مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی شانزدهم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۵۶ ـ ۴۷ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۳۹۳)

مقاله‌ی مروری

مروری بر مدل‌های کم‌کاری تیروئیدی در موش صحرایی: مقایسه‌ی عملکرد تیروئید در موش صحرایی و انسان

سجاد جدی، دکتر اصغر قاسمی، دکتر صالح زاهدی اصل

مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، ولنجک، خیابان پروانه، مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر اصغر قاسمی؛ e-mail:Ghasemi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: پژوهش‌گران به طور کلی نمی‌توانند از انسان به عنوان مدل برای بررسی بیماری‌ها استفاده نمایند، زیرا این امر موجب به خطر انداختن سلامت انسان می‌شود و نیز کنترل شرایط بررسی در مطالعات انسانی غیر ممکن است. حیوانات از نظر بیولوژی، فیزیولوژی، آناتومی، بیوشیمی، فارماکولوژی و ژنتیک بسیار شبیه به انسان هستند. با توجه به این که سیستم‌های عملکردی بعضی از حیوانات شبیه انسان و نیز قابل دستکاری هستند، بنابراین مدل‌های مناسبی برای انجام پژوهش‌ها می‌باشند و بسیاری از دانسته‌های کنونی حاضر در مورد علوم پزشکی از پژوهش‌های اولیه روی مدل‌های حیوانی به دست آمده است. در میان حیوانات موش صحرایی جز پرکاربردترین آن‌ها برای ایجاد مدل‌های مختلف می‌باشند که داری عمر کوتاه بوده و تولید نسل‌های زیاد از آن در دوره‌ی کوتاه و مطالعه روی تمام مراحل زندگی آن امکان پذیر است. در میان سیستم‌های فیزیولوژیک بدن، غده‌ی تیروئید دارای نقش مرکزی در تکامل انسان بوده و برای عملکرد طبیعی تمام بافت‌ها در تمام عمر مورد نیاز است. مدل‌های کم‌کاری تیروئیدی موش صحرایی به علت شیوع بالای این بیماری در انسان بسیار مهم بوده و توسط روش‌های مختلف شامل برداشت تیروئید، استفاده از داروهای ضدتیروئیدی و تغییرات ژنتیکی به وجود می‌آیند. هدف پژوهش حاضر بررسی ویژگی‌های غده‌ی تیروئید موش صحرایی و مقایسه‌ی آن با انسان و مرور انواع مدل‌هایی بود که برای ایجاد کم‌کاری تیروئید به کار می‌روند. نتیجه‌گیری: روش‌های دارویی برای ایجاد کم‌کاری تیروئید در موش صحرایی ارزان و در دسترس بوده و به سادگی قابل استفاده می‌باشد، ولی ممکن است عملکرد قسمت‌های دیگر بدن را نیز تحت تاثیر قرار دهد.

واژگان کلیدی: مدل حیوانی، کم‌کاری تیروئیدی، موش صحرایی، پروپیل تیوراسیل

دریافت مقاله: ۹۲/۷/۱ـ دریافت اصلاحیه: ۹۲/۱۰/۱۴ـ پذیرش مقاله: ۹۲/۱۰/۲۱

مقدمه

انسان از حیوانات برای هدف‌های گوناگونی مانند تهیه‌ی غذا، نقل و انتقال، ورزش و سرگرمی استفاده می‌نماید.[۱] یکی از کاربردهای مهم حیوانات در پژوهش‌ها است، به طوری که تخمین زده می‌شود حدود ۲۲ میلیون حیوان در سال برای بررسی‌های تحقیقاتی به کار می‌رود که تنها حدود ۱٪ حیواناتی است که برای تهیه‌ی غذا استفاده می‌شوند.[۲] استفاده از حیوانات برای کسب دانایی در طب قدمت طولانی داشته به زمان ارسطو (۳۰۰ سال قبل از میلاد مسیح) برمی‌گردد.[۳] با این حال، استفاده از مدل‌های حیوانی به منظور تشخیص و درمان بیماری‌ها که یک امری ضروری می‌باشد، دارای سابقه‌ای بیش از صد سال است.[۴] بسیاری از دانسته‌های کنونی پژوهش‌گران در مورد داروها، فیزیولوژی، بیوشیمی،

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

ژنتیک و سایر علوم پزشکی از بررسی‌های اولیه روی مدل-های حیوانی به دست آمده است. [۴،۵]

حیوانات از نظر بیولوژی، فیزیولوژی، آناتومی و ژنتیک بسیار شبیه به انسان هستند،[۶،۷] و دوره‌ی زندگی کوتاهی نسبت به انسان دارند، بنابراین پژوهش روی تمام دوره‌های زندگی آن‌ها امکان پذیر بوده و نیز تولید نسل‌های بعدی از آن سریع‌تر و بیشتر است. پژوهش‌های حیوانی در مقایسه با بررسی‌های انسانی دارای مزیت‌هایی می‌باشد (جدول ۱). به جز بررسی‌های بسیار کنترل شده روی انسان، پژوهش‌گران به طور کلی نمی‌توانند از انسان به عنوان مدل برای بررسی بیماری‌ها استفاده نمایند، زیرا موجب به خطر انداختن سلامت انسان می‌گردد؛ هم‌چنین کنترل شرایط پژوهش (مانند حذف فاکتورهای تداخلی) در بررسی‌های انسانی به طور عمده غیر ممکن است. [۶،۷]

جدول ۱- مقایسه‌ی ویژگی‌های پژوهش‌های حیوانی و انسانی

	پژوهش‌های حیوانی	پژوهش‌های انسانی
نمونه‌ها	یکسان و مشابه	متنوع
دوره‌ی زندگی	کوتاه	طولانی
تولید نسل	سریع و زیاد	طولانی و کم
کنترل عوامل تداخلی	به طور کامل امکان‌پذیر است	غیر ممکن است
قابلیت تکرار درمان به طور دقیق در هر زمان	وجود دارد	وجود ندارد
کنترل کامل نمونه‌ها توسط پژوهش‌گران	وجود دارد	وجود ندارد
اشتباه در پژوهش	ممکن است در اندازه‌گیری رخ دهد	منبع تغییرات بسیار متنوع و گاه ناشناخته‌اند

انواع مختلفی از حیوانات نظیر موش صحرایی (رت)، موش (موش سوری)، پرنده و ماهی برای مطالعه‌ی بیماری-های انسانی مفید می‌باشند و حدود ۹۰٪ از پژوهش‌ها روی موش صحرایی و موش انجام می‌گردد.[۸] مدل‌های مختلف بیماری توسط تغییرات فیزیکی، شیمیایی و بیولوژی ایجاد می‌شوند که از جمله می توان به ایجاد مدل صرع به وسیله تترازول،[۹] مدل ایسکمی برای بیماری‌های قلبی ـ عروقی،[۱۰] مدل آلزایمر برای بیماری‌های مغزی[۱۱] و مدل دیابتی برای بیماری‌های غدد درون‌ریز[۱۲] اشاره نمود.

مدل‌های کم‌کاری تیروئیدی موش صحرایی ابزار ارزشمندی در توضیح مسیر بیماری کم‌کاری تیروئیدی بوده و در شناسایی اثر مخرب این بیماری در بدن نقش عمده‌ای دارند. کم کاری تیروئیدی یکی از متداول ترین بیماری‌های غده‌ی تیروئید با شیوع ۱۹-۷٪ است که شیوع آن در جهان در حال افزایش می‌باشد.[۱۳] در میان سیستم‌های فیزیولوژی مختلف در بدن، غده‌ی تیروئید در انسان دارای نقش مرکزی در رشد و نمو و تمایز سلول‌ها در دوره‌ی جنینی، نوزادی[۱۴-۱۶] و بزرگسالی می‌باشد،[۱۷،۱۸] بنابراین برای عملکرد طبیعی تمام بافت‌ها شامل استخوان، عروق،[۱۹] عضلات، قلب، ریه،[۲۰] سیستم اندوکرین، سیستم عصبی[۲۱،۲۲] و تولید مثلی[۲۳] به علت اثر عمده بر مصرف اکسیژن و میزان سوخت و ساز مورد نیاز است.[۱۷] با وجود اینکه هورمون‌های تیروئیدی برای ادامه‌ی زندگی ضروری نیستند، ولی کاهش آن‌ها منجر به بروز علایمی نظیر خستگی زودرس، ضعف، بی‌حالی، ریزش مو، یبوست، خشکی پوست، احساس سرما، اختلالات قاعدگی و عقب‌ماندگی رشد مغزی و جسمی در دوره‌ی کودکی می‌گردد.[۱۸،۲۰] هدف پژوهش حاضر، بررسی ویژگی-های غده‌ی تیروئید موش صحرایی و مقایسه‌ی آن با انسان و مرور انواع مدل‌هایی بود که برای ایجاد کم‌کاری تیروئید به کار می‌رود.

