



Ảnh hưởng của hormone kích thích nang trứng (hFSH LNN) đến sự phát triển tinh hoàn và sinh sản của chuột nhắt đực

Nguyễn Thị Tho^{1,2}, Ngô Hồng Đức² và Nguyễn Thị Mộng Điệp²

¹Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Trường Đại học Quy Nhơn

TÓM TẮT

Nghiên cứu này đánh giá tác động của hormone kích thích nang trứng (hFSH LNN) lên sự phát triển tinh hoàn và khả năng sinh sản ở chuột nhắt đực được tiêm hormone trong giai đoạn đầu sau cai sữa. Chuột nhắt đực được tiêm hormone bắt đầu từ ngày tuổi 21 và được ghép phối với chuột nhắt cái ở ngày tuổi 49. Các thông số được đánh giá bao gồm khối lượng tinh hoàn, khối lượng ống dẫn tinh, tỷ lệ giao phối thành công và các chỉ số sinh sản vào ngày thứ 1, 4 và 21 sau sinh. Kết quả cho thấy việc bổ sung 5 µg/mL hFSH LNN đã làm tăng đáng kể khối lượng tinh hoàn và ống dẫn tinh so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$). Tỷ lệ giao phối thành công ở nhóm hFSH LNN là 40%, cao hơn so với nhóm đối chứng (20%). Mặc dù số lượng con trong mỗi lứa đẻ nhiều hơn ở lô thí nghiệm nhưng các chỉ số về tỷ lệ sống sót của con non lại giảm nhẹ, nguyên nhân có thể do sự cạnh tranh khi bú sữa và chăm sóc của mẹ. Việc bổ sung hFSH LNN trong giai đoạn sớm sau cai sữa, đặc biệt ở liều 5 µg/con, thúc đẩy sự phát triển của cơ quan sinh dục đực và cho thấy xu hướng cải thiện khả năng sinh sản của chuột nhắt đực khi trưởng thành.

Từ khóa: hFSH, Chuột nhắt đực, Tinh hoàn, Sinh sản, Gonadotropin.

Đặt vấn đề

Hormone kích thích nang trứng (Follicle-stimulating hormone, FSH) là một glycoprotein do thùy trước tuyến yên tiết ra, gồm hai tiểu đơn vị α và β , trong đó tiểu đơn vị α dùng chung với các hormone glycoprotein khác, còn tiểu đơn vị β quyết định tính đặc hiệu của FSH (Abd El-Ghany và cs., 2021). Hoạt tính sinh học của FSH phụ thuộc đáng kể vào các vị trí glycosyl hóa N, có vai trò trong ổn định cấu trúc, kéo dài thời gian bán hủy và tăng hiệu quả hoạt động của hormone (Combarnous, 1992; Bousfield và Harvey, 2019). Ở động vật đực, FSH là hormone thiết yếu điều hòa quá trình sinh tinh thông qua tác động trực tiếp lên tế bào Sertoli, phối hợp với LH và testosterone để duy trì chức năng sinh sản bình thường (Dias và Ulloa-Aguirre, 2021; Cannarella và cs., 2024). FSH kích thích tăng

sinh và biệt hóa tế bào Sertoli, hỗ trợ sự phát triển của tế bào mầm, từ đó quyết định khả năng sinh tinh của tinh hoàn (Duan và cs., 2023; Grande và cs., 2024; Feng và cs., 2025). Nhiều nghiên cứu trên chuột cho thấy sự thiếu hụt FSH hoặc thụ thể FSH làm giảm đáng kể số lượng tế bào Sertoli và tế bào mầm, trong khi bổ sung FSH phục hồi quá trình sinh tinh và cải thiện chức năng sinh sản (Abel và cs., 2008; Agarwal và cs., 2021; Gupta và cs., 2022; Sharpe và cs., 2023; Sadate-Ngatchou và cs., 2024).

Mặc dù FSH đã được ứng dụng rộng rãi trong hỗ trợ sinh sản ở nữ, việc phát triển các chế phẩm FSH tái tổ hợp có hiệu lực cao và ứng dụng trong điều trị vô sinh nam vẫn còn hạn chế. Với mục tiêu tạo ra một chế phẩm FSH có hoạt tính và thời gian tác dụng được cải thiện, chúng tôi đã thiết kế hormone FSH chuỗi đơn

mang hai vị trí glycosyl hóa N đặc hiệu trong đoạn nối giữa hai tiểu đơn vị α và β (hFSH LNN). Hormone này được biểu hiện trên tế bào HEK293 và CHO-K1, thể hiện hoạt tính sinh học mạnh in vitro và làm tăng đáng kể khối lượng buồng trứng cũng như nồng độ estradiol ở chuột cái so với hFSH tự nhiên (Nguyễn và cs., 2024). Gần đây, chúng tôi cũng chứng minh hFSH LNN làm tăng khối lượng tinh hoàn và ống dẫn tinh ở chuột ICR chưa trưởng thành (Nguyễn và cs., 2026). Tuy nhiên, ảnh hưởng của hFSH LNN đối với khả năng sinh sản của con đực sau khi trưởng thành vẫn chưa được làm rõ. Vì vậy, đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá tác động của hFSH LNN được bổ sung trong giai đoạn sớm sau cai sữa lên sự phát triển cơ quan sinh dục và khả năng sinh sản của chuột nhắt Swiss khi trưởng thành.

