

مروری بر مدل‌های پرکاری تیروئیدی در موش و موش صحرائی

جلال زمان، سجاد جدی، دکتر صالح زاهدی اصل، دکتر اصغر قاسمی

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

چکیده

مقدمه: از آنجا که پژوهش‌گران قادر نیستند از انسان به عنوان مدل تحقیقاتی برای پژوهش روی بیماری‌های مختلف استفاده نمایند، به علت تشابه سیستم‌های عملکردی برخی از حیوانات مانند موش و موش صحرائی با انسان، این حیوانات مدل‌های خوبی برای بررسی‌های علمی می‌باشند. غده‌ی تیروئید نقش محوری در تکامل و رشد تمام بافت‌ها و اندام‌ها دارد که می‌تواند دستخوش تغییراتی مانند پرکاری گردد. ایجاد مدل‌های پرکاری تیروئیدی به علت اهمیت فوق‌العاده‌ی این بیماری در انسان بسیار مهم می‌باشد. هدف پژوهش حاضر، مرور انواع مدل‌های بیماری پرکاری تیروئیدی در موش و موش صحرائی بود. مواد و روش‌ها: برای انجام پژوهش حاضر مقاله‌های مرتبط موجود در نمایه PubMed از سال ۱۹۷۵ تا ۲۰۱۴ مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌ها: ایجاد مدل‌های پرکاری تیروئیدی به روش‌های مختلف مانند استفاده از داروهای تیروئیدی (T3 و T4) به صورت تزریقی، خوراکی و رژیم غذایی با دوزهای دارویی متفاوت، و نیز تغییرات ژنتیکی مختلف روی موش‌ها مانند استفاده از موش‌های تراریخته به وجود می‌آیند. نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی مدل‌های حیوانی پرکاری تیروئیدی می‌تواند در راستای درمان و شناخت بیشتر سازوکارهای مولکولی بیماری به کار روند. از میان روش‌های القای پرکاری تیروئیدی استفاده از روش‌های القای دارویی به علت با صرفه بودن، کم هزینه بودن و در دسترس بودن بیشتر از روش‌های القای ژنتیکی می‌باشند.

واژگان کلیدی: مدل حیوانی، پرکاری تیروئیدی، موش صحرائی، T3 و T4

دریافت مقاله: ۹۲/۱۰/۹ - دریافت اصلاحیه: ۹۲/۱۲/۱۲ - پذیرش مقاله: ۹۲/۱۲/۱۹

مقدمه

پژوهش روی حیوانات، امکان دستیابی به استانداردهای بالای کنونی را برای رشته‌ی جراحی و بیشتر رشته‌های پزشکی انسانی و دامپزشکی فراهم نموده است.^۱ یک مدل حیوانی ممکن است از یک پروتوزوای تک سلولی که پژوهش روی آن می‌تواند به درک بهتری از عملکرد سلولی منجر شود، تا یک شامپانزه، گونه‌ای که از نظر تبارشناسی نزدیک‌ترین موجود به انسان بوده و ممکن است تنها گونه غیرانسانی باشد که به برخی عوامل عفونی حساس است،

متغیر باشد.^۲ یکی از کاربردهای مهم حیوانات به ویژه موش -ها در پژوهش‌های پزشکی می‌باشد. سالانه میلیون‌ها مورد از حیوانات در بررسی‌های علمی مختلف به کار می‌روند. به کارگیری تشخیص و درمان بیماری‌های مختلف در انسان امری است که باید اول روی مدل‌های حیوانی آزمایش گردد،^۳ زیرا روش‌های جدید علمی خالی از خطر نیستند و در بیشتر موارد اگر مستقیم روی انسان آزمایش شوند، صدمات جبران ناپذیری را بر آزمودنی‌ها وارد می‌نمایند که حتی مرگ آن‌ها را به دنبال دارد و این مورد به دور از موازین اخلاق پزشکی می‌باشد. در نتیجه با اجرای

پرکاری تیروئید در موش صحرایی و موش به کار می‌روند. برای انجام این بررسی مقالات مرتبط در نمایه PubMed از سال ۱۹۷۵ تا سال ۲۰۱۴ مورد بررسی قرار گرفتند.

پرکاری تیروئیدی

ویژگی این بیماری غلظت کم یا فقدان هورمون محرک تیروئید (TSH)ⁱ و مقادیر بالای تری یدوتیرونین آزاد (FT3)ⁱⁱ و تیروکسین آزاد (FT4)ⁱⁱⁱ می‌باشد. پرکاری تیروئید ممکن است اثرات بافتی مضر داشته باشد که میزان فقدان TSH، اثرات منفی آن‌ها را تعیین می‌کند. علت ایجاد این بیماری ممکن است عوامل درونی یا بیرونی باشند. در پرکاری تیروئید، اندازه‌ی غده‌ی تیروئید بزرگتر از حد طبیعی خود می‌شود و با هیپرپلازی و افزایش چین‌خوردگی‌های لایه‌ی سلول‌های فولیکولی همراه است.^{۱۷}

بیماری‌های پرکاری تیروئیدی انسانی قابل القا در

موش‌ها

گریوز

یک بیماری خودایمنی منحصر به فرد در انسان با آسیب زایی ایمنی است. در ایجاد این بیماری آنتی‌بادی‌های تشکیل شده علیه‌ی گیرنده‌های تیروتروپین (TSHR)^{iv}، نقش دارند. برخلاف بسیاری از بیماری‌های خودایمنی، پادتن‌های تشکیل شده تنها شاخص بیماری نیستند، بلکه مسئول پرکاری تیروئید نیز می‌باشند که ویژگی بارز این بیماری می‌باشد.^{۱۸} تزریق پپتیدهای مصنوعی یا قطعاتی از گیرنده‌ی تیروتروپین (TSHR) سبب ایجاد بیماری گریوز در حیوان شده است. انتقال گیرنده‌ی تیروتروپین در سلول‌های T ایجاد شده به صورت آزمایشگاهی به موش‌های BALB/c یکسان از لحاظ ژنتیکی می‌تواند سبب ایجاد پدیده‌ی خود ایمنی و ایجاد آنتی‌بادی‌هایی گردد که عمل TSH را تقلید می‌نمایند، در نتیجه این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند سبب القا بیماری گریوز در مدل‌های حیوانی شوند.^{۱۹}