تاریخچه‌ی شناخت تیروئید

با توجه به این که ارتباط بیماری گواتر و بیماری‌های چشمی توسط ابن‌سینا شناخته شده، می‌توان شناخت تیروئید را به ابن سینا نسبت داد که مربوط به اوایل سال‌های ۱۰۰۰ میلادی می‌باشد.[۲۴] بین سال‌های ۱۶۵۶ و ۱۸۰۰ تصور بر این بود که عملکرد غده‌ی تیروئید لغزنده‌سازی نای و منحرف کردن جریان خون از مغز می‌باشد.[۲۵] در سال ۱۸۹۵، اثر تیروئید در سوخت و ساز شناخته شد و تیروکسین برای اولین بار به شکل خالص در سال ۱۹۱۴ از عصاره‌ی غده‌ی تیروئید خوک جدا شد.[۱۸،۲۵] یک دهه‌ی بعد، در سال ۱۹۲۶، فرمول شیمیایی تیروکسین مشخص و در سال ۱۹۲۷ سنتز شد.[۲۵] پژوهش‌های دقیق‌تر نشان داد اثر کالری‌سازی تیروکسین کمتر از عصاره‌ی تیروئید است، اما این معما حل نشده بود تا ۲۵ سال بعد، هنگامی که $T3^{i}$ در اوایل دهه‌ی ۱۹۵۰ جدا و سنتز شد.[۲۵] در ۱۹۶۰ برای اولین بار پیشنهاد شد هورمون‌های تیروئیدی در سطح ژنی و از راه اتصال به

i -Triiodothyronine

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

گیرنده‌های داخل سلولی در سلول‌های هدف عمل می‌نمایند.[۲۶] در سال ۱۹۷۰ مشخص شد T3 در گردش تا حد زیادی از مونودیدیناسیون محیطی تیروکسین مشتق می‌شود.[۲۵] گیرنده‌های T3، ژن TSH [i] و گیرنده‌ی TSH به ترتیب در سال‌های ۱۹۷۲، ۱۹۸۸و در ۱۹۸۹ شناخته شدند.[۲۵]

مقایسه‌ی تکامل تیروئید در موش صحرایی و انسان

الگوی تکامل غده‌ی تیروئید در انسان و جوندگان مشابه است.[۲۷] تیروئید اولین غده‌ی درون‌ریزی است که در انسان و موش صحرایی در دوران جنینی قابل تشخیص می‌باشد.[۲۸] تیروئید در حدود روز هشتم جنینی در موش صحرایی (روز ۱۷ زندگی جنینی در انسان) به شکل یک برآمدگی در انتهای حلقی زبانی ظاهر، و در اثر تکثیر سلولی ضخامت آن به سرعت افزایش یافته و سپس به صورت جانبی شروع به رشد کرده و منجر به ایجاد دو لوب طرفی غده‌ی تیروئید می‌گردد که توسط گردنه‌ی تیروئید به هم اتصال می‌یابند.[۲۸] در ۱۵-۱۰ روزگی در موش صحرایی (در هفته ۳۲-۲۴ زندگی جنینی در انسان)، غده تیروئید از ته حلق رو به پائین می‌رود[۲۸] و به ناحیه‌ی گردنی مهاجرت می‌کند. گیرنده‌ی هورمون‌های تیروئیدی در موش صحرایی در روز ۱۴ بارداری (در انسان در هفته ۱۰ بارداری)[۲۷] و سلول‌های فولیکولی تیروئید در روز ۱۷-۱۵ دوران جنینی مشاهده می شوند.[۲۷] تیروگلوبولین در روز شانزدهم (در هفته‌ی ۱۱ بارداری در انسان) در اطراف هسته سلول قرار می‌گیرد.[۲۷] اولین اتصال گیرنده‌ی هورمون‌های تیروئیدی به هورمون در موش صحرایی در اواسط تا اواخر بارداری (متوسط حاملگی ۳ هفته است)، و در انسان بین هفته ۱۶-۱۰ بارداری (متوسط حاملگی ۳۹ هفته است) رخ می‌دهد.[۲۷] جذب ید و اتصال ید اکسیده به تیروگلوبولین در موش صحرایی در روز ۱۷ حاملگی (در هفته ۱۱ بارداری در انسان) و سنتز هورمون‌های تیروئیدی در روز ۱۸ در سلول‌های فولیکولی تیروئید صورت می‌گیرد و در روز ۲۱، غده‌ی کولوئید تیروئید حاوی هورمون‌ها را در فولیکول‌ها ذخیره می‌کند (در انسان سنتز تیروکسین در هفته ۱۱ بارداری و ترشح TSH و T3 مابین هفته ۱۸ و ۲۰ بارداری رخ می‌دهد).[۲۷] غده تیروئید در موش صحرایی تازه متولد شده به طور تقریبی نارس بوده و تکامل کامل آن در زمان بعد از تولد می‌باشد (در انسان تغییرات نهایی در داخل رحم در ۳ ماهه آخر بارداری صورت می‌گیرد).[۲۹] در موش صحرایی بعد از تولد بین روزهای ۵ الی ۱۵ افزایشی در مقدار هورمون تیروئیدی مشاهده می‌گردد که ناشی از افزایش گلوبولین متصل شونده به تیروئید می‌باشد، ولی این افزایش ادامه نداشته و در ادامه زندگی صورت نمی‌گیرد.[۲۹]

تشریح و بافت‌شناسی مقایسه‌ای تیروئید در موش صحرایی و انسان

غده‌ی تیروئید در حیوانات آزمایشگاهی شبیه انسان از دو لوب ساخته شده که توسط یک گردنه به هم متصل می‌شوند. وزن غده‌ی تیروئید در موش صحرایی طبیعی حدود ۳۰ میلی‌گرم و وزن غده‌ی تیروئید در انسان در زمان تولد حدود ۱/۸ گرم و در فرد بالغ حدود ۲۰ گرم است.[۳۰] برخلاف فولیکول‌های بزرگ با کولوئید فراوان و سلول‌های فولیکولی مسطح در انسان، فولیکول‌های موجود در موش صحرایی کوچک بوده و حاوی اپی‌تلیوم مکعبی است. هم‌چنین، سلول‌های فولیکولی در موش‌های صحرایی نر بزرگ‌تر از موش‌های صحرایی ماده است (تفاوت جنسی در انسان وجود ندارد).[۲۷،۳۱] غده‌ی تیروئید در موش صحرایی شامل سلول‌های فولیکولی، کولوئید و سلول‌های C (در موش صحرایی کمینه ۵٪ و در انسان کمتر از ۱٪ از کل جمعیت سلول‌های اندوکرین) است که در طی تکامل از دوران جنینی تا چهار ماهگی به طور مشخصی تغییر کرده و نسبت به روز تولد افزایش چشمگیری دارد.[۳۳-۳۱]

مقایسه‌ی سنتز و ترشح تیروئید در موش صحرایی و انسان

مسیر سنتز و ساختار T3 و T4 [ii] در حیوانات آزمایشگاهی و انسان مشابه است.[۲۷] عمده هورمون‌های تیروئیدی به فرم T4 از غده تیروئید ترشح می‌گردد، آنزیم‌های دیدیناز با عمل کاتالیزوری خود ید را از T4 حذف کرده و سبب ایجاد T3 می‌شوند. این فرم آزاد هورمون‌های تیروئیدی است که به سلول هدف وارد شده و اثرات بیولوژی ایجاد می‌نماید.[۲۶،۳۴]