Nghiên cứu nhằm đánh giá ảnh hưởng của hFSH LNN đến sự phát triển tinh hoàn, ống dẫn tinh và một số chỉ tiêu sinh sản của chuột nhắt đực, qua đó cung cấp cơ sở khoa học cho việc phát triển các chế phẩm FSH tái tổ hợp ứng dụng trong hỗ trợ sinh sản ở động vật và định hướng nghiên cứu điều trị vô sinh nam.

Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Vật liệu nghiên cứu

Hormone hFSH LNN: là dạng hFSH chuỗi đơn tái tổ hợp, được biểu hiện trong hệ thống tế bào CHO K1 được cung cấp bởi INRAe, Pháp.

Động vật thí nghiệm: Chuột nhắt Swiss được cung cấp bởi Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh, gồm 46 chuột đực 21 ngày tuổi và 10 chuột cái trưởng thành (10-12 tuần tuổi), đã sinh sản một lứa.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Trường Đại học Quy Nhơn từ tháng 01/2026 đến tháng 04/2026.

Nội dung nghiên cứu

Đánh giá ảnh hưởng của hFSH LNN đến sự phát triển của tinh hoàn và ống dẫn tinh.

Đánh giá ảnh hưởng của hFSH LNN đến khả năng sinh sản của chuột nhắt đực.

Phương pháp nghiên cứu

Chuẩn bị hormone

Trước khi sử dụng, hFSH LNN được hòa tan trong NaCl 0,9% tạo dung dịch gốc bảo quản ở -20°C . Trước khi tiêm, dung dịch được pha loãng bằng NaCl 0,9% đến nồng độ mong muốn và điều chỉnh thể tích tiêm theo khối lượng cơ thể chuột.

Điều kiện nuôi dưỡng, chăm sóc

Chuột nhắt Swiss được nuôi trong điều kiện kiểm soát (nhiệt độ: $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm: $55 \pm 10\%$ và chu kỳ sáng/tối 12 giờ). Tình trạng sức khỏe của chuột được theo dõi bằng cách quan sát hoạt động thể chất và hành vi ăn uống của chúng. Chuột được cho ăn thức ăn tiêu chuẩn phòng thí nghiệm (HCM, Việt Nam) tự do và được cung cấp nước uống theo nhu cầu. Chuột được nuôi trong chuồng nhựa tiêu chuẩn (kích thước khoảng $30 \times 20 \times 13 \text{ cm}$), với mật độ 3 - 5 con/chuồng, sử dụng chất độn chuồng là trấu đã được tiệt trùng. Chất độn chuồng được thay định kỳ 2 - 3 lần/tuần nhằm đảm bảo vệ sinh.

Chuột nhắt Swiss đực chưa trưởng thành sinh dục ở 21 ngày tuổi (sau cai sữa), khối lượng cơ thể $\geq 10 \text{ g}$, phù hợp với các nghiên cứu nội tiết trên động vật non. Các thí nghiệm trên động vật được thực hiện phù hợp với các nguyên tắc phúc lợi động vật, tham chiếu theo Đạo luật Động vật (Thí nghiệm khoa học) của Vương quốc Anh năm 1986 và Chỉ thị 2010/63/EU của Liên minh châu Âu (UK Government, 1986; European Parliament and Council, 2010).

Đối với thí nghiệm giao phối, chuột nhắt Swiss cái trưởng thành sinh dục, 10 - 12 tuần tuổi, đã trải qua 1 lần sinh sản nhằm đảm bảo khả năng sinh sản ổn định. Chuột nhắt cái có khối lượng cơ thể khoảng 30 - 35 g, phù hợp với đặc điểm sinh lý của chuột Swiss trưởng thành. Chuột cái có nút âm đạo được tách riêng và tiếp tục theo dõi các dấu hiệu mang thai. Trong suốt giai đoạn mang thai và nuôi con, chuột mẹ được chăm sóc hằng ngày, thay chất độn chuồng khi cần thiết và hạn chế tối đa các tác động gây stress. Chuột con được nuôi cùng mẹ đến 21 ngày tuổi, được bú mẹ tự nhiên và theo dõi sức khỏe hằng ngày.