تیروتوکسیکوز

اصطلاح تیروتوکسیکوز به مجموعه‌ای از یافته‌های بالینی، فیزیولوژی و بیوشیمیایی گفته می‌شود که در اثر واکنش بافت‌ها نسبت به مقادیر بالای هورمون‌های فعال

پژوهش‌های پزشکی روی حیوانات و اثبات بی‌خطر بودن آزمایش‌ها در آن‌ها می‌توان از جنبه‌های غیراخلاقی استفاده از انسان به عنوان مدل تا حد زیادی کاست. در عین حال باید در نظر داشت که رعایت اصول اخلاق تحقیقات علمی روی حیوانات نیز الزامی می‌باشد.^۴ بسیاری از یافته‌های علمی حال حاضر در زمینه‌های مختلف علمی، از جمله علوم پزشکی، مرهون آزمایش‌های اولیه روی حیوانات مختلفی است که به صورت مدل به کار گرفته شده‌اند. انواع مختلفی از حیوانات برای مطالعه‌ی بیماری‌های انسانی مفید هستند و درصد زیادی از بررسی‌ها روی موش صحرایی و موش صورت می‌گیرند.^۲ حیواناتی که به صورت مدل برای پژوهش‌های مختلف به کار می‌روند (از جمله موش صحرایی و موش)، از نظر ژنتیکی و فیزیولوژی شباهت زیادی به انسان دارند و به علت آن که تکثیر نسل‌های آن‌ها خیلی سریع و زود هنگام است، و قابلیت دستکاری مانند دستکاری‌های ژنتیکی و مداخلات دیگر را به راحتی فراهم می‌آورند، بهترین مدل برای مطالعات علمی هستند.^۵ مدل‌های مختلف بیماری توسط بعضی از تغییرات فیزیکی، شیمیایی و ژنتیکی ایجاد می‌شوند که از جمله می‌توان به ایجاد مدل بیماری‌های اندوکراین، مدل بیماری‌های متابولیک مانند دیابت، مدل پیوند اعضا برای پیوند عضو، مدل بیماری‌های عفونی و سرطان‌ها مانند سرطان‌های خون اشاره نمود.^۶

ایجاد مدل‌های پرکاری تیروئیدی در حیوانات به عنوان ابزار مفیدی در راستای بیان مسیره‌های بیماری پرکاری تیروئیدی بوده و در شناسایی آثار سو این بیماری در بدن نقش عمده‌ای دارند. پرکاری تیروئیدی یکی از بیماری‌های غده تیروئید می‌باشد که شیوع آن در زنان ۰/۵ تا ۲٪ است که ۱۰ برابر مردان می‌باشد.^۷ در میان سیستم‌های فیزیولوژی مختلف در بدن، غده تیروئید در انسان دارای نقش مرکزی در رشد و نمو و تمایز سلول‌ها در دوره‌ی جنینی، نوزادی^۸ و بزرگسالی می‌باشد،^{۹،۱۰} و برای عملکرد طبیعی تمام بافت‌ها شامل استخوان، عروق^{۱۱} عضلات، قلب،^{۱۲} سیستم اندوکراین، سیستم عصبی^{۱۳} و تولید مثلی^{۱۴} مورد نیاز می‌باشد. با توجه به نقش‌های مهم هورمون تیروئید در بدن افزایش بیش از حد این هورمون در پرکاری تیروئیدی آثار سو مختلفی مانند افزایش برون‌ده قلب، افزایش ضربان قلب، کاهش مقاومت محیطی،^{۱۵،۱۶} اختلالات عملکردی عصبی، روانی، و عصبی - عضلانی^{۱۶} را به همراه دارد. هدف مطالعه‌ی حاضر مرور انواع مدل‌هایی است که برای ایجاد

i -Thyroid Stimulating Hormone

ii -Free Triiodothyronine

iii -Free Thyroxine

iv -Thyroid Stimulating Hormone Receptor

سلول‌های بافت، افزایش عروق و مناطق خونریزی متعدد می‌شود. DES به ویژه در ترکیب با فیتواستروژن‌ها، سبب توسعه‌ی اندازه‌های هسته‌ای بزرگ‌تر و ناهمگن‌تر در هیپوفیز می‌گردد.^{۲۷}

تیروئیدیت تحت حاد

به عنوان تیروئیدیت Quervain's نیز شناخته می‌شود، که دلیل ۲۰-۱۵٪ موارد پرکاری تیروئیدی می‌باشد. به طور معمول توسط عفونت‌های ویروسی و التهاب پیشرفت می‌نماید که منجر به رهاسازی مخرب هورمون‌های تیروئیدی تشکیل شده می‌گردد.^{۲۸} در موش‌های BALB/c آلوده به رئوویروس‌های تیپ ۱ نوترکیب، ویروس حاوی قطعه‌ی ژنوم S1 است که پلی‌پپتید سیگما ۱ را رمز می‌نماید (مانند هم‌گلوئینین)، بیان این آنتی‌ژن (قطعه‌ی ژن S1) در سلول‌های اپیتلیال تیروئید اتوانتی‌بادی‌هایی را علیه تیروگلوبولین القا می‌نماید که منجر به تیروئیدیت و خودایمی می‌گردد.^{۲۹}

بیماری‌های توضیح داده شده در بالا و خیلی از بیماری‌های مرتبط با پرکاری تیروئیدی که در انسان رخ می‌دهد نیاز به بررسی‌های بیشتری دارند تا مسیرهای فیزیولوژی، بیوشیمی و مولکولی آن‌ها مشخص شده و گام‌های عملی در راستای شناخت و درمان بیماری برداشته شود. به نظر می‌رسد با القا این بیماری‌ها در موش و سایر حیوانات با روش‌های مختلف^{۳۰-۳۳} که به بعضی از آن‌ها در زیر اشاره می‌گردد، می‌توان به سمت شناخت هر چه بهتر این بیماری گام برداشت.

روش‌های القا پرکاری تیروئیدی در مدل‌های حیوانی

القا پرکاری تیروئیدی در حیوانات به طور معمول به دو روش القای ژنتیکی و استفاده از دارو (T3 و T4) انجام می‌گیرد که می‌تواند بر اساس نوع مطالعه و هدف مطالعه طرح ریزی گردد.