حمل هورمون‌های تیروئید سرم توسط پروتئین‌های پلاسما

T3 و T4، در گونه‌های مختلف، به سه پروتئین مشتق از کبد شامل TBG [iii]، TTR [iv] و آلبومین اتصال می‌یابند.[۲۷]

i -Thyroid-Stimulating Hormone

ii -Thyroxin
iii -Thyroxine-Binding Globulin
iv -Transthyretin

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

موش‌های صحرایی ژن مربوط به TBG را دارند ولی آن را به مقدار خیلی کمی بیان می‌کنند. TBG در طی مراحل اولیه بعد از تکامل در جوندگان بالغ افزایش می‌یابد و در زمان شیرخوردن به مقدار بسیار پایینی سقوط کرده و تا آخر عمر در این مقدار باقی می‌ماند، بنابراین عمده T4 در سرم موش صحرایی به آلبومین و TTR متصل می‌گردد. تمایل اتصال T4 به TBG حدود ۱۰۰ برابر بیشتر از تمایل اتصال T4 به آلبومین و TTR می‌باشد و این تفاوت موجب سرعت بالای کلیرانس T4 در موش صحرایی می‌گردد،[۳۱،۳۵] لازم به یادآوری است که در پلاسمای طبیعی انسان، حدود ۸۰٪ از T4 به TBG، ۱۵٪ به TTR، و ۵٪ به آلبومین متصل است و T3، ۹۰٪ به TBG و بقیه به آلبومین متصل می‌باشد.[۲۷] این اتصال بالا به TBG موجب کاهش بسیار زیاد کلیرانس T4 می‌گردد.[۲۹،۳۱] افزایش کلیرانس T4 در موش صحرایی موجب افزایش ۱۰ برابری سرعت تولید T4 به ازای واحد بدن در موش صحرایی نسبت به انسان می‌شود تا T4 سرم در غلظت طبیعی حفظ گردد.[۳۶، ۳۱-۲۹] سرعت بالای تولید هورمون در موش صحرایی منعکس‌کننده‌ی تغییرات بافت‌شناسی غده‌ی تیروئید (هایپرتروفی سلول‌های فولیکولی) می‌باشد.[۳۰] سطح TBG در موش‌های صحرایی ماده‌ی بالغ در مقایسه با موش‌های صحرایی نر بالغ بالاتر می‌باشد (تفاوت مشابه در انسان وجود دارد).[۲۷]

عمده‌ترین مسیر سوخت و ساز و دفع هورمون‌های تیروئیدی در موش صحرایی گلوکورونیداسیون هورمون‌های تیروئیدی توسط UDP-GT[i] و دفع به وسیله‌ی کلیه می‌باشد (این مسیر در انسان فقط زمانی اهمیت دارد که مقدار T3 به شدت افزایش یابد، در انسان دیدیناسیون روش اصلی سوخت و ساز هورمون‌های تیروئیدی است[۲۷،۲۹]).

نیمه عمر و غلظت هورمون‌های تیروئیدی و TSH

نیمه عمر T4 (۲۴-۱۲ ساعت) و T3 (۶ ساعت) در سرم موش‌های صحرایی بسیار کوتاه‌تر از انسان سالم بالغ (به ترتیب ۵-۹ روز و ۱ روز) می‌باشد.[۲۷،۳۰،۳۷] علت اصلی این نیمه عمر کم مربوط به کم بودن TBG می‌باشد که نتیجه‌ی آن بالا بودن مقدار TSH برای افزایش تولید هورمون‌های تیروئیدی می‌شود. مقدار TSH در موش صحرایی نسبت به انسان ۶-۶۰ برابر می‌باشد.[۳۰] میزان TSH در انسان در دو جنس به طور تقریبی مشابه است، در صورتی‌که در موش‌های صحرایی بالغ نر نسبت به ماده بالغ بیشتر می‌باشد.[۲۷،۳۷،۳۸]

عملکرد تیروئید در بارداری و شیردهی موش صحرایی و انسان

در انسان در ۳ ماهه اول بارداری T4 و T3 کل حدود ۵۰٪ افزایش می‌یابد و تا آخر بارداری در این مقدار باقی می‌ماند، این تغییر به علت افزایش TBG سرم می‌باشد که در پاسخ به افزایش استروژن ایجاد می‌گردد. هم‌چنین، می‌تواند ناشی از تحریک جفت به تولید هورمون‌های تیروئیدی توسط گنادوتروپین‌ها باشد. این افزایش موجب کاهش TSH می‌گردد که این تغییرات در ادامه‌ی بارداری به علت کاهش گنادوتروپین‌ها از بین می‌رود.[۲۹] تغییرات غلظت هورمون‌های تیروئیدی در موش صحرایی متفاوت با تغییرات مشاهده شده در انسان است. در موش صحرایی غلظت T4 و T3 در بارداری کاهش یافته و در روز ۱۷ تا ۲۲ بارداری به کمترین مقدار خود می‌رسد و بعد از زایمان دوباره افزایش می‌یابد. کاهش T4 سرم در بارداری و افزایش آن بعد از زایمان ناشی از افزایش کلیرانس هورمون‌های تیروئیدی به علت افزایش سوخت و ساز است. الگوی T3 در سرم نیز به صورت کاهشی است. با این تفاوت که در روز ۲۰ بارداری و هم‌چنین در روز ۲ شیردهی افزایش ناگهانی نشان می‌دهد که به احتمال زیاد به علت افزایش فعالیت دِیدیناز در مراحل آخر بارداری باشد. این تغییرات ناشی از کم بودن TBG و نیز نبودن ترشح گنادوتروپین‌ها در این دوره است. یکی از مهمترین تغییرات سه ماهه اول دوران بارداری در انسان افزایش HCG[ii]، و بنابراین افزایش مختصر FT4 و کاهش TSH می‌باشد. موش صحرایی به جای HCG دارای rCG[iii] است که در دوره‌ی بارداری تغییر نمی‌کند، هم‌چنین بین rCG و هورمون‌های تیروئیدی ارتباطی وجود ندارد. در موش صحرایی، غلظت TSH سرم در بارداری و بعد از شیردهی تغییر معنی‌داری نسبت به قبل از بارداری ندارد.[۲۹،۳۹]

کم‌کاری تیروئیدی

اگر فعالیت غده‌ی تیروئید از حد طبیعی کمتر شود نمی‌تواند هورمون کافی تولید کند، به این وضعیت کم‌کاری تیروئید گفته می‌شود.[۴۰] کم‌کاری تیروئیدی ممکن است ناشی از بروز مشکل در غده‌ی تیروئید (کم‌کاری تیروئیدی اولیه ـ حدود ۹۵٪ از موارد) یا ناشی از بیماری در غده‌ی هیپوفیز و

