

ФАРМАКОЛОГИЧНИ И МЕТАБОЛИТНИ ЕФЕКТИ НА ТИРОНАМИНИТЕ

Д. Гавраилова

Факултет „Обществено здраве“, Медицински университет – София

PHARMACOLOGICAL AND METABOLIC EFFECTS OF THYRONAMINES

D. Gavrailova

Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

Резюме: Тиронамините са биологично активни метаболити на тиреоидните хормони, които могат да играят роля в модуляцията на ефектите на тиреоидните хормони или да действат като ендогенни регулатори на други обменни процеси. Получени са данни за това, че йодирианият 3-йодтиронамин – T_3AM (в по-малка степен нейодирианият тиронамин – T_4AM), оказват влияние на сърдечно-съдовата и централната нервна система, а също и на обмяната на веществата.

Ключови думи: тиронамини, нейодиран тиронамин (T_4AM), йодиран 3-йодтиронамин (T_3AM), синтез, фармакологични ефекти, метаболитни ефекти, рецептор-свързан G-протеин (GPCR), двойноенергийна абсорбциометрия (DEXA)

Адрес за кореспонденция: Д-р Даниела Гавраилова, Факултет „Обществено здраве“, МУ, 1527 София, ул. „Бяло море“ 8, тел.: 02 9432-219

Summary: Thyronamines are biologically active metabolites of thyroid hormones that may play a role in the modulation of the effects of thyroid hormones or may function as endogenous regulators of other metabolic processes. It has been found that 3-iodothyronamine – (T_3AM) and to a lesser extent non-iodothyronamine (T_4AM) have influence on the cardiovascular and central nervous system, as well as on metabolism.

Key words: thyronamines, non-iodothyronamine (T_4AM), 3-iodothyronamine (T_3AM), synthesis, pharmacological effects, metabolic effects, G protein-coupled receptor (GPCR), dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)

Address for correspondence: Daniela Gavrailova, MD, Faculty of Public Health, Medical University, 8 Byalo more st., 1527 Sofia, tel.: 02 9432-219

Тиронините – тиреоидните хормони тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), произхождат от аминокиселината тирозин и подобно на други аминокиселини могат да бъдат подложени на декарбоксилиране и в различна степен на дейодиране. Това води до формирането на един нов клас ендогенни съединения – тиронамини [18, 25, 29], които, както Scanlan и съавт. [32] доказват през 2004 г., имат изразени хипометаболитни ефекти.

РАННИ ПРОУЧВАНИЯ

Интересът към тиронамините възниква за първи път през 60-те години. През 1966 г. Вuu Noi и съавт. [5] са използвали нейодиран тиронамин (T_4AM) за изучаване влиянието на тези съединения върху гладката мускулатура на тънкото черво на заек, дванадесетопръстника на морско свинче и матката на плъхове. T_4AM и предизвиквал обратима

релаксация, която е потискала хистаминергичните и серотонинергичните ефекти. Освен това T_0AM е оказвал антагонистично на окситоцина действие върху маточната мускулатура на плъхове. В следващи изследвания същите автори демонстрират, че T_0AM предизвиква дозозависимо повишение на силата на сърдечните съкращения, без да оказва значителен ефект върху артериалното налягане, което е позволило този ефект да бъде наречен „чисто положителен инотропен ефект“ [6]. В проучвания на Boissier и сътр. [3] също е било показано, че тиронамините (T_0AM) обуславят дозозависимо повишение на силата на сърдечните съкращения. Освен това е нараствал сърдечният дебит и функцията на лявата камера, без да се променя честотата на сърдечните съкращения. Било е изказано предположение, че тези ефекти на тиронамините са опосредствани от отделянето на ендогенни катехоламини и тяхното въздействие на бета-адренорецепторите.

Тези проучвания доказват, че тиронамините (най-малко T_0AM) имат бърз ефект върху работата на сърцето, за кратко време, което е необходимо за развитието на транскрипционните ефекти на тиреоидните хормони – предполагаемите предшественици на тези съединения. През 1974 г. Dratman [14] описва механизма на действие на тироксина и предполага, че неговите метаболити оказват транзитен бърз ефект, сходен с този на биогенните амини, които са близки по структура с него. Въпреки тези ранни теории убедителни данни за съществуването на ендогенни тиронамини са получени едва в началото на 2000 г.