القای پرکاری تیروئیدی با استفاده از دارو

در مدل‌های حیوانی از جمله موش،^{۳۴} موش صحرائی،^{۳۵} خرگوش^{۳۶} و گربه^{۳۷} و غیره القا پرکاری تیروئیدی توسط T3 و یا T4 انجام می‌گیرد.^{۳۲،۳۳} با استفاده از این داروها می‌توان مدل‌های حیوانی پرکاری تیروئیدی را بسته به نوع داروی مصرفی ایجاد نمود البته مدل‌های القا بسته به نوع دارو، دوز دارو و مدت زمان دریافت دارو توسط حیوان بسته به پژوهش فرق می‌نماید.

تیروئید بروز می‌کند. تیروتوکسیکوز یک بیماری خاص نیست، بلکه سندرومی است که به روش‌های گوناگون ایجاد می‌شود. مهم‌ترین علت بروز تیروتوکسیکوز، بیماری‌هایی است که منجر به افزایش دائمی تولید هورمون توسط غده‌ی تیروئید می‌گردد.^{۲۰} T3ⁱ با دوز ۱۰۰ میکروگرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن به مدت ۱۰ روز برای القا تیروتوکسیکوز در موش صحرائی استفاده شده است.^{۲۱} از T4ⁱⁱ نیز برای القا تیروتوکسیکوز در موش صحرائی با دوز ۱۰ میکروگرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن به مدت ۴ هفته به صورت تزریق داخل صفاقی استفاده گردیده است.^{۲۲}

آدنوم تیروتروفⁱⁱⁱ

این بیماری نادرترین نوع تومور هیپوفیز قدامی است^{۳۳} و یک حالت از سرطان تیروتروف‌ها می‌باشد. آدنوم‌های تیروتروف ممکن است به صورت تیروتوکسیکوز یا کم‌کاری غده‌ی تیروئید بروز نماید و در هر دو حالت، ویژگی‌های ظاهری مشابه دارند. حضور TSH در سیتوپلاسم سلول‌های آدنوم در بیشتر تومورها ثابت شده است.^{۳۴} تجویز خوراکی کافتین با غلظت بالا (۲ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر) به مدت ۱۲ ماه به موش‌های صحرائی ماده منجر به کاهش وزن بدن و افزایش وزن غده هیپوفیز در موش‌ها شد که با افزایش وزن هیپوفیز و رشد آدنوم یا هیپرپلازی هیپوفیز همراه بود.^{۳۵}

هم‌چنین، در موش‌های صحرائی ماده‌ی سویه فیشر^{۳۴۴iv} که استرادیول دیپروپیونات (ED)^v به صورت زیر جلدی با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر موش یک بار در هر ۲ هفته به مدت ۱۳ هفته تزریق شده بود، تومورهای مهاجم هیپوفیز القا گردید. یافته‌های این پژوهش نشان داد ED دارای پتانسیل ایجاد سرطان در هیپوفیز موش می‌باشد.^{۳۶}

القا تومور هیپوفیز با مواجه تحت مزمن موش‌های صحرائی فیشر ۳۴۴ با فیتواستروژن‌ها و یا در ترکیب با دی‌اتیل استیل بسترو (DES)^{vi} نیز انجام شده است. در این بررسی کپسول‌های محتوی ۵ میلی‌گرم از ۴ فیتواستروژن مختلف با هم یا در ترکیب با DES در موش‌ها کاشته شدند. یافته‌ها نشان داد DES به تنهایی یا در ترکیب با فیتواستروژن‌ها سبب تغییرات ساختاری شامل کاهش تراکم

i - Triiodothyronine

ii - Tetraiodothyronine

iii - Thyrotroph Adenoma

iv - Fisher 344

v - Estradiol Dipropionate

vi - Diethylstilbestrol

دوز دارو، حلال دارو، مدت زمان به کار بردن دارو و

روش استفاده دارو

T3 با دوزهای ۱۰ میکروگرم (به مدت ۱۰ روز^{۳۸،۳۹} و ۳ روز^{۴۰})، ۳۰ میکروگرم (به مدت ۳ ماه^{۴۱})، ۵۰ و ۲۵ میکروگرم^{۴۲} (به مدت ۲ هفته)، ۵۰ میکروگرم (به مدت ۵ روز^{۴۳} و ۱۰ روز^{۴۴})، ۱۰۰ میکروگرم (به مدت ۱۰ روز^{۴۵} و ۳ روز^{۴۶})، ۲۰۰ میکروگرم (به مدت ۴ روز^{۴۷})، ۳۰ میکروگرم (به مدت ۳-۴ ماه^{۴۸})، ۵ میکروگرم (به مدت ۱۵ روز^{۴۹})، ۲۰ میکروگرم (به مدت ۷ روز^{۵۰})، ۷ میکروگرم (به مدت ۱۴ روز^{۵۱}) به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن موش صحرایی برای ایجاد پرکاری تیروئیدی بزرگسالی مورد استفاده واقع شده‌اند. T3 می‌تواند در NaOH ۰/۵ میلی‌مولار (برای تزریق ۳۰ میکروگرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن)^{۵۲} و یا ۰/۱ میلی‌مولار (برای تزریق ۷ میکروگرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن)^{۵۳} حل شده و به صورت تزریق داخل صفاقی استفاده شود.^{۵۴-۵۷} T3 به صورت تزریق زیرجلدی^{۵۶-۵۷} نیز مورد استفاده واقع شده است.

T4 با دوز ۱۰۰ میکروگرم (به مدت ۱۴ و ۱۰ روز^{۵۴})، ۱۰ میکروگرم (به مدت ۴ هفته^{۵۶})، ۲۵ میکروگرم (به مدت ۱۴ روز^{۵۷-۵۹})، ۶۴ میکروگرم (به مدت ۷ روز^{۶۰})، ۴۰ میکروگرم (به مدت ۱۰ روز^{۶۱})، ۸ میکروگرم^{۶۲} و ۲۰ میکروگرم^{۶۳} (به مدت ۲۱ روز) به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن موش صحرایی برای ایجاد پرکاری تیروئیدی بزرگسالی مورد استفاده واقع شده‌اند. دوز ۱۲ میلی‌گرم^{۶۴-۶۶} و ۳۶ میلی‌گرم^{۶۷} T4 به صورت حل شده در یک لیتر آب آشامیدنی برای ایجاد پرکاری تیروئیدی بزرگسالی در موش صحرایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. دوز ۳۶ میلی‌گرم در لیتر به مدت ۸ هفته پرکاری تیروئیدی شدیدⁱ را ایجاد می‌کند. T4 با دوز ۲۵ میکروگرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به مدت ۱۴ روز سبب ایجاد پرکاری تیروئیدی متوسطⁱⁱ می‌شود.^{۵۸} T4 به صورت زیر جلدی،^{۵۸،۵۹،۶۱} تزریق داخل صفاقی^{۵۷-۵۹} عضلانی،^{۶۰} آب آشامیدنی^{۶۱-۶۷} و تجویز داخل گوارشی^{۶۸،۶۹} مورد استفاده واقع شده است.