i -Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase

ii- Human Chorionic Gonadotropin
iii- Rat Chorionic Gonadotropin

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

هیپوتالاموس (کم‌کاری تیروئیدی مرکزی ـ حدود ۵٪ از موارد) باشد.[۴۱] کم‌کاری تیروئیدی بر حسب شدت به دو نوع بالینی و تحت بالینی تقسیم می‌گردد.[۴۰،۴۱] کم‌کاری تیروئیدی بالینی یک بیماری شایع است که در زنان بیشتر از مردان شیوع دارد (۱۰ به ۱) و شیوع کلی آن ۱ تا ۲٪ می‌باشد، ولی پس از دهه‌ی ششم زندگی، شیوع در مردان به شیوع در زنان نزدیک می‌شود و شیوع ترکیبی ۱۰٪ در سن بالای ۶۵ سال را نشان می‌دهد.[۲۵،۴۰،۴۲،۴۳] در کم‌کاری تیروئیدی تحت‌بالینی مقدار تیروکسین سرم طبیعی است، ولی افزایش در مقدار TSH دیده می‌شود که دارای شیوع ۱۷-۵ درصدی می‌باشد.[۴۰،۴۳ ،۴۴-۴۷] برخی نوزادان با تیروئید ناکامل که به طور کامل توسعه نیافته و یا به درستی عمل نمی‌کند به دنیا می‌آیند که در صورت عدم درمان، می‌تواند منجر به عقب‌ماندگی ذهنی و عدم رشد در کودکان گردد. کم‌کاری تیروئیدی مادرزادی یکی از متداول‌ترین بیماری‌های مادرزادی است که با شیوع ۱ در ۴۰۰۰ تولد می‌باشد (در تهران شیوع ۱ در ۹۱۴ [۴۸]) و پژوهش‌های اخیر در چند کشور مختلف از جمله آمریکا، استرالیا، یونان و ایتالیا مشخص نموده میزان این بیماری افزایش دو برابری را نشان داده است، به طوری که در کشور آمریکا این رقم از ۱ در ۳۳۷۳ تولد در سال ۱۹۷۸ به ۱ در ۱۴۱۵ تولد در سال ۲۰۰۵ رسیده، البته به نظر می‌رسد یکی از علل این افزایش، بهبود روش‌های تشخیص قبل از تولد این بیماری باشد. [۴۰،۴۹،۵۰]

مدل‌های ایجاد کم‌کاری تیروئیدی در موش صحرایی

کم‌کاری تیروئیدی در موش صحرایی با برداشت تیروئید، استفاده از مواد دارویی و تغییرات ژنی ایجاد می‌شود. در برداشت تیروئید با جراحی (تیروئیدکتومی)، غده‌ی تیروئید به وسیله‌ی جراحی و در شرایط بیهوشی برداشته می‌شود و به منظور جلوگیری از عوارض ناشی از اثر برداشت غده پاراتیروئید کلرید کلسیم[۵۱] یا کلسیم گلوکونات ۱٪ به آب آشامیدنی موش صحرایی اضافه می‌شود.[۵۲-۵۶] برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی بالینی به طور معمول کل غده‌ی تیروئید برداشته می‌شود، ولی در مواردی که هدف ایجاد مدل تحت بالینی باشد قسمت راست غده به همراه ایسموس برداشته می‌شود.[۵۷] جهش در ژن TPO[i]، گیرنده‌ی TSH، ژن تیروگلوبولین و گیرنده‌های هورمون تیروئیدی مدل‌هایی ژنتیکی برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی هستند.[۵۸،۵۹]

مدل کم‌کاری تیروئیدی مرکزی در موش با از بین بردن ژن TRH[ii][۶۰] و نیز گیرنده‌ی نوع ۱ آن ایجاد می‌شود،[۶۱] در موش صحرایی این مدل با تخریب دوطرفه هسته‌ی پاراونتریکولار به وجود می‌آید.[۶۲] جهش در ژن تیروگلوبولین سبب ایجاد کم‌کاری تیروئیدی اولیه مادرزادی در موش صحرایی می‌گردد.[۶۳]

کم‌کاری تیروئیدی القا شده توسط دارو

داروهای ضدتیروئیدی از راه تغییر پاسخ بافت‌های مختلف به هورمون‌های تیروئیدی، مداخله با تولید و ترشح هورمون‌های تیروئیدی و تخریب غده‌ی تیروئید موجب القا کم‌کاری تیروئیدی می‌شوند. تیوآمیدها (پروپیل تیوراسیل، کاربی‌مازول و متی مازول) پرکاربردترین این داروها می‌باشند که در ادامه توضیح داده خواهند شد.[۶۴،۶۵] با این حال برخی داروهای دیگر با کاربرد کم وجود دارند که عبارتند از: (۱) لیتیوم با تجمع در غده‌ی تیروئید موجب مهار جذب ید در غده‌ی تیروئید شده و نیز مانع سنتز و رها شدن هورمون تیروئیدی می‌گردد.[۶۶،۶۷] لیتیوم کربنات ۲٪ و ۱٪[۶۶] در آب آشامیدنی به مدت ۳۰ روز،[۶۶] و هم‌چنین لیتیوم با دوز ۰/۲۵٪ [۶۷] به مدت ۱۴ روز[۶۷] موجب القا کم‌کاری تیروئیدی در موش صحرایی نر بالغ می‌گردد، (۲) آمیودارون (درمان ۱۵ هفته‌ای) موجب مهار تبدیل محیطی T4 به T3 در موش صحرایی می‌شود. ید رها شده ناشی از سوخت و ساز این دارو به طور مستقیم می‌تواند موجب مهار عملکرد غده‌ی تیروئید و القا کم‌کاری تیروئیدی گردد.[۶۸-۷۰] (۳) رژیم غذایی فاقد ید همراه با سدیم، (۴) فنوباربیتال به صورت تزریقی موجب افزایش کلیرانس T4 به وسیله‌ی افزایش فعالیت UDP-GT می‌شود که سبب افزایش دفع T4 به وسیله‌ی صفرا و نیز کاهش T3 می‌گردد،[۷۱] (۵) تیوسیانات نیز موجب القا کم‌کاری تیروئیدی از راه رقابت با سازوکار انتقال ید می‌گردد،[۷۲] (۶) پرکلرات (۰/۵٪ برای خالی کردن ید اندوژن) موجب القا کم‌کاری تیروئیدی متوسط در مدل‌های حیوانی می‌شود.[۵۹]

تیوآمیدها به عنوان داروهای ضدتیروئیدی

حدود نیم قرن است که تیوآمیدها دارای کاربرد بالینی برای درمان پرکاری تیروئیدی می‌باشند و به طور عمده برای درمان بیماری گریوز به کار می‌روند. داروهای

i- Thyroid Peroxidase

ii -Thyrotropin-Releasing Hormone

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

ضدتیروئیدی[۷۳] مولکول‌های ساده‌ای هستند که شامل یک گروه سولفیدریل و یک بخش تیواوره در درون یک ساختار حلقوی می‌باشند.[۷۴] داروهای ضدتیروئیدی متداول شامل پروپیل تیواوراسیل، متی‌مازول و کاربی‌مازول هستند (کاربی مازول مشتق کربوکسی از متی‌مازول است که بعد از جذب از دستگاه گوارش تبدیل به متی‌مازول می‌گردد و به عنوان آنالوگ متی‌مازول می‌باشد).[۷۴] این داروها به طور فعال در راستای خلاف غلظت خود در غده‌ی تیروئید، تغلیظ می‌گردند.[۷۵] اثر اولیه‌ی این داروها مهار سنتز هورمون‌های تیروئیدی به وسیله‌ی تداخل با عمل تیروئید پراکسیداز می‌باشد (تیروئید پراکسیداز یک گلیکوپروتئین محتوی هم است که با غشای سلول‌های فولیکولی در سمت لومینال قلاب می‌شود که یک واسطه‌ی یددار کردن باقیمانده‌ی تیروزین در تیروگلوبولین و یک مرحله‌ی مهم در سنتز تیروکسین و تیرویدوتیرونین است). در مرحله‌ی اول سنتز هورمون‌های تیروئیدی گروه هِم این آنزیم به وسیله‌ی هیدروژن پراکسیداز اکسیده می‌شود که در ادامه با یدهای به دام افتاده واکنش نشان داده و یک ترکیب حد واسط ایجاد می‌کنند. در غیاب داروهای ضدتیروئیدی واسطه‌ی ید دار شده با باقیمانده‌های تیروزینی ویژه در مولکول تیروگلوبولین واکنش می‌دهند و مونویدوتیرونین و دی‌یدوتیرونین را می‌سازند. در ادامه جفت شدن این ترکیبات تری‌یدوتیرونین و تیروکسین را تشکیل می‌دهد،[۷۴] ولی در حضور داروهای ضدتیروئیدی، دارو به عنوان سوبسترای جایگزین برای ترکیب واسطه‌ی ید دار به کار می‌رود و با باقیمانده‌ی تیروزین متصل به تیروگلوبولین رقابت می‌کند و مانع سنتز هورمون می‌شود، به طوری‌که یدهای اکسید شده را از سنتز هورمون دور می‌کند. به صورت تئوری گفته می‌شود یدها با گروه سولفور در ساختمان دارو متصل می‌شوند.[۷۴] در مطالعه‌های مختلف روی موش صحرایی هم مشخص شده پروپیل تیواوراسیل موجب مهار طولانی مدت در فرایند یدیناسیون در غده‌ی تیروئید می‌گردد، به این صورت که ۱۸ ساعت بعد از تزریق دوز کم پروپیل تیواوراسیل (یک میکرومول به ازای هر صد گرم وزن بدن) ۹۰٪ فرآیند یدیناسیون در غده‌ی تیروئید به صورت مهارشده می‌باشد و سازوکار این اثر طولانی‌مدت ناشی از مهار عمل تیروئید پراکسیداز می‌باشد، در ضمن پروپیل تیواوراسیل با باقیمانده‌ی تیروزین در تیروگلوبولین برای اتصال به ید اکسیده نیز رقابت می‌نماید.[۷۶]