През 2004 г. Scanlan и колегите му за първи път показват, че тиронамините са ендогенни съединения при гризачи и при хора [32, 33]. Хормоните на щитовидната жлеза – T_3 и T_4 , са сходни по структура с ароматните аминокиселини, които се декарбоксилират от аминокиселин-декарбоксилазата, в резултат на което се образуват биогенни амини, като серотонин и допамин [32, 33]. Това води до идеята, че ендогенните тиронамини могат да бъдат продукти на декарбоксилирането на тиреоидните хормони, както и че G-протеинът, свързан с рецепторите (GPCR) на серотонин и допамин, може да опосредства ефектите на тиронамините [29, 32].

Проучвания са доказали, че някои тиронамини могат специфично да се свързват с trace amine-associated receptors (TAAR) [32, 37]. Най-голям интерес са предизвикали два тиронамина – йодиран 3-йодтиронамин (T_1AM) и нейодиран тиронамин (T_0AM). По силата на въздействие върху TAAR₁, T_1AM се е оказал аналогичен по сила на други биогенни амини. В контролни изследвания нито T_1AM ,

нито T_0AM са проявявали афинитет към ядрените рецептори на тиреоидните хормони (TR α и TR β), което свидетелства за различен механизъм на действие на тези съединения.

Намерени са данни, че тиронамините могат да въздействат и по други сигнални пътища. Regard и съавт. [31] демонстрират, че T_1AM въздействат на αAM -адренергичните рецептори на бета-клетките на панкреаса и специфично се свързват с тях, в резултат на което се развива хипергликемия и хипоинсулинемия. При мишки, лишени от αAM -адренергични рецептори, не се развива T_1AM индуцирана хипергликемия, което свидетелства за това, че тези физиологични ефекти на T_1AM са опосредствани от адренергичния сигнален път.

Предполага се, че тиронамините модулират функцията и на други невротрансмитери. Snead и сътр. са показали, че тиронамините действат като специфични инхибитори на обратното захващане на транспортерите на допамин и норепинефрин, както и като инхибитори на залавянето на моноамини в синаптичните везикули [34].

Въпреки че T_1AM не се свързва с ядрените рецептори на тиреоидните хормони [32], има основание да се предполага, че те се транспортират вътре в клетките. Ianculescu и сътр. са описали транспортен механизъм, специфичен за тиронамините, който се отличава от този на тиреоидните хормони и класическите ароматни невротрансмитери [20]. Засега в преки изследвания не е установен транспортът на тиронамините.

ПРЕДПОЛАГАЕМ ПЪТ НА СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗЪМ НА ТИРОНАМИНИТЕ

Въпреки че пътят на биосинтез на тиронамините предстои да бъде определен, засега се смята, че това става от тиронините по пътя на декарбоксилирането и дейодирането [27]. Установена е специфичност на дейодиназите по отношение на отделните тиронамини [28].

Има няколко потенциални пътя на биосинтез на ендогенния T_1AM . Тироксинът (T_4) се синтезира в щитовидната жлеза и може да се конвертира до обратен T_3 (oT_3) с помощта на дейодиназа тип 3. На свой ред T_3 може да се декарбоксилира с образуване на обратен трийодтиронамин (T_3AM), който впоследствие се дейодира от дейодинази тип 1 или 2 с образуване на 3,3'-дийодтиронамин (T_2AM), а впоследствие, с помощта на дейодиназа тип 1-до 3-йодтиронамин (T_1AM). Алтернативен вариант може да бъде изходно декарбоксилиране, водещо до образуване на T_4 -амин (T_4AM) с последващо дейодиране с помощта на дейодиназа тип 3 с образу-

ване на T_3AM и по-нататъшно превръщане, както е описано по-горе [1, 2, 19, 24].