Bố trí thí nghiệm in vivo

Thí nghiệm *in vivo* được thực hiện dựa trên phương pháp của Wang, với các điều chỉnh phù hợp cho mô hình nghiên cứu này, cụ thể sử dụng chuột nhắt đực Swiss 21 ngày tuổi (Wang và cs., 2016). Chuột được phân thành 4 nhóm gồm: 1 nhóm đối chứng (ĐC) và 3 nhóm thí nghiệm (TN) tương ứng với các mức liều hFSH-LNN là 1; 2,5 và 5 µg/con. Mỗi nhóm gồm 3 cá thể chuột. Toàn bộ thí nghiệm được lặp lại độc lập 3 lần nhằm đảm bảo độ tin cậy của kết quả. Các mức liều hFSH LNN được lựa chọn dựa trên kết quả nghiên cứu trước của nhóm tác giả (Nguyen và cs., 2026).

Các nhóm TN: tiêm dưới da một mũi duy nhất lần lượt với liều 1; 2,5 và 5 µg hFSH LNN/con.

Nhóm ĐC: tiêm dưới da một mũi nước muối sinh lý (NaCl 0,9%), 100 µL/con.

72 giờ sau tiêm, chuột được gây chết bằng cách tiếp xúc với khí CO₂ ở nồng độ tăng dần, theo khuyến nghị của Chỉ thị 2010/63/EU. Sau đó, rạch cẩn thận một đường giữa bụng, tinh hoàn và ống dẫn tinh được thu thập, loại bỏ mào tinh hoàn và mỡ. Dịch ống dẫn tinh được lấy ra bằng cách chọc hút, cả tinh hoàn và ống dẫn tinh đều được thấm trước khi cân trọng lượng khô. Tất cả trọng lượng được xác định bằng cân Shimadzu AUW-220D (Shimadzu, Nhật Bản) với độ chính xác 0,1 mg.

Thiết kế thí nghiệm xác định các chỉ số sinh sản

Chuột nhắt đực Swiss (21 ngày tuổi) được phân thành hai nhóm, mỗi nhóm 5 con. Nhóm 1: Nhóm thí nghiệm (TN); Nhóm 2: Nhóm đối chứng (ĐC).

Nhóm TN: tiêm dưới da một mũi duy nhất 5 µg hFSH LNN/con.

Nhóm ĐC: tiêm dưới da một mũi nước muối sinh lý (NaCl 0,9%), 100 µL/con.

Theo dõi sinh trưởng: Khối lượng cơ thể của chuột nhắt đực thí nghiệm được theo dõi từ thời điểm bắt đầu tiêm hormone (21 ngày tuổi) đến khi ghép phôi (49 ngày tuổi), với tần suất cân 7 ngày/lần.

Quy trình ghép phôi và theo dõi sinh sản: Sau khi đạt 49 ngày tuổi, chuột nhắt đực mỗi nhóm được ghép phôi với chuột nhắt cái Swiss trưởng thành (10-12 tuần tuổi, đã trải qua 1 lần sinh sản) theo tỷ lệ 1 đực : 1 cái. Sau 24 giờ ghép phôi, chuột nhắt cái được kiểm tra sự xuất hiện của nút âm đạo để xác định giao phối thành công. Những con cái có nút âm đạo được tách riêng và tiếp tục theo dõi các dấu hiệu mang thai. Thời gian mang thai được ghi nhận từ khi xuất hiện nút âm đạo đến khi sinh (khoảng 18 - 21 ngày). Chuồng nuôi được kiểm tra định kỳ vào 9 giờ sáng để ghi nhận thời điểm sinh. Chuột con sau sinh được theo dõi và ghi nhận số lượng tại các thời điểm ngày 1, ngày 4 và ngày 21 sau sinh.

Chỉ tiêu đánh giá

Khoảng 91% chuột con chết xảy ra trong vòng 4 ngày đầu sau khi sinh và chỉ 9% xảy ra trong giai đoạn bú sữa (Mirone và cs., 1948). Vì vậy, số chuột con còn sống vào ngày thứ 4 sau sinh được chọn làm chỉ số đánh giá khả năng sống sót ban đầu của chuột con (Potgieter và Wilke, 1997).

Chuột con được tách khỏi mẹ vào ngày thứ 21 sau sinh vì vậy số chuột con còn sống vào ngày thứ 21 được chọn làm chỉ số đánh giá khả năng sống sót sau cai sữa.

Ảnh hưởng của việc tiêm hormone ngoại sinh với chuột nhắt đực tại thời điểm 21 ngày tuổi đến hiệu quả sinh sản tuổi trưởng thành được ước tính thông qua các công thức sau (Iturrian và Fink, 1968).