القای پرکاری تیروئیدی با استفاده از رژیم غذایی

پرکاری تیروئید با پودر رژیم غذایی جوندگانⁱⁱⁱ که محتوی ۳ میلی‌گرم از تیروکسین (T4) و یک میلی‌گرم T3 در هر کیلوگرم می‌باشد در مدت ۴ هفته القا شده است.^{۷۰} این دوزها در پژوهش‌های دیگری که روی موش صحرایی انجام گردیده به خوبی تحمل شده است.^{۷۱،۷۲} همچنین، دوز ۱۰ میکروگرم T4 به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن به طور روزانه و به شکل پودر شده در غذای موش صحرایی در مدت ۱۴ روز سبب القای پرکاری تیروئیدی شده است.^{۷۳}

القای پرکاری تیروئیدی مادرزادی^{iv}

عملکرد مناسب غده‌ی تیروئید مادر نقش مهمی در رشد طبیعی جنین دارد.^{۷۴} پرکاری تیروئید که در ۲-۳٪ از حاملگی‌ها رخ می‌دهد اثرات زیان باری بر جنین دارد.^{۷۵،۷۶} پژوهش‌های بیشتری در رابطه با اثرات وضعیت کم کاری تیروئیدی بر جنین انجام شده است.^{۷۷،۷۸} پرکاری تیروئیدی نیز دارای اثرات سو مختلفی بر جنین می‌باشد. بنابراین از حیواناتی مانند موش و موش صحرایی به عنوان مدل استفاده می‌نمایند تا ارتباط ناهنجاری‌های فرزند یا جنین را در ارتباط با وضعیت‌های مختلف هورمون‌های تیروئیدی بررسی کنند. در القا مدل پرکاری تیروئیدی مادرزادی، پرکاری تیروئید در مادر از روز اول بارداری تا روز ۲۱ شیردهی انجام شده است. به این صورت که در موش‌های صحرایی در طول حاملگی و شیردهی، پرکاری تیروئیدی با دریافت T4 برون زاد با دوز ۵ میکروگرم تا ۲۰ میکروگرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن موش صحرایی به صورت تجویز داخل شکمی در کنار اضافه کردن T4 با غلظت ۰/۰۰۲٪ به آب آشامیدنی آن‌ها القا شده است.^{۷۹،۸۰} همچنین، پرکاری تیروئیدی مادرزادی در موش صحرایی به وسیله‌ی اضافه نمودن تیروکسین با غلظت ۱۲ میلی‌گرم در لیتر به آب آشامیدنی از روز ۹ بارداری تا روز ۱۸ و ۲۰ بارداری القا شده است.^{۸۱}

پرکاری تیروئید گذرا نیز به وسیله‌ی تجویز خوراکی لووتیروکسین (L-T4)^v به مقدار ۵ میکروگرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن موش صحرایی از روز ۷ تا ۱۲ بارداری برای بررسی آترزی ابتدای لوله گوارش در جنین مورد استفاده قرار گرفته است.^{۸۲} علاوه بر T4 از T3 نیز برای ایجاد

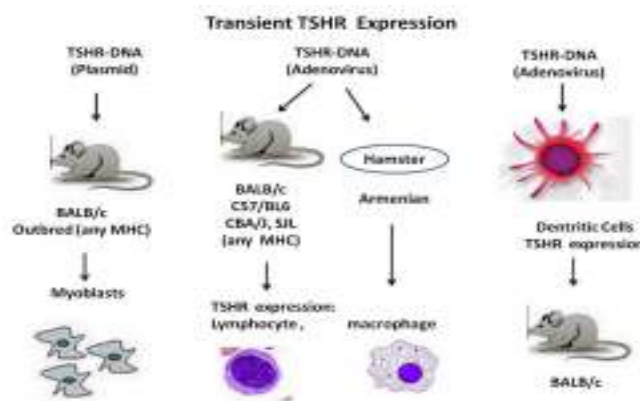
iii - Harlan Teklad

iv -Maternal Hyperthyroidism

v-Levothyroxine

i -Sever Hyperthyroidism

ii-Moderate Hyperthyroidism



شکل ۱) بیماری گریوز القا شده به وسیله بیان گذرای TSHR-DNA. TSHR در وکتور پلاسمیدی در موش outbred BALB/c؛ در یک وکتور آدنوویروس در موش BALB/c یا به وسیله تزریق سلول‌های دندریتیک آلوده شده با آدنوویروس-TSHR در موش BALB/c

تزریق داخل عضله‌ای DNA پلاسمید کدکننده گیرنده تیروتروپین انسانی علائم بیماری گریوز را در موش‌های outbred نشان می‌دهد، اما در مطالعه‌ای مشخص گردید تزریق داخل جلدی DNA^{iv} TSHR می‌تواند پرکاری تیروئیدی را در موش‌ها القا نماید، اما در موش‌هایی که یک تزریق همزمان از پلاسمیدهای تولید کننده TSHR و IL-2 یا IL-4^v داشتند، تولید TSAb و شواهدی از پرکاری تیروئیدی وجود نداشت. به عبارت دیگر، تزریق همزمان پلاسمیدهای DNA رمز کننده TSHR و IL-2 به طور معنی‌دار توسعه بیماری گریوز را افزایش نمی‌دهد. از آنجا که درصد کمی از حیوانات تیروتوکسیک شدند، یافته‌های این بررسی نشان داد آرایه‌ی همزمان DNA TSHR انسانی می‌تواند تحمل را شکسته و بیماری گریوز را در موش‌های inbred نشان دهد.^{۸۹} همچنین، نشان داده شد تجویز خوراکی لیپوپلی‌ساکاراید (LPS)^{vi} به موش‌های TSAb-Tg^{vii} سبب ایجاد وضعیت پرکاری تیروئیدی در موش‌های تراریخته تولید کننده آنتی‌بادی‌های محرک تیروئید می‌شود، به این صورت که هفت روز بعد از تجویز خوراکی ۱۰ میکروگرم LPS به موش‌های تراریخته سطح FT4 نسبت به موش‌های غیرتراریخته افزایش یافته و به دنبال آن TSH نیز کاهش یافته، که این داده‌ها نشان می‌دهد تجویز LPS سلول‌های B1