این داروها دارای اثرات دیگری نیز می‌باشند: (۱) پروپیل تیوراسیل (ولی نه متی‌مازول و کاربی‌مازول) می‌تواند موجب بلوکه شدن تبدیل تیروکسین به تری‌یدوتیرونین در غده‌ی تیروئید و بافت‌های محیطی شود.[۷۴] (۲) داروهای ضدتیروئیدی دارای اثرات مهارکننده‌ی ایمنی نیز هستند که دارای اهمیت کلینیکی می‌باشد. در بیمارانی که داروهای ضدتیروئیدی دریافت می‌کنند موکول‌های ایمنولوژی مهم مانند مولکول‌های اتصال داخل سلولی، اینترلوکین ۲ محلول و گیرنده‌های اینترلوکین ۶ با زمان کاهش می‌یابد،[۷۷] و نیز مشخص گردید داروهای ضد تیروئیدی موجب القای آپوپتوز در لنفوسیت‌های داخل تیروئیدی، و نیز موجب کاهش بیان HLA کلاس دو می‌شوند،[۷۸] در نهایت افزایشی در تعداد سلول‌های T مهارکننده و یک کاهش در تعداد سلول‌های T کمک کننده و کشنده‌های طبیعی[۷۹] در گردش خون ایجاد می‌گردد.[۷۴]

مقایسه‌ی پروپیل تیواوراسیل و متی‌مازول برای ایجاد کم کاری تیروئید در موش صحرایی

پروپیل تیوراسیل با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در لیتر[۱۴،۱۵] برای ایجاد کم کاری تیروئیدی جنینی، با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم،[۸۰] ۲۰۰ میلی‌گرم،[۱۴،۱۵،۸۱] ۱۰۰ میلی‌گرم[۸۲،۸۳] و ۷۵–۵۰ میلی‌گرم در لیتر[۸۳] برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی نوزادی و با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم، [۸۴–۸۷] ۴۰۰ میلی‌گرم[۸۸،۸۹]، ۱۰۰ میلی‌گرم[۹۰،۹۱] و ۶۰ میلی‌گرم در لیتر[۳۵] برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی بزرگسالی مورد استفاده قرار می‌گیرد. پروپیل تیوراسیل به مدت ۲۱ روز (از روز بارداری تا تولد)[۱۴،۱۵] برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی جنینی، به مدت ۲۱ روز (از روز تولد تا پایان شیردهی)،[۱۴،۱۵،۸۱،۸۳] ۳۰ روز (از روز ۱۵ بارداری تا ۱۵ روز بعد از تولد)[۸۲] و دو ماه[۸۳] برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی نوزادی و به مدت ۴ ماه[۸۷،۸۹]، ۳ ماه،[۸۸،۸۹] ۵ هفته[۹۱]، ۳ هفته[۹۰،۹۱، ۸۷–۳۵،۸۴] برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی بزرگسالی مورد استفاده قرار می‌گیرد. پروپیل تیوراسیل به طور عمده در آب آشامیدنی حل و به صورت آشامیدنی[۸۰–۸۳، ۸۶–۹۲، ۱۴،۱۵،۳۵] به موش صحرایی داده می‌شود. پروپیل تیوراسیل با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در سالین به صورت تجویز داخل دهانی،[۳۶] داخل گوارشی،[۸۲] و محلول در Kool-aid (محلولی است که برای از بین بردن تلخی به وجود آمده توسط پروپیل تیوراسیل استفاده می‌شود) به کار می‌رود.[۸۵]

متی‌مازول با دوز ۲۰ میلی‌گرم در لیتر برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی جنینی[۹۳،۹۴] و نوزادی[۹۵،۹۶] و با دوز ۲۵

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

میلی‌گرم[۹۷] و ۲۰ میلی‌گرم[۹۴،۹۵] در لیتر برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی بزرگسالی مورد استفاده قرار می‌گیرد. متی‌مازول از روز ۹ بارداری تا تولد[۹۴،۹۵] برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی جنینی، از روز تولد تا ۲۰ روز[۹۳،۹۶] و ۱۵ روز بعد از تولد[۹۵] برای ایجاد کم‌کاری تیروئیدی نوزادی و به مدت ۸ هفته[۹۷] و یا ۴ هفته[۹۴،۹۵] برای ایجاد کم کاری تیروئیدی بزرگسالی مورد استفاده قرار می‌گیرد. هم‌چنین متی‌مازول به صورت داخل صفاقی هم تزریق می‌شود، به این صورت که با دوز ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن[۹۸] حل شده در سالین[۹۸] به مدت ۱۰ روز[۹۸] سبب القا کم‌کاری تیروئیدی می‌گردد.[۹۸] متی‌مازول به طور عمده در آب آشامیدنی حل و نیز به صورت آشامیدنی[۹۶-۹۳] به موش صحرایی داده می‌شود.

جذب، توزیع، سوخت و ساز و دفع

پروپیل تیوراسیل به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود و یک تا دو ساعت بعد از مصرف دارو غلظت آن در سرم به پیک می‌رسد.[۷۴] ۵۷٪ پروپیل تیوراسیل (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داخل وریدی، صفاقی یا دهانی) مصرف شده به پروتئین‌های پلاسما (۸۰ تا ۹۰٪ به آلبومین[۷۴]) متصل می‌شود.[۹۹] نیمه عمر پروپیل تیوراسیل ۴ تا ۶ ساعت (حدود ۱۲ الی۲۴ ساعت در انسان) در تمام شکل‌های کاربردی آن است.[۷۴،۹۹،۱۰۰] ۷۵ تا ۹۰٪ دارو در ادرار و حدود ۱۵٪ در صفرا دفع می‌شود.[۹۹] ۹ تا ۱۵٪ دوز اولیه طی ۲۴ ساعت بدون تغییر دفع می‌شود.[۹۹] متابولیت ادراری عمده‌ی پروپیل تیوراسیل گلوکورونید می‌باشد (۴۸-۴۰٪ در نمونه‌ی ادرار ۲۴ ساعته).[۹۹] حدود ۴۲٪ خروجی ادرار به صورت پروپیل تیوراسیل بدون تغییر می‌باشد، ۲۲٪ به شکل متابولیت‌های نامعلوم و ۱۶٪ به صورت پروپیل تیوراسیل گلوکورونید می‌باشد.[۹۹] سوخت و ساز داخل تیروئیدی پروپیل تیوراسیل وابسته به دوز دارو می‌باشد و توسط خود پروپیل تیوراسیل مهار می‌گردد.[۹۹] سوخت و ساز پروپیل تیوراسیل داخل نوتروفیل‌های فعال شده منجر به ایجاد ۳ متابولیت اکسیده می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها پروپیل تیوراسیل دی‌سولفید می‌باشد. این نوع سوخت و ساز توسط سدیم از ید، کاتالاز و خود پروپیل تیوراسیل مهار می‌گردد.[۹۹]