Chỉ số giao phối thành công (GPTC) (%)

$$GPTC = \frac{\text{Số con cái mang thai}}{\text{Số con cái đã giao phối}} \times 100$$

Chỉ số sống sót ban đầu (SSBD) (%)

$$SSBD = \frac{\text{Số chuột con còn sống sau 4 ngày}}{\text{Số chuột con được sinh ra}} \times 100$$

Chỉ số sống sót sau cai sữa (SSSCS) (%)

$$SSSCS = \frac{\text{Số chuột con còn sống sau 21 ngày}}{\text{Số chuột con được sinh ra}} \times 100$$

Xử lý số liệu

Số liệu được thể hiện dưới dạng $\overline{X} \pm SD$. Phân tích phương sai giữa các nhóm (ANOVA) được thực hiện để so sánh sự khác biệt giữa các nhóm đối với các chỉ tiêu định lượng liên tục như khối lượng tinh hoàn và khối lượng ống dẫn tinh. Các chỉ tiêu dạng tỷ lệ phần trăm (GPTC, SSBD, SSSCS...) được sử dụng nhằm mô tả xu hướng biến động giữa các nhóm và không thực hiện phân tích thống kê suy luận do cỡ mẫu hạn chế. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống

kê. Tất cả các phép phân tích được thực hiện bằng phần mềm STATGRAPHICS.

Kết quả và thảo luận

Ảnh hưởng của hFSH LNN đến sự phát triển của tinh hoàn và ống dẫn tinh

Ảnh hưởng của hFSH LNN đến khối lượng tinh hoàn và ống dẫn tinh của chuột nhắt đực Swiss 21 ngày tuổi sau 72 giờ tiêm được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Khối lượng tinh hoàn và ống dẫn tinh của chuột nhắt đực sau 72 giờ tiêm hFSH LNN (N=36)

Nhóm	Liều	Khối lượng tinh hoàn	Khối lượng ống dẫn tinh
		$\overline{X} \text{ (mg)} \pm SD$	$\overline{X} \text{ (mg)} \pm SD$
ĐC (n=3)		81,41 ± 8,06 ^b	4,83 ± 1,47 ^b
	1 µg	91,08 ± 6,07 ^{ab}	6,59 ± 0,83 ^{ab}
TN (n=3)	2,5 µg	97,02 ± 9,66 ^{ab}	7,06 ± 1,19 ^{ab}
	5 µg	111,51 ± 12,52 ^a	9,19 ± 1,23 ^a

Ghi chú: $\overline{X}$: Giá trị trung bình, SD: Độ lệch chuẩn. Các chữ cái a,b khác nhau trong cùng một cột biểu thị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). ĐC: đối chứng; TN: thí nghiệm.

Sau 72 giờ tiêm, khối lượng tinh hoàn của chuột nhắt đực có xu hướng tăng theo liều hFSH LNN. Nhóm ĐC có khối lượng tinh hoàn là $81,41 \pm 8,06$ mg, trong khi các nhóm tiêm 1 µg/con và 2,5 µg/con đạt lần lượt $91,08 \pm 6,07$ mg và $97,02 \pm 9,66$ mg; tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với đối chứng ($p > 0,05$). Sự gia tăng có ý nghĩa thống kê chỉ được ghi nhận ở liều 5 µg/con, với khối lượng tinh hoàn đạt $111,51 \pm 12,52$ mg ($p < 0,05$). Tương tự, khối lượng ống dẫn tinh cũng tăng theo xu hướng phụ thuộc liều sau khi tiêm hFSH LNN. So với nhóm đối chứng $4,83 \pm 1,47$ mg, các nhóm tiêm 1 µg/con và 2,5 µg/con có khối lượng ống dẫn tinh lần lượt là $6,59 \pm 0,83$ mg và $7,06 \pm 1,19$ mg, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ở liều 5 µg, khối lượng ống dẫn tinh tăng lên $9,19 \pm 1,23$ mg và khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$). Như vậy, hFSH LNN có khả năng làm tăng khối lượng tinh hoàn