Покрай дейодирането тиронините се подлагат и на други химични превръщания, което може би обезпечава моделирането на техните ефекти. В свои разработки Wu [36] и Moreno [26] обсъждат редица пътища на метаболизма и модификациите на ефектите на тироксина и те могат да бъдат: сулфатиране, глюкоруниране, дезаминиране, декарбоксилиране. На сходни промени могат да се подлагат и тиронамините. Pietsch [30] показва, че чернодробната сулфотрансфераза 1A3 (SULT1A3) е специфична по отношение на T_0AM , T_1AM и T_3AM . Освен това е установено, че SULT1A3 е първично активна по отношение на T_3AM , тогава когато другите сулфотрансферази са минимално специфични по отношение на тиронамините. Дезаминирането превръща тиронамините в техните функционални метаболити – 3,3',5,5'-тетрайодтирооцетна киселина (тетрак) и 3,3',5-трийодтирооцетна киселина (триак) [36]. Това е още един път на метаболизация на тиронамините. В клетъчни и тъканни екстракти е показано, че T_1AM и T_3AM се подлагат на дезаминиране, в резултат на което се образуват йодтирооцетни киселини [35].

ФАРМАКОЛОГИЧНИ ЕФЕКТИ НА ТИРОНАМИНИТЕ

Тиронините оказват изразени ефекти върху сърдечно-съдовата система. Те включват повишена сърдечна честота и съкратимост на миокарда, които са резултат както на класическите ядрени рецепторни механизми, така и на негеномните ефекти на тиреоидните хормони [10, 11]. Тези, по правило бързи, ефекти имат няколко механизма, включващи пряко въздействие върху мембранните рецептори.

Предполага се, че тиронамините могат да модифицират сърдечните ефекти на тиреоидните хормони, в частност, те могат локално да се синтезират и разрушават в тъканите на миокарда [38]. В съответствие с тази хипотеза интраоперативното въвеждане на T_1AM води до бързо, дозозависимо понижаване на сърдечната честота, а във функциониращ сърдечен препарат *ex vivo* T_1AM обуславя понижаване на сърдечния дебит и систолното налягане в аортата [32]. T_0AM също води до намаляване на сърдечния дебит, при това не предизвиква положителен инотропен ефект [3, 5, 6, 7].

Първоначално се е предполагало, че тиронамините действат чрез рецепторите от семейство TAAR. Някои от членовете на семейство TAAR са експресирани в сърцето и определени амини (окто-

памин, фенилетиламин, триптамин, T_0AM и T_1AM) оказват дозозависимо намаление на сърдечния дебит в изолиран препарат от сърце на плъх. Този ефект е бил най-изразен за T_1AM и T_0AM , като техните ефекти са опосредствани не от TAAR₁ или TAAR₄, а от други членове на семейство TAAR, които са по-специфични за миокарда [16]. При въвеждане на T_1AM в живи плъхове е намерено бързо дозозависимо намаление на сърдечния дебит, което не се е получавало при въвеждане на T_3 . Сistolното налягане и сърдечната честота също са се понижавали при въвеждане на T_1AM [8], което потвърждава отрицателния инотропен и хронотропен ефект на T_1AM , който се развива бързо и обратимо. Тези ефекти са противоположни както на класическите геномни, така на негеномните ефекти на тиреоидните хормони, което позволява да се предположи модел, в съответствие с който T_1AM модулира влиянието на тиреоидните хормони върху сърцето.

T_1AM има отрицателен инотропен ефект, който се развива преди каквото и да е намаление на консумацията на кислород и глюкоза от миокарда [8, 17]. В кардиомиоцитите този отрицателен инотропен ефект на T_1AM се изразява в снижаване на съкращението на клетките, което хипотетично предполага неговата връзка с намалението на вътреклетъчния калциев запас. В противоположност на това се предполага, че отрицателният хронотропен ефект на T_1AM е опосредстван от удължаване на потенциала на действие, което може да се обясни с влиянието на T_1AM върху специфичните калиеви канали в кардиомиоцитите [9, 17].

Съществува хипотеза, че ендогенният T_1AM физиологично действа в хомеостатична взаимовръзка с тиреоидните хормони, моделирайки ефектите им върху сърцето.

