

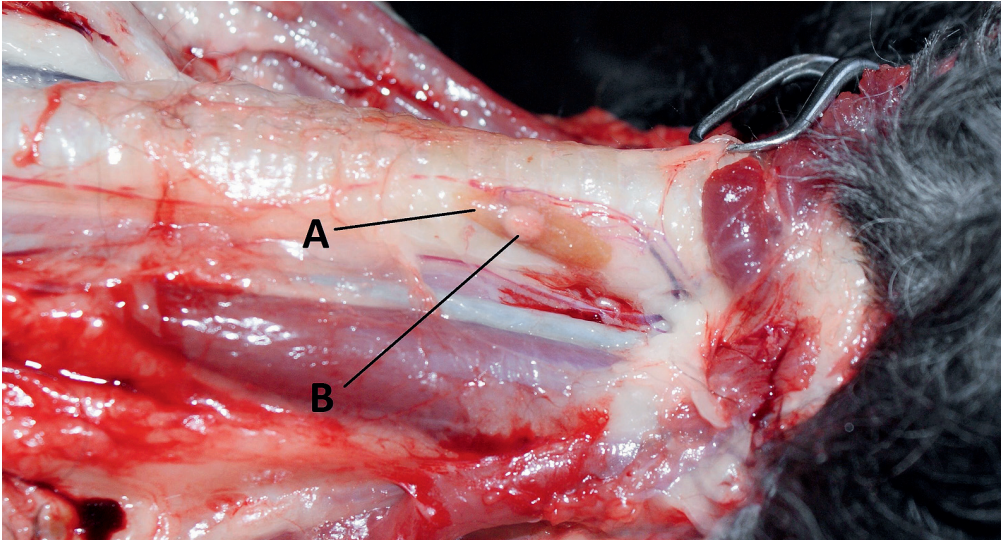
BUDOWA I FUNKCJE GRUCZOŁU TARCZOWEGO – SZCZEGÓŁY ISTOTNE DLA LEKARZA PRAKTYKA

Marcin Gołyński

1.1. BUDOWA I POŁOŻENIE GRUCZOŁU TARCZOWEGO

Tarczycza psa składa się z dwóch oddzielnych, rzadko połączonych węższymi, płatów, prawego i lewego. Leżą one po bokach tchawicy od jej 3. do 8. pierścienia i otoczone są podwójną torebką łącznotkankową. Lewy płatek leży nieco tylniej od prawego, a obydwa są dość mocno przesuwalne względem podłoża. Dobrze stykają się one z mięśniem mostkowo-tarczowym oraz mostkowo-gnykowym. Gruczoł jest zaopatrywany w krew przez tętnicę tarczową doczaszkową, odchodzącą od tętnicy szyjnej wspólnej, oraz tętnicę tarczową doogonową, będącą odgałęzieniem pnia ramiennie-głowego. Tętnica tarczowa przednia odżywia także, poprzez swe odgałęzienie, zewnętrzny gruczoł przytarczyczny, leżący na powierzchni grzbietowo-bocznej przedniego bieguna gruczołu tarczowego (ryc. 1, str. 10). We wnętrzu obydwu płatów gruczołu tarczowego, w okolicy tylnoprzódkowej, leżą ponadto gruczoły przytarczyczne wewnętrzne. W efekcie spotykamy u psa 4 przytarczycy produkujące parathormon. Krew uchodzi z tarczycy poprzez żyłę tarczową doogonową, która jest odgałęzieniem żyły szyjnej wewnętrznej. Struktura oraz umiejscowienie narządu powodują, że pomimo jego znacznych wymiarów, wynoszących u psa dorosłego około 5 cm długości i 1,5 cm szerokości, niezmienny chorobowo gruczoł tarczowy jest niewyczuwalny podczas omacywania. Znajomość budowy, położenia oraz ukrwienia narządu jest konieczna do jego umiejętnego zbadania oraz prawidłowego przeprowadzenia zabiegu tyreoidektomii.

Podstawową jednostką strukturalną tarczycy jest pęcherzyk o średnicy 30–300 μm . Składa się on z pojedynczej warstwy komórek nabłonkowych mających kształt sześcienny, kiedy są w spoczynku, walcowaty (kolumnowy) zaś, podczas aktywacji. Światło pęcherzyka, który jest swoistym magazynem hormonów tarczycy, wypełnia koloid zawierający tyreoglobulinę. Między pęcherzykami znajdują się komórki C produkujące kalcytoninę.