và ống dẫn tinh ở chuột nhắt đực chưa trưởng thành sau 72 giờ điều trị, theo xu hướng phụ thuộc liều, trong đó đáp ứng rõ rệt nhất được ghi nhận ở liều 5 µg/con. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu gần đây nhất của chúng tôi được thực hiện trên giống chuột ICR (Nguyen và cs., 2026). Một số nghiên cứu trước đây trên mô hình chuột đã cho thấy FSH điều hòa trực nội tiết tinh hoàn thông qua tương tác cận tiết giữa tế bào Sertoli và Leydig, qua đó thúc đẩy hoạt động sinh tinh và đáp ứng sinh steroid ở giai đoạn trước dậy thì (Oduwale và cs., 2018; Gupta và cs., 2022). Các đáp ứng sớm của tế bào Sertoli, bao gồm tăng tiết dịch vào lòng ống sinh tinh và thay đổi hoạt động chuyển hóa, xảy ra nhanh chóng sau kích thích bởi FSH. Những biến đổi này dẫn đến sự gia tăng thể tích dịch nội ống và áp lực lòng ống, làm cho ống sinh tinh giãn nở và góp phần làm tăng khối lượng tinh hoàn trong thời gian ngắn. Sự gia tăng khối lượng ống dẫn tinh liên

quan gián tiếp đến hoạt động của testosterone do tế bào Leydig sản xuất, dưới ảnh hưởng điều hòa của FSH thông qua trục Sertoli-Leydig. Tuy nhiên, do cơ chế này phụ thuộc vào trung gian nội tiết, đáp ứng của ống dẫn tinh thường xuất hiện chậm hơn so với tinh hoàn.

Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các công bố trước đây về vai trò của FSH trong điều hòa chức năng sinh dục đực thông qua tác động trực tiếp lên tế bào Sertoli nhằm hỗ trợ sự phát triển của tế bào mầm và hoạt động của ống sinh tinh (O'Shaughnessy và cs., 2010; Kerr và Sharpe, 1985; Davies, 1981). Nghiên cứu của Kerr và Sharpe cho thấy việc bổ sung FSH ở chuột cống bị cắt tuyến yên đã làm tăng đáng kể khối lượng tinh hoàn chủ yếu liên quan đến sự phát triển của các ống sinh tinh (Kerr và Sharpe, 1985). Tương tự, O'Shaughnessy và cộng sự ghi nhận tiêm rFSH liên tục trong 7 ngày làm tăng thể tích tinh hoàn và số lượng tế bào mầm ở chuột thiếu gonadotropin (O'Shaughnessy và cs., 2010).

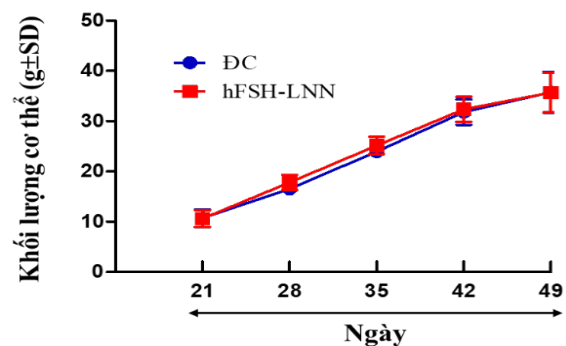
Nghiên cứu của Han khi bổ sung hFSH tái tổ hợp (FSH β 13AA/FSH β 16AA) ở chuột nhắt đực dòng C57BL/6J 29 ngày tuổi cũng ghi nhận sự gia tăng đáng kể nồng độ testosterone huyết thanh (Han và cs., 2022). Kết quả này cho thấy FSH ngoại sinh không chỉ tác động trực tiếp lên tế bào Sertoli mà còn có thể gián tiếp thúc đẩy hoạt động của tế bào Leydig thông qua tương tác cận tiết trong tinh hoàn. Sự gia tăng testosterone được xem là yếu tố quan trọng hỗ trợ sự phát triển cơ quan sinh dục đực và hoạt động sinh tinh trong giai đoạn tiền dậy thì.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận hFSH LNN làm tăng khối lượng tinh hoàn và ống dẫn tinh theo xu hướng phụ thuộc liều ở chuột nhắt đực chưa trưởng thành sinh dục. Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ ghi nhận ở liều cao nhất (5 μ g/con), cho thấy đáp ứng của mô sinh dục đực phụ thuộc vào cường độ kích thích hormone. Một số nghiên cứu cho rằng các đáp ứng sớm của tế bào Sertoli, như tích lũy dịch nội ống và thay đổi chuyển hóa, xảy ra nhanh hơn so với các biến đổi cấu trúc sâu hơn

như tăng sinh tế bào mầm và tái tổ chức mô tinh hoàn (Oduwole và cs., 2018; Abel và cs., 2008). Điều này có thể giải thích cho xu hướng tăng khối lượng cơ quan sinh dục đực được ghi nhận sau 72 giờ xử lý trong nghiên cứu hiện tại.

Ảnh hưởng của hFSH LNN đến khả năng sinh sản của chuột nhắt đực

Cân nặng của chuột nhắt đực thí nghiệm theo dõi từ thời điểm tiêm hormone ngoại sinh đến khi ghép phổi (từ 21 đến 49 ngày tuổi) thể hiện ở Hình 1.