پرکاری تیروئیدی در موش‌های صحرایی باردار به صورت تزریق زیرجلدی با دوز ۱۰۰ میکروگرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن موش صحرایی در روزهای ۱۷ تا ۱۹ بارداری استفاده شده است.^{۸۳} در موش‌های صحرایی که به صورت جزیی تیروئیدکتومی شده‌اند، القا پرکاری تیروئیدی بعد از ۲ هفته بهبودی، با دوز ۱/۵ میکروگرم از T4 به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن قبل از جفت‌گیری تا روز ۲۱ بارداری به صورت تزریق زیرجلدی صورت گرفته است.^{۸۴}

القای ژنتیکی پرکاری تیروئیدی

با استفاده از موش‌های تراریختهⁱ TSAbⁱⁱ مشتق شده از بیمار در سلول‌های B بیان می‌شود. بیان TSAb انسانی در موش منجر به تظاهرات مختلف پرکاری تیروئید از جمله افزایش سطح تیروتوکسین همراه با کاهش سطح TSH، افزایش جذب تیروئیدی تکنیوم پرتکتات، هایپرترمی و هایپرپلازی تیروئید می‌شود.^{۳۰} پنجاه سال پس از کشف بیماری‌های خودایمنی تیروئید، در حال حاضر مدل‌های حیوانی مختلفی از بیماری گریوز در دسترس است که همگی از تیپ‌های القایی هستند. بیماری به وسیله تزریق سلول‌های زنده (سلول‌های حرفه‌ای و یا غیر حرفه‌ای عرضه کننده آنتی ژن) بیان کننده گیرنده تیروتروپین نو ترکیب و یا به وسیله تلقیح DNA با cDNA TSHR در پلاسمید یا آدنوویروس‌ها ایجاد می‌شوند،^{۸۵} که در موش outbred و در موش BALB/c نیز انجام شده است.^{۸۶} به تازگی با استفاده از ایمن سازی دو تلاش برای القا پرکاری تیروئیدی در موش‌ها با استفاده از TSHR انسانی ایجاد شدند: یکی به وسیله تزریق سلول‌های ترانسفکت شده دارای TSHR به طور همزمان بیان کننده MHCIIⁱⁱⁱ و دیگری ایمن‌سازی ژنتیکی به وسیله cDNA TSHR^{۸۸}، اگرچه این موش‌های ایمن شده بعضی فنوتیپ‌های مرتبط با پرکاری تیروئید را نشان دادند ولی پاسخ‌ها موقتی بودند (شکل ۱).

iv -Intradermal
v -Interleukine-2
vi -Lipopolysaccharide
vii -Thyroid Stimulating Antibodies Transgenic

i -Transgenic
ii- Thyroid-Stimulating Antibodies
iii -Major Histocompatibility Complex II

این آنزیم به عنوان شاخص متابولیک در سنجش ظرفیت اکسیداتیو و تنفسی استفاده می‌شود. برای تایید پرکاری تیروئیدی در سطح سلولی اندازه‌گیری آنزیم سیتراز (آنزیم چرخه کربس) صورت می‌گیرد که در این گروه افزایش فعالیت این آنزیم دیده می‌شود.^{۲۲،۴۸} (۶) اندازه‌گیری نسبت وزن قلب به وزن بدن: در گروه پرکاری تیروئیدی به علت هایپرتروفی قلب افزایش معنی‌دار وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن وجود دارد.^{۹۲} (۷) میزان مصرف آب و غذا: در پرکاری تیروئیدی مقدار مصرف آب و غذای موش صحرایی به علت افزایش سوخت و ساز نسبت به گروه کنترل روند افزایشی را نشان می‌دهد.^{۹۴}

برای ایجاد مدل‌های پرکاری تیروئیدی استفاده از مدل‌های دارویی و ژنتیکی دارای مزایا و معایبی می‌باشند به عنوان نمونه استفاده از القای دارویی (T3, T4) به علت ارزان بودن، مقرون به صرفه بودن، در دسترس بودن و راحتی بیشتر است، یکی از معایب این است که داروهای یاد شده نمی‌توانند در راستای القا یک بیماری خاص مرتبط به پرکاری تیروئیدی به کار روند، ولی در مقابل با القا ژنتیکی که در راستای آن طراحی خاصی در راستای دستکاری ژنتیکی صورت می‌گیرد با وجود دشواری طراحی و هزینه بر بودن آن می‌تواند در راستای القا بیماری‌های مختلف مرتبط با پرکاری تیروئیدی مانند گریوز و غیره به کار روند. به این ترتیب هر کدام می‌توانند به منظور اهداف خاصی به کار گرفته شوند. یافته‌های بررسی حاضر به پژوهش‌گر کمک می‌نماید برای شناخت بهتر مسیرهای مولکولی و درمان پرکاری تیروئید، مدل‌های پرکاری تیروئیدی را به صورت روش‌های یاد شده در حیوان ایجاد نمایند.

و B تولیدکننده‌ی TSAb در موش‌های تراریخته را فعال می‌نماید.^{۲۰} موارد یاد شده گویای آن است که پژوهش‌ها پیرامون القا ژنتیکی بیماری‌های منجر به پرکاری تیروئیدی روز به روز در حال افزایش است.