МЕТАБОЛИТНИ ЕФЕКТИ НА ТИРОНАМИНИТЕ

Освен върху сърцето T_1AM оказва съществен ефект и върху обмяната на веществата. Еднократното интраперитонеално въвеждане на T_1AM при мишки и хамстери [4, 32] води до бързо, дозозависимо понижаване на телесната температура и нивото на тяхната активност. След инжекцията базалната телесна температура, както и нивото на активност на животните, се понижава с около 20% за 1-2 h и се възвръща към нормата след 6-8 h [32]. Максимално понижаване на температурата без развитие на странични ефекти се е получило при въвеждане на 50 mg/kg т.м., при това ефектът от въвеждането на T_1AM е бил значително по-изразен в сравнение с T_0AM (по-изразено понижаване, по-го-

ляма продължителност) [32]. Този феномен в началото е демонстриран върху мишки, а после и върху хамстери, които се използват за модел на състояние на временна хибернация [4]. Тези животни по време на вцепеняване изпадат в хипометаболитно състояние, в резултат на което се понижават базалната телесна температура, сърдечната честота, обемът на кислородна консумация, който отразява общото понижаване на нивото на метаболизма и промяната на неговата посока преимуществено към въглехидратите или мазнините. Инжектирането на T_1AM в хамстери води до бързо транзиторно изменение на респираторния коефициент (RQ) от 1,0 (първично въглехидратен метаболизъм) на 0,7 (преимуществено мастен метаболизъм), което свидетелства за изменение на утилизацията на субстрата, сходно със състоянието на хибернация при животните.

Освен това след въвеждане на T_1AM едновременно настъпва намаляване на телесната маса с постепенното ѝ възвръщане към изходното ниво в продължение на няколко дни. С помощта на двойноенергийна абсорбциометрия (DEXA) е показано, че това настъпва за сметка на намаление на обема на мастната тъкан, без изменение на общата телесна маса, като промените в телесната структура са подобни на тези в състояние на хибернация [4]. Сходството в изменението на обмяната на веществата и телесния състав, произтичащо при въвеждането на T_1AM , с измененията, произтичащи по време на хибернация, позволява да се предположи, че T_1AM е физиологичен тригер (отключващ механизъм) при тези състояния. Regard и съавт. [31] установяват, че T_1AM оказва съществено влияние и на обмяната на глюкозата. Интраперитонеалното въвеждане на 50 mg/kg т.м. T_1AM е довело до увеличение на гликемията и намаление на инсулиновите нива. По време този ефект се е развивал така, както и другите ефекти на T_1AM (хипонатриемия, снижение на сърдечния дебит) – достигал е максимума си 2 h след инжекцията с постепенно прекратяване на ефекта след 8 h. Освен това е наблюдавано едновременно повишение на нивото на глюкогона, което предполага увеличение на чернодробната глюкозна продукция като механизъм за развитието на хипергликемия [31].

При по-нататъшно изучаване влиянието на T_1AM върху въглехидратната обмяна и инсулиновата продукция Klievegik и съавт. [22] установяват, че интрацеребралното въвеждане на T_1AM и другите тиронамини оказва аналогични ефекти, както и интраперитонеалното въвеждане, с повишаване нивото на глюкозата и нивото на глюкогона, в съчетание с намаляване на нивото на инсулина. T_0AM

оказва по-малко изразен ефект върху обмяната на веществата.

На основание на експериментални данни е формулирана съвременна теория, според която многото ефекти на T_1AM са опосредствани от централни механизми [23]. Пример за централната опосредстваност на ефектите на T_1AM е представен в изследванията на Dhillo и съавт. [12], при които малки дози T_1AM са предизвикали орексигенен ефект, най-вероятно чрез аркуатното хипоталамично ядро. Интраперитонеалното въвеждане на T_1AM е довело до увеличен прием на храна, при това в такава доза (4 pmol/kg т.м.), която не е водила до изменение на основната обмяна и физическата активност. Както интравентрикуларното въвеждане на T_1AM , така и неговото въвеждане в аркуатното ядро се съпровождат с увеличаване обема на приеманата храна, което позволява да се предположи централен механизъм на орексигенния ефект, при това не е намерена зависимост от дозата на T_1AM .

