

# ẢNH HƯỞNG CỦA STRESS OXY HÓA LÊN QUÁ TRÌNH LÃO HÓA TẾ BÀO TRỨNG VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

TS. Lâm Đỗ Phương Uyên

Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Stress oxy hóa đóng vai trò là “yếu tố khởi đầu” cho quá trình lão hóa tế bào trứng và là cơ sở của một số cơ chế bệnh lý ảnh hưởng tiêu cực đến kết quả mang thai, cụ thể là nguyên nhân dẫn đến nang noãn bất thường, giảm phân bất thường, tỷ lệ thụ tinh thấp, chậm phát triển phôi, thiếu máu cục bộ ở nhau thai, lạc nội mạc tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, tiền sản giật, đái tháo đường thai kỳ, v.v...

Hiện nay có rất ít bằng chứng liên quan đến tác động lâm sàng của stress oxy hóa đối với các cơ chế sinh học buồng trứng ở người. Vai trò và ảnh hưởng của stress oxy hóa đối với sự sinh sản cũng như việc mang thai hiện khó tiếp cận nghiên cứu do các vấn đề về y đức. Sự cân bằng giữa tiền chất oxy hóa, hoặc oxy đang hoạt động (Reactive oxygen species – ROS), và chất chống oxy hóa đảm bảo cho các hoạt động trao đổi chất diễn ra bình thường. Khi sự cân bằng này thay đổi theo chiều hướng tạo ra quá nhiều ROS sẽ sinh ra stress oxy hóa, các cơ chế chuyển hóa và nội tiết của buồng trứng có thể bị phá hủy, dẫn đến lão hóa tế bào trứng, ảnh hưởng đến nhiều quá trình sinh lý từ quá trình trưởng thành của tế bào trứng đến quá trình thụ tinh, phát triển phôi và mang thai (Immediata và cs., 2022).

Việc tìm hiểu nguyên nhân gây ra stress oxy hóa tế bào trứng đang được quan tâm và đặt nền tảng cho các liệu pháp điều trị suy buồng trứng sớm và lão hóa tế bào trứng ở phụ nữ.

## STRESS OXY HÓA GÂY RA SỰ BẤT THƯỜNG CỦA NANG NOÃN

Nang noãn là đơn vị chức năng của buồng trứng, giúp hỗ trợ sự phát triển và trưởng thành của tế bào trứng. Stress oxy hóa có thể là một trong những yếu tố khởi đầu cho sự phát triển bất thường của nang trứng, dẫn đến quá trình suy nang hoặc teo nang trứng, đặc trưng bởi quá trình chết rụng tế bào hạt. Điển hình nghiên cứu thiết lập một mô hình chuột bị stress oxy hóa buồng trứng bằng cách tiêm natri asen vào màng bụng, và đo mức SOD và GSH – Px trong buồng trứng, các nhà nghiên cứu phát hiện mức SOD và GSH – Px đồng nhất, và các nang noãn phát triển giảm đáng kể so với chuột bình thường. Trong một nghiên cứu phân tích những con chuột được xử lý bằng chất oxy hóa cho thấy nhiều tế bào hạt apoptotic và các nang noãn tăng lên trong mô buồng trứng. Stress oxy hóa kích hoạt FoxO1, dẫn đến quá trình chết rụng của các tế bào hạt bao gồm Bim, FasL, Puma và TRAIL, cuối cùng dẫn đến chứng teo nang ở chuột (Immediata và cs., 2022).

## STRESS OXY HÓA LÀM HỒNG QUÁ TRÌNH GIẢM PHÂN CỦA TẾ BÀO TRỨNG

Quá trình phát triển tế bào trứng là một quá trình phức tạp, trong đó tế bào sinh dưỡng và tế bào mầm kết hợp chặt chẽ với nhau để

hoàn chỉnh các bước trưởng thành và biệt hóa tế bào theo một trật tự nhất định. Bản thân tế bào trứng có thể điều chỉnh sự biệt hóa của tế bào hạt (Granulosa cell – GC) và quá trình phát triển nang trứng. Trong suốt quá trình phát triển tế bào trứng, tế bào hạt và tế bào cumulus tiết ra yếu tố tăng trưởng ảnh hưởng đến hoạt động của gonadotropin trong buồng trứng.