Hình 1. Khối lượng cơ thể của chuột nhắt đực từ 21 đến 49 ngày tuổi

Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về mức tăng khối lượng cơ thể giữa chuột nhắt đực được tiêm hFSH LNN so với nhóm đối chứng tại các thời điểm theo dõi (từ 21 đến 49 ngày tuổi). Điều này cho thấy việc sử dụng hFSH LNN ở liều khảo sát không ảnh hưởng đến quá trình sinh trưởng toàn thân của động vật.

Xu hướng này phù hợp với vai trò sinh lý đặc hiệu của FSH, chủ yếu tác động lên tế bào Sertoli và quá trình sinh tinh, hơn là điều hòa tăng trưởng cơ thể. Đồng thời, việc không ghi nhận sự thay đổi về khối lượng cơ thể cũng gợi ý rằng hFSH LNN không gây tác dụng phụ toàn thân rõ rệt trong thời gian thí nghiệm.

Kết quả đánh giá ảnh hưởng của hFSH LNN đến khả năng sinh sản của chuột nhắt đực được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của hFSH LNN đến các khả năng sinh sản của chuột nhắt đực

Nhóm	Số lượng chuột mẹ thí nghiệm (con)	Chỉ số GPTC (%)	Tổng số con ngày đầu sau sinh (con)	Chỉ số SSBĐ (%)	Chỉ số SSSCS (%)
TN	5	40	19	100,00	94,74
ĐC	5	20	8	100,00	100,00

Ghi chú: GPTC: giao phối thành công; SSBĐ: sinh sản ban đầu; SSSCS: sống sót sau cai sữa; ĐC: đối chứng; TN: thí nghiệm

Bảng 2 cho thấy chỉ số GPTC của nhóm TN là 40% với 19 cá thể con ngày đầu sau sinh và 20% ở nhóm đối chứng với 8 cá thể con ngày đầu sau sinh. Kết quả này cho thấy việc bổ sung gonadotropin ngoại sinh ở giai đoạn sớm sau cai sữa có thể thúc đẩy sự trưởng thành chức năng của hệ sinh sản đực, từ đó cải thiện khả năng sinh sản khi ghép phối ở 49 ngày tuổi.

Tuy nhiên, số con sinh ra cao hơn đã làm ảnh hưởng đến các chỉ số sống sót sau cai sữa (94,74% ở nhóm TN). Hiện tượng này có thể đến từ sự cạnh tranh giữa các con non trong việc tiếp cận sữa và nguồn chăm sóc của chuột mẹ. Do đó, mặc dù việc bổ sung hormone ngoại sinh ở chuột nhắt đực có thể làm tăng hiệu quả sinh sản thông qua việc nâng cao tỷ lệ giao phối thành công và số con sinh ra, nhưng sự gia tăng số con mỗi lứa cũng có thể tạo áp lực lên khả năng nuôi con của chuột mẹ, từ đó ảnh hưởng đến một số chỉ số sống sót trong giai đoạn sau sinh.

Ở chuột nhắt, quá trình trưởng thành sinh dục của con đực thường bắt đầu sau giai đoạn cai sữa và hoàn thiện vào khoảng 6 - 8 tuần tuổi, khi quá trình sinh tinh đã được thiết lập và con đực có khả năng giao phối với con cái (Behringer và cs., 2014). Tuy nhiên, trong giai đoạn đầu của tuổi trưởng thành, hệ thống sinh sản vẫn tiếp tục hoàn thiện về mặt sinh lý và nội tiết, do đó hiệu quả sinh sản và tỷ lệ thụ thai thường chưa ổn định so với chuột trưởng thành hoàn toàn (Hafez và Hafez, 2000). Các nghiên cứu trên chuột nhắt Swiss cũng cho thấy giai đoạn từ sau cai sữa (21 ngày tuổi) đến khoảng 60 ngày tuổi là thời kỳ chuyển tiếp dẫn đến thành thục sinh dục, trong đó chức năng sinh sản vẫn còn nhiều biến động (Carvalho và cs., 2009). Vì vậy, mặc dù chuột nhắt đực khoảng

6-7 tuần tuổi đã có khả năng ghép phối, hiệu quả sinh sản ở độ tuổi này thường chưa đạt mức tối ưu. Việc bổ sung hFSH ngoại sinh ở giai đoạn sớm có thể kích thích sự tăng sinh của tế bào Sertoli, thúc đẩy quá trình sinh tinh và tăng cường sản xuất androgen, từ đó giúp hệ sinh sản đạt mức trưởng thành chức năng sớm hơn (Mohammed, 2022).