روش‌های تاییدی ایجاد پرکاری تیروئیدی در موش

صحرایی

برای بررسی این که آیا در مدل‌های حیوانی ایجاد شده با روش‌های یاد شده پرکاری تیروئیدی القا گردیده، روش‌های مختلفی وجود دارد که شامل موارد زیر می‌باشند: (۱) اندازه‌گیری TSH: در پرکاری تیروئیدی به علت افزایش هورمون‌های تیروئیدی اثرات فیدبک منفی روی TSH اعمال شده و کاهش معنی‌داری در مقدار TSH سرمی در گروه‌های پرکار تیروئید دیده می‌شود.^{۹۰} (۲) اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی: در این روش هورمون‌های تیروئیدی اندازه‌گیری می‌شوند که در پرکاری تیروئیدی افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد.^{۴۱،۶۸} (۳) بررسی الگوها و تغییرات رفتاری در حیوان: مشابه با انسان، موش‌های پرکاری تیروئید وضعیت ازدیاد سوخت و ساز مشخص با کاهش وزن بدن، برخلاف پرخوری مشخص، و همچنین پردردی، افزایش رفتار اکتشافی و حرکت، عصبانیت، تاکی‌کاردی، بیش‌فعالی فیزیکی و اضطراب را نشان می‌دهد.^{۹۱} (۴) وزن بدن: وزن بدن در گروه پرکاری تیروئید به ویژه در حالت‌های شدید ممکن است کاهش یابد.^{۹۲} (۵) ظرفیت اکسیداتیو در عضله‌ی اسکلتی (اندازه‌گیری فعالیت سیتراز سنتتاز در عضله سولئوس): سیتراز سنتتاز یکی از آنزیم‌های تنظیمی کلیدی در مسیر متابولیک تولید انرژی می‌باشد که ادغام اگزالواستات و استیل کوانزیم A را برای تشکیل سیتراز در چرخه‌ی تری‌کربوکسیلیک اسید کاتالیز می‌نماید.

References

- American Association of Pathologists. A workshop on needs for new animal models of human disease. *Am J Pathol* 1980; 101: S1-266.
- ILAR Symposium. The Future of Animals, Cells, Models, and Systems in Research, Development, Education, and Testing. Washington, De: National Academy of Sciences, 1977.
- American Medical Association. Use of Animals in Biomedical Research: The Challenge and Response. Chicago: American Medical Association, 1989.
- Azizi F, Clinical Research Methods. 2nd ed. Kosar saheb press; 2008.
- Kari G, Rodeck U, Dicker AP. Zebrafish: an emerging model system for human disease and drug discovery. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 70-80.17495877
- Lieschke GJ, Currie PD. Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 353-67.
- Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011; 99: 39-51.
- 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.
- Di Liegro I. Thyroid hormones and the central nervous system of mammals (Review). *Mol Med Rep* 2008; 1: 279-95.

10. Barra GB, Velasco LF, Pessanha RP, Compos M, Moura FN, Dias SM, et al. [Molecular mechanism of thyroid hormone action]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48: 25-39.
11. Lin JD, Chao TC. Vascular endothelial growth factor in thyroid cancers. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 648-61.
12. 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: 45-7.
13. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 1101-14.
14. Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis. *Cell Tissue Res* 2005; 322: 133-40.
15. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchionda N, et al. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res* 1999; 31: 620-4.
16. Swanson JW, Kelly JJ, McConahey WM. Neurologic aspects of thyroid dysfunction. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 504-12.
17. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459-68.
18. Matthews DC, Syed AA. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 213-6.
19. Ludgate M. Animal models of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 1-8.
20. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 663-86.
21. 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.
22. Kim BH, Cho KI, Kim SM, Choi BG, Kang JH, Jeon YK, et al. Irbesartan prevents myocardial remodeling in experimental thyrotoxic cardiomyopathy. *Endocr J* 2012; 59: 919-29.
23. Thapar K, Kovacs K, Laws ER, Muller PJ. Pituitary adenomas: current concepts in classification, histopathology, and molecular biology. *Endocrinologist* 1993; 3: 39-57.
24. Sanno N, Teramoto A, Matsuno A, Osamura RY. Expression of human Pit-1 product in the human pituitary and pituitary adenomas. Immunohistochemical studies using an antibody against synthetic human Pit-1 product. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 73-7.
25. Yamagami T, Handa H, Takeuchi J, Munemitsu H, Aoki M, Kato Y. Rat pituitary adenoma and hyperplasia induced by caffeine administration. *Surg Neurol* 1983; 20: 323-31.
26. Satoh H, Kajimura T, Chen CJ, Yamada K, Furuhashi K, Nomura M. Invasive pituitary tumors in female F344 rats induced by estradiol dipropionate. *Toxicol Pathol* 1997; 25: 462-9.
27. Jeng YJ, Kochukov M, Nauduri D, Kaphalia BS, Watson CS. Subchronic exposure to phytoestrogens alone and in combination with diethylstilbestrol – pituitary tumor induction in Fischer 344 rats. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 40.
28. Volpe R. Subacute (de Quervain's) thyroiditis. *Clin Endocrinol Metab* 1979; 8: 81-95.
29. Onodera T, Awaya A. Anti-thyroglobulin antibodies induced with recombinant reovirus infection in BALB/c mice. *Immunology* 1990; 71: 581-5.
30. Kim-Saijo M, Akamizu T, Ikuta K, Iida Y, Ohmori K, Matsubara K, et al. Generation of a transgenic animal model of hyperthyroid Graves' disease. *Eur J Immunol* 2003; 33: 2531-8.
31. Nagayama Y. Animal models of Graves' hyperthyroidism. *Endocr J* 2005; 52: 385-94.
32. McAllister RM, Luther KL, Pfeifer PC. Thyroid status and response to endothelin-1 in rat arterial vessels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: 252-8.
33. Dadan J, Zbucki RL, Sawicki B, Winnicka MM, Puchalski Z. Activity of thyroid parafollicular (C) cells in rats with hyperthyroidism-immunohistochemical investigations. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004 Suppl 1; 49: 135-7.
34. Cai Y, Meng XF, Cao YX, Lu H, Zhu SF, Zhou LZ. Montmorillonite ameliorates hyperthyroidism of rats and mice attributed to its adsorptive effect. *Eur J Pharmacol* 2006; 551: 156-61.
35. Khorshidi-Behzadi M, Alimoradi H, Haghjoo-Javanmard S, Reza Sharifi M, Rahimi N, Dehpour AR. The effect of chronic hyperthyroidism and restored euthyroid state by methimazole therapy in rat small mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol* 2013; 701: 20-6.
36. Utkan T, Yusuf S, Zafer UN, Kemal YM. The influence of experimental hyperthyroidism on responsiveness in rabbit aortic smooth muscle. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997; 15: 7-11.
37. Peterson ME. Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21: 2-9.
38. Venditti P, De Rosa R, Cigliano L, Agnisola C, Di Meo S. Role of nitric oxide in the functional response to ischemia-reperfusion of heart mitochondria from hyperthyroid rats. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2244-52.
39. Faraone-Mennella MR, Ferone A, Marino L, Cardone A, Comitato R, Venditti P, et al. Poly(ADP-ribosyl)ation of proteins and germ cell development in hyperthyroid rat testes. *Mol Cell Biochem* 2009; 323: 119-29.
40. Videla LA, Smok G, Troncoso P, Simon KA, Junqueira VB, Fernandez V. Influence of hyperthyroidism on lindane-induced hepatotoxicity in the rat. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1557-65.
41. 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.
42. Luvizotto Rde A1, do Nascimento AF, de Sábio MT, Olímpio RM, Conde SJ, Lima-Leopoldo AP, et al. Experimental hyperthyroidism decreases gene expression and serum levels of adipokines in obesity. *ScientificWorldJournal* 2012; 780890.
43. Yehuda-Shnaidman E, Kalderon B, Azazmeh N, Bar-Tana J. Gating of the mitochondrial permeability transition pore by thyroid hormone. *FASEB J* 2010; 24: 93-104.
44. Miklosz A, Chabowski A, Zendzian-Piotrowska M, Gorski J. Effects of hyperthyroidism on lipid content and composition in oxidative and glycolytic muscles in rats. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 403-10.
45. Chabowski A, Zendzian-Piotrowska M, Miklosz A, Lukaszuk B, Kurek K, Gorski J. Fiber specific changes in sphingolipid metabolism in skeletal muscles of hyperthyroid rats. *Lipids* 2013; 48: 697-704.
46. Holness MJ, Greenwood GK, Smith ND, Sugden MC. PPARalpha activation and increased dietary lipid oppose thyroid hormone signaling and rescue impaired glucose-stimulated insulin secretion in hyperthyroidism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295:E1380-9.