Quá trình giảm phân của tế bào trứng trải qua một số giai đoạn “ngừng” và “tiếp tục” trong quá trình phát triển tế bào trứng cho đến khi thụ tinh. Yếu tố thúc đẩy trưởng thành (MPF) là một yếu tố quan trọng trong suốt chu kỳ tế bào. Stress oxy hóa trong tế bào trứng làm gia tăng mức MPF, thông qua một số cơ chế, cuối cùng dẫn đến hiện tượng giảm phân bất thường của tế bào trứng (Jia và cs., 2019).

Stress oxy hóa không chỉ làm rối loạn các chức năng sinh học mà còn làm gián đoạn sự tái cấu trúc giảm phân (Jia và cs., 2019; Jiang và cs., 2020). Stress oxy hóa được tạo ra bởi phản ứng Fenton do  $H_2O_2$  điều khiển phá vỡ nghiêm trọng hình thái trục chính và chuyển động của nhiễm sắc thể trong tế bào trứng. Ở các tế bào trứng có mức ROS cao, tần suất xuất hiện các khuyết tật trục chính và lệch nhiễm sắc thể cũng cao hơn. Hơn nữa, ROS tác động lên các vi ống, làm cho các vi ống này gắn vào các kinetochores không chính xác, dẫn đến lệch nhiễm sắc thể và thể dị bội (Immediata và cs., 2022).

### STRESS OXY HÓA LÀM RÚT NGẮN CÁC TELOMERE

Stress oxy hóa ảnh hưởng đến sự trưởng thành và chất lượng của tế bào trứng thông qua việc phá hủy trục quay và sự lắp ráp nhiễm sắc thể, hoặc ảnh hưởng đến quá trình giảm phân bằng cách rút ngắn các telomere (Immediata và cs., 2022). Telomere là phức hợp protein-DNA đầu cuối đóng vai trò như “nắp bảo vệ” của nhiễm sắc thể. Các telomere có vai trò đặc biệt quan trọng trong quá trình giảm phân, chúng nối các nhiễm sắc thể và tạo điều kiện thuận lợi cho

việc sắp xếp, bắt chéo, tiếp hợp và hình thành sự giao thoa nhiễm sắc thể. Sự lệch và phá vỡ các trục nhiễm sắc thể sẽ xảy ra nếu các telomere bị mất chức năng). Nghiên cứu trên chuột CAST/Ei (có nguồn gốc hoang dã có chiều dài telomere tương tự như con người) phơi nhiễm mạn tính với L-buthionine-sulfoximine (BSO), làm cạn kiệt chất chống oxy hóa glutathione, rút ngắn các telomere và tăng mức độ protein bị oxy hóa cũng như chứng viêm mạn tính ở chuột, dẫn đến rối loạn chức năng telomere và gây lão hóa sớm (Jurk và cs., 2014). Việc đo chiều dài telomere trong từng tế bào trứng và phôi, bằng phương pháp lai huỳnh quang định lượng tại chỗ (Q-FISH), chứng minh rằng rối loạn chức năng ty thể gây ra sự tích tụ ROS và tiêu hao telomere, cuối cùng dẫn đến hợp nhất nhiễm sắc thể và quá trình chết tế bào (Immediata và cs., 2022).