متی‌مازول نیز به سرعت از دستگاه گوارش جذب شده و یک تا دو ساعت بعد از مصرف، دارو در سرم به پیک می‌رسد.[۷۴] متی‌مازول به طور عمده در سرم آزاد است و فقط ۵٪ آن به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شود.[۷۴،۹۹،۱۰۰] نیمه عمر متی‌مازول در موش صحرایی حدود ۷-۵ ساعت است،[۹۹] و بین ۹۵-۷۷٪ دارو در ادرار و حدود ۱۰٪ در صفرا دفع می‌شود.[۹۹] حدود ۲۱-۱۴٪ خروجی ادرار به صورت متی‌مازول بدون تغییر می‌باشد، و ۴۸-۳۶٪ به صورت متی‌مازول گلوکورونید می‌باشد.[۹۹]

دوره‌ی بارداری و شیردهی

تمام داروهای ضد تیروئیدی از جفت عبور کرده و به طور بالقوه عملکرد غده‌ی تیروئید جنین را تحت تاثیر قرار می‌دهند. اگرچه پروپیل تیوراسیل به آلبومین سرم بیشتر از متی‌مازول متصل می‌گردد و به طور فرضی احتمال آن می‌رود که کمتر از متی‌مازول از جفت عبور می‌کند، اما به طور عملی عبور متی‌مازول و پروپیل تیوراسیل از جفت شبیه به هم می‌باشد،[۱۰۰] ولی با این حال مزیت پروپیل تیوراسیل به متی‌مازول این است که متی‌مازول موجب ناهنجاری‌های مادرزادی در جنین می‌گردد و نیز مصرف متی‌مازول با سندروم‌های تراتوژن همراه است. سازمان FDA هر دو دارو را در گروه D (پر خطر برای جنین) قرار داده است.[۷۴] در شیر مادر نیز هر دو دارو یافت می‌شوند، با این تفاوت که متی‌مازول با غلظت بیشتری نسبت به پروپیل تیوراسیل وجود دارد. در انسان گزارش گردیده فارماکوکینتیک متی‌مازول در طول بارداری تغییر نمی‌کند، ولی سطح سرمی پروپیل تیوراسیل در سه ماهه‌ی سوم بارداری کمتر از سه ماهه‌ی اول و دوم می‌گردد. به کار بردن پروپیل تیوراسیل در دوران سه‌ی ماهه اول بارداری باید به صورت کامل محدود شده باشد.[۱۰۰]

روش‌های تایید ایجاد کم کاری تیروئیدی در موش صحرایی

برای بررسی این‌که مدل‌های حیوانی ایجاد شده با روش‌های بیان شده دارای کارایی لازم می‌باشند روش‌های متفاوتی وجود دارد که شامل موارد زیر می‌باشند: (۱) اندازه‌گیری سطح پلاسمایی T4 و T3: در این روش هورمون‌های تیروئیدی اندازه‌گیری می‌شود که در کم‌کاری تیروئیدی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد.[۹۲، ۹۱، ۸۷، ۸۵، ۸۴، ۸۰، ۳۶، ۱۶، ۱۵] (۲) اندازه‌گیری سطح پلاسمایی TSH: در کم‌کاری تیروئیدی به علت کاهش هورمون‌های تیروئیدی فیدبک منفی از روی TSH برداشته می‌شود و افزایش معنی‌داری در مقدار TSH پلاسمایی در گروه‌های کم‌کار تیروئید دیده می‌شود.[۹۰،۱۵،۱۶] (۳) بررسی تغییرات رفتاری: در کم‌کاری تیروئیدی کاهش فعالیت در

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

موش صحرایی مشاهده می‌شود.[۸۷] (۴) بررسی دمای بدن: کاهش دمای بدن در موش صحرایی توسط اندازه‌گیری رکتال آن شاخصی برای کم‌کاری تیروئیدی است.[۹۱] (۵) وزن بدن: وزن بدن در گروه کم کاری تیروئید ممکن است افزایش یابد[۸۹، ۸۷، ۸۴، ۸۲، ۸۰، ۳۶] (۶) ظرفیت اکسیداتیو در عضله‌ی اسکلتی: اندازه‌گیری فعالیت سیترات سنتتاز (آنزیم چرخه‌ی کربس) در عضله سولئوس برای تایید کم کاری تیروئیدی در سطح سلولی صورت می‌گیرد.[۸۸،۸۹] (۷) اندازه‌گیری نسبت وزن قلب به وزن بدن: در گروه کم‌کاری تیروئیدی امکان کاهش وزن قلب به وزن بدن وجود دارد.[۸۸،۸۹] (۸) میزان آب و غذای مصرفی توسط گروه‌های مورد مطالعه: در گروه کم‌کاری تیروئیدی مقدار مصرف آب و غذای موش صحرایی نسبت به گروه کنترل کاهش نشان می‌دهد.[۱۵،۱۶]

استفاده از روش‌های دارویی برای ایجاد کم‌کاری تیروئید در موش صحرایی ارزان و دسترس بوده و به سادگی قابل استفاده می‌باشد، ولی ممکن است عملکرد برخی قسمت‌های دیگر بدن را نیز تحت تاثیر قرار دهد.

References

1. Committee on Use of Laboratory Animals in Biomedical and Behavioral Research, National Research Council and Institute of Medicine. Use of Laboratory Animals in Biomedical and Behavioral Research. Washington, D. C.: National Academy Press; 1988.
2. U. S. Congress, Office of Technology Assessment. Alternatives to Animal Use in Research, Testing, and Education. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1986.
3. Hajar R. Animal testing and medicine. Heart Views 2011; 12: 42.
4. American Thyroid Association. ATA Hypothyroidism Booklet. Falls Church, VA: American Thyroid Association; 2003.
5. American Medical Association. Use of Animals in Biomedical Research: The Challenge and Response. Chicago: American Medical Association, 1989. 1988.
6. Chakraborty C, Hsu CH, Wen ZH, Lin CS, Agoramoorthy G. Zebrafish: a complete animal model for in vivo drug discovery and development. Curr Drug Metab 2009; 10: 116-24.
7. Kari G, Rodeck U, Dicker AP. Zebrafish: an emerging model system for human disease and drug discovery. Clin Pharmacol Ther 2007; 82: 70-80.
8. U.S. Department of Agriculture. Animal Welfare Enforcement Report-Fiscal Year 1988. Washington, D.C.: U.S. Department of Agriculture, 1989.
9. Loscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 2002; 50: 105-23.
10. Luan HF, Zhao ZB, Zhao QH, Zhu P, Xiu MY, Ji Y. Hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia and reperfusion injury mediated by the JAK2/STAT3 survival pathway. Braz J Med Biol Res 2012; 45: 898-905.
11. Chin J. Selecting a mouse model of Alzheimer's disease. Methods Mol Biol 2011; 670: 169-89.20967591
12. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview. Indian J Med Res 2007; 125: 451-72.
13. Zantut-Wittmann DE, Tambascia MA, da Silva Trevisan MA, Pinto GA, Vassallo J. Antithyroid drugs inhibit in vivo HLA-DR expression in thyroid follicular cells in Graves' isease. Thyroid 2001; 11: 575-80.
14. Farahani H, Ghasemi A, Roghani M, Zahediasl S. Effect of neonatal hypothyroidism on carbohydrate metabolism, insulin secretion, and pancreatic islets morphology of adult male offspring in rats. J Endocrinol Invest 2013; 36: 44-9.
15. Karbalaei N, Ghasemi A, Faraji F, Zahediasl S. Comparison of the effect of maternal hypothyroidism on carbohydrate metabolism in young and aged male offspring in rats. Scand J Clin Lab Invest 2013; 73: 87-94.
16. Farahani H, Ghasemi A, Roghani M, Zahediasl S. The effect of maternal hypothyroidism on the carbohydrate metabolism and insulin secretion of isolated islets in adult male offspring of rats. Horm Metab Res 2010; 42: 792-7.
17. Barra GB, Velasco LF, Pessanha RP, Campos AM, Moura FN, Dias SM, et al. [Molecular mechanism of thyroid hormone action]. Arq Bras Endocrinol Metabol 2004; 48: 25-39.
18. Di Liegro I. Thyroid hormones and the central nervous system of mammals (Review). Mol Med Rep 2008; 1: 279-95.
19. Lin JD, Chao TC. Vascular endothelial growth factor in thyroid cancers. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20: 648-61.
20. Goncalves A, Resende ES, Fernandes ML, da Costa AM. Effect of thyroid hormones on cardiovascular and muscle systems and on exercise tolerance: a brief review. Arq Bras Cardiol 2006; 87: e45-7.
21. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. J Neuroendocrinol 2008; 20: 1101-14.
22. Laurberg P, Andersen S, Karmisholt J. Cold adaptation and thyroid hormone metabolism. Horm Metab Res 2005; 37: 545-9.
23. Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis. Cell Tissue Res 2005; 322: 133-40.
24. Nabipour I, Burger A, Moharreri MR, Azizi F. Avicenna, the first to describe thyroid-related orbitopathy. Thyroid 2009; 19: 7-8.
25. Hamdy RC. The thyroid gland: a brief historical perspective. South Med J 2002; 95: 471-3.
26. Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. Neurosci Biobehav Rev 2002; 26: 45-60.
27. Choksi NY, Jahnke GD, St Hilaire C, Shelby M. Role of thyroid hormones in human and laboratory animal reproductive health. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003; 68: 479-91.
28. Stone JA, Figueroa RE. Embryology and anatomy of the neck. Neuroimaging Clin N Am 2000; 10: 55-73.
29. Health Implications of Perchlorate Ingestion (2005)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

