مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی شانزدهم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۳۵ ـ ۱۲۷ (خرداد ـ تیر ۱۳۹۳)

مقاله‌ی مروری

مروری بر مدل‌های پرکاری تیروئیدی در موش و موش صحرایی

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 نویسنده‌ی 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 صحرایی 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 صحرایی 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 می‌توانند 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 صحرایی، T3 و T4

دریافت مقاله: ۹۲/۱۰/۹ـ دریافت اصلاحیه: ۹۲/۱۲/۱۲ ـ 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 پروتوزوآی 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 موش‌ها 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

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.[۳] 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 می توان به ایجاد مدل بیماری‌های اندوکرین، 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 مسیرهای 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 اندوکرین، 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 ـ عضلانی[۱۶] را به همراه دارد. هدف مطالعه‌ی حاضر مرور انواع مدل‌هایی است که برای ایجاد 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 آنتی بادی‌های 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

i -Thyroid Stimulating Hormone
ii -Free Triiodothyronine
iii -Free Thyroxine
iv -Thyroid Stimulating Hormone Receptor

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

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 دایمی تولید هورمون توسط غده‌ی تیروئید می‌گردد.[۲۰] $T3^{i}$ با دوز ۱۰۰ میکروگرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن به مدت ۱۰ روز برای القا تیروتوکسیکوز در موش صحرایی استفاده شده است.[۲۱] از $T4^{ii}$ نیز برای القا تیروتوکسیکوز در موش صحرایی با دوز ۱۰ میکروگرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن به مدت ۴ هفته به صورت تزریق داخل صفاقی استفاده گردیده است.[۲۲]

آدنوم تیروتروف[iii]

این بیماری نادرترین نوع تومور هیپوفیز قدامی است[۲۳] 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.[۲۴] تجویز خوراکی کافئین با غلظت بالا (۲ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر) به مدت ۱۲ ماه به موش‌های صحرایی 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.[۲۵]

هم‌چنین، در موش‌های صحرایی ماده‌ی سویه فیشر۳۴۴[iv]، 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.[۲۶]

القا تومور هیپوفیز با مواجه تحت مزمن موش‌های صحرایی فیشر ۳۴۴ با فیتواستروژن‌ها و یا در ترکیب با دی‌اتیل استیل بسترول (DES)[vi] نیز انجام شده است. در این بررسی کپسول‌های محتوی ۵ میلی گرم 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 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 می باشد. 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 هماگلوتینین)، بیان این آنتی‌ژن (قطعه‌ی ژن S1) در سلول‌های اپیتلیال تیروئید اتوآنتی‌بادی‌هایی را علیه تیروگلوبولین القا می‌نماید که منجر به تیروئیدیت و خودایمنی می‌گردد.[۲۹]

بیماری‌های توضیح داده شده در بالا و خیلی از بیماری-های مرتبط با پرکاری تیروئیدی که در انسان رخ می دهد 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 می-رسد با القا این بیماری‌ها در موش و سایر حیوانات با روش-های 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 می-گیرد 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 صحرایی،[۳۵] خرگوش[۳۶] و گربه[۳۷] و غیره القا پرکاری تیروئیدی توسط T3 ویا 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.

i -Triiodothyronine
ii -Tetraiodothyronine
iii-Thyrotroph Adenoma
iv- Fisher 344
v- Estradiol Dipropionate
vi- Diethylstilbestrol

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

دوز دارو، حلال دارو، مدت زمان به کاربردن 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[۳۲])، ۵۰ [۴۱] 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 [۲۱،۴۵] و ۳ روز[۴۶])، ۲۰۰ میکروگرم (به مدت ۴ روز[۴۷])، ۳۰ میکروگرم (به مدت ۴-۳ 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 ۰/۰۱ میلی-مولار (برای تزریق ۷ میکروگرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن)[۵۳] حل شده و به صورت تزریق داخل صفاقی استفاده شود.[۳۲،۳۸،۳۹،۴۱،۴۳،۴۷-۵۲] T3 به صورت تزریق زیرجلدی[۲۱،۴۲،۴۴-۴۶] نیز مورد استفاده واقع شده است.