### STRESS OXY HÓA ỨC CHẾ SỰ THỤ TINH CỦA TẾ BÀO TRỨNG VÀ GÂY TỔN THƯƠNG PHÔI

Tế bào trứng được bao quanh bởi một lớp glycoprotein zona pellucida ngoại bào, bao gồm protein liên kết tinh trùng zona pellucida 1 (ZP1), ZP2 và ZP3. Để thụ tinh thành công, tinh trùng duy nhất sẽ liên kết với vùng tận cùng N của ZP2 và chất nền zona, sau đó tự tích hợp với tế bào trứng thông qua tương tác giữa Izumo1 trên đầu tinh trùng và màng tế bào trứng (Dai và cs., 2017). Tuy nhiên, stress oxy hóa làm tổn hại đến khả năng thụ tinh của tế bào trứng thông qua quá trình xuất bào sớm của ovastacin, gây ra sự phân cắt sớm vùng liên kết ZP2 và làm cho tinh trùng không thể liên kết với zona pellucida (Dai và cs., 2017). Stress oxy hóa có thể gây ra sự xáo trộn cân bằng nội môi  $Ca^{2+}$  trong quá trình trưởng thành của tế bào trứng. Sự dao động  $Ca^{2+}$  nội bào xảy ra trong quá trình thụ tinh và sự gia tăng đáng kể  $Ca^{2+}$  nội bào là một tín hiệu chung của quá trình hình thành phôi sau thụ tinh. Tuy nhiên, mức ROS cao sẽ dẫn đến vòng

tuần hoàn  $Ca^{2+}$  từ lưới nội chất (ER) đến tế bào chất và vào ty thể, dẫn đến kích thích hoạt động trao đổi chất của ty thể và tạo ra nhiều ROS hơn (Bernhardt và cs., 2018). Sự gia tăng mức ROS khởi phát stress oxy hóa, kích thích giải phóng  $Ca^{2+}$  từ nội mô. Sự xáo trộn cân bằng nội môi  $Ca^{2+}$  trong tế bào trứng bởi ROS ức chế trực tiếp khả năng thụ tinh của tế bào trứng hoặc có thể ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình chết rụng của tế bào trứng và làm tổn thương phôi.

Cơ chế của stress oxy hóa đối với sự phát triển của phôi được giải thích dựa trên yếu tố hạt nhân kappa-B (NF- $\kappa$ B) hoạt động như một trung tâm trong các con đường dẫn truyền tín hiệu, là cầu nối giữa stress oxy hóa và sự phát triển tế bào nội mạc tử cung, là chất điều hòa cho quá trình chết rụng tế bào và sự phát triển của phôi. ROS có thể kích hoạt con đường tín hiệu PI3K/Akt và con đường NF- $\kappa$ B dẫn đến quá trình viêm, gây chết tế bào. ROS cũng có thể làm suy giảm yếu tố ức chế NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B), kích hoạt NF- $\kappa$ B trong nhân và tương tác với các phân tử điều khiển DNA, gây đứt gãy DNA của phôi thai. Bên cạnh đó, ROS có thể gây giải phóng các yếu tố tiền viêm bằng cách kích hoạt các kinase liên quan đến stress. Ngoài ra, NF- $\kappa$ B cũng tham gia vào điều hòa biểu hiện gen của các enzym chống oxy hóa như SOD và glutathione peroxidase-1, thúc đẩy sản xuất ROS và gây stress oxy hóa nghiêm trọng (Immediata và cs., 2022).

### **STRESS OXY HÓA LÀ TRUNG GIAN GÂY RA CÁC HỘI CHỨNG RỐI LOẠN SINH SẢN**

Stress oxy hóa góp phần vào sự lão hóa tế bào trứng, là nguyên nhân gây ra một số rối loạn ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của phụ nữ bao gồm u nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng, hội chứng buồng trứng đa nang, v.v...

U nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng là một bệnh phụ khoa mãn tính phụ thuộc vào estrogen, được đặc trưng bởi tình trạng viêm mãn tính của các mô nội mạc bên ngoài tử