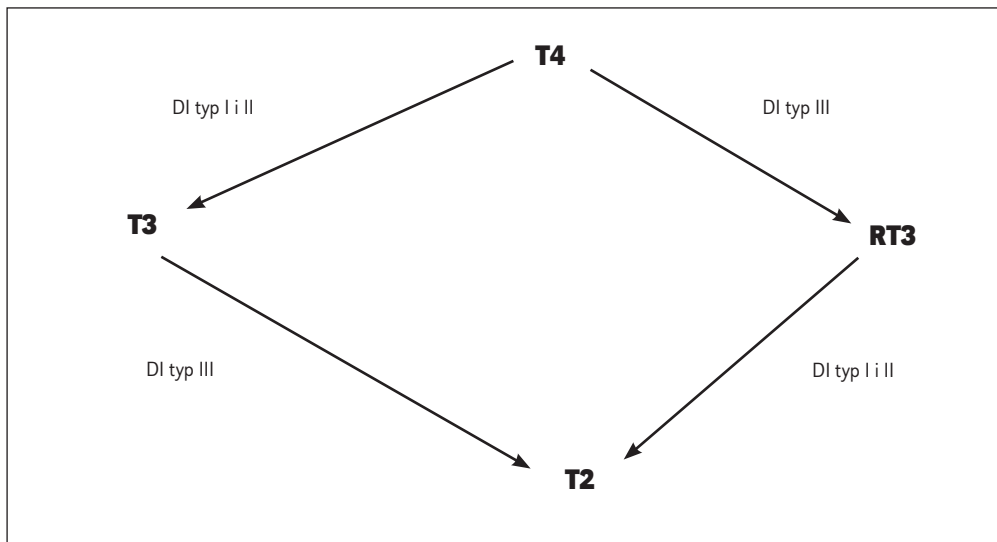
Ryc. 1. A – gruczoł tarczowy lewy, B – zewnętrzny gruczoł przytarczyczny (fot. z archiwum autorów)

1.2. HORMONY TARCZYCY

1.2.1. Synteza

Istotnym składnikiem hormonów tarczycy jest jod. Jego niedobór, obok niedoboru selenu i żelaza, w istotny sposób zaburza czynność gruczołu tarczowego, lecz jest to współcześnie problem znikomy, z uwagi na stosowanie w żywieniu psów pełnoporcjowych diet komercyjnych. Jod jest aktywnie transportowany z płynu zewnątrzkomórkowego do komórek pęcherzykowych tarczycy nakładem energii uzyskanej z udziałem $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-azy}$. W efekcie stężenie jodu w tarczycy jest 25 razy wyższe od stężenia tego pierwiastka w osoczu. Przyłączenie jodu do akceptora białkowego, jakim jest tyreoglobulina, odbywa się z udziałem enzymu zawierającego żelazo, peroksydazy tarczycowej. To jodowanie reszt tyrozynowych prowadzi do powstania mono- oraz dwujodotyrozyny, które w procesie utleniania tworzą jodotyroniny związane wciąż z tyreoglobuliną. Peroksydaza tarczycowa jest punktem docelowym w leczeniu hipertyreozы, kiedy to w celu blokowania syntezy hormonów tarczycy stosuje się jej inhibitory, takie jak tiokarbamidy (propylotiouracyl, metimazol, karbimazol).

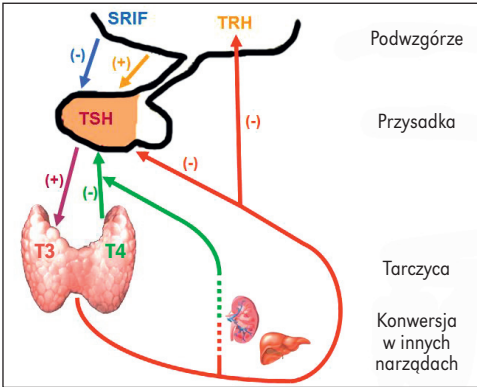
Tyreoglobulina jest wydzielana na drodze egzocytozy do koloidu znajdującego się w pęcherzykach tarczycy, które stanowią jego istny magazyn. Kiedy z gruczołu konieczne jest wydzielenie hormonów tarczycy, tyreoglobulina pobierana jest z powrotem przez komórki na drodze pinocytozy. W powstałych w tym procesie fagolizosomach dochodzi do stopniowej lizy tyreoglobuliny z udziałem proteaz lizosomalnych. Powstają w ten sposób hormony tarczycy.