Trong nghiên cứu này, việc tiêm hFSH LNN ngay sau giai đoạn cai sữa (21 ngày tuổi) có thể đã thúc đẩy sự phát triển của hệ sinh sản trong giai đoạn tiền dậy thì. Nhờ đó, khi tiến hành ghép phối ở 49 ngày tuổi (tương đương 7 tuần tuổi), chuột nhắt đực đạt tỷ lệ sinh sản cao. Điều này cho thấy rằng việc bổ sung hormone sớm có thể thúc đẩy sự trưởng thành chức năng của hệ sinh sản và cải thiện hiệu quả sinh sản ở chuột nhắt đực.

Kết luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy hFSH LNN có khả năng kích thích sự phát triển của tinh hoàn và ống dẫn tinh ở chuột nhắt đực chưa trưởng thành sinh dục theo xu hướng phụ thuộc liều sau 72 giờ xử lý. Sự gia tăng khối lượng tinh hoàn và ống dẫn tinh đạt ý nghĩa thống kê ở liều 5 µg/con so với nhóm đối chứng. Ngoài ra, việc bổ sung hFSH LNN trong giai đoạn sớm sau cai sữa ghi nhận xu hướng cải thiện một số chỉ số sinh sản của chuột nhắt đực khi đạt tuổi trưởng thành.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn GS. Yves Combarous (INRAe, PRC, Nouzilly, Pháp) đã cung cấp hormone chuẩn, là nguồn hỗ trợ thiết yếu cho việc triển khai nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

- Abd El-Ghany, W.A., Shaalan, M. and Salem, H.M. 2021. Nanoparticles applications in poultry production: An updated review. *World's Poultry Science Journal*, 77(4), pp. 1001-1025.
- Abel, M.H., Baker, P.J., Charlton, H.M., Monteiro, A., Verhoeven, G. and De Gendt, K. 2008. Spermatogenesis and Sertoli cell activity in mice lacking Sertoli cell receptors for follicle-stimulating hormone and androgen. *Endocrinology*, 149(7), pp.3279-3285.
- Agarwal, A., Baskaran, S., Parekh, N., Cho, C.L., Henkel, R., Vij, S. et al. 2021. Male infertility. *Lancet*, 397(10271), pp. 319-333.
- Behringer, R., Gertsenstein, M., Nagy, K.V. and Nagy, A. 2014. Manipulating the mouse embryo: a laboratory manual. 4th ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Bousfeld, G.R. and Harvey, D.J. 2019. Follicle-stimulating hormone glycobiology. *Endocrinology*, 160(6), pp. 1515-1535.
- Cannarella, R., Curto, R., Condorelli, R.A., Lundy, S.D., La Vignera, S. and Calogero, A.E. 2024. Molecular insights into Sertoli cell function: how do metabolic disorders in childhood and adolescence affect spermatogonial fate?. *Nat Commun.*, 15(1), pp. 5582.
- Carvalho, A.F.U., Araújo, A.J., Farias, D.F., Rocha-Bezerra, L.C.B. and Cavaleiro, M.G. 2009. Development and reproductive performance of Swiss mice in an enriched environment. *Braz J Biol.*, 69(1), pp. 153-160.
- Combarnous, Y. 1992. Molecular basis of the specificity of binding of glycoprotein hormones to their receptors. *Endocr Rev.*, 13(4), pp. 670-691.
- Davies, A.G. 1981. Role of FSH in the control of testicular function. *Arch. Androl.*, 7, pp. 97-108.
- Dias, J.A. and Ulloa-Aguirre, A. 2021. New Human Follicle-stimulating Preparations: How Glycan Structural Differences May Affect Biochemical and Biological Function and Clinical Effect. *Front Endocrinol.*, 12, pp. 636038.
- Duan, J., Xu, P., Zhang, H., Luan, X., Yang, J., He, X. et al. 2023. Mechanism of hormone and allosteric agonist mediated activation of follicle stimulating hormone receptor. *Nat Commun.*, 14(1), pp. 519.
- European Parliament and Council. 2010. Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. *Off J Eur Union*, L276, pp. 33-79.
- Feng, X., Tian, J., Han, S., Wen, F., Li, Y., Zhang, S. et al. 2025. Sertoli cells as a hub in testicular development and male reproductive. *Front Cell Dev Biol.*, 13, pp.1693878.
- Grande, G., Graziani, A., Scafa, R., Garolla, A., Santi, D. and Ferlin, A. 2024. FSH Therapy in Male Factor Infertility: Evidence and Factors Which Might Predict the Response. *Life*, 14, pp. 969.
- Gupta, A., Vats, A., Ghosal, A., Mandal, K., Sarkar, R. and Bhattacharya, I. 2022. Follicle-stimulating hormone-mediated decline in miR-92a-3p expression in pubertal mice Sertoli cells is crucial for germ cell differentiation and fertility. *Cell Mol Life Sci.*, 79(3), pp.136.
- Hafez, E.S.E. and Hafez, B. 2000. Reproduction in farm animals. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Han, X., Bai, X., Yao, H., Chen, W., Meng, F., Cao, X. et al. 2022. Two synthetic peptides corresponding to the human follicle-stimulating hormone β -subunit promoted reproductive functions in mice. *Int J Mol Sci.*, 23, pp. 11735.
- Iturrian, W.B. and Fink, G.B. 1968. Comparison of bedding material: habitat preference of pregnant mice and reproductive performance. *Lab Anim Care*, 18(2). pp. 160-164.
- Kerr, J.B. and Sharpe, R.M. 1985. Stimulatory effect of follicle-stimulating hormone on rat Leydig cells, A morphometric and ultrastructural study. *Cell Tissue R.*, 239, pp. 405-415.
- Mirone, L., Panzerelia, F.P. and Cerecedo, L.R. 1948. A new method of reporting data on reproduction and lactation in the mouse. *Science*, 108(2797), pp. 139-140.
- Mohammed, A.K.A. 2022. Effects of leptin antagonist treatments on testosterone and testis histological characteristics of immature male mice. *Revis Bionatura.*, 7(4), pp. 30.
- Nguyen, T.M.D., Nguyen, T.T. and Combarnous, Y. 2024. Single-chain human follicle-stimulating hormone with a di-N-glycosylated linker. *Theriogenology*, 224, pp. 50 - 57.
- Nguyen, T.T., Nong, V.H., and Nguyen, T.M.D. 2026. Single-chain human Follicle-stimulating hormone promotes ovarian and testicular growth and improves pregnancy performance in mice. *PLoS One*, 21(5), pp.e0349398.
- Oduwale, O.O., Peltoketo, H., Poliandri, A., Vengadabady, L. and Chrusciel, M. 2018. Constitutively active follicle-stimulating hormone receptor enables androgen-independent spermatogenesis. *J Clin Invest*, 128(5), pp. 1787 - 1792.