cung. Các tổn thương do nội mạc tử cung gây ra thường nằm trên bề mặt liên quan của khung chậu và thường ảnh hưởng đáng kể đến chức năng buồng trứng (Da Broi và Navarro, 2016). U nang lạc nội mạc tử cung buồng trứng thể hiện qua sự gia tăng lượng ROS trong dịch màng bụng, có thể do sự hoạt hóa của protein kinase hoạt hóa mitogen (MAPK) dẫn truyền tín hiệu ngoại bào ERK1/2. Mức độ ROS cao dẫn đến stress oxy hóa trong tử cung thông qua con đường MAPK/ERK gây ra các tổn thương nội mạc tử cung. Protein sốc nhiệt 70 (HSP70) điều hòa sự biểu hiện của yếu tố phiên mã NF- $\kappa$ B, thúc đẩy phản ứng viêm vùng chậu ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung. Trong điều kiện stress oxy hóa, HSP70 kích thích sự biểu hiện của các cytokine gây viêm TNF-alpha, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), và IL-6 trong các tế bào lạc nội mạc tử cung, gây tổn thương nghiêm trọng. Chất lượng tế bào trứng và phôi thấp có thể do ROS làm trung gian, góp phần gây ra tình trạng vô sinh ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung.

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic Ovary Syndrome – PCOS) là một rối loạn nội tiết tố phổ biến nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. PCOS được đặc trưng bởi chứng hyperandrogenism, rối loạn chức năng phóng noãn, hình thái buồng trứng đa nang, và các biểu hiện lâm sàng thường bao gồm rối loạn kinh nguyệt, từ vô kinh đến rong kinh. Có khoảng 90% bệnh nhân PCOS không thể thụ thai (Cutler và cs., 2018). PCOS cũng được coi là một trạng thái oxy hóa liên quan đến việc giảm nồng độ chất chống oxy hóa. Các dấu hiệu oxy hóa tuần hoàn tăng lên đáng kể ở bệnh nhân PCOS so với người bình thường và được coi là nguyên nhân tiềm ẩn trong cơ chế bệnh sinh PCOS. Hiện tại, căn nguyên và cơ chế bệnh sinh của PCOS vẫn chưa rõ ràng, nhưng điển hình nhất là tình trạng đề kháng insulin (Insulin resistance – IR) và tăng huyết áp (Lam và cs., 2014; J. Wang và cs., 2019). Các dấu chỉ sinh học liên quan đến oxy hóa như AOPP, FRAP, PAB trong huyết tương

người có liên quan chặt chẽ đến mức độ tổn thương do IR. Trong điều kiện phổ biến của tăng đường huyết và rối loạn lipid máu, stress lưới nội chất và quá trình peroxy hóa lipid dẫn đến sự tích tụ của ROS quá mức. Bệnh nhân PCOS có biểu hiện rối loạn chức năng ty thể do giảm mức tiêu thụ O<sub>2</sub> và mức GSH, cũng như sự gia tăng sản xuất ROS (Immediata và cs., 2022). Phụ nữ PCOS đồng thời sử dụng probiotic và selen giúp giảm sản sinh ROS và tăng hoạt tính chống oxy hóa của enzym. Chất chống oxy hóa nhắm mục tiêu đến ty thể MitoQ10 có tác dụng tích cực trên động vật PCOS – IR nhờ bảo vệ các chức năng của ty thể (Ding và cs., 2019). Do đó, việc hiểu được vai trò của stress oxy hóa trong tế bào trứng và hệ thống sinh sản có thể góp phần hỗ trợ điều trị các rối loạn sinh sản liên quan đến stress oxy hóa.

## KẾT LUẬN

Sự lão hóa tế bào trứng có tác động đáng kể đến khả năng thụ tinh, chất lượng phôi, khả năng mang thai và sức khỏe của thể hệ sau trên cả in vivo và in vitro. Mặc dù quá trình chết tế bào của các tế bào hạt và giảm phân bất thường được biết rõ có liên quan đến quá trình lão hóa tế bào trứng, nhưng các cơ chế phân tử chính xác sau những quá trình này vẫn cần được làm sáng tỏ. Từ một số bằng chứng cho thấy stress oxy hóa có thể làm giảm mức MPF, làm hỏng ty thể, xáo trộn cân bằng nội mô Ca<sup>2+</sup> và dẫn đến đứt gãy DNA và zona pellucida trong tế bào. Stress oxy hóa có thể cản trở sự tiếp hợp và giao thoa của nhiễm sắc thể, ức chế thụ tinh và giảm khả năng hình thành phôi, có thể hoạt động như "người khởi xướng" một chuỗi các sự kiện liên quan đến hiện tượng lão hóa tế bào trứng, giảm phân bất thường, giảm tỷ lệ thụ tinh, giảm chất

lượng phôi, và gây ra sự bất thường ở thế hệ sau.