Ryc. 2. Rola poszczególnych dejodynaz w metabolizmie hormonów tarczycy. DI – dejodynaza, T4 – tyroksyna, T3 – trójjodotyronina (aktywna biologicznie), RT3 – odwrócona (*reverse*) trójjodotyronina (nieaktywna biologicznie), T2 – dwujodotyronina

Głównym produktem tarczycy u psów jest 3,5,3',5'-L-tetrajodotyronina, czyli L-tyroksyna (T4, tyroksyna), lecz gruczoł ma zdolność wydzielania także 3,5,3'-L-trójjodotyroniny (T3) w ilości odpowiadającej piątej części wydzielanej tyroksyny. Pozostała ilość obecnej w organizmie trójjodotyroniny powstaje w tkankach obwodowych poprzez dejodynację T4. Z punktu widzenia komórki docelowej najistotniejszym, bo aktywnym biologicznie, hormonem jest trójjodotyronina. Ma ona 3 do 4 razy większą od tyroksyny aktywność biologiczną. Dejodynacja ma miejsce w różnych tkankach organizmu, a uczestniczą w niej aż 3 typy zawierającego selen enzymu, zwanego dejodynazą. Dlatego metabolizm hormonów tarczycy jest bardzo złożony i regulowany na obwodzie. Na ryc. 2 przedstawiono metabolizm hormonów tarczycy oraz rolę poszczególnych enzymów (dejodynaz).

Na aktywność dejodynazy typu I i II szczególnie wpływ mają choroby nietarczycowe (zwykle choroby ogólnoustrojowe o ciężkim przebiegu) oraz leki, co doprowadza do zaburzeń syntezy trójjodotyroniny w procesie tzw. regulacji w dół (*down-regulation*). Powstaje wtedy w zasadzie jedynie forma nieaktywna trójjodotyroniny, czyli RT3, natomiast dochodzi do niedoboru T3 oraz zaburzeń poziomu fT4. Prawdopodobnie towarzyszy temu także wzrost aktywności dejodynazy typu III. Zjawisko to, pomimo że towarzyszy chorobie, jest przejawem dostosowania, o ile nie można by go nazwać fizjologicznym. Można przypuszczać, bo nie ma na to jednoznacznych dowodów, nie tylko w medycynie weterynaryjnej, ale i w medycynie człowieka, że sytuacja taka ma za zadanie chronić organizm przed nadmierną utratą rezerw energetycznych. Dzieje się tak poprzez zwolnienie tempa metabolizmu podczas



Ryc. 3. Sprzężenia zwrotne w osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej. SRIF – somatostatyna, TRH – tyreoliberyna, TSH – tyreotropina, T4 – tyroksyna, T3 – trójjodotyronina

choroby, w myśl zasady, że celem każdego organizmu jest przetrwanie. Stan taki nazywamy dyshormonozą tarczycową z eutyreozą.

1.2.2. Uwalnianie

Komórki gruczołów dokrewnych mają zwykle niewielką możliwość przechowywania swych produktów – wyjątkiem jest tarczyca, która jest zdolna do magazynowania tyreoglobuliny. Proces uwalniania hormonów tarczycy najlepiej opisuje termin oś podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowa, który zawiera informację o złożoności tego procesu.

Hormony tarczycy uwalniane są z gruczołu pod wpływem hormonu tyreotropowego (TSH), którego synteza ma miejsce w tzw. komórkach tyreotropowych przedniego płata przysadki mózgowej. Jest to glikoproteina o masie 28 kD, która podobnie jak inne hormony przysadkowe podlega wydzielaniu pulsacyjnemu, lecz wahania poziomów tego hormonu w osoczu zdrowych psów są znikome. Pobudza ona komórki tarczycy poprzez aktywację cyklu adenylowej, doprowadzając do wytworzenia cAMP oraz rozpoczęcia procesu pinocytozy tyreoglobuliny.