- O'Shaughnessy, P.J., Monteiro, A., Verhoeven, G., De Gendt, K. and Abel, M.H. 2010. Effect of FSH on testicular morphology and spermatogenesis in gonadotrophin-deficient hypogonadal mice lacking androgen receptors. *Reproduction*, 139, pp. 177 - 184.
- Potgieter, F.J. and Wilke, P.I. 1997. Effect of different bedding materials on the reproductive performance of mice. *J S Afr Vet Assoc.*, 68(1), pp. 8 - 15.
- Sadate-Ngatchou, P.I., Pouchnik, D.J. and Griswold, M.D. 2024. Follicle-stimulating hormone induced changes in gene expression of murine testis. *Mol Endocrinol*, 18(11), pp. 2805 - 2816.
- Sharpe, R.M., McKinnell, C., Kivlin, C. and Fisher, J.S. 2023. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*, 125(6), pp. 769 - 784.
- UK Government. *Animals (Scientific Procedures) Act 1986*. London: HMSO.
- Wang, H., May, J., Shuai, B., May, J.V., Bousfield, G.R. and Kumar, T.R. 2016. Evaluation of in vivo bioactivities of recombinant hypo-(FSH21/18) and fully (FSH24) glycosylated human FSH glycoforms in *Fshb* null mice. *Mol Cell Endocrinol.*, 437, pp. 224 - 236.

ABSTRACT

Effects of human follicle-stimulating hormone (hFSH LNN) on testicular development and reproductive performance in male mice

This study evaluated the effects of human follicle-stimulating hormone (hFSH LNN) on testicular development and fertility in male mice treated in the early post-weaning period. Male mice were given the hormone starting at 21 days of age and mated with female mice at 49 days of age. Parameters assessed included testicular mass, vas deferens mass, mating success rate, and fertility indices on days 1, 4, and 21 postnatal. Results showed that the addition of 5 µg/ml of dissolved hFSH LNN significantly increased testicular mass and vas deferens mass compared to the control group ($p < 0.05$). The mating success rate in the hFSH LNN group was 40%, higher than in the control group (20%). Despite having more offspring per litter, the hFSH LNN experimental group showed a slight decrease in survival rate, likely due to competition for milk and maternal care. Early post-weaning supplementation with hFSH LNN, particularly at a dose of 5 µg per animal, enhanced the development of male reproductive organs and demonstrated a tendency to improve the reproductive performance of adult male mice.

Keywords: *hFSH, Male mice, Testicular, Reproduction, Gonadotropin.*

Người phản biện: TS. Nguyễn Đức Chuyên