonen R, Lukola A (1981). Binding of estrogen and progestin in the human Fallopian tube. *Fertil Steril*, 36:610–14.
4. Press MF, Udove JA, Greene GL. Progesteronereceptordistributioninthehuman endometrium. Analysis usingmonoclonal antibodies to the human progesterone receptor. *Am J Pathol*, 1988,131:112–24.
5. Croxatto HB (2002), Physiology of gamete and embryo transport through the Fallopian tube, *Reprod Biomed Online*,4(2):160–9.
6. Downing SJ, Tay JI, Maguiness SD, et al (2002), Effect of inflammatory mediators on the physiology of the human Fallopian tube, *Hum Fertil (Camb)*, 5(2):54–60.
7. Ekerhovd E, Norstrom A (2004), Involvement of a nitric oxide–cyclic guanosine monophosphate pathway in control of Fallopian tube contractility. *Gynecol Endocrinol*, 19(5):239–46.
8. Halbert SA, Becker DR and Szal SE (1989) Ovum transport in the rat oviductal ampulla in the absence of muscle contractility. *Biol Reprod* 40,1131–1136.
9. Halbert SA, Patton DL, Zarutskie PW and Soules MR (1997) Function and structure of cilia in the fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome. *Hum Reprod* 12,55–58.
10. Guichard C, Harricane MC, Lafitte JJ, et al (2001). Axonemal dynein intermediate–chain gene(DNAI1) mutations result in situs inversus and primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome). *Am J Hum Genet*,68(4):1030–5.
11. Gordts S, Campo R, Romauts L, Brosen I (1998), Endoscopic visualization of the process of fimbrial ovum retrieval in the human, *Hum Reprod*, 13:1425–1428.
12. Suarez SS, Pacey AA (2006), Sperm transport in the female reproductive tract, *Human Reproduction Update*, 12(1), pp.23–37.
13. Reeve L, Ledger WL and Pacey AA (2003) Does the Arg–Gly–Asp (RGD) adhesion sequence play a role in mediating sperm interaction with the human endosalpinx? *Hum Reprod* 18,1461–1468.
14. Fazeli A, Duncan AE, Watson PF and Holt WV (1999) Sperm–oviductal interactions: induction of capacitation and preferential binding of uncapacitated spermatozoa to oviductal epithelial cells in porcine species. *Biol Reprod* 60, pp.879–886.
15. Morales P, Palma V, Salgado AM and Villalon M (1996) Sperm interaction with human oviductal cells in vitro. *Hum Reprod* 11, pp.1504–1509.
16. Linh NK, Nhu HG (2011), Sự di chuyển giao tử trong đường sinh dục và quá trình thụ tinh, Trong: Thụ tinh trong ống nghiệm, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Tr 59–84.
17. Lyons RA, Djahanbakhch O, Saridogan E, et al (2002), Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human Fallopian tube, *Lancet*, 360(9341):1221–2.
18. Reeve L, Lashen H, Pacey AA (2005), Endometriosis affects spermendosalpingeal interactions, *Hum Reprod*, 20:448–51.
19. Chung PH, Yeko TR, Mayer JC, et al (1997), Gamete intrafallopian transfer: does smoking play a role? *J Reprod Med*, 42:65–70.