ПОТЕНЦИАЛНО КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

Доколкото T_1AM влияе на мобилизацията на калций и йонните канали, той е изучаван в миши модели за исхемия на миокарда и инсулт. В работите на Frascarelli и съавт. [15] е установен пряк кардиопротективен ефект на T_1AM , който не е бил свързан с хипотермичното действие. Аналогично, на миши модел на инсулт е показано, че T_1AM има невропротективен ефект даже когато се назначава 1 h след развитието на инсулта [13]. В противовес на това, протективен ефект на T_1AM не е бил намерен в първична култура на миши мозъчни кортикални клетки, когато е изключен хипотермичният ефект на T_1AM . Интересно е, че кардиопротективният ефект е пряк, а невропротективният – вероятно вторичен по отношение на хипотермичния [13, 15].

По такъв начин тиронамините в перспектива могат да се развиват като кардио- и невропротективни препарати. Дълбоките метаболитни промени, които предизвикват T_1AM , а именно изменение в утилизацията на субстрата, регулация на телесната маса и въглехидратната обмяна, в перспектива могат да бъдат използвани за лечение на затлъстяването.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Във всички публикувани изследвания T_1AM се използва във фармакологични дози, във връзка с което ролята на ендогенния T_1AM остава неизяснена.

Хипометаболитните ефекти на T_1AM , които са сходни с измененията, настъпващи при животните

при вцепенение и зимен сън, могат да бъдат използвани за ограничаване уврежданията на тъканите при исхемия. Тиронамините също могат да бъдат използвани за регулиране дейността на сърцето с тиреоидни хормони за сметка на локално модулиране на ефекта на последните и опосредствано чрез други невротрансмитери. Необходимо е да бъдат направени нови изследвания за изучаване потенциалната роля на T₁AM в развитие на затлъстяването. В перспектива тиронамините биха могли да бъдат полезни при лечението на социалнозначими заболявания като мозъчносъдова болест, исхемична болест на сърцето, затлъстяване и др.