30. U.S. EPA. 1998. Assessment of thyroid follicular cell tumors. Washington, DC: EPA Document No. DC EPA/630/R-97/002.
31. De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. Physiol Rev 2000; 80: 1083-105.
32. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. Endocr Rev 2003; 24: 48-77.
33. Martin-Lacave I, Conde E, Montero C, Galera-Davidson H. Quantitative changes in the frequency and distribution of the C-cell population in the rat thyroid gland with age. Cell Tissue Res 1992; 270: 73-7.
34. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 2001; 81: 1097-142.
35. Czech MP, Malbon CC, Kerman K, Gitomer W, Pilch PF. Effect of thyroid status on insulin action in rat adipocytes and skeletal muscle. J Clin Invest 1980; 66: 574-82.
36. Dhong HJ, Kim HY, Ha BS. Histologic changes to olfactory epithelium in hypothyroid rats. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 24-32.
37. Hooth MJ, Deangelo AB, George MH, Gaillard ET, Travlos GS, Boorman GA, et al. Subchronic sodium chlorate exposure in drinking water results in a concentration-dependent increase in rat thyroid follicular cell hyperplasia. Toxicol Pathol 2001; 29: 250-9.
38. Chen HJ. Age and sex difference in serum and pituitary thyrotropin concentrations in the rat: influence by pituitary adenoma. Exp Gerontol 1984; 19: 1-6.
39. Hapon MB, Simoncini M, Via G, Jahn GA. Effect of hypothyroidism on hormone profiles in virgin, pregnant and lactating rats, and on lactation. Reproduction 2003; 126: 371-82.
40. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004; 363: 793-803.
41. Osama M. Ahmed and R.G. Ahmed (2012). Hypothyroidism, A New Look at Hypothyroidism, Dr. Drahomira. Springer (Ed.), ISBN: 978-953-51-0020-1, In Tech.
42. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-34.
43. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1853-78.
44. Ertugrul O, Ahmet U, Asim E, Gulcin HE, Burak A, Murat A, et al. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism among Patients with Acute Myocardial Infarction. ISRN Endocrinol 2011: 810251.
45. Bemben DA, Hamm RM, Morgan L, Winn P, Davis A, Barton E. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. J Fam Pract 1994; 38: 583-8.
46. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. Mayo Clin Proc 2009; 84: 65-71.
47. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. J Autoimmune Dis 2005; 2: 1.
48. Ordookhani A, Mirmiran P, Hedayati M, Hajipour R, Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism in Tehran and Damavand:An interim report on descriptive andetiologic findings, 1998-2001. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2002; 4: 160-53. [Farsi]
49. LaFranchi SH. Increasing incidence of congenital hypothyroidism: some answers, more questions. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2395-7.
50. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2422-9.
51. Ogier H, Munnich A, Lyonnet S, Vaulont S, Reach G, Kahn A. Dietary and hormonal regulation of L-type pyruvate kinase gene expression in rat small intestine. Eur J Biochem 1987; 166: 365-70.
52. Walters E, McLean P. Effect of thyroidectomy on pathways of glucose metabolism in lactating rat mammary gland. Biochem J 1967; 105: 615-23.
53. Patel M, Mishra V, Pawar V, Ranvir R, Sundar R, Dabhi R. Evaluation of acute physiological and molecular alterations in surgically developed hypothyroid Wistar rats. J Pharmacol Pharmacother 2013; 4: 110-5.
54. Panda JN, Turner CW. Thyroxine feed-back on the regulation of thyrotropin [TSH] secretion. J Physiol 1968; 195: 29-37.
55. Rao PM, Panda JN. Uterine enzyme changes in thyroidectomized rats at parturition. J Reprod Fertil 1981; 61: 109-13.
56. Dipippo VA, Powers CA. Tamoxifen and ICI 182,780 interactions with thyroid hormone in the ovariectomized-thyroidectomized rat. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281: 142-8.
57. Ge JF, Peng L, Hu CM, Wu TN. Impaired learning and memory performance in a subclinical hypothyroidism rat model induced by hemi-thyroid electrocauterisation. J Neuroendocrinol 2012; 24: 953-61.
58. Koibuchi N. Animal models to study thyroid hormone action in cerebellum. Cerebellum 2009; 8: 89-97.
59. Pitsiavas V, Smerdely P, Li M, Boyages SC. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess alone in both the BB/W rat and the Wistar rat. 1997; 137: 89-98.
60. Johnson KR, Marden CC, Ward-Bailey P, Gagnon LH, Bronson RT, Donahue LR. Congenital hypothyroidism, dwarfism, and hearing impairment caused by a missense mutation in the mouse dual oxidase 2 gene, Duox2. Mol Endocrinol 2007; 21: 1593-602.
61. Rabeler R, Mittag J, Geffers L, Ruther U, Leitges M, Parlow AF, et al. Generation of thyrotropin-releasing hormone receptor 1-deficient mice as an animal model of central hypothyroidism. Mol Endocrinol 2004; 18: 1450-60.
62. Taylor T, Gesundheit N, Gyves PW, Jacobowitz DM, Weintraub BD. Hypothalamic hypothyroidism caused by lesions in rat paraventricular nuclei alters the carbohydrate structure of secreted thyrotropin. Endocrinology 1988; 122: 283-90.
63. Kim PS, Ding M, Menon S, Jung CG, Cheng JM, Miyamoto T, et al. A missense mutation G2320R in the thyroglobulin gene causes non-goitrous congenital primary hypothyroidism in the WIC-rdw rat. Mol Endocrinol 2000; 14: 1944-53.
64. Goodman and Gillman's The Pharmacological Basic of Therapeutics 11th Ed. NewYork: McGraw Hill 2006. 1511 -40.
65. Schellack N. A review of drugs acting on the thyroid gland. S Afr Pharm J 2013; 80: 12-7.
66. Toplan S, Dariyerli N, Ozdemir S, Ozcelik D, Zengin EU, Akyolcu MC. Lithium-induced hypothyroidism: oxidative stress and osmotic fragility status in rats. Biol Trace Elem Res 2013; 152: 373-8.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