47. Bobadilla I, Franco M, Cruz D, Zamora J, Robles SG, Chavez E. Hypothyroidism provides resistance to reperfusion injury following myocardium ischemia. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 499-506.
48. 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.
49. Mariuba MV, Goulart-Silva F, Bordin S, Nunes MT. Effect of triiodothyronine on the maxilla and masseter muscles of the rat stomatognathic system. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44: 694-9.
50. Atherton HJ1, Dodd MS, Heather LC, Schroeder MA, Griffin JL, Radda GK, et al. Role of pyruvate dehydrogenase inhibition in the development of hypertrophy in the hyperthyroid rat heart: a combined magnetic resonance imaging and hyperpolarized magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2011; 123: 2552-61.
51. Carrillo-Sepulveda MA, Ceravolo GS, Furstenau CR, Bruno-Fortes Z, Carvalho MH, et al. Emerging role of angiotensin type 2 receptor (AT2R)/Akt/NO pathway in vascular smooth muscle cell in the hyperthyroidism. *PLoS One* 2013; 8:e61982.
52. McAllister RM, Grossenburg VD, Delp MD, Laughlin MH. Effects of hyperthyroidism on vascular contractile and relaxation responses. *Am J Physiol* 1998; 274: E946-53.
53. Tavares FM, da Silva IB, Gomes DA, Barreto-Chaves ML. Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) is associated with increased tolerance of the hyperthyroid heart to ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 393-402.
54. Pimenta WP, Silva Veiga JA. Increased glucose synthesis in renal tubule fragments from hyperthyroid rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77: 143-6.
55. Song LJ, Wang GL, Liu J, Qiu QY, Ou JH, Guan YY. Cellular mechanisms of reduced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ content in L-thyroxine induced rat ventricular hypertrophy. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 430-6.
56. Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y, Hayashi M, Saruta T. Mechanism of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats. *J Endocrinol* 1998; 159: 9-14.
57. Bruno AN, Fontella FU, Bonan CD, Barreto-Chaves ML, Dalmaz C, Sarkis JJ. Activation of adenosine A(1) receptors alters behavioral and biochemical parameters in hyperthyroid rats. *Behav Brain Res* 2006; 167: 287-94.
58. Pantos CI, Malliopolou VA, Mourouzis IS, Karamanoli EP, Tzeis SM, Carageorgiou HC, et al. Long-term thyroxine administration increases heat stress protein-70 mRNA expression and attenuates p38 MAP kinase activity in response to ischaemia. *J Endocrinol* 2001; 170: 207-15.
59. Halapas A, Lembessis P, Mourouzis I, Pantos C, Cokkinos DV, Sourla A, et al. Experimental hyperthyroidism increases expression of parathyroid hormone-related peptide and type-1 parathyroid hormone receptor in rat ventricular myocardium of the Langendorff ischaemia-reperfusion model. *Exp Physiol* 2008; 93: 237-46.
60. Josephson RA, Spurgeon HA, Lakatta EG. The hyperthyroid heart. An analysis of systolic and diastolic properties in single rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1990; 66: 773-81.
61. Tang XY, Liu Q, Dai DZ, Dai Y. CPU0213, a novel endothelin receptor antagonist, suppresses the upregulation of matrix metalloproteinases and connexin 43 in hyperthyroid myocardium. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 524-31.
62. Dadan J, Zbucki RL, Sawicki B, Winnicka MM. Estimation of gastric ghrelin-positive cells activity in hyperthyroid rats. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 511-7.
63. Makay B, Makay O, Yenisey C, Icoz G, Ozgen G, Unsal E, et al. The interaction of oxidative stress response with cytokines in the thyrotoxic rat: is there a link? *Mediators Inflamm* 2009; 391682.
64. Zahedi S, Habibi G, Ghasemi A, Pashaei Rad S, Shiva N. Hematological parameters and osmotic fragility of red blood cells in experimentally induced hyperthyroidism in rats. *Int J Endocrinol Metab* 2010; 8: 74-8.
65. Jena S, Dandapat J, Chaing GB. Curcumin differentially regulates the expression of superoxide dismutase in cerebral cortex and cerebellum of L-thyroxine (T4)-induced hyperthyroid rat brain. *Neurol Sci* 2013; 34: 505-10.
66. Araujo AS, Schenkel P, Enzweiler AT, Fernandes TR, Partata WA, Llesuy S, et al. The role of redox signaling in cardiac hypertrophy induced by experimental hyperthyroidism. *J Mol Endocrinol* 2008; 41: 423-30.
67. Moulakakis KG, Poulakou MV, Paraskevas KI, et al. Hyperthyroidism is associated with increased aortic oxidative DNA damage in a rat model. *In Vivo* 2007; 21: 1021-6.
68. 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.
69. Deng J, Zhao R, Zhang Z, Wang J. Changes in vasoreactivity of rat large- and medium-sized arteries induced by hyperthyroidism. *Exp Toxicol Pathol* 2010; 62: 317-22.
70. Bravnold DJ, Allred DR, Beckstead DJ, Kim HJ, Fillmore N, Condon BM, et al. Thyroid hormone effects on LKB1, MO25, phospho-AMPK, phospho-CREB, and PGC-1alpha in rat muscle. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1218-27.
71. Winder WW, Baldwin KM, Terjung RL, Holloszy JO. Effects of thyroid hormone administration on skeletal muscle mitochondria. *Am J Physiol* 1975; 228: 1341-5.
72. Winder WW. Time course of the T3- and T4-induced increase in rat soleus muscle mitochondria. *Am J Physiol* 1979; 236: C132-8.
73. Lutsyk A, Sogomonian E. Structural, functional, and lectin histochemical characteristics of rat ovaries and endometrium in experimental hyper- and hypothyroidism. *Folia Histochem Cytobiol* 2012; 50: 331-9.
74. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 164-70.
75. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 871-6.
76. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 45-64.
77. 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.
78. 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* 2012; 36: 44-9.
79. Ahmed OM, Abd El-Tawab SM, Ahmed RG. Effects of experimentally induced maternal hypothyroidism and