Proces stymulacji gruczołu tarczycowego jest ściśle kontrolowany przez podwzgórzowy hormon uwalniający tyreotropinę (TRH) oraz same hormony tarczycy. Po przyłączeniu się TRH do specyficznych receptorów rozmieszczonych na powierzchni komórek przysadki dochodzi do wydzielania TSH oraz prolaktyny (komórki laktotropowe, laktotropy). Nie tylko hormony tarczycy, ale i niektóre neuropeptydy, takie jak somatostatyna, hamują uwalnianie TSH. Mechanizmy warunkujące te procesy przedstawiono na ryc. 3. Ważne jest, że regulacja wydzielania hormonów tarczycy odbywa się też w samym gruczole w zależności od podaży jodu. Dla przykładu przy obniżonej podaży pierwiastka dochodzi do przestawienia preferencji syntezy w kierunku T3.

1.2.3. Transport

Po uwolnieniu hormonów z gruczołu tarczycowego bardzo duża część ich puli transportowana jest po związaniu przez białka, z których najistotniejsze u psów jest białko nośnikowe o dużym powinowactwie, zwane inaczej białkiem wiążącym hormony tarczycy (TBG, białko wiążące tyroksynę). Wolna trójjodotyronina (fT3) stanowi mniej niż 0,5% całkowitej T3 (tT3), zaś wolna tyroksyna (fT4) mniej niż 0,05% całkowitej T4 (tT4). Stosunek ilości hormonu wolnego do związanego w osoczu zależy od ilości tego hormonu oraz stopnia powinowactwa i ilości białek nośnikowych. Na stopień wiązania i ilość białek nośnikowych mają wpływ liczne leki – ciekawym

jest, że np. glikokortykoidy doprowadzają do spadku poziomu całkowitej tyroksyny, podczas gdy stężenie wolnej tyroksyny w osoczu pozostaje często niezmienione. Hormony niezwiązane z białkami łączą się ze specyficznymi receptorami na komórkach docelowych oraz odpowiadają za powstawanie sprzężeń zwrotnych. Z tego powodu zmiany ilości białek nośnikowych tarczycy mają znaczący wpływ na zmiany stężenia hormonów krążących, lecz nie muszą powodować objawów klinicznych endokrynopatii, gdyż zwykle zachowane zostają mechanizmy sprzężenia zwrotnego, a stężenie hormonu niezwiązanego pozostaje w granicach normy. Stężenie hormonów tarczycy w osoczu zależy od rasy. Dla przykładu u psów ras małych stężenie tT4 jest na ogół wyższe. Z kolei u psów zaprzęgowych oraz u chartów tT4 i fT4 są niższe, podobnie jak tT4 u whippetów.

1.2.4. Efekty biologiczne

Hormony tarczycy łączą się ze specyficznym receptorem jądrowym TR, należącym do rodziny receptorów steroidowo-tyroidowo-retinoidowych, a stopień jego powinowactwa do trójiodotyroniny jest 15 razy wyższy niż do tyroksyny, co świadczy dodatkowo o niskiej sile biologicznej drugiego hormonu. Efekty wspomnianego powinowactwa widać w całym organizmie, między innymi w postaci istnienia określonego, nadanego przez hormony tarczycy tempa metabolizmu tlenowego oraz oddziaływania ich na glikolizę, glukoneogenezę, oksydację kwasów tłuszczowych, obrót białkowy etc.

Można uznać, że hormony tarczycy są miejscowo działającymi czynnikami wzrostu, co ma kluczowe znaczenie w prawidłowym wzrastaniu młodych psów – niedobór hormonów tarczycy w tym okresie życia doprowadza do karłowatości. Jedną z przyczyn takiego stanu jest synergizm hormonów tarczycy i hormonu wzrostu w procesie stymulacji syntezy białek mięśniowych oraz rozwoju kośćca. Obserwuje się ponadto znaczny wpływ hormonów tarczycy na wydzielanie somatotropiny w przysadce, a w badaniach *in vitro* notuje się dodatni wpływ trójiodotyroniny na produkcję somatomedyny C, aktywnego biologicznie produktu hormonu wzrostu – wydzielanego pod jego wpływem.