67. Elbe D, Savage R. How does this happen? Part I: mechanisms of adverse drug reactions associated with psychotropic medications. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry 2010; 19: 40-5.
68. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation 2007; 116: 1725-35.
69. Pitsiavas V, Smerdely P, Li M, Boyages SC. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess alone in both the BB/W rat and the Wistar rat. Eur J Endocrinol 1997; 137: 89-98.
70. Wiersinga WM. Towards an animal model of amiodarone-induced thyroid dysfunction. Eur J Endocrinol 1997; 137: 15-7.
71. Mark A, Suckow SHW, Craig L. Franklin - The Laboratory Rat 2005
72. Lakshmy R, Rao PS. Effect of thiocyanate induced hypothyroidism on 5'deiodinase activity and T3 receptors in developing rat brain. Indian J Exp Biol 1999; 37: 1065-9.
73. Humar M, Dohrmann H, Stein P, Andriopoulos N, Goebel U, Roesslein M, et al. Thionamides inhibit the transcription factor nuclear factor-kappaB by suppression of Rac1 and inhibitor of kappaB kinase alpha. J Pharmacol Exp Ther 2008; 324: 1037-44.
74. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005; 352: 905-17.
75. Marchant B, Alexander WD, Robertson JW, Lazarus JH. Concentration of 35S-propylthiouracil by the thyroid gland and its relationship to anion trapping mechanism. Metabolism 1971; 20: 989-99.
76. Taurog A, Dorris ML. A reexamination of the proposed inactivation of thyroid peroxidase in the rat thyroid by propylthiouracil. Endocrinology 1989; 124: 3038-42.
77. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, Passeri M, Giuliani N, Minelli R, et al. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2976-9.
78. Zantut-Wittmann DE, Tambascia MA, da Silva Trevisan MA, Pinto GA, Vassallo J. Antithyroid drugs inhibit in vivo HLA-DR expression in thyroid follicular cells in Graves' disease. Thyroid 2001; 11: 575-80.
79. Wang PW, Luo SF, Huang BY, Lin JD, Huang MJ. Depressed natural killer activity in Graves' disease and during antithyroid medication. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; 28: 205-14.
80. Bhanja S, Chainy GB. PTU-induced hypothyroidism modulates antioxidant defence status in the developing cerebellum. Int J Dev Neurosci 2010; 28: 251-62.
81. Meaney MJ, Diorio J, Francis D, Weaver S, Yau J, Chapman K, et al. Postnatal handling increases the expression of cAMP-inducible transcription factors in the rat hippocampus: the effects of thyroid hormones and serotonin. J Neurosci 2000; 20: 3926-35.
82. Liu CR, Li LY, Shi F, Zang XY, Liu YM, Sun Y, et al. Effects of hyper- and hypothyroid on expression of thyroid hormone receptor mRNA in rat myocardium. J Endocrinol 2007; 195: 429-38.
83. Acuna D, Aceves C, Anguiano B, Meza G. Vestibular site of action of hypothyroidism in the pigmented rat. Brain Res 1990; 536: 133-8.
84. Mourouzis I, Dimopoulos A, Saranteas T, Tsinarakis N, Livadarou E, Spanou D, et al. Ischemic preconditioning fails to confer additional protection against ischemia-reperfusion injury in the hypothyroid rat heart. Physiol Res 2009; 58: 29-38.
85. Redei EE, Solberg LC, Kluczynski JM, Pare WP. Paradoxical hormonal and behavioral responses to hypothyroid and hyperthyroid states in the Wistar-Kyoto rat. Neuropsychopharmacology 2001; 24: 632-9.
86. Pantos C, Malliopoulou V, Mourouzis I, Sfakianoudis K, Tzeis S, Doumba P, et al. Propylthiouracil-induced hypothyroidism is associated with increased tolerance of the isolated rat heart to ischaemia-reperfusion. J Endocrinol 2003; 178: 427-35.
87. Sulakhe SJ, Wilson TR. The impact of hypothyroidism and thyroxine replacement on the expression of hepatic alpha 1-, alpha 2- and beta-adrenergic receptors in rat liver plasma membranes. Gen Pharmacol 1988; 19: 489-94.
88. McAllister RM, Luther KL, Pfeifer PC. Thyroid status and response to endothelin-1 in rat arterial vessels. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 279: E252-8.
89. McAllister RM, Albarracin I, Price EM, Smith TK, Turk JR, Wyatt KD. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels. J Endocrinol 2005; 185: 111-9.
90. Moreno M, Lombardi A, Lombardi P, Goglia F, Lanni A. Effect of 3,5-diiodo-L-thyronine on thyroid stimulating hormone and growth hormone serum levels in hypothyroid rats. Life Sci 1998; 62: 2369-77.
91. Cameron DL, Crocker AD. The hypothyroid rat as a model of increased sensitivity to dopamine receptor agonists. Pharmacol Biochem Behav 1990; 37: 627-32.
92. Vacca RA, Moro L, Caraccio G, Guerrieri F, Marra E, Greco M. Thyroid hormone administration to hypothyroid rats restores the mitochondrial membrane permeability properties. Endocrinology 2003; 144: 3783-8.
93. Rodriguez-Pena A, Ibarrola N, Iniguez MA, Munoz A, Bernal J. Neonatal hypothyroidism affects the timely expression of myelin-associated glycoprotein in the rat brain. J Clin Invest 1993; 91: 812-8.
94. Castello A, Rodriguez-Manzaneque JC, Camps M, Perez-Castillo A, Testar X, Palacin M, et al. Perinatal hypothyroidism impairs the normal transition of GLUT4 and GLUT1 glucose transporters from fetal to neonatal levels in heart and brown adipose tissue. Evidence for tissue-specific regulation of GLUT4 expression by thyroid hormone. J Biol Chem 1994; 269: 5905-12.
95. Santalucia T, Palacin M, Zorzano A. T3 strongly regulates GLUT1 and GLUT3 mRNA in cerebral cortex of hypothyroid rat neonates. Mol Cell Endocrinol 2006; 251: 9-16.
96. Ahmed OM, Ahmed RG, El-Gareib AW, El-Bakry AM, Abd El-Tawab SM. Effects of experimentally induced maternal hypothyroidism and hyperthyroidism on the development of rat offspring: II-the developmental pattern of neurons in relation to oxidative stress and antioxidant defense system. Int J Dev Neurosci 2012; 30: 517-37.
97. Upadhyay G, Singh R, Kumar A, Kumar S, Kapoor A, Godbole MM. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. Hepatology 2004; 39: 1120-30.
98. Siqueira CC, Rossoni RR, Tiengo AN, Tufik S, Schenberg LC. Methimazole-induced hypothyroidism inhibits the panic-like behaviors produced by electrical stimulation of dorsal periaqueductal gray matter of rats. Psychoneuroendocrinology 2010; 35: 706-16.
99. IARC Monograph on the Carcinogenic Risks to Humans IARC Monographs, Volume 79. 1997.
100. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. Eur J Endocrinol 2011; 164: 871-6.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

Review Article

A Review of Models of Hypothyroidism in the Rat: Comparison of the Thyroid Function in Rats and Humans

Jeddi S, Ghasemi A, Zahedi asl S

Endocrine Physiology Research Center, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

Received: 23/09/2013 **Accepted**: 11/01/2014

Abstract

Introduction: Human subjects can not always used as models for studying disease by researchers because of the potential risks for human health, and in addition, control of interfering factors is not easy in these subjects. Animal biology, physiology, anatomy, biochemistry, pharmacology, and genetics are very similar to humans. Animals are suitable models for research, as their functional body system is similar to humans and is easily manipulated. Most of our current knowledge in medical sciences is obtained from animal studies, among which, rats and mice are mostly used for the their shorter lifespans, which creates the possibility of producing many generations and studying total lifespan. The thyroid plays pivotal role in the body and is vital for normal function of almost all tissues throughout life. Decreased secretion of thyroid hormones from the thyroid gland (hypothyroidism) is a prevalent disorder and as a result animal models of hypothyroidism are often very important for research purposes. Thyroidectomy, genetic manipulation, and using anti-thyroid drugs are the most important ways to induce hypothyroidism in animals. The aim of this study was to review and evaluate different models for induction of hypothyroidism in rat, and in addition to compare the characteristics of rat and human thyroid glands. Conclusions: Anti-thyroid drugs could be used as cheap, available, and simple methods for inducing hypothyroidism, although they may also affect the function of other organs.

Keywords: Animal models, Hypothyroidism, Rat, Propylthiouracil

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]