- hyperthyroidism on the development of rat offspring: I. The development of the thyroid hormones-neurotransmitters and adenosinergic system interactions. *Int J Dev Neurosci* 2010; 28: 437-54.
80. 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.
 81. Lino CA, Shibata CE, Barreto-Chaves ML. Maternal hyperthyroidism alters the pattern of expression of cardiac renin-angiotensin system components in rat offspring. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014; 15: 52-60.
 82. Fragoso AC, Martinez L, Estevao-Costa J, Tovar JA. Maternal hyperthyroidism increases the prevalence of foregut atresias in fetal rats exposed to adriamycin. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 151-7.
 83. Holness MJ, Greenwood GK, Smith ND, Sugden MC. Hyperthyroidism impairs pancreatic beta cell adaptations to late pregnancy and maternal liporegulation in the rat. *Diabetologia* 2005; 48: 2305-12.
 84. Evans IM, Pickard MR, Sinha AK, Leonard AJ, Sampson DC, Ekins RP. Influence of maternal hyperthyroidism in the rat on the expression of neuronal and astrocytic cytoskeletal proteins in fetal brain. *J Endocrinol* 2002; 175: 597-604.
 85. Nagayama Y. Graves' animal models of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 2007; 17: 981-8.
 86. McLachlan SM, Nagayama Y, Rapoport B. Insight into Graves' hyperthyroidism from animal models. *Endocr Rev* 2005; 26: 800-32.
 87. Shimojo N, Kohno Y, Yamaguchi K, Kikuoka S, Hoshioka A, Niimi H, et al. Induction of Graves-like disease in mice by immunization with fibroblasts transfected with the thyrotropin receptor and a class II molecule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 11074-9.
 88. Costagliola S, Many MC, Deneff JF, Pohlenz J, Refetoff S, Vassart G. Genetic immunization of outbred mice with thyrotropin receptor cDNA provides a model of Graves' disease. *J Clin Invest* 2000; 105: 803-11.
 89. Barrett K, Liakata E, Rao PV, Watson PF, Weetman AP, Lymberi P, et al. Induction of hyperthyroidism in mice by intradermal immunization with DNA encoding the thyrotropin receptor. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 413-22.
 90. Idris MA, Idris OF, Sabahelkhier MK. The Effects of Induced Hyperthyroidism on Plasma FSH and LH Concentrations in Female of Wistar Rats. *Research Journal of Recent Sciences* 2006; 1: 55-7.
 91. Gonzalez CR, Martinez de Morentin PB, Martinez-Sanchez N, Gómez-Díaz C, Lage R, Varela L, et al. Hyperthyroidism differentially regulates neuropeptide S system in the rat brain. *Brain Res* 2012; 1450: 40-8.
 92. Chakrabarti S, Guria S, Samanta I, Das M. Thyroid dysfunction modulates gluco regulatory mechanism in rat. *Indian J Exp Biol* 2007; 45: 549-53.
 93. Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, Nadu AP, Almeida J, Vieira RL, Santos RA, et al. Blockage of angiotensin II type 2 receptor prevents thyroxine-mediated cardiac hypertrophy by blocking Akt activation. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 325-35.
 94. Baker DG, Yaffe AH. The influence of thyroid stimulation on the incidence of 3-methylcholanthrene-induced tumors. *Cancer Res* 1975; 35: 528-30.

Review Article

A Review of Hyperthyroidism Models in Mouse and Rat

Zaman J, Jeddi S, Zahediasl S, Ghasemi A

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: 30/12/2013 Accepted: 10/03/2014

Abstract

Introduction: Humans can rarely be used as experimental models in medical researches, because of ethical issues. Therefore, some animal models, which have physiological systems similar to humans, are commonly used. In this regard, rats and mice are the most favorable species in research models. The thyroid gland has a key role in human growth and development and is essential for normal functioning of the body systems and tissues. The aim of this study was to review rat and mouse models of hyperthyroidism. **Materials and Methods:** Related articles published between 1975-2014 on hyperthyroidism in rat and mice were searched in Pub Med. **Results:** Hyperthyroidism can be induced in animals using different doses of thyroid hormones (T3 and T4) by oral administration, injection, or with the diet. In addition, transgenic mice could act as a model of hyperthyroidism for the design of specific model of hyperthyroidism, such as Graves' disease. **Conclusions:** Animal models of hyperthyroidism could be used for studying the disease, treatment and identification of the molecular mechanisms involved. Pharmacologic agents are mostly used for creating animals models of hyperthyroidism because of their easy availability and low cost, compared to genetic techniques that are costly and expensive.

Keywords: Animal models, Hyperthyroidism, Rat, T3 and T4