T4 با دوز ۱۰۰ میکروگرم (به مدت ۱۴ [۵۴] و ۱۰ روز[۵۵])، 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[۴۱،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 میلی گرم در لیتر به مدت ۸ هفته پرکاری تیروئیدی شدید[i] را ایجاد می‌کند. T4 با دوز ۲۵ میکروگرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به مدت ۱۴ روز سبب ایجاد پرکاری تیروئیدی متوسط[ii] می‌شود.[۵۸] T4 به صورت زیر جلدی،[۵۸،۵۹،۶۱] تزریق داخل صفاقی[۲۲،۳۳،۶۲،۶۳،۵۵-۵۷] عضلانی،[۶۰] آب آشامیدنی[۴۱،۶۵-۶۷] 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 جوندگان[iii] که محتوی ۳ میلی‌گرم از تیروکسین (T4) و یک میلی گرم T3 در هر کیلوگرم می‌باشد در مدت ۴ هفته القا شده است.[۷۰] این دوزاژ 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 ۳- ۰/۰۵٪ از حاملگی‌ها رخ می دهد 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

i -Sever Hyperthyroidism
ii-Moderate Hyperthyroidism

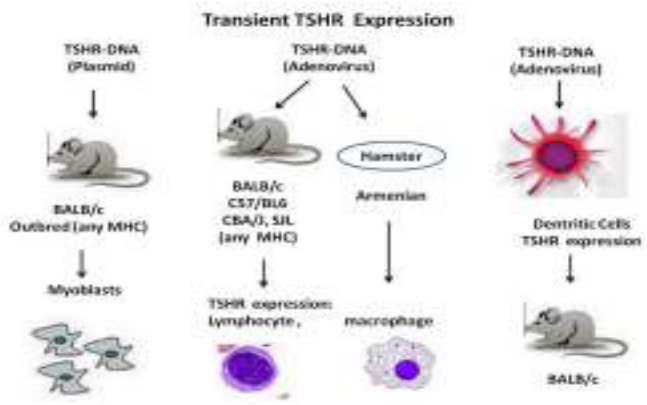
iii - Harlan Teklad
iv -Maternal Hyperthyroidism
v-Levothyroxine

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

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 جفت گیری تا روز ۲۱ بارداری به صورت تزریق زیرجلدی صورت گرفته است.[۸۴]

القای ژنتیکی پرکاری تیروئیدی

با استفاده از موش‌های تراریخته[i] TSAb[ii] مشتق شده از از بیمار در سلول‌های B بیان می‌شود. بیان TSAb انسانی در موش منجر به تظاهرات مختلف پرکاری تیروئید از جمله افزایش سطح تیروکسین همراه با کاهش سطح TSH، افزایش جذب تیروئیدی تکنتیوم پرتکنتات، 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 وسیله‌ی تزریق سلول‌های زنده (سلول‌های حرفه‌ای و یا غیر حرفه‌ای عرضه کننده‌ی آنتی ژن) بیان کننده‌ی گیرنده‌ی تیروتروپین نوترکیب و یا به وسیله‌ی تلقیح DNA با cDNA ی 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 وسیله‌ی تزریق سلول‌های ترانسفکت شده دارای TSHR به طور همزمان بیان کننده‌ی MHCII[iii] [۸۷] و دیگری ایمن‌سازی ژنتیکی به وسیله cDNA ی TSHR،[۸۸] اگرچه این موش‌های ایمن شده بعضی فنوتیپ‌های مرتبط با پرکاری تیروئید را نشان دادند ولی پاسخ‌ها موقتی بودند (شکل ۱).



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

تزریق داخل عضله‌ای DNA پلاسمید کدکننده‌ی گیرنده‌ی تیروتروپین انسانی علایم بیماری گریوز را در موش‌های outbred نشان می‌دهد، اما در مطالعه‌ای مشخص گردید تزریق داخل جلدی[iv] DNAی TSHR می‌تواند پرکاری تیروئیدی را در موش‌ها القا نماید، اما در موش‌هایی که یک تزریق همزمان از پلاسمیدهای تولید کننده‌ی TSHR و IL-2[v] یا IL-4 داشتند، تولید TSAbs و شواهدی از پرکاری تیروئیدی وجود نداشت. به عبارت دیگر، تزریق همزمان پلاسمیدهای DNA رمز کننده‌ی TSHR و IL-12 به طور معنی‌دار توسعه‌ی بیماری گریوز را افزایش نمی‌دهد. از آنجا که درصد کمی از حیوانات تیروتوکسیک شدند، یافته‌های این بررسی نشان داد ارایه‌ی همزمان DNA ی TSHR انسانی می‌تواند تحمل را شکسته و بیماری گریوز را در موش‌های inbred نشان دهد.[۸۹] هم‌چنین، نشان داده شد تجویز خوراکی لیپوپلی‌ساکارید (LPS[vi]) به موش‌های TSAb-Tg[vii] سبب ایجاد وضعیت پرکاری تیروئیدی در موش‌های تراریخته‌ی تولید کننده‌ی 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

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

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

و B تولیدکننده‌ی TSAb در موش‌های تراریخته را فعال می‌نماید.[۳۰] 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، روش-های 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) اندازه گیری سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی: در این روش هورمون‌های تیروئیدی اندازه‌گیری می‌شوند که در پرکاری تیروئیدی افزایش معنی-داری را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد.[۴۱،۶۸] (۳) بررسی الگوها و تغییرات رفتاری در حیوان: مشابه با انسان، موش-های پرکاری تیروئید وضعیت ازدیاد سوخت و ساز مشخص با کاهش وزن بدن، برخلاف پرخوری مشخص، و هم‌چنین پردردی ، افزایش رفتار اکتشافی و حرکت، عصبانیت، تاکی-کاردی، بیش فعالی 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 سیترات سنتتاز در عضله سولئوس): سیترات سنتتاز یکی از آنزیم-های تنظیمی کلیدی در مسیر متابولیک تولید انرژی می‌باشد که ادغام اگزالواستات و استیل کوانزیم A را برای تشکیل سیترات در چرخه‌ی تری‌کربوکسیلیک اسید کاتالیز می‌نماید. این آنزیم به عنوان شاخص متابولیک در سنجش ظرفیت اکسیداتیو و تنفسی استفاده می‌شود. برای تایید پرکاری تیروئیدی در سطح سلولی اندازه گیری آنزیم سیترات سنتتاز (آنزیم چرخه کربس) صورت می‌گیرد که در این گروه افزایش فعالیت این آنزیم دیده می‌شود.[۳۲،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.[۹۳] (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 مدل-های 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.

References

1. American Association of Pathologists. A workshop on needs for new animal models of human disease. Am J Pathol 1980; 101: Sl-266.
2. ILAR Symposium. The Future of Animals, Cells, Models, and Systems in Research, Development, Education, and Testing. Washington, De: National Academy of Sciences, 1977.
3. American Medical Association. Use of Animals in Biomedical Research: The Challenge and Response. Chicago: American Medical Association, 1989.
4. Azizi F, Clinical Research Methods. 2nd ed. Kosar saheb press; 2008.
5. 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
6. Lieschke GJ, Currie PD. Animal models of human disease: zebrafish swim into view. Nat Rev Genet 2007; 8: 353-67.
7. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull 2011; 99: 39-51.
8. 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.
9. Di Liegro I. Thyroid hormones and the central nervous system of mammals (Review). Mol Med Rep 2008; 1: 279-95.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

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 antioxidant 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: currentconcepts 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, Furuhama 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 investingations. 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 Síbio 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

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-thyroxin 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, Malliopoulou 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, Chainy 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, Enzveiler 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. Branvold 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

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, Denef 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 glucoregulatory 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

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 hormons (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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]