Nadanie tempa podstawowej przemianie materii pozwala psom przetrwać w niskiej temperaturze, kiedy konieczny jest wzrost wydajności termogenezy – ciekawym jest, że u psów z niedoczynnością tarczycy dochodzi w mięśniach do spadku aktywności Na⁺-K⁺-ATP-azy. W takiej sytuacji zdolność do produkcji ciepła jest obniżona, a ponadto rośnie ryzyko pojawienia się neuropatii na skutek uszkodzenia transportu błonowego. Jednak wpływ hormonów tarczycy na układ nerwowy wydaje się być szerszy – kształtują one odpowiedni poziom glikogenu i glikozaminoglikanów w cytoplazmie i odpowiadają za procesy mielinizacji włókien nerwowych. Stymulują także powstawanie receptorów β-adrenergicznych, w okresie pourodzeniowym nawet w mięśniu sercowym, który już wtedy posiada odpowiednie mechanizmy warunkujące ich genezę. W tkance tej dzieje się to bezpośrednio, lecz np.

w wątrobie, jak pokazują badania doświadczalne, proces ten odbywa się za pośrednictwem glikokortykosteroidów. Hormony tarczycy prowadzą zatem do zwiększenia wrażliwości tkanek na katecholaminy i stymulację współczulną.

Należy pamiętać, że hormony tarczycy wywierają także wpływ pośredni na liczne funkcje metaboliczne poprzez oddziaływanie na różne piętra działania innych hormonów i ich funkcje. Informacja ta musi być brana pod uwagę w pracy klinicznej lekarza weterynarii endokrynologa.

Piśmiennictwo

1. Braverman L.E., Utiger R.D.: *Werner & Ingbar's The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
2. Daminet S., Croubels S., Duchateau L., Debonne A., Van Geffen C., Hoybergs Y., Van Bree H., De Rick A.: *Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function tests*. „Vet. J.”, 2003, 166, 224-232.
3. Daminet S., Ferguson D.C.: *Influence of drugs on thyroid function in dogs*. „J. Vet. Intern. Med.”, 2003, 463-472.
4. Gardner D.G., Shoback D.: *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 8th ed. New York: McGrawHill, 2007.
5. Griffin J.E., Ojeda S.R.: *Textbook of endocrine physiology*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2004.
6. Kooistra H.S., Diaz-Espineira M., Mol J.A., Van Den Brom W.E., Rijnberk A.: *Secretion pattern of thyroid-stimulating hormone in dogs during euthyroidism and hypothyroidism*. „Domest. Anim. Endocrinol.”, 2000, 18, 19-29.
7. Korman E., Fichna P., Kędzia A.: *Przyczyny niskorosłości uwarunkowanej hormonalnie*. „Ped. Prakt.”, 2001, 9, 11-15.
8. Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R.: *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2008.
9. Kuiper G.G.J.M., Kester M.H.A., Peeters R.P., Visser T.J.: *Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination*. „Thyroid”, 2005, 15, 787-798.
10. Lee J.A., Hinchcliff K.W., Piercy R.J., Schmidt K.E., Nelson S. Jr.: *Effects of racing and nontraining on plasma thyroid hormone concentrations in sled dogs*. „J. Am. Vet. Med. Assoc.”, 2004, 15, 226-231.
11. Lee J.Y., Uzuka Y., Tanabe S., Sarashina T., Suzuki H., Sato M.: *Cloning and characterization of canine thyroglobulin complementary DNA*. „Domest. Anim. Endocrinol.”, 2007, 32, 178-189.
12. Müller M.J., Seitz H.J.: *Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part I-III*. „Klin. Wochenschr.”, 1984, 62, 11-18, 49-55, 97-102.
13. Schaafsma I.A., Van Emst M.G., Kooistra H.S., Verkleij C.B., Peeters M.E., Boer P., Rijnberk A., Everts M.E.: *Exercise-induced hyperkalemia in hypothyroid dogs*. „Domest. Anim. Endocrinol.”, 2002, 22, 113-125.
14. Shiel R.E., Brennan S.F., Omodo-Eluk A.J., Mooney C.T.: *Thyroid hormone concentrations in young, healthy, pretraining greyhounds*. „Vet. Rec.”, 2007, 161, 616-619.
15. Soboll S.: *Thyroid hormone action on mitochondrial energy transfer*. „Biochim. Biophys. Acta”, 1993, 1144, 1-16.
16. Van Geffen C., Bavegems V., Duchateau L., De Roover K., Daminet S.: *Serum thyroid hormone concentrations and thyroglobulin autoantibodies in trained and nontrained healthy whippets*. „Vet. J.”, 2006, 172, 135-140.