Библиография

- Bianco, A. C. et P. R. Larsen. Cellular and structural biology of the deiodinases. – *Thyroid*, **15**, 2005, № 8, 777-786.
- Bianco, A. C. et B. W. Kim. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. – *J. Clin. Invest.*, **116**, 2006, № 10, 2571-2579.
- Boissier, J. R. et al. Differential inotropic--chronotropic action of thyronamine. – *Eur. J. Pharmacol.*, **22**, 1973, № 2, 141-149.
- Braulke, L. J. et al. 3-Iodothyronamine: a novel hormone controlling the balance between glucose and lipid utilisation. – *J. Comp. Physiol.*, **178**, 2008, № 2, 167-177.
- Buu Hoi, N. P., C. Pham Huu et L. Petit. Some biological effects of thyronamine. – *Med. Pharmacol. Exp. Int. J. Exp. Med.*, **15**, 1966, № 1, 17-23.
- Buu Hoi, N. P., C. Pham Huu et L. Petit. Thyronamine, a new substance with longacting positive inotropic effect. – *Pharmacolog.*, **2**, 1969, № 5, 281-287.
- Cote, P., R. A. Polumbo et D. C. Harrison. Thyronamine, a new inotropic agent: its cardiovascular effects and mechanism of action. – *Cardiovasc. Res.*, **8**, 1974, № 6, 721-730.
- Chiellini, G. et al. Cardiac effects of 3-iodothyronamine: a new aminergic system modulating cardiac function. – *FASEB J.*, **21**, 2007, № 7, 1597-1608.
- Chiellini, G. et al. 3-Iodothyronamine (T1AM) induces variation in phosphorylation pattern of tyrosine residues in rat heart. – *J. Molec. Cell. Cardiol.* [Abstract], **44**, 2008, № 7, 73-74.
- Davis, P. J., J. L. Leonard et F. B. Davis. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. – *Front. Neuroendocrinol.*, **29**, 2008, № 2, 211-218.
- Davis, P. J. et F. B. Davis. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. – *Thyroid*, **12**, 2002, № 6, 459-466.
- Dhillo, W. S. et al. The thyroid hormone derivative 3-iodothyronamine increases food intake in rodents. – *Diabetes Obes. Metab.*, **11**, 2009, № 3, 251-260.
- Doyle, K. P. et al. Novel thyroxine derivatives, thyronamine and 3-iodothyronamine, induce transient hypothermia and marked neuroprotection against stroke injury. – *Stroke*, **38**, 2007, № 9, 2569-2576.
- Dratman, M. B. On the mechanism of action of thyroxine, an amino acid analog of tyrosine. – *J. Theor. Biol.*, **46**, 1974, № 1, 255-270.
- Frascarelli, S. et al. Cardioprotection by 3-iodothyronamine, a new endogenous chemical messenger. – *J. Molec. Cell. Cardiol.* [Abstract], **44**, 2008, № 7, 73.
- Frascarelli, S. et al. Cardiac effects of trace amines: pharmacological characterization of trace amine-associated receptors. – *Eur. J. Pharmacol.*, **587**, 2008, № 1-3, 231-236.
- Ghelardoni, S. et al. Modulation of Cardiac Ionic Homeostasis by 3-Iodothyronamine. – *J. Cell. Mol. Med.*, **13**, 2009, № 9b, 3082-3090.
- Han, S. Y. et al. Synthesis of side chain-modified iodothyronines. – *Int. J. Pept. Protein Res.*, **30**, 1987, № 5, 652-661.
- Huang, S. A. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. – *Thyroid*, **15**, 2005, № 8, 875-881.
- Ianculescu, A. G., K. M. Giacomini et T. S. Scanlan. Identification and characterization of 3-iodothyronamine intracellular transport. – *Endocrinology*, **150**, 2009, № 4, 1991-1999.
- Yen, P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. – *Physiol. Rev.*, **81**, 2001, № 3, 1097-1142.
- Klieverik, L. P. et al. Central effects of thyronamines on glucose metabolism in rats. – *J. Endocrinol.*, **201**, 2009, № 3, 377-386.
- Klieverik, L. P. et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. – *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **106**, 2009, № 14, 5966-5971.
- Kuiper, G. G. et al. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. – *Thyroid*, **15**, 2005, № 8, 787-798.
- Meyer, T. et R. D. Hesch. Triiodothyronamine - α betaadren-ergic metabolite of triiodothyronine? – *Horm. Metab. Res.*, **15**, 1983, № 12, 602-606.
- Moreno, M. et al. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives. – *Thyroid*, **18**, 2008, № 2, 239-253.
- Piehl, S. et al. Thyronamines are isozyme-specific substrates of deiodinases. – *Endocrinology*, **149**, 2008, № 6, 3037-3045.
- Piehl, S. et al. Development of a validated liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the distinction of thyronine and thyronamine constitutional isomers and for the identification of new deio-dinase substrates. – *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.*, **22**, 2008, № 20, 3286-3296.
- Piehl, S. et al. Thyronamines--past, present, and future. – *Endocr. Rev.*, **32**, 2011, 64-80.
- Pietsch, C. A., T. S. Scanlan et R. J. Anderson. Thyronamines are substrates for human liver sulfotransferases. – *Endocrinology*, **148**, 2007, № 4, 1921-1927.
- Regard, J. B. et al. Probing cell type-specific functions of Gi in vivo identifies GPCR regulators of insulin secretion. – *J. Clin. Invest.*, **117**, 2007, № 12, 4034-4043.
- Scanlan, T. S. et al. 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. – *Nat. Med.*, **10**, 2004, № 6, 638-642.
- Scanlan, T. S. Minireview: 3-Iodothyronamine (T1AM): a new player on the thyroid endocrine team? – *Endocrinology*, **150**, 2009, № 3, 1108-1111.
- Snead, A. N. et al. Thyronamines inhibit plasma membrane and vesicular monoamine transport. – *ACS Chem. Biol.*, **15**, 2007, № 6, 390-398.
- Wood, W. J. et al. Iodothyronamines are oxidatively deaminated to iodothyroacetic acids in vivo. – *Chembiochem.*, **26**, 2009, № 2, 361-365.
- Wu, S. Y. et al. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. – *Thyroid*, **15**, 2005, № 8, 943-958.
- Zucchi, R. et al. Trace amine-associated receptors and their ligands. – *Br. J. Pharmacol.*, **149**, 2006, № 8, 967-978.
- Zucchi, R., S. Ghelardoni et G. Chiellini. Cardiac effects of thyronamines. – *Heart Fail. Rev.*, **15**, 2010, № 2, 171-176.