Chất chống oxy hóa đã được áp dụng như một biện pháp an toàn và hiệu quả để trì hoãn sự lão hóa tế bào trứng, điển hình là MLT và resveratrol. Tế bào trứng và phôi nuôi cấy trong ống nghiệm có thể ức chế stress oxy hóa bằng cách giảm áp suất từng phần oxy trong môi trường. Do đó, các nghiên cứu về mối quan hệ giữa stress oxy hóa và sự lão hóa tế bào trứng sẽ không chỉ góp phần vào sự hiểu biết chung về hiện tượng mà còn cung cấp cho chúng ta những hiểu biết mới để bảo vệ và duy trì khả năng sinh sản của phụ nữ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bernhardt, M. L., Stein, P., & Carvacho, I. (2018). TRPM7 and Ca(V)3.2 channels mediate Ca(2+) influx required for egg activation at fertilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(44), E10370–e10378. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810422115>.
- Cutler, D. A., Shaw, A. K., Pride, S. M., Bedaiwy, M. A., & Cheung, A. P. (2018). A randomized controlled trial comparing lifestyle intervention to letrozole for ovulation in women with polycystic ovary syndrome: A study protocol. *Trials*, 19(1), 632. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3009-5>.
- Da Broi, M. G., & Navarro, P. A. (2016). Oxidative stress and oocyte quality: Ethnopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell and Tissue Research*, 364(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2339-9>.
- Dai, X., Lu, Y., Zhang, M., Miao, Y., Zhou, C., Cui, Z., & Xiong, B. (2017). Melatonin improves the fertilization ability of post-ovulatory aged mouse oocytes by stabilizing ovastacin and Juno to promote sperm binding and fusion. *Human Reproduction*, 32(3), 598–606. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew362>.
- Ding, Y., Jiang, Z., Xia, B., Zhang, L., Zhang, C., & Leng, J. (2019). Mitochondria-targeted antioxidant therapy for an animal model of PCOS-IR. *International Journal of Molecular Medicine*, 43(1), 316–324. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3977>.
- Immediata V, Ronchetti C, Spadaro D, Cirillo F, Levi-Setti PE. (2022). Oxidative Stress and Human Ovarian Response-From Somatic Ovarian Cells to Oocytes Damage: A Clinical Comprehensive Narrative Review. *Antioxidants (Basel)*, 11(7):1335. doi: 10.3390/antiox11071335. PMID: 35883826; PMCID: PMC9311552.
- Jia, Z. Z., Zhang, J. W., Zhou, D., Xu, D. Q., & Feng, X. Z. (2019). Deltamethrin exposure induces oxidative stress and affects meiotic maturation in mouse oocyte. *Chemosphere*, 223, 704–713. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.092>.
- Jurk, D., Wilson, C., Passos, J. F., Oakley, F., Correia-Melo, C., Greaves, L., Saretzki, G., Fox, C., Lawless, C., Anderson, R., Hewitt, G., Pender, S. L., Fullard, N., Nelson, G., Mann, J., van de Sluis, B., Mann, D. A., & von Zglinicki, T. (2014). Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nature Communications*, 2, 4172. <https://doi.org/10.1038/ncomms5172>.
- Lam UD, Lerchbaum E, Schweighofer N, Trummer O, Eberhard K, Genser B, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. (2014). Association of MEPIA gene variants with insulin metabolism in central European women with polycystic ovary syndrome. *Gene*, 10;537(2):245–52. doi: 10.1016/j.gene.2013.12.055. Epub 2014 Jan 2. PMID: 24388959.
- Wang, J., Wu, D., Guo, H., & Li, M. (2019). Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sciences*, 236, 116940